



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월15일

(11) 등록번호 10-2240158

(24) 등록일자 2021년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 215/36 (2006.01) A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01) C07D 215/38 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 215/36 (2013.01)

A61K 31/277 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7034797

(22) 출원일자(국제) 2014년04월29일

심사청구일자 2019년04월02일

(85) 번역문제출일자 2015년12월07일

(65) 공개번호 10-2016-0006207

(43) 공개일자 2016년01월18일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2014/076447

(87) 국제공개번호 WO 2014/183555

국제공개일자 2014년11월20일

(30) 우선권주장

201310174990.6 2013년05월13일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

JOHN, H., Journal für Praktische Chemie,
1930, 제128권, 페이지 218-222*Chemical Abstract Compound, STN express, RN
408340-41-0 (Entered STN: 2002.04.26.)*Chemical Abstract Compound, STN express, RN
1065092-18-3 (Entered STN: 2008.10.23.)*Chemical Abstract Compound, STN express, RN
1065092-21-8 (Entered STN: 2008.10.23.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

상하이 헨그루이 파마수티컬 컴퍼니 리미티드

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로
드, 279

지양수 헨그루이 메디슨 컴퍼니 리미티드

중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드

(72) 발명자

펑, 지안비아오

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로
드, 279

썬, 피아오양

중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 18 항

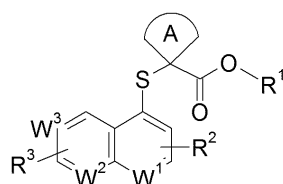
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 사이클로알킬산 유도체, 그의 제조 방법, 및 그의 약학적 용도

(57) 요약

본 발명은 사이클로알킬산 유도체, 그의 제조 방법 및 그의 약학적 용도에 관한 것이며, 특히 본 발명은 하기 화학식 I에 의해 나타내는 사이클로알킬산 유도체 및 그의 의학적 용, 그의 제조 방법, 및 URAT1 억제제로서 및 특히 이상 요산 수준과 관련된 질병에 대한 치료제로서 상기 사이클로알킬산 유도체 및 그의 의학적 용의 용도에 관한 것이며, 여기에서 화학식 I의 치환체 그룹들의 정의는 명세서에서의 정의와 같다.

화학식 I



(I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)

A61K 31/47 (2013.01)

C07C 323/62 (2013.01)

C07D 215/38 (2013.01)

C07D 215/48 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

란, 지웅

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

구, 천양

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

리, 시아오타오

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

리우, 보니안

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

한, 천주우

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

후, 쿼예

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

진, 팡팡

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

동, 쉰

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

카오, 구오쥔

중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징
로드, 279

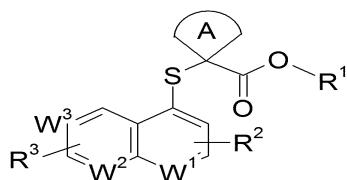
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



(I)

상기 식에서,

고리 A는 C₃₋₆사이클로알킬이고, 여기에서 상기 C₃₋₆사이클로알킬은 할로젠, 시아노, 나이트로, 아미노, 하이드록시, 옥소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆하이드록시알킬 및 C₁₋₆알콕시로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

W¹은 N 또는 CR^a이고, R^a는 시아노이고;

W²는 CR^b이고, R^b는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

W³은 N 또는 CR^c이고;

R^c는 수소, 할로젠, 시아노, 나이트로, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 6원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, -OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 3 내지 6원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆하이드록시알킬 및 -OR⁴ 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

R¹은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁₋₆알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R⁴는 수소 및 C₁₋₆알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁₋₆알콕시, 카복실, 알콕시카보닐, -C(O)NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

고리 A가 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 어느 하나인, 화학식

I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^c 가 수소, 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, $-OR^4$, $-NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$ 로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 C_{6-10} 아릴이 각각 할로젠, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 하이드록시알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며; R^4 내지 R^6 이 제 1 항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

R^c 가 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R^2 가 수소인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

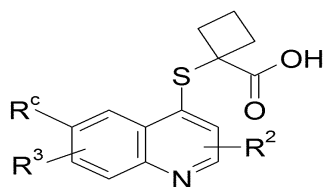
R^3 이 수소 또는 할로젠인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 II



(II)

상기 식에서,

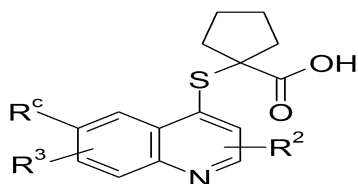
R^c , R^2 및 R^3 은 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 III



(III)

상기 식에서,

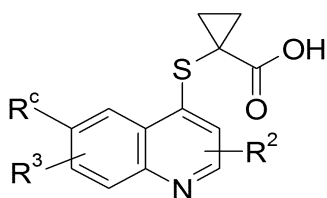
R^c , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 IV



(IV)

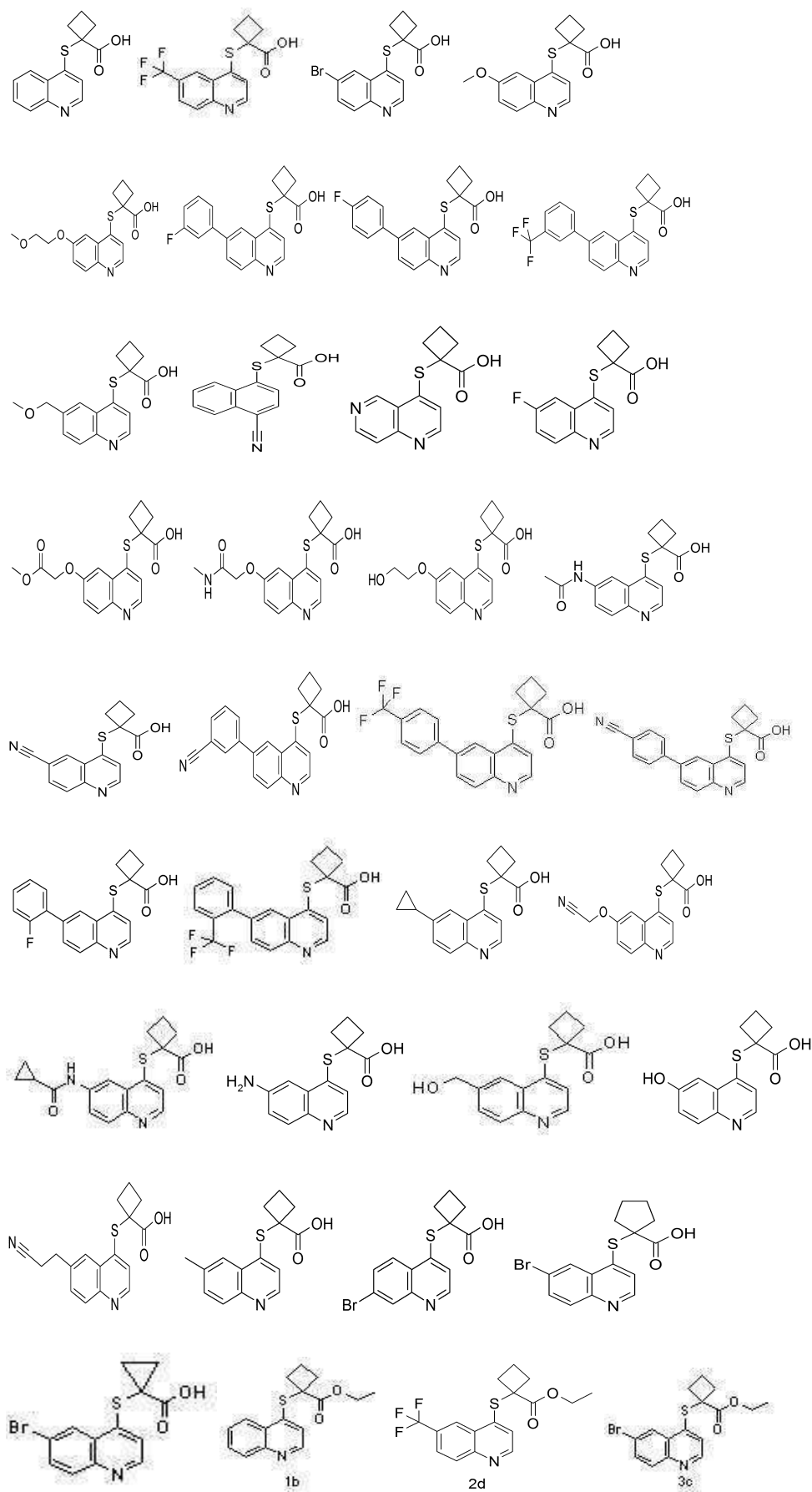
상기 식에서,

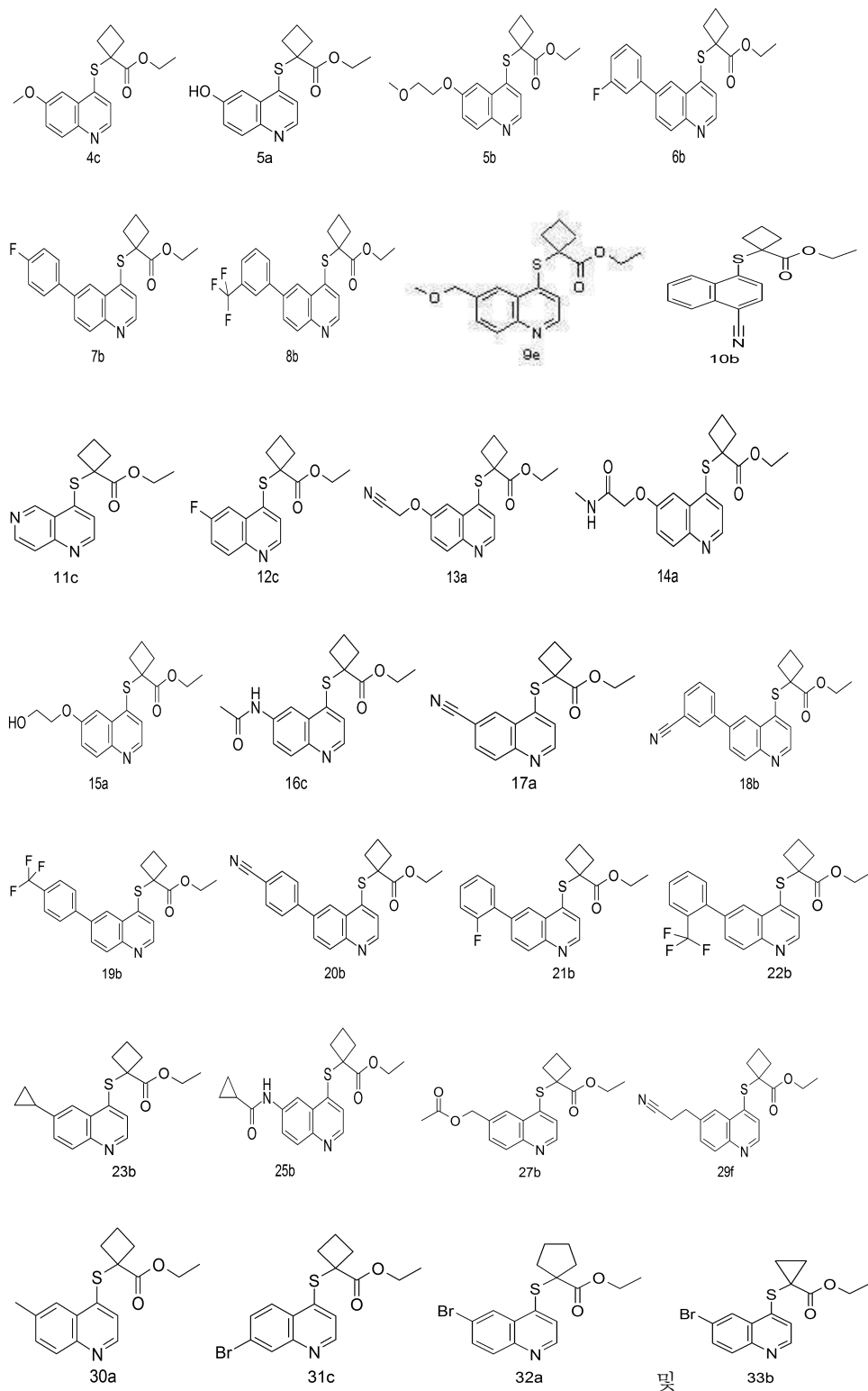
R^c , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

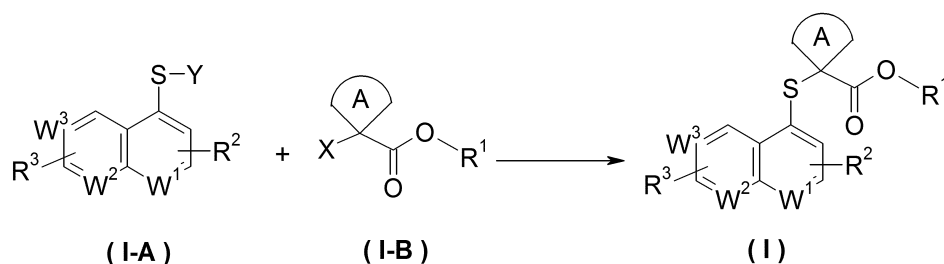
하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:





청구항 11

화학식 IA의 화합물을 화학식 IB의 화합물과 치환 반응을 통해 반응시키고, 생성되는 생성물을 알칼리성 조건하에서 임의로 가수분해시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분임체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법:



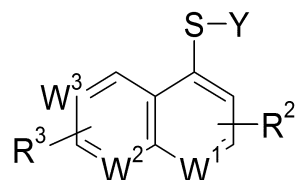
상기에서,

X는 할로겐이고; Y는 수소 또는 나트륨 원자이고; 고리 A, W¹ 내지 W³, 및 R¹ 내지 R³은 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 12

하기 화학식 I-A의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I-A



상기 식에서,

Y는 수소 또는 나트륨 원자이고;

W¹은 N이고;

W²는 CR^b이고;

W³은 N 또는 CR^c이고;

R^b는 수소이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소이고;

R^c는 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시이고, 여기에서 상기 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시는 각각 시아노, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, 및 -OR⁴로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되며;

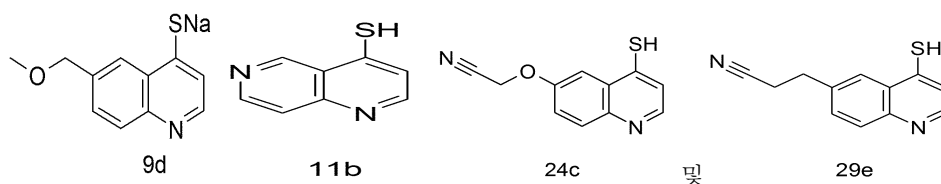
R⁴는 수소 및 C₁₋₆알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₆알킬은 할로젠, 시아노, 하이드록시, C₁₋₆알콕시, 카복실, C₁₋₆알콕시카보닐, -C(O)NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 및 C₃₋₆사이클로알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물에 있어서,

상기 질병은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질병, 관상동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-지그밀러 증후군, 신장병, 신장 결석, 신부전, 관절 염증, 관절염, 요로 결석증, 연독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 유육종증 및 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 질병이며,

상기 조성물은 제 1항 내지 제 10항 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는

이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물에 있어서,

상기 질병은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질병, 관상동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-지그밀러 증후군, 신장병, 신장 결석, 신부전, 관절 염증, 관절염, 요로 결석증, 연독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 유육종증 및 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 질병이며,

상기 조성물은 제 1항 내지 제 10항 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 URAT1 억제제, 잔틴 옥시다제 억제제, 잔틴 데하이드로게나제 및 잔틴 옥시도리덕타제 억제제로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 추가적인 요산-강하 약물;을 포함하는

이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 28

제 21 항에 있어서,

상기 질병은 통풍 및 고요산혈증 중에서 선택된 것인, 이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

상기 질병은 통풍 및 고요산혈증 중에서 선택된 것인, 이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 30

이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물에 있어서,

상기 질병은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질병, 관상동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-지그밀러 증후군, 신장병, 신장 결석, 신부전, 관절 염증, 관절염, 요로 결석증, 연독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 유육종증 및 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 질병이며,

상기 조성물은 제 1항 내지 제 10항 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 알로푸리놀, 페복소스태트 및 FYX-051로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 추가적인 요산-강하 약물;을 포함하는

이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 신규의 사이클로알킬산 유도체 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 제조 방법, 및 상기를 함유하는 약학 조성물, 및 URAT1 억제제로서, 및 특히 이상 요산 수준과 관련된 질병에 대한 치료제로서 그의 용도에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 요산은 생체내 퓨린의 대사산물이다. 인체에서 요산을 분해하는 요산분해효소의 결여로 인해, 요산은 주로 신장 및 장을 통해 신체로부터 배출되며, 여기에서 신장은 요산 배출의 주요 경로이다. 신장에서 요산의 운반은 혈청 요산의 수준을 직접 조절한다. 요산의 감소된 배출 또는 증가된 생산은 고요산혈증에 이르게 될 수 있으며, 이중 90%는 요산 배출의 감소에 의해 야기된다. 최근에, 고요산혈증 및 통풍의 이환율은 사람들의 생활 수준의 개선과 함께 현저하게 증가하였다. 고요산혈증 및 1차성 통풍은 비만, 고지질혈증, 고혈압, 당뇨 및 죽상동맥경화증 등과 뚜렷한 양의 상관관계를 나타낸다. 따라서, 고요산혈증 및 통풍은 당뇨병 정도로 인간 건강에 심하게 유해한 대사성 질병이다.
- [0003] 고요산혈증은 정상 범위를 벗어난 혈중 요산 농도(37 °C, 혈청 요산 함량은 남성에서 416 μmolPL (70 mgPL) 이상이고; 여성에서 357 μmolPL (60 mgPL) 이상이다)를 갖는 신체 상태를 지칭한다. 2009년에, 고요산혈증 이환율은 상하이 지역에서 10.0%였고, 이때 남성이 11.1%이고, 여성이 9.4%였으며; 베이징에서 고요산혈증 이환율은 1120명의 피실험자 중 17.86%였고, 이때 남성이 25.74%, 여성이 10.52%였으며; 광저우 지역의 이환율은 나라에서 첫 번째 순위였고, 남성이 27.9%, 여성이 12.4%였으며, 전체 이환율은 21.81%에 달하였다.
- [0004] 통풍은 장기적인 퓨린 대사 질환 및(또는) 감소된 요산 배출에 의해 야기되는 이중 대사성 질병이다. 통풍은 1차 및 2차 유형으로 나뉠 수 있는데, 그의 임상 특징은 고요산혈증, 재발성 급성 관절염이며, 일반적으로 심혈관 및 뇌혈관 질병과 관련되고, 이에 의해 인간 생명을 위협한다. 고-위험 집단은 남성 및 폐경 여성을 포함하며; 피크 발병률은 40-50세이다. 통풍의 필수 원인은 고요산혈증이며, 혈청 중 요산 함량이 정상 범위 밖으로 연장되는 경우 조직 중 요산염 침착이 통풍 조직 변화를 야기할 수 있다. 고요산혈증 환자 중 5% 내지 12%는 최종적으로 통풍으로 발전하며, 오직 이때 요산염 결정 침착의 증상, 관절염, 신장병, 신장 결석 등을 나타낸다.
- [0005] 생리학 및 약리학 연구들은 전형적인 신장 요산염 운반 방식, 즉 사구체 여과, 세뇨관 재흡수, 세뇨관 배출 및 배출후 재흡수를 조사한다. 상기 4개의 과정에 영향을 미치는 임의의 인자는 요산의 신장 배출에 영향을 미칠 것이다. 사구체에 의해 여과된 요산의 98% 초과가 재흡수되고 이어서 근위 세뇨관에 의해 배출될 수 있으며, 이는 요산 배출에 영향을 미치는 가장 중요한 인자이다. 근위 곡세뇨관(또한 근위 세뇨관의 굽은 부분으로서 공지됨) S1 분절이 재흡수 장소이며, 여과된 요산의 98% 내지 100%가 세뇨관 상피 세포의 솔 가장자리 막 중의 요산염 운반체 1(URAT1)를 통해 이곳 상피세포내로 들어간다.
- [0006] URAT1을 또한 OAT4L(유기 음이온 운반체 4-형) 또는 요산염 음이온 교환체 1이라 칭한다. 염색체 11q13상의 SLC22A12 유전자(10개 엑손 및 9개 인트론 함유)에 의해 암호화되는 인간 URAT1(hURAT1)은 OAT4와 42% 상동성을 갖는다. 인간 URAT1은 세포내에 위치한 12개의 막관통 도메인, -NH₂ 말단 도메인 및 -COOH 말단 도메인으로 이루어지는, 555 아미노산 잔기의 완전 막관통 단백질이다. 이노모토(Enomoto) 등(문헌[Nature. 2002; 417(6887): 447-52])은 hURAT1이, 시간-의존적이며 포화된 요산염 운반 기능을 가짐을 발견하였다. 연구는 신장 저요산혈증 환자가 갖는 SLC22A12 유전자가 돌연변이되었고, 이에 의해 URAT1을 암호화하는 능력을 상실하였음을 발견하였으며, 이는 URAT1이 신장에서 요산 재흡수에 중요함을 암시한다. SLC22A12 이형접합체를 갖는 일본인의 URAT1 유전자 서열의 특이적인 돌연변이는 혈청 요산 농도 및 통풍 발병률을 감소시켰다. 이와이(Iwai) 등(문헌[Kidney Int. 2004; 66(3): 935-44])은 일본 SLC22A12 유전자 다형성에 대해 연구하였으며, 특정 유전자의 다형성이 저요산혈증과 관련됨을 발견하였고, 시험관내 발현은 일부 돌연변이가 URAT1의 요산-운반 기능의 상실을 도출시킬 수 있음을 입증하였다. 타니구치(Taniguchi) 등(문헌[Arthritis Rheum. 2005; 52(8): 2576-2577])은 SCL22A12의G774A 돌연변이가 통풍 발생을 억제하고, 이중접합성 G774A 돌연변이 환자에서 혈청 요산 수준이 건강한 사람에서보다 현저하게 더 낮음을 발견하였다. 그래스러(Graessler) 등(문헌[Arthritis Rheum. 2006; 54(1): 292-300])은 독일 백인 집단에서 발견된 유전자 N 말단 다형성이 신장 요산 배출의 감소와 관련됨을 보고하였다. 관(Guan) 등(문헌[Scand J Rheumatol. 2009; 38(4): 276-81])은 124명의 1차 통풍 환자 및 168명의 건강한 중국 남성 피실험자에서 SLC22A12의 sr893006 유전자 서열의 다형성에 대해 연구하였으며, 이는 상기 유전자 서열의 다형성이 고요산혈증이 있는 중국 남성 환자의 유전적 위험 인자일 수 있음을 암시하였다. URAT1은 통풍 및 고요산혈증 치료 약물의 개발에 새로운 표적이 될 것이다.
- [0007] 현재 임상 시험 및 마케팅 단계에 있는 고요산혈증 치료용의 다수의 화합물 및 통풍 화합물들이 존재하며, 여기에서 임상 시험 중인 URAT1 특이성 억제제는 단지 레시누라드(III 기) 및 RDEA-3170(I 기)(알테아 바이오사이언시즈(Ardea Biosciences)로부터)뿐이다. URAT1 억제제의 개시된 특허 출원들은 W02006057460, W02008153129, W02010044403, W02011046800 및 W02011159839 등을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

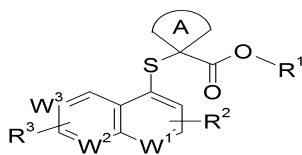
[0008] 보다 양호한 치료 목적을 성취하고, 시장의 요구를 보다 잘 충족시키기 위해서, 우리는 높은 효율 및 낮은 독성을 갖는 새로운 세대의 URAT1 억제제를 개발하기를 희망한다. 본 명세는 새로운 구조의 URAT1 억제제를 제공하며, 상기와 같은 구조를 갖는 화합물들이 양호한 활성을 갖고 혈청 요산 농도의 탁월한 감소 및 고요산혈증 및 통풍의 치료 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공함에 관한 것이다:

[0011] [화학식 I]



(I)

[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] 고리 A는 사이클로알킬이고, 여기에서 상기 사이클로알킬은 할로젠, 시아노, 나이트로, 아미노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

[0015] W^1 은 N 또는 CR^a 이고;

[0016] W^2 은 N 또는 CR^b 이고;

[0017] W^3 은 N 또는 CR^c 이고;

[0018] R^a , R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 나이트로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^4$, $-S(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$ 로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^4$, $-S(O)R^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$ 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

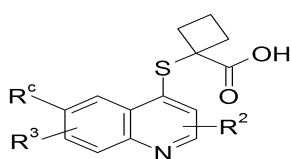
[0019] R^1 은 수소 또는 알킬이고;

[0020] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 나이트로, 알킬, 할로알킬 및 하이드록시알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0021] R^4 는 수소, 알킬, 할로젠, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카복실, 알콕시카보닐, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$ 로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

- [0022] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 아미노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;
- [0023] m은 0, 1 또는 2이다.
- [0024] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, 고리 A는 사이클로알킬, 바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸, 및 가장 바람직하게는 사이클로부틸이다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^c 는 수소, 할로젠, 시아노, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, $-OR^4$, $-NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$ 로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며; R^4 내지 R^6 은 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^c 는 수소, 할로젠, 알킬 및 할로알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, W^2 는 CH 이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 수소이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^1 은 알킬이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^2 는 수소이다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에서, R^3 은 수소 또는 할로젠이다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0033] [화학식 II]



(II)

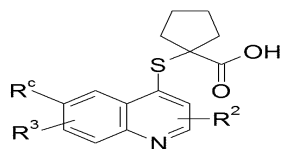
[0034]

[0035] 상기 식에서,

[0036] R^c , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0037] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0038] [화학식 III]



(III)

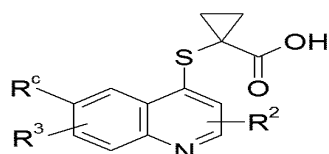
[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] R^c , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0042] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0043] [화학식 IV]



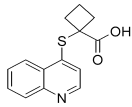
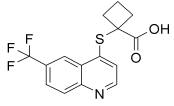
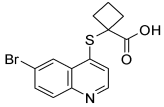
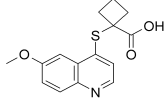
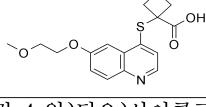
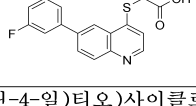
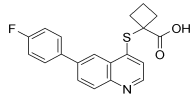
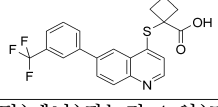
(IV)

[0044]

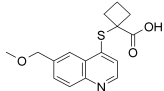
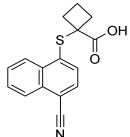
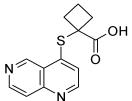
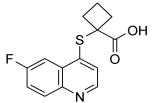
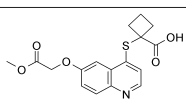
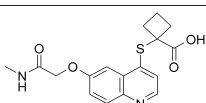
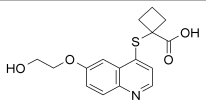
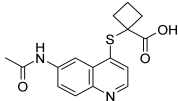
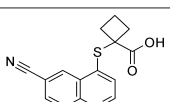
[0045] 상기 식에서,

[0046] R^c , R^2 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

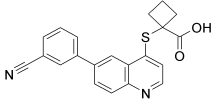
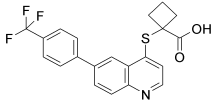
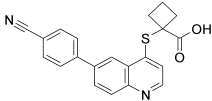
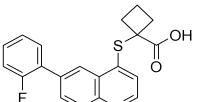
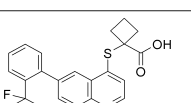
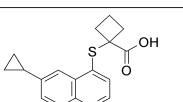
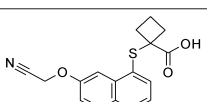
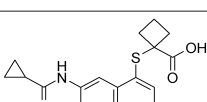
[0047] 본 발명의 전형적인 화합물들은 비제한적으로 하기의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

실시예 번호	구조 및 명칭
1	 <p>1-((퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실산</p>
2	 <p>1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>
3	 <p>1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>
4	 <p>1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>
5	 <p>1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>
6	 <p>1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>
7	 <p>1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>
8	 <p>1-((6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산</p>

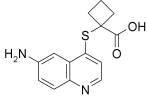
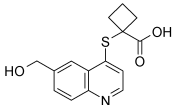
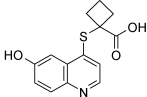
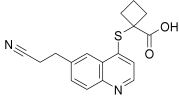
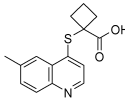
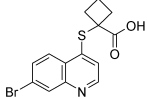
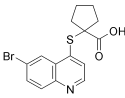
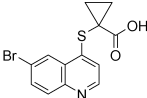
[0048]

9	
	1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
10	
	1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실산
11	
	1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
12	
	1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
13	
	1-((6-(2-메톡시-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
14	
	1-((6-(2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
15	
	1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
16	
	1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
17	
	1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

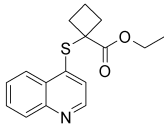
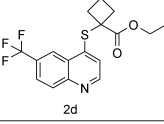
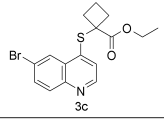
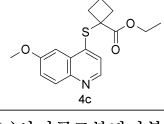
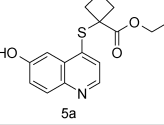
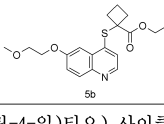
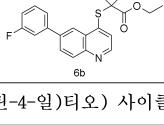
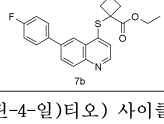
[0049]

18	
	1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
19	
	1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
20	
	1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
21	
	1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
22	
	1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
23	
	1-((6-(사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
24	
	1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
25	
	1-((6-(사이클로프로판카복스아미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

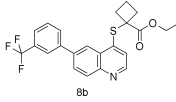
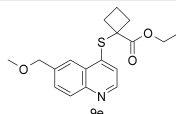
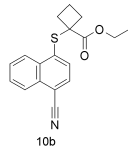
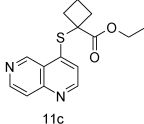
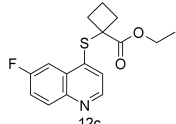
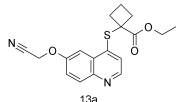
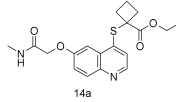
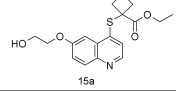
[0050]

26	
	1-((6-아미노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
27	
	1-((6-(하이드록시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
28	
	1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
29	
	1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
30	
	1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
31	
	1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
32	
	1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실산
33	
	1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실산

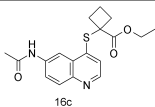
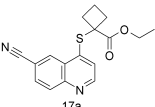
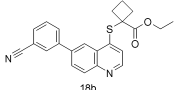
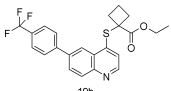
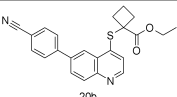
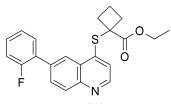
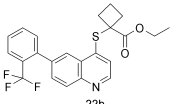
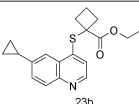
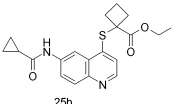
[0051]

1b	 1b
	에틸 1-((퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트
2d	 2d
	에틸 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일티오) 사이클로부탄카복실레이트
3c	 3c
	에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트
4c	 4c
	에틸 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트
5a	 5a
	에틸 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트
5b	 5b
	에틸 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일티오) 사이클로부탄카복실레이트
6b	 6b
	에틸 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일티오) 사이클로부탄카복실레이트
7b	 7b
	에틸 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일티오) 사이클로부탄카복실레이트

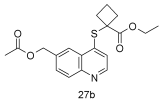
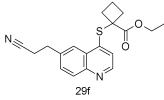
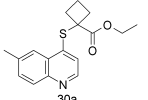
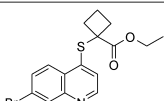
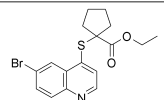
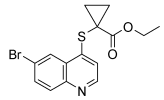
[0052]

8b	
	에틸 1-((6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
9e	
	에틸 1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
10b	
	에틸 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
11c	
	에틸 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
12c	
	에틸 1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
13a	
	에틸 1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
14a	
	에틸 1-((6-(2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
15a	
	에틸 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트

[0053]

16c	
	에틸 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
17a	
	에틸 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
18b	
	에틸 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
19b	
	에틸 1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
20b	
	에틸 1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
21b	
	에틸 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
22b	
	에틸 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
23b	
	에틸 1-((6-사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
25b	
	에틸 1-((6-(사이클로프로판카복스아미도)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트

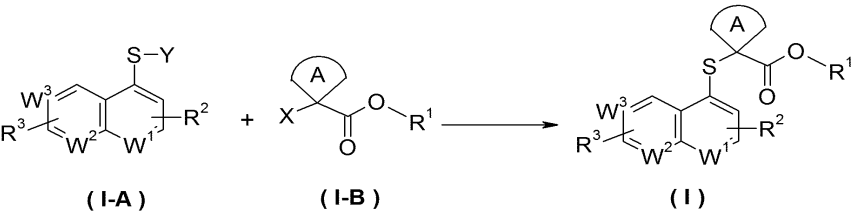
[0054]

27b	
	에틸 1-((6-(아세톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오) 사이클로부탄카복실레이트
29f	
	에틸 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
30a	
	에틸 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
31c	
	에틸 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
32a	
	에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실레이트
33b	
	에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실레이트

[0055]

[0056]

또 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물을 화학식 I-B의 화합물과 치환 반응을 통해 반응시키고, 생성되는 생성물을 알칼리성 조건하에서 임의로 가수분해시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법을 제공한다:



[0057]

[0058]

상기에서,

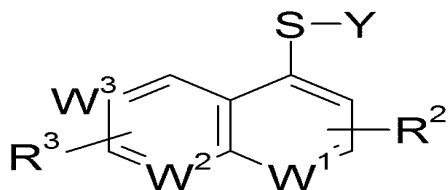
[0059]

X는 할로젠, OMs, OTs 및 OTf, 바람직하게는 할로젠 중에서 선택된 이탈 그룹이고; Y는 수소 또는 나트륨 원자 이고; 고리 A, W¹ 내지 W³, 및 R¹ 내지 R³은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0060]

또 다른 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 I-A의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0061] [화학식 I-A]



[0062]

[0063] 상기 식에서,

[0064] Y는 수소 또는 나트륨 원자이고;

[0065] W¹은 N이고;

[0066] W²는 CR^b이고;

[0067] W³은 N 또는 CR^c이고;

[0068] R^b는 수소이고;

[0069] R^c는 수소, 할로젠, 시아노, 나이트로, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

[0070] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소이고;

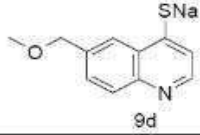
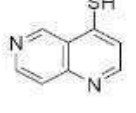
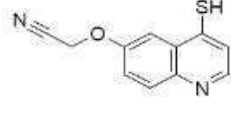
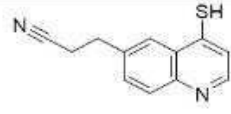
[0071] 바람직하게, R^c는 알킬 또는 알콕시이고, 여기에서 상기 알킬 및 알콕시는 각각 시아노, 나이트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -OR⁴, -S(O)_mR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

[0072] R⁴는 수소, 알킬, 할로젠, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카복실, 알콕시카보닐, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ 및 -NR⁵C(O)R⁶로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

[0073] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, 시아노, 나이트로, 아미노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되며;

[0074] m은 0, 1 또는 2이다.

[0075] 화학식 I-A의 전형적인 화합물은 비제한적으로 하기의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

실시예 번호	구조 및 명칭
9d	 9d 나트륨 6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-티올레이트 9d
11b	 11b 1,6-나프티리딘-4-티올 11b
24c	 24c 2-((4-머캅토퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴 24c
29e	 29e 3-(4-머캅토퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29e

[0076]

[0077]

본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약학 조성물은 URAT1 억제제, 잔틴 옥시시다제 억제제, 잔틴 데하이드로게나제 및 잔틴 옥시도리덕타제 억제제, 바람직하게는 알로푸리놀, 페복소스태트 및 FYX-051로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 추가적인 요산-강하 약물을 추가로 포함한다.

[0078]

본 발명은 또한 URAT1 억제용 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0079]

본 발명은 또한 혈청 요산 수준 감소용 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0080]

본 발명은 또한 이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 상기 질병은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질병, 관상동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-지그밀러 증후군, 신장병, 신장 결석, 신부전, 관절 염증, 관절염, 요로 결석증, 연독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 유육종증 및 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍, 바람직하게는 통풍 및 고요산혈증으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0081]

본 발명은 또한 혈청 요산 수준의 감소를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 상기 약제는 URAT1 억제제, 잔틴 옥시다제 억제제, 잔틴 데하이드로게나제 및 잔틴 옥시도리덕타제 억제제, 바람직하게는 알로푸리놀, 페복소스태트 및 FYX-051 등 중에서 선택된 하나 이상의 추가적인 요산-강하 약물과 추가로 병용된다.

[0082]

본 발명은 또한 URAT1의 억제에 필요한 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 URAT1의 억제 방법에 관한 것이다.

- [0083] 본 발명은 또한 혈청 요산 수준의 감소가 필요한 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 혈청 요산 수준의 감소 방법에 관한 것이다.
- [0084] 즉, 본 발명은 또한 이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 질병의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 질병은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질병, 관상동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-지그밀러 증후군, 신장병, 신장 결석, 신부전, 관절 염증, 관절염, 요로 결석증, 연독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 유육종증 및 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍, 바람직하게는 통풍 및 고요산혈증으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0085] 본 발명은 또한 혈청 요산 수준의 감소가 필요한 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물, 및 URAT1 억제제, 잔틴 옥시다제 억제제, 잔틴 데하이드로게나제 및 잔틴 옥시도리덕타제 억제제, 바람직하게는 알로푸리놀, 페복소스태트 및 FYX-051 등으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 추가적인 요산-강하 약물을 투여하는 단계를 포함하는 상기 혈청 요산 수준의 감소 방법에 관한 것이다.
- [0086] 본 발명은 또한 URAT1 활성 억제용 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0087] 본 발명은 또한 혈청 요산 수준 감소용 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0088] 본 발명은 또한 이상 요산 수준을 특징으로 하는 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기에서 상기 질병은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질병, 관상동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-지그밀러 증후군, 신장병, 신장 결석, 신부전, 관절 염증, 관절염, 요로 결석증, 연독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 유육종증 및 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍, 바람직하게는 통풍 및 고요산혈증으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.
- [0089] 본 발명은 또한 혈청 요산 수준 감소용 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기에서 상기 약제는 URAT1 억제제, 잔틴 옥시다제 억제제, 잔틴 데하이드로게나제 및 잔틴 옥시도리덕타제 억제제, 바람직하게는 알로푸리놀, 페복소스태트 및 FYX-051 등 중에서 선택된 하나 이상의 추가적인 요산-강하 약물을 추가로 포함한다.
- [0090] 상기 활성 성분을 포함하는 약학 조성물은 경구 투여에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 트로키제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유폴액, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서의 형태일 수 있다. 경구용 조성물을 공지된 방법에 따라 임의로 제조하며, 상기과 같은 조성물은 약학적으로 정연하고 풍미 좋은 제제를 제공하기 위해서 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 상기 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 무-독성의 약학적으로 허용 가능한 부형제와의 혼합물로 함유한다. 상기 부형제는 불활성 부형제, 예를 들어 칼슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 나트륨 포스페이트; 과립화 및 봉해제, 예를 들어 미정질 셀룰로스, 나트륨 크로스카멜로스, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 또는 아라비아고무; 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 상기 정제를 코팅하지 않거나 또는 상기 약물의 맛을 가리거나 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기 간에 걸쳐 지속적인 방출을 제공하기 위해서 공지된 방법에 의해 코팅할 수도 있다. 예를 들어, 수용성 맛 차폐 물질, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 하이드록시프로필셀룰로스, 또는 에틸 셀룰로스 또는

셀룰로스 아세테이트 부티레이트와 같은 시간 연장을 위한 물질을 사용할 수 있다.

- [0091] 경구 제형을 또한 경질 젤라틴 캡슐로서(여기에서 상기 활성 성분을 불활성 고체 희석제, 예를 들어 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합한다), 또는 연질 젤라틴 캡슐로서(여기에서 상기 활성 성분을 수용성 담체, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합한다) 제공할 수 있다.
- [0092] 수성 현탁액은 상기 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와의 혼합물로 함유한다. 상기와 같은 부형제는 현탁제, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈 및 아라비아고무; 천연 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 산화 알킬렌과 지방산과의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 산화 에틸렌과 장쇄 지방 알콜과의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시 세타놀, 또는 산화 에틸렌과 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트, 또는 산화 에틸렌과 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 솔비탄 모노올리에이트일 수 있는 분산 또는 습윤제이다. 상기 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸파라벤 또는 n-프로필파라벤, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 풍미제, 및 하나 이상의 습윤제, 예를 들어 슈크로스, 사카린 또는 아스파탐을 함유할 수 있다.
- [0093] 오일 현탁액은 상기 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 무기 오일, 예를 들어 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 상기 오일 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 상기 감미제 및 풍미제를 가하여 풍미 좋은 제제를 제공할 수 있다. 상기 조성물을 산화방지제, 예를 들어 부틸화된 하이드록시아니솔 또는 알파토코페롤의 첨가에 의해 보존시킬 수 있다.
- [0094] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 상기 활성 성분을 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기에 언급된 것들에 의해 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 풍미제 및 착색제를 또한 제공할 수 있다. 상기 조성물을 산화방지제, 예를 들어 아스코르브산의 첨가에 의해 보존시킬 수 있다.
- [0095] 상기 약학 조성물은 또한 수중 유적형 유화액의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 땅콩 오일, 또는 무기 오일, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴, 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 솔비탄 모노올리에이트, 및 상기 부분 에스테르와 산화 에틸렌과의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트일 수 있다. 상기 유화액은 또한 감미제, 풍미제, 보존제 및 산화방지제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭서를 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 슈크로스로 제형화할 수 있다. 상기와 같은 제형은 또한 진통제, 보존제, 착색제 및 산화방지제를 함유할 수 있다.
- [0096] 상기 약학 조성물은 멸균 주사성 수용액의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 상기 멸균 주사성 제제는 또한 상기 활성 성분이 오일상 중에 용해되어 있는 멸균 주사성 수중 유적형 미세유화액일 수 있다. 예를 들어, 상기 활성 성분을 먼저 대두 오일 및 레시틴의 혼합물에 용해시키고, 이어서 상기 오일 용액을 물 및 글리세롤의 혼합물에 도입시키고 가공하여 미세유화액을 형성시킨다. 상기 주사성 용액 또는 미세유화액을 국소 일시 주사에 의해 개인의 혈류내에 도입시킬 수 있다. 한편으로, 상기 용액 또는 미세유화액을 본 발명 화합물의 일정한 순환 농도를 유지시키는 방식으로 투여하는 것이 유리할 수도 있다. 상기와 같은 일정한 농도를 유지시키기 위해서, 연속적인 정맥내 전달 장치를 사용할 수 있다. 상기와 같은 장치의 예는 델텍(Deltec) CADD-PLUS(상표) 모델 5400 정맥내 펌프이다.
- [0097] 상기 약학 조성물은 근육내 및 피하 투여를 위한 멸균 주사성 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액을 상기 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용함으로써 공지된 분야에 따라 제형화할 수 있다. 상기 멸균 주사성 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사성 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 또한, 멸균의 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이를 위해서, 모노- 또는 다이글리세라이드의 합성을 위한 임의의 블랜드 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어 올레산을 주사의 제조에 사용할 수 있다.
- [0098] 본 발명의 화합물을 또한 직장 투여용 좌약의 형태로 투여할 수 있다. 상기 조성물을, 상기 활성 성분을 통상

적인 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하게 되는 적합한 무자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 상기와 같은 물질은 코코아 버터, 글리세르화된 젤라틴, 수소화된 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜들의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다.

- [0099] 약물의 투여량은 다양한 인자들, 예를 들어 비제한적으로 하기의 인자들에 따라 변환은 당해 분야의 숙련가들에게 공지되어 있다: 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 환자의 체중, 환자의 일반적인 건강, 환자의 반응, 환자의 식이요법, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합 등. 또한, 최선의 치료, 예를 들어 치료 모델, 화학식 I 화합물의 1일 용량 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 유형은 전통적인 치료 프로그램에 의해 확인될 수 있다.

발명의 효과

- [0100] 본 명세는 새로운 구조의 URAT1 억제제를 제공하며, 상기와 같은 구조를 갖는 화합물들이 양호한 활성을 갖고 혈청 요산 농도의 탁월한 감소 및 고요산혈증 및 통풍의 치료 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0101] 달리 서술되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에 사용된 용어들은 하기에 개시되는 의미를 갖는다.

- [0102] "알킬"은 포화된 지방족 탄화수소 그룹, 예를 들어 C_1 - C_{20} 직쇄 및 분지쇄 그룹을 지칭한다. 바람직하게, 알킬 그룹은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 및 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 및 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬이다. 전형적인 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, 1,1-다이메틸프로필, 1,2-다이메틸프로필, 2,2-다이메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트라이메틸프로필, 1,1-다이메틸부틸, 1,2-다이메틸부틸, 2,2-다이메틸부틸, 1,3-다이메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-다이메틸펜틸, 2,4-다이메틸펜틸, 2,2-다이메틸펜틸, 3,3-다이메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-다이메틸헥실, 2,4-다이메틸헥실, 2,5-다이메틸헥실, 2,2-다이메틸헥실, 3,3-다이메틸헥실, 4,4-다이메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-다이에틸펜틸, n-데실, 3,3-다이에틸헥실, 2,2-다이에틸헥실 및 이들의 분지쇄의 이성체들을 포함한다. 보다 바람직하게, 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 전형적인 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, 1,1-다이메틸프로필, 1,2-다이메틸프로필, 2,2-다이메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트라이메틸프로필, 1,1-다이메틸부틸, 1,2-다이메틸부틸, 2,2-다이메틸부틸, 1,3-다이메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함한다. 상기 알킬 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 상기 치환체 그룹(들)은 임의의 이용 가능한 결합점에서 치환될 수 있으며, 바람직하게 상기 치환체 그룹(들)은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알킬옥실, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 옥소 그룹, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹이다.

- [0103] "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 상기와 같이 정의된 알킬, 예를 들어 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-, 2- 또는 3-부테닐 등, 바람직하게는 C_{2-10} 알케닐, 보다 바람직하게는 C_{2-6} 알케닐, 및 가장 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐을 지칭한다. 상기 알케닐 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 상기 치환체 그룹(들)은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 옥소 그룹, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹(들)이다.

- [0104] "알킬닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 상기와 같이 정의된 알킬, 예를 들어 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-, 2- 또는 3-부틸닐 등, 바람직하게는 C_{2-10} 알킬닐, 보다 바람직

하계는 C_{2-6} 알킬닐 및 가장 바람직하게는 C_{2-4} 알킬닐을 지칭한다. 상기 알킬닐 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 상기 치환체 그룹(들)은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥실, 알킬설폰, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 옥소 그룹, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹(들)이다.

[0105]

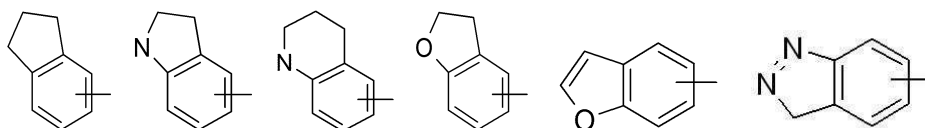
"사이클로알킬"은 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자, 훨씬 더 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 그룹 및 가장 바람직하게는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 지칭한다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 전형적인 예는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사다이에닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵타트라이에닐, 사이클로옥틸 등, 바람직하게는 사이클로프로필, 또는 사이클로헥세닐을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 스피로 고리, 축합된 고리 또는 가교된 고리를 갖는 사이클로알킬을 포함한다. 상기 사이클로알킬 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 바람직하게 상기 치환체 그룹(들)은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥실, 알킬설폰, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 옥소 그룹, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹이다.

[0106]

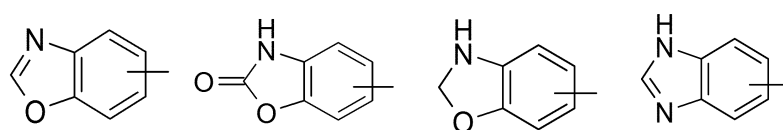
"헤테로사이클릭"은 고리 원자로서 N, O 및 S(O_m) (여기에서 m 은 0, 1 및 2 중에서 선택된 정수이다)로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖지만 상기 고리 중에 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-를 제외하고, 나머지 고리 원자는 C인, 3 내지 20원의 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 그룹을 지칭한다. 바람직하게, 헤테로사이클릭은 3 내지 12개의 원자이며, 여기에서 1 내지 4개의 원자; 보다 바람직하게는 3 내지 10개의 원자; 및 가장 바람직하게는 5 내지 6개의 원자가 헤테로원자이다. 모노사이클릭 헤테로사이클릭의 전형적인 예는 비제한적으로 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모폴리딘, 설폰-모폴리딘, 호모피페라지닐, 피라닐, 테트라하이드로피라닐 등을 포함한다. 폴리사이클릭 헤테로사이클릭은 스피로 고리, 축합된 고리 또는 가교된 고리를 갖는 헤테로사이클릭을 포함한다. 상기 헤테로사이클릭 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 바람직하게 상기 치환체 그룹(들)은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬옥실, 알킬설폰, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 옥소 그룹, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹이다.

[0107]

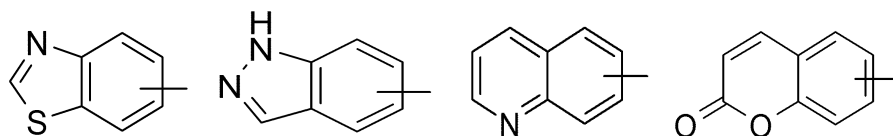
"아릴"은 완전한 공액 파이-전자 시스템을 갖는, 6 내지 14원의 모든-탄소 모노사이클릭 고리 또는 폴리사이클릭 축합된 고리("축합된" 고리 시스템은 상기 시스템 중의 각 고리가 상기 시스템 중의 또 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유함을 의미한다)를 지칭한다. 바람직하게, 아릴은 6 내지 10원, 보다 바람직하게는 페닐 및 나프틸, 및 가장 바람직하게는 페닐이다. 상기 아릴은 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 또는 사이클로알킬의 고리에 축합될 수 있으며, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 아릴이다. 전형적인 예는 비제한적으로 하기의 그룹들을 포함한다:



[0108]

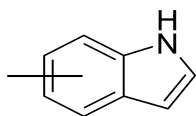


[0109]



[0110]

, 및



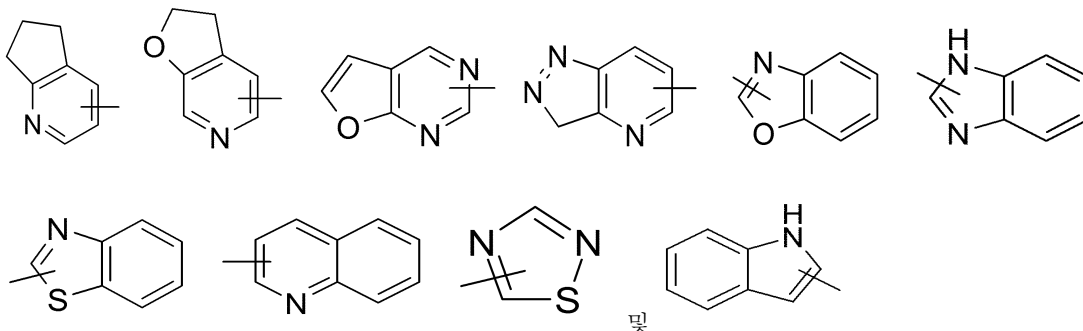
[0111]

[0112]

상기 아릴 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 상기 치환체 그룹(들)은 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐, $-OR^4$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ 및 $-NR^5C(O)R^6$ (여기에서 R^4 , R^5 , R^6 및 m 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다)로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹이다.

[0113]

"헤테로아릴"은 O, S 및 N으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 아릴 시스템을 지칭한다. 바람직하게, 헤테로아릴은 5- 내지 10-원, 보다 바람직하게는 5- 또는 6-원, 예를 들어 티아다이하졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이하졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-알킬 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 테트라졸릴 등이다. 상기 헤테로아릴은 아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬의 고리와 축합될 수 있으며, 여기에서 모 구조에 결합된 고리는 헤테로아릴이다. 전형적인 예는 비제한적으로 하기의 그룹들을 포함한다:



[0114]

[0115]

상기 헤테로아릴 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 상기 치환체 그룹(들)은 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹이다.

[0116]

"알콕시"는 $-O-$ (알킬) 및 $-O-$ (비치환된 사이클로알킬) 그룹을 모두 지칭하며, 여기에서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 상기과 같이 정의된다. 전형적인 예는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함한다. 상기 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 상기 치환체는 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로젠, 티올, 하이드록시, 나이트로, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알콕시, 헤테로사이클릭 알콕시, 사이클로알킬티오, 헤테로사이클릭 알킬티오, 아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 카복실 및 알콕시카보닐로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹이다.

[0117]

"할로알킬"은 하나 이상의 할로젠에 의해 치환된 알킬 그룹을 지칭하며, 여기에서 상기 알킬은 상기에 정의된 바와 같다.

[0118]

"하이드록시"는 $-OH$ 그룹을 지칭한다.

[0119]

"하이드록시 알킬"은 하이드록시 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹을 지칭하며, 여기에서 상기 알킬은 상기에 정의

된 바와 같다.

[0120] "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 원자를 지칭한다.

[0121] "아미노"는 $-NH_2$ 그룹을 지칭한다.

[0122] "시아노"는 $-CN$ 그룹을 지칭한다.

[0123] "나이트로"는 $-NO_2$ 그룹을 지칭한다.

[0124] "옥소 그룹"은 $=O$ 그룹을 지칭한다.

[0125] "카복실"은 $-C(O)OH$ 그룹을 지칭한다.

[0126] "알콕시카보닐"은 $-C(O)O(\text{알킬})$ 또는 (사이클로알킬) 그룹을 지칭하며, 여기에서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 상기와 같이 정의된다.

[0127] "임의의" 또는 "임의로"는 후속으로 개시되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있지만, 필요하지는 않음을 의미하며, 상기 묘사는 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않은 경우를 포함한다. 예를 들어, "알킬에 의해 임의로 치환된 헤테로사이클릭 그룹"은 알킬 그룹이 존재할 수 있지만, 존재할 필요는 없음을 의미하며, 상기 묘사는 상기 헤테로사이클릭 그룹이 알킬로 치환되고 상기 헤테로사이클릭 그룹이 알킬로 치환되지 않은 경우를 포함한다.

[0128] "치환된"은 각각 독립적으로 상응하는 수의 치환체로 치환된, 그룹 중의 하나 이상, 바람직하게는 5개 이하, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자를 지칭한다. 상기 치환체들이 오직 그들의 가능한 화학적 위치 중에만 존재함은 물론이다. 당해 분야의 숙련가는 상기 치환이 실험이나 이론에 의한 과도한 노력 없이 가능한지 또는 불가능한지를 결정할 수 있다. 예를 들어, 불포화된 결합(예를 들어 올레핀)을 갖는 탄소 원자 및 유리 수소를 갖는 아미노 또는 하이드록시 그룹의 조합은 불안정할 수 있다.

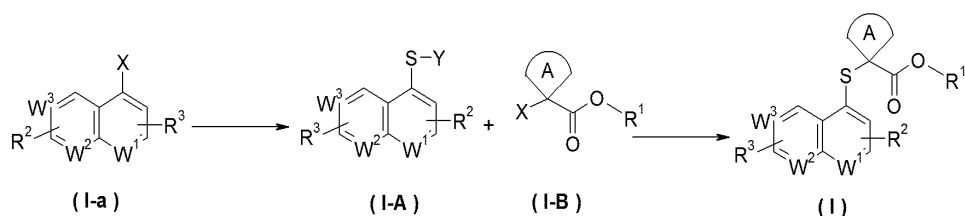
[0129] "약학 조성물"은 본 발명에 개시된 화합물들 중 하나 이상 또는 그의 생리학적/약학적으로 허용 가능한 염 또는 전구약물 및 다른 화학적 성분들, 예를 들어 생리학/약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물의 목적은 유기체에서의 화합물의 투여를 용이하게 하기 위한 것이며, 이는 상기 활성 성분의 흡수에 도움이 되고, 따라서 생물 활성을 나타낸다.

[0130] 본 발명의 화합물의 합성 방법

[0131] 본 발명의 목적을 완수하기 위해서, 본 발명은 하기의 기술적 해법을 적용한다:

[0132] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법은 화학식 I-a의 화합물을 용매 중에서 나트륨 설파이드와 반응시켜 축합된 고리 화합물 I-A를 수득하고; 상기 축합된 고리 화합물 I-A의 화합물을 화학식 I-B의 화합물과 치환 반응을 통해 반응시키고, 생성되는 생성물을 알칼리성 조건하에서 임의로 가수분해시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다:

[0133] 반응식 1



[0134]

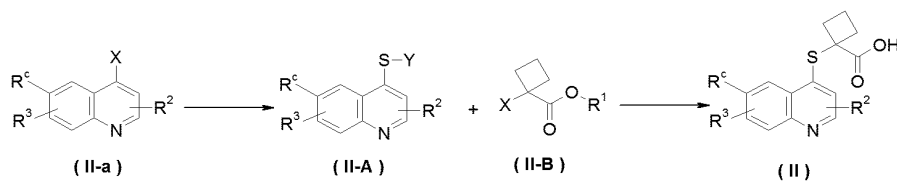
[0135] 상기에서,

[0136] X는 할로겐, OMs(메탄설포닐옥시), OTs(p-토실옥시) 및 OTf(트라이플루오로메탄설포닐옥시), 바람직하게는 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 이탈 그룹이고; Y는 수소 또는 나트륨 원자이고; 고리 A, W^1 내지 W^3 , 및 R^1 내지 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0137] 화학식 II의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들

의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법은 화학식 II-a의 화합물을 용매 중에서 나트륨 설파이드와 반응시켜 퀴놀린 화합물 II-A를 수득하고; 상기 퀴놀린 화합물 II-A를 화학식 II-B의 화합물과 치환 반응을 통해 반응시키고, 생성되는 생성물을 알칼리성 조건하에서 임의로 가수분해시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다:

반응식 2

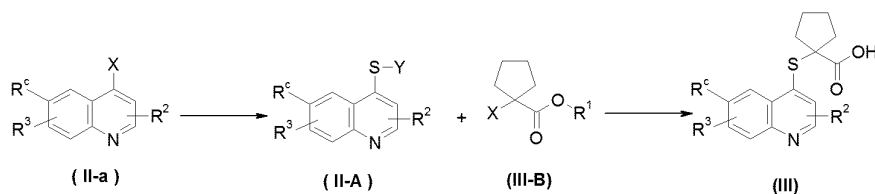


상기에서,

X는 할로젠, OMs, OTs 및 OTf, 바람직하게는 할로젠 중에서 선택된 이탈 그룹이고; Y는 수소 또는 나트륨 원자이고; R¹은 수소 및 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; R^c, R² 및 R³은 화학식 II에서 정의된 바와 같다.

화학식 III의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법은 화학식 II-a의 화합물을 용매 중에서 나트륨 설파이드와 반응시켜 퀴놀린 화합물 II-A를 수득하고; 상기 퀴놀린 화합물 II-A를 화학식 III-B의 화합물과 치환 반응을 통해 반응시키고, 생성되는 생성물을 알칼리성 조건하에서 임의로 가수분해시켜 화학식 III의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다:

반응식 3

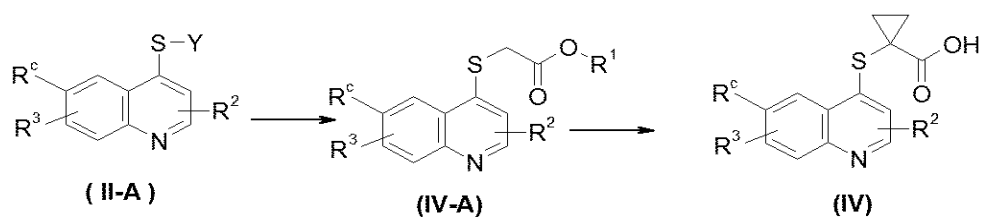


상기에서,

X는 할로젠, OMs, OTs 및 OTf, 바람직하게는 할로젠으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 이탈 그룹이고; Y는 수소 또는 나트륨 원자이고; R¹은 수소 및 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; R^c, R² 및 R³은 화학식 III에서 정의된 바와 같다.

화학식 IV의 화합물, 또는 그의 토오토머, 메소머, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법은 퀴놀린 화합물 II-A를 치환 반응을 통해 할로 아세테이트와 반응시켜 화학식 IV-A의 화합물을 수득하고; 상기 화학식 IV-A의 화합물을 다이할로-에탄과 반응시키고, 생성되는 생성물을 알칼리성 조건하에서 임의로 가수분해시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다:

반응식 4



상기에서,

Y는 수소 또는 나트륨 원자이고; R¹은 수소 및 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; R^c, R² 및 R³은 화학식

IV에서 정의된 바와 같다.

- [0152] 상기 반응식들에서, 상기 알칼리 조건은 유기 알칼리 및 무기 알칼리에 의해 제공되며, 여기에서 상기 유기 알칼리는 비제한적으로 트라이에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, n-부틸리튬, 칼륨 3급-부톡사이드 또는 테트라부틸암모늄 브로마이드를 포함하고; 상기 무기 알칼리는 비제한적으로 세슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 나트륨 바이카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼륨 바이카보네이트, 리튬 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드 또는 나트륨 하이드라이드를 포함한다.
- [0153] 상기 반응식들에서, 용매는 비제한적으로 N,N-다이메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 물, 테트라하이드로퓨란, 다이클로로메탄, 1,4-다이옥산, 아세토나이트릴, 1,2-다이클로로에탄, 다이메틸설폭사이드 또는 다이페닐 에테르를 포함한다.
- [0154] 바람직한 실시태양들
- [0155] 본 발명을 하기의 구체적인 실시예들을 참조하여 추가로 예시할 것이다. 이들 실시예가 단지 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 설명하고자 함은 물론이다.
- [0156] 구체적인 조건들을 나타내지 않은 하기의 실시예들에서 실험 방법들은 통상적인 조건 또는 원료 물질 및 생성물 제조사의 권장 조건에 따라 수행될 것이다. 구체적인 공급원을 나타내지 않은 실험 시약들은 시장에서 일반적으로 구입되는 통상적인 시약들일 것이다.
- [0157] 실시예
- [0158] 화합물 구조를 핵자기 공명(NMR) 및/또는 질량 분석법(MS)에 의해 확인하였다. NMR을 브루커(Bruker) AVANCE-400 기계에 의해 측정하였다. 용매는 중수소화된-다이메틸 설폭사이드(DMSO-d₆), 중수소화된-클로로포름(CDCl₃) 및 중수소화된-메탄올(CD₃OD)이었으며, 내부 표준으로서 테트라메틸실란(TMS)이 사용되었다. NMR 화학 이동(δ)은 10⁻⁶(ppm)으로 제공되었다.
- [0159] MS를 피니간(FINNIGAN) LCQAd(ESI) 질량 분광계(제조사: 써모(Thermo), 유형: 피니간 LCQ 어드밴티지 MAX)에 의해 측정하였다.
- [0160] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 에이질런트(Agilent) 1200DAD 고압 액체 크로마토그래피 분광계(선파이어(Sunfire) C18 150x4.6 mm 크로마토그래픽 컬럼) 및 워터스(Waters) 2695-2996 고압 액체 크로마토그래피 분광계(지미니(Gimini) C18 150x4.6 mm 크로마토그래픽 컬럼)상에서 측정하였다.
- [0161] 키나제의 평균 억제율 및 IC₅₀을 노보스타(NovoStar) ELISA(BMG Co., 독일 소재)에 의해 측정하였다.
- [0162] 박층 실리카젤 크로마토그래피(TLC)의 경우 옌타이 황하이(Yantai Huanghai) HSGF254 또는 쑹다오(Qingdao) GF254 실리카젤 플레이트를 사용하였다. TLC에 사용된 플레이트의 치수는 0.15 mm 내지 0.2 mm이고, 생성물 정제에 사용된 플레이트의 치수는 0.4 mm 내지 0.5 mm이었다.
- [0163] 컬럼 크로마토그래피는 담체로서 일반적으로 옌타이 황하이 200 내지 300 메쉬 실리카젤을 사용하였다.
- [0164] 본 발명의 공지된 출발 물질을 종래 기술의 통상적인 합성 방법에 의해 제조하거나, 또는 ABCR GmbH & Co., KG, 아크로스 오가닉스(Acros Organics), 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company), 아셀라 켐바이오 인코포레이티드(Accela ChemBio Inc.), 또는 다리 케미칼 캄파니(Dari Chemical Company) 등으로부터 구입할 수 있다.
- [0165] 달리 서술되지 않는 한, 하기의 반응들은 질소 분위기 또는 아르곤 분위기 하에 두었다.
- [0166] "아르곤 분위기" 또는 "질소 분위기"란 용어는 반응 플라스크에 1L 아르곤 또는 질소 풍선이 장착됨을 의미한다.
- [0167] "수소 분위기"란 용어는 반응 플라스크에 1L 수소 풍선이 장착됨을 의미한다.
- [0168] 가압된 수소화 반응을 파르(Parr) 3916EKX 수소화 분광계 및 QL-500 수소 발생기 또는 HC2-SS 수소화 분광계로 수행하였다.
- [0169] 수소화 반응에서, 반응 시스템은 일반적으로 진공을 이루며 수소로 충전되었고, 상기 작업은 3회 반복되었다.

[0170] 달리 서술되지 않는 한, 실시예들에 사용된 용액은 수용액을 지칭한다.

[0171] 달리 서술되지 않는 한, 실시예들에서 반응 온도는 실온이었다.

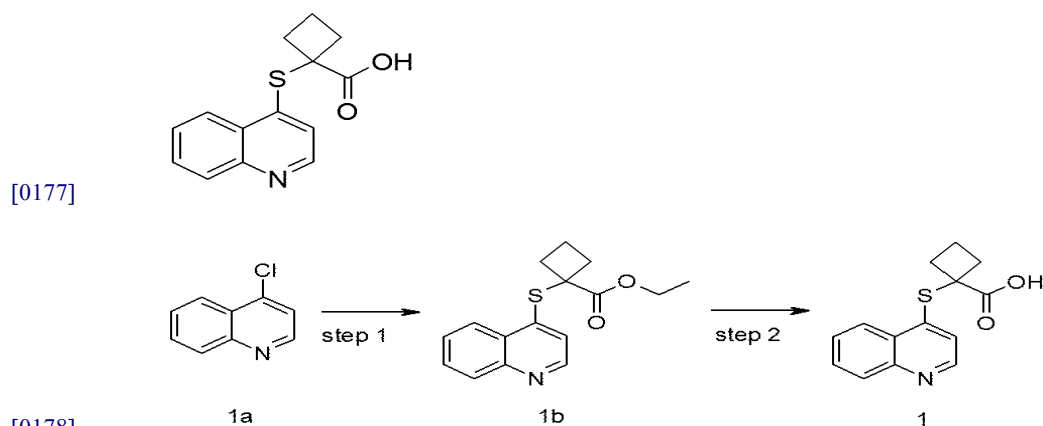
[0172] 실온은 가장 적합한 반응 온도이며, 상기 실온의 범위는 20 °C 내지 30 °C이었다.

[0173] 상기 반응 과정을 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링하였으며, 전개 용매의 시스템은 A: 다이클로로메탄 및 메탄올 시스템, B: n-헥산 및 에틸 아세테이트 시스템, C: 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 시스템, D: 아세톤을 포함하였다. 용매의 부피비는 상기 화합물의 극성에 따라 조절되었다.

[0174] 컬럼 크로마토그래피 및 박층 크로마토그래피에 의한 화합물들의 정제를 위한 용리 시스템은 A: 다이클로로메탄 및 메탄올 시스템, B: n-헥산 및 에틸 아세테이트 시스템, C: n-헥산 및 아세톤 시스템, D: n-헥산, E: 에틸 아세테이트를 포함하였다. 용매의 부피를 화합물의 극성에 따라 조절하였으며, 때때로 소량의 알칼리성 시약, 예를 들어 트라이에틸아민 또는 산성 시약을 또한 첨가하였다.

[0175] 실시예 1

[0176] 1-(퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실산



[0178]

[0179] 단계 1

[0180] 에틸 1-(퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트

[0181] 4-클로로퀴놀린 1a(300 mg, 1.83 mmol) 및 나트륨 설파이드(143 mg, 1.83 mmol)를 4 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시에, 상기 반응 용액을 70 °C로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 과정을 반응의 완료시까지 TLC에 의해 모니터링하고, 나트륨 4-퀴놀릴 티올의 DMF 용액을 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(154 mg, 0.72 mmol)를 나트륨 4-퀴놀릴 티올의 예비-제조된 DMF 용액에 직접 가하였다. 반응 용액을 70 °C로 가열하고 TLC가 반응의 완료를 나타낼 때까지 16시간 동안 교반하였다. 100 ml의 포화된 염수를 가하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-(퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트 1b를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0182] MS m/z(ESI): 288.1[M+1]

[0183] 단계 2

[0184] 1-(퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실산

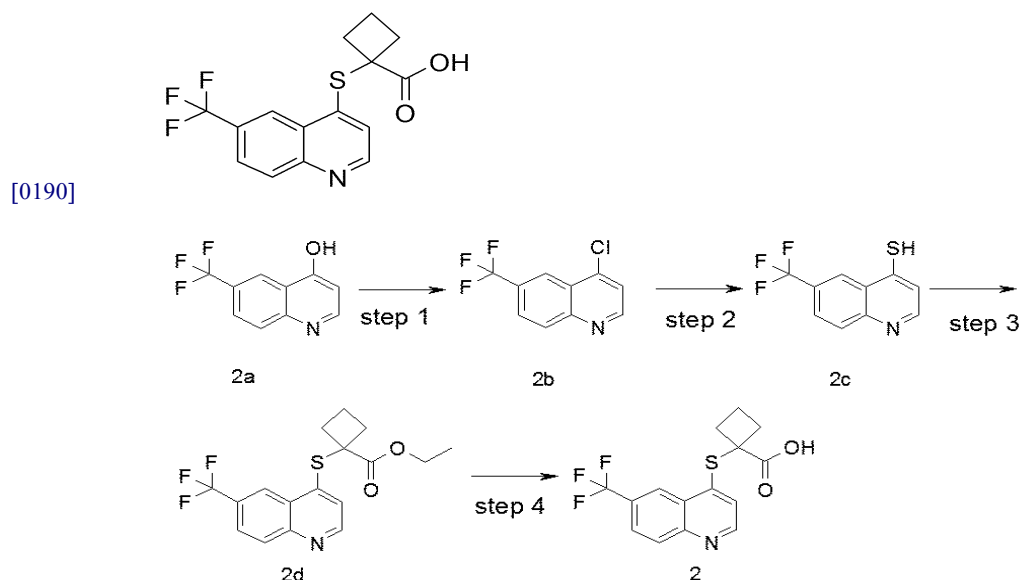
[0185] 에틸 1-(퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실레이트 1b(172 mg, 0.6 mmol)를 8 ml의 메탄올 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음, 나트륨 하이드록사이드(96 mg, 2.4 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 50 °C로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 증발시켜 메탄올을 제거하였다. 수성 상을 다이에틸 에테르(4 ml x 1)로 세척하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 1로 조절하고, 다이에틸 에테르로 세척한 다음 포화된 나트륨 카보네이트 용액을 가하여 pH를 4로 조절하였다. 침전물이 형성되었으며 이를 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물 1-(퀴놀린-4-일티오)사이클로부탄카복실산 1(110 mg, 담황색 고체)을 수득하였다. 수율: 71%.

[0186] MS m/z (ESI): 260.1 [M+1]

[0187] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H), 8.72 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.92 (dt, J=12.8, 9.2 Hz, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H).

[0188] 실시예 2

[0189] 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0191]

[0192] 단계 1

[0193] 4-클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린

[0194] 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-올 2a(50 mg, 0.2 mmol, 문헌["Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15(4), 1015-1018"]에 개시된 널리 공지된 방법에 의해 제조됨)를 옥시염화 인(108 mg, 0.7 mmol)에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 바이카보네이트의 포화 용액을 적가하여 pH를 8 내지 9로 조절하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상들을 합하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 4-클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린 2b(60 mg, 무색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0195] 단계 2

[0196] 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-티올

[0197] 4-클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린 2b(50 mg, 0.2 mmol) 및 나트륨 설파이드(51 mg, 0.6 mmol)를 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 물을 가하고 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 이어서 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-티올 2c(40 mg, 황색 고체), 수율: 81%를 수득하였다.

[0198] MS m/z(ESI): 230.1[M+1]

[0199] 단계 3

[0200] 에틸 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0201] 6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-티올 2c(40 mg, 0.17 mmol), 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(43 mg, 0.21 mmol) 및 세슘 카보네이트(171 mg, 0.52 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다.

반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시켰다. 잔사에 20 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 에틸 아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 2d(10 mg, 담황색 오일)를 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0202] MS m/z (ESI): 356.1 [M+1]

[0203] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.77 (d, J=4.77Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.83-7.95 (m, 1H), 7.21 (d, J=5.02Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.11Hz, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 1H), 2.01-2.19 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.15Hz, 3H)

[0204] 단계 4

[0205] 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

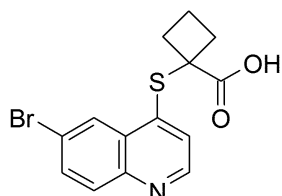
[0206] 에틸 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 2d(160 mg, 0.45 mmol)를 6 ml의 메탄올 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 나트륨 하이드록사이드(54 mg, 21.35 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시켰다. 잔사에 20 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 이어서 에틸 아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 1-((6-(트라이플루오로메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 2(10 mg, 담황색 고체), 수율: 6.8%를 수득하였다.

[0207] MS m/z (ESI): 328.2 [M+1]

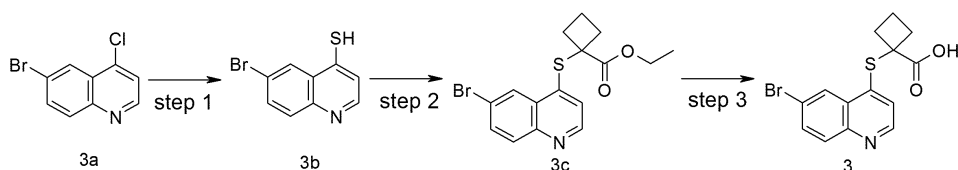
[0208] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.08 (d, 1H) 7.32 (d, 1H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H)

[0209] 실시예 3

[0210] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0211]



[0212]

[0213] 단계 1

[0214] 6-브로모퀴놀린-4-티올

[0215] 6-브로모-4-클로로퀴놀린 3a(260 mg, 1.1 mmol, 문헌["Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(4), 1569-1574"]에 개시된 널리 공지된 방법에 의해 제조됨) 및 나트륨 설페이드(100 mg, 1.3 mmol)를 4 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 물을 가하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 6-브로모퀴놀린-4-티올 3b(257 mg, 황색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0216] 단계 2

[0217] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0218] 아르곤 분위기하에서, 6-브로모퀴놀린-4-티올 3b(257 mg, 1.1 mmol), 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트 (266 mg, 1.3 mmol) 및 세슘 카보네이트(371 mg, 1.1 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트(10 ml x 3)로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(300 mg, 갈색 오일), 수율: 77%를 수득하였다.

[0219] MS m/z (ESI): 368.2 [M+1]

[0220] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J=4.77Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.13Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.91Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.03, 2.13Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.89Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.15Hz, 2H), 2.86-3.04 (m, 2H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.09Hz, 3H)

[0221] 단계 3

[0222] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

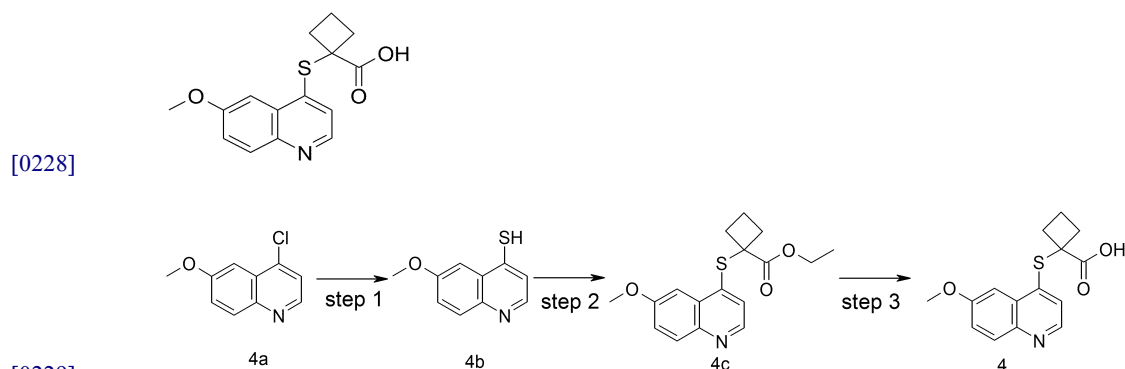
[0223] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(23 mg, 0.55 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 3시간 동안 교반 후에, 반응 용액에 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하였다. 반응 용액을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액 (10 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 3(20 mg, 백색 고체), 수율: 22%를 수득하였다.

[0224] MS m/z (ESI): 338.0 [M+1]

[0225] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 8.75-8.79 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H)

[0226] 실시예 4

[0227] 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0229]

[0230] 단계 1

[0231] 6-메톡시퀴놀린-4-티올

[0232] 4-클로로-6-메톡시퀴놀린 4a(590 mg, 3.1 mmol, 특허 출원 "W02003087098"에 개시된 방법에 의해 제조됨) 및 나트륨 설페이드(713 mg, 9.3 mmol)를 4 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고 잔사에 5 ml의 메탄올을 가하고, 균일하게 교반한 다음 붕수소화 나트륨(59 mg, 1.5 mmol)을 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔사에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황

산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 6-메톡시퀴놀린-4-티올 4b(477 mg, 황색 고체)를 수득하고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0233] MS m/z(ESI): 192.2[M+1]

[0234] 단계 2

[0235] 에틸 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0236] 6-메톡시퀴놀린-4-티올 4b(477 mg, 2.5 mmol), 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(620 mg, 2.9 mmol) 및 세슘 카보네이트(326 mg, 7.5 mmol)를 연속적으로 10 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 4)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 4c(620 mg, 갈색 오일), 수율: 78%를 수득하였다.

[0237] MS m/z(ESI): 318.2[M+1]

[0238] 단계 3

[0239] 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

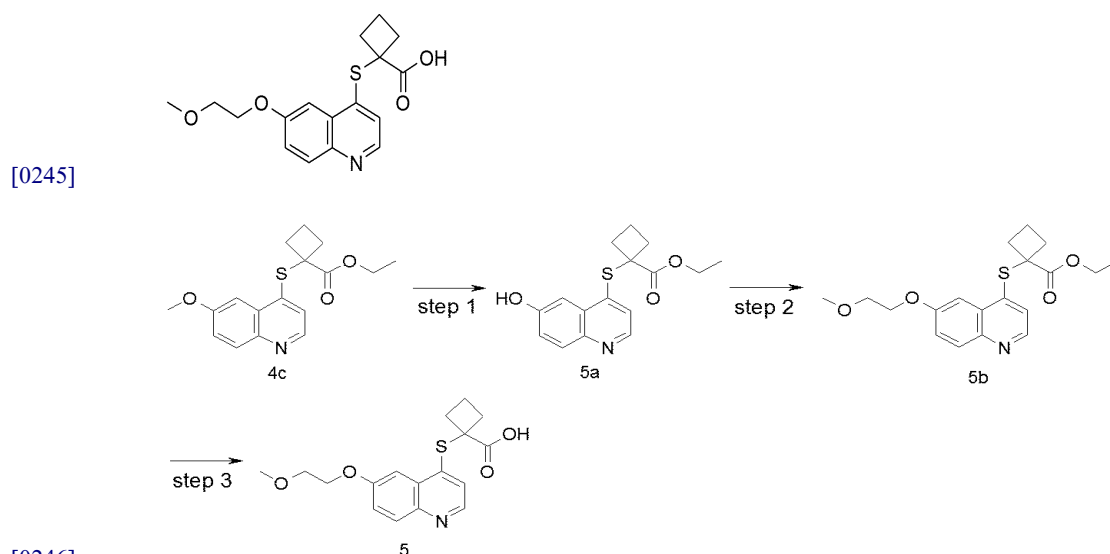
[0240] 에틸 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 4c(50 mg, 0.15 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(19 mg, 0.47 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 증발시켜 테트라하이드로퓨란을 제거하고, 3M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄(10 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 4(10 mg, 황색 고체), 수율: 22%를 수득하였다.

[0241] MS m/z (ESI): 290.2 [M+1]

[0242] ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.45 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.30-2.33 (m, 1H), 2.09-2.11 (m, 1H)

[0243] 실시예 5

[0244] 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0246] 단계 1

[0247] 에틸 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0248]

[0249] 에틸 1-((6-메톡시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 4c(200 mg, 0.63 mmol)를 10 ml의 다이클로로메탄에 용해시키고, 다이클로로메탄(5 ml) 중의 붕소 브로마이드(400 mg, 1.58 mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물 30 ml을 가하고, 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액을 적가하여 pH를 8 내지 9로 조절하고, 다이클로로메탄(50 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5a(100 mg, 갈색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0250] MS m/z(ESI): 304.2[M+1]

[0251] 단계 2

[0252] 에틸 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0253] 에틸 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5a(50 mg, 0.17 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄(28 mg, 0.20 mmol) 및 칼륨 카보네이트(34 mg, 0.25 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 물을 가하고 에틸 아세테이트(50 ml x 4)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5b(40 mg, 갈색 오일), 수율: 67%를 수득하였다.

[0254] MS m/z(ESI): 362.2[M+1]

[0255] 단계 3

[0256] 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

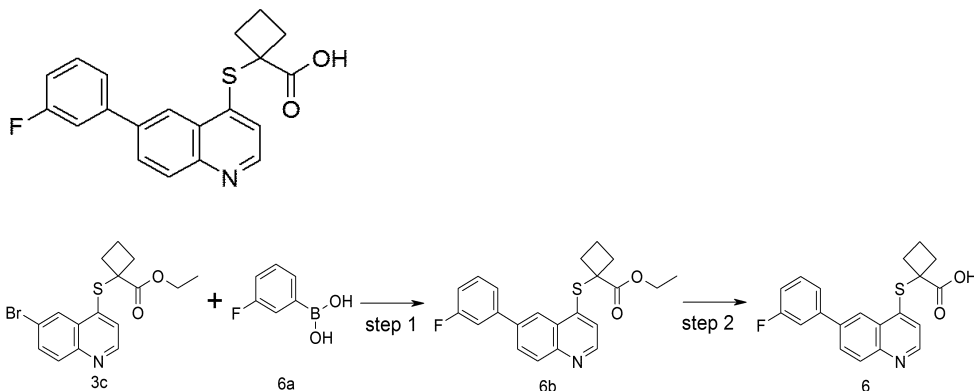
[0257] 에틸 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5b(40 mg, 0.11 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(11 mg, 0.28 mmol)를 5 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물에 용해시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 10 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성상에 2M 염산을 가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, n-부탄올(15 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 5(3 mg, 백색 고체), 수율: 8.1%를 수득하였다.

[0258] MS m/z (ESI): 334.3 [M+1]

[0259] ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.46 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 1H)

[0260] 실시예 6

[0261] 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0263]

[0264] 단계 1

[0265] 에틸 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0266] 아르곤 분위기하에, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (3-플루오로페닐)보론산 6a(46 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 6b(85 mg, 검은색 오일), 수율: 89%를 수득하였다.

[0267] MS m/z(ESI): 382.0[M+1]

[0268] 단계 2

[0269] 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

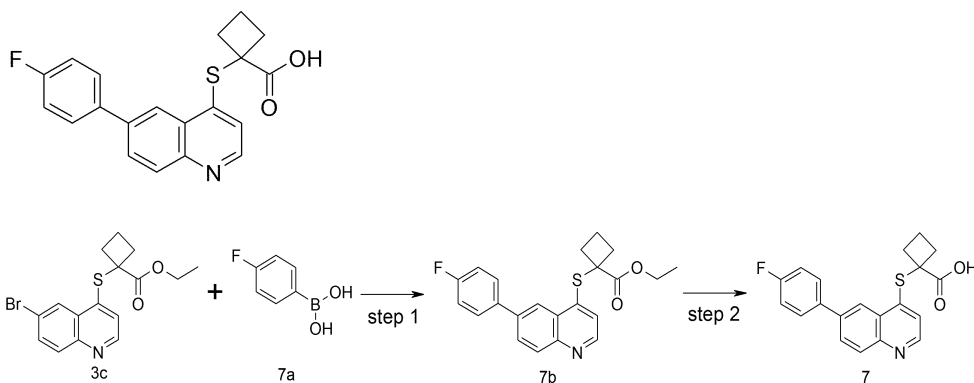
[0270] 에틸 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 6b(85 mg, 0.24 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(20 mg, 0.48 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 6(10 mg, 황색 고체), 수율: 13%를 수득하였다.

[0271] MS m/z (ESI): 352.2 [M-1]

[0272] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.0-8.10 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 3H), 1.84-1.95 (m, 1H)

[0273] 실시예 7

[0274] 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0276]

[0277] 단계 1

[0278] 에틸 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0279] 아르곤 분위기하에, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 7a(46 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 7b(90 mg, 검은색 오일), 수율: 87%를 수득하였다.

[0280] MS m/z(ESI): 382.0[M+1]

[0281] 단계 2

[0282] 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

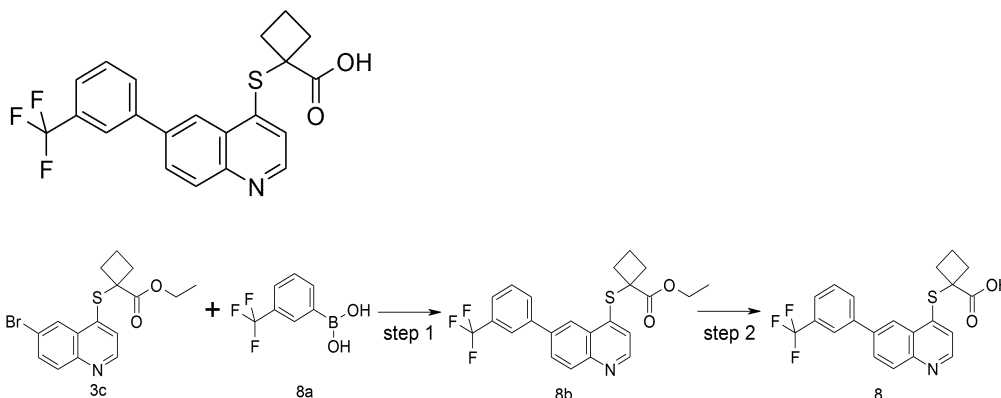
[0283] 에틸 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 7b(90 mg, 0.24 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(20 mg, 0.48 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(4-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 7(10 mg, 황색 고체), 수율: 12%를 수득하였다.

[0284] MS m/z (ESI): 354.3 [M+1]

[0285] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 8.60-8.64 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.89-2.0 (m, 1H)

[0286] 실시예 8

[0287] 1-((6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0288]

[0290] 단계 1

[0291] 에틸 1-((6-(3-(트라이플루오로)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0292] 아르곤 분위기하에, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(150 mg, 0.41 mmol), (3-(트라이플루오로메틸)페닐)보론산 8a(93 mg, 0.49 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(30 mg, 0.04 mmol) 및 나트륨 카보네이트(65 mg, 0.62 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 8b(150 mg, 갈색 오일), 수율: 85%를 수득하였다.

[0293] MS m/z(ESI): 432.3[M+1]

[0294] 단계 2

[0295] 1-((6-(3-트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0296] 에틸 1-((6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 8b(150 mg, 0.35 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(28 mg, 0.70 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 1)으로 세척하

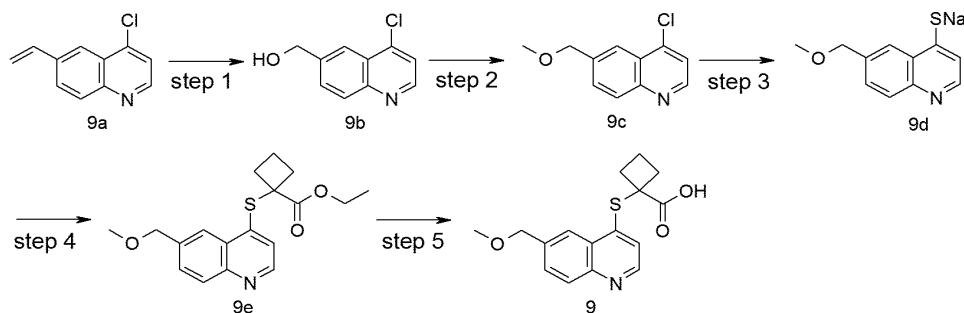
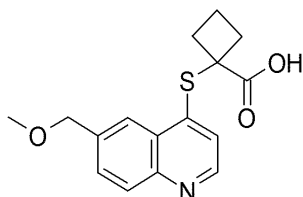
고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 (10 mg, 황색 고체), 수율: 7%를 수득하였다.

MS m/z (ESI): 404.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.09 (s, 1H), 8.78-8.86 (m, 1H), 8.33-8.38 (m, 1H), 8.22-8.31 (m, 1H), 8.08-8.18 (m, 3H), 7.75-7.87 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H)

실시예 9

1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



단계 1

(4-클로로퀴놀린-6-일)메탄올

4-클로로-6-비닐퀴놀린 9a(300 mg, 1.6 mmol, 특허 출원 "W02006132739"에 개시된 방법에 의해 제조됨)를 40 ml의 메탄올 및 다이클로로메탄(V:V = 1:3)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 오존으로 3회 퍼징시키고 무수 빙-아세톤 욕(-78 °C)에서 3시간 동안 교반하였다. 공기 교체 후에, 반응 용액을 0.5시간 동안 교반한 다음 붕수소화 나트륨(240 mg, 6.4 mmol)을 가하였다. 무수 빙-아세톤 욕을 제거하고, 반응 용액을 실온으로 가온하고 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 20 ml의 포화된 염화 암모늄 용액을 가하고, 정치시켜 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(50 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(50 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 (4-클로로퀴놀린-6-일)메탄올 9b(200 mg, 백색 고체), 수율: 67%를 수득하였다.

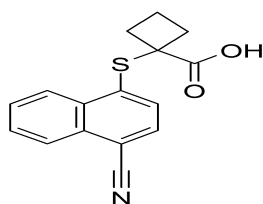
MS m/z(ESI): 194.1[M+1]

단계 2

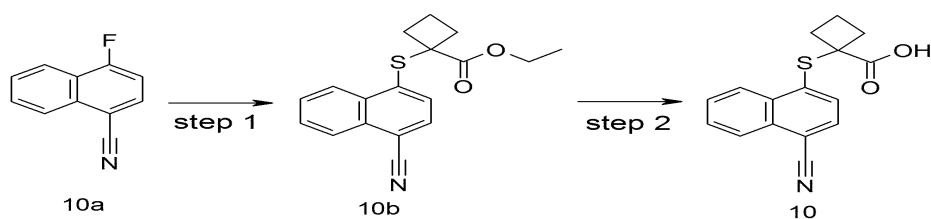
4-클로로-6-(메톡시메틸)퀴놀린

(4-클로로퀴놀린-6-일)메탄올 9b(100 mg, 0.52 mmol)를 빙욕(0 °C)에서 테트라하이드로퓨란 3 ml 중에 용해시키고, 나트륨 하이드라이드(19 mg, 0.78 mmol)를 가하고, 반응 용액을 10분 동안 교반한 다음, 요오도메탄(221 mg, 1.56 mmol)을 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 빙욕을 제거하고, 반응 용액을 실온으로 서서히 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 50 ml의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 3)으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 4-클로로-6-(메톡시메틸)퀴놀린 9c(108 mg, 백색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

- [0310] MS m/z(ESI): 208.1[M+1]
- [0311] 단계 3
- [0312] 나트륨 6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-티올레이트
- [0313] 아르곤 분위기하에서, 4-클로로-6-(메톡시메틸)퀴놀린 9c(108 mg, 0.52 mmol) 및 나트륨 설페이드(48 mg, 0.62 mmol)를 5 mL의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. DMF 중의 나트륨 6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-티올레이트 9d의 반응 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [0314] MS m/z(ESI): 306.1[M+1]
- [0315] 단계 4
- [0316] 에틸 1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트
- [0317] 아르곤 분위기하에서, 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(128 mg, 0.62 mmol)를, 단계 3에서 예비-제조된 N,N-다이메틸포름아미드 중의 나트륨 6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-티올레이트 9d(118 mg, 0.52 mmol)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고, 4시간 동안 교반하고 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 9e(172 mg, 갈색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [0318] MS m/z(ESI): 332.1[M+1]
- [0319] 단계 5
- [0320] 1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산
- [0321] 에틸 1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 9e(172 mg, 0.52 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(87 mg, 2.08 mmol)를 4 mL의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하였다. 유기상을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(메톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 9(3 mg, 백색 고체)를 수득하였으며, 4 단계의 수율은 2%였다.
- [0322] MS m/z (ESI): 304.2 [M+1]
- [0323] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.59 (s, 1H), 7.95-8.10 (m, 2H), 7.55-7.70 (d, 1H), 7.28-7.34 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.01-3.16 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H)
- [0324] 실시예 10
- [0325] 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0326]



[0327]

[0328]

[0329] 에틸 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0330] 4-플루오로-1-나프토나이트릴 10a(60 mg, 0.35 mmol) 및 나트륨 설펜이드(30 mg, 0.38 mmol)를 0.8 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 과정을 상기 반응의 완료시까지 LC-MS에 의해 모니터링하고, 나트륨 4-시아노나프탈렌-티올레이트의 DMF 용액을 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(60 mg, 0.32 mmol)를 4-시아노나프탈렌-티올레이트의 예비-제조된 DMF 용액에 직접 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고, 반응 과정을 반응의 완료시까지 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 용액에 20 ml의 물을 가하고 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하였다. 유기상을 분리시키고 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 10b(127 mg, 갈색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0331] MS m/z(ESI): 312.1[M+1]

[0332] 단계 2

[0333] 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실산

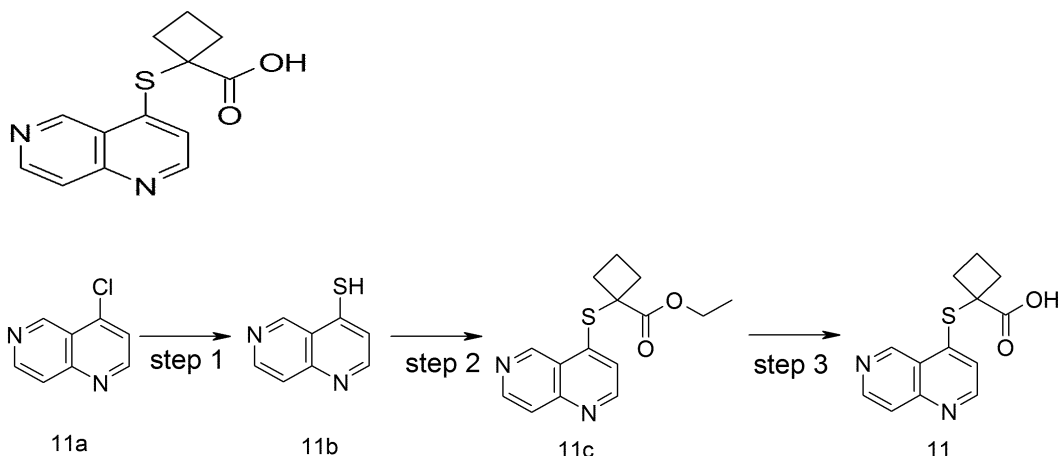
[0334] 에틸 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 10b(127 mg, 0.41 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(69 mg, 1.64 mmol)를 1.5 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 2:1)의 혼합물에 용해시키고, 반응 용액을 3시간 동안 교반하였다. 반응 과정을 반응의 완료시까지 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 용액을 감압하에서 증발시켜 테트라하이드로퓨란을 제거하고, 10 ml의 물을 가하였다. 수성상을 다이에틸 에테르로 세척하고, 1M 희 염산을 적가하여 pH를 2로 조절하고 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하였다. 유기상을 분리시키고 감압하에서 농축시켰다. 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((4-시아노나프탈렌-1-일)티오)사이클로부탄카복실산 10(5 mg, 담황색 고체)을 수득하였으며, 2 단계의 수율은 4%였다.

[0335] MS m/z (ESI): 282.1 [M-1]

[0336] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.44 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.72 (dt, J=23.9, 7.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.06-2.85 (m, 2H), 2.54-2.30 (m, 3H), 2.16-2.00 (m, 1H)

[0337] 실시예 11

[0338] 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0340]

[0341] 단계 1

[0342] 1,6-나프티리딘-4-티올

[0343] 4-클로로-1,6-나프티리딘 11a(60 mg, 0.36 mmol, 특허 출원 "W02008124083"에 개시된 방법에 의해 제조됨)를 2 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 나트륨 설펜이드(30 mg, 0.40 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 70 °C로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔사에 5 ml의 메탄올을 가하고, 균일하게 교반하고, 붕소소화 나트륨(12 mg, 0.3 mmol)을 가하였다. 상기 첨가의 완료

시, 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔사에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 1,6-나프티리딘-4-티올 11b(58 mg, 황색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0344] MS m/z(ESI): 161.1[M-1]

[0345] 단계 2

[0346] 에틸 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0347] 아르곤 분위기하에서, 1,6-나프티리딘-4-티올 11b(58 mg, 0.32 mmol)를 3 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시킨 다음 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(98 mg, 0.47 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 70 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 20 ml의 물을 가하고, 다이클로로메탄(30 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 11c(50 mg, 갈색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0348] MS m/z(ESI): 289.2[M+1]

[0349] 단계 3

[0350] 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

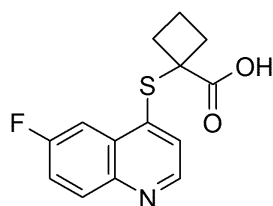
[0351] 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 11c(50 mg, 0.17 mmol)를 4 ml의 메탄올 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 나트륨 하이드록사이드(28 mg, 0.68 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 50 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 증발시켜 메탄올을 제거하고, 10 ml의 물을 가하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 4로 조절하고, 다이클로로메탄(30 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 1 ml의 메탄올 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물로 세척하여 표제 화합물 1-((1,6-나프티리딘-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 11(8 mg, 갈색 고체)을 수득하고, 3 단계의 수율은 9%였다.

[0352] MS m/z (ESI): 261.1 [M+1]

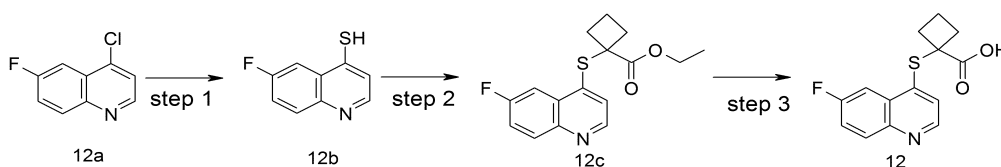
[0353] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.28 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.04-2.83 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 1H)

[0354] 실시예 12

[0355] 1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0356]



[0357]

[0358] 단계 1

[0359] 6-플루오로퀴놀린-4-티올

[0360] 아르곤 분위기하에서, 6-플루오로-4-클로로퀴놀린 12a(100 mg, 0.55 mmol, 문헌["Indian Journal of

Heterocyclic Chemistry, 2006, 15(3), 253-258"]에 개시된 널리 공지된 방법에 의해 제조됨) 및 나트륨 설페이트(129 mg, 1.65 mmol)를 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 10 ml의 물을 가하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 6-플루오로퀴놀린-4-티올 12b(100 mg, 황색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 2

에틸 1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

6-플루오로퀴놀린-4-티올 12b(100 mg, 0.56 mmol), 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(139 mg, 0.67 mmol) 및 세슘 카보네이트(545 mg, 1.67 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 20 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 12c(100 mg, 황색 오일), 수율: 59%를 수득하였다.

MS m/z(ESI): 306.1[M+1]

단계 3

1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

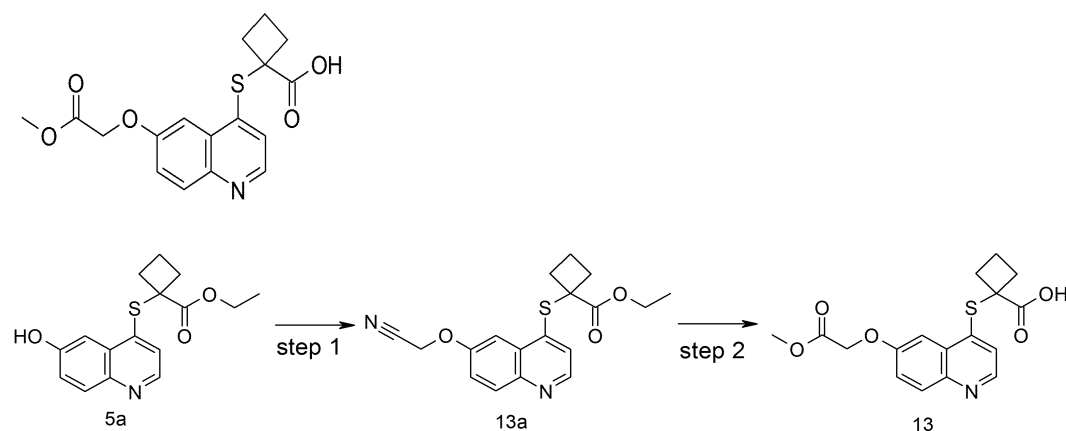
에틸 1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 12c(100 mg, 0.30 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(39 mg, 0.98 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 2시간 동안 교반 후에, 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 20 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 1)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 실리카젤 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-플루오로퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 12(10 mg, 백색 고체), 수율: 11%를 수득하였다.

MS m/z (ESI): 278.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H)

실시예 13

1-((6-(2-메톡시-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



단계 1

에틸 1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

에틸 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5a(50 mg, 0.17 mmol), 브로모아세트나이트

릴(24 mg, 0.20 mmol) 및 칼륨 카보네이트(34 mg, 0.25 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 20 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 C로 실리카젤 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 13a(35 mg, 무색 오일), 수율: 63%를 수득하였다.

[0377] MS m/z(ESI): 343.1[M-1]

[0378] 단계 2

[0379] 1-((6-(2-메톡시-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

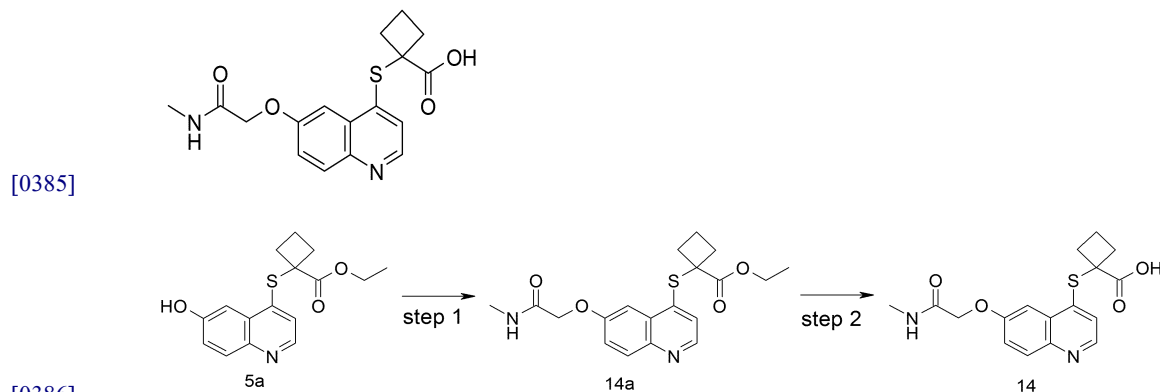
[0380] 에틸 1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 13a(35 mg, 0.10 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 나트륨 하이드록사이드(6 mg, 0.15 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 증발시켜 테트라하이드로퓨란을 제거하고, 10 ml의 물을 가하고, 2M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-메톡시-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 13(3 mg, 회색 고체), 수율: 9%를 수득하였다.

[0381] MS m/z (ESI): 348.2 [M+1]

[0382] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.94-3.06 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H)

[0383] 실시예 14

[0384] 1-((6-(2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



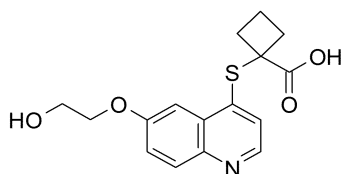
[0393] 에틸 1-((6-(2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 14a(40 mg, 0.11 mmol)를 5 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 나트륨 하이드록사이드(11 mg, 0.27 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 증발시켜 테트라하이드로퓨란을 제거한 다음 10 ml의 물을 가하고, 2M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-(메틸아미노)-2-옥소에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 14(5 mg, 갈색 고체), 수율: 14%를 수득하였다.

[0394] MS m/z (ESI): 347.1 [M+1]

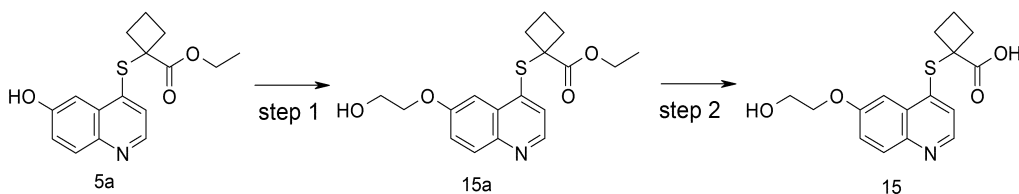
[0395] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.02-2.22 (m, 1H)

[0396] 실시예 15

[0397] 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0398]



[0399]

[0400] 단계 1

[0401] 에틸 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0402] 에틸 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5a(50 mg, 0.17 mmol), 2-브로모에탄올(25 mg, 0.20 mmol) 및 칼륨 카보네이트(35 mg, 0.25 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고 3시간 동안 교반한 다음 20 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 15a(50 mg, 갈색 오일), 수율: 88%를 수득하였다.

[0403] MS m/z(ESI): 348.2[M+1]

[0404] 단계 2

[0405] 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0406] 에틸 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 15a(50 mg, 0.14 mmol)를 5 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 나트륨 하이드록사이드(15 mg, 0.36 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 증발시켜 테트라하이드로퓨란을 제거하고, 10 ml의 물을 가하고, 2M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, n-부탄올(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-하이드록시에톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 15(5 mg, 백색 고체), 수율: 11%를 수득하였다.

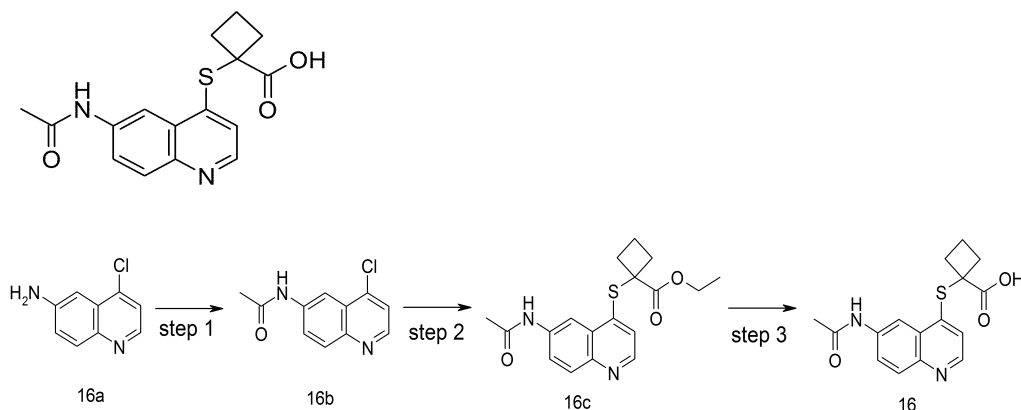
[0407] MS m/z (ESI): 320.2 [M+1]

[0408] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H)

[0409] 실시예 16

[0410] 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0411]



[0412]

[0413] 단계 1

[0414] N-(4-클로로퀴놀린-6-일)아세트아미드

[0415] 4-클로로퀴놀린-6-아민 16a(80 mg, 0.45 mmol, 문헌["Chinese Chemical Letters, 2011, 22(3), 253-255"]에 개시된 널리 공지된 방법에 의해 제조됨), 아세트 클로라이드(35 mg, 0.45 mmol) 및 트라이에틸아민(91 mg, 0.90 mmol)을 연속적으로 2 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고 10 ml의 물을 가하여 반응을 급냉시켰다. 수성상을 분리시키고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 N-(4-클로로퀴놀린-6-일)아세트아미드 16b(80 mg, 황색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0416] 단계 2

[0417] 에틸 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0418] 아르곤 분위기하에서, N-(4-클로로퀴놀린-6-일)아세트아미드 16b(112 mg, 0.51 mmol) 및 나트륨 설페이트(48 mg, 0.61 mmol)를 2 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시켰다. 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(126 mg, 0.61 mmol) 및 세슘 카보네이트(497 mg, 1.53 mmol)를 반응 용액에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 60 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 16c(45 mg, 황색 고체), 수율: 26%를 수득하였다.

[0419] MS m/z(ESI): 345.3[M+1]

[0420] 단계 3

[0421] 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

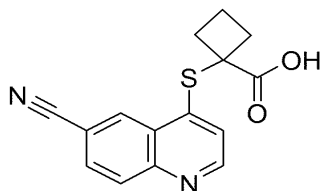
[0422] 에틸 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 16c(45 mg, 0.13 mmol)를 6 ml의 테트라히드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(11 mg, 0.26 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 10 ml의 다이클로로메탄을 가하고, 유기상을 분리시켰다. 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 1-((6-아세트아미도퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 16(8 mg, 백색 고체), 수율: 20%를 수득하였다.

[0423] MS m/z (ESI): 315.2 [M-1]

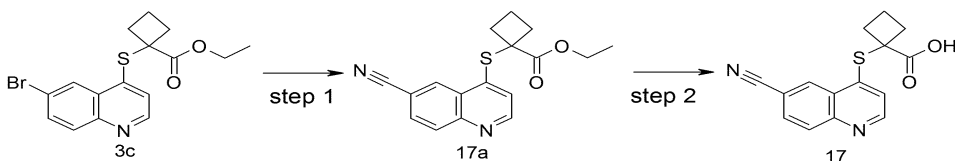
[0424] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.55-8.61 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 3H), 1.82-1.93 (m, 1H)

[0425] 실시예 17

[0426] 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0427]



[0428]

[0429] 단계 1

[0430] 에틸 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0431] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol)를 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시킨 다음 구리 시아나이드(24 mg, 0.27 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 130 °C로 가열하고 27시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 17a(80 mg, 황색 오일), 수율: 94%를 수득하였다.

[0432] MS m/z(ESI): 313.2[M+1]

[0433] 단계 2

[0434] 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

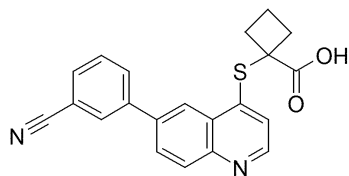
[0435] 에틸 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 17a(25 mg, 0.08 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(3 mg, 0.16 mmol)를 4 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절한 다음 10 ml의 다이클로로메탄을 가하고, 유기상을 분리시켰다. 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-시아노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 17(10 mg, 백색 고체), 수율: 44%를 수득하였다.

[0436] MS m/z (ESI): 283.2 [M-1]

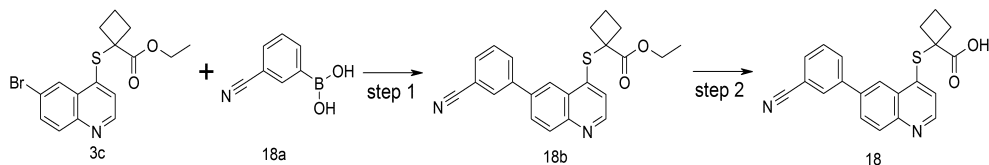
[0437] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 8.68-8.78 (m, 1H), 8.48-8.57 (m, 1H), 7.98-8.15 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.05-2.24 (m, 3H), 1.84-1.96 (m, 1H)

[0438] 실시예 18

[0439] 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0440]



[0441]

[0442] 단계 1

[0443] 에틸 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0444] 아르곤 분위기하에서, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (3-시아노페닐)보론산 18a(48 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 18b(90 mg, 갈색 액체), 수율: 85%를 수득하였다.

[0445] MS m/z(ESI): 389.0[M+1]

[0446] 단계 2

[0447] 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

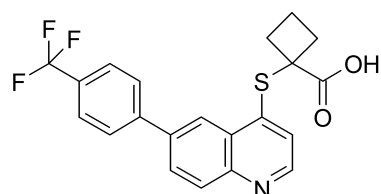
[0448] 에틸 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 18b(90 mg, 0.23 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(19 mg, 0.46 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄 10 ml를 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(3-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 18(10 mg, 황색 고체), 수율: 12%를 수득하였다.

[0449] MS m/z (ESI): 361.1 [M+1]

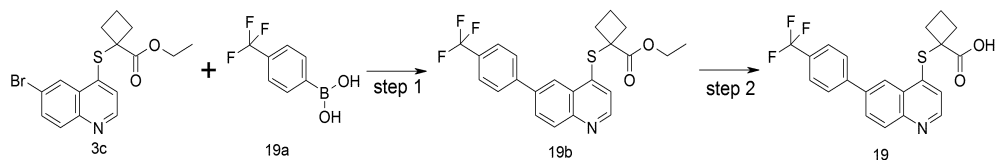
[0450] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.59-8.64 (m, 1H), 8.27-8.34 (m, 2H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.03-8.09 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H)

[0451] 실시예 19

[0452] 1-((6-(4-트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0453]



[0454]

[0455]

[0456]

[0457]

단계 1

에틸 1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

아르곤 분위기하에서, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (4-(트라이플루오로메틸)페닐)보론산 19a(62 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로 팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물 (V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 ℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 생성물 에틸 1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 19b(90 mg, 갈색 액체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0458]

[0459]

[0460]

[0461]

MS m/z(ESI): 432.0[M+1]

단계 2

1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

에틸 1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 19b(90 mg, 0.21 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(17 mg, 0.42 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응물을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄 10 ml를 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(4-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 19(10 mg, 황색 고체), 수율: 12%를 수득하였다.

[0462]

[0463]

MS m/z (ESI): 404.3 [M+1]

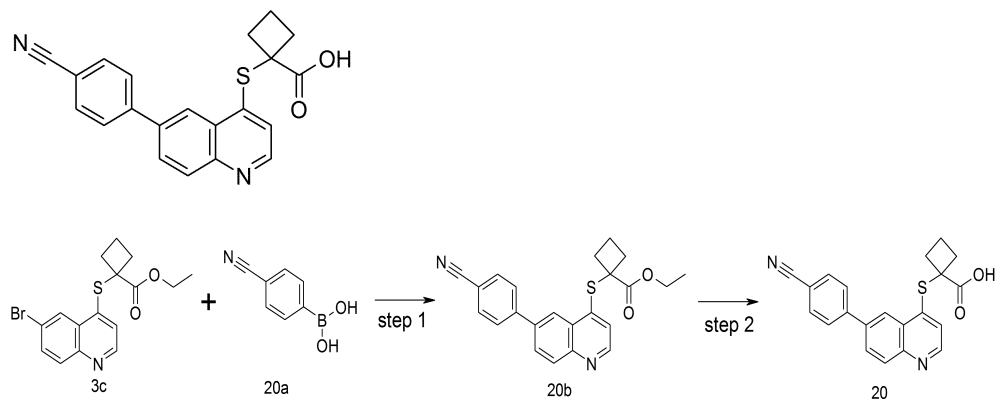
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 8.74-8.82 (m, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.12-8.23 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H)

[0464]

[0465]

실시예 20

1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0466]

[0467]

[0468]

단계 1

[0469] 에틸 1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0470] 아르곤 분위기하에서, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (4-시아노페닐)보론산 20a(48 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 20b(90 mg, 갈색 액체), 수율: 85%를 수득하였다.

[0471] MS m/z(ESI): 389.3[M+1]

[0472] 단계 2

[0473] 1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

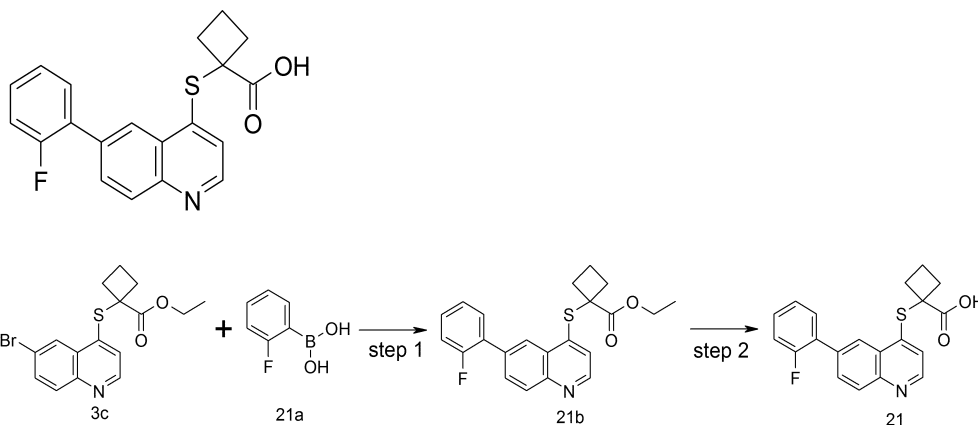
[0474] 에틸 1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 20b(90 mg, 0.23 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(19 mg, 0.46 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄 10 ml를 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(4-시아노페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 20(10 mg, 황색 고체), 수율: 12%를 수득하였다.

[0475] MS m/z (ESI): 361.2 [M+1]

[0476] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.81-8.90 (m, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.24-8.30 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.97-8.12 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.21-2.34 (m, 1H), 2.0-2.13 (m, 1H)

[0477] 실시예 21

[0478] 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0480]

[0481] 단계 1

[0482] 에틸 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0483] 아르곤 분위기하에서, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (2-플루오로페닐)보론산 21a(46 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 2.5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기

상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 21b(80 mg, 갈색 액체), 수율: 77%를 수득하였다.

[0484] MS m/z(ESI): 382.3[M+1]

[0485] 단계 2

[0486] 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

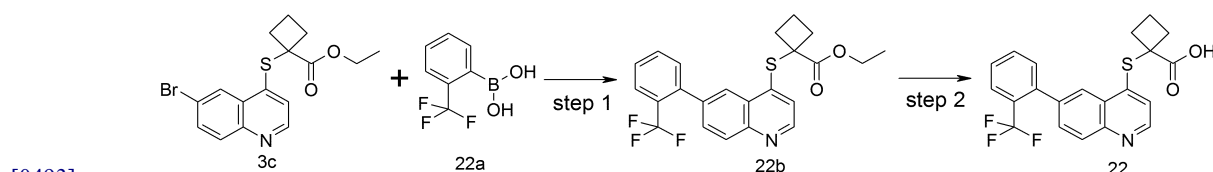
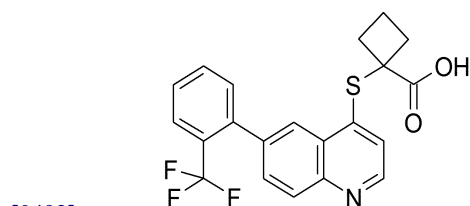
[0487] 에틸 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 21b(80 mg, 0.21 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(17 mg, 0.42 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄 10 ml를 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-플루오로페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 21(10 mg, 황색 고체), 수율: 14%를 수득하였다.

[0488] MS m/z (ESI): 354.3 [M+1]

[0489] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.78-8.86 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 8.01-8.10 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 7.48-7.59 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H)

[0490] 실시예 22

[0491] 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0493]

[0494] 단계 1

[0495] 에틸 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0496] 아르곤 분위기하에서, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(100 mg, 0.27 mmol), (2-(트라이플루오로메틸)페닐)보론산 22a(62 mg, 0.33 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(20 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 카보네이트(43 mg, 0.41 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 22b(90 mg, 검은색 액체), 수율: 76%를 수득하였다.

[0497] MS m/z(ESI): 432.3[M+1]

[0498] 단계 2

[0499] 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

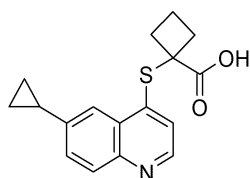
[0500] 에틸 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 22b(90 mg, 0.21 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(18 mg, 0.42 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄 10 ml를 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 22(10 mg, 담황색 고체), 수율: 12%를 수득하였다.

[0501] MS m/z (ESI): 404.3 [M+1]

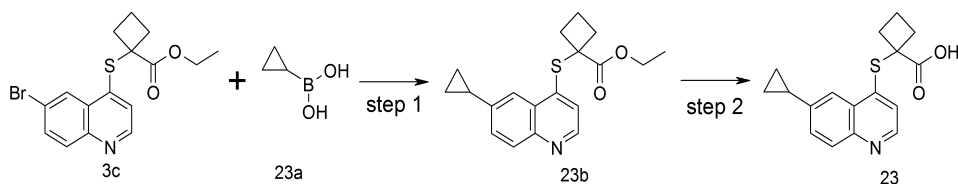
[0502] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.0-2.17 (m, 3H), 1.82-1.94 (m, 1H)

[0503] 실시예 23

[0504] 1-((6-사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0505]



[0506]

[0507] 단계 1

[0508] 에틸 1-((6-사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0509] 아르곤 분위기하에서, 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(248 mg, 0.68 mmol), 사이클로프로필보론산 23a(174 mg, 2.0 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(50 mg, 0.07 mmol) 및 나트륨 카보네이트(108 mg, 1.02 mmol)를 연속적으로 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 17시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 여액에 10 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 23b(180 mg, 검은색 오일), 수율: 81%를 수득하였다.

[0510] MS m/z(ESI): 328.3[M+1]

[0511] 단계 2

[0512] 1-((6-사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0513] 에틸 1-((6-사이클로프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 23b(180 mg, 0.55 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(44 mg, 1.10 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 다이클로로메탄 10 ml를 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-사이클로

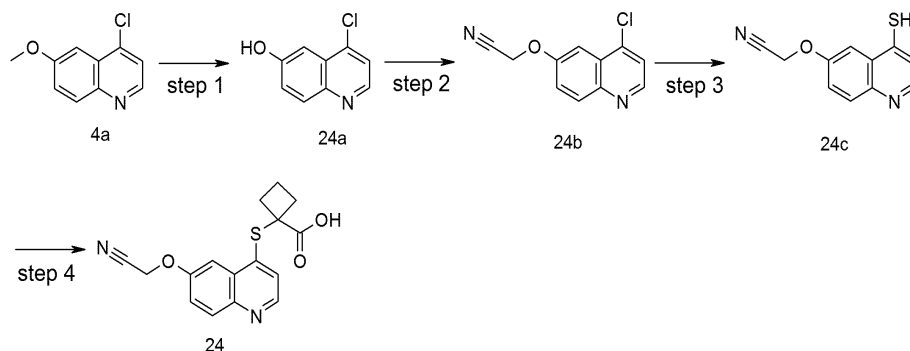
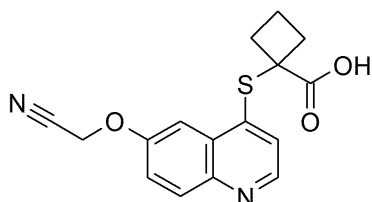
프로필퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 23(20 mg, 백색 고체), 수율: 12%를 수득하였다.

MS m/z (ESI): 300.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 8.80-8.90 (m, 1H), 7.97-8.08 (m, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.21-2.34 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.10-1.20 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 2H)

실시예 24

1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



단계 1

4-클로로퀴놀린-6-올

4-클로로-6-메톡시퀴놀린 4a(500 mg, 2.5 mmol)를 10 ml의 다이클로로메탄에 용해시키고, 요오드화수소산(45%, 5 ml)을 적가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 100 °C로 가열하고, 5시간 동안 교반하였다. 20 ml의 물을 반응 용액에 가하고, 유기상을 분리시켰다. 수성상에 포화된 나트륨 카보네이트 용액을 적가하여 pH를 8 내지 9로 조절하고, 다이클로로메탄(30 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 조 표제 화합물 4-클로로퀴놀린-6-올 24a(300 mg, 백색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

MS m/z(ESI): 328.3[M+1]

단계 2

2-((4-클로로퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴

4-클로로퀴놀린-6-올 24a(300 mg, 1.7 mmol)를 10 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시킨 다음 브로모아세트 나이트릴(240 mg, 2.0 mmol) 및 칼륨 카보네이트(350 mg, 2.5 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 60 °C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 2-((4-클로로퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴 24b(300 mg, 회색 고체), 수율: 81%를 수득하였다.

MS m/z(ESI): 219.1[M+1]

단계 3

2-((4-머캅토퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴

[0530] 2-((4-클로로퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴 24b(250 mg, 1.15 mmol)를 3 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 나트륨 셀파이드(90 mg, 1.15 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 110 °C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 10 ml의 물을 가하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 2-((4-머캅토퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴 24c(248 mg, 갈색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0531] MS m/z(ESI): 217.0[M+1]

[0532] 단계 4

[0533] 1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

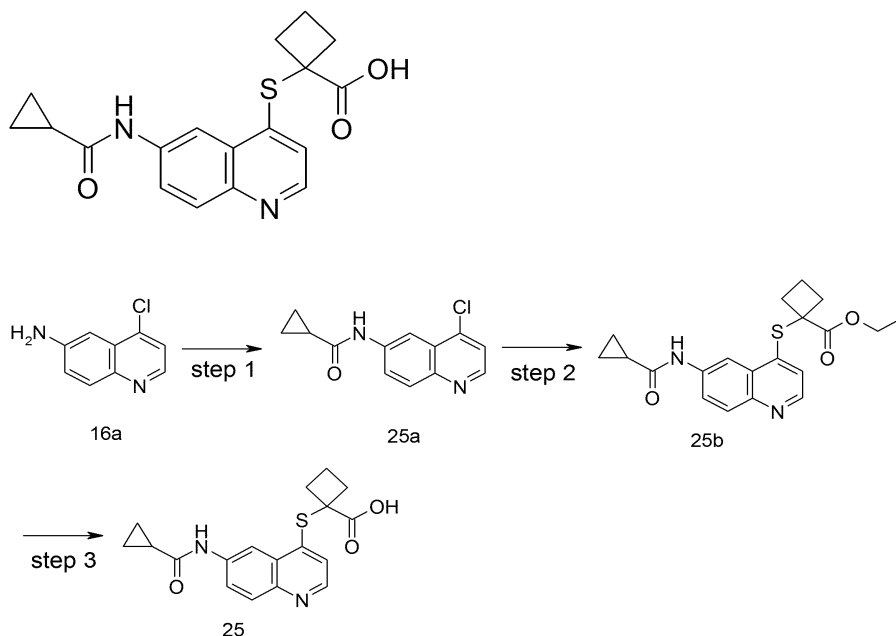
[0534] 2-((4-머캅토퀴놀린-6-일)옥시)아세트나이트릴 24c(248 mg, 1.15 mmol)를 3 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시킨 다음 1-브로모사이클로부탄카복실산(249 mg, 1.38 mmol) 및 트라이에틸아민(292 mg, 2.89 mmol)을 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 60 °C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 10 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트(20 ml x 2)로 세척하였다. 수성상에 2M 염산을 적가하여 pH를 3 내지 4로 조절하고, n-부탄올(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 HPLC에 의해 분리시켜 표제 화합물 1-((6-(시아노메톡시)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 24(10 mg, 회색 고체), 2단계 수율: 3%를 수득하였다.

[0535] MS m/z (ESI): 313.1 [M-1]

[0536] ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.27-2.41 (m, 3H), 2.05-2.08 (m, 1H)

[0537] 실시예 25

[0538] 1-((6-(사이클로프로판카복스아미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0540]

[0541] 단계 1

[0542] N-(4-클로로퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복스아미드

[0543] 4-클로로퀴놀린-6-아민 16a(500 mg, 2.8 mmol), 사이클로프로판카복실산 클로라이드(293 mg, 2.8 mmol) 및 트라이에틸아민(566 mg, 5.6 mmol)을 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 16시

간 동안 교반하고 10 ml의 물을 가하여 반응을 급냉시켰다. 수성상을 분리시키고, 다이클로로메탄(15 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 N-(4-클로로퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복사미드 25a(350 mg, 황색 고체), 수율 51%를 수득하였다.

[0544] MS m/z(ESI): 247.2[M+1]

[0545] 단계 2

[0546] 에틸 1-((6-(사이클로프로판카복사미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0547] 아르곤 분위기하에서, N-(4-클로로퀴놀린-6-일)사이클로프로판카복사미드 25a(350 mg, 1.4 mmol) 및 나트륨 설파이드(133 mg, 1.7 mmol)를 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 용해시켰다. 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2 시간 동안 교반한 다음 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(352 mg, 1.7 mmol) 및 세슘 카보네이트(1.38 g, 4.3 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 60 °C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 세척하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(사이클로프로판카복사미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 25b(95 mg, 황색 고체), 수율: 18%를 수득하였다.

[0548] MS m/z(ESI): 371.1[M+1]

[0549] 단계 3

[0550] 1-((6-(사이클로프로판카복사미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

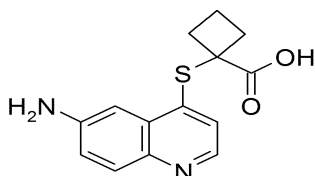
[0551] 에틸 1-((6-(사이클로프로판카복사미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 25b(95 mg, 0.26 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(22 mg, 0.51 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 10 ml의 다이클로로메탄을 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(사이클로프로판카복사미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 25(10 mg, 백색 고체), 수율: 11%를 수득하였다.

[0552] MS m/z (ESI): 343.4 [M+1]

[0553] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 8.52-8.59 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.05-2.30 (m, 4H), 1.86-2.0 (m, 1H), 0.78-0.92 (m, 4H)

[0554] 실시예 26

[0555] 1-((6-아미노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0556]

[0557] 1-((6-(사이클로프로판카복사미도)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 25(5 mg, 0.014 mmol)를 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 4 방울의 3M 농축된 염산을 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 90 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 다이에틸 에테르(10 ml x 2)로 세척하여 표제 화합물 1-((6-아미노퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 26(15 mg, 카키색 고체), 수율: 3%를 수득하였다.

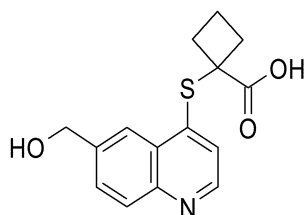
[0558] MS m/z (ESI): 275.1 [M+1]

[0559] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 8.62-8.67 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.13-

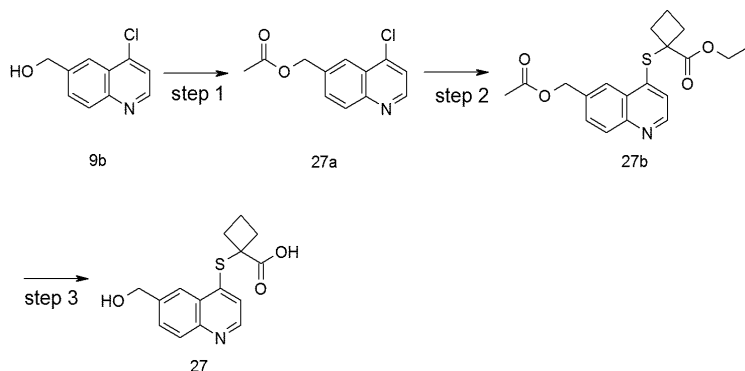
7.24 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.87-3.0 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H)

[0560] 실시예 27

[0561] 1-((6-(하이드록시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0562]



[0563]

[0564] 단계 1

[0565] (4-클로로퀴놀린-6-일)메틸 아세테이트

[0566] 병용에서, (4-클로로퀴놀린-6-일)메탄올 9b(60 mg, 0.31 mmol)를 4 ml의 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 다음 아세트 클로라이드(37 mg, 0.47 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 병용을 제거하였다. 반응 용액을 실온까지 자연스럽게 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 50 ml의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화된 염화 암모늄 용액(10 ml x 2) 및 포화된 염화 나트륨 용액(10 ml x 2)으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 조 표제 화합물 (4-클로로퀴놀린-6-일)메틸 아세테이트 27a(73 mg, 백색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0567] MS m/z(ESI): 236.1[M+1]

[0568] 단계 2

[0569] 에틸 1-((6-(아세톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0570] 아르곤 분위기하에서, (4-클로로퀴놀린-6-일)메틸 아세테이트 27a(73 mg, 0.31 mmol) 및 나트륨 셀파이드(24 mg, 0.31 mmol)를 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 용액에 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(77 mg, 0.37 mmol)를 가하고, 이어서 80 °C로 가열하고 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시켜 조 표제 화합물 에틸 1-((6-(아세톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 27b(111 mg, 갈색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0571] MS m/z(ESI): 360.2[M+1]

[0572] 단계 3

[0573] 1-((6-(하이드록시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0574] 에틸 1-((6-(아세톡시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 27b(111 mg, 0.31 mmol)를 4 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 1:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(52 mg, 1.24 mmol)를 가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하였다.

생성 용액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(하이드록시메틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 27(15 mg, 황색 고체), 수율: 17%를 수득하였다.

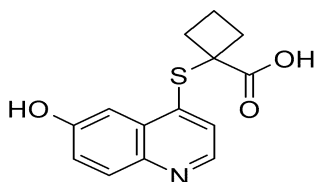
[0575] MS m/z (ESI): 290.2 [M+1]

[0576] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.56-7.65 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H)

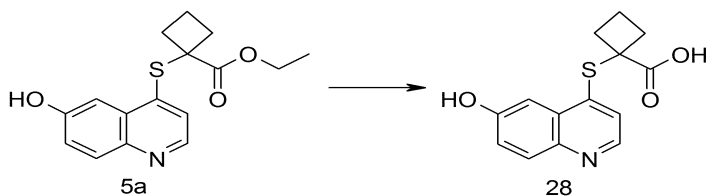
[0577] 실시예 28

[0578] 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0579]



[0580]



[0581] 에틸 1-((6-(하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 5a(50 mg, 0.17 mmol)를 5 ml의 테트라하이드로퓨란 및 메탄올(V:V = 4:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 1 ml의 포화된 나트륨 하이드록사이드 용액을 가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 이어서 20 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 2M 염산을 적가하여 수성 상 pH를 5 내지 6으로 조절하고, n-부탄올(15 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-하이드록시퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 28(8 mg, 황색 고체), 수율: 18%를 수득하였다.

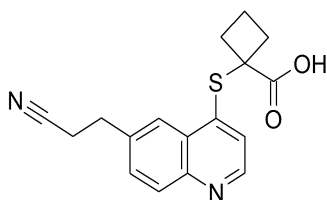
[0582] MS m/z (ESI): 274.1 [M-1]

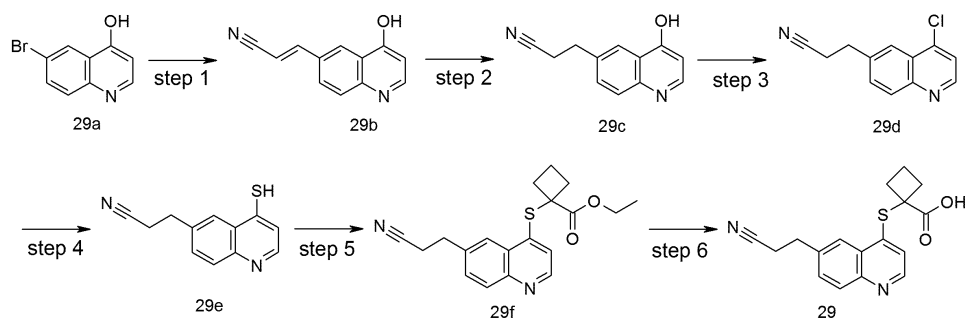
[0583] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H)

[0584] 실시예 29

[0585] 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0586]





[0587]

[0588]

단계 1

[0589]

(E)-3-(4-하이드록시퀴놀린-6-일)아크릴로나이트릴

[0590]

아르곤 분위기하에서, 6-브로모퀴놀린-4-올 29a(4.2 g, 18.9 mmol), 아크릴로나이트릴(1.5 g, 28.3 mmol), 트라이에틸아민(3.8 g, 37.7 mmol), 트라이페닐포스핀(3.7 g, 14.2 mmol) 및 팔라듐 아세테이트(420 mg, 1.89 mmol)를 10 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 연속적으로 가하였다. 상기 첨가의 완료 후에, 반응 용액을 140 ℃로 가열하고 3시간 동안 교반하고, 이어서 30 ml의 물을 가하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 (E)-3-(4-하이드록시퀴놀린-6-일)아크릴로나이트릴 29b(1.5 g, 회색 고체), 수율: 41%를 수득하였다.

[0591]

MS m/z(ESI): 195.0[M-1].

[0592]

단계 2

[0593]

3-(4-하이드록시퀴놀린-6-일)프로판나이트릴

[0594]

(E)-3-(4-하이드록시퀴놀린-6-일)아크릴로나이트릴 29b(50 mg, 0.26 mmol)를 20 ml의 다이클로로메탄 및 메탄올(V:V = 3:1)의 혼합물에 용해시키고, 이어서 트라이에틸아민(10 mg, 0.10 mmol) 및 Pd/C(5 mg, 10%)를 연속적으로 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 수소로 3회 퍼징하고 7시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시켜 조 표제 화합물 3-(4-하이드록시퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29c(50 mg, 황색 오일)를 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0595]

MS m/z(ESI): 197.1[M-1]

[0596]

단계 3

[0597]

3-(4-클로로퀴놀린-6-일)프로판나이트릴

[0598]

3-(4-하이드록시퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29c(50 mg, 0.25 mmol)를 2 ml의 옥시염화 인에 가하였다. 반응 용액을 100 ℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 가열 정지후에, 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 20 ml의 빙수에 가한 다음 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액을 적가하여 pH를 7 내지 8로 조절하고, 이어서 다이클로로메탄(20 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 3-(4-클로로퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29d(40 mg, 갈색 오일), 수율: 73%를 수득하였다.

[0599]

MS m/z(ESI): 217.1[M+1]

[0600]

단계 4

[0601]

3-(4-머캅토퀴놀린-6-일)프로판나이트릴

[0602]

3-(4-클로로퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29d(40 mg, 0.19 mmol) 및 나트륨 설파이드(22 mg, 0.28 mmol)를 3 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 100 ℃로 가열하고 3시간 동안 교반하고, 이어서 10 ml의 물을 가한 다음 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 3-(4-클로로퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29e(40 mg, 황색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0603] MS m/z(ESI): 215.1[M+1]

[0604] 단계 5

[0605] 에틸 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0606] 3-(4-클로로퀴놀린-6-일)프로판나이트릴 29e(40 mg, 0.19 mmol), 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(46 mg, 0.22 mmol) 및 칼륨 카보네이트(39 mg, 0.28 mmol)를 연속적으로 4 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고, 2시간 동안 교반하고 감압하에서 농축시켰다. 생성 용액에 20 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 29f(50 mg, 황색 오일)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0607] MS m/z(ESI): 341.1[M+1]

[0608] 단계 6

[0609] 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

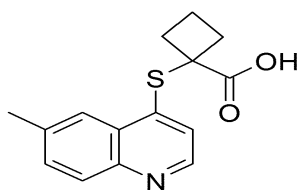
[0610] 에틸 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 29f(50 mg, 0.15 mmol)를 5 ml의 테트라하이드로퓨란 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 용해시킨 다음 나트륨 하이드록사이드(9 mg, 0.22 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반하고, 이어서 10 ml의 물을 가한 다음 2M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, n-부탄올(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-(2-시아노에틸)퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 29(5 mg, 백색 고체), 수율: 11%를 수득하였다.

[0611] MS m/z (ESI): 313.1 [M+1]

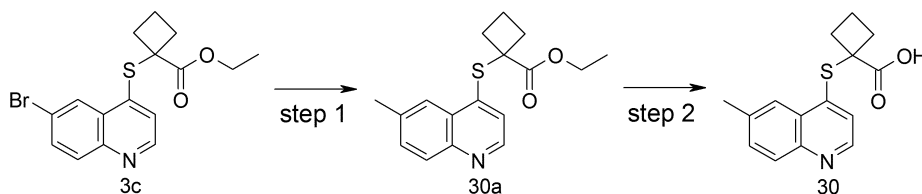
[0612] ¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.59 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.20-2.27 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 1H)

[0613] 실시예 30

[0614] 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산



[0615]



[0616]

[0617] 단계 1

[0618] 에틸 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0619] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 3c(200 mg, 0.55 mmol), 트라이메틸보록신(69 mg, 0.55 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(64 mg, 0.06 mmol) 및 칼륨 카보네이트(228 mg, 1.65 mmol)를 5 ml의 1,4-다이옥산 및 물(V:V = 4:1)의 혼합물에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 110 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 필터 케이크를 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 세척하였다. 여액을 합하고 감압하에서 농축시켰다. 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정

제시커 표제 화합물 에틸 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 30a(6 mg, 황색 고체), 수율: 6%를 수득하였다.

[0620] MS m/z(ESI): 302.1[M+1]

[0621] 단계 2

[0622] 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0623] 에틸 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 30a(6 mg, 0.02 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(2 mg, 0.04 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절한 다음 10 ml의 다이클로로메탄을 가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 다이클로로메탄(10 ml x 2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 1-((6-메틸퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 30(3 mg, 황색 고체), 수율: 56%를 수득하였다.

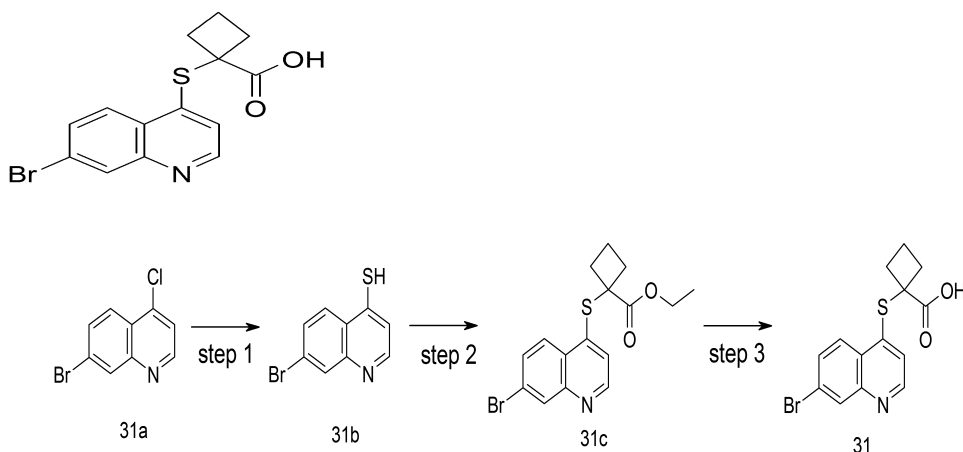
[0624] MS m/z (ESI): 274.2 [M+1]

[0625] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (s, 1H), 8.48-8.53 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.24 (s, 3H)

[0626] 실시예 31

[0627] 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

[0628]



[0629]

[0630] 단계 1

[0631] 7-브로모퀴놀린-4-티올

[0632] 7-브로모-4-클로로퀴놀린 31a(220 mg, 0.90 mmol) 및 나트륨 설파이드(212 mg, 2.70 mmol)를 10 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응물을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 50 ml의 물을 가한 다음 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 7-브로모퀴놀린-4-티올 31b(220 mg, 황색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0633] 단계 2

[0634] 에틸 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트

[0635] 7-브로모퀴놀린-4-티올 31b(220 mg, 0.90 mmol), 에틸 1-브로모사이클로부탄카복실레이트(227 mg, 1.10 mmol) 및 세슘 카보네이트(896 mg, 2.70 mmol)를 연속적으로 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 반응 용액을 60 °C로 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 50 ml의 물을 가하고, 균일하게 교반하고, 에틸 아세테이트

(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 C로 박층 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 31c(100 mg, 무색 오일), 수율: 30%를 수득하였다.

[0636] MS m/z(ESI): 368.1[M+1]

[0637] 단계 3

[0638] 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산

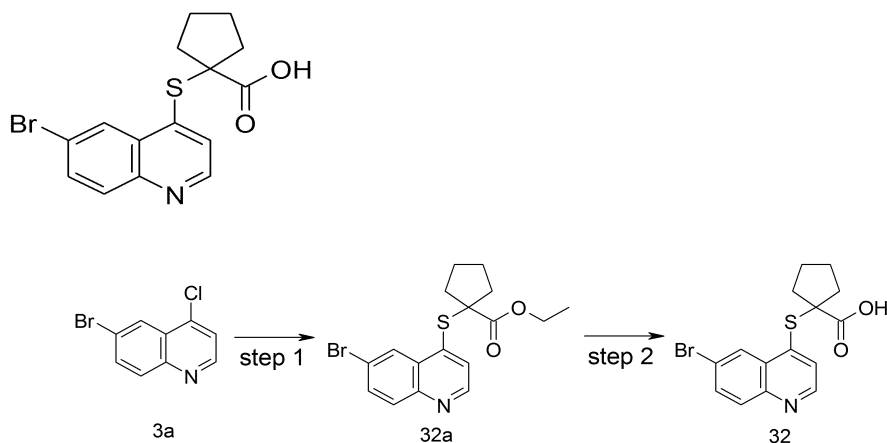
[0639] 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실레이트 31c(100 mg, 0.27 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(34 mg, 0.82 mmol)를 6 ml의 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(V:V:V = 4:1:1)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 용액을 16시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시키고, 50 ml의 물을 가한 다음, 1M 염산을 적가하여 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 다이에틸 에테르로부터 재결정화시켜 표제 화합물 1-((7-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로부탄카복실산 31(20 mg, 황색 고체), 수율: 22%를 수득하였다.

[0640] MS m/z (ESI): 338.0 [M+1]

[0641] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.87-2.94 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H)

[0642] 실시예 32

[0643] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실산



[0644]

[0645] 단계 1

[0646] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실레이트

[0647] 6-브로모-4-클로로퀴놀린 3a(203 mg, 0.84 mmol, 문헌["Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(4), 1569-1574"]에 개시된 널리 공지된 방법에 의해 제조됨)를 10 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 나트륨 설페이트(88 mg, 1.00 mmol)를 분쇄하고 반응 용액에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 가열의 정지후에, 반응 용액을 50 °C로 냉각시키고, 에틸 1-브로모사이클로펜탄카복실레이트(241 mg, 1.09 mmol) 및 세슘 카보네이트(821 mg, 2.52 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 40 °C에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 가열의 정지 후에, 반응 용액에 30 ml의 다이클로로메탄을 가하고, 균일하게 교반하고, 그 후에 셀라이트를 통해 여과하고, 다이클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 합하고, 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 실리카젤 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실레이트 32a(118 mg, 보라색 오일), 수율: 37.0%를 수득하였다.

[0648] MS m/z(ESI): 380.1[M+1]

[0650] 단계 2

[0651] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실산

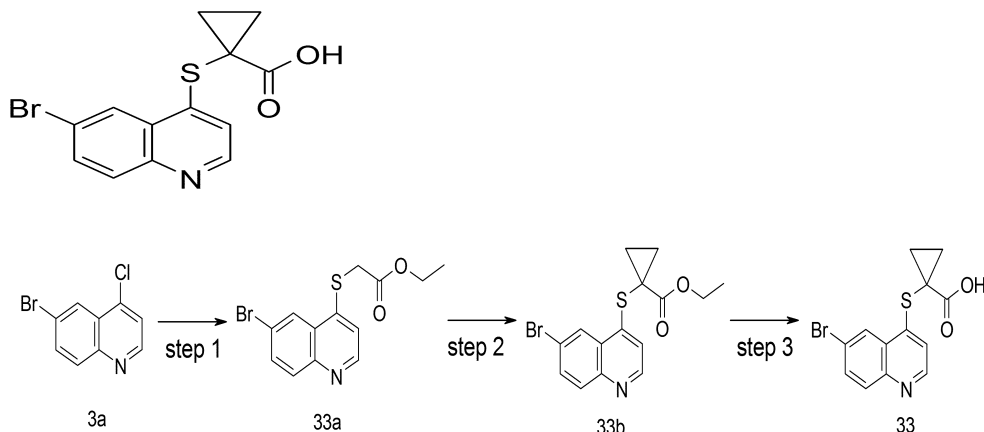
[0652] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실레이트 32a(110 mg, 0.29 mmol)를 14 ml의 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:2)의 혼합물에 가한 다음, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(37 mg, 0.87 mmol)를 가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 2 ml 나트륨 하이드록사이드 용액(4N)을 가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 물을 가하고, 정치시키고 분리시켰다. 수성상을 20 ml의 에틸 아세테이트로 세척하고, 염산(1N)을 적가하여 pH를 3 내지 4로 조절하고, 에틸 아세테이트(30 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화된 염화 나트륨 용액(30 ml)으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로펜탄카복실산 32(88 mg, 황색 고체), 수율: 88%를 수득하였다.

[0653] MS m/z (ESI): 352.1 [M+1]

[0654] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.29-8.40 (m, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 2.42 (d, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H)

[0655] 실시예 33

[0656] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실산



[0657]

[0658] 단계 1

[0659] 에틸 2-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)아세테이트

[0660] 6-브로모-4-클로로퀴놀린 3a(628 mg, 2.59 mmol, 문헌["Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(4), 1569-1574"]에 개시된 널리 공지된 방법에 의해 제조됨)를 20 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가하였다. 나트륨 설페이트(242 mg, 3.11 mmol)를 분쇄하고 반응 용액에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 80 °C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 가열의 정지후에, 반응 용액을 50 °C로 냉각시키고, 에틸 브로모아세테이트(563 mg, 3.37 mmol) 및 세슘 카보네이트(2.53 g, 7.77 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 40 °C에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 가열의 정지 후, 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 용리 시스템 A로 실리카젤 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 에틸 2-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)아세테이트 33a(658 mg, 황색 고체), 수율: 78%를 수득하였다.

[0661] MS m/z(ESI): 326.0[M+1]

[0662] 단계 2

[0663] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실레이트

[0664] 에틸 2-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)아세테이트 33a(440 mg, 1.35 mmol)를 5 ml의 N,N-다이메틸포름아미드에 가한 다음 칼륨 카보네이트(467 mg, 3.37 mmol), 1,2-다이브로모에탄(330 mg, 1.75 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(25 mg, 0.07 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응 용액을 50 °C로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축시키고, 잔사에 100 ml의 물 및 30 ml의 에틸 아세테이트를 가하고,

균일하게 교반하고, 정치시키고 분리시켰다. 유기상을 포화된 염화 나트륨 용액(20 mL)으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고 잔사를 HPLC에 의해 분리시켜 표제 화합물 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실레이트 33b(57 mg, 회색 고체)를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0666] MS m/z(ESI): 352.1[M+1]

[0667] 단계 3

[0668] 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실산

[0669] 에틸 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실레이트 33b(55 mg, 0.16 mmol)를 7 mL의 테트라하이드로퓨란, 에탄올 및 물(V:V:V = 4:1:2)의 혼합물에 가한 다음, 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(33 mg, 0.78 mmol)를 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 1M 염산을 적가하여 pH<3으로 조절하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔사를 30 mL의 메탄올에 용해시키고 다시 감압하에서 농축시키고, 20 mL의 다이클로로메탄을 상기 잔사에 가하였다. 상기 첨가의 완료시, 생성 용액을 10분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물 1-((6-브로모퀴놀린-4-일)티오)사이클로프로판카복실산 33(20 mg, 황색 고체), 수율: 40%를 수득하였다.

[0670] MS m/z (ESI): 324.0 [M+1]

[0671] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, 1H), 8.16-8.25 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H)

[0672] 시험 실시예:

[0673] 생물학적 평가

[0674] 시험 실시예 1. URAT1을 억제하기 위한 본 발명 화합물의 활성을 측정하기 위한 분석

[0675] 시험관내 URAT1 분석을 사용하여 혈청 요산을 감소시키는 잠재적인 활성을 갖는 화합물들을 확인할 수 있다. 적합한 시험에서, 인간 URAT1(URAT1 cDNA: 광저우 코포에이아(Guangzhou Copoeia) EX-T4563-M02)을 암호화하는 벡터를 사용하여 세포(인간 배아 신장 세포, HEK293: 셀뱅크 오브 더 차이니스 아카데미 오브 사이언시즈(Cell Bank of the Chinese Academy of Sciences), GNHu18)를 형질감염시켰다. 상기 형질감염된 세포-HEK293/hURAT1 세포를 수득하고, 이어서 그의 방사성 표지된 요산의 흡수 능력을 측정하였다. URAT1 억제제로서 상기 화합물의 활성을, 상기 형질감염된 세포에서 요산의 흡수를 차단하는 능력에 의해 평가할 수 있다.

[0676] EMEM 배지 중의 HEK293/hURAT1 세포를 폴리-D-리신(벡톤 디킨슨(Becton Dickinson), 카탈로그 번호 356509)으로 코팅된 48-웰 플레이트에, 10⁵ 세포/웰의 접종 밀도로 접종하고 밤새 배양하였다. 11.57 μM의 최종 농도로 ¹⁴C-요산(아메리칸 라디오액티브 컴파운드(American Radioactive Compound), 카탈로그 번호 ARC 0513A)을 함유하는 반응 용액을, 헵스 균형 염 용액(HBSS) 중에 시험 화합물의 사용 또는 비-사용에 의해 제조하였다. 상기 헵스 균형 염 용액(HBSS)은 125 mM 나트륨 글루코네이트, 4.8 mM 칼륨 글루코네이트, 1.2 mM 칼륨 이수소포스페이트, 1.2 mM 마그네슘 설페이트, 1.3 mM 칼슘 글루코네이트, 5.6 mM 글루코스 및 25 mM HEPES(pH 7.3)를 함유하였다. 상기 배지를 세척 완충제(125 mM 나트륨 글루코네이트, 10 mM HEPES, pH 7.3)로 1회 세척한 후에, 상기 단계로부터 제조된 반응 용액을 각 웰에 가하고 실온에서 12분 동안 배양하였다. 이어서 상기 반응 용액을 제거하고, 세포를 세척 완충제로 2회 세척하고 0.2M NaOH로 5분 동안 용해시켰다. 세포 용해물을 섬광 유체(퍼킨엘머(PerkinElmer), 카탈로그 번호 1450-401)가 있는 96-웰 배양 플레이트로 옮기고, 방사능 카운팅을 마이크로베타(Microbeta) 카운터(퍼킨엘머)에서 수행하였다.

[0677] 시험 화합물들을 DMSO에 용해시키고, 이어서 동일한 농도의 DMSO를 상기 시험 화합물들 없이 HEK293/hURAT1 세포 웰에 가하였다. 다양한 시험 조건하에서 요산의 세포 흡수를 DMSO 대조군에 대한 평균 억제율 백분율로서 나타내었다. DMSO를 함유하는 웰로부터의 방사성 값을 상기 세포의 100% 흡수로서 간주하였다. IC₅₀ 값을 다양한 농도에서 상기 억제율 데이터로부터 계산하였다.

[0678] 상기 분석을 사용하여 hURAT1의 억제를 위한 본 발명 화합물들의 생화학 활성을 측정하였다. IC₅₀ 값을 표 1에 나타내었다.

표 1

[0679]

hURAT1의 활성을 억제하기 위한 본 발명 화합물들의 IC ₅₀ (nM)	
실시에 번호	hURAT1 IC ₅₀ (nM)
1	251
2	61
3	19
4	343
5	207
6	332
7	159
8	359
9	197
10	926
12	557
13	164
17	398
22	115
23	658
24	680
30	343
31	129
32	352
33	324

[0680]

결론: 본 발명의 화합물들은 hURAT1의 억제에 대해 현저한 활성을 가졌다.

[0681]

약동학적 분석

[0682]

시험 실시예 2. 본 발명의 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3의 화합물들의 약동학적 분석

[0683]

1. 초록

[0684]

스프래그-다우리(SD) 래트를 시험 동물로서 사용하였다. 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3의 화합물들을 래트에 게 위내 투여하여 LC/MS/MS 방법에 의해 상이한 시점들에서 혈장 중 약물 농도를 측정하였다. 본 발명 화합물들의 약동학적 양상을 래트에서 연구하고 평가하였다.

[0685]

2. 프로토콜

[0686]

2.1 샘플

[0687]

실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3의 화합물들.

[0688]

2.2 시험 동물

[0689]

시노 브리츠시 SIPPR/BK 랩 애니멀 리미티드 캄파니(SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, 공시품 번호: SCXK(상하이) 2008-0016)로부터 구입한 12마리의 건강한 다자란 SD 래트(절반은 수컷이고 절반은 암컷이다)를, 각 그룹에 래트 4마리씩 3개의 그룹으로 분할하였다.

[0690]

2.3 시험 화합물들의 제조

[0691]

적합한 양의 시험 화합물들을 칭량하고 0.5% CMC-Na와 혼합하여 초음파 방법에 의해 0.3 mg/ml 현탁액을 제조하였다.

[0692]

2.4 투여

[0693]

밤새 금식 후에, 12마리의 SD 래트(절반 수컷, 절반 암컷)를, 각 그룹에 래트 4마리씩 3개의 그룹으로 나누고, 상기 화합물들을 3.0 mg/kg의 용량 및 10 ml/kg의 투여 부피로 위내 투여하였다.

[0694]

3. 과정

[0695] 혈액 샘플(0.1 mL)을 투여 전, 및 투여 후 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 11h, 24h 및 48 h째에 안와 공동으로부터 채혈하고, 헤파린처리된 튜브에 보관하고, 3,500 rpm에서 10분 동안 원심분리시켜 혈장을 분리시켰다. 상기 혈장 샘플을 -20 °C에서 보관하였다.

[0696] 상기 시험 화합물들의 위내 투여 후 래트 혈장 중 상기 시험 화합물들의 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 분석하였다. 상기 방법의 직선 범위는 2.0 내지 5000 ng/mL이며, 정량분석의 하한은 2.00 ng/mL이다. 혈장 샘플을 단백질을 침전 후에 분석하였다.

[0697] 4. 약동학적 매개변수들의 결과

[0698] 본 발명 화합물들의 약동학적 매개변수들을 하기와 같이 나타내었다:

실시에 번호	약동학적 분석 (3.0 mg/kg)					
	혈장 농도	곡선 아래 면적	반감기	평균 체류 시간	제거율	겉보기 분배 부피
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL·h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (mL/min/kg)	V _z /F (mL/kg)
1	8795±1760	20718±5266	2.84±0.65	3.15±0.82	2.54±0.68	652±333
2	2708±919	38190±25141	8.83±4.04	12.9±5.8	1.95±1.31	1214±674
3	3470±854	28374±8544	5.35±1.12	8.15±1.30	1.89±0.59	878±335

[0699]

[0700] 결론: 본 발명의 화합물들은 양호한 약동학적 흡수 및 현저한 경구 흡수의 이점을 가졌다.