(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021 년 2 월 11 일 (11.02.2021)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2021/025448 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 211/14 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
C07D 213/36 (2006.01) *A61K 8/49* (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/010304

(22) 국제출원일: 2020 년 8 월 5 일 (05.08.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0095130 2019 년 8 월 5 일 (05.08.2019) KR

(71) 출원인: 리퓨어생명과학 주식회사 (**REFURE LIFE SCIENCE INC.**) [KR/KR]; 03722 서울시 서대문구 연세로 50, B187L호 (신촌동, 연세대학교 공학관), Seoul (KR).

(72) 발명자: 윤호근 (**YOON, Ho Geun**); 10450 경기도 고양시 일산동구 강송로 33, 103-2808, Gyeonggi-do (KR). 손명현 (**SOHN, Myung Hyun**); 06288 서울시 강남구 삼성로 150, 206-1201, Seoul (KR). 박수연 (**PARK, Soo Yeon**); 13469 경기도 성남시 분당구 판교원로 46, 1202-803, Gyeonggi-do (KR). 홍정연 (**HONG, Jung Yeon**); 10446 경기도 고양시 일산동구 백석로72번길 44, 3층(백석동), Gyeonggi-do (KR). 이수연 (**LEE, Soo Yeon**); 06695 서울시 서초구 효령로28길 16, 501호(방배동), Seoul (KR). 권영주 (**KWON, Youngjoo**); 03709 서울시 서대문구 수색로 100, 212-902, Seoul (KR). 나영화 (**NA, Younghwa**); 03709 서울시 서대문구 수색로 100, 212-902, Seoul (KR). 황수연 (**HWANG, Soo-Yeon**); 04129 서울시 마포구 마포대로 195, 212-1501, Seoul (KR). 신재호 (**SHIN, Jae-ho**); 39813 경상북도 칠곡군 북삼읍 금오대로8길 34-8 우원빌라 105-201, Gyeongsangbuk-do (KR).

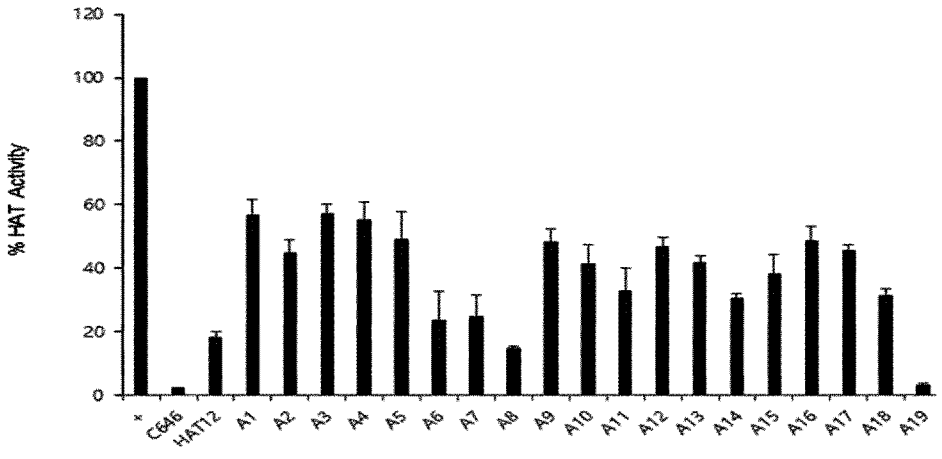
(74) 대리인: 이재영 (**LEE, Jae Young**); 06151 서울시 강남구 테헤란로43길 14, 청수빌딩 7층, Seoul (KR).

(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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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,

(54) **Title:** NOVEL COMPOUND FOR INHIBITING HISTONE ACETYLTRANSFERASE P300 AND ANTIFIBROTIC COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) **발명의 명칭:** 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 P300 억제용 신규 화합물 및 이를 포함하는 항섬유화 조성물



(57) **Abstract:** The present invention relates to a novel compound that enables formation of an additional hydrogen bond with a specific amino acid position in histone acetyltransferase (HAT) p300 through the structural analysis of the HAT p300. The novel compound of the present invention has a significantly excellent inhibitory effect on the activity of HAT p300 and can be used very effectively in the prevention, amelioration or treatment of diseases associated with the activation of HAT p300, such as fibrosis.

(57) **요약서:** 본 발명은 히스톤 아세틸트렌스퍼라제(Histone acetyltransferase; HAT) p300 의 구조 분석을 통해, 상기 HAT p300의 특정 아미노산 위치와 추가적인 수소 결합이 가능하도록 하는 신규한 화합물에 관한 것으로서, 본 발명의 상기 신규한 화합물은 HAT p300 의 활성 억제 효과가 현저하게 뛰어나 HAT p300 의 활성화와 관련된 질환, 예를 들면 섬유증의 예방, 개선 또는 치료에 매우 효과적으로 사용될 수 있다.

WO 2021/025448 A1

[다음 쪽 계속]

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))

명세서

발명의 명칭: 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 P300 억제용 신규 화합물 및 이를 포함하는 항섬유화 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300(histone acetyltransferase p300) 억제용 신규 화합물; 상기 신규 화합물을 포함하는 항섬유화 조성물; 및 이의 다양한 용도에 관한 것이다.

배경기술

[2] 조직은 세포 외 매트릭스에 결합되어 있고, 혈관 네트워크에 의해 둘러싸여 있는 잘 정돈된 세포 군집을 포함한다. 섬유화(Fibrosis) 또는 섬유증은 다양한 조직의 구조 및 기능을 변화시키는 손상(Injury) 또는 염증에 따른 콜라겐 매트릭스의 비정상적인 축적이다. 섬유증의 경우, 그 발생 위치와는 무관하게, 정상 조직을 대체하는 콜라겐 매트릭스와 같은 섬유질 결합 조직의 과도한 축적이 대부분의 병인학적 요인에 해당한다. 신장, 간, 지방, 폐, 심장, 뼈 또는 골수, 및 피부 등에서 발생되는 진행성 섬유증은 사망 또는 고통의 주요한 요인이다.

[3] 상기 섬유증 중에서 특히, 폐에 발생되는 섬유증인 폐섬유증(Pulmonary fibrosis)은 폐 조직의 폐포 벽에 만성염증 세포들이 침투하면서 조직 섬유화를 유도하여 폐 조직의 심각한 구조적 변이를 일으키는 질환을 말한다. 어떠한 원인에 의해 일단 섬유화가 진행되면 폐 조직이 단단하게 굳고 폐포 벽이 두꺼워져 혈액에 의한 산소 공급량이 줄어들게 되고, 이에 따라 호흡이 어려워지게 된다. 현재 의학으로는 이미 섬유화가 진행된 폐 조직을 완전히 복구할 수 있는 치료 방법이 없어, 섬유화 진행 초기에 발견하거나 또는 폐 이식을 제외하면 대개 증상이 발병되고 3 ~ 5년 이후 환자가 결국 사망에 이르게 된다.

[4] 진행 초기에 발견된 폐섬유증의 치료 방법으로는 스테로이드(Steroid), 아자티오프린(Azathioprine), 사이클로포스파 마이드(Cyclophosphamide)와 같은 스테로이드계 약물을 이용한 치료 방법, 아세틸시스테인(Acetylcysteine)과 같은 항산화제를 이용한 치료 방법 및 사이토카인(Cytokine), IFN-γ(Interferon-γ)와 같은 성장인자 투여를 통한 치료 방법 등이 있다. 스테로이드계 약물 및 항산화제를 이용한 치료 방법들은 2000년도부터 지속적으로 연구 및 보고된 것은 많으나 아직까지 뚜렷한 약물 효능으로 입증된 것이 없는 상태이며, 장기간 투여 시 전신 부작용을 초래하거나, 내성이 생기는 부작용들을 초래하는 것으로 보고된 바 있다. 성장인자 투여를 통한 치료법은 최근 들어 많은 이목을 받고 있는 치료법으로서 폐섬유증에 중요한 인자로 알려진 TGF-β(Transforming growth factor-β)의 생산을 억제하는 '인터페론'을 이용한 비교적 근본적인 접근

방식의 치료법이다. 이러한 발병의 원인을 분석하여 치료하는 접근 방식 때문에 스테로이드계 약물 및 항산화제를 이용한 치료법에 비해 부작용이 적고, 효능이 우수하여 주사제 또는 에어로졸 방식과 같은 다양한 형태의 치료법들이 보고되어 있다. 하지만, 아직까지 폐섬유증의 정확한 발병 원인이 알려져 있지 않기 때문에 인터페론과 같은 단일성분에 의한 치료 효능은 일시적일 수 있고, 이는 일부 환자들에 대해서만 효능이 나타날 수 있으므로 지속적인 연구 및 임상시험이 필요하다.

[5] 이러한 필요성에 따라 전사작용에 직접적인 역할을 하는 전사인자를 비롯한 수많은 단백질의 기능을 조절하는 기작으로, 단백질을 구성하는 기본단위인 아미노산 중의 라이신(Lysine) 잔기를 조절하여 단백질의 발현 등과 같은 현상에 영향을 미치게 되는 히스톤 단백질의 아세틸화와 같은 단백질의 번역 후 변형과 관련된 성분에 대한 연구가 진행되고 있으나 아직까지 그 효과가 뛰어난 물질에 대한 연구가 미비한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명의 일 목적은 히스톤 아세틸트렌스퍼라제(Histone acetyltransferase; HAT) p300을 억제할 수 있는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[7] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 HAT p300을 억제하는 신규 화합물을 포함하여 HAT p300과 관련된 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

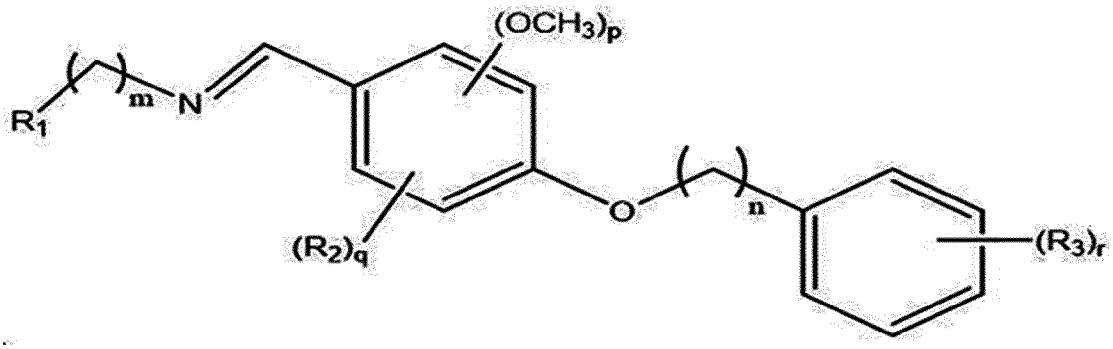
[8] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 HAT p300을 억제하는 신규 화합물을 사용하여 HAT p300과 관련된 질환의 예방, 개선 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[9] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[10] 본 발명의 일 구현 예에서는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[11] [화학식 1]

[12] 

[13] 상기 화학식 1에서,

[14] m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

[15] R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

[16] p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고;

[17] R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

[18] r은 0 내지 5의 정수이며;

[19] R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[20] 본 발명의 상기 “치환되거나”란, 다른 언급이 없으면, 수소가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴, 히드록시, 옥소 (=O), 할로(halo), 시아노 (-CN), 니트로 (-NO_2), -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_bR_c, -C(NR_a)NR_bR_c, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_bR_c, -OC(=NR_a)NR_bR_c, -OS(O)R_a, -OS($O)_2R_a$, -OS(O)NR_bR_c, -OS($O)_2NR_bR_c$, -NR_bR_c, -$NR_aC(O)R_d$, -$NR_aC(O)OR_d$, -$NR_aC(O)NR_bR_c$, -$NR_aC(=NR_d$)NR_bR_c, -$NR_aS(O)R_d$, -NR_a S($O)_2R_d$, -NR_a S(O)NR_bR_c, -$NR_aS(O)_2NR_bR_c$, -SR_a, -S(O)R_a, -S($O)_2R_a$, -S(O)NR_bR_c 및 -S($O)_2NR_bR_c$로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나로 치환된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여기서 R_a, R_b, R_c, 및 R_d는 각각 독립적으로 (1) 수소; (2) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, C_{6-14} 아릴, C_{7-15} 아랄킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이거나; (3) R_b 및 R_c는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있다. 바람직하게 상기 치환은 -C(O)OR_a이고, 여기서 상기 R_a는 수소 또는 C_{1-6} 알킬기, 더욱 바람직하게는 카르복실기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[21] 본 발명의 상기 “시클로알킬기”란, 다른 언급이 없으면, 탄소수 3 내지 40의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 비-방향족 탄화수소로부터 유래된 1가의 치환기를 의미한다. 이러한 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보닐(norbornyl), 아다만틴(adamantine) 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[22] 본 발명의 상기 “헤테로시클로알킬기”란, 다른 언급이 없으면, N, O, P 또는 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 고리원자가 C인 고리원자수 3 내지 20의 1가 모노시클릭 시스템을 의미한다. 상기 헤테로시클로알킬기 중 하나 이상의 수소 원자는 임의로 치환될 수 있다. 상기 헤테로시클로알킬기의 예로는 피롤리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 또는 피페라진 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[23] 본 발명의 상기 “아릴기”란, 다른 언급이 없으면, 융합 또는 비-융합된 하나 이상의 방향족 고리를 갖는, 탄소수 6 내지 14개의 모노- 또는 폴리-시클릭

카르보시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인데닐 및 안드라세닐 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[24] 본 발명의 상기 "헤테로아릴기"란, 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 14원의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오페닐, 퓨라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 나프토옥사졸릴 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌일, 벤조티오페닐, 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 퓨로피리디닐 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[25] 본 발명의 상기 "할로겐"이란, 다른 언급이 없는 경우 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[26] 본 발명의 상기 "알킬"이란, 직쇄 또는 분지쇄 포화 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 상기 알킬은 본 발명에 기재되는 하나 이 상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 알킬의 예는 이에 제한되지 않으나, 메틸, 에틸, 프로필 (모든 이성질체 형태를 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸 (모든 이성질체 형태를 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 (모든 이성질체 형태를 포함), 및 헥실 (모든 이성질체 형태를 포함)이 포함될 수 있다.

[27] 본 발명의 상기 "약학적으로 허용 가능한 염"은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.

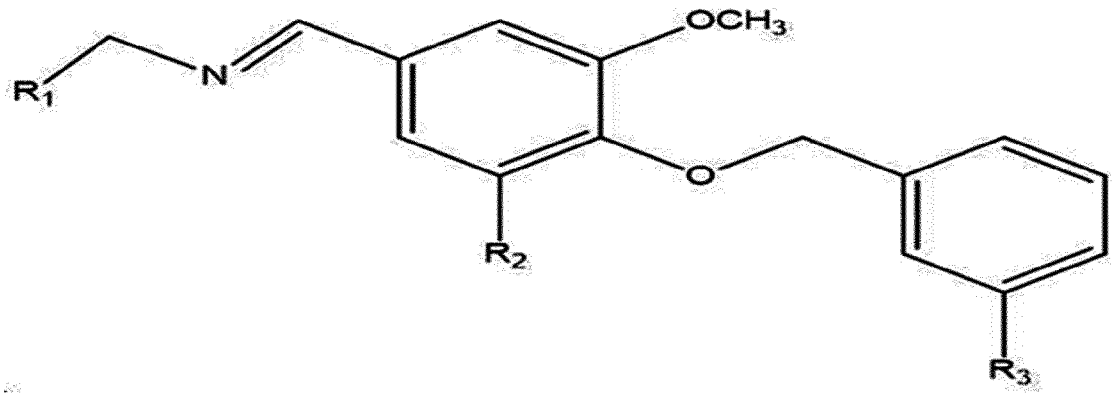
[28] 본 발명의 상기 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기 염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.

[29] 본 발명의 상기 염은 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 화학식 1의 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.

[30] 본 발명의 상기 "광학이성질체"는 비대칭 탄소중심을 가질 수 있으므로 R 또는 S 이성질체 또는 라세믹 화합물로서, 본 발명의 상기 화합물이 이룰 수 있는 모든 광학이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 모두 포함된다.

[31] 본 발명에서 상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[32] [화학식 2]

[33] 

[34] 상기 화학식 2에서,

[35] 각각의 R_1, R_2 및 R_3는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 동일하다.

[36] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수일 수 있다.

[37] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 R_1은 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기일 수 있고, 바람직하게는 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기; C_6~C_{10} 아릴기; 및 1 또는 2개의 S 원자를 포함하는 핵원자수 5 내지 10의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 치환기일 수 있고, 보다 바람직하게는 피페리디닐기, 피리디닐기, 페닐기 또는 티오페닐기일 수 있다.

[38] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 R_1의 치환기, 바람직하게는 상기 R_1의 C_6~C_{14} 아릴기는 적어도 1종의 -(COO(R_4))로 치환되거나 비치환될 수 있고; 상기 R_4는 수소 또는 C_1~C_4 알킬기이며, 바람직하게는 수소이고; 상기 R_4가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[39] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 p는 1 또는 2의 정수, 바람직하게는 1의 정수일 수 있다.

[40] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 q는 0 또는 1의 정수, 바람직하게는 1의 정수일 수 있다.

[41] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 r은 1 또는 2의 정수, 바람직하게는 1의 정수일 수 있다.

[42] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 R_3는 할로겐 또는 시아노기일 수 있다.

[43] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, 상기 R_3는 C_1~C_5 알킬카르보닐기 또는 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))일 수 있다.

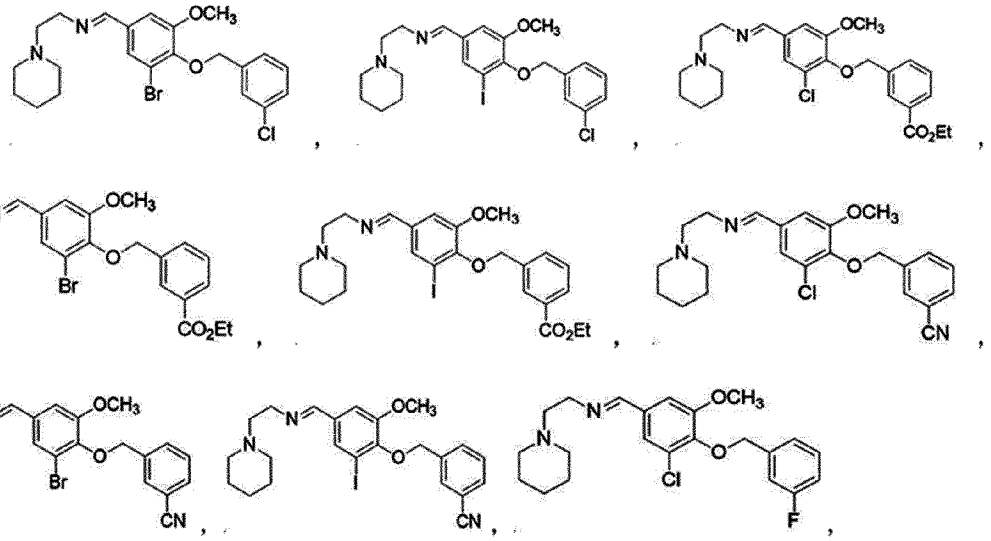
[44] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고; R_1은 치환 또는 비치환된 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며; p는 1 또는 2의 정수이고; q는 0 내지 2의 정수이며; R_2는 할로겐이고; R_3는 할로겐, 시아노기, C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기일 수 있다.

[45] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고; R_1은 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_8 아릴기 또는 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기이며; p는 1 또는 2의 정수이고; q는 0 내지 2의 정수이며; r은 1 또는 2의 정수이고; R_2는 할로겐이며; R_3는 C_1~C_5 알킬카르보닐기 또는 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))이고; 상기 R_1은 적어도 1종의 -(COO(R_4))로 치환되거나 비치환될 수 있으며; R_4는 수소 또는 C_1~C_4 알킬기이고, 상기 R_4가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

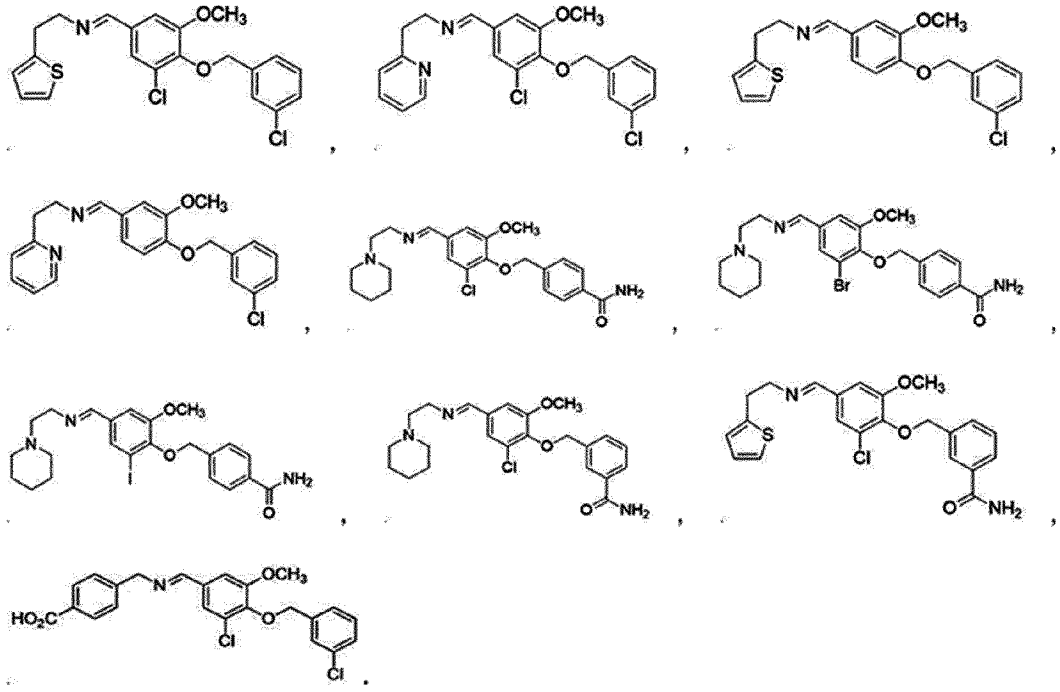
[46] 본 발명의 바람직한 일 실시예에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고; r은 1 또는 2의 정수이며; R_1은 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기 또는 C_6~C_8 아릴기 중에서 선택되는 치환기이고; R_2는 할로겐이고; R_3는 할로겐 또는 시아노기이며; 상기 R_1의 아릴기는 -(COO(R_4))로 치환되며; R_4는 수소 또는 C_1~C_4 알킬기일 수 있다.

[47] 본 발명의 상기 화합물은 아래의 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[48]

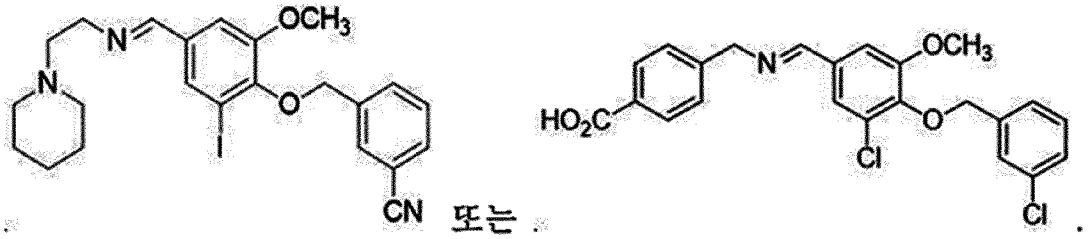


[49]



[50] 본 발명의 바람직한 일 실시 예에서, 상기 화합물은 아래의 화합물 중 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[51]



[52] 본 발명의 다른 구현 예에서는, 상기 화학식 1로 표시되는, 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 억제용 화합물을 제공한다.

[53] 본 발명의 상기 억제용 화합물에서, 상기 화합물, 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 등은 앞서 화합물에서 기재한 바와 동일하여 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위해 생략한다.

[54]

[55] 본 발명의 또 다른 구현 예에서는, 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[56] 본 발명의 상기 조성물은 약학 조성물; 식품 조성물; 또는 화장료 조성물로 사용될 수 있다.

[57] 본 발명의 상기 조성물은 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함한다. 이에, 본 발명의 상기 조성물은 HAT p300을 매우 효과적으로 억제하는 신규 화합물을 유효성분으로 포함하기

때문에, HAT p300이 증가되어 있는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환, 예를 들면 섬유증 환자의 예방, 개선 또는 치료 효과가 발휘되도록 할 수 있다.

[58] 본 발명의 상기 조성물에서, 유효성분에 해당하는 화합물에 대해서는 앞서 화합물에 기재한 바와 동일하여 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위해 생략한다.

[59] 본 발명의 상기 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환은 질환이 발생되지 않은 정상 대조군과 비교하여 히스톤 아세틸트렌스퍼라제의 발현 수준이 과도하게 증가되어 있거나, 그 활성이 과도하게 증가됨으로써 발생되는 모든 질환을 포함할 수 있다.

[60] 본 발명의 상기 “섬유증”은 섬유아세포에 의한 세포 외 기질의 비정상적인 생성, 축적 및 침착이 일어나는 질환으로, 다양한 조직의 구조 및 기능을 변화시킬 수 있는 손상 또는 염증에 의한 콜라겐 매트릭스가 비정상적으로 축적될 수 있는 기관이라면 모든 기관의 섬유증이 포함될 수 있고, 바람직하게는 신장, 간, 폐, 심장, 뼈 또는 골수 및 피부로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기관에 발생된 섬유증일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적상 상기 섬유증은 아세틸화 효소인 p300에 통해 발현 수준이 높아진 TGF-β(Transforming growth factor-β)에 의하여 섬유화와 관련된 유전자, 예를 들면 콜라겐 등과 같은 유전자의 발현이 촉진되는 현상에 의해 유도된 것이거나, 섬유화가 유도될 수 있는 손상으로부터 세포를 회복시킬 수 있는 효소의 부재로 인해 유도된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[61] 본 발명의 상기 섬유증은 폐섬유증(Pulmonary fibrosis), 자궁근종, 골수섬유증(Myelofibrosis), 간섬유증(Liver fibrosis), 심장섬유증(Heart fibrosis), 다발성 경화증, 신장섬유증(Kidney fibrosis), 낭포성섬유증(Cystic fibrosis), 호중구감소증, 골격근섬유증, 피부 경화증, 피부근염, 종격동 섬유증(Mediastinal fibrosis) 및 겸상 적혈구 빈혈증에 의한 비장 섬유증으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것일 수 있고, 바람직하게는 폐섬유증일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[62] 본 발명의 상기 "폐섬유증"은, 폐에서의 과도한 섬유성 연결 조직의 형성 또는 발달(섬유증)로 인해, 흉터가 생긴(섬유성) 조직의 발달을 의미한다. 구체적으로, 폐 섬유증은 폐포 및 폐의 간질성 조직의 팽윤 및 흉터를 유발하는 만성 질환이다. 이와 같은 흉터 조직이 건강한 조직을 대체하여 염증을 유발하며, 만성 염증은 섬유증의 전조로 파악될 수 있다. 이와 같은 폐 조직의 손상으로 인하여 폐가 뻣뻣하게 될 수 있고, 개체가 자가호흡이 어려워지게 될 수 있다.

[63] 본 발명에서 폐섬유증은 특발성 폐섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis), 비특이성 간질성 폐렴(Nonspecific Interstitial Pneumonia), 급성간질성 폐렴 (Acute Interstitial Pneumonia), 특발성 기질화 폐렴(Cryptogenic Organizing Pneumonia), 호흡계기관지염 관련성 간질설 폐질환(Respiratory Bronchiolitisassociated Interstitial Lung), 박리성 간질성 폐렴 (Desquamative Interstitial Pneumonia),

임파구성 간질성 폐렴(Lymphoid Interstitial Pneumonia), 간질성 폐섬유증 및 미만성 폐섬유증일 수 있고, 바람직하게는 특발성 폐섬유증일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[64] 본 발명의 상기 폐섬유증은 다양한 원인, 예를 들면 미세입자(석면, 돌가루, 금속 분진, 담배연기에 존재하는 입자들, 실리 카 분진 등)의 흡입에 의해 유도되는 폐의 미세 손상에 의해 발병할 수 있다. 또한, 폐 섬유증은 다른 질병(자가면역질환, 바이러스 또는 박테리아 감염 등)의 부차적인 영향으로 발생할 수 있고, 세포독성 제제(블레오마이신, 부설판 및 메토트렉세이트 등); 항생제(니트로푸란토인 및 술파살라진 등); 부정맥 치료제(아미오다론 및 토카이니드 등); 항염증 약물(금 및 페니실아민 등); 불법 약물(마약, 코카인 및 헤로인 등)과 같은 특정 약물들에 의해 유발될 수 있으며, 상기 특발성 폐섬유증의 경우에는 이와 같은 원인 이외의 다른 알 수 없는 원인에 의해 나타나는 것일 수 있다.

[65] 본 발명의 상기 "예방"은 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환, 예를 들면 섬유증에 의해 기인된 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시킬 수 있는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.

[66] 본 발명의 상기 "치료"는 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환, 예를 들면 섬유증에 의해 기인된 증상이 호전될 수 있도록 하거나, 이롭게 될 수 있도록 하는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.

[67] 본 발명의 상기 "개선"은 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환, 예를 들면 섬유증에 의해 기인된 증상이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.

[68] 본 발명의 상기 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사 용액의 형태로 제형화되어 사용될 수 있다. 바람직하게 상기 약학 조성물은 기관 내 투여 또는 흡입 투여용; 또는 주사제로 사용될 수 있도록 제형화될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적상 섬유증이 폐와 같은 호흡기에 발생된 경우에는 유효성분이 타겟 기관에 예방 또는 치료에 적합한 수율로 도달될 수 있도록 흡입 투여용으로 제형화되는 것이 바람직하다.

[69] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활탁제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등이 사용될 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등이 혼합되어 사용될 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어,

경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(Elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.

[70] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충진제, 항 응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[71] 본 발명의 상기 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.

[72] 본 발명의 상기 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

[73] 본 발명의 상기 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여 시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약무 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50 mg/kg 또는 0.001 내지 50 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형화될 수 있다.

[74] 본 발명의 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 포함하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며, 통상의 음료와 같이 다양한 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 구체적으로, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등일 수 있다.

[75] 본 발명의 상기 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의

염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등이 더 포함될 수 있다.

[76] 본 발명의 상기 식품 조성물에 포함되는 성분들은 독립적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 상기 첨가제의 비율은 본 발명의 핵심적인 요소에 해당하지 아니하지만, 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[77] 본 발명의 상기 화장료 조성물은 화장수, 영양로션, 영양에센스, 마사지 크림, 미용목욕물첨가제, 바디로션, 바디밀크, 배스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샤워겔, 샤워크림, 선스크린로션, 선스크린크림, 선탠크림, 스킨로션, 스킨크림, 자외선차단용 화장품, 클렌징밀크, 탈모제화장용, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용 크림, 쟈스민오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(핸드클리너), 약용비누비의료용, 크림비누, 페이셜 워시, 전신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아 미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[78] 본 발명의 상기 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다. 또한, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 항산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 항생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.

[79] 본 발명의 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸델릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.

[80] 본 발명의 상기 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비 이온성 계면활성제가 사용가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다. 그 외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 항산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

[81]

[82] 본 발명의 또 다른 구현 예에서는 본 발명의 상기 조성물을 목적하는 개체에 투여하는 단계;를 포함하는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 예방,

개선 또는 치료 방법을 제공한다.

[83] 본 발명에서 상기 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환, 예방, 개선, 치료, 화합물, 조성물에 관한 일반적인 기재 사항은 본 명세서에 앞서 기재된 바와 동일하여, 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위해 생략한다.

[84] 본 발명에서 상기 "개체"는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 발병이 의심되는 개체로서, 상기 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 의심 개체는 해당 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 쥐, 가축 등을 포함하는 포유동물을 의미하나, 본 발명의 융합 단백질 또는 이를 포함하는 상기 조성물로 치료 가능한 개체는 제한 없이 포함된다.

[85] 본 발명의 상기 방법은 상기 유효성분을 약학적 유효량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으며, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 본 발명의 목적상, 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 구체적 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다.

[86] 본 발명의 상기 "병용"은 동시, 개별 또는 순차 투여를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 상기 투여가 순차 또는 개별적인 경우, 2차 성분 투여의 간격은 상기 병용의 이로운 효과를 잃지 않도록 하는 것이어야 한다.

[87] 본 발명의 상기 융합 단백질의 투여 용량은 환자 체중 1 kg당 약 0.0001 μg 내지 500 mg일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[88] 본 발명은 히스톤 아세틸트렌스퍼라제(Histone acetyltransferase; HAT) p300의 구조 분석을 통해, 상기 HAT p300의 특정 아미노산 위치와 추가적인 수소 결합이 가능하도록 하는 신규한 화합물에 관한 것으로서, 본 발명의 상기 신규한 화합물은 HAT p300의 활성 억제 효과가 현저하게 뛰어나 HAT p300의 활성화와 관련된 질환, 예를 들면 섬유증의 예방, 개선 또는 치료에 매우 효과적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[89] 도 1 내지 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 특발성 폐섬유증 환자 조직에서 히스톤 아세틸트렌스퍼라제(Histone acetyltransferase; HAT) 단백질인 p300(histone acetyltransferase p300; 도 1), GCN5(histone acetyltransferase GCN5; 도 2) 및 PCAF(P300/CBP-associated factor; 도 3)의 발현 수준을 면역 조직 화학 염색을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

[90] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 PCAF 억제제인 후보물질 1 내지 67과,

HAT-24, HAT-26 및 HAT-28의 HAT의 활성 억제 정도를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

[91] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 후보물질 1 내지 14의 HAT의 활성 억제 정도를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

[92] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 분자 도킹 시뮬레이션을 이용한 HAT p300 도메인과 기질 억제제인 Lys-CoA 분자 모델을 나타낸 것이다.

[93] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 분자 도킹 시뮬레이션을 이용한 HAT p300 도메인과 기질 억제제인 Lys-CoA 분자간의 결합에 관여하는 주요 잔기를 분석한 결과를 나타낸 것이다.

[94] 도 8는 본 발명의 일 실시예에 따른 분자 도킹 시뮬레이션을 이용한 후보물질 12와 HAT p300 도메인 간의 결합에 관여하는 주요 잔기를 분석한 결과를 나타낸 것이다.

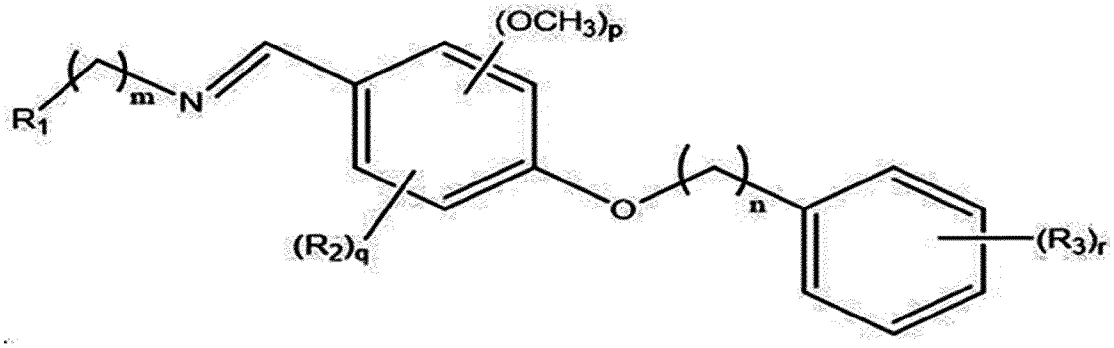
[95] 도 9은 본 발명의 일 실시예에 따른 합성예 1 내지 19(A1 내지 A19)의 히스톤 아세틸트렌스퍼라제의 활성 억제 정도를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[96] 본 발명의 일 실시예에서는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[97] [화학식 1]

[98]



[99] 상기 화학식 1에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고; R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며; p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고; r은 0 내지 5의 정수이며; R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고; R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[100] 본 발명의 다른 실시예에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는

화합물을 유효성분으로 포함하는 p300 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[101] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 p300 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료 방법을 제공한다.

발명의 실시를 위한 형태

[102] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[103]

[104] **실시예**

[105]

[106] **[실시예 1]** 섬유증 환자 조직에서 단백질 발현 수준 확인

[107] 특발성 폐섬유증 환자 또는 정상인으로부터 얻은 조직을 10% 포르말린으로 고정시키고, 파라핀에 포매하여 7 ㎛ 두께의 절편을 슬라이드에 부착하였다. 그런 다음, 자일렌을 이용하여 상기 절편을 탈파라핀화 한 뒤에 고농도에서 저농도 순으로 에탄올을 처리하고, p300(histone acetyltransferase p300), GCN5(histone acetyltransferase GCN5) 및 PCAF(P300/CBP-associated factor)에 특이적인 항체를 이용하여 면역염색을 수행한 이후에 광학현미경을 이용하여 각 단백질들의 발현 수준을 측정하여, 그 결과를 도 1 내지 3에 나타내었다.

[108] 도 1 내지 3에서 보는 바와 같이, 히스톤 아세틸트렌스퍼라제(Histone acetyltransferase; 이하, 'HAT'라고 함)인 p300, GCN5 및 PCAF 중에서 p300이 정상인으로부터 얻은 조직에 비하여, 특발성 폐섬유증 환자의 조직에서 증가되어 있는 것을 확인하였다.

[109] 상기 결과를 통해, 특발성 폐섬유증과 같은 섬유증의 경우 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 중에서 특히 p300이 정상 조직에 비하여 높은 수준으로 존재하기 때문에, p300의 발현 또는 그 기능을 특이적으로 억제하는 경우에는 섬유증을 효과적으로 치료할 수 있음을 알 수 있다.

[110]

[111] **[실시예 2]** p300 활성 억제제 스크리닝

[112] **[2-1] 1차 스크리닝**

[113] PCAF 구조를 기반으로 제작된 HAT 억제제인 후보물질 1 내지 67과, HAT-24, HAT-26 및 HAT-28을 이용하여 100 μM로 희석한 뒤, HAT의 활성을 측정하는 키트(Biovision, Cat no. K332, 미국)를 이용하여, 제조사가 제공하는 방법에 따라 p300에 대한 HAT의 활성 억제 정도(저해능)를 확인하고, 그 결과를 도 4에

나타내었다. 여기서, 양성 대조군으로 C646(HAT 억제제)를 처리하였다.

[114] 도 4에서 보는 바와 같이, 후보물질 1 내지 14는 HAT의 활성이 80% 이상 억제되었으나, 후보물질 15 내지 67, HAT-25, HAT-26 및 HAT-28은 HAT의 활성 억제 효율이 20% 내지 50%에 불과하였다.

[115]

[116] **[2-2] 2차 스크리닝**

[117] 상기 [2-1]에서 HAT의 억제 효율이 좋았던 후보물질 1 내지 14를 0.5 μM, 1μM, 10μM 및 100μM의 농도로 희석하였다. 그런 다음, 상기 [2-1]과 동일한 방법으로 HAT 활성 억제 정도를 확인하여, 그 결과를 도 5 및 표 1에 나타내었다.

[118]

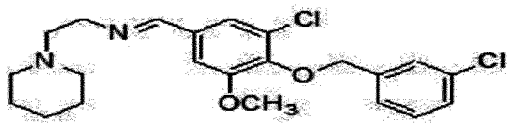
[119] [표1]

후보물질	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
IC_{50}(μM)	50.84	44.09	28.9	12.12	32.4	10.14	27.65	35.52	9.01	13.12	41.67	0.953	32.84	35.82

[120] 도 5 및 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 후보물질 1 내지 14 중에서 후보물질 12(HAT-12)의 IC_{50}이 0.953으로 확인되었다. 여기서, 후보물질 12는 하기 화학식 3과 같다.

[121] [화학식 3]

[122]



[123] **[실시예 3]** 후보물질 12의 구조 분석

[124] 분자 도킹 시뮬레이션을 통해 후보물질의 구조-활성간 상관관계에 대한 정보를 획득하고자 HAT p300 도메인과, 그 기질 억제제(substrate inhibitor)인 Lys-CoA의 공결정(co-crystal)구조 (pdb: 3biy)를 이용하여 분자 모델을 확립하였다. 이렇게 구축된 분자 모델에 최종적으로 Lys-CoA를 재 도킹(re-docking)한 결과와 공결정 구조를 비교한 뒤, 유사한 결합 양상이 나타나는 정도를 확인함으로써 도킹 결과의 정확도를 평가하고(도 6), HAT p300 도메인과 Lys-CoA간의 결합에 관여하는 주요 잔기를 분석하였으며(도 7), 후보물질 12와의 분자 도킹 시뮬레이션을 수행하였다(도 8).

[125] 도 6에서 보는 바와 같이, 예측된 HAT p300 도메인-리간드(Lys-CoA)의 결합 양상과 공결정 구조 간의 유사도가 높은 것을 확인하였다.

[126] 도 7에서 보는 바와 같이, Lys-CoA와 HAT p300 도메인 간의 결합에 관여하는 주요 잔기를 분석한 결과, R1410, T1411, W1466, Y1467, L1398, S1400, I1457, W1436 및 Y1397의 수소결합이 확인되었으며, 그 중 약물 저해 활성에 R1410,

T1411, W1466 및 Y1467과의 상호작용이 중요하며, 특히 W1466이 핵심적인 것을 알 수 있었다(Erin M.Bowers et al., Virtual Ligand Screening of the p300/CBP Histone Acetyltransferase: Identification of a Selective Small Molecule Inhibitor, Chem Biol. 2010 May 28;17(5):471-82. 참고).

[127] 도 8에서 보는 바와 같이, 후보물질 12와 HAT p300 도메인 간의 결합에 관여하는 주요 잔기를 분석한 결과, R1410, T1411, W1466 및 Y1467과의 상호작용은 확인되지 않았으나, L1398 및 S1400과 수소결합을 일으킬 수 있는 것으로 확인되었다.

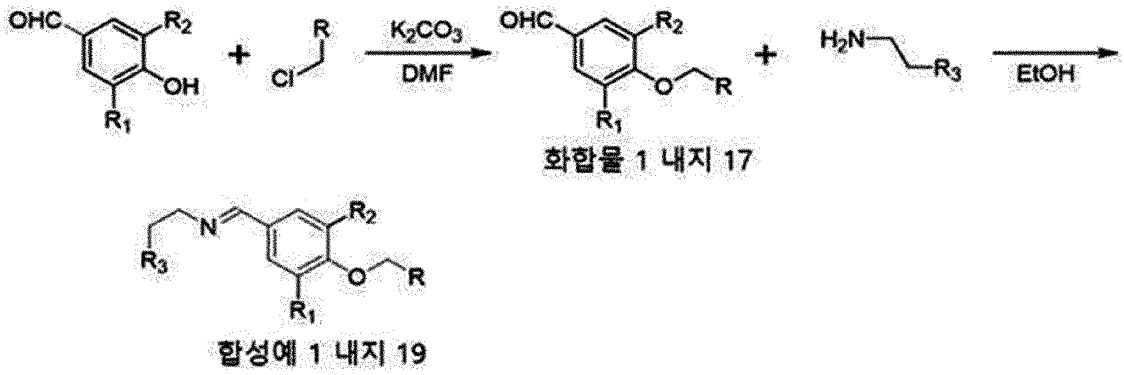
[128] 상기 결과는 약물 저해 활성에 있어 L1398 및 S1400 또한 중요한 역할을 하는 것임을 예측할 수 있으며, R1410, T1411, W1466 및 Y1467과의 추가적인 수소결합이 일어나도록 하는 경우 HAT p300 저해 활성을 더욱 높일 수 있음을 알 수 있다.

[129] 이와 같은 결과에 따라 HAT p300 저해 활성을 더욱 높일 수 있도록 위와 같은 특징을 갖도록 하는 합성예 1 내지 19를 아래와 같이 제조하였다.

[130]

[131] **[합성예 1 내지 19]** 아세틸 트렌스퍼라제 p300 억제용 신규 화합물의 제조

[132] [반응식 1]

[133] 

[134] **[합성 방법 1] 화합물 1 내지 17**

[135] 치환된 4-하이드록시벤즈알데히드(1 당량)과 이에 대응되도록 치환된 벤질 클로라이드(1 당량) 및 K_2CO_3(1 당량)을 DMF를 용매에서 80 ℃에서 1시간 동안 배양하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 뒤 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하고, 상기 추출물을 물, $NaHCO_3$ 및 염수(brine)를 이용하여 세척한 뒤, $MgSO_4$ 상에서 건조될 수 있도록 하였다. 이후, 감압을 통해 용매를 완전히 제거한 뒤, 실리카 겔 크로마토그래피를 수행하여 O-벤질화 화합물인 화합물 1 내지 17을 수득하였다(표 2 참고).

[136]

[137] [표2]

화합물	R	R_1	R_2
1	3-클로로페닐(3-Chlorophenyl)	OCH_3	Cl
2	3- 클로로페닐	OCH_3	Br
3	3- 클로로페닐	OCH_3	I
4	3-에톡시카르보닐페닐(3-Ethoxycarbonylphenyl)	OCH_3	Cl
5	3- 에톡시카르보닐페닐	OCH_3	Br
6	3- 에톡시카르보닐페닐	OCH_3	I
7	3-시아노페닐(3-Cyanophenyl)	OCH_3	Cl
8	3-시아노페닐	OCH_3	Br
9	3-시아노페닐	OCH_3	I
10	3-플로로페닐(3-Fluorophenyl)	OCH_3	Cl
11	3- 클로로페닐	OCH_3	H
12	4-카르바모일페닐(4-carbamoylphenyl)	OCH_3	Cl
13	4- 카르바모일페닐	OCH_3	Br
14	4- 카르바모일페닐	OCH_3	I
15	3- 카르바모일페닐	OCH_3	Cl
16	3- 카르바모일페닐	OCH_3	Br
17	3- 카르바모일페닐	OCH_3	I

[138] **[화합물 1]**

3-클로로-4-(3-클로로벤질옥시)-5-메톡시벤즈알데히드(3-Chloro-4-(3-chlorobenzyloxy)-5-methoxybenzaldehyde)

[139] 5-클로로바닐린(1.00 g, 5.36 mmol) 및 3-클로로벤질 클로라이드(0.70 g, 5.36 mmol)를 사용하여 아이보리색 고체 화합물 1을 수득하였다(1.50 g, 96.5%).

[140] R_f 0.54 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.95 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 9.86 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.5, 74.3, 109.6, 125.9, 126.4, 128.5, 128.6, 129.4, 129.9, 132.9, 134.5, 138.7, 149.4, 154.5, 190.1 ppm.

[141]

[142] **[화합물 2]**

3-브로모-4-(3-클로로벤질옥시)-5-메톡시벤즈알데히드(3-Bromo-4-(3-chlorobenzyloxy)-5-methoxybenzaldehyde)

[143] 5-브로모바닐린(1.00 g, 4.33 mmol) 및 3-클로로벤질 클로라이드(0.58 g, 5.36 mmol)를 사용하여 아이보리색 고체 화합물 2를 수득하였다(1.50 g, 96.5%).

[144] R_f 0.65 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.94 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.5, 74.2, 110.3, 118.5, 126.5, 128.6, 129.0, 129.9, 133.5, 134.5, 138.7, 150.4, 154.4, 190.0 ppm.

[145]

[146] **[화합물 3]**
4-((3-클로로벤질)옥시)-3-이도-5-메톡시벤즈알데히드(4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-3-iodo-5-methoxybenzaldehyde)

[147] 5-이도바닐린(1.00 g, 3.60 mmol) 및 3-클로로벤질 클로라이드(0.58 g, 5.36mmol)를 사용하여 아이보리색 고체 화합물 1을 수득하였다(1.423 g, 98.1%).

[148] R_f 0.67 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.94 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H),.7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.4, 74.0, 92.8, 111.2, 126.6, 128.7, 128.8, 129.9, 134.4, 134.5, 135.1, 138.7, 152.9, 153.2, 189.9 ppm.

[149]

[150] **[화합물 4] 에틸 3-((2-클로로-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤조에이트 (Ethyl 3-((2-chloro-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzoate)**

[151] 5-클로로바닐린(1.00 g, 5.36 mmol) 및 에틸 3-(클로로메틸)벤조에이트(1.06 g, 5.36 mmol)를 사용하여 노란색 고체 화합물 4를 수득하였다(1.18 g, 63.1%).

[152] R_f 0.39 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.30 (ddd, J = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 14.6, 56.5, 61.3, 74.7, 109.6, 126.0, 128.7, 129.4, 129.6, 129.7, 130.9, 132.8, 132.9, 137.1, 149.5, 154.6, 166.6, 190.2 ppm.

[153]

[154] **[화합물 5] 에틸 3-((2-브로모-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤조에이트 (Ethyl 3-((2-bromo-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzoate)**

[155] 5-브로모바닐린(1.00 g, 4.33 mmol) 및 에틸 3-(클로로메틸)벤조에이트(0.86 g, 4.33 mmol)를 사용하여 연한 노란색 고체 화합물 5를 수득하였다(1.53 g, 90.1%).

[156] R_f 0.35 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 9.85

(s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 14.6, 56.5, 61.3, 74.6, 110.3, 118.6, 128.7, 129.0, 129.7, 130.9, 133.0, 133.4, 137.1, 150.6, 154.4, 166.6, 190.0 ppm.

[157]

[158] **[화합물 6] 에틸 3-((4-포르밀-2-이도-6-메톡시페녹시)메틸)벤조에이트 (Ethyl 3-((4-formyl-2-iodo-6-methoxyphenoxy)methyl)benzoate)**

[159] 5-이도바닐린(1.00 g, 3.60 mmol) 및 에틸 3-(클로로메틸)벤조에이트(0.71 g, 3.60 mmol)를 사용하여 연한 노란색 고체 화합물 6을 수득하였다(1.41 g, 88.8%).

[160] R_f 0.39 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 14.6, 56.3, 61.3, 74.4, 92.8, 111.2, 128.7, 129.7, 129.8, 130.9, 133.1, 134.3, 135.1, 137.1, 152.9, 153.2, 166.6, 189.9 ppm.

[161]

[162] **[화합물 7]**
3-((2-클로로-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤조니트릴(3-((2-Chloro-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzonitrile)

[163] 5-클로로바닐린(1.00 g, 5.36 mmol) 및 에틸 3-(브로모메틸)벤조니트릴(1.05 g, 5.36 mmol)을 이용하여 하얀색 고체 화합물 7을 수득하였다(1.30 g, 80.5%).

[164] R_f 0.25 에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.96 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.6, 73.8, 109.6, 112.8, 118.9, 126.0, 129.4, 129.5, 131.8, 132.1, 132.5, 133.1, 138.4, 149.1, 154.5, 190.1 ppm.

[165]

[166] **[화합물 8]**
3-((2-브로모-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤조니트릴(3-((2-Bromo-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzonitrile)

[167] 5-브로모바닐린(1.00 g, 4.33 mmol) 및 에틸 3-(브로모메틸)벤조니트릴(0.85 g, 4.33 mmol)을 사용하여 하얀색 고체 화합물 8을 수득하였다(1.53 g, 83.8%).

[168] R_f 0.24 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.95 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.6, 2.0 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.0, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.5, 73.6, 110.3, 112.8, 118.5, 118.9, 129.0, 129.5, 131.9, 132.1, 132.6, 133.7, 138.4, 150.1, 154.3, 189.9 ppm.

[169]

[170] **[화합물 9]**
3-((4-포르밀-2-이도-6-메톡시페녹시)메틸)벤조니트릴(3-((4-Formyl-2-iodo-6-methoxyphenoxy)methyl)benzonitrile)

[171] 5-이도바닐린(1.00 g, 3.60 mmol) 및 에틸 3-(브로모메틸)벤조니트릴(0.71 g, 3.60 mmol)을 사용하여 하얀색 고체 화합물 9를 수득하였다(1.20 g, 84.4%).

[172] R_f 0.27 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.95 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.4, 73.4, 92.7, 111.3, 112.8, 118.9, 129.5, 132.0, 132.1, 132.7, 134.6, 135.0, 138.3, 152.5, 153.2, 189.8 ppm.

[173]

[174] **[화합물 10] 3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)-5-메톡시벤즈알데히드**
(3-Chloro-4-((3-fluorobenzyl)oxy)-5-methoxybenzaldehyde)

[175] 5-클로로바닐린(1.00 g, 5.36 mmol) 및 에틸 3-플루오로벤질 클로라이드(0.78 g, 5.36 mmol)를 사용하여 하얀색 고체 화합물 10을 수득하였다(1.15 g, 72.8%).

[176] R_f 0.58 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.95 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.5, 74.4, 109.7, 115.3, 115.5, 123.8, 126.0, 130.1, 132.9, 139.3, 149.5, 154.6, 161.8, 164.3, 190.2 ppm.

[177]

[178] **[화합물 11] 4-((3-클로로벤질)옥시)-3-메톡시벤즈알데히드**
(4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde)

[179] 바닐린(1.00 g, 6.57 mmol) 및 3-메톡시벤질 클로라이드(1.03 g, 6.57 mmol)를 사용하여 노란색의 반고체 화합물 11을 수득하였다(1.48 g, 99.6%).

[180] R_f 0.45 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3);^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.95 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 2H), 9.84 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 56.2, 70.2, 109.7, 112.6, 125.4, 126.6, 127.4, 128.6, 130.2, 130.7, 134.8, 138.3, 150.3, 153.4, 191.0 ppm.

[181]

[182] **[화합물 12] 4-((2-클로로-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤즈아마이드**
(4-((2-Chloro-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzamide)

[183] 5-클로로바닐린(0.18 g, 0.96 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤즈아마이드(0.16 g, 0.96 mmol)를 사용하여 하얀색 고체 화합물 12를 수득하였다(0.22 g, 73.2%).

[184] R_f 0.25 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.88 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0

Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H); ^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 55.2, 73.7, 109.5, 124.5, 127.2, 127.4, 128.3, 132.0, 133.2, 139.4, 148.4, 153.7, 168.4, 189.4 ppm.

[185]

[186] **[화합물 13] 4-((2-브로모-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤즈아마이드 (4-((2-Bromo-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzamide)**

[187] 5-브로모바닐린(0.18 g, 0.79 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤즈아마이드(0.13 g, 0.79 mmol)를 사용하여 하얀색 고체 화합물 13을 수득하였다(0.20 g, 73.2%).

[188] R_f 0.16 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.88 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H); ^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 55.7, 73.6, 100.1, 117.6, 127.2, 127.4, 127.5, 132.6, 133.2, 139.4, 149.5, 153.5, 168.4, 189.3 ppm.

[189]

[190] **[화합물 14] 4-((4-포르밀-2-이도-6-메톡시페녹시)메틸)벤즈아마이드 (4-((4-Formyl-2-iodo-6-methoxyphenoxy)methyl)benzamide)**

[191] 5-이도바닐린(0.26 g, 0.94 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤즈아마이드(0.16 g, 0.94 mmol)를 사용하여 하얀색 고체 화합물 14를 수득하였다(0.28 g, 72.4%).

[192] R_f 0.10 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.76 (s, 1H); ^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 55.6, 73.4, 92.1, 111.0, 127.2, 127.6, 133.1, 133.5, 133.6, 139.4, 151.9, 152.3, 168.4, 189.1 ppm.

[193]

[194] **[화합물 15] 3-((2-클로로-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤즈아마이드 (3-((2-Chloro-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzamide)**

[195] 5-클로로바닐린(0.40 g, 2.14 mmol) 및 3-(클로로메틸)벤즈아마이드(0.36 g, 2.14 mmol)을 사용하여 하얀색 고체 화합물 15를 수득하였다(0.32 g, 45.0%).

[196] R_f 0.10 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.88 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 794 (dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H); ^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 56.4, 74.1, 110.9, 124.1, 127.2, 127.6, 127.9, 128.2, 131.1, 132.6, 134.4, 136.6, 148.2, 154.0, 167.6, 191.1 ppm.

[197]

[198] **[화합물 16] 3-((2-브로모-4-포르밀-6-메톡시페녹시)메틸)벤즈아마이드 (3-((2-Bromo-4-formyl-6-methoxyphenoxy)methyl)benzamide)**

[199] 5-브로모바닐린(0.18 g, 0.79 mmol) 및 3-(클로로메틸)벤즈아마이드(0.13 g, 0.79

mmol)를 사용하여 하얀색 고체 화합물 16을 수득하였다(0.20 g, 73.2%).

[200] R_f 0.16 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.88 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.6, 1.2, 1.2 Hz 1H), 7.78 (ddd, J = 7.6, 1.2, 1.2 Hz 1H), 7.96 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H); ^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 55.7, 73.8, 110.0, 117.7, 126.9, 127.2, 127.6, 127.9, 131.0, 132.6, 133.5, 136.3, 149.5, 153.6, 168.5, 189.3 ppm.

[201]

[202] **[화합물 17] 3-((4-포르밀-2-이도-6-메톡시페녹시)메틸)벤즈아마이드 (3-((4-Formyl-2-iodo-6-methoxyphenoxy)methyl)benzamide)**

[203] 5-이도바닐린(0.26 g, 0.94 mmol) 및 3-(클로로메틸)벤즈아마이드(0.16 g, 0.94 mmol)를 사용하여 하얀색 고체 화합물 17을 수득하였다(0.28 g, 72.4%).

[204] R_f 0.10 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.88 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.6 Hz 1H), 7.78 (ddd, J = 7.6, 1.2, 1.2, Hz 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H); ^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 55.6, 73.6, 92.2, 111.0, 126.9, 127.3, 127.8, 131.1, 133.5, 113.6, 133.7, 136.2, 151.9, 152.4, 168.5, 189.1 ppm.

[205]

[206] **[합성 방법 2] 합성예 1 내지 19(A1 내지 A19)**

[207] 상기 합성 방법 1에서 합성된 O-벤질화된 화합물(1 당량)과; 1 당량의 1-(2-아미노에틸)피페리딘(1-(2-aminoethyl)piperidine); 2-(2-아미노에틸)피리딘 (2-(2-aminoethyl)pyridine); 2-(2-아미노에틸)티오펜 (2-(2-aminoethyl)thiophene); 또는 (4-카르복시페닐)메틸아민 ((4-carboxyphenyl)methylamime)을 에탄올을 용매로 하여 2시간 동안 환류시킨 뒤에 실온에서 냉각시켰다. 이후, 감압을 통해 용매를 완전히 제거함으로써 이민 화합물에 해당하는 합성예 1 내지 19를 수득하였다(표 3 참고).

[208]

[209] [표3]

합성예	R	R_1	R_2	R_3
1	3-클로로페닐	OCH_3	Br	N-피페리디닐(N-Piperidinyl)
2	3-클로로페닐	OCH_3	I	N-피페리디닐
3	3-에톡시카르보닐페닐	OCH_3	Cl	N-피페리디닐
4	3-에톡시카르보닐페닐	OCH_3	Br	N-피페리디닐
5	3-에톡시카르보닐페닐	OCH_3	I	N-피페리디닐
6	3-시아노페닐	OCH_3	Cl	N-피페리디닐
7	3-시아노페닐	OCH_3	Br	N-피페리디닐
8	3-시아노페닐	OCH_3	I	N-피페리디닐
9	3-플로로페닐	OCH_3	Cl	N-피페리디닐
10	3-클로로페닐	OCH_3	Cl	2-티오페닐(2-thiophenyl)
11	3-클로로페닐	OCH_3	Cl	2-피리딜(2-pyridyl)
12	3-클로로페닐	OCH_3	H	2-티오페닐
13	3-클로로페닐	OCH_3	H	2-피리딜
14	4-카르바모일페닐	OCH_3	Cl	N-피페리디닐
15	4-카르바모일페닐	OCH_3	Br	N-피페리디닐
16	4-카르바모일페닐	OCH_3	I	N-피페리디닐
17	3-카르바모일페닐	OCH_3	Cl	N-피페리디닐
18	3-카르바모일페닐	OCH_3	Cl	2-티오페닐
19	3-클로로페닐	OCH_3	Cl	4-카르복시페닐(4-carboxyphenyl)

[210] **[합성예 1]** (*E*)-1-(3-브로모-4-((3-클로로벤질)옥시)-5-메톡시페닐)-N-(2-(피리딘-1-1.48일)에틸)메탄이민

((E)-1-(3-bromo-4-((3-chlorobenzyl)oxy)-5-methoxyphenyl)-N-(2-(piperidin-1-1.48yl)ethyl)methanimine)

[211] 화합물 2(208 mg, 0.59 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(75 mg, 0.59 mmol)을 사용하여 갈색 시럽의 합성예 1을 수득하였다(260 mg, 95.4%).

[212] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.51 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 4H), 2.61-2.63 (m,

4H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.8 Hz. 2H), 3.92 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.8, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H). 7.54-7.56 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 1.6, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 23.9, 25.3, 54.4, 54.9, 56.4, 59.3, 74.1, 110.1, 118.2, 125.9, 126.5, 128.5, 128.7, 129.8, 133.5, 134.4, 139.1, 147.3, 154.1, 160.8 ppm.

[213]

[214] **[합성예 2]** (*E*)-1-(4-((3-클로로벤질)옥시)-3-이도-5-메톡시페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)메탄이민 ((E)-1-(4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-3-iodo-5-methoxyphenyl)-N-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)methanimine)

[215] 화합물 3(205 mg, 0.51 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(55 mg, 0.51 mmol)을 사용하여 갈색 시럽의 합성예 2를 수득하였다(260 mg, 99.6%).

[216] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.48-1.51 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 4H), 2.57-2.61 (m, 4H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.8 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7/41-7.43 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 23.9, 25.3, 54.4, 54.9, 56.3, 59.3, 73.9, 92.8. 111.2. 111.3, 126.6, 128.5, 128.8, 129.8, 131.7, 134.4, 139.1, 149.8, 153.0, 160.5 ppm.

[217]

[218] **[합성예 3]** 에틸 (*E*)-3-((2-클로로-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미도)메틸)페녹시)메틸)벤조에이트 (Ethyl (E)-3-((2-chloro-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl) phenoxy)methyl)benzoate)

[219] 화합물 4(200 mg, 0.57 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(73.5 mg, 0.57 mmol)을 사용하여 노란 시럽의 합성예 3을 수득하였다(275 mg, quantitative).

[220] R_f 0.18 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 4H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz. 2H), 3.92 (s, 3H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H). 8.16 (br s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H);

[221]

[222] **[합성예 4]** 에틸 (*E*)-3-((2-브로모-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤조에이트 (Ethyl (E)-3-((2-bromo-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)

methyl)benzoate)

[223] 화합물 5(200 mg, 0.51 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(65.2 mg, 0.51 mmol)을 사용하여 노란 시럽의 합성예 4를 수득하였다 (252 mg, 98.2%).

[224] R_f 0.18 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 4H), 2.52-2.54 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz. 2H), 3.92 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.0, 1.2. 1.2 Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 8.0, 1.2. 1.2 Hz, 1H). 8.16 (br S, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.2. 1.2 Hz, 1H);

[225]

[226] **[합성예 5]** 에틸 (*E*)-3-((2-이도-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤조에이트 (Ethyl (E)-3-((2-iodo-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzoate)

[227] 화합물 6(200 mg, 0.45 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(58.3 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 노란 시럽의 합성예 5를 수득하였다(238 mg, 93.0%).

[228] R_f 0.21 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 2.47-2.51 (m, 4H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.8 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.7 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.6 Hz, 1H). 8.15 (br s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.2. 1.2 Hz, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 14.6, 24.4, 26.0, 55.1, 56.3, 59.1. 59.8, 61.2, 74.2, 92.7, 110.2, 129.6, 129.5, 129.8, 130.8, 131.8, 133.1, 134.6, 137.4, 149.8, 153.0, 160.0, 166.7 ppm.

[229]

[230] **[합성예 6]** (*E*)-3-((2-클로로-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴 ((*E*)-3-((2-Chloro-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzonitrile)

[231] 화합물 7(200 mg, 0.66 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(85.0 mg, 0.66 mmol)을 사용하여 노란색 시럽의 합성예 6을 수득하였다(273 mg, quantitative).

[232] R_f 0.15 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.46 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 4H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 7.6 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H).

[233]

[234] **[합성예 7]** (*E*)-3-((2-브로모-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴 ((*E*)-3-((2-Bromo-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzonitrile)

[235] 화합물 8(200 mg, 0.58 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(74.1 mg, 0.58 mmol)을 사용하여 노란 시럽의 합성예 7을 수득하였다(265 mg, quantitative).

[236] R_f 0.15 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.46 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.6 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 7.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 1.2 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H).

[237]

[238] **[합성예 8]** (*E*)-3-((2-이도-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴 ((E)-3-((2-Iodo-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzonitrile)

[239] 화합물 9(200 mg, 0.51 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(65.2 mg, 0.51 mmol)을 사용하여 노란 시럽의 합성예 8을 수득하였다 (245 mg, 95.7%).

[240] R_f 0.14 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.42-1.48 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 4H), 2.48-2.52 (m, 4H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.2 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 24.4, 26.1, 55.1, 56.3, 59.1. 59.8, 73.3, 92.6, 110.9, 112.7, 119.0, 129.4, 131.8, 131.9, 132.0, 132.7, 134.9, 138.7, 149.3, 152.9, 159.9 ppm.

[241]

[242] **[합성예 9]** (*E*)-1-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시-5-메톡시페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)메탄이민 ((*E*)-1-(3-Chloro-4-((3-fluorobenzyl)oxy)-5-methoxyphenyl)-N-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)methanimine)

[243] 화합물 10(200 mg, 0.68 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(87.0 mg, 0.68 mmol)을 사용하여 노란 시럽의 합성예 9를 수득하였다 (267 mg, 97.2%).

[244] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.44-1.49 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 4H), 2.51-2.54 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 7.2 Hz. 2H), 3.92 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 7.02

(dd, J = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H), 8.18 (br s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 24.2, 25.8, 55.0, 56.4, 58.8. 59.6, 74.2, 109.2, 115.3, 115.5, 123.1, 128.9, 130.8, 133.1, 139.7, 146.2, 154.6, 160.6, 161.8, 164.3 ppm.

[245]

[246] **[합성예 10]** (*E*)-1-(3-클로로-4-((3-클로로벤질)옥시)-5-메톡시페닐)-N-(2-(티오펜-2-일)에틸)메탄이민 ((*E*)-1-(3-Chloro-4-((3-chlorobenzyl)oxy)-5-methoxyphenyl)-N-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)methanimine)

[247] 화합물 1(200 mg, 0.64 mmol) 및 2-(2-아미노에틸)티오펜(87.6 mg, 0.64 mmol)을 사용하여 갈색 시럽의 합성예 10을 수득하였다(270 mg, quantitative).

[248] R_f 0.68 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:3); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.2 Hz. 2H), 3.93 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.54-7.55 (m, 1H), 8.07 (s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 31.6, 56.5, 62.9, 74.2, 109.6, 123.9, 126.0, 126.4, 126.5, 127.0, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.8, 132.9, 134.4, 138.8, 154.3, 154.6, 160.3 ppm.

[249]

[250] **[합성예 11]** (*E*)-1-(3-클로로-4-((3-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤질)-N-(2-(피리딘-2-일)에틸)메탄이민 ((*E*)-1-(3-Chloro-4-((3-chlorobenzyl)oxy)-5-methoxyphenyl)-N-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)methanimine)

[251] 화합물 1(100 mg, 0.32 mmol) 및 12-(2-아미노에틸)피리딘(40 mg, 0.32 mmol)을 사용하여 갈색 시럽의 합성예 11을 수득하였다(133 mg, quantitative).

[252] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (t, J = 7.6 Hz. 2H), 5.06 (s, 2H), 7.20 (ddd, J = 7.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.43 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.50 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 56.2, 59.9, 73.3, 121.3, 121.4, 123.3, 126.7, 127.3, 127.8, 128.0, 130.2, 132.98, 132.9, 136.3, 139.3, 144.9, 149.0, 153.7, 159.3, 159.5, ppm.

[253]

[254] **[합성예 12]**

(E)-1-(4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-N-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)methanimine

((E)-1-(4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-N-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)methanimine)

[255] 화합물 11(200 mg, 0.72 mmol) 및 2-2(아미노에틸)티오펜(91.9 mg, 0.72 mmol)을 사용하여 갈색 시럽의 합성예 12를 수득하였다(280 mg, quantitative).

[256] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 7.2 Hz. 2H), 3.97 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.84 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.44 (dd, *J* = 1.6, 1.6 Hz,, 1H), 7.52 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 31.8, 56.3, 62.9, 70.3, 109.6, 113.2, 123.1, 123.8, 125.3, 125.4, 126.9, 127.5, 128.4, 130.1, 130.3, 134.8, 139.0, 142.6, 150.2, 150.4, 161.5 ppm.

[257]

[258] **[합성예 13]** (*E*)-1-(4-((3-클로로벤질)옥시)-3-메톡시페닐)-N-(2-(피리딘-2-일)에틸)메탄이민 ((*E*)-1-(4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-N-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)methanimine)

[259] 화합물 11(200 mg, 0.72 mmol) 및 2-(2-아미노에틸)티오펜(88.3 mg, 0.72 mmol)을 사용하여 갈색 시럽의 합성예 13을 수득하였다 (277 mg, quantitative).

[260] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (t, *J* = 7.2 Hz. 2H), 5.14 (s, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 8.8, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.321 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 2.0 Hz,, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.55 (ddd, *J* = 4.8, 1.2, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 40.0, 56.2, 61.2, 70.3, 109.5, 113.2, 121.5, 123.0, 123.9, 125.4, 127.5, 128.4, 130.1, 130.2, 134.8, 136.4, 139.0, 149.6, 150.1, 150.3, 160.1, 161.4 ppm.

[261]

[262] **[합성예 14]** (*E*)-4-((2-클로로-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미도)메틸)페녹시)메틸)벤즈아마이드 ((*E*)-4-((2-Chloro-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzamide)

[263] 화합물 12(100 mg, 0.31 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(40.1 mg, 0.31 mmol)을 사용하여 분홍색 고체의 합성예 14를 수득하였다(132 mg, 98.6%).

[264] R_f 0.10 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.43-1.49 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 4H), 2.52-2.54 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.8 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 22.3, 22.7, 29.9, 54.0, 56.5, 74.5, 109.7, 126.0, 128.4, 129.4, 132.9, 133.3, 140.9, 149.4, 154.6, 168.9 ppm.

[265]

[266] **[합성예 15]** (*E*

)-4-((2-브로모-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤즈아마이드 ((*E*
)-4-((2-Bromo-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzamide)

[267] 화합물 13(100 mg, 0.27 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(35.2 mg, 0.27 mmol)을 사용하여 연한 노란 고체의 합성예 15를 수득하였다(123 mg, 97.3%).

[268] R_f 0.06 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.52 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 4H), 2.51-2.54 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.8 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H).

[269]

[270] **[합성예 16]** (*E*
)-4-((2-이도-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤즈아마이드 ((*E*
)-4-((2-Iodo-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzamide)

[271] 화합물 14(100 mg, 0.24 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(31.2 mg, 0.24 mmol)을 사용하여 연한 노란색 고체 합성예 16을 수득하였다(128 mg, quantitative).

[272] R_f 0.08 (에틸 아세테이트:n-헥세인=1:1); ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.53 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 4H), 2.56-2.60 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.2 Hz. 2H), 3.91 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H).

[273]

[274] **[합성예 17]** (*E*
)-3-((2-클로로-6-메톡시-4-(((2-(피페리딘-1-일)에틸)이미노)메틸)페녹시)메틸)벤즈아마이드 ((*E*
)-3-((2-Chloro-6-methoxy-4-(((2-(piperidin-1-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl)benzamide)

[275] 화합물 15(100 mg, 0.31 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘(40 mg, 0.31 mmol)을 사용하여 갈색 시럽 합성예 17을 수득하였다(97 mg, 72.1%).

[276] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.41-1.44 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 4H), 2.58-2.62 (m, 4H), 2.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.8 Hz. 2H), 3.92 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 22.8, 23.4, 54.2, 54.8, 56.5, 58.9, 74.5, 109.7, 122.9, 126.0, 127.3, 127.4, 128.9, 129.0, 132.1, 132.9, 133.7, 149.4, 154.3, 169.2 ppm.

[277]

[278] **[합성예 18]** (*E*)-3-((2-Chloro-6-methoxy-4-(((2-(thiophen-2-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl) benzamide ((*E*)-3-((2-Chloro-6-methoxy-4-(((2-(thiophen-2-yl)ethyl)imino)methyl)phenoxy)methyl) benzamide)

[279] 화합물 15(100 mg, 0.31 mmol) 및 2-(2-아미노에틸)티오펜(39.8 mg, 0.31 mmol)을 사용하여 거품 반 고체(foamy semi-solid)의 합성예 18을 수득하였다(93 mg, 69.3%).

[280] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.8 Hz. 2H), 3.94 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.83 (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz,, 1H), 7.69 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H); ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 30.8, 56.6, 60.6, 74.6, 109.7, 124.1, 125.6, 126.0, 127.3, 127.4, 127.5, 128.9, 129.4, 131.9, 132.0, 132.9, 133.7, 137.5, 149.4, 154.6, 169.1 ppm.

[281]

[282] **[합성예 19]** (*E*)-4-(((3-클로로-4-((3-클로로벤질)옥시)-5-메톡시벤질이덴)아미노)메틸)벤조익 에시드 ((*E*)-4-(((3-Chloro-4-((3-chlorobenzyl)oxy)-5-methoxybenzylidene)amino)methyl)benzoi c acid)

[283] 화합물 1(200 mg, 0.64 mmol), 4-(아미노메틸)벤조익 산(39.8 mg, 0.31 mmol) 및 트리에틸아민(65 mg, 0.64 mmol)을 이용하여 하얀색 고체 합성예 19를 수득하였다(40 mg, 14.0%).

[284] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.27-7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.22 (br s, 1H).

[285]

[286] **[실시예 4]** 합성예 1 내지 19의 HAT p300 억제 정도 확인

[287] 상기 합성예 1 내지 19를 100 μM로 희석한 뒤, 상기 [2-1]과 동일한 방법으로 HAT p300의 활성 억제 정도를 확인하여, 그 결과를 도 9에 나타내었다. 여기서, 대조군으로 상기 합성예 1 내지 19를 대신하여, C646 및 후보물질 12(HAT-12)를 처리하였다.

[288] 도 9에서 보는 바와 같이, 합성예 1 내지 19(A 1 내지 A 19)의 HAT p300 활성 억제 정도는 평균적으로 50%에 해당하였다. 특히, 합성예 6 내지 8의 경우에는 후보물질 12(HAT 12)와 거의 유사한 정도인 80%의 HAT p300 활성 억제 정도를 보였다. 나아가, 합성예 19(A 19)의 경우에는 HAT p300 활성을 90% 이상 억제하였다.

[289] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 신규한 합성 화합물은 HAT p300의 R1410, T1411, W1466, Y1467과 추가적인 수소 결합이 일어날 수 있도록 개선됨으로써, HAT p300의 활성을 더욱 효과적으로 억제할 수 있고, 이를 통해 HAT p300과 관련된 질환의 예방, 개선 또는 치료에 매우 효과적으로 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[290]

[291] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

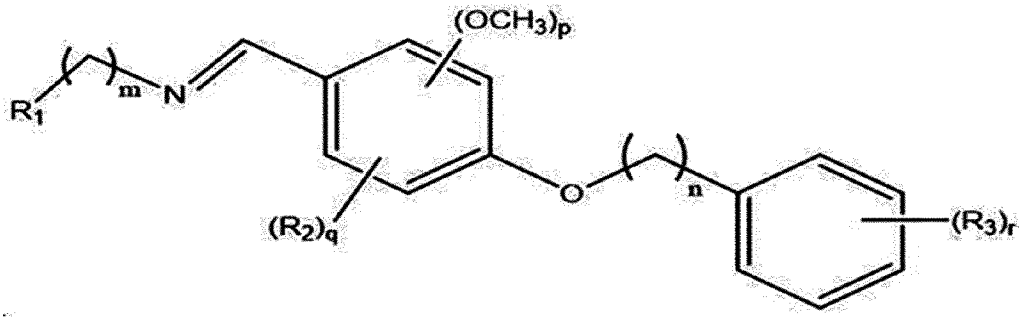
산업상 이용가능성

[292] 본 발명은 히스톤 아세틸트렌스퍼라제(Histone acetyltransferase; HAT) p300의 구조 분석을 통해, 상기 HAT p300의 특정 아미노산 위치와 추가적인 수소 결합이 가능하도록 하는 신규한 화합물에 관한 것으로서, 본 발명의 상기 신규한 화합물은 HAT p300의 활성 억제 효과가 현저하게 뛰어나 HAT p300의 활성화와 관련된 질환, 예를 들면 섬유증의 예방, 개선 또는 치료에 매우 효과적으로 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고;

r은 0 내지 5의 정수이며;

R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고;

R_1은 치환되거나 비지환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기이며;

p는 1 또는 2의 정수이고;

q는 0 또는 1의 정수이며;

r은 1 또는 2의 정수인 것인, 화합물.

[청구항 3] 제 2항에 있어서,

상기 R_1은 C_6~C_{14} 아릴기이고;

상기 R_1의 아릴기는 적어도 1종의 -(COO(R_4))로 치환되거나 비치환되며;

상기 R_4는 수소 또는 C_1~C_4 알킬기인 것인, 화합물.

[청구항 4] 제 1항에 있어서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고;

r은 1의 정수이며;

R_1은 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기 또는 C_6~C_8 아릴기 중에서 선택되는 치환기이고;

R_2는 할로겐이며;

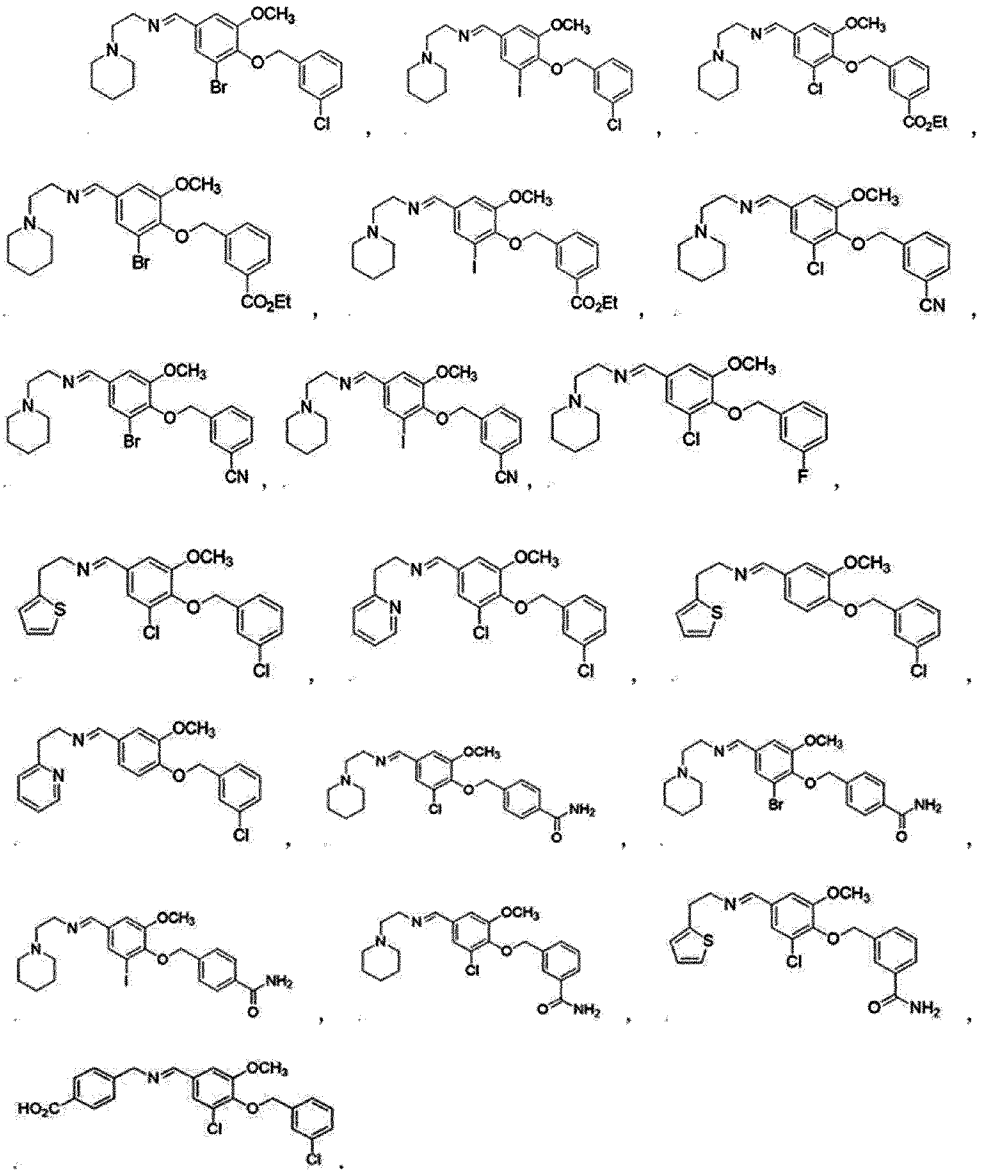
R_3는 할로겐 또는 시아노기이고;

상기 R_1의 C_6~C_8 아릴기는 -(COO(R_4))로 치환되며;

R_4는 수소 또는 C_1~C_4 알킬기인 것인, 화합물.

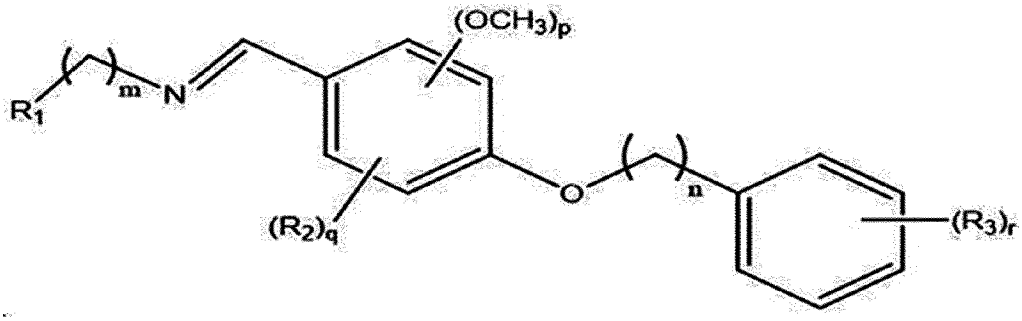
[청구항 5] 제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 화합물:



[청구항 6] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 억제용 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고;

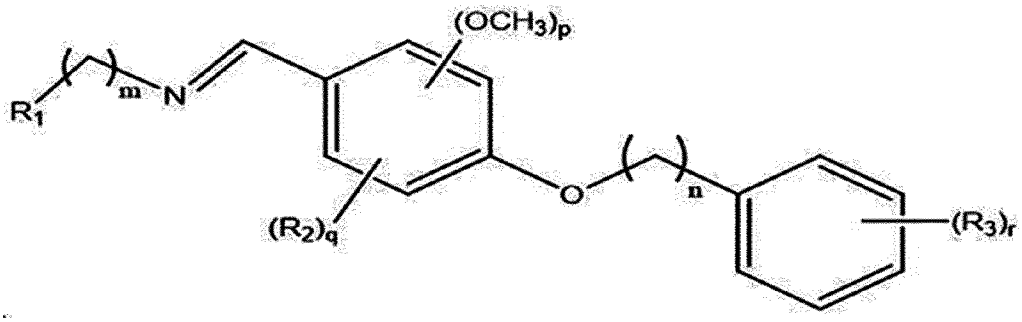
r은 0 내지 5의 정수이며;

R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 7] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

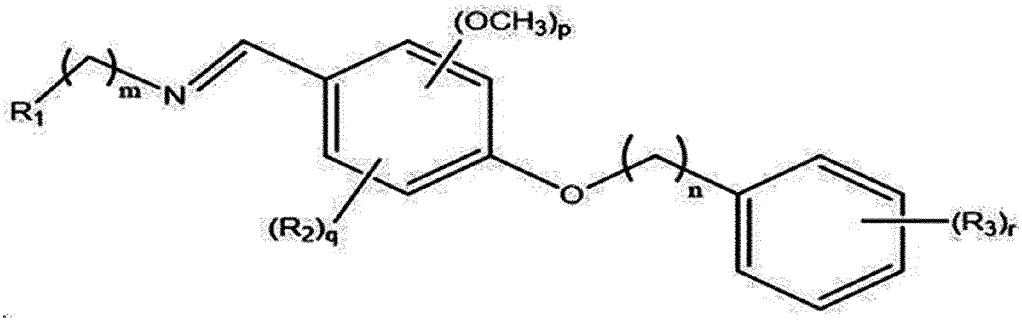
R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;
p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고;
r은 0 내지 5의 정수이며;
R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;
R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 8] 제 7항에 있어서,
상기 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환은 섬유증인 것인, 약학 조성물.

[청구항 9] 제 8항에 있어서,
상기 섬유증은 폐섬유증(Pulmonary fibrosis), 자궁근종, 골수섬유증(Myelofibrosis), 간섬유증(Liver fibrosis), 심장섬유증(Heart fibrosis), 다발성 경화증, 신장섬유증(Kidney fibrosis), 낭포성섬유증(Cystic fibrosis), 호중구감소증, 골격근섬유증, 피부 경화증, 피부근염, 종격동 섬유증(Mediastinal fibrosis) 및 겸상 적혈구 빈혈증에 의한 비장 섬유증으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 약학 조성물.

[청구항 10] 제 9항에 있어서,
상기 폐섬유증은 특발성 폐섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis), 비특이성 간질성 폐렴(Nonspecific Interstitial Pneumonia), 급성간질성 폐렴(Acute Interstitial Pneumonia), 특발성 기질화 폐렴(Cryptogenic Organizing Pneumonia), 호흡계기관지염 관련성 간질설 폐질환(Respiratory Bronchiolitisassociated Interstitial Lung), 박리성 간질성 폐렴(Desquamative Interstitial Pneumonia), 임파구성 간질성 폐렴(Lymphoid Interstitial Pneumonia), 간질성 폐섬유증 및 미만성 폐섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 약학 조성물.

[청구항 11] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물:
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고;

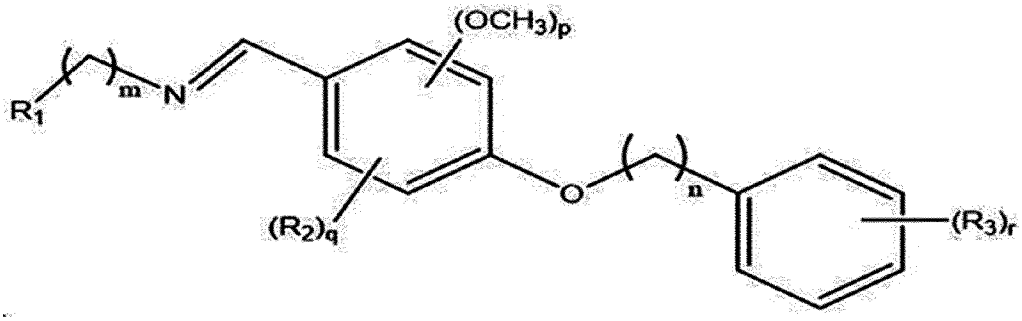
r은 0 내지 5의 정수이며;

R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 12] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 예방 또는 개선용 화장료 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지

않고;

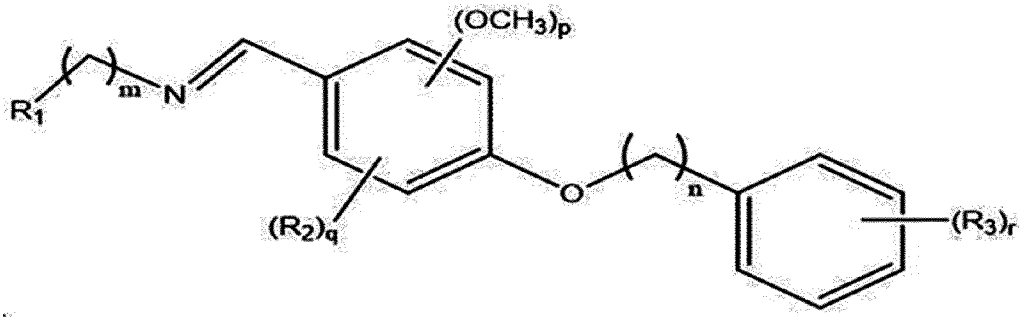
r은 0 내지 5의 정수이며;

R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 13] 목적하는 개체에 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 광학이성질체, 수화물 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 투여하는 단계;를 포함하는 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환의 예방 또는 치료 방법:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

R_1은 치환되거나 비치환된 C_3~C_{40} 시클로알킬기, 핵원자수 5 내지 7의 헤테로시클로알킬기, C_6~C_{14} 아릴기 및 핵원자수 5 내지 14의 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며;

p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 내지 3의 정수이나, p + q가 4를 초과하지 않고;

r은 0 내지 5의 정수이며;

R_2는 할로겐이며, 상기 R_2가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고;

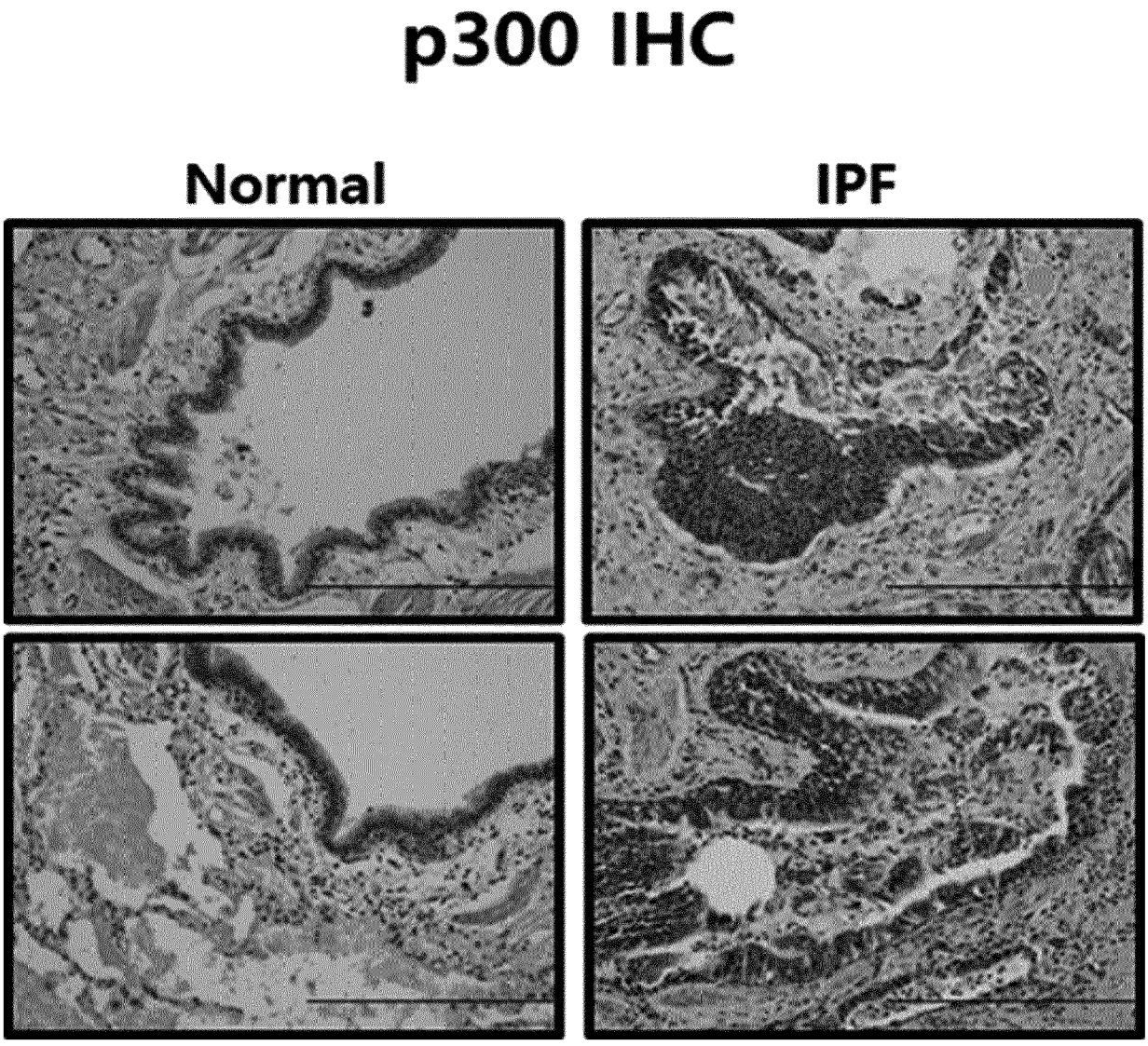
R_3는 할로겐, 시아노기(-CN), C_1~C_5 알킬카르보닐기 및 카르바모일기(-C(=O)-(NH_2))로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이며, 상기 R_3가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 14] 제 13항에 있어서,

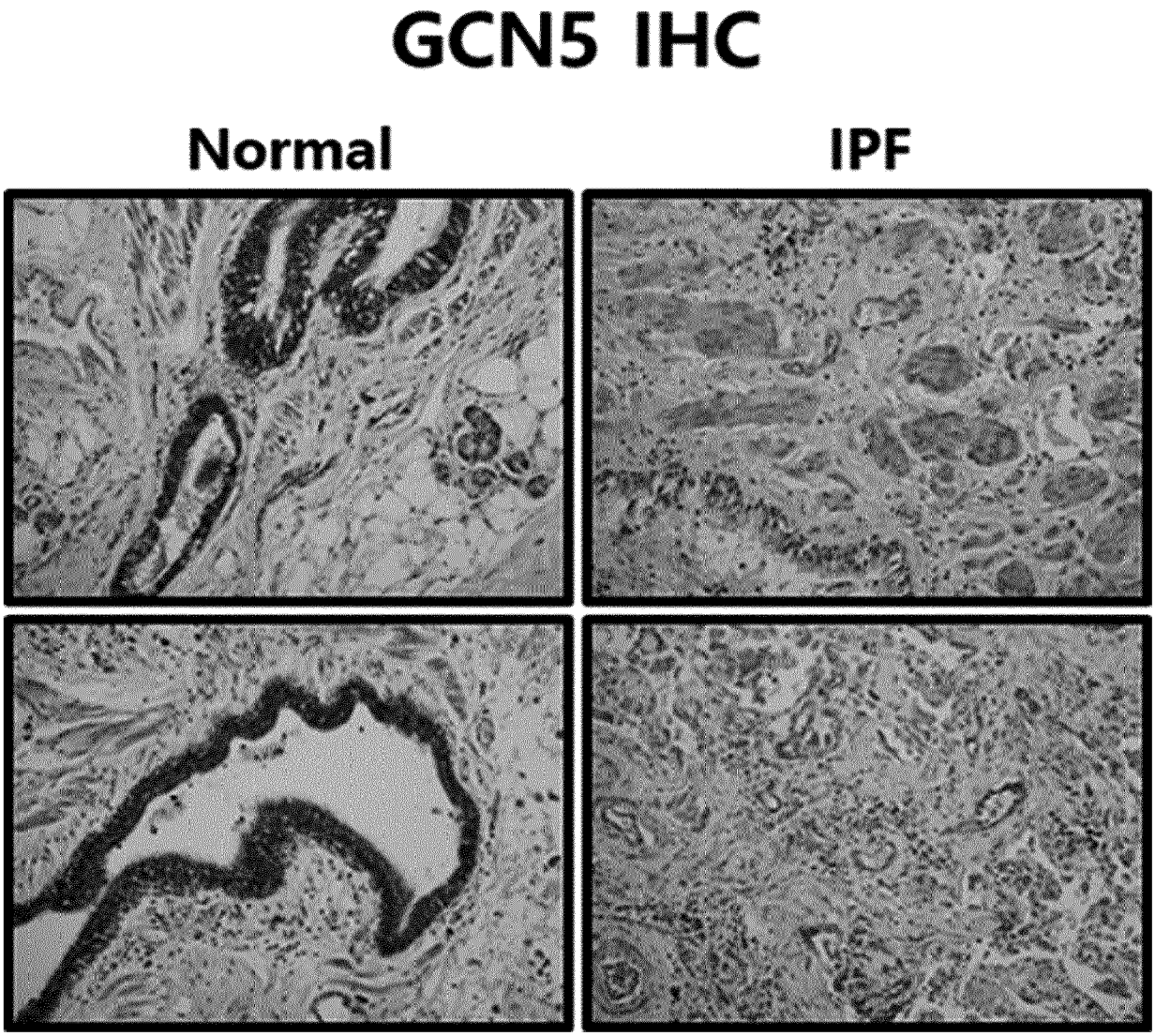
상기 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 p300 관련 질환은 섬유증인 것인, 예방 또는 치료 방법.

WO 2021/025448 PCT/KR2020/010304

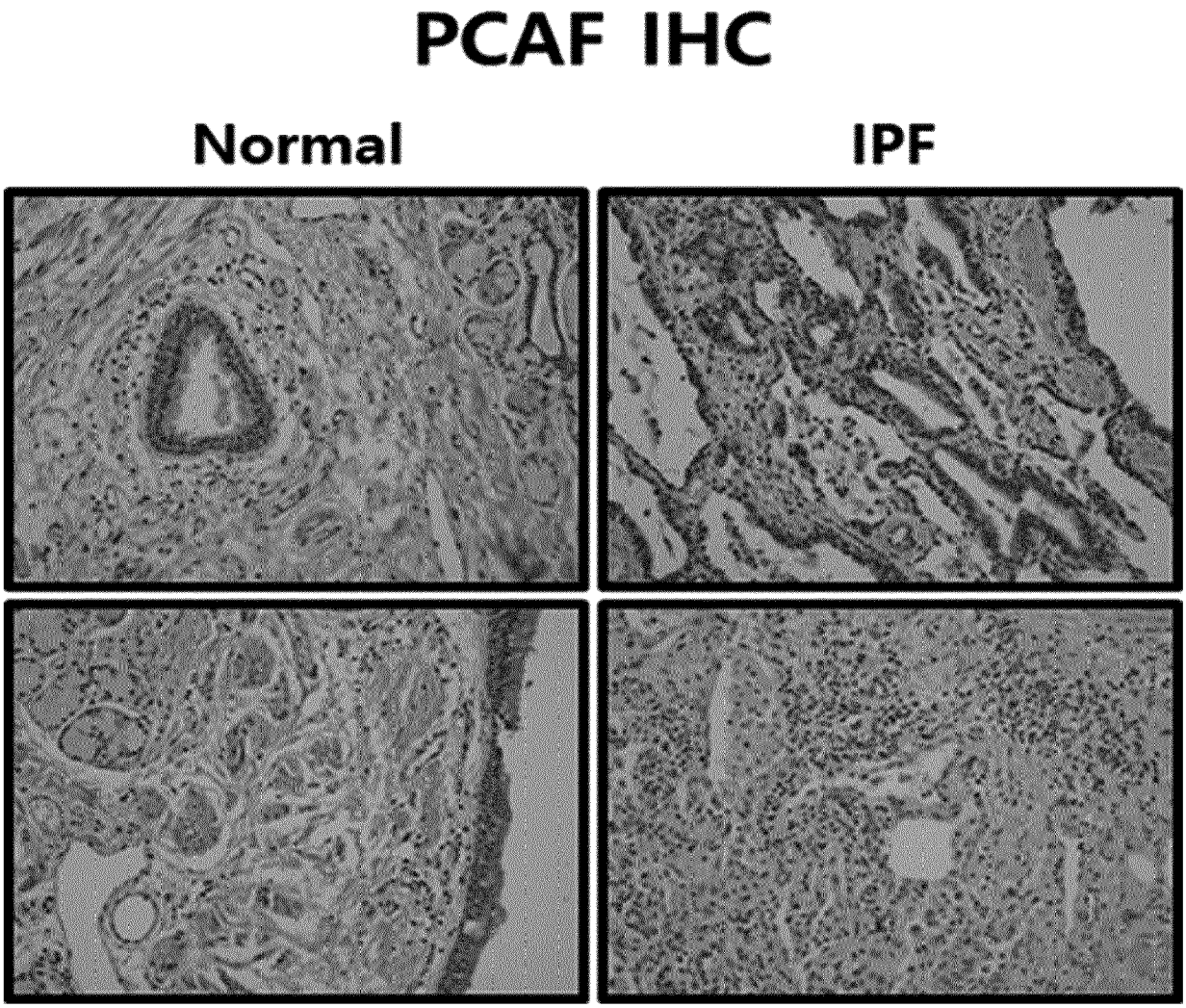
[도1]



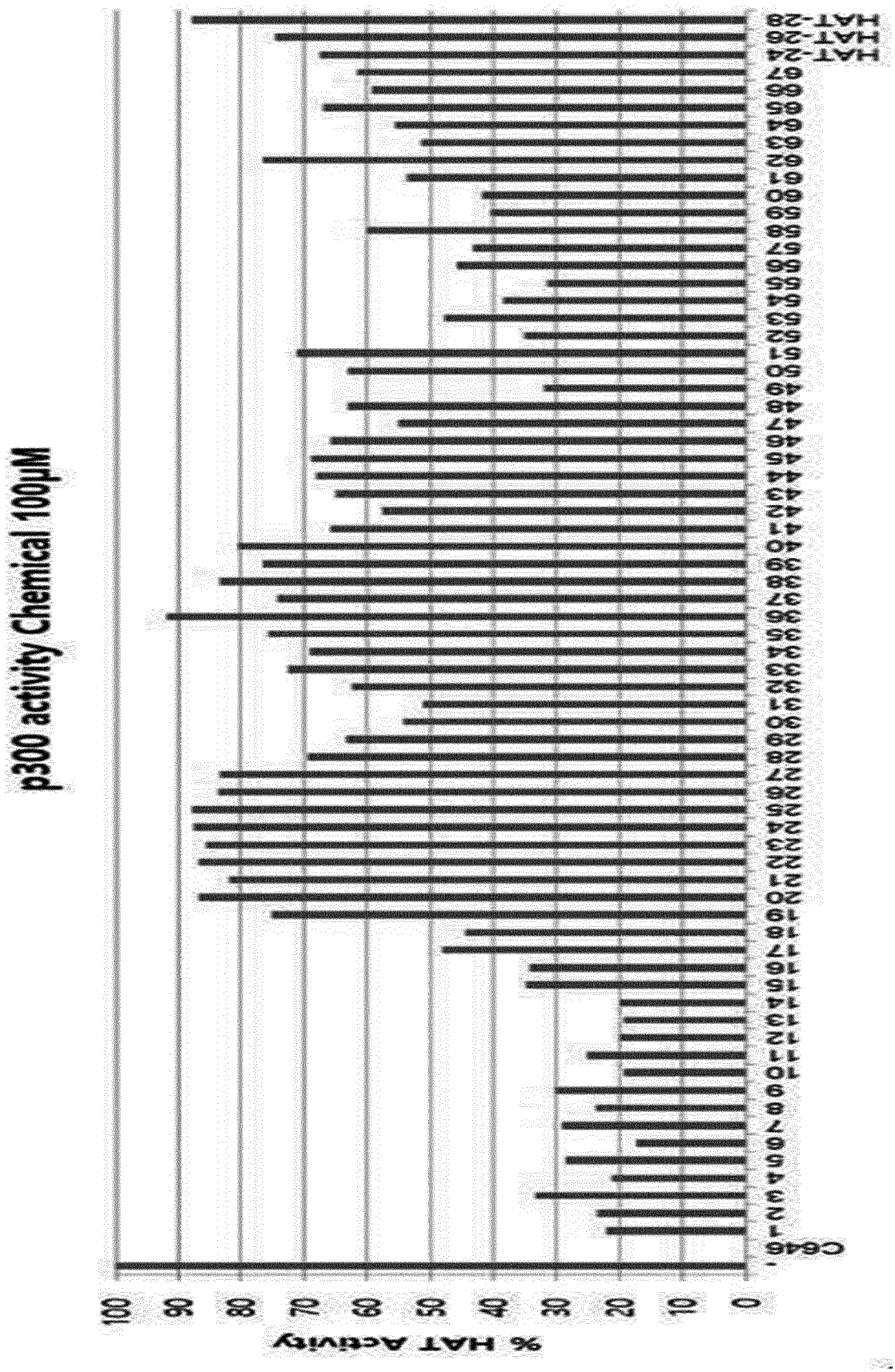
[도2]



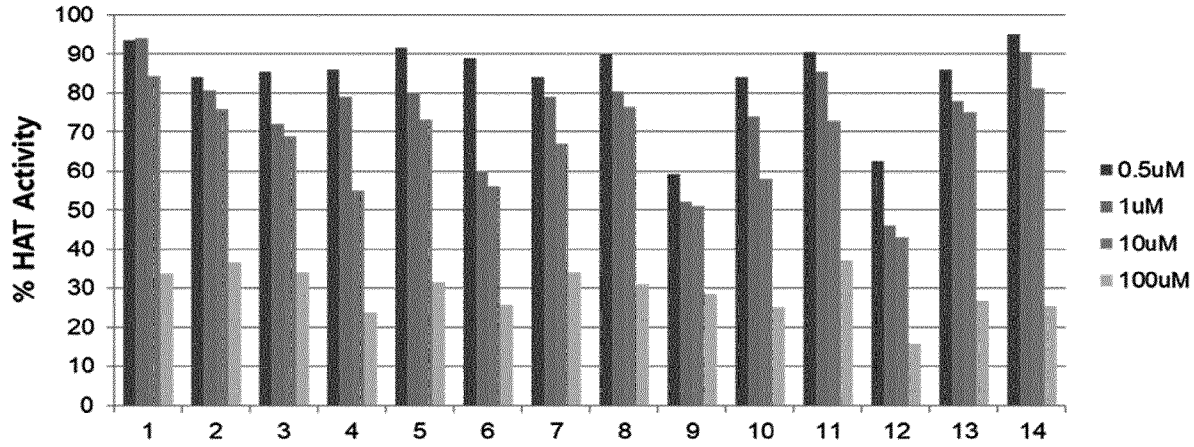
[도3]



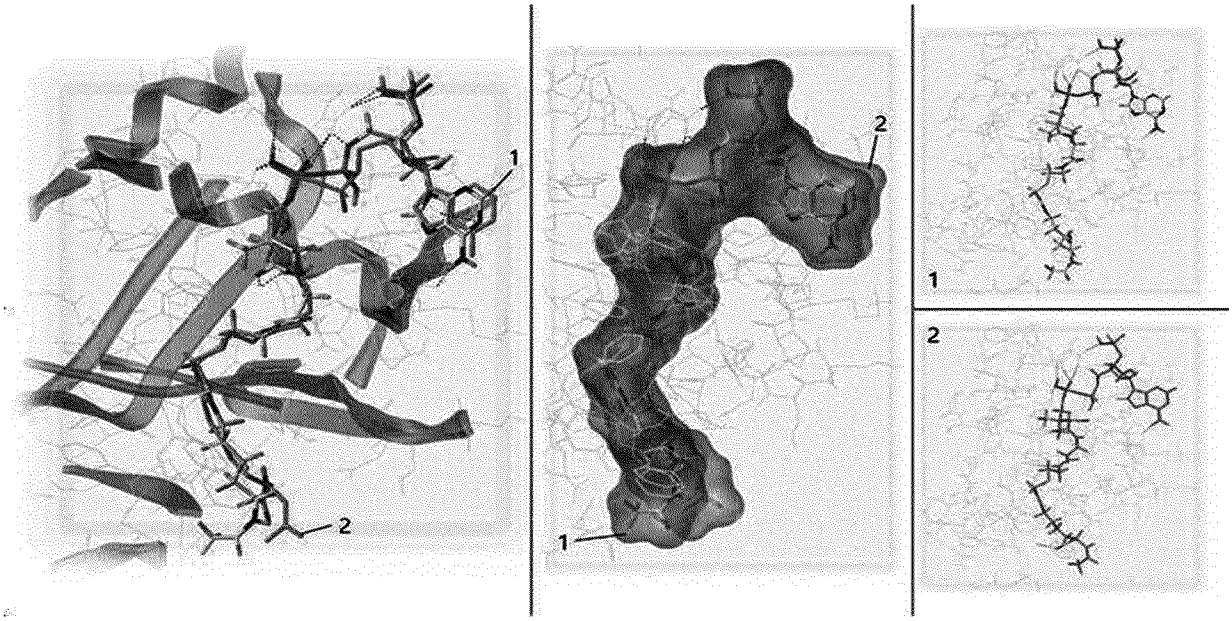
[도4]


p300 activity Chemical 100μM
% HAT Activity
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
C646
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
HAT-24
HAT-26
HAT-28

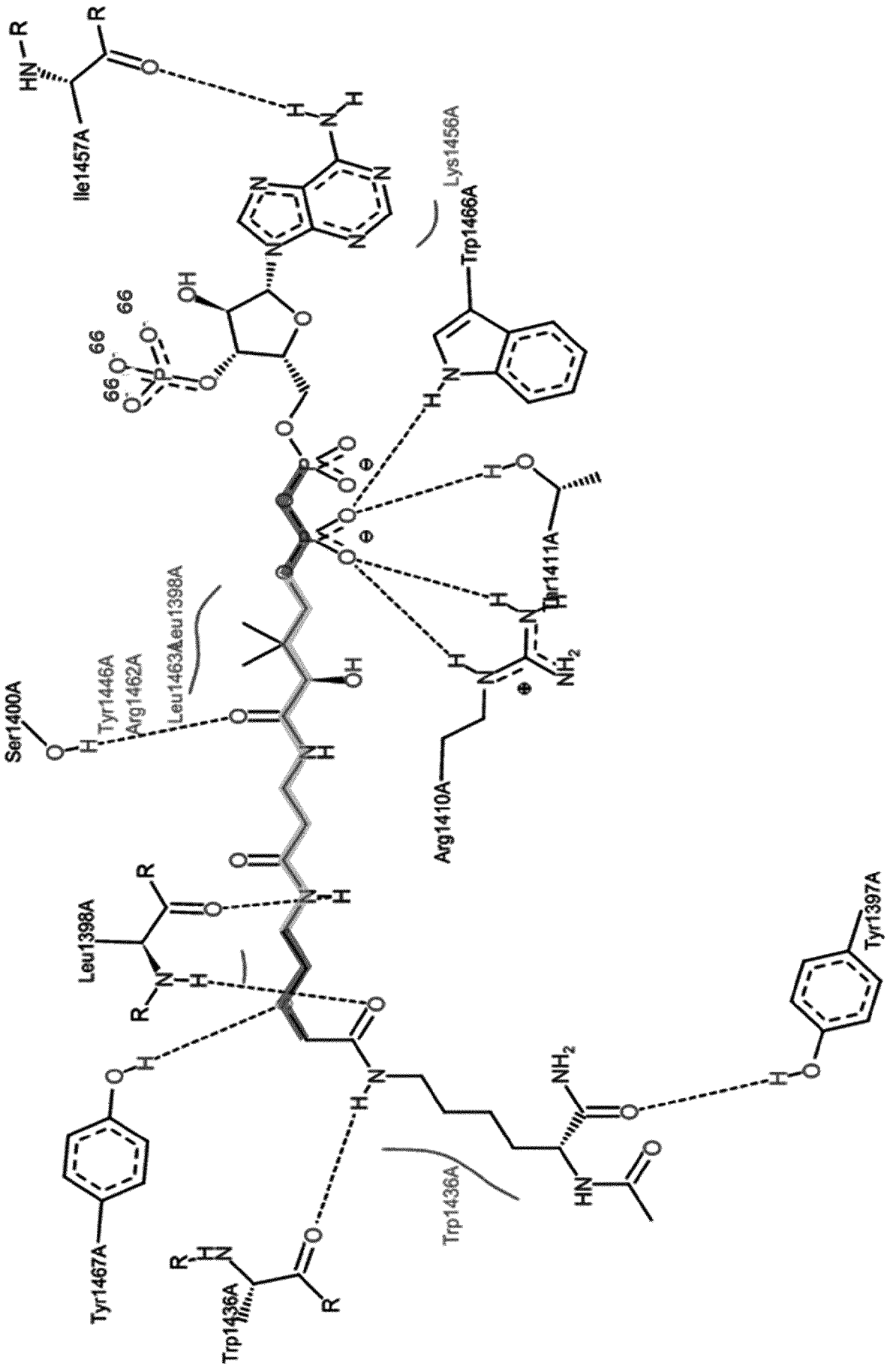
[도5]


% HAT Activity
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
0.5uM
1uM
10uM
100uM

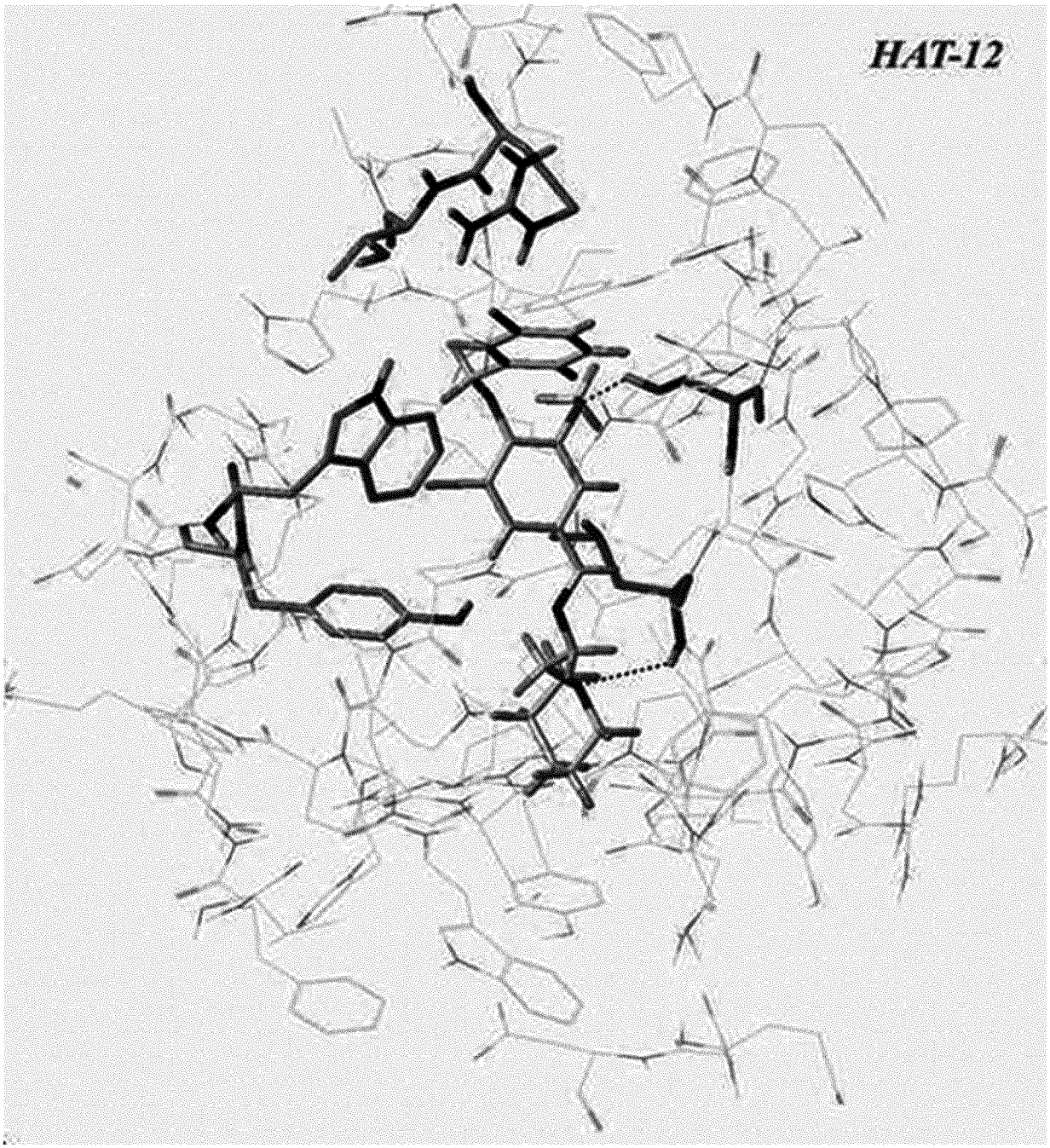
[도6]


1
2
1
2
1
2

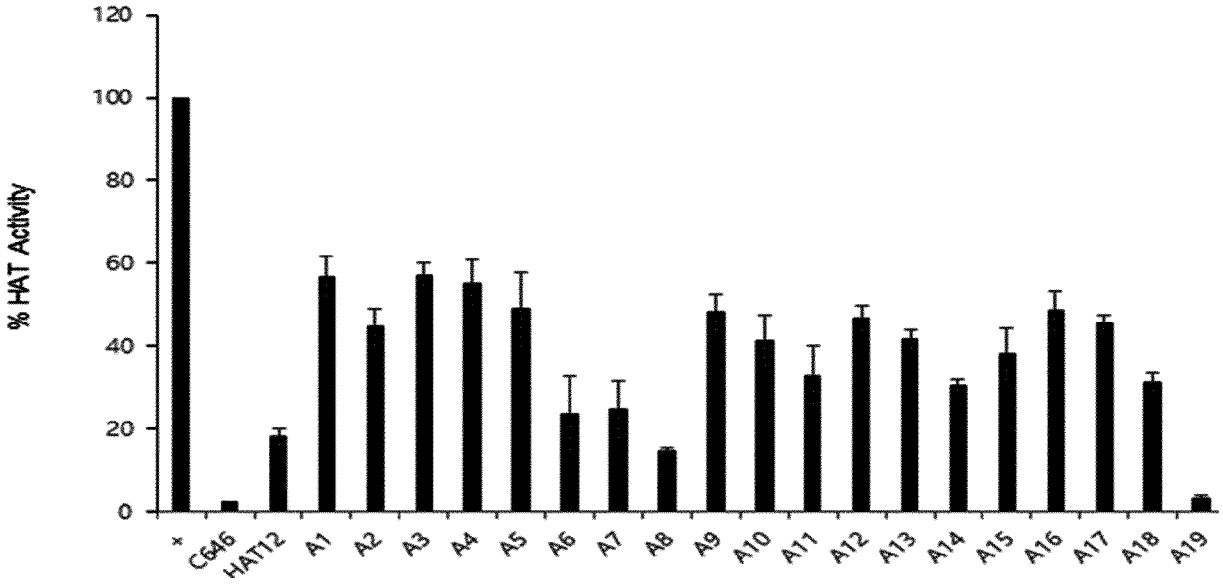
[도7]


Ile1457A
Lys1456A
Trp1466A
Thr1411A
Arg1410A
Ser1400A
Tyr1446A
Arg1462A
Leu1463A
Leu1398A
Leu1398A
Tyr1397A
Tyr1467A
Trp1436A
Trp1436A

[도8]



[도9]


% HAT Activity
120
100
80
60
40
20
0
+
C646
HAT12
A1
A2
A3
A4
A5
A6
A7
A8
A9
A10
A11
A12
A13
A14
A15
A16
A17
A18
A19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2020/010304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 211/14(2006.01)i; **C07D 333/20**(2006.01)i; **C07D 213/36**(2006.01)i; ***A61K 31/4453***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***A61P 11/00***(2006.01)i; ***A23L 33/10***(2016.01)i; ***A61K 8/49***(2006.01)i; ***A61Q 19/00***(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 211/14; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 237/26; C07D 253/06; C07D 413/12; C07D 471/04; C07D 333/20; C07D 213/36; A61K 31/4453; A61P 43/00; A61P 11/00; A23L 33/10; A61K 8/49; A61Q 19/00

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), google & keywords: 히스톤 아세틸트랜스퍼라제 (histone acetyltransferase), 섬유증 (fibrosis)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2016-0037629 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 06 April 2016. See claims 1, 7-10, 12 and 13; and figure 3.	1-12
X	FALCO, M. R. et al. Uber die cyclisierung schiffscher basen zu methyl-, phenyl- und benzyl-tetrahydroisochinolinen. Tetrahedron. 1972, vol. 28, pp. 5999-6005. See pages 6000-6001.	1
A	JP 2017-525740 A (GENENTECH, INC. et al.) 07 September 2017. See entire document.	1-12
A	JP 2017-526696 A (GENENTECH, INC. et al.) 14 September 2017. See entire document.	1-12
A	HU, L. et al. Epigenetic regulation of interleukin 6 by histone acetylation in macrophages and its role in paraquat-induced pulmonary fibrosis. Frontiers in immunology. 2017, vol. 7, article 696, inner pp. 1-17. See entire document.	1-12

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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 November 2020	**11 November 2020**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea** **35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2020/010304

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **13, 14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 13 and 14 pertain to a method for treatment of the human body by therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2020/010304

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2016-0037629 A	06 April 2016	KR 10-1754451 B1	06 July 2017
JP 2017-525740 A	07 September 2017	CN 107074823 A	18 August 2017
		EP 3189046 A1	12 July 2017
		EP 3189046 B1	26 August 2020
		US 10358437 B2	23 July 2019
		US 2017-0334883 A1	23 November 2017
		WO 2016-036873 A1	10 March 2016
JP 2017-526696 A	14 September 2017	CN 107074824 A	18 August 2017
		EP 3189049 A1	12 July 2017
		US 10155764 B2	18 December 2018
		US 2017-0275289 A1	28 September 2017
		WO 2016-036954 A1	10 March 2016

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2020/010304

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 211/14(2006.01)i, C07D 333/20(2006.01)i, C07D 213/36(2006.01)i, A61K 31/4453(2006.01)i, A61P 43/00(2006.01)i, A61P 11/00(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61Q 19/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07D 211/14; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 237/26; C07D 253/06; C07D 413/12; C07D 471/04; C07D 333/20; C07D 213/36; A61K 31/4453; A61P 43/00; A61P 11/00; A23L 33/10; A61K 8/49; A61Q 19/00

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), google & 키워드: 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 (histone acetyltransferase), 섬유증 (fibrosis)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2016-0037629 A (연세대학교 산학협력단) 2016.04.06 청구항 1, 7-10, 12, 13; 도면 3	1-12
X	FALCO, M. R. 등, "Uber die cyclisierung schiffscher basen zu methyl-, phenyl- und benzyl-tetrahydroisochinolinen", Tetrahedron, 1972, 28권, 페이지 5999-6005 페이지 6000-6001	1
A	JP 2017-525740 A (GENENTECH, INC. 등) 2017.09.07 전체 문헌	1-12
A	JP 2017-526696 A (GENENTECH, INC. 등) 2017.09.14 전체 문헌	1-12
A	HU, L. 등, "Epigenetic regulation of interleukin 6 by histone acetylation in macrophages and its role in paraquat-induced pulmonary fibrosis", Frontiers in immunology, 2017, 7권, 아티클 696, 내부페이지 1-17 전체 문헌	1-12

☐ 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

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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
2020년 11월 10일 (10.11.2020)	2020년 11월 11일 (11.11.2020)

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

심사관
허주형
전화번호 +82-42-481-5373

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2020/010304

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 13, 14
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 13, 14는 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재

☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.

☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.

☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2020/010304

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0037629 A	2016/04/06	KR 10-1754451 B1	2017/07/06
JP 2017-525740 A	2017/09/07	CN 107074823 A	2017/08/18
		EP 3189046 A1	2017/07/12
		EP 3189046 B1	2020/08/26
		US 10358437 B2	2019/07/23
		US 2017-0334883 A1	2017/11/23
		WO 2016-036873 A1	2016/03/10
JP 2017-526696 A	2017/09/14	CN 107074824 A	2017/08/18
		EP 3189049 A1	2017/07/12
		US 10155764 B2	2018/12/18
		US 2017-0275289 A1	2017/09/28
		WO 2016-036954 A1	2016/03/10