



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월29일

(11) 등록번호 10-2549606

(24) 등록일자 2023년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
 A61K 31/34 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
 A61K 31/435 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 C07D 211/86 (2006.01) C07D 307/04 (2006.01)
 C07D 309/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 405/04 (2013.01)
 A61K 31/16 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7022672

(22) 출원일자(국제) 2018년01월10일

심사청구일자 2020년12월30일

(85) 번역문제출일자 2019년08월01일

(65) 공개번호 10-2019-0103286

(43) 공개일자 2019년09월04일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/072088

(87) 국제공개번호 WO 2018/130155

국제공개일자 2018년07월19일

(30) 우선권주장

201710017287.2 2017년01월10일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

W02011106632 A1

(73) 특허권자

씨스톤 파마슈티컬즈(쑤저우) 컴퍼니 리미티드

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 빌딩
에이1 이168 218 쑹후 스트리트

씨스톤 파마슈티컬즈(상하이) 컴퍼니 리미티드

중국 200000 상하이 파일럿 프리 트레이드 존 38
데바오 로드 빌딩 1 룸 211-20

씨스톤 파마슈티컬즈

그레이트 브리튼 케이맨 아일랜드 그랜드 케이맨
케이와이1-1205 802 웨스트 베이 로드 히비스커스
웨이 그랜드 파빌리온 피.오. 박스 31119

(72) 발명자

우 하오

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로
드 288

웨이 창칭

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로
드 288

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리앤목특허법인

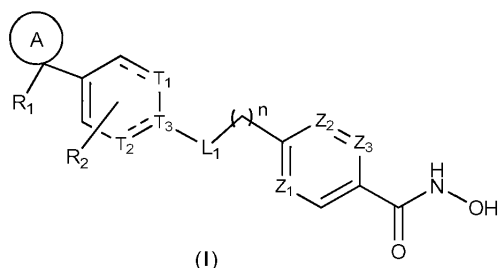
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 HDAC6 선택적 억제제 및 이의 제조방법과 응용

(57) 요약

히스톤탈아세틸화효소 6(HDAC6)의 선택적 억제제로서의 화합물 및 HDAC6 관련질환 치료용 약물의 제조방법에서의 응용을 개시하였다. 구체적으로 식(I)으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것을 개시하였다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/34 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
A61K 31/435 (2013.01)
A61K 31/4427 (2013.01)
A61K 31/443 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 211/86 (2013.01)
C07D 307/04 (2013.01)
C07D 309/04 (2013.01)

(72) 발명자

구오 치앙

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로드
288

장 귀편

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로드
288

리우 빈

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로드
288

리아오 용강

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로드
288

시아오 야오

중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로드
288

천 수희이

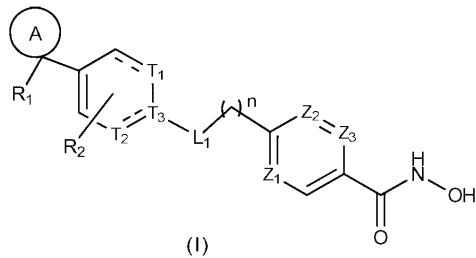
중국 상하이 200131 푸둥 뉴 에어리어 푸테중 로드
288

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I) 으로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체:



\diagup 은 단일결합 또는 이중결합으로부터 선택되고;

n 은 0 또는 1로부터 선택되며;

T_1 , T_2 은 각각 독립적으로 CH, CH_2 , $-C(=O)-$, N로부터 선택되고;

T_3 은 C 또는 N로부터 선택되며;

Z_1 , Z_2 , Z_3 은 각각 독립적으로 CH 또는 N로부터 선택되고;

L_1 은 단일결합, $-NH-$, $-C(=O)-NH-$ 로부터 선택되며;

R_1 은 치환 또는 비치환 C_{1-3} 알킬기, 치환 또는 비치환 페닐기, 및 치환 또는 비치환 6원 헤테로 아릴기 (Heteroaryl group)로부터 선택되고, 상기 치환 C_{1-3} 알킬기, 치환 페닐기, 및 치환 6원 헤테로 아릴기는 1개, 2 개 또는 3개의 R에 의해 치환되며;

R_2 은 H, F, Cl, Br, I로부터 선택되며;

고리 A는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬기로부터 선택되고;

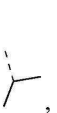
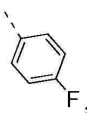

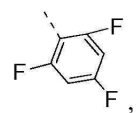
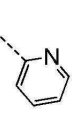
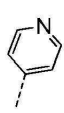
R은 F, Cl, Br, I로부터 선택되며;

상기 6원 헤테로아릴기(Heteroaryl group), 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬기에서 "헤테로"는 각각 독립적으로 $-NH-$, N, $-O-$ 로부터 선택되고;

상기 6원 헤테로아릴기 또는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬기에서, 헤테로원자 또는 헤테로원자단의 개수는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3으로부터 선택된다.

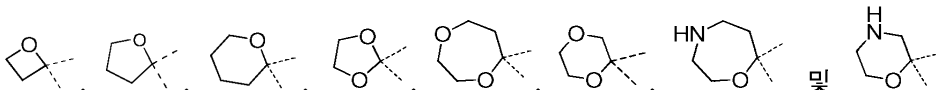
청구항 2

제 1 항에 있어서,

R_1 은 CH_3 , , , , ,  및  로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

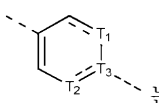
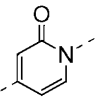


청구항 3

제 1 항에 있어서,

고리 A는  로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

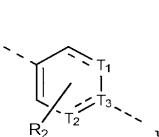
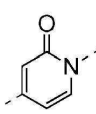
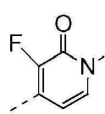
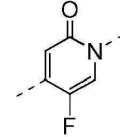


청구항 4

제 1 항에 있어서,

구조단위  는 ,  또는  인 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

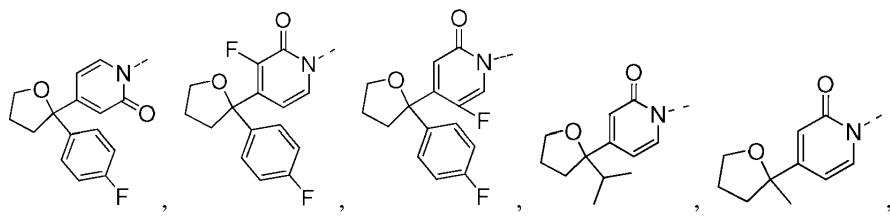
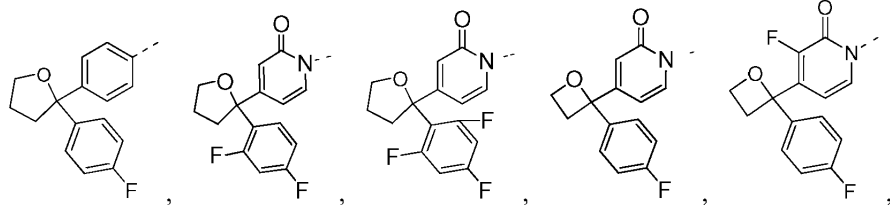
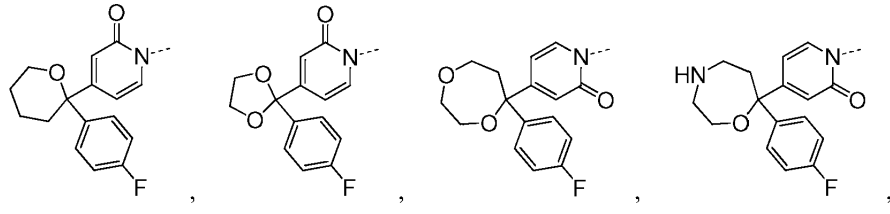
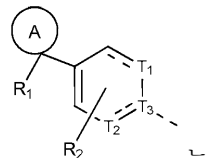
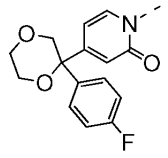
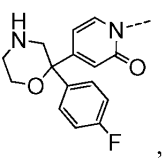
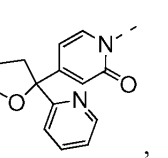
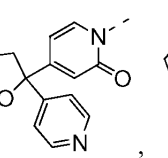
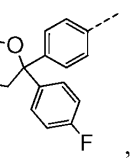
청구항 5

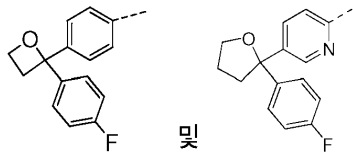
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

구조단위  는 , , ,  또는  인 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

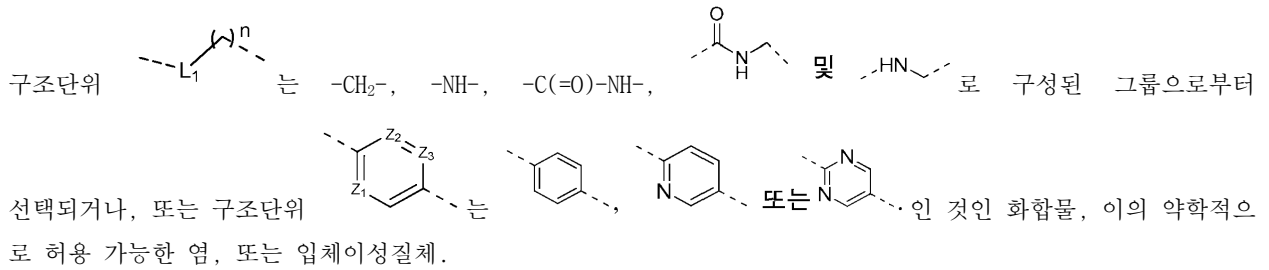



 구조단위  는 , , , , 



및 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

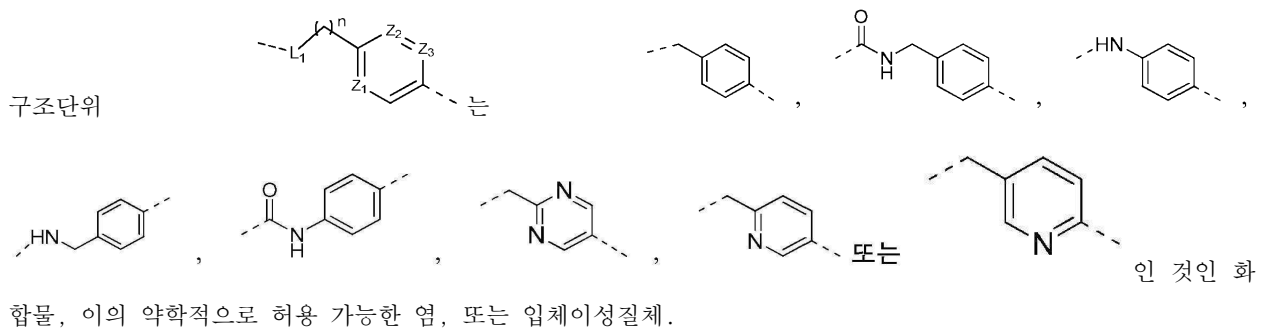
청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,



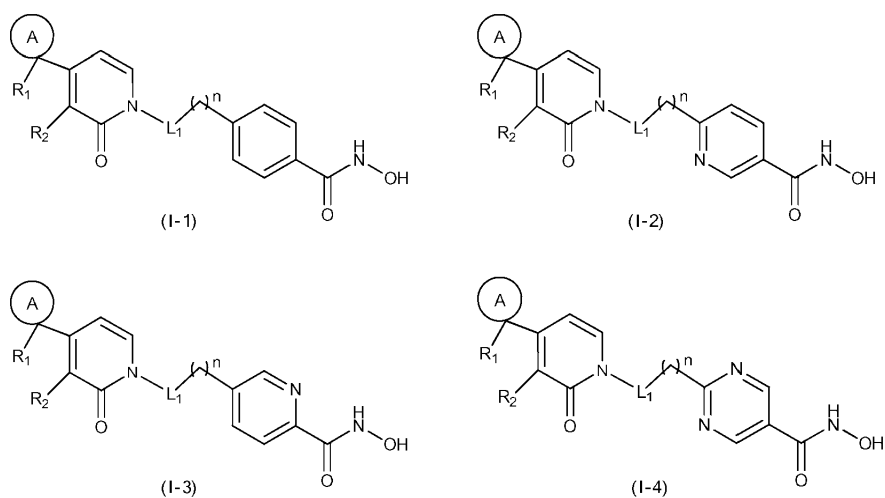
청구항 8

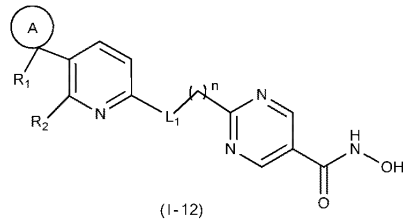
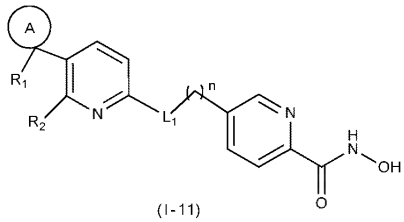
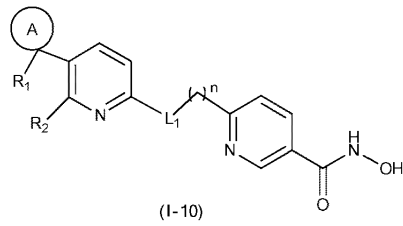
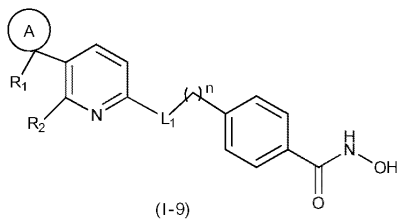
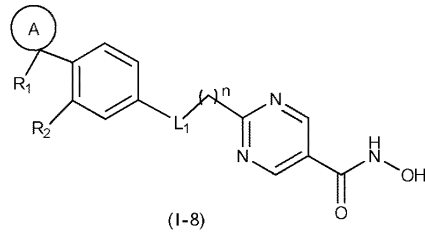
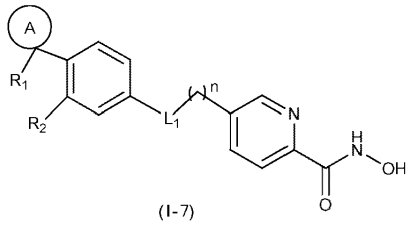
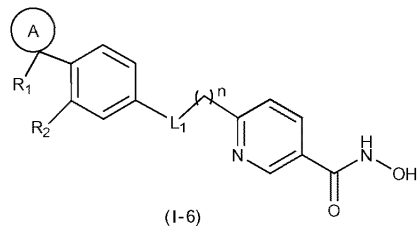
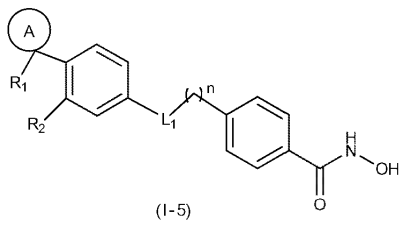
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,





및

로 구성된 그룹으로부터 선택

되고,

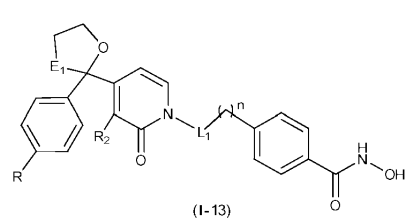
식 중,

고리 A, R, R₂, L₁과 n은 청구항 1에 정의된 바와 같고;

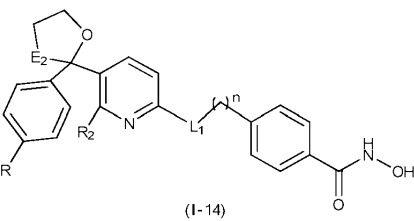
R₁은 청구항 1 내지 4 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

청구항 10

제 9 항에 있어서,



또는



이고,

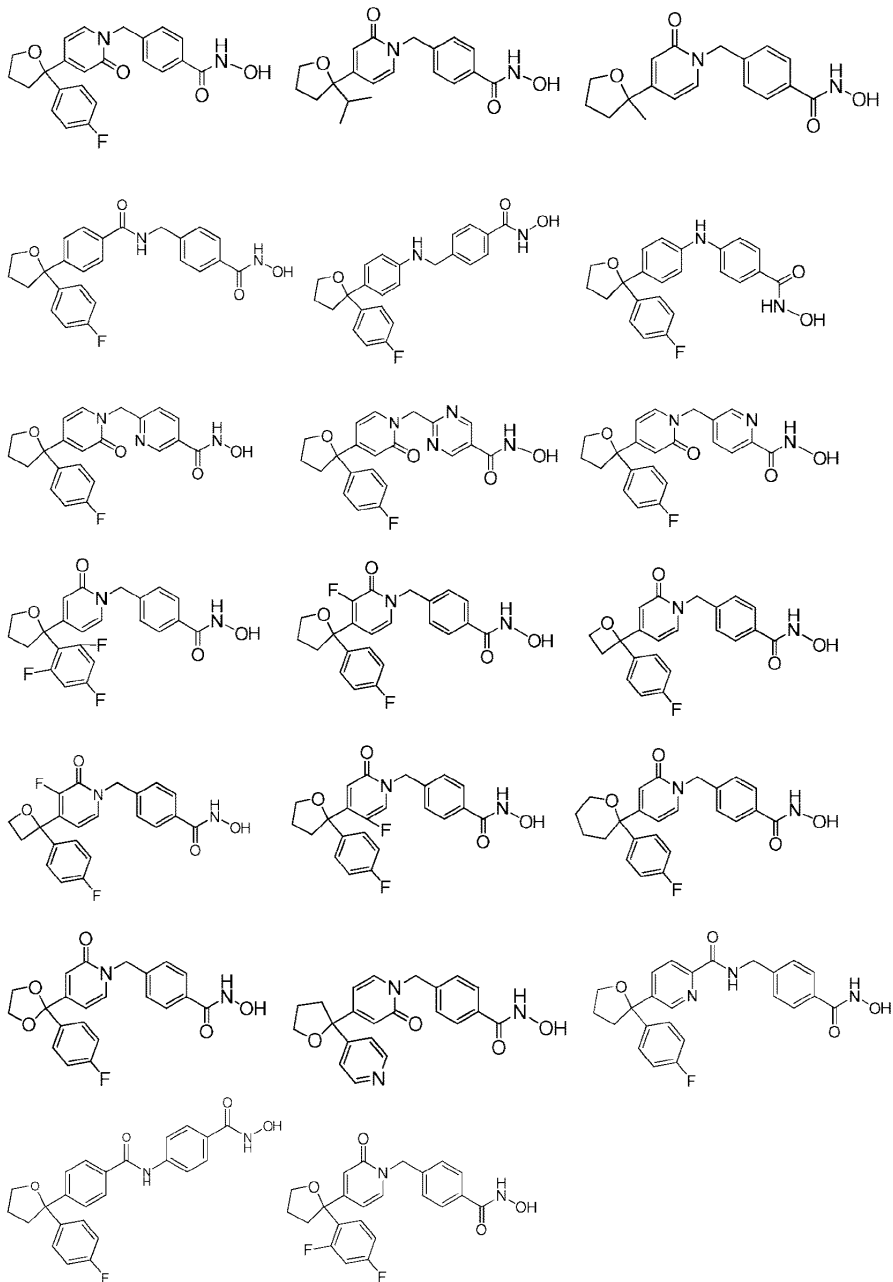
식 중,

E₁, E₂는 각각 독립적으로 -O-, -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고;

R, R₂, L₁과 n은 청구항 1에 정의된 바와 같은 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

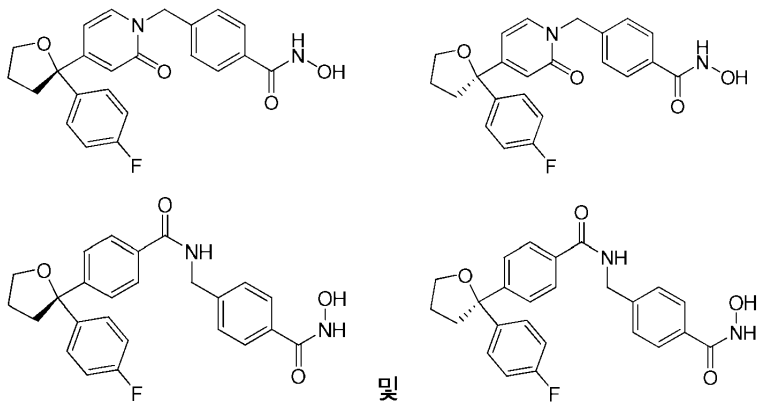


로 구성된 그룹으로부터 선택

되는 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

청구항 12

제 11 항에 있어서,



및

로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인

화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 입체이성질체.

청구항 13

활성성분인 치료 유효량의 청구항 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 다발성 골수종의 치료용 약학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] [관련된 출원의 상호참조]

[0002] 본 출원은 2017년 1월 10일에 제출된 중국특허출원 CN201710017287.2의 우선권을 주장하며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] [기술분야]

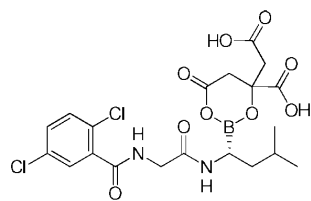
[0004] 본 발명은 한 유형의 히스톤탈아세틸화효소 6(HDAC6)의 선택적 억제제의 화합물, 및 HDAC6 관련질환 치료용 약물의 제조방법에서의 이의 응용에 관한 것이다. 구체적으로 식(I)으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 세계 보건기구(WHO) 전문가들은 2020년에 세계 인구가 80억명에 달할 것이고 암 발병은 2000만 명에 이를 것이며 사망은 1200만 명에 달할 것이라고 예측했다. 암은 신세기 인류의 제1의 살인마가 되어 인류의 생존에 가장 심각한 위협이 될 것이다. 산업화 과정에 있는 중국은 미국에 이어 세계에서 두 번째로 암 발병률이 높은 나라이며, 암 발병률과 사망률은 현저한 상승 추세를 나타내었다. 도시에서 암은 전체 사망원인 중 1위를 차지하고, 농촌에서 암은 전체 사망원인 중 2위를 차지한다. 우리 나라에서 암 발병률과 사망률이 빠른 속도로 상승함에 따라 전국의 연간 암에 사용되는 의료비는 이미 1500억 위안을 초과하였다.

[0006] HDAC 억제제는 다양한 암에 널리 사용되며 또한 다양한 약물과 병용하여 약물의 치료 효과를 향상시킬 수 있음으로써, 이미 완전히 확인된 항종양 표적이다. 세포핵 안에서 히스톤탈아세틸화 효소(histone deacetylase, HDAC)와 히스톤아세틸트랜스퍼라제(histone acetyl transferase, HAT)는 유전자 전사를 공동으로 조절한다. 암 세포에서 HDAC의 과발현은 탈 아세틸화를 강화시킴으로써 DNA와 히스톤 사이의 인력을 증가시키고 뉴클레옴이 아주 가까워지게 하며 종양억제유전자의 발현에 도움이 되지 않게끔 한다. 억제제(HDACi)는 히스톤아세틸화를 개선함으로써, 세포사멸 및 분화에 관련된 단백질의 발현을 조절하고 세포사멸 및 분화를 유도하여 새로운 항종양 약물이 될 수 있게끔 한다. 그뿐 아니라, HDAC는 알츠하이머병(Alzheimer), 파킨슨병과 같은 많은 대사성 질환의 조절에도 관여하며, HDACi 억제제는 동물과 인체 실험 모두에서 양호한 효과를 나타내었다.

[0007] 총 18종의 탈아세틸화제 아형 중에서 HDAC6은 유일한 세포질 내 위치한 탈아세틸화제 아형인 반면, 다른 17종의 HDAC는 모두 세포핵 내에 존재한다. HDAC6는 히스톤을 직접 촉매하지 않고, 튜불린(tubulin) 및 열 쇼크단백질(Hsp90)을 기질로 하며 이들을 거쳐 세포의 수송, 부착과 운동(즉, 비유전적 규제)을 조절한다. 따라서, 유전적으로 관련된 생리기능에 미치는 영향이 훨씬 적을 것이라 믿으므로 부작용이 훨씬 줄어들 것으로 예상된다. 현재의 임상시험결과는 이미 HDAC6 선택적 억제제가 안전하고 효과적(POC)임을 확인하였다. 첫 번째 HDAC6 선택적 억제제인 ACY-1215(Acetylon)의 임상 연구는 선택적 HDAC6 억제제의 우수한 안전성으로 인해 상업적 전망이 더 우수하다는 사실을 입증하였다.



Ixazomib

[0008]

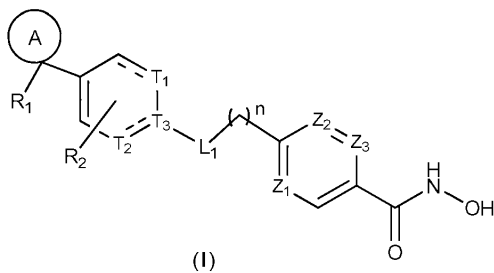
[0009] 프로테아좀 억제제(Drug Design, Development and Therapy 2016: 10 217-226)는 대량의 조절단백질의 분해를 차단하여 세포 내 신호전달 체계의 장애와 과부하를 유발함으로써, 세포의 성장을 억제하고 궁극적으로 종양의

진행을 지연시키거나 심지어 멈추게 한다. HDAC 억제제는 다양한 암에 널리 사용되고, 다양한 약물과 병용 사용하여 약물의 치료 효과를 높일 수 있는데 예를 들어 HDAC 억제제 panobinostat와 proteasome 억제제 보르테조미(bortezomib)를 병용하여 사용하면 다발성 골수종의 치료효능을 증가시킬 수 있고 또한 독성을 유의하게 감소시킬 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명은 식(I)으로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성질체를 제공하고:



는 단일결합 또는 이중결합으로부터 선택되고;

n은 0 또는 1로부터 선택되며;

T₁, T₂는 각각 독립적으로 CH, CH₂, -C(=O)-, N으로부터 선택되고;

T₃은 C 또는 N으로부터 선택되며;

Z₁, Z₂, Z₃는 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되고;

L₁은 단일결합, -NH-, -C(=O)-NH-로부터 선택되며;

R₁은 선택적으로 1개, 2개 또는 3개의 R에 의해 치환된 C₁₋₃알킬기, 페닐기, 6원 헤테로아릴기로부터 선택되고;

R₂는 H, F, Cl, Br, I로부터 선택되며;

고리 A는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬기로부터 선택되고;

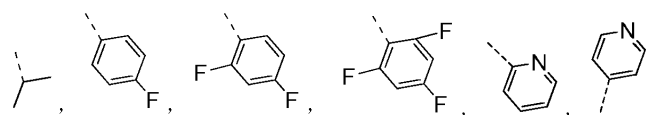
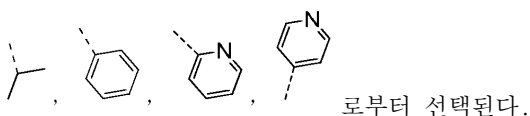
R은 F, Cl, Br, I로부터 선택되며;

여기서 6원 헤테로아릴기, 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬기에서 "헤테로"는 각각 독립적으로 -NH-, N, -O-로부터 선택되고;

상기 임의의 경우, 헤테로원자 또는 헤테로원자단의 개수는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3으로부터 선택된다.

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 R₁은 선택적으로 1개, 2개 또는 3개의 R에 의해 치환된 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 페닐기, 피리딜기로부터 선택된다.

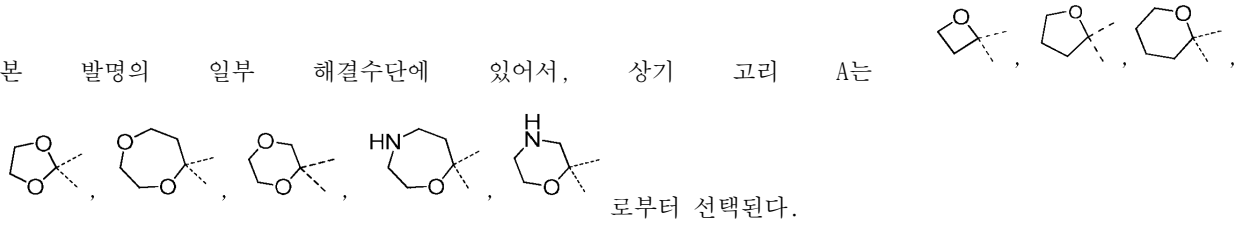
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 R₁은 선택적으로 1개, 2개 또는 3개의 R에 의해 치환된 CH₃,



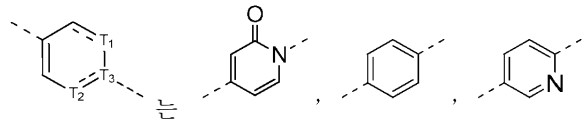
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 R₁은 CH₃,
로부터 선택된다.

[0027] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 고리 A는 옥세타닐기, 테트라히드로푸라닐기, 테트라히드로피라닐기, 1,3-다이옥소라닐기, 1,4-다이옥세파닐기, 1,4-다이옥사닐기, 1,4-옥사제파닐기, 모르폴리닐기로부터 선택된다.

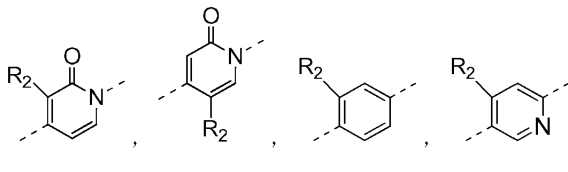
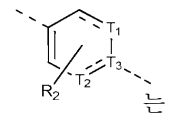
[0028] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 고리 A는



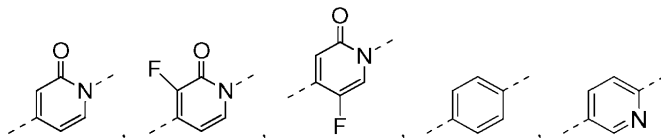
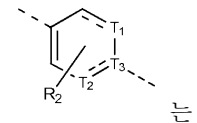
[0029] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



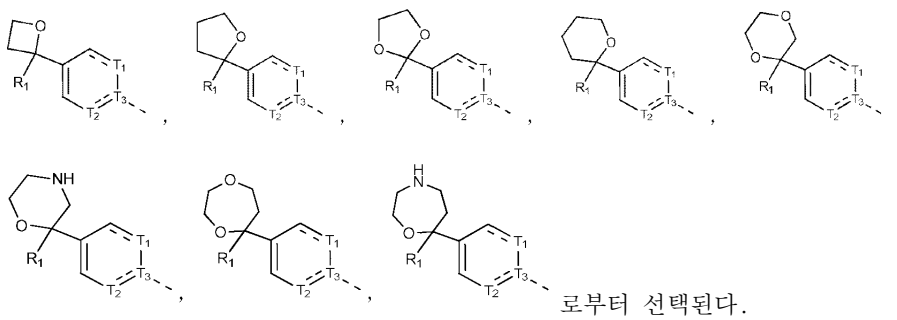
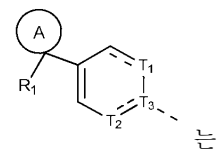
[0030] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



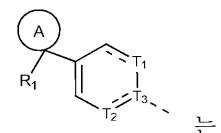
[0031] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위

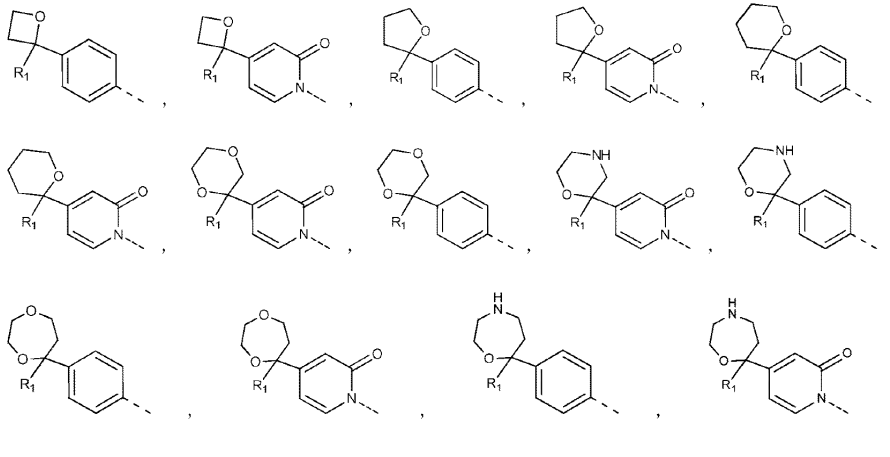


[0032] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위

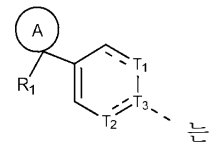


[0033] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



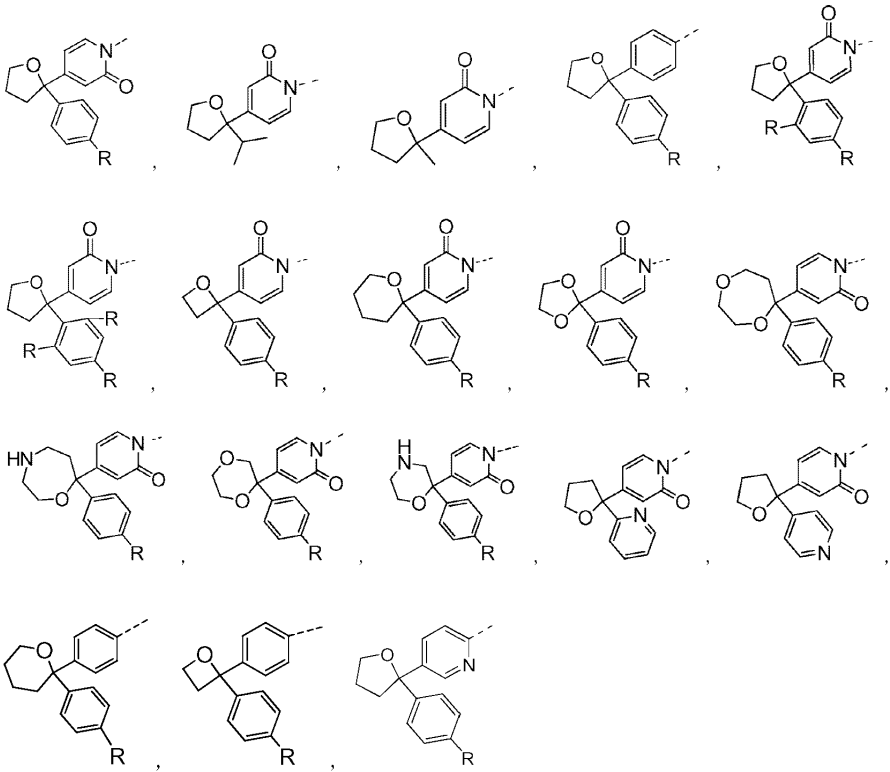


된다.



[0034]

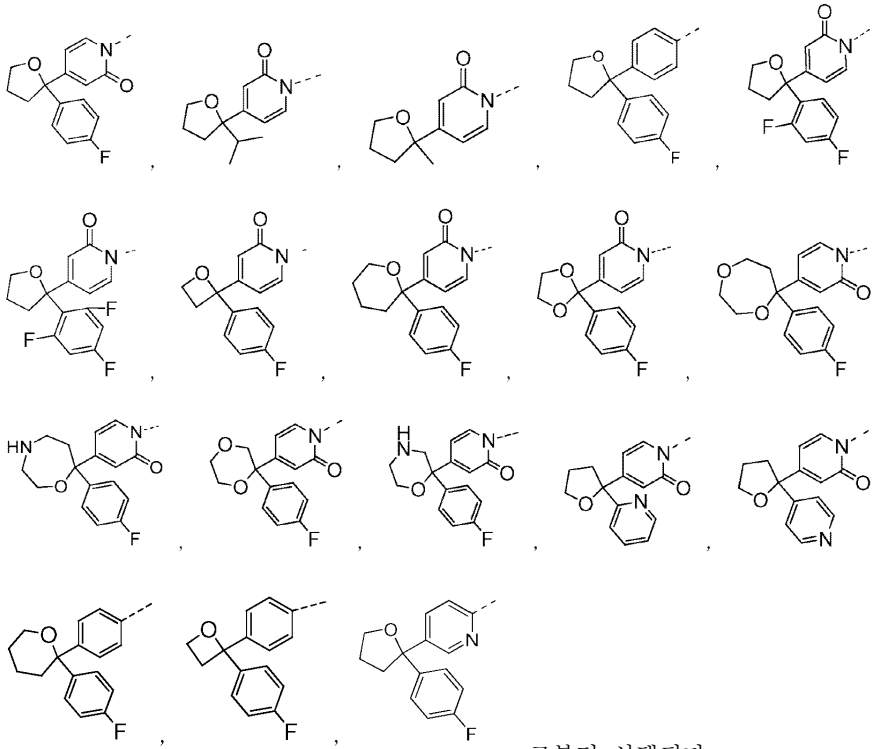
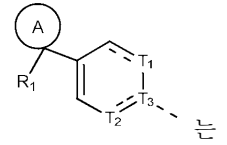
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



로부터 선택된다.

[0035]

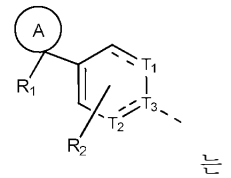
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위

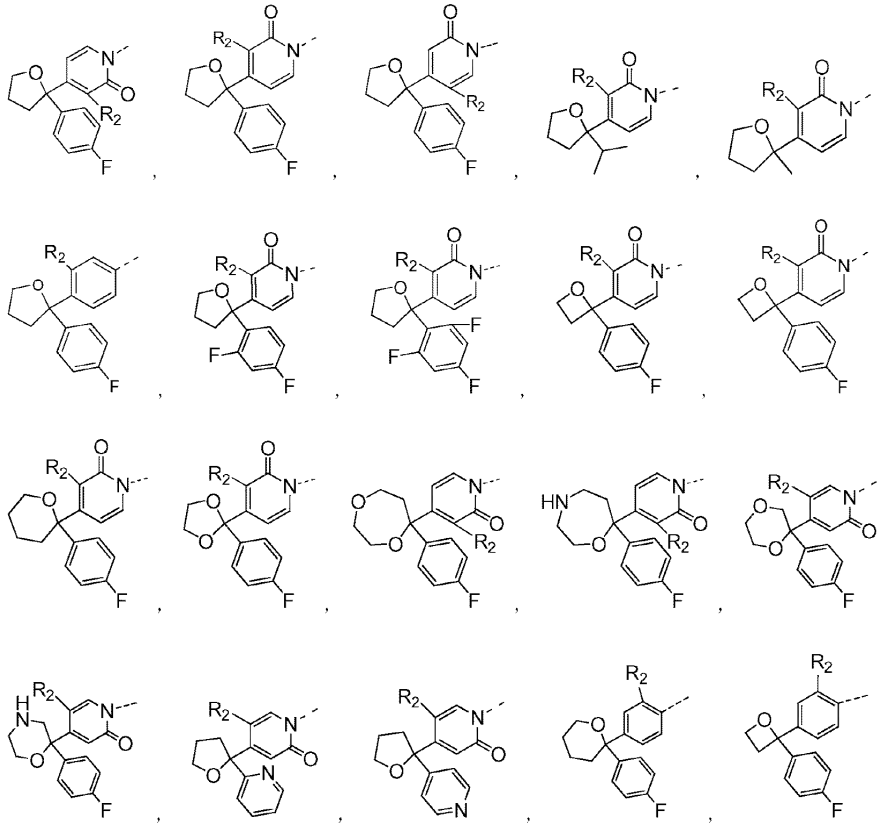


로부터 선택된다.

[0036]

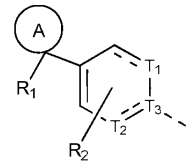
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위





로부터 선

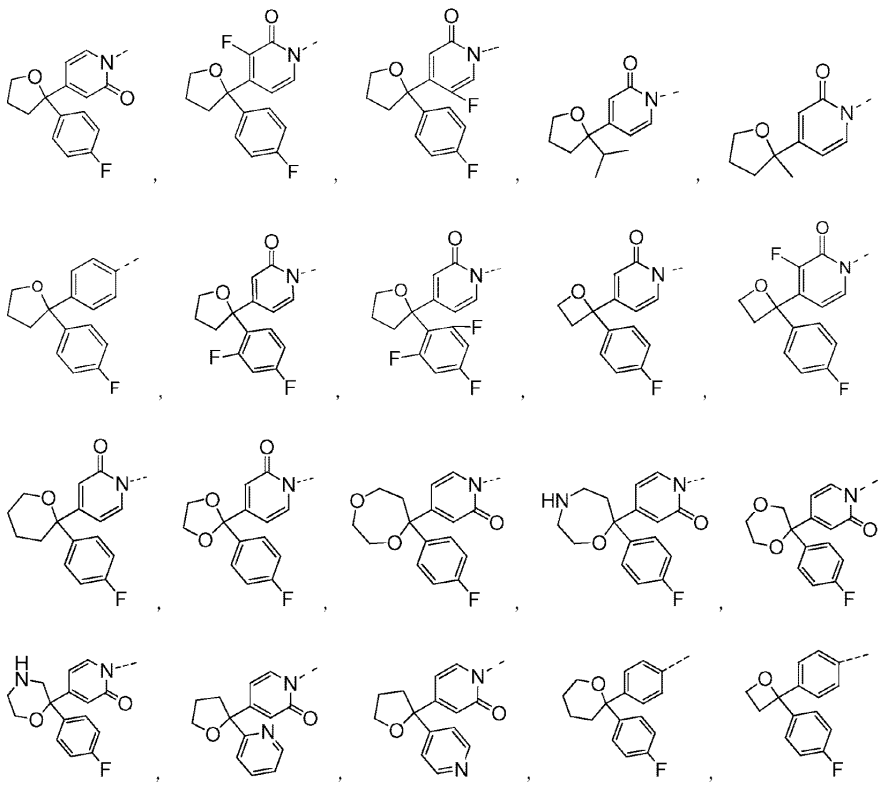
택된다.



는

[0037]

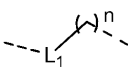
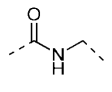
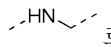
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



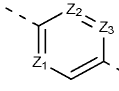
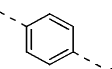
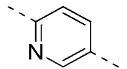
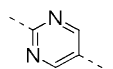
로부터 선택된

다.

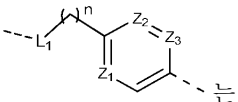
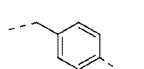
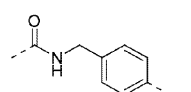
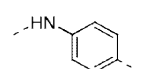
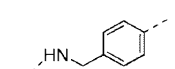
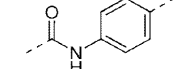
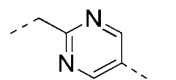
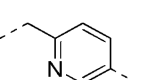
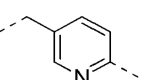
[0038]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위 는 -CH₂-, -NH-, -C(=O)-NH-, , 로부터 선택된다.

[0039]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위 는 , , 로부터 선택된다.





[0040]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위 는 , , , , , , , 로부터 선택된다.



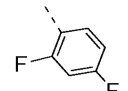
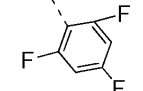


[0041]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 R₁은 선택적으로 1개, 2개 또는 3개의 R에 의해 치환된 메틸, 에틸, 페닐, 피리딜기로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0042]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 R₁은 선택적으로 1개, 2개 또는 3개의 R에 의해 치환된 CH₃, , , , 로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.





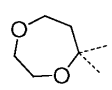
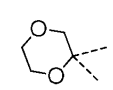
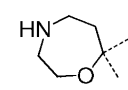
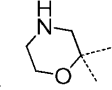
[0043]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 R₁은 CH₃, , , , , , 로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

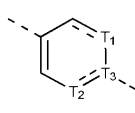
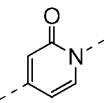


[0044]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 고리 A는 옥세타닐기, 테트라히드로푸라닐기, 테트라히드로피라닐기, 1,3-다이옥소라닐기, 1,4-다이옥세파닐기, 1,4-다이옥사닐기, 1,4-옥사제파닐기, 모르폴리닐기부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0045]

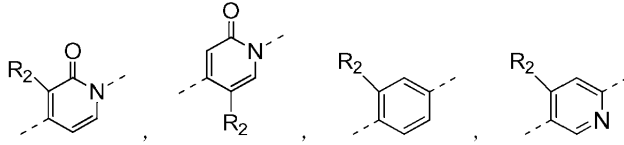
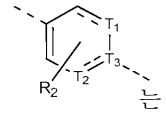
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 고리 A는 , , , , , , , 로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0046]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위 는 , , 로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0047]

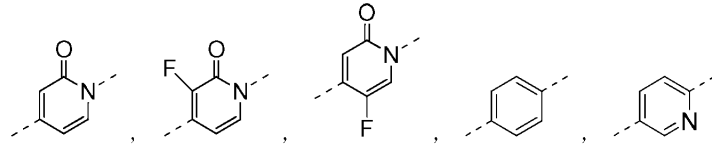
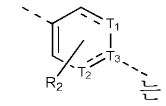
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0048]

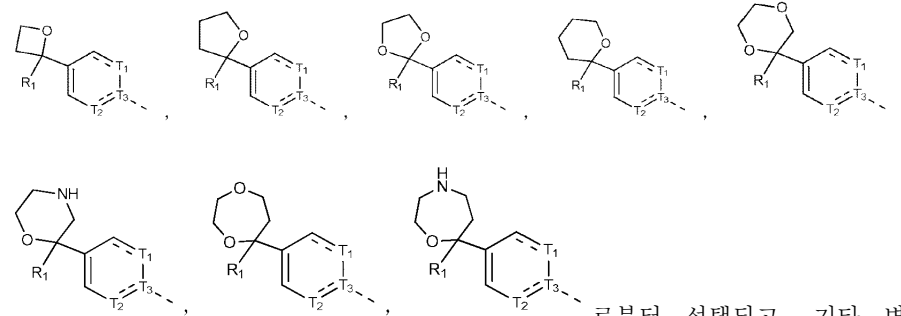
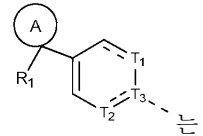
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0049]

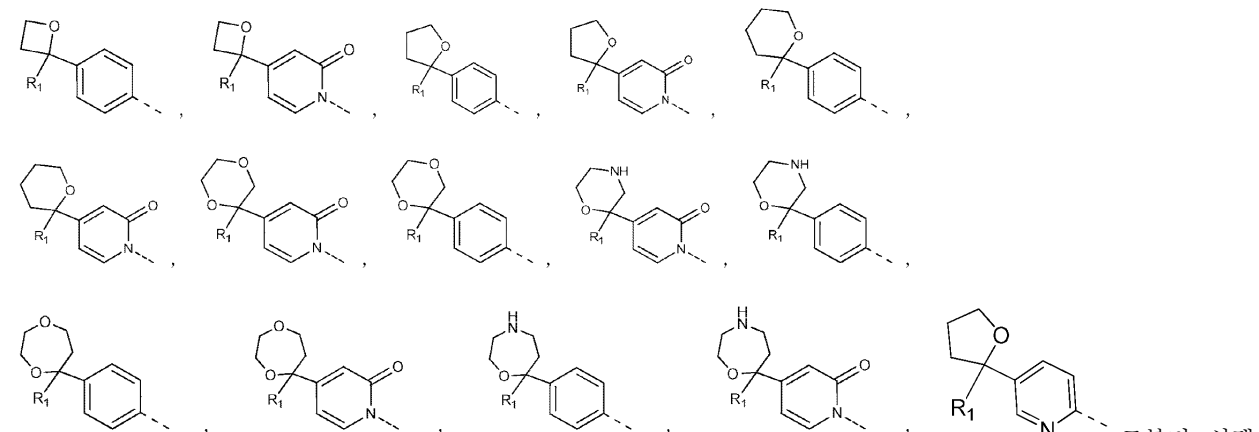
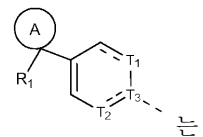
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0050]

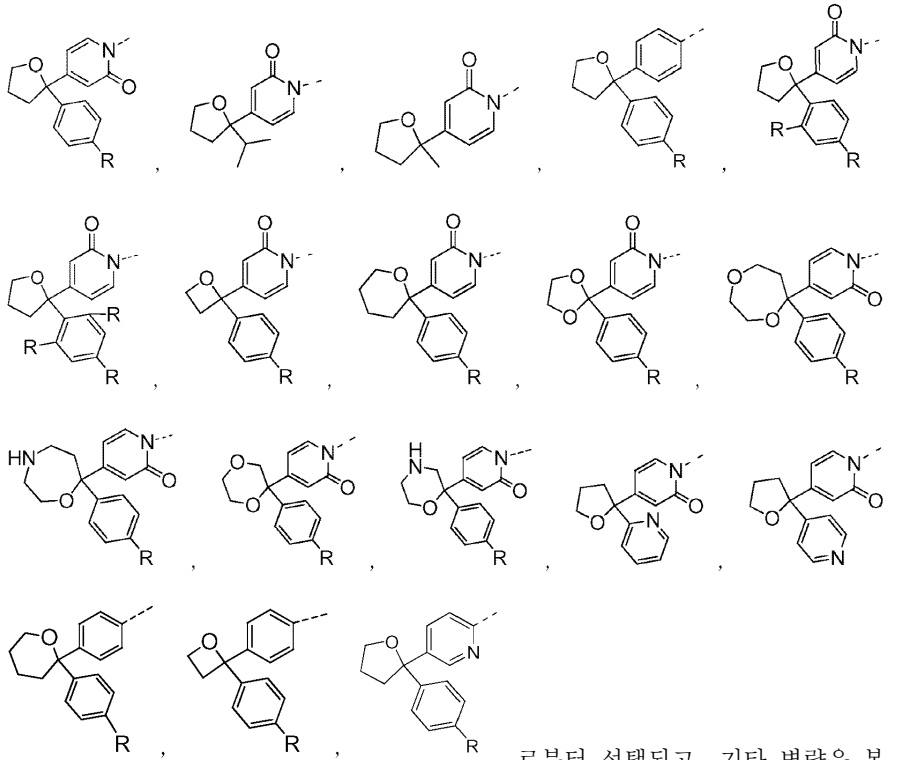
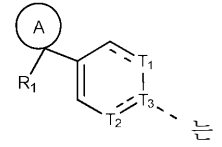
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0051]

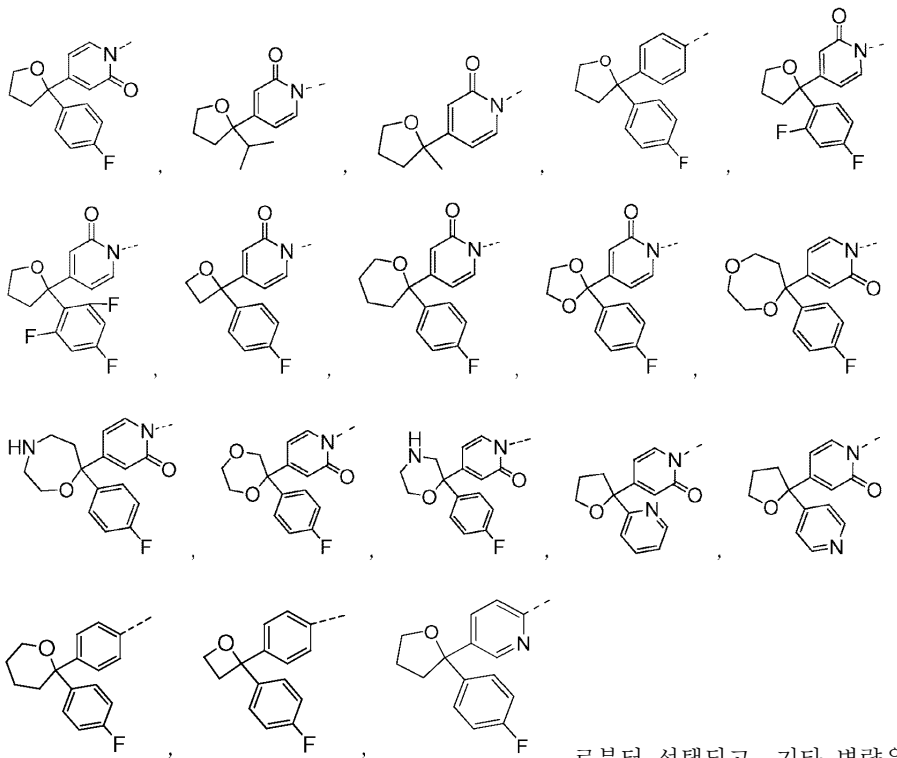
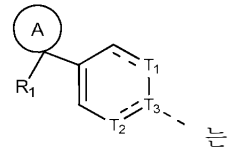
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0052]

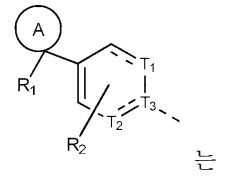
본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



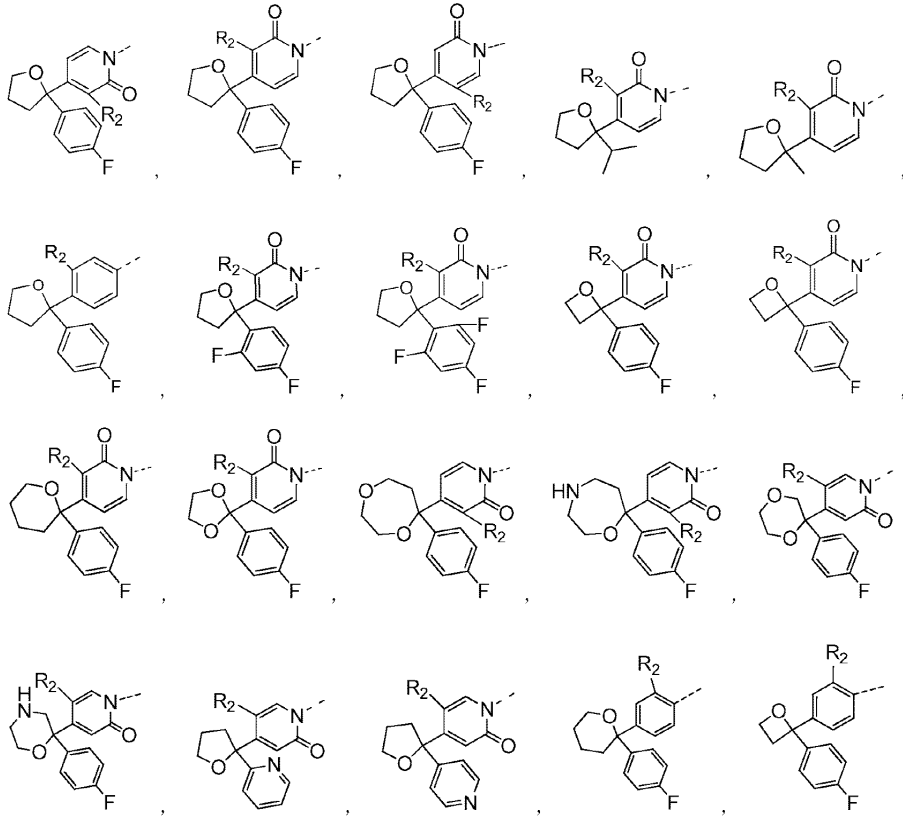
로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0053]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



는

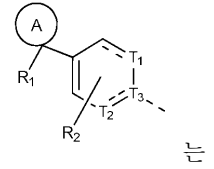


로부터 선택되

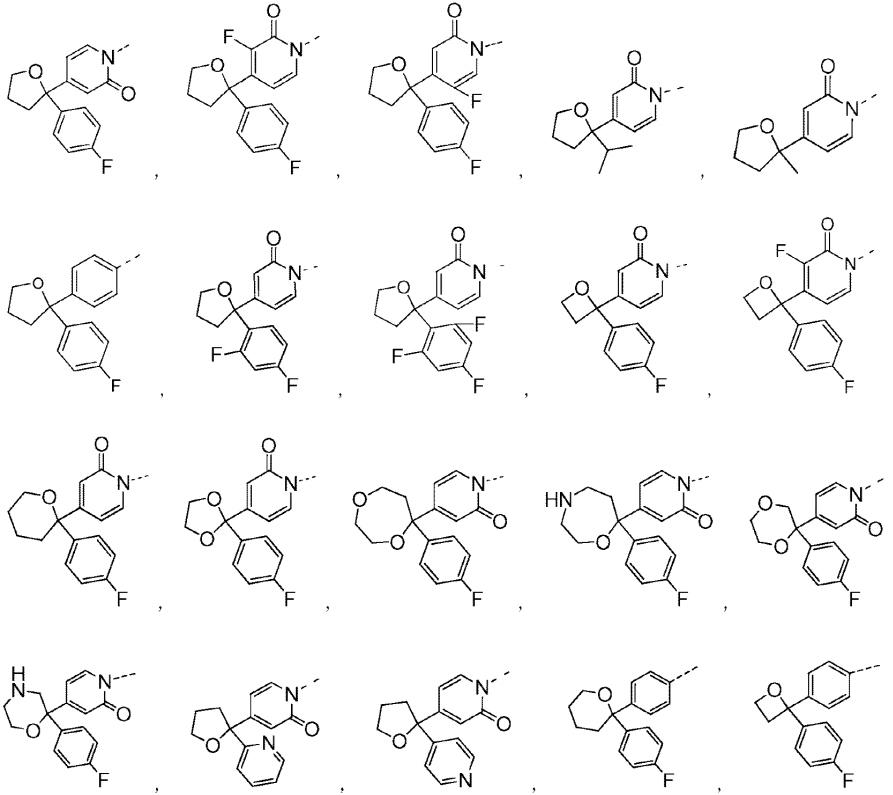
고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0054]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



는

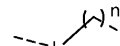


로부터 선택되

고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0055]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



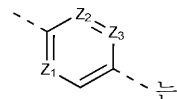
는 -CH₂-, -NH-, -C(=O)-NH-,



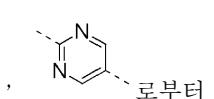
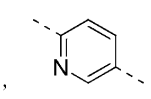
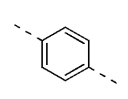
로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0056]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



는

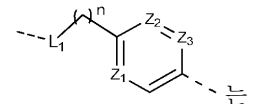


로부터

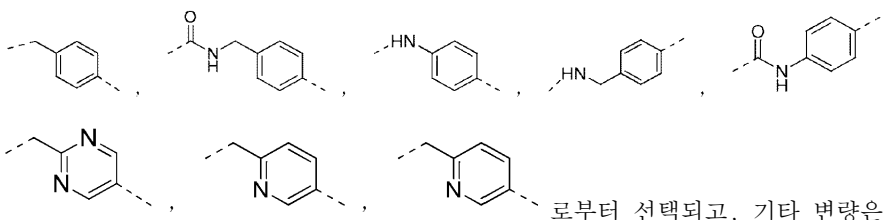
선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0057]

본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 구조단위



는

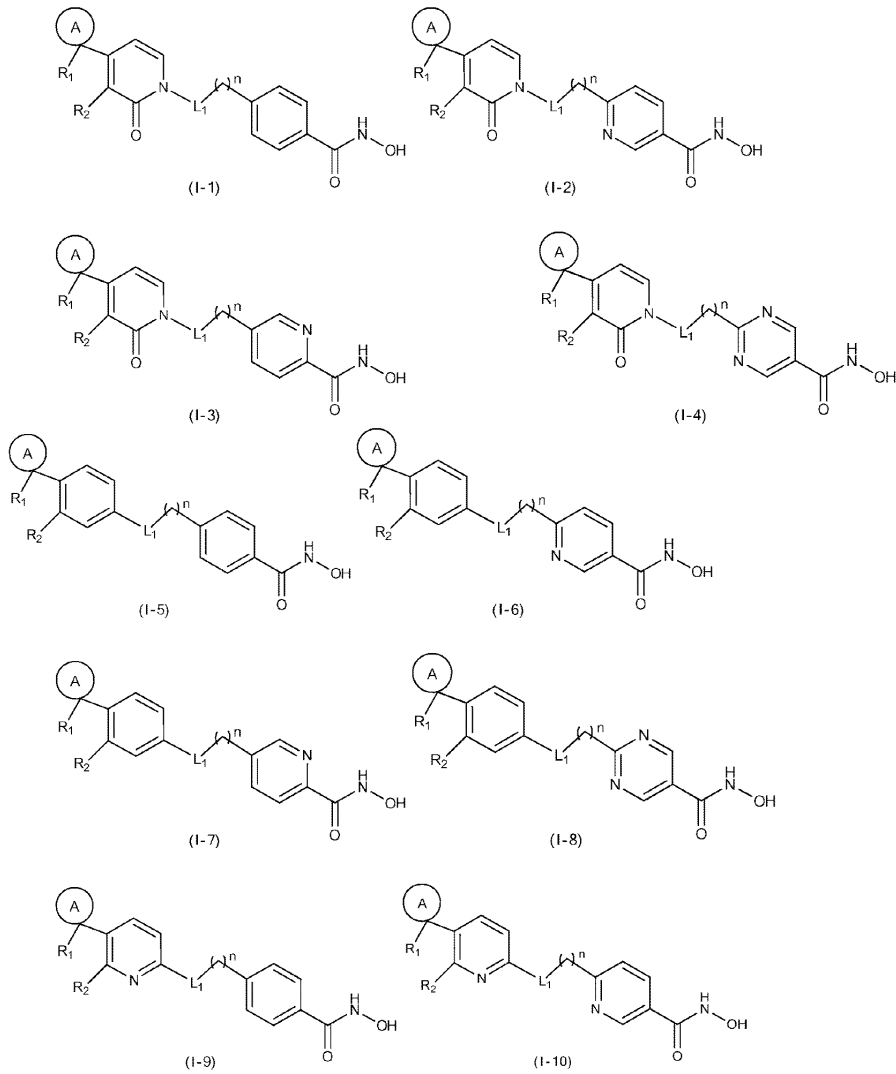


로부터 선택되고, 기타 변량은 본 발명에 정의된 바와 같다.

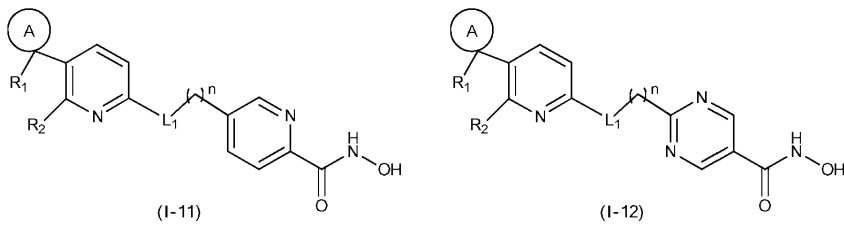
[0058]

본 발명의 다른 일부 해결수단은 상기 각 변량을 임의로 조합한 것이다.

[0059] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성질체는



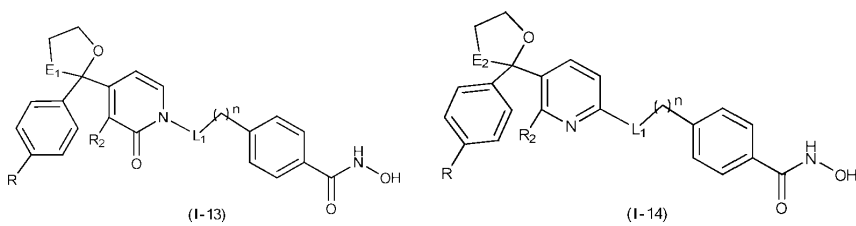
[0060]



로부터 선택되고,

[0061] 여기서, 고리 A, R₁, R₂, L₁와 n은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0062] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성질체는



[0063]

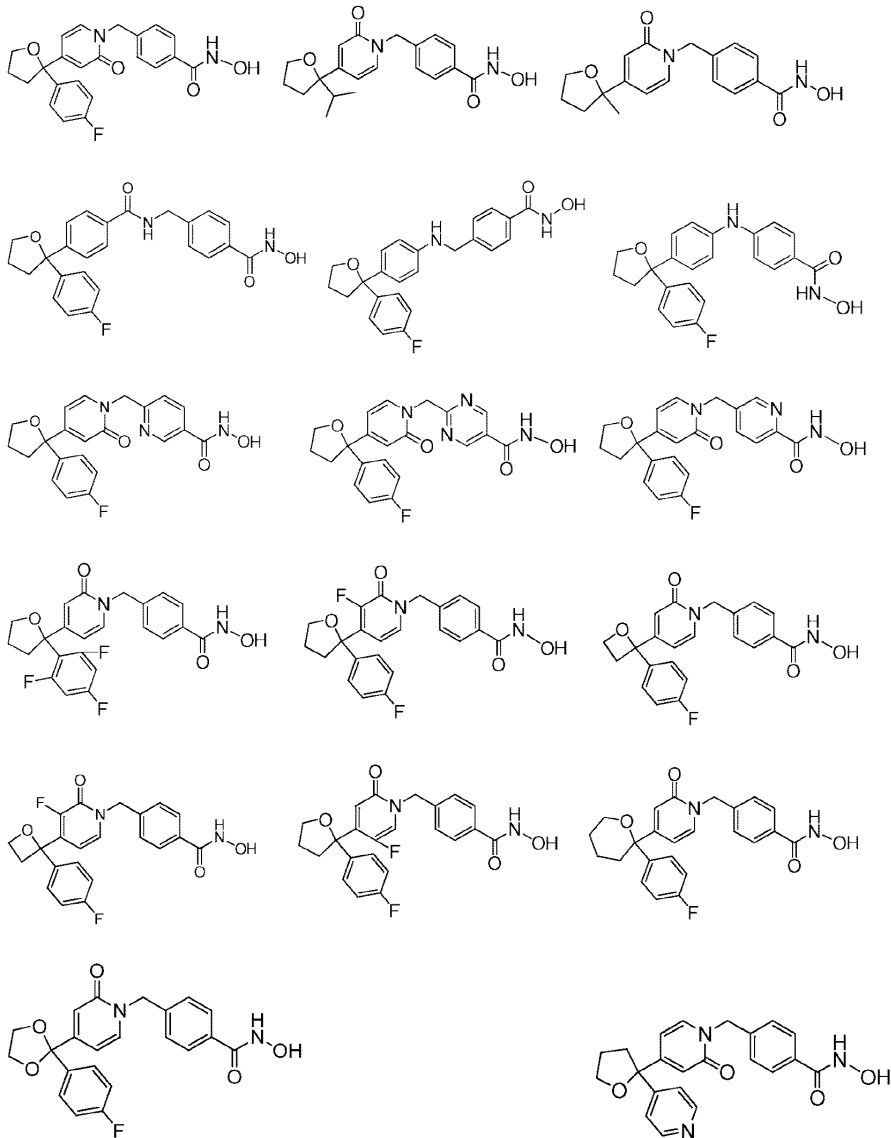
로부터 선택되고,

[0064] 여기서,

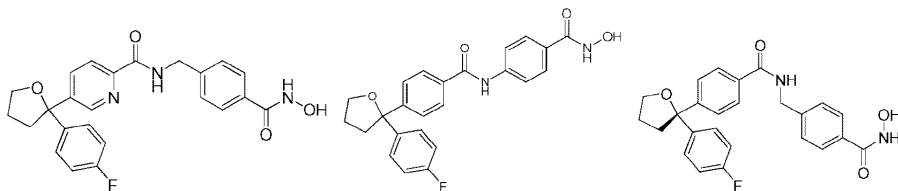
[0065] E₁, E₂는 각각 독립적으로 -O-, -CH₂-와 -CH₂-CH₂-로부터 선택되며 ;

[0066] R, R₂, L₁과 n은 본 발명에 정의된 바와 같다.

[0067] 본 발명은 또한 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 이는



[0068]

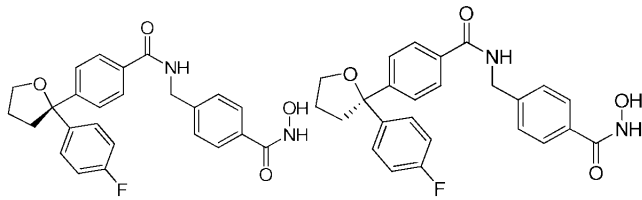


로부터 선택된다.

[0069] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 이성질체는



[0070]



로부터 선택된다.

- [0071] 본 발명은 또한 활성성분인 치료 유효량의 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 일종의 약학적 조성물을 제공한다.
- [0072] 본 발명은 또한 HDAC6 관련질환 치료용 약물의 제조에 있어서의 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 응용을 제공한다.
- [0073] 본 발명은 또한 HDAC6 관련질환 치료용 약물을 제조회에 있어서의 상기 조성물의 응용을 제공한다.
- [0074] 본 발명의 일부 해결수단에 있어서, 상기의 응용은 서술된 약물이 다발성 골수종의 치료약물인 것을 특징으로 하는 것이다.

발명의 효과

- [0075] 신규한 히스톤탈아세틸화효소 6(HDAC6)의 선택적 억제제로서, 본 발명의 화합물은 현저한 시험관 내 활성을 구비하고 있으며, HDAC6 효소에 대해 현저한 억제효과를 가지며, 동시에 HDAC1에 대하여 약하게 억제하여 높은 선택성의 특징을 구비하고 있고; 또한, Ixazomib을 병용하여 투여하면 다발성 골수종의 치료효능을 증가시키고 독성을 유의하게 감소시킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0076] [정의 및 설명]
- [0077] 다른 설명이 없으면, 본문에서 사용된 하기 용어와 문구는 하기와 같은 함의를 갖는다. 하나의 특정된 용어 또는 문구는 특별히 정의되지 않는 상황에서 확정되지 않거나 명확하지 않은 것으로 간주되어서는 아니 되며, 통상적인 함의로 이해되어야 한다. 본문에서 상품 명칭이 나타나면 이는 대응되는 상품 또는 이의 활성 성분을 나타낸다. 여기에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 신뢰 가능한 의학 판단 범위 내에서 그러한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형은 인간과 동물의 조직과 접촉에 사용하기에 적합하되, 과도한 독성, 자극성, 과민성 반응 또는 기타 문제 또는 합병증이 없으며 합리적인 이익/위험 비율을 의미한다.
- [0078] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명 화합물의 염으로, 본 발명에서 발견된 특정 치환기를 지닌 화합물과 상대적인 무독의 산 또는 염기로 제조된다. 본 발명의 화합물에 상대적으로 산성인 관능기가 함유될 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 염기와 이러한 화합물의 중성 형식으로 접촉시키는 방식으로 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염으로 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 암모늄 또는 마그네슘염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물에 상대적인 염기성의 관능기가 함유될 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 산과 이러한 화합물의 중성 형식으로 접촉시키는 방식으로 산 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 구현예로, 예를 들어 염산, 브롬화수소산(Hydrobromic acid), 질산(Nitric acid), 탄산(Carbonic acid), 중탄산기(bicarbonate group), 인산(Phosphoric acid), 인산일수소기(Monohydrogen phosphate), 인산이수소기(Dihydrogen phosphate group), 황산(sulfuric acid), 황산수소기(Hydrogen sulfate group), 요오드화수소산(Hydroiodic acid), 아인산염(phosphoric acid) 등을 포함하는 무기산염; 및 아세트산(Acetic acid), 프로피온산(Propionic acid), 이소부티르산(Isobutyric acid), 말레산(Maleic acid), 말론산(malonic acid), 벤조산(benzoic acid), 숙신산(Succinic acid), 수베린산(Suberic acid), 푸마르산(fumaric acid), 락트산(Lactic acid), 만델린산(Mandelic acid), 프탈산(phthalic acid), 벤젠술폰산(Benzenesulfonic acid), p-톨루엔술폰산(p-Toluenesulfonic acid), 구연산(Citric acid), 타르타르산(tartaric acid) 및 메탄술폰산(Methanesulfonic acid)과 같은 유사한 산을 포함하는 유기산염을 포함하고, 아미노산(예를 들어 아르기닌 등)의 염, 및 글루쿠론산(Glucuronic acid)과 같은 유기산의 염을 더 포함한다(Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19(1977)을 참조). 본 발명의 일부 특정 화합물은 염기성과 산성 관능기를 포함하여 임의의 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있다.
- [0079] 바람직하게, 통상적인 방식으로 염과 염기 또는 산을 접촉시키는 것으로 모체 화합물을 다시 분리시켜 화합물의

중성 형식을 재생시킨다. 화합물의 모체 형식과 이의 여러가지 염의 형식의 상이한 점은 극성 용매에서의 용해도의 차이와 같은 일부 물리적 성질에 있다.







[0080] 본문에서 사용된 "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 부가염 또는 염기 부가염의 방식으로 상기 모체 화합물을 수식하는 본 발명 화합물의 유도체에 속한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 구현예로 아민과 같은 염기성 기의 무기산 또는 유기산염, 카르복실산(carboxylic acid)과 같은 산기의 알칼리금속 또는 유기염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염으로 무독성의 무기산 또는 유기산으로 형성된 염과 같은 통상적인 무독성의 염 또는 모체 화합물의 4급암모늄염(Quaternary ammonium salt)을 포함한다. 통상적인 무독성의 염은 무기산 및 유기산으로 유도된 염을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 상기 무기산 또는 유기산은 2-아세톡시벤조산(2-acetoxybenzoic acid), 2-하이드록시에탄술포산(2-hydroxyethanesulfonic acid), 아세트산, 아스코르빈산(ascorbic acid), 벤젠술포산, 벤조산, 탄산수소이온, 탄산, 구연산, 에데트산(Edetic Acid), 에탄디술포산(Ethane disulfonic acid), 에탄술포산(Ethanesulfonic acid), 푸마르산(Fumaric acid), 글루코헵토스(glucoheptose), 글루콘산(Gluconic acid), 글루타민산(Glutamic acid), 글리콜산(glycollic acid), 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산염(hydriodate), 히드록실기(Hydroxyl group), 하이드록시나프탈렌(Hydroxynaphthalene), 이세티온산(isethionic acid), 락트산, 유당, 도데실술포산(Dodecyl sulfonic acid), 말레산, 말산(Malic acid), 만델린산, 메탄술포산(Methanesulfonic acid), 질산, 옥살산(oxalic acid), 팜산(pamonic acid), 판토텐산(pantothenic acid), 페닐아세트산(Phenylacetic acid), 인산, 폴리갈락토스알데히드(Polygalactosaldehyde), 프로피온산, 살리실산(Salicylic acid), 스테아린산(Stearic acid), 염산칼슘(Calcium Folate), 숙신산, 술파민산(Sulfamic acid), P-아미노벤젠술포산(P-aminobenzenesulfonic acid), 황산, 탄닌(Tannin), 타르타르산 및 p-톨루엔술포산으로부터 선택된다.

[0081] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 산기 또는 염기를 함유한 모체 화합물로 통상적인 화학적 방법으로 합성할 수 있다. 일반적인 경우, 이러한 염의 제조 방법은, 물 또는 유기 용매 또는 양자의 혼합물에서 유리산 또는 염기 형식의 이러한 화합물을 화학적으로 계량된 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조한다. 일반적으로, 바람직하게는 에테르(Ether), 에틸아세테이트(Ethyl acetate), 에탄올(Ethanol), 이소프로판올(Isopropanol) 또는 아세토니트릴(Acetonitrile) 등 비수성 매질이다.

[0082] 염의 형식 외에, 본 발명에서 제공되는 화합물은 프로드러그 형식도 존재한다. 본문에서 기술되는 화합물의 프로드러그는 생리적 조건 하에서 용이하게 화학 변화를 일으켜 본 발명의 화합물로 전환된다. 이 외에, 전구체 약물은 체내 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다.

[0083] 본 발명의 일부 화합물은 수화물 형식을 포함하는 비용매화 형식 또는 용매화 형식으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형식과 비용매화의 형식은 동등하며, 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0084] 본 발명의 일부 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 구비할 수 있다. 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하적 이성질체와 단일 이성질체는 모두 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0085] 다른 설명이 없으면, 쉐기형결합과 점선결합 ()으로 하나의 입체중심의 절대적배열을 나타내고, 물결모양선 ()으로 쉐기형결합 또는 점선결합 ( 또는 ) ,  ,  으로 입체중심의 상대적배열을 나타낸다. 본문에서 서술된 화합물은 올레핀계이중결합 또는 기타 기하적 비대칭중심을 포함하고, 달리 규정되지 않는 한, 이들은 E, Z 기하적 이성질체를 포함한다. 마찬가지로, 모든 호변 이성질체형식은 모두 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0086] 본 발명의 화합물은 특정된 기하적 또는 입체 이성질체 형식으로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 농축된 혼합물과 같은 시스(Cis) 및 트랜스(trans) 이성질체, (-)- 및 (+)-거울상이성질체, (R)- 및 (S)-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 및 라세미체 혼합물 및 기타 혼합물을 포함하는 것으로 구성되고, 모든 이러한 혼합물은 전부 본 발명의 범위에 속한다. 알킬기 등 치환기에는 다른 비대칭 탄소 원자가 존재할 수 있다. 이들 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 모두 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0087] 카이랄(Chiral) 합성 또는 카이랄 시약 또는 기타 통상적인 기술을 통해 광학 활성의 (R)- 및 (S)-이성질체 및 D 및 L 이성질체를 제조할 수 있다. 본 발명 화합물의 거울상이성질체를 얻으려면, 비대칭 합성 또는 카이랄 보조제를 구비한 유도 작용으로 제조할 수 있으며, 여기서 얻은 부분입체이성질체 혼합물을 분리하고, 보조 라디칼을 절단하여 순수한 필요 되는 거울상이성질체를 제공한다. 또는, 분자에 염기성 관능기(예를 들어 아미노기)

또는 산성 관능기(예를 들어 카르복실기(Carboxyl group))가 함유될 경우, 적합한 광학 활성의 산 또는 염기와 부분입체이성질체의 염을 형성한 후, 본 분야에 공지된 통상적인 방법으로 부분입체이성질체를 분해한 후, 회수하여 순수한 거울상이성질체를 얻는다. 이 외에, 일반적으로 거울상이성질체와 부분입체이성질체의 분리는 크로마토그래피법(Chromatography)으로 완성되고, 상기 크로마토그래피법은 카이랄 고정상을 사용하며 선택적으로 화학적 유도법과 결합한다(예를 들어 아민으로 카바메이트(carbamate)를 생성한다).

[0088] 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 구성하는 하나 또는 다수의 원자 상에 비천연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 트리튬(tritium)(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 C-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 화합물을 표기할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소로 구성된 변환은 방사성이든 아니든 모두 본 발명의 범위 내에 속한다. “선택적” 또는 “선택적으로”는 후술되는 상기 서술에는 상기 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 상기 사건 또는 상황이 발생되지 않는 경우를 포함하는 사건 또는 상황이 나타날 수 있지만 무조건 나타나는 것은 아님을 지칭한다.

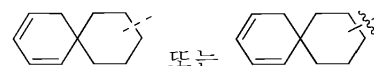
[0089] 용어 “치환된”은 특정 원자에서의 임의의 하나 또는 다수의 수소 원자가 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하며, 단지 특정 원자의 원자가가 정상적이고 치환된 후의 화합물이 안정적이면 중수소 및 수소의 변이체를 포함할 수 있다. 치환기가 케톤(즉=O)일 경우, 두 개의 수소 원자가 치환된 것을 의미한다. 케톤 치환은 아틸기에서 발생되지 않는다. 용어 “선택적으로 치환된”은 치환되거나 치환되지 않을 수도 있는 것을 의미하고, 다른 설명이 없으면, 치환기의 종류와 개수는 화학적으로 실현 가능한 기초 상에서 임의적일 수 있다.

[0090] 화합물의 조성 또는 구조에서 임의의 변량(예를 들어 R)이 한번 이상 나타날 경우, 이의 각각의 경우에서의 정의는 모두 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 만약 하나의 라디칼이 0 내지 2 개의 R에 의해 치환되면, 상기 라디칼은 선택적으로 두 개 이하의 R에 의해 치환될 수 있고, 각각의 경우에서의 R은 모두 독립적인 선택항이다. 이 외에, 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합이 안정적인 화합물을 생성하는 경우에서만 허용된다.

[0091] -(CRR)₀-와 같이 하나의 연결기의 개수가 0일 경우, 상기 연결기는 단일 결합을 나타낸다.

[0092] 그 중에서의 하나의 변량이 단일결합으로부터 선택될 경우, 연결된 두 개의 라디칼이 직접적으로 연결된 것을 나타내며, 예를 들어 A-L-Z에서 L이 단일 결합을 나타낼 경우 상기 구조는 실제로 A-Z임을 나타낸다.

[0093] 하나의 치환기가 비어 있을 경우, 상기 치환기는 존재하지 않는 것을 나타내며, 예를 들어 A-X에서 X가 비어 있을 경우 상기 구조는 실제로 A임을 나타낸다. 하나의 치환기의 결합이 하나의 고리의 두 개의 원자에 교차 연결될 수 있을 경우, 이러한 치환기는 그 고리의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 열거된 치환기에서 어느 하나의 원자에 의해 화학 구조 일반 식에 포함되지만 구체적으로 언급되지 않은 화합물에 연결되는 것을 명시하지 않을 경우, 이러한 치환기는 임의의 원자에 의해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한



조합이 안정적인 화합물을 생성할 경우에만 허용된다. 예를 들어, 구조 단위 사이클로헥실기(Cyclohexyl group) 또는 클로헥사디엔(Cyclohexadiene)의 임의의 하나의 위치에서 치환될 수 있는 것을 나타낸다.

[0094] 다른 설명이 없으면, 용어 “헤테로”는 헤테로 원자 또는 헤테로 원자단(즉 헤테로 원자를 함유한 원자단)을 나타내고, 탄소(C)와 수소(H) 외의 원자 및 이러한 헤테로 원자를 함유한 원자단을 포함하며, 예를 들어 산소(O), 질소(N), 유황(S), 규소(Si), 게르마늄(Ge), 알루미늄(Al), 붕소(B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, 및 선택적으로 치환된 -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂, N(H)- 또는 -S(=O)N(H)-를 포함한다.

[0095] 다른 설명이 없으면, “사이클로”는 치환 또는 비 치환된 사이클로알킬기, 헤테로사이클로알킬기, 사이클로알케닐기(Cycloalkenyl group), 헤테로사이클로알케닐기(Heterocycloalkenyl group), 사이클로알킬닐기(Cycloalkynyl group), 헤테로사이클로알킬닐기(Heterocycloalkynyl group), 아틸기 또는 헤테로아틸기를 나타낸다. 이른바 고리는 단일 고리, 병합 고리(Bicyclo), 스피로 고리, 앤드 고리 또는 브릿지 고리이다. 고리 상의 원자의 개수는 통상적으로 고리의 원수로 정의되고, 예를 들어, “5 내지 7 원 고리”는 5 내지 7 개의 원자가 에둘러 배열된 것을 의미한다. 다른 설명이 없으면, 상기 고리는 선택적으로 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함한다. 따라서, “5 내지 7 원 고리”는 예를 들어 페닐기, 피리딘과 피페리딘닐기(Piperidinyl group)를 포함하고; 한편, 용어 “5 내지 7 원 헤테로사이클로알킬기 고리”는 피리딘기와 피페리딘기를 포함하지만 페닐

기를 포함하지 않는다. 용어 "고리"는 적어도 하나의 고리를 함유하는 고리계를 더 포함하고, 여기서의 각각의 "고리"는 모두 독립적으로 상기 정의에 부합된다.

[0096]

다른 설명이 없으면, 용어 "헤테로사이클로(Heterocyclo)" 또는 "헤테로사이클로(Heterocyclo group)"는 헤테로 원자 또는 헤테로 원자단을 함유한 안정적인 단일 고리, 이중 고리 또는 삼중 고리를 의미하고, 이들은 포화, 부분 불포화 또는 불포화된(방향족의) 것일 수 있으며, 이들은 탄소 원자와 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 사이클로헤테로 원자를 포함하고, 여기서 상기 임의의 헤테로사이클로 고리는 하나의 벤젠 고리에 축합되어 이중 고리를 형성할 수 있다. 질소와 유황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있다(즉 NO 및 S(O) p이고, p는 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비 치환된 것일 수 있다(즉 N 또는 NR이고, 여기서 R은 H 또는 본문에서 정의된 기타 치환기임). 상기 헤테로사이클로는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자의 측쇄에 부착되어 안정적인 구조를 형성할 수 있다. 만약 생성된 화합물이 안정적이면, 본문에서 서술되는 헤테로사이클로는 탄소 부위 또는 질소 부위에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클로에서의 질소 원자는 선택적으로 4 차 암모늄화된다. 하나의 바람직한 해결수단에 있어서, 헤테로사이클로에서 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과할 경우, 이들 헤테로 원자는 서로 인접되지 않는다. 다른 하나의 바람직한 해결수단에 있어서, 헤테로사이클로에서 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과하지 않는다. 본문에서 사용된 바와 같이, 용어 "방향족헤테로사이클로" 또는 "헤테로아릴"은 안정적인 5 원, 6 원, 7 원 단일 고리 또는 이중 고리 또는 7 원, 8 원, 9 원 또는 10 원 이중 고리 헤테로사이클로의 방향족 고리를 의미하고, 이는 탄소 원자와 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 사이클로헤테로 원자를 포함한다. 질소 원자는 치환 또는 비 치환된 것일 수 있다(즉 N 또는 NR이고, 여기서 R은 H 또는 본문에서 정의된 기타 치환기임). 질소와 유황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있다(즉 NO 및 S(O) p이고, p는 1 또는 2임). 방향족 헤테로사이클로 상의 S와 O 원자의 총수는 1을 초과하지 않는다는 것을 유의해야 한다. 브릿지 고리도 헤테로사이클로의 정의에 포함될 수도 있다. 하나 또는 다수의 원자(즉 C, O, N 또는 S)가 두 개의 인접되지 않은 탄소 원자 또는 질소 원자에 연결될 경우 브릿지 고리를 형성한다. 바람직한 브릿지 고리로 하나의 탄소 원자, 두 개의 탄소 원자, 하나의 질소 원자, 두 개의 질소 원자와 하나의 탄소-질소기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 하나의 브릿지는 단일 고리를 삼중 고리로 항상 전환시킨다는 것을 유의해야 한다. 브릿지 고리에서 고리 상의 치환기는 브릿지 상에 나타날 수도 있다.

[0097]

헤테로사이클로 화합물의 구현예로 아크리디닐기(acridinyl group), 아조시닐기(Azocinel group), 벤조이미다졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조메트캅토포라닐기(Benzomethapfuranyl group), 벤조메르캅토포닐기(Benzomaptophenyl group), 벤조옥사졸릴기(Benzoxazolyl group), 벤조옥사졸릴닐기(Benzoxazolinylyl group), 벤조티아졸릴기, 벤조트리아졸릴기(Benzotriazole group), 벤조테트라졸릴기(Benzotetrazolyl group), 벤조이소옥사졸릴기(Benzoisooxazolyl group), 벤조이소티아졸릴기(Benzoisothiazolyl group), 벤조이미다졸릴기(Benzoimidazolyl group), 카르바졸릴기(Carbazolyl group), 4aH-카르바졸릴기, 카르볼리닐기(Carboline group), 벤조디히드로피라닐기(Benzodihydropyranlyl group), 크로멘(Chromene), 신놀리닐기, 데칼히드로퀴놀릴기, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐기(2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl group), 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸라닐기(Dihydrofuro [2,3-b] tetrahydrofuranyl group), 푸라닐기(Furanyl group), 푸라자닐기(Furazanyl group), 이미다졸리디닐기(Imidazolidinyl group), 이미다졸리닐기(Imidazolinylyl group), 이미다졸릴기, 1H-인다졸릴기, 인돌알케닐기(Indolealkenyl group), 디히드로인돌릴기(Dihydroindolyl group), 인돌리진닐기(Indolizininyl group), 인돌릴기(Indolyl group), 3H-인돌릴기, 이소벤조푸라닐기(Isobenzofuranyl group), 이소인돌릴기(Isoindolyl group), 이소디히드로인돌릴기(Isodihydroindolyl group), 이소퀴놀릴기, 이소티아졸릴기, 이소옥사졸릴기, 메틸렌디옥시페닐기(Methylene dioxyphenyl group), 모르폴리닐기(Morpholinyl group), 나프티리디닐기(Naphthyridinyl group), 옥타히드로이소퀴놀리닐기(Octahydroisoquinoline group), 옥사디아졸릴기(Oxadiazolyl group), 1,2,3-옥사디아졸릴기, 1,2,4-옥사디아졸릴기, 1,2,5-옥사디아졸릴기, 1,3,4-옥사디아졸릴기, 옥사졸리디닐기(Oxazolidinyl group), 옥사졸릴기, 옥시인돌릴기(Oxyindolyl group), 피리미디닐기(Pyrimidinyl group), 페난트리디닐기, 페난트롤리닐기(Phenanthrolinyl group), 페나진(Phenazine), 페노티아진(Phenothiazine), 벤조크산티닐기(Benzoxanthinyl group), 페녹사지닐기(Phenoxazinyl group), 프탈라지닐기(Phthalazinyl group), 피페라지닐기(Piperazinyl group), 피페리디닐기, 피페리디노닐기(Piperidinonyl group), 4-피페리디노닐기, 피페로닐기(Piperonyl group), 프테리디닐기(Pteridinyl group), 푸리닐기(Purinylyl group), 피라닐기(Pyranlyl group), 피라지닐기(Pyrazinyl group), 피라졸리디닐기(Pyrazolidinyl group), 피라졸리닐기(Pyrazolinylyl group), 피라졸릴기, 피리다지닐기(Pyridazinyl group), 피리도옥사졸릴기(Pyridooxazolyl group), 피리도이미다졸릴기(Pyridoimidazolyl group), 피리도티아졸릴기(Pyridothiazolyl group), 피리디닐기, 피롤리디닐기(Pyrrolidinyl group), 피롤리닐기(Pyrrolinylyl group), 2H-피롤릴기(2H-

Pyrrolyl group), 피롤릴기(Pyrrolyl group), 퀴나졸리닐기(Quinazolinyl group), 퀴놀릴기, 4H-퀴놀리딘기(4H-Quinoliziny group), 퀴녹살리닐기(Quinoxaliny group), 퀴누클리딘기(Quinuclidiny group), 테트라히드로푸라닐기(Tetrahydrofurany group), 테트라히드로이소퀴놀릴기(Tetrahydroisoquinoly group), 테트라히드로퀴놀릴기, 테트라졸릴기(Tetrazoly group), 6H-1,2,5-티아디아지닐기(6H-1,2,5-Thiadiaziny group), 1,2,3-티아디아졸릴기(1,2,3-Thiadiazoly group), 1,2,4-티아디아졸릴기(1,2,4-Thiadiazoly group), 1,2,5-티아디아졸릴기(1,2,5-Thiadiazoly group), 1,3,4-티아디아졸릴기(1,3,4-Thiadiazoly group), 티안트레닐기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴티오펜릴기(Isothiazolythiophenyl group), 티에노옥사졸릴기(Thienooxazoly group), 티에노티아졸릴기(Thienothiazoly group), 티에노이미다졸릴기(Thienoimidazoly group), 티에닐기(Thienyl group), 트리아지닐기(Triaziny group), 1,2,3-트리아졸릴기, 1,2,4-트리아졸릴기, 1,2,5-트리아졸릴기, 1,3,4-트리아졸릴기 및 크산테닐기(Xanthianyl group)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 축합 고리와 스피로 고리 화합물을 더 포함한다.

[0098] 다른 설명이 없으면, 용어 "탄화수소기(Hydrocarbon group)" 또는 이의 하위 개념(예를 들어 알킬기, 알케닐기(alkenyl group), 알키닐기(Alkynyl group), 아릴기 등) 자체 또는 다른 하나의 치환기의 일부분으로서 직쇄, 분지쇄 또는 고리형의 탄화수소 원자단 또는 이들의 조합을 나타내고, 완전 포화된(예를 들어 알킬기), 일가 또는 다가 불포화된 것일 수 있으며(예를 들어 알케닐기, 알키닐기, 아릴기), 일 치환, 이 치환 또는 다중 치환될 수 있고, 1가(예를 들어 메틸기), 2가(예를 들어 메틸렌기) 또는 다가(예를 들어 메틴기(methine group))일 수 있으며, 2가 또는 다가 원자단을 포함할 수 있고, 지정된 개수의 탄소 원자(예를 들어 C₁-C₁₂는 1 개 내지 12 개의 탄소를 나타내고, C₁₋₁₂는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ 및 C₁₂으로부터 선택되며; C₃₋₁₂는 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ 및 C₁₂로부터 선택된다)를 구비한다. "탄화수소기"는 지방족 탄화수소기와 방향족 탄화수소기를 포함하지만 이에 한정되지 않고, 상기 지방족 탄화수소기는 사슬형과 고리형을 포함하며, 구체적으로 알킬기, 알케닐기, 알키닐기를 포함하지만 이에 한정되지 않고, 상기 방향족 탄화수소기는 벤젠, 나프탈렌과 같은 6 내지 12 원의 방향족 탄화수소기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 용어 "탄화수소기"는 직쇄 또는 분지쇄의 원자단 또는 이들의 조합을 나타내고, 완전 포화된, 일가 또는 다가 불포화된 것일 수 있으며, 2가 및 다가 원자단을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 원자단의 구현예로 메틸기, 에틸기, n-프로필기(n-propyl group), 이소프로필기(Isopropyl group), n-부틸기(n-butyl group), tert-부틸기(tert-butyl group), 이소부틸기(Isobutyl group), Sec-부틸기(Sec-butyl group), 이소부틸기, 사이클로헥실기, (사이클로헥실)메틸기, 사이클로프로필메틸기(Cyclopropylmethyl group), 및 n-펜틸기(n-pentyl group), n-헥실기(n-hexyl group), n-헵틸기(n-heptyl group), n-옥틸기(n-octyl group) 등 원자단의 동족체 또는 이성질체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 불포화 탄화수소기는 하나 또는 다수의 이중 결합 또는 삼중 결합을 구비하고, 이의 구현예로 비닐기(Vinyl group), 2-프로페닐기(2-propenyl group), 부테닐기(Butenyl group), 크로틸기(Crotyl group), 2-이소펜텐닐기(2-isopentenyl group), 2-(부타디에닐기)(2-(butadienyl group)), 2,4-펜타디에닐기(2,4-pentadienyl group), 3-(1,4-펜타디에닐기)(3-(1,4-pentadienyl group)), 에티닐기(Ethynyl group), 1-프로피닐기(1-Propinyl group) 및 3-프로피닐기(3-Propinyl group), 3-부티닐기(3-Butynyl group), 및 더욱 높은 동족체 및 이성질체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0099] 다른 설명이 없으면, 용어 "헤테로탄화수소기" 또는 이의 하위 개념(예를 들어 헤테로알킬기, 헤테로알케닐기(Heteroalkenyl group), 헤테로알키닐기(Heteroalkynyl group), 헤테로아릴기 등) 자체 또는 다른 용어와 함께 직쇄, 분지쇄 또는 고리형의 탄화수소 원자단 또는 이들의 조합을 나타내고, 일정 개수의 탄소 원자와 적어도 하나의 헤테로 원자로 이루어진다. 일부 실시예에서, 용어 "헤테로알킬기"는 자체 또는 다른 용어와 함께 안정적인 직쇄, 분지쇄의 탄화수소 원자단 또는 이들의 조합물을 나타내고, 일정 개수의 탄소 원자와 적어도 하나의 헤테로 원자로 이루어진다. 하나의 전형적인 실시예에서, 헤테로 원자는 B, O, N 및 S로부터 선택되고, 여기서 질소와 유황 원자는 선택적으로 산화되며, 질소헤테로 원자는 선택적으로 4 차 암모늄화된다. 헤테로 원자 또는 헤테로 원자단은 상기 탄화수소기가 부착되는 분자의 나머지 부분의 위치를 포함하는 헤테로탄화수소기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있지만, 용어 "알콕시기", "알킬아미노기(Alkylamino group)" 및 "알킬티오기(Alkylthio group)"(또는 티오알킬기(Thioalkyl group))는 통상적인 표현에 속하는 것으로, 각각 하나의 산소 원자, 아미노기 또는 유황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결되는 알킬기를 지칭한다. 구현예로 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ 및 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. -CH₂-NH-OCH₃와 같이 적어도 두개의 헤테로 원자는 연속적일 수 있다.

- [0100] 다른 설명이 없으면, 용어 "사이클로탄화수소기(Cyclohydrocarbon group)", "헤테로사이클로탄화수소기(heterocyclohydrocarbon group)" 또는 이의 하위 개념(예를 들어 아릴기, 헤테로아릴기, 사이클로알킬기, 헤테로사이클로알킬기, 사이클로알케닐기, 헤테로사이클로알케닐기, 사이클로알키닐기, 헤테로사이클로알키닐기 등) 자체 또는 기타 용어와 함께 사이클로화된 "탄화수소기", "헤테로탄화수소기"를 각각 나타낸다. 이 외에, 헤테로탄화수소기 또는 헤테로사이클로탄화수소기(예를 들어 헤테로알킬기, 헤테로사이클로알킬기)에 대하여, 헤테로 원자는 상기 헤테로사이클로에 부착된 분자의 나머지 부분의 위치를 차지할 수 있다. 사이클로탄화수소기의 구현예로 사이클로펜틸기(Cyclopentyl group), 사이클로헥실기, 1-사이클로헥세닐기(1-Cyclohexenyl group), 3-사이클로헥세닐기(3-Cyclohexenyl group), 사이클로헵틸기(Cycloheptyl group) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 헤테로사이클로기의 비제한적인 구현예로 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘기)(1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl group)), 1-피페리디닐기, 2-피페리디닐기, 3-피페리디닐기, 4-모르폴리닐기, 3-모르폴리닐기, 테트라히드로푸란-2-일(Tetrahydrofuran-2-yl), 테트라히드로푸릴인돌-3-일(Tetrahydrofuryl indol-3-yl), 테트라히드로티오펜-2-일(Tetrahydrothiophen-2-yl), 테트라히드로티오펜-3-일(Tetrahydrothiophen-3-yl), 1-피페라지닐기 및 2-피페라지닐기를 포함한다.
- [0101] 다른 설명이 없으면, 용어 "알킬기"는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소기를 나타내고, 단일 치환(예를 들어 $-CH_2F$) 또는 다중 치환된 것일 수 있으며(예를 들어 $-CF_3$), 1가(예를 들어 메틸기), 2가(예를 들어 메틸렌기) 또는 다가(예를 들어 메틸기)일 수 있다. 알킬기의 예로 메틸기(Me), 에틸기(Et), 프로필기(예를 들어, n-프로필기 및 이소프로필기), 부틸기(예를 들어, n-부틸기, 이소부틸기, s-부틸기, t-부틸기), 펜틸기(예를 들어, n-펜틸기, 이소펜틸기(Isopentyl group), 네오펜틸기(neopentyl group)) 등을 포함한다.
- [0102] 다른 설명이 없으면, "알케닐기"는 사슬의 임의의 위치에 하나 또는 다수의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬기를 의미하고, 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있으며, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 알케닐기의 예로 비닐기, 프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기(Pentenyl group), 헥세닐기(Hexenyl group), 부타디에닐기(Butadienyl group), 펜타디에닐기(Pentadienyl group), 헥사디에닐기(Hexadienyl group) 등을 포함한다.
- [0103] 다른 설명이 없으면, "알키닐기"는 사슬의 임의의 위치에 하나 또는 다수의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬기를 의미하고, 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있으며, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 알키닐기의 예로 에티닐기, 프로피닐기, 부티닐기, 펜티닐기(Pentynyl group) 등을 포함한다.
- [0104] 다른 설명이 없으면, 사이클로알킬기는 임의의 안정적인 고리형 또는 다환 탄화수소기를 포함하고, 임의의 탄소 원자는 전부 포화된 것이며, 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 이러한 사이클로알킬기의 구현예로 사이클로프로필기(Cyclopropyl group), 노르보닐기(Norbornyl group), [2.2.2]디사이클로옥탄([2.2.2] dicyclooctane), [4.4.0]비사이클로데칸([4.4.0] bicyclodecane) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0105] 다른 설명이 없으면, 사이클로알케닐기는 임의의 안정적인 고리형 또는 다환 탄화수소기를 포함하고, 상기 탄화수소기는 고리의 임의의 위치에 하나 또는 다수의 불포화의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며, 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. 이러한 사이클로알케닐기의 구현예로 사이클로펜테닐기(Cyclopentenyl group), 사이클로헥세닐기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0106] 다른 설명이 없으면, 사이클로알키닐기는 임의의 안정적인 고리형 또는 다환 탄화수소기를 포함하고, 상기 탄화수소기는 고리의 임의의 위치에 하나 또는 다수의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며, 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다.
- [0107] 다른 설명이 없으면, 용어 "할로젠화" 또는 "할로젠"은 자체 또는 다른 치환기의 일부분으로서 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다. 이 외에, 용어 "할로젠화 알킬기"는 모노할로젠화 알킬기와 폴리할로젠화 알킬기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "할로젠화(C_1-C_4)알킬기"는 트리플루오로메틸기(Trifluoromethyl group), 2,2,2-트리플루오로에틸기(2,2,2-trifluoroethyl group), 4-클로로부틸기(4-chlorobutyl group) 및 3-브로모프로필기(3-bromopropyl group) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 설명이 없으면, 할로젠화 알킬기의 구현예로 트리플루오로메틸기(Trifluoromethyl group), 트리클로로메틸기(Trichloromethyl group), 펜타플루오로에틸기(Pentafluoroethyl group), 및 펜타클로로에틸기(Pentachloroethyl group)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0108] "알콕시기"는 특정 개수의 탄소 원자를 갖는 산소 가교를 통해 결합된 상기 알킬기를 나타내며, 다른 설명이

없으면, C₁₋₆알콕시기는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆의 알콕시기를 포함한다. 알콕시기의 예로 메톡시기, 에톡시기(Ethoxy group), n-프로폭시기(n-propoxy group), 이소프로폭시기(Isopropoxy group), n-부톡시기(n-butoxy group), sec-부톡시기(Sec-butoxy group), tert-부톡시기(Tert-butoxy group), n-펜틸옥시기(n-pentyloxy group) 및 s-펜틸옥시기(s-pentyloxy group)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0109] 다른 설명이 없으면, 용어 "아릴기"는 다가 불포화된 방향족 탄화수소 치환기를 나타내고, 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있으며, 1가, 2가 또는 다가일 수 있고, 단일 고리 또는 다중 고리(예를 들어 1 개 내지 3 개 고리이며; 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족임)일 수 있으며, 이들은 함께 축합되거나 공유 결합되어 있다. 용어 "헤테로아릴기"는 1 개 내지 4 개의 헤테로 원자를 포함하는 아릴기(또는 고리)를 지칭한다. 하나의 전형적인 구현예에서, 헤테로 원자는 B, N, O 및 S로부터 선택되고, 여기서 질소와 유황 원자는 선택적으로 산화되며, 질소 원자는 선택적으로 4 차 암모늄화된다. 헤테로아릴기는 헤테로 원자에 의해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 아릴기 또는 헤테로아릴기의 비제한적인 실시예로 페닐기, 1-나프틸기, 2-나프틸기, 4-비페닐기, 1-피롤릴기, 2-피롤릴기, 3-피롤릴기, 3-피라졸릴기, 2-이미다졸릴기, 4-이미다졸릴기, 피라지닐기, 2-옥사졸릴기, 4-옥사졸릴기, 2-페닐-4-옥사졸릴기, 5-옥사졸릴기, 3-이소옥사졸릴기, 4-이소옥사졸릴기, 5-이소옥사졸릴기, 2-티아졸릴기, 4-티아졸릴기, 5-티아졸릴기, 2-푸라닐기, 3-푸라닐기, 2-티에닐기, 3-티에닐기, 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 2-피리미디닐기, 4-피리미디닐기, 5-벤조티아졸릴기, 푸리닐기, 2-벤조이미다졸릴기, 5-인돌릴기, 1-이소퀴놀릴기, 5-이소퀴놀릴기, 2-퀴녹살리닐기, 5-퀴녹살리닐기, 3-퀴놀릴기 및 6-퀴놀릴기를 포함한다. 상기 임의의 하나의 아릴기와 헤테로아릴기 고리계의 치환기는 하기에서 서술되는 허용 가능한 치환기로부터 선택된다.

[0110] 다른 설명이 없으면, 아릴기를 기타 용어와 함께 사용할 경우(예를 들어 아릴옥시기(Aryloxy group), 아릴티오기(Arylthio group), 아릴킬기), 상기에서 정의된 아릴기와 헤테로아릴기 고리를 포함한다. 따라서, 용어 "아릴킬기"는 아릴기를 포함하는 알킬기에 부착된 원자단을 의미하고(예를 들어 벤질기(Benzyl group), 페닐에틸기(Phenylethyl group), 피리딜메틸기 등), 그 중의 탄소 원자(예를 들어 메틸렌기)가 예를 들어 산소 원자에 의해 대체된 페녹시메틸기(Phenoxymethyl group), 2-피리딜옥시메틸3-(1-나프틸옥시)프로필기(2-pyridyloxymethyl 3-(1-naphthyloxy) propyl group)와 같은 그러한 알킬기를 포함한다.

[0111] 용어 "이탈기"는 다른 관능기 또는 원자에 의해 치환 반응(예를 들어 친핵성 치환 반응)을 통해 치환된 관능기 또는 원자를 지칭한다. 예를 들어, 대표적인 이탈기로 트리플루오로메탄설포네이트(Trifluoromethanesulfonate); 염소, 브롬, 요오드; 메탄설포네이트(methane sulfonate), 토실레이트(tosylate), P-브로모벤젠설포네이트(P-bromobenzenesulfonate), p-톨루엔설포네이트(p-toluenesulfonate)과 같은 설포네이트기(Sulfonate group); 아세톡시기(Acetoxy group), 트리플루오로아세톡시기(Trifluoroacetoxy group)와 같은 아실옥시기(Acyloxy group) 등을 포함한다.

[0112] 용어 "보호기"는 "아미노기 보호기", "히드록실기 보호기" 또는 "메르캅토기(Mercapto group) 보호기"를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "아미노기 보호기"는 아미노기 질소 위치에서 부반응을 방지하는데 적합한 보호기를 지칭한다. 대표적인 아미노기 보호기로 포르밀기(Formyl group); 알카노일기(alkanoyl group), 예하면 알카노일기(alkanoyl group)(예를 들어 아세틸기(Acetyl group), 트리클로로아세틸기(Trichloroacetyl group) 또는 트리플루오로아세틸기(Triple fluoroacetyl group))와 같은 아실기(Acyl group); tert-부톡시카르보닐기(tert-butoxycarbonyl group)(Boc)와 같은 알콕시카르보닐기(Alkoxycarbonyl group); 벤질옥시카르보닐기(Benzyloxycarbonyl group)(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐기(9-fluorenylmethoxycarbonyl group)(Fmoc)와 같은 아릴메톡시카르보닐기(Aryl methoxycarbonyl group); 벤질기(Bn), 트리페닐메틸기(Triphenylmethyl group)(Tr), 1,1-비스-(4'-메톡시페닐)메틸기(1,1-bis-(4'-methoxyphenyl) methyl group)와 같은 아릴기메틸기; 트리메틸실릴기(Trimethylsilyl group)(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴기(tert-butyl dimethylsilyl group)(TBS)와 같은 실릴기(Silyl group) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "히드록실기 보호기"는 히드록실기 부반응을 억제하는데 적합한 보호기를 지칭한다. 대표적인 히드록실기 보호기로 메틸기, 에틸기 및 tert-부틸기와 같은 알킬기; 알카노일기(예를 들어 아세틸기)와 같은 아실기; 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(p-methoxybenzyl group)(PMB), 9-플루오레닐메틸기(9-fluorenylmethyl group)(Fm) 및 디페닐메틸기(Diphenylmethyl group)(디페닐메틸기, DPM)와 같은 아릴기메틸기; 트리메틸실릴기(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴기(TBS)와 같은 실릴기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0113] 본 발명의 화합물은 본 기술 분야의 기술자들에게 공지된 다양한 합성 방법으로 제조될 수 있고, 하기에서 예를 든 구체적인 실시형태, 이를 기타 화학 합성 방법과 결합하여 형성한 실시형태 및 본 기술 분야의 기술자들에게

공지된 등가 교체 방식을 포함하며, 바람직한 실시형태로 본 발명의 실시예를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

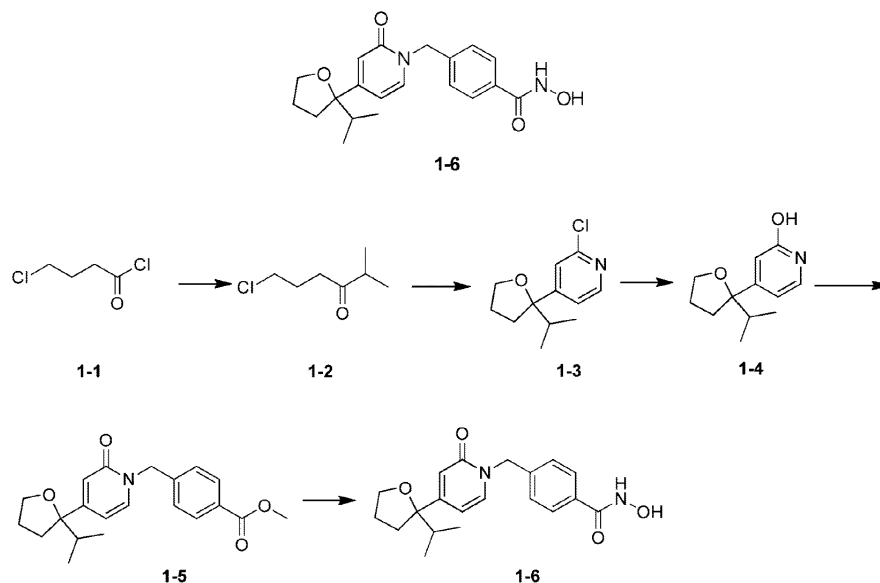
[0114] 본 발명에서 사용된 용어는 시중에서 구매할 수 있다. 본 발명은 하기와 같은 약칭을 사용한다. aq는 물을 대표하고; HATU는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate)를 대표하며; EDC는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드히드로클로라이드(N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride)를 대표하고; m-CPBA는 3-클로로과산화벤조산(3-chloroperoxybenzoic acid)을 대표하며; eq는 당량, 등량을 대표하고; CDI는 카르보닐디이미다졸(Carbonyldiimidazole)을 대표하며; DCM는 디클로로메탄(Dichloromethane)을 대표하고; PE는 석유에테르(Petroleum ether)를 대표하며; DIAD는 디이소프로필아조디카복실레이트(Diisopropyl azodicarboxylate)를 대표하고; DMF는 N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide)를 대표하며; DMSO는 디메틸설폭시드(Dimethyl sulfoxide)를 대표하고; EtOAc는 에틸아세테이트를 대표하며; EtOH는 에탄올을 대표하고; MeOH는 메탄올을 대표하며; CBz는 벤질옥시카보닐기(Benzyloxycarbonyl group)를 대표하고, 아민의 보호기이며; BOC는 tert-부틸카르보닐기(tert-butylcarbonyl group)를 대표하고 아민의 보호기이며; HOAc는 아세트산(Acetic acid)을 대표하고; NaCNBH₃는 소듐시아노보로하이드라이드(Sodium cyanoborohydride)를 대표하며; r.t.는 실온을 대표하고; O/N는 하룻밤을 대표하며; THF는 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran)을 대표하고; Boc₂O는 디-tert-부틸디카보네이트(Di-tert-butyl dicarbonate)를 대표하며; TFA는 트리플루오로아세트산(Trifluoroacetic acid)을 대표하고; DIPEA는 다이아이소프로필에틸아민(Diisopropylethylamine)을 대표하며; SOCl₂는 염화티오닐(Thionyl chloride)을 대표하고; CS₂는 이황화탄소(Carbon disulfide)를 대표하며; TsOH는 p-톨루엔설포닉산(p-Toluenesulfonic acid)을 대표하고; NFSI는 N-플루오로-N-(벤젠설포닐)벤젠설포닐아미드를 대표하며; NCS는 1-클로로피롤리딘-2,5-디온(1-chloropyrrolidine-2,5-dione)을 대표하고; n-Bu₄NF는 테트라부틸암모늄플루오라이드(Tetrabutylammonium fluoride)을 대표하며; iPrOH는 아이소프로판올(isopropanol)을 대표하고; mp는 융점을 대표하며; LDA는 리튬 다이아이소프로필아마이드(Lithium diisopropylamide)를 대표하고; EA는 에틸아세테이트(Ethyl acetate)를 대표하며; DPPF는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)을 대표하고; Et는 에틸(Ethyl)을 대표하며; Me는 메틸(Methyl)을 대표하고; DCM은 디클로로메탄(Dichloromethane)을 대표하며; TMSCHN₂은 트리메틸실릴다이아조메테인((Trimethylsilyl)diazomethane)을 대표하고; DCE는 디클로로에탄(Dichloroethane)을 대표하며; BSA는 소혈청알부민(Bovine serum albumin)을 대표하고; TCEP는 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(Tris(2-carboxyethyl)phosphine)을 대표하며; BH₃-Me₂S는 보란디메틸설파이드(borane dimethylsulfide)를 대표하고; Pd(OAc)₂는 아세트산팔라듐(Palladium acetate)을 대표하며; DPPP는 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(1,3-bis(diphenylphosphino)propane)을 대표하고; TEA는 트리에틸아민(Triethylamine)을 대표하며; TMSCl은 트리메틸클로로실레인(chlorotrimethylsilane)을 대표하고; EDCI는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드염산염(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)을 대표하며; Et₃N은 트리에틸아민(Triethylamine)을 대표하고; MeI는 메틸아이오다이드(Iodomethane)를 대표하며; KHMDs는 포타슘헥사메틸디실아자이드(potassium hexamethyldisilazide)를 대표하고; n-BuLi는 n-부틸리튬(N-butyllithium)을 대표하며; Pd₂(dba)₃은 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium)을 대표하고; t-BuXPhOS은 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐을 대표하며; DIEA은 N,N-다이아이소프로필에틸아민(N,N-diisopropylethylamine)을 대표한다.

[0115] 화합물은 수공 또는 ChemDraw® 소프트웨어로 명명되고, 시판되는 화합물은 공급 업체 목록 명칭을 사용한다.

[발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]

[0117] 아래, 실시예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명은 어떠한 불리한 제한도 받지 않는다. 본문에서 본 발명을 상세히 설명하였고, 이의 구체적인 실시 형태도 개시하였으며, 당업자라면 본 발명의 요지와 범위를 벗어나지 않는 범위에서 본 발명의 구체적인 실시 형태를 다양하게 변화 및 개선하는 것은 명백할 것이다.

[0118] 실시예 1



[0119]

[0120] 제 1 단계: 화합물 **1-1** (11.30 g, 80.14mmol) 을 무수 THF (120.00mL) 에 넣고, -78℃에서 iPrMgCl (2M, 40.07mL) 을 드롭하며, 질소 가스 보호 하에 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 포화NH₄Cl (50mL)) 를 첨가하고, 추출 및 농축 후 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **1-2**를 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.57 (t, J= 6.0 Hz, 2 H), 2.59~2.66 (m, 3 H), 2.02~2.07 (m, 2 H), 1.11 (d, J= 6.8 Hz, 6 H).

[0121]

제 2 단계: 화합물 **1-2** (3.70 g, 24.89mmol) 과 2-클로로-4-브로모피리딘 (4.79 g, 24.89mmol) 을 무수 THF (50.00mL) 에 넣고, -78℃에서 n-BuLi (2.5M, 9.96mL) 를 드롭하여, 질소 가스 보호 하에 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 추출 및 농축 후 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **1-3**을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.31(d, J= 6.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.15~7.19 (m, 1H), 3.92~3.98 (m, 1 H), 3.75 ~ 3.81 (m, 1 H), 2.08~2.17 (m, 2 H), 1.89~2.01 (m, 2 H), 1.60~1.72 (m, 2 H), 0.78 (d, J= 6.8 Hz, 3 H), 0.72 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

[0122]

제 3 단계: 화합물 **1-3** (1.60 g, 7.09mmol) , KOH (795.64mg, 14.18mmol) 를 디옥산 (15.00mL) /H₂O (5.00mL) 의 혼합용매에 넣고, 이어서 Pd₂(dba)₃ (324.62mg, 354.50 μmol) 과 tBuXPhOS (301.07mg, 709.00 μmol) 를 첨가하여, 질소 가스 보호 하에, 115℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 물로 희석하고 또한 에틸아세테이트로 추출하며, 추출액은 식염수와 무수 황산나트륨으로 건조 후 농축하였다. 잔여물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **1-4**를 수득하였다. MS ESI 계산값 C₁₂H₁₆ClNO [M + H]⁺ 208, 측정값 208.

[0123]

제 4 단계: 화합물 **1-4** (200.00mg, 964.92 μmol) 를 무수 DMF (50.00mL) 에 넣고, 0℃에서 NaH (60 %, 57.90mg, 1.45mmol) 를 첨가하여, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였고, 이어서 0℃에서 메틸 4-브로모메틸벤조에이트 (221.04mg, 964.92 μmol) 를 첨가하고, 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 20mL의 물을 첨가하고, 여과하여 여과잔류물을 건조한 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 **1-5**를 수득하였다. MS ESI 계산값 C₂₁H₂₅NO₄ [M + H]⁺ 356, 측정값 356.

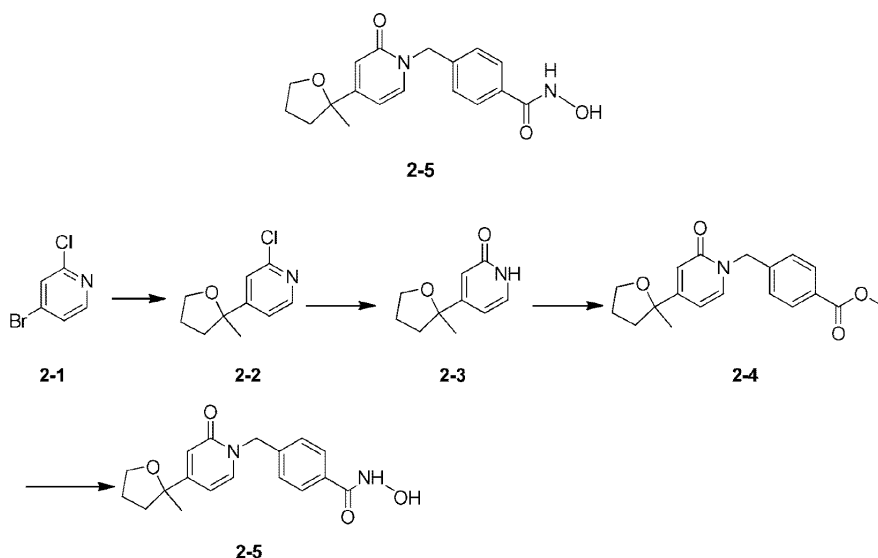
[0124]

제 5 단계: 화합물 **1-5** (100mg, 281.35 μmol) 를 DCM /H₂O (15.00mL) 의 혼합용매에 넣고, 0 °C에서 2M NaOH (2mL) 을 첨가하고, 이어서 50% NH₂OH (2mL) 를 첨가하여, 25 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 분취용 HPLC로 분리하여 목표화합물 **1-6**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.74(d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 6.61 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J= 6.8 Hz & 0.8 Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.91~3.97 (m, 1 H), 3.79 ~ 3.84 (m, 1 H), 2.10~2.19 (m, 3 H), 2.01~2.05 (m, 1 H), 1.79~1.94

(m, 1 H), 0.95 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.83 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H). MS ESI 계산값 $C_{20}H_{24}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 357, 측정값 357.

[0125]

실시예 2



[0126]

[0127]

제 1 단계: -78°C , 질소 분위기 하에서, 화합물 **2-1** (10.00 g, 51.96mmol, 1.00eq)과 5-클로로-2-펜타논(6.27 g, 51.96mmol, 1.00eq)의 테트라히드로푸란(100.00mL)에 n -부틸리튬 (2.5 M, 24.94mL, 1.20eq)을 드롭하고, 이어서 다시 질소 환경의 -78 내지 15°C 에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축하고, 물(100mL)과 에틸아세테이트(100mL)에 분산시키며, 유기층을 추출 및 합병하여, 포화식염수(100mL \times 3)로 세척하며, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축한 후, 실리카겔 컬럼으로 화합물 **2-2**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{10}H_{12}ClNO$ $[M + H]^+$ 198, 측정값 198.

[0128]

제 2 단계: 질소 분위기 하에서, 화합물 **2-2**(3.00 g, 15.18mmol, 1.00eq)와 수산화칼륨(1.28 g, 22.77mmol, 1.50eq)의 디옥산(15.00mL)과 물(3.00mL)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.39 g, 1.52mmol, 0.10eq)과 t -BuXphos(1.29 g, 3.04mmol, 0.20eq)를 첨가하였다. 질소 가스로 세 번 치환하고, 이어서 질소 가스 환경하에 110°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 흡입 여과하여 물에 부어넣고, 디클로로메탄:메탄올 (10:1, 20mL \times 3) 로 추출하여, 포화식염수로 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 농축하며, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **2-3**을 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{10}H_{13}NO$ $[M + H]^+$ 180, 측정값 180.

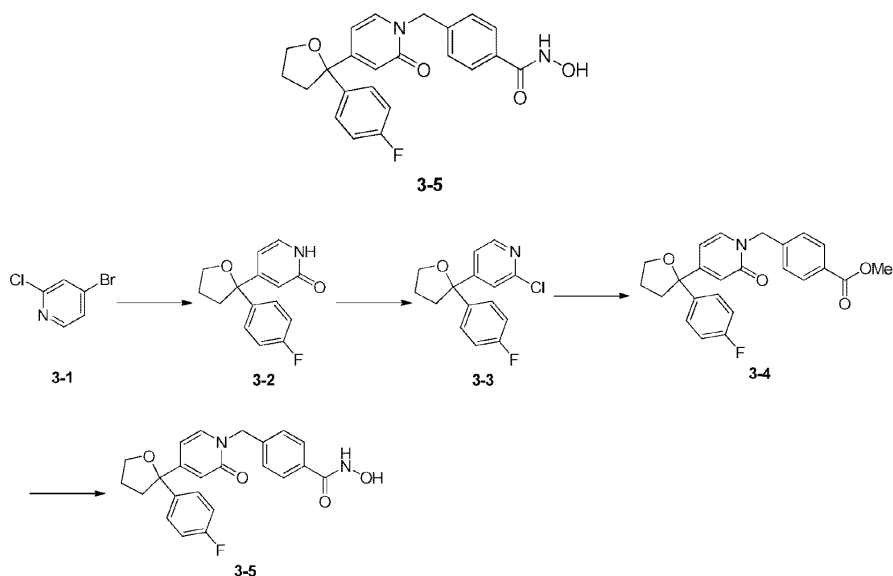
[0129]

제 3 단계: 화합물 **2-3**(230.00mg, 1.28mmol, 1.00eq), 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트 (293.97mg, 1.28mmol, 1.00eq), 탄산세슘(627.21mg, 1.93mmol, 1.50eq), 요오드화칼륨(10.65mg, 64.17 μmol , 0.05eq)의 테트라히드로푸란(20.00mL)을 질소 가스로 세 번 치환하고, 이어서 질소 가스 환경하에 66°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 농축한 다음, 물에 용해시키고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 화합물 **2-4**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{19}H_{21}NO_4$ $[M + H]^+$ 328, 측정값 328.

[0130]

제 4 단계: 질소 가스 환경 하에, 0°C 에서, 화합물 **2-4**(300.00mg, 916.39 μmol , 1.00eq)의 메탄올(15.00mL)에 수산화나트륨(2 M, 2.29mL, 5.00eq) 수용액을 드롭하였다. 이 반응액은 15°C 에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축하여, 물(15mL)에 용해시키고, 이어서 디클로로메탄:메탄올(10:1, 15mL \times 3)로 추출하여, 포화식염수로 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 농축하며, 분취용 HPLC로 분리 정제하여 화합물 **2-5**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.40(m, 2H), 7.19(d, $J=7.2$, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.27(d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.86 (d, $J=6.0$, 2H), 2.46(m, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.32(s, 4H). MS ESI 계산값 $C_{18}H_{20}N_2O_4$ $[M + H]^+$ 329, 측정값 329.

[0131] 실시예 3



[0132]

[0133]

제 1 단계: -65°C 내지 75°C 에서, 4-브로모-2-클로로피리딘 (20.00 g, 103.93mmol, 1.00eq) 의 톨루엔 (30.00mL) 용액에 n-부틸리튬의 사이클로헥산용액 (2.5 M, 49.89mL, 1.20eq) 을 드롭하고, -65°C 내지 75°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 반응계에 화합물 **3-1** (20.85 g, 103.93mmol, 17.09mL, 1.00eq) 의 톨루엔 (100.00mL) 용액을 첨가하고, 25°C 로 승온시켜 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하며, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 농축 후, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **3-2**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (dd, $J=1.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClFNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278, 측정값 278.

[0134]

제 2 단계: 화합물 **3-2** (8.50 g, 30.61mmol, 1.00eq) , 수산화칼륨 (3.44 g, 61.22mmol, 2.00eq) , 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (5.61 g, 6.12mmol, 0.20eq) , 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (2-di-tert-butylphosphine-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) (2.60 g, 6.12mmol, 0.20eq) 의 디옥산 (2.00mL) 과 물 (1.00mL) 의 반응액을 100°C 로 승온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 1M의 희염산을 드롭하여 pH가 7이 되게끔 조정하며, 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축하여 조질의 생성물을 수득하였다. 슬러리화 정제로 화합물 **3-3**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.84 (brs, 1H), 7.40 (dd, $J=5.3, 8.7$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.29 (dd, $J=1.4, 6.8$ Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 2.48 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.25 (dd, $J=6.9, 9.5$ Hz, 2H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260, 측정값 260.

[0135]

제 3 단계: 0 내지 5°C 에서, 화합물 **3-3** (7.00 g, 27.00mmol, 1.00eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (70.00mL) 용액에 수소화나트륨 (1.08 g, 27.00mmol, 순도 60%, 1.00eq) 을 넣고, 0 내지 5°C 에서 10분 동안 교반한 후, 반응계에 메틸 4-브로모메틸벤조에이트 (6.18 g, 27.00mmol, 1.00eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (20.00mL) 용액을 첨가하고, 10 내지 25°C 에서 2분 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하며 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 농축 후 화합물 **3-4**을 수득하였으며 직접 다음 단계 반응에 사용하였다.

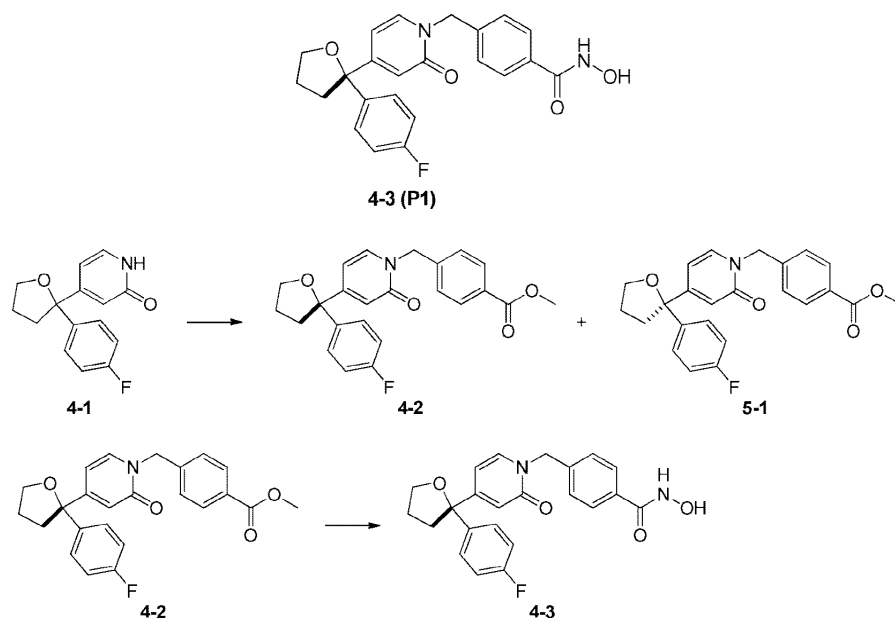
[0136]

제 4 단계: 화합물 **3-4** (11.00 g, 27.00mmol, 1.00eq) , 히드록실아민 수용액 (100.00mL, 50% 순도) , 메탄올 (20.00mL) 과 디클로로메탄 (10.00mL) 의 혼합용액에 수산화나트륨 수용액 (2 M, 27.00mL, 2.00eq) , 히드록실아민 수용액 (1.00mL, 50% 순도) 을 첨가하고, 40 내지 50°C 로 승온시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 반응액 농축 후, 1M 염산으로 pH가 7이 되게끔 조정하고, 디클로로메탄으로 추출하며, 농축 후 역상 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 **3-5**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=1.9$ Hz, 1H),

6.25 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $C_{23}H_{21}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 409, 측정값 409.

[0137]

실시예 4



[0138]

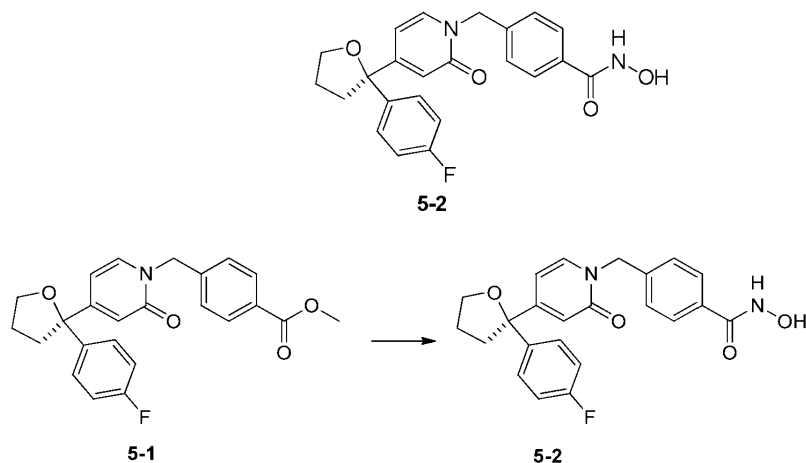
[0139]

제 1 단계: 화합물 **4-1** (1.50 g, 5.79mmol)의 디메틸포름아미드(20.00mL) 용액에 수소화나트륨(347.13mg, 8.69mmol, 60% 순도)을 첨가하고, 0° C에서 30분 동안 교반한 후에, 다시 메틸 4-브로모메틸벤조에이트(1.99 g, 8.69mmol)를 첨가하고, 실온으로 승온시켜, 2시간 동안 교반하였다. 0° C에서 포화염화암모늄 수용액(15mL)으로 퀀칭시키고 물(20mL)로 희석하며, 에틸아세테이트 **EtOAc**(20mL X 4)로 추출하였다. 유기층을 합병하고 물(20mL X 2)과 포화식염수(20mL X 1)로 세척하며, 건조하고, 여과하며, 농축하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 (PE/EtOAc = 3/1, 1:1 내지 0/1) 조질의 혼합물을 수득하였다. 조질의 생성물은 키랄 분해방법을 사용하고 (키랄컬럼모델번호: OJ(250mm X 30mm, 10 μ m); 이동상: A: CO₂ B: 0.05% 디에틸아민/EtOH, EtOH (0.05% 디에틸아민)와 초임계유체 CO₂에서 5% 내지 40%, 유속 60mL/min), 분해 후 화합물 **4-2**과 화합물 **5-1**를 수득하였고, 유지된 시간은 각각 2.226 min, 2.835 min이었다. 화합물 **4-2**의 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $C_{24}H_{22}FNO_4$ $[M + H]^+$ 407.43, 측정값 408.1.

[0140]

제 2 단계: 화합물 **4-2** (700.00mg, 1.72mmol)의 메탄올(5.00mL) 용액에 수산화나트륨(103.20mg, 2.58mmol)과 히드록실아민 (5.00mL, 50%수용액)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 농축 후 희염산 (1M) 으로 pH가 7이 되게끔 조정하고, 역상 분취용 HPLC(0.225%FA)로 분리 정제하여 화합물 **4-3**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.49 - 10.50 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $C_{23}H_{21}N_2O_4F$ $[M + H]^+$ 408.42, 측정값 408.9.

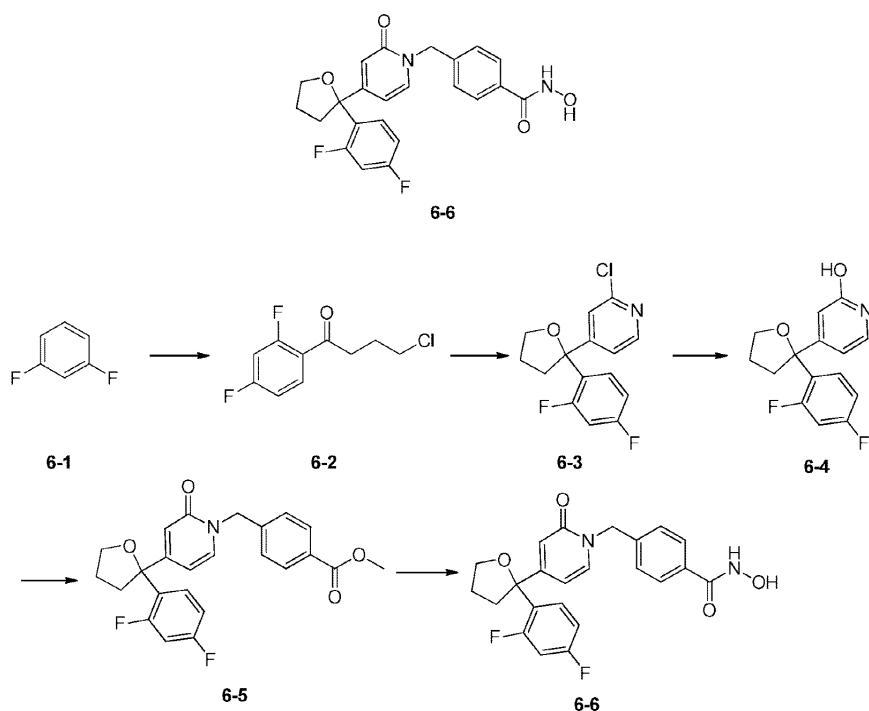
[0141] 실시예 5



[0142]

[0143] 제 1 단계: 화합물 **5-1**(900.00mg, 2.21mmol)의 메탄올(5.00mL) 용액에 수산화나트륨(132.60mg, 3.32mmol)과 히드록실아민(5.00mL, 50%수용액)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 농축하고, 희염산 (1M) 으로 pH가 7되게끔 조정하고, 에틸아세테이트(50mL X 4)로 추출하고, 유기층을 합병 및 농축하고, 분취용 역상 HPLC ((0.225%FA)로 정제하여 화합물 **5-2**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.07 - 10.09 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.09 - 3.74 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408.42, 측정값 408.8.

[0144] 실시예 6



[0145]

[0146] 제 1 단계: 5°C에서, 화합물 **6-1** (809.15mg, 7.09mmol, 697.54 μL , 1.00eq) 과 알루미늄클로라이드(633.60mg, 4.75mmol, 259.67 μL , 0.67eq)의 혼합물에 4-클로로부틸일클로라이드 (500.00mg, 3.55mmol, 396.83 μL , 0.50eq) 를 첨가하고, 25°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응액을 빙수에 넣고, 교반하며, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 여액을 농축하여, 화합물 **6-2**를 수득하였다. 이 액체는 직접 다음 단계 반응에 사용되었다.

[0147] 제 2 단계: -68°C에서, 4-브로모-2-클로로-피리딘 (527.29mg, 2.74mmol, 1.00eq) 의 톨루엔 (5.00mL) 용액에

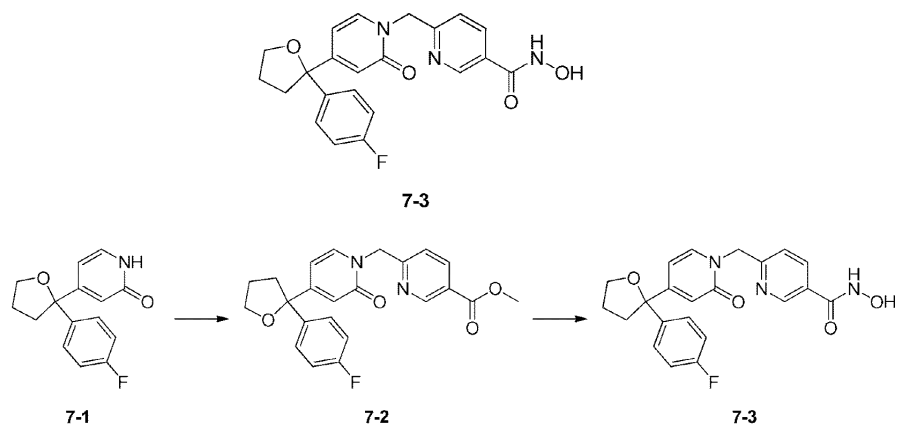
n-부틸리튬의 사이클로헥산용액(2.5 M, 1.21mL, 1.10eq)을 드롭하고, -68℃에서 10분 동안 교반한 후 반응계에 화합물 **6-2**(600.00mg, 2.74mmol, 1.00eq)의 톨루엔(5.00mL) 용액을 첨가하였고, -68℃에서 1시간 동안 교반하고, 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응액에 순차적으로 포화염화암모늄 수용액과 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 이어서 포화식염수로 세척하여, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 농축 후, TLC 플레이트로 정제하여 화합물 **6-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{15}H_{12}F_2ONCl$ $[M + H]^+$ 296, 측정값 296.

[0148] 제 3 단계: 화합물 **6-3**(87.00mg, 294.21 μ mol, 1.00eq)의 디옥산(2.00mL)과 물(1.00mL) 용액에, 수산화칼륨(33.02mg, 588.42 μ mol, 2.00eq), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(26.94mg, 29.42 μ mol, 0.10eq), 2-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(12.49mg, 29.42 μ mol, 0.10eq)을 첨가하고, 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 농축 후 TLC 플레이트로 정제하여 화합물 **6-4**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{15}H_{13}F_2O_2N$ $[M + H]^+$ 278, 측정값 278.

[0149] 제 4 단계: 0℃에서, 화합물 **6-4**(60.00mg, 216.40 μ mol, 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드(1.00mL) 용액에 수소화나트륨(17.31mg, 432.80 μ mol, 순도60%, 2.00eq)을 넣고, 이어서 반응계에 메틸 4-브로모메틸벤조에이트(49.57mg, 216.40 μ mol, 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드(1.00mL) 용액을 첨가하여, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하여, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 농축 후, TLC플레이트로 정제하여 화합물 **6-5**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{24}H_{21}NO_4F_2$ $[M + H]^+$ 426, 측정값 426.

[0150] 제 5 단계: 화합물 **6-5**(32.00mg, 75.22 μ mol, 1.00eq)의 메탄올(2.00mL) 용액에 수산화나트륨수용액(6 M, 50.00 μ L, 3.99eq), 히드록실아민수용액(1.00mL, 50%수용액)을 첨가하고, 25℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액 농축 후, 역상 분취용 컬럼으로 정제하여 화합물 **6-6**을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.89 - 2.08 (m, 2 H) 2.48 - 2.74 (m, 2 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.46 (dd, J=7.09, 1.82 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.88 - 7.03 (m, 2 H) 7.37 (d, J=8.16 Hz, 2 H) 7.63 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.72 - 7.75 (m, 1 H). **MS ESI** 계산값 $C_{23}H_{20}N_2O_4F_2$ $[M + H]^+$ 427, 측정값 427.

[0151] 실시예 7

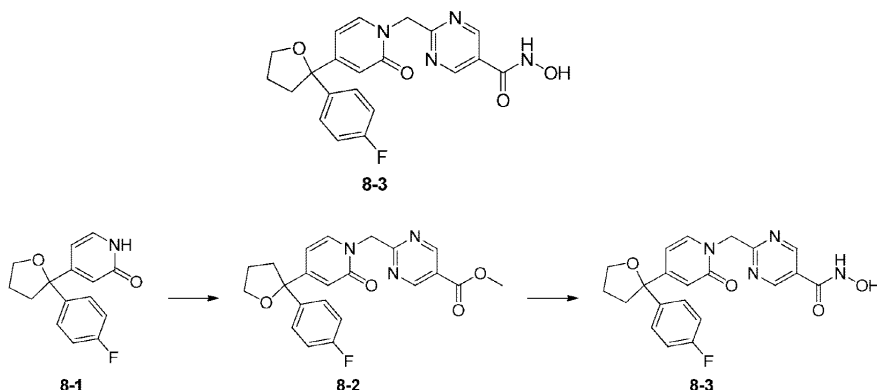


[0152] 제 1 단계: 화합물 **7-1**(70.00mg, 269.99 μ mol)의 디메틸포름아미드(5.00mL) 용액에 수소화나트륨(21.60mg, 539.98 μ mol, 60% 순도)을 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였고, 다시 혼합물에 6-브로모메틸-3-카르복실산메틸에스테르피리딘(124.23mg, 539.98 μ mol)을 가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 승온시키고, 계속하여 30분 동안 교반하였다. 혼합물은 포화염화암모늄 수용액(1mL)을 사용하고, 물(15mL)을 넣고, 에틸아세테이트(10mL X4)로 추출하였다. 유기층을 합병하고, 물(10mL X3)과 포화식염수(10mL)로 세척하며, 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 플레이트로 분리(PE/EA = 1/1)하여 화합물 **7-2**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{23}H_{21}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 409, 측정값 409.

[0154] 제 2 단계: 화합물 **7-2**(70.00mg, 161.11 μ mol)의 메탄올(5.00mL) 용액에 히드록실아민(1.00mL, 50%의

수용액)과 수산화나트륨 NaOH (6.44mg, 161.11 μmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물은 희염산 (1M) 으로 pH가 7이 되게끔 조정하고, 정제하여 화합물 **7-3**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 410, 측정값 410.

[0155] 실시예 8

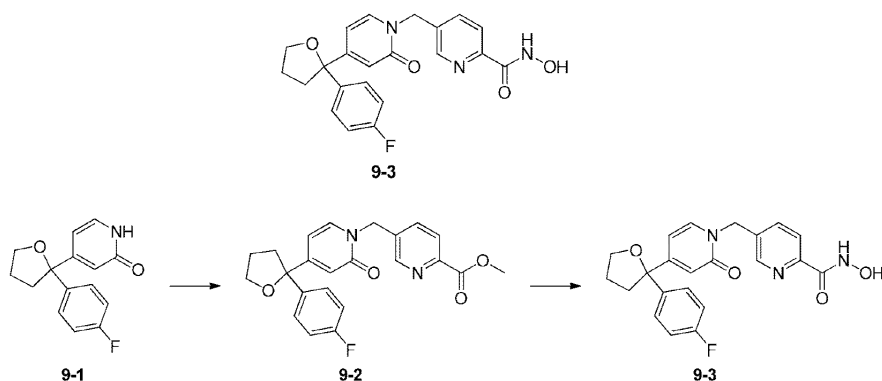


[0156]

[0157] 제 1 단계: 화합물 **8-1** (70.00mg, 269.99 μmol)의 디메틸포름아미드(5.00mL) 용액에 수산화나트륨 (21.60mg, 539.98 μmol , 순도60%)을 첨가하고, 0° C에서 30분 동안 교반한 다음 2-브로모메틸-5-카복실산메틸피리미딘 (132.33mg, 539.98 μmol)을 첨가하고, 계속하여 0° C에서 30분 동안 교반하였으며, 실온으로 승온시키고 계속하여 30분 동안 교반하였다. 혼합물은 포화염화암모늄(1mL)으로 퀀칭시키고, 물(15mL)을 넣고, 에틸아세테이트 (10mL X4)로 추출하였다. 합병한 유기층을 물(5mL X3)과 포화식염수 (10mL)로 세척하고, 건조하며, 여과하여 농축하여, 분취용 박층크로마토그래피법(PE/EA = 1/1)으로 분리 정제하여 화합물 **8-2**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 424, 측정값 424.

[0158] 제 2 단계: 화합물 **8-2** (70.00mg, 160.72 μmol)의 메탄올(5.00mL) 용액에 히드록실아민(1.00mL, 50%의 수용액)과 수산화나트륨 NaOH (6.43mg, 160.72 μmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물은 희염산 (1M) 으로 pH가 7이 되게끔 조정하였고, 정제 후 화합물 **8-3**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 411, 측정값 411.

[0159] 실시예 9



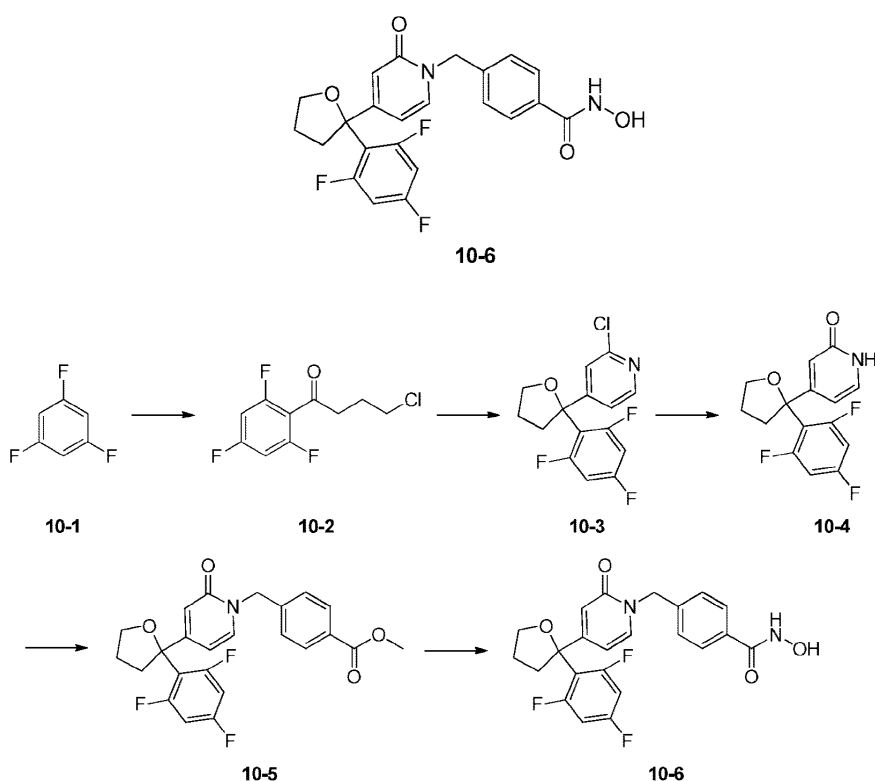
[0160]

[0161] 제 1 단계: 화합물 **9-1**(70.00mg, 269.99 μmol)의 디메틸포름아미드(5.00mL) 용액에 수산화나트륨(21.60mg, 539.98 μmol , 순도60%)을 첨가하고, 0° C에서 30분 동안 교반한 후, 5-브로모메틸피리딘-2-카복실산메틸

(124.23mg, 539.98 μ mol)을 첨가하고, 계속하여 0° C에서 30분 동안 교반하였으며, 실온으로 승온시키고 계속하여 30분 동안 교반하였다. 혼합물은 포화염화암모늄(1mL X1)으로 켄칭시키고, 물(15mL)을 넣고, 에틸아세테이트(10mL X3)로 추출하였다. 합병 후의 유기층은 물(10mL X2)과 포화식염수(10mL)로 세척하며, 건조하고, 여과하여 농축하고, 분취용 TLC (PE/EA = 1/1)로 분리 정제하여 화합물 **9-2**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{23}H_{21}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 409, 측정값 409.

[0162] 제 2 단계: 화합물 **9-2** (50.00mg, 조질의 생성물)의 메탄올(5.00mL) 용액에 히드록실아민(1.00mL, 50%의 수용액)과 수산화나트륨 NaOH (3.06mg, 76.39 μ mol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물은 희염산 (1M) 으로 pH가 7이 되게끔 조정하였고, 정제하여 화합물 **9-3**을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.01 - 3.81 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $C_{22}H_{20}FN_3O_4$ $[M + H]^+$ 410, 측정값 410.

[0163] 실시예 10



[0164]

[0165] 제 1 단계: 화합물 **10-1** (4.68 g, 35.46mmol, 3.66mL, 2.00eq) 과 알루미늄클로라이드(3.14 g, 23.58mmol, 1.29mL, 1.33eq)의 혼합물에 4-클로로부틸일클로라이드 (2.50 g, 17.73mmol, 1.98mL, 1.00eq) 를 드롭하고, 30 °C에서 6시간 동안 교반한 후, 반응액을 빙수에 부어넣어, 교반하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축시켰다. 농축 후, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **10-2**를 수득하였다. 이 액체는 직접 다음 단계 반응에 사용되었다.

[0166] 제 2 단계: -68°C에서, 4-브로모-2-클로로-피리딘 (488.80mg, 2.54mmol, 1.00eq) 의 톨루엔 (3.00mL) 용액에 n-부틸리튬의 사이클로헥산용액(2.5 M, 1.12mL, 1.10eq)을 첨가하고, 이어서 반응계에 화합물 **10-2**(600.00mg, 2.54mmol, 1.00eq)의 톨루엔(1.00mL) 용액을 가하고, 25°C로 승온시켜 6시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액과 물을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출한 후, 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 농축 후, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **10-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{15}H_{11}F_3ONCl$ $[M + H]^+$ 314, 측정값 314.

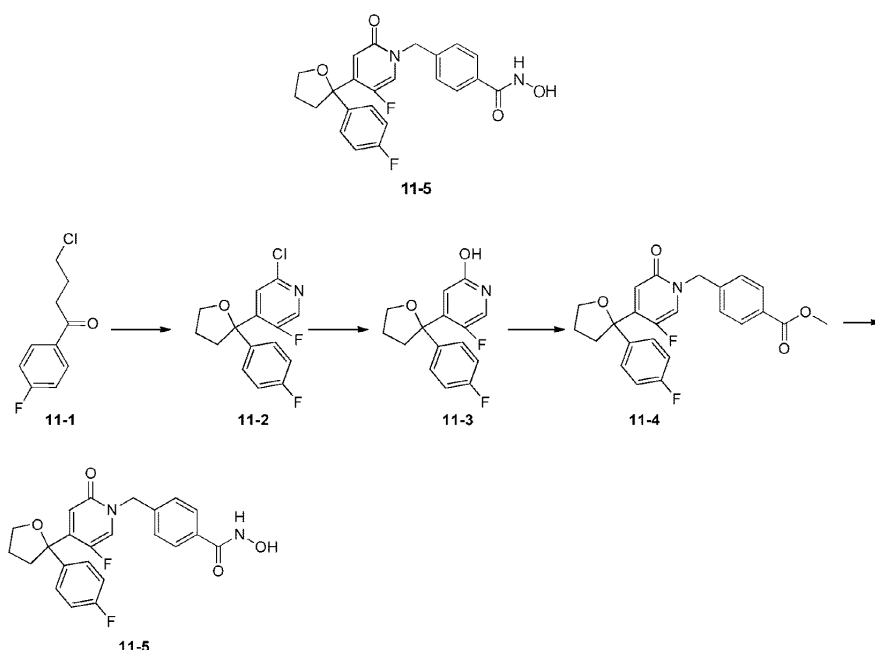
[0167] 제 3 단계: 화합물 **10-3**(410.00mg, 1.31mmol, 1.00eq)의 디옥산(5.00mL)과 물(1.00mL)의 용액에, 수산화칼륨

(146.67mg, 2.61mmol, 2.00eq), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(119.96mg, 131.00 μmol , 0.10eq), 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐 (55.50mg, 130.70 μmol , 0.10eq)을 첨가하고, 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액, 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하여, 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 농축 후 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 10-4를 수득하였다.

[0168] 제 4 단계: 화합물 10-4 (100.00mg, 338.68 μmol , 1.00eq), 메틸 4-브로모메틸벤조에이트(155.16mg, 677.36 μmol , 2.00eq), 탄산세슘(220.70mg, 677.37 μmol , 2.00eq)의 아세토니트릴(2.00mL) 용액을 80℃로 승온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하여, 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 농축 후, 분취용 박층크로마토그래피법으로 정제하여 화합물 10-5를 수득하였다.

[0169] 제 5 단계: 화합물 10-5(40.00mg, 90.21 μmol , 1.00eq)의 메탄올(2.00mL) 용액에 수산화나트륨(3.61mg, 90.21 μmol , 1.00eq), 히드록실아민 수용액(1.00mL, 50% 순도)을 첨가하고, 25℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축 후, 역상분취용 컬럼으로 정제하여 화합물 10-6을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MEOD) δ ppm 1.75 - 2.11 (m, 2 H) 2.53 - 2.84 (m, 2 H) 3.90 - 4.20 (m, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.79 - 6.88 (m, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 6.97 (dd, J=5.40, 1.25 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=5.40 Hz, 1 H), **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ 445, 측정값 445.

[0170] 실시예 11



[0171]

[0172] 제 1 단계: N_2 보호 하에, -70℃에서 4-브로모-2-클로로-3-플루오로피리딘(4.00 g, 19.01mmol, 1.00eq)의 톨루엔(20.00mL) 용액에 n-BuLi(2.5 M, 9.12mL, 1.20eq)를 드롭하고, 드롭완료 후 계속하여 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 화합물 11-1(3.81 g, 19.01mmol, 819.67 μL , 1.00eq)을 상기 현탁액에 첨가하였다. 반응계의 온도를 점차적으로 40℃까지 승온시켜 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (80mL)에 붓고, 그리고 EtOAc(40mL \times 3)로 추출하였으며, 합병된 추출액은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하며, 여과하고, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)로 처리하여 화합물 11-2를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}[\text{M} + \text{H}]^+$ 296, 측정값 296.

[0173] 제 2 단계: N_2 보호 하에, 화합물 11-2(3.86 g, 13.05mmol, 1.00eq), t-BuXPhOS(554.16mg, 1.31mmol, 0.10eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.20 g, 1.31mmol, 0.10eq)과 KOH (1.46 g, 26.10mmol, 2.00eq)의 디옥산(100mL) 및 H_2O (20mL)혼합물을 100℃까지 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (80mL)에 붓고, 그리고 EtOAc/MeOH(10/1, 30mL \times

3)로 추출하였으며, 합병된 추출액은 식염수(40mL)로 진탕하여 세척한 후에 무수 Na_2SO_4 로 건조하며, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 PE(20mL)로 슬러리화시키고, 여과하며, 건조하여 즉시 화합물 **11-3**을 수득하였다. MS ESI 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278, 측정값 278.

[0174]

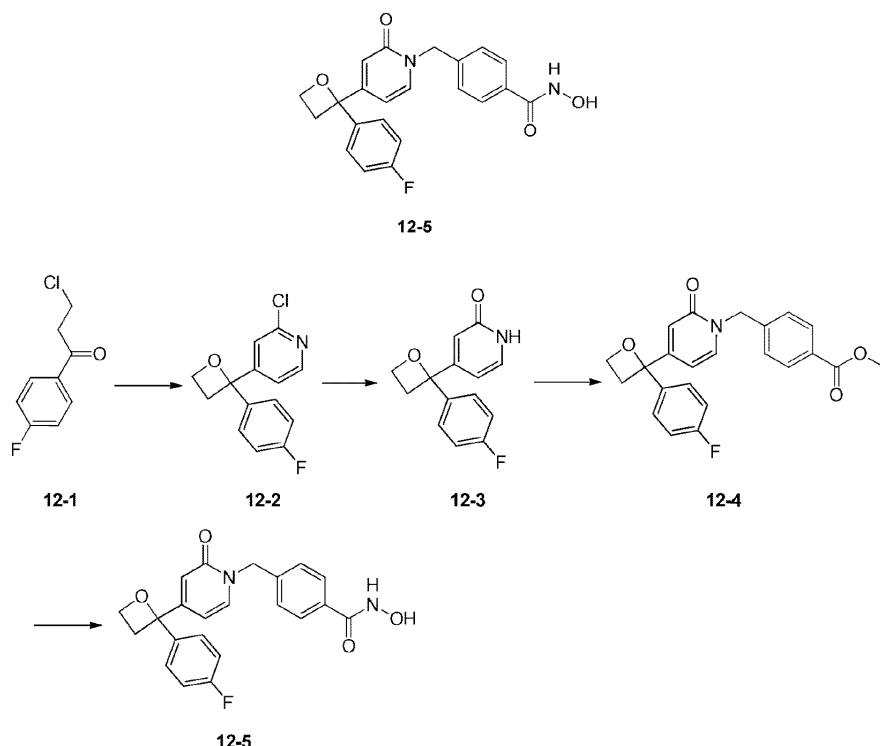
제 3 단계: N_2 보호 하에, 0°C 에서 화합물 **11-3**(3.20 g, 11.54mmol, 1.00eq)의 DMF(60mL) 용액에 NaH(553.97mg, 13.85mmol, 순도60%, 1.20eq)를 첨가하고, 이 온도 하에서 20분 동안 교반하고, 이어서 메틸 4-브로모메틸벤조에이트(2.64 g, 11.54mmol, 1.10eq)를 상기 현탁액에 넣고 또한 반응 계 온도를 20°C 까지 승온시키고 계속하여 1시간 동안 교반하였다. 반응액은 H_2O (250mL)에 붓고, 또한 EtOAc/MeOH (10/1, 50mL \times 3)로 추출하고, 합병된 추출액은 식염수(100mL)로 진탕하여 세척하고, 그 뒤에 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1)로 처리하여 화합물 **11-4**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426, 측정값 426.

[0175]

제 4 단계: 0°C 에서 화합물 **11-4**(2.00 g, 4.70mmol, 1.00eq)의 MeOH (20.0mL) 및 DCM(10.0mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20.0mL, 50%수용액)과 NaOH(2 M, 20.0mL) 수용액을 드롭하고, 이어서 반응은 계속하여 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 감압, 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여용매는 0°C 까지 냉각시키고 농 염산용액으로 pH = 7 내지 8되게끔 조정한 후 처리하여 화합물 **11-5**를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1 H), 9.90-9.90 (m, 1 H), 9.04 (brs, 1 H), 7.98(d, J = 6.78 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.03 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J = 8.41, 5.65 Hz, 2 H), 7.37(d, J = 8.03 Hz, 2 H), 7.15 (t, J = 8.91 Hz, 2 H), 6.60 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 4.90 - 5.15 (m, 2 H), 3.80-4.05(m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 1 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 1.93(q, J=7.09 Hz, 2 H). MS ESI 계산값 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 427, 측정값 427.

[0176]

실시예 12



[0177]

[0178]

제 1 단계: N_2 보호 하에, -70°C 에서 4-브로모-2-클로로피리딘(515.62mg, 2.68mmol, 1.00eq)의 톨루엔(3.00mL) 용액에 n-BuLi(2.5 M, 1.29mL, 1.20eq)을 드롭하고, 드롭 완료 후 이 온도에서 계속하여 20분 동안 교반하였고, 이어서 화합물 **12-1**(500.00mg, 2.68mmol, 1.00eq)을 상기 현탁액에 첨가하였다. 반응계의 온도를 점차적으로 25°C 까지 승온시키고 6시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 톨루엔을 제거하고, 고체 잔여물을 DMF(3.00mL)에 용해시키고, 25°C 에서 NaH(160.76mg, 4.02mmol, 순도60%, 1.50eq)를 첨가하고 이어서 반응계를 60°C 까지 승온시

켜 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 H₂O(80mL)에 붓고, 또한 EtOAc(30mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액을 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1)로 처리하여 화합물 **12-2**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 C₁₄H₁₁ClFNO[M + H]⁺ 264, 측정값 264.

[0179]

제 2 단계: N₂ 보호 하에, 화합물 **12-2**(320.00mg, 1.21mmol, 1.00eq), t-BuXPhOS (102.76mg, 242.00 μmol, 0.20eq), Pd₂(dba)₃ (221.60mg, 242.00 μmol, 0.20eq)와 KOH (135.79mg, 2.42mmol, 2.00eq)의 디옥산 (10.00mL) 및 H₂O (3.00mL)의 혼합물을 100℃로 승온시켜 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 H₂O(100mL)에 붓고, 그리고 EtOAc(50mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(60mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 분취용 TLC(PE/EtOAc = 3/1)로 처리하여 화합물 **12-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 C₁₄H₁₂FNO₂ [M + H]⁺ 246, 측정값 246.

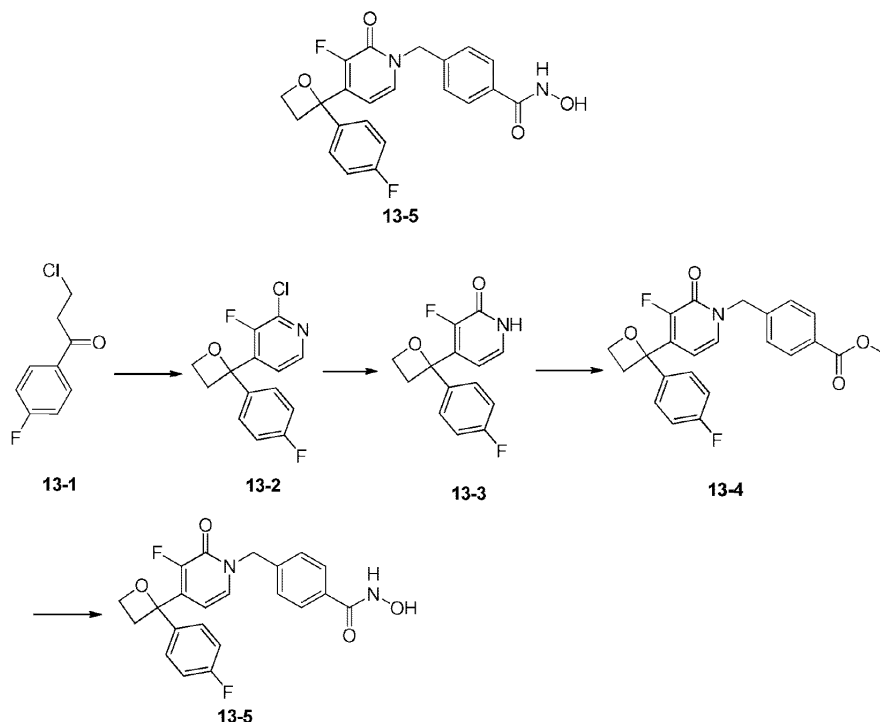
[0180]

제 3 단계: N₂ 보호 하에, 0℃에서 화합물 **12-3**(290.00mg, 1.18mmol, 1.00eq)의 DMF (5.00mL) 용액에 NaH (56.80mg, 1.42mmol, 순도60%, 1.20eq)를 첨가하고 이 온도에서 20분 동안 교반하였고, 이어서 메틸 4-브로모 메틸벤조에이트(297.33mg, 1.30mmol, 1.10eq)를 현탁액에 첨가하고 시스템 온도를 20℃로 승온시켜 계속하여 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 H₂O (80mL)에 붓고, EtOAc/MeOH (10/1, 30mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 1/1)로 분리 정제하여 바로 화합물 **12-4**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 C₂₃H₂₀FNO₄ [M + H]⁺ 394, 측정값 394.

[0181]

제 4 단계: 0℃에서 화합물 **12-4**(150.00mg, 381.28 μmol, 1.00eq)의 DCM (2.00mL) 및 MeOH (2.00mL) 용액에 순차적으로 NH₂OH·H₂O (150.00 μL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 150.00 μL) 수용액을 드롭하고, 이어서 반응을 계속하여 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여 용액을 분취용 HPLC (0.1%NH₄OH)로 분리 정제하여 화합물 **12-5**을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (brs, 1 H), 8.67-9.79 (brs, 1 H), 7.77 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J=8.66, 5.40 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.20 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 6.52 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J=7.03, 1.76 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.39 - 4.58 (m, 2 H), 3.01 - 3.19 (m, 2 H). **MS ESI** 계산값 C₂₂H₁₉FN₂O₄ [M + H]⁺ 395, 측정값 395.

[0182] 실시예 13



[0183]

[0184]

제 1 단계: N_2 보호 하에, $-70^\circ C$ 에서 4-브로모-2-클로로-3-플루오로피리딘(450.32mg, 2.14mmol, 1.00eq)의 톨루엔(8.00mL) 용액에 $n-BuLi$ (2.5 M, 1.03mL, 1.20eq)을 드롭하고, 드롭 완료 후 이 온도에서 계속하여 20분 동안 교반하였고, 이어서 화합물 13-1(400.00mg, 2.14mmol, 1.00eq)을 현탁액에 첨가하였다. 반응계의 온도를 점차적으로 $25^\circ C$ 까지 승온시켜 6시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 톨루엔을 제거하고, 잔여 고체를 DMF(8.00mL)에 용해시키고, $25^\circ C$ 에서 NaH (128.40mg, 3.21mmol, 순도60%, 1.50eq)를 첨가하였고 이어서 반응계를 $60^\circ C$ 까지 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (80mL)에 붓고, EtOAc (30mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1)로 처리하여 바로 화합물 13-2을 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{14}H_{10}ClF_2NO$ $[M + H]^+$ 282, 측정값 282.

[0185]

제 2 단계: N_2 보호 하에, 화합물 13-2(440.00mg, 1.56mmol, 1.00eq), $t-BuXPhOS$ (132.49mg, 312.00 μmol , 0.20eq), $Pd_2(dba)_3$ (285.70mg, 312.00 μmol , 0.20eq)과 KOH (175.06mg, 3.12mmol, 2.00eq)의 디옥산(10.00mL) 및 H_2O (3.00mL)의 혼합물을 $100^\circ C$ 까지 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (100mL)에 붓고, EtOAc (50mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(60mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 3/1)로 화합물 13-3을 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{14}H_{11}F_2NO_2$ $[M + H]^+$ 264, 측정값 264.

[0186]

제 3 단계: N_2 보호 하에, $0^\circ C$ 에서 화합물 13-3 (380.00mg, 1.44mmol, 1.00eq)의 DMF (5.00mL) 용액에 NaH (69.29mg, 1.73mmol, 순도60%, 1.20eq)를 첨가하고, 이 온도에서 20분 동안 교반한 후, 메틸 4-브로모메틸벤조에이트(363.74mg, 1.59mmol, 1.10eq)를 상기 현탁액에 첨가하고 반응계 온도를 $20^\circ C$ 까지 승온시켜 계속하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (80mL)에 붓고, EtOAc/MeOH (10/1, 30mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 1/1)로 분리 정제하여 화합물 13-4을 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{23}H_{19}F_2NO_4$ $[M + H]^+$ 412, 측정값 412.

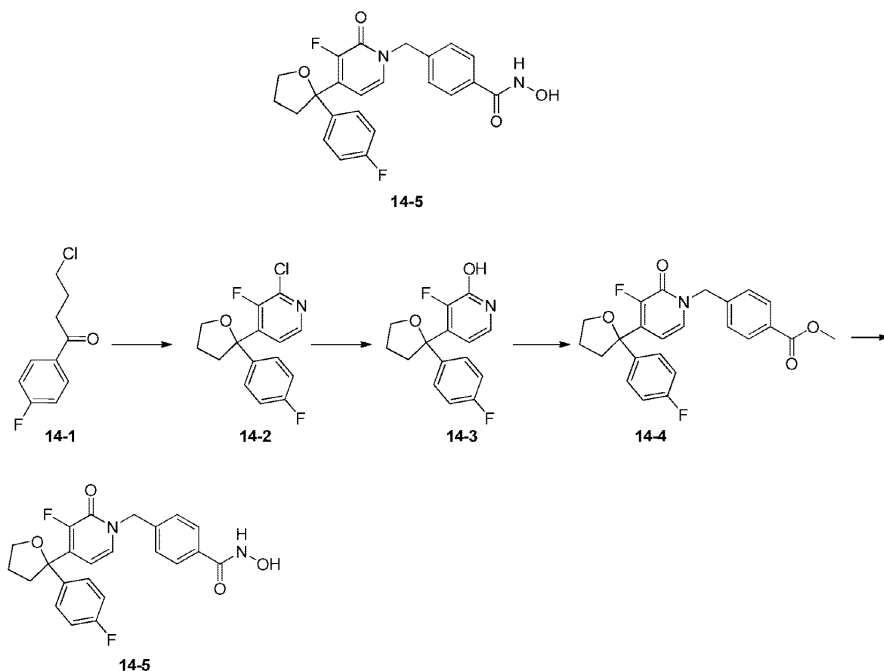
[0187]

제 4 단계: $0^\circ C$ 에서 화합물 13-4(350.00mg, 850.75 μmol , 1.00eq)의 DCM (3.00mL) 및 MeOH (3.00mL) 용액에 순

차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 3.00mL) 수용액을 드롭하고, 이어서 반응을 계속하여 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여 용액은 분취용 HPLC (0.1%TFA)로 분리 정제하여 화합물 **13-5**를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (brs, 1 H), 8.06 (d, $J=6.52$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.38- 7.50 (m, 5 H), 7.22 (t, $J=8.91$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 2 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 3.25- 3.34 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H).MS ESI 계산값 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 413, 측정값 413.

[0188]

실시예 14



[0189]

[0190]

제 1 단계: N_2 보호 하에, -70℃에서 4-브로모-2-클로로-5-플루오로피리딘(3.00 g, 14.26mmol, 1.00eq)의 톨루엔(80.00mL) 용액에 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 6.84mL, 1.20eq)를 드롭하고, 드롭 완료 후 이 온도에서 계속하여 30분 동안 교반하였고, 이어서 화합물 **14-1** (2.86 g, 14.26mmol, 2.34mL, 1.00eq)을 상기 현탁액에 첨가하였다. 반응계 온도를 점차적으로 40℃까지 승온시키고 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (300mL)에 붓고, EtOAc (100mL X3)로 추출하여, 합병된 추출액은 식염수(100mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻어진 고체는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$)을 통과하여 바로 화합물 **14-2**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 296, 측정값 296.

[0191]

제 2 단계: N_2 보호 하에, 화합물 **14-2**(300.00mg, 1.01mmol, 1.00eq), $t\text{-BuXPhOS}$ (85.78mg, 202.00 μmol , 0.20eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (184.98mg, 202.00 μmol , 0.20eq)과 KOH (113.34mg, 2.02mmol, 2.00eq)의 디옥산 (10.00mL) 및 H_2O (3.00mL)의 혼합물을 100℃까지 가열시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (100mL)에 붓고, EtOAc (50mL X3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(60mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 분취용 TLC ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 3/1$)를 통과하여 바로 화합물 **14-3**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278, 측정값 278.

[0192]

제 3 단계: N_2 보호 하에, 0℃에서 화합물 **14-3** (200.00mg, 721.32 μmol , 1.00eq)의 DMF (5.00mL) 용액에 NaH (34.62mg, 865.58 μmol , 순도60%, 1.20eq)을 첨가하고, 이 온도에서 20분 동안 교반한 후, 메틸 4-브로모메틸 벤조에이트(165.23mg, 721.32 μmol , 1.00eq)을 상기 현탁액에 첨가하고 이 시스템의 온도를 20℃까지 승온시켜 계속하여 1시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 H_2O (50mL)에 붓고, EtOAc/MeOH (10/1, 20mL X3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(30mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은

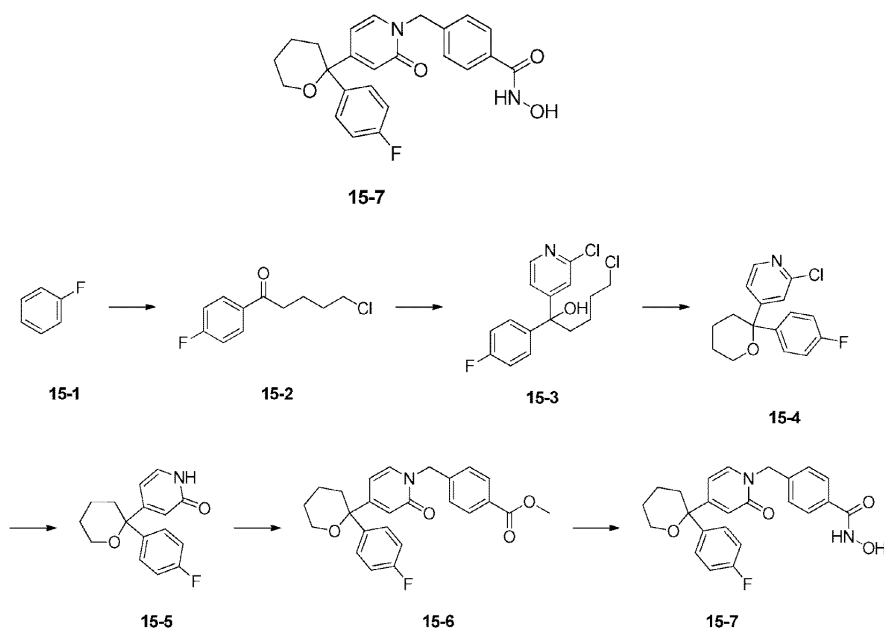
고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 1/1)로 분리 정제하여 화합물 **14-4**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{24}H_{21}F_2NO_4$ [$M + H$]⁺ 426, 측정값 426.

[0193]

제 4 단계: 0℃에서 화합물 **14-4**(100.00mg, 235.06 μmol, 1.00eq)의 DCM (2.00mL) 및 MeOH (4.00mL) 용액에 순차적으로 $NH_2OH \cdot H_2O$ (2.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2.00mL, 2 M) 수용액을 드롭하고, 이어서 반응은 계속하여 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여용액은 0℃까지 냉각시켜, 농축 염산으로 pH = 6 내지 7이 되게끔 조정한 후, 처리를 거쳐 화합물 **14-5**를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (brs, 1 H), 9.05 (brs, 1 H), 8.61-9.43 (m, 1 H), 7.64-7.73 (m, 3 H), 7.46 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2 H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.16 (t, J=8.9 Hz, 2 H), 6.48 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 5.07- 5.18 (m, 2 H), 3.90 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.41 - 2.47 (m, 1 H), 1.82 - 1.97 (m, 2 H). **MS ESI** 계산값 $C_{23}H_{20}F_2N_2O_4$ [$M + H$]⁺ 427, 측정값 427.

[0194]

실시예 15



[0195]

[0196]

제 1 단계: 0° C에서, 화합물 **15-1** (6.20 g, 64.50mmol, 6.08mL, 2.00eq) 과 알루미늄클로라이드(4.73 g, 35.48mmol, 1.10eq)를 100밀리리터의 삼구 플라스크에 넣고, 5-클로로발레릴클로라이드(5.00 g, 32.25mmol, 4.17mL, 1.00eq)를 추가하여 넣고, 혼합물은 실온으로 승온시켜, 두 시간 동안 교반하였다. 혼합물은 빙수 (20mL)로 웬칭시키고, 물 (100mL)을 넣고, 에틸아세테이트(100mL X 2)로 추출하며, 유기층을 합병하고, 포화식염수로 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축 후 화합물 **15-2**를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 - 7.91 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 4H).

[0197]

제 2 단계: -78° C의 질소 가스 분위기에서, 4-브로모-2-클로로피리딘(5.83 g, 30.28mmol, 1.00eq) 의 톨루엔 (100.00mL) 용액에 천천히 tert-부틸리튬(2.5 M, 13.32mL, 1.10eq)을 드롭하고, 십 분 동안 교반한 후 천천히 화합물 **15-2** (6.50 g, 30.28mmol, 1.00eq)를 드롭하고, 계속하여 삼십 분 동안 교반하였다. 포화염화암모늄 (20mL)으로 웬칭시키고, 물(100mL)을 넣고, 에틸아세테이트 (100mL X 3)로 추출하며, 합병 후의 유기층은 포화식염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하고, 컬럼으로 분리(실리카겔컬럼, 석유에 테르/에틸아세테이트=10/1) 후 화합물 **15-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{16}H_{16}Cl_2FNO$ [$M + H$]⁺ 328.2, 측정값 328.2.

[0198]

제 3 단계: 0° C 질소 가스 분위기에서, 화합물 **15-3** (6.00 g, 18.28mmol, 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드 (30.00mL) 용액에 NaH(877.49mg, 21.94mmol, 60%순도, 1.20eq)를 첨가하고, 0 내지 5° C에서 삼십 분 동안 교반하였다. 포화염화암모늄 (30mL)으로 웬칭시키고, 물(100mL)을 넣고, 에틸아세테이트 (80mL X 3)를 넣어 추출하며, 합병 후의 유기층은 물(100mL X 3), 포화식염수(50mL X 1)로 세척하여, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여,

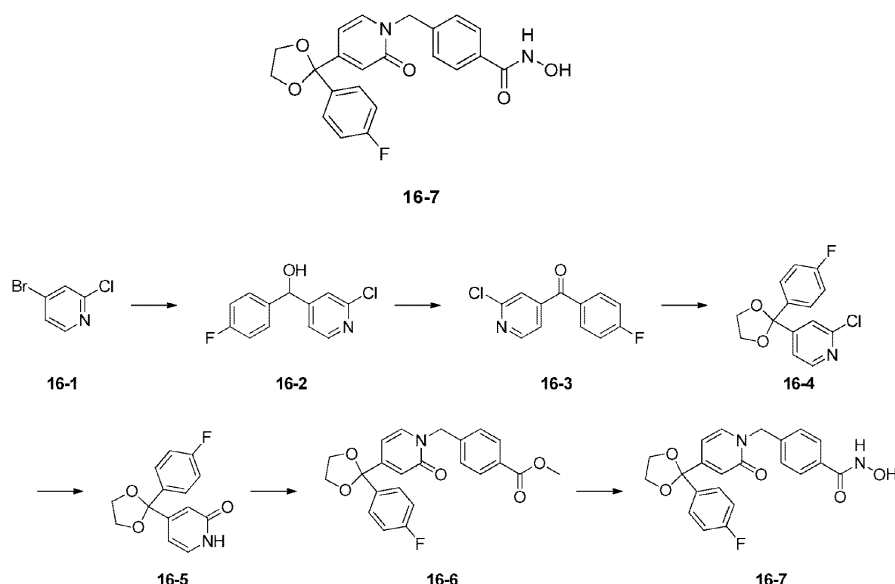
농축 후 화합물 **15-4**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{16}H_{15}ClFNO$ $[M + H]^+$ 291.75, 측정값 292.0.

[0199] 제 4 단계: 질소 가스 보호 하에, 물(5.00mL)과 1,4-디옥산(10.00mL)의 혼합용액에 화합물 **15-4** (1.00 g, 3.43mmol, 1.00eq), 수산화칼륨(384.64mg, 6.86mmol, 2.00eq), 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라트 (627.74mg, 686.00 μ mol, 0.20eq)과 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐(291.10mg, 686.00 μ mol, 0.20eq)을 첨가하고, 혼합물을 90° C까지 가열하여, 세 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물(50mL)을 넣고, 에틸아세테이트(20mL X3)를 넣어 추출하며, 합병 후의 유기층은 포화식염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하고, 컬럼으로 정제(실리카겔 컬럼, 석유 에테르/에틸아세테이트 = 10/1 내지 2/1, 디클로로메탄/메탄올 = 20/1)한 후 화합물 **15-5**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{16}H_{16}FNO_2$ $[M + H]^+$ 273.30, 측정값 274.1.

[0200] 제 5 단계: 0° C에서 질소 가스 보호 하에, 화합물 **15-5** (150.00mg, 439.08 μ mol, 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드 (5.00mL) 용액에 수소화나트륨(Sodium hydrogen) (17.56mg, 439.08 μ mol, 60%순도, 1.00eq)을 첨가하고, 혼합물을 십 분 동안 교반 후 메틸 4-브로모메틸벤조에이트 (125.72mg, 548.85 μ mol, 1.00eq)를 가하고, 혼합물을 실온으로 승온시키고, 계속하여 삼십 분 동안 교반하였다. 반응계에 포화염화암모늄(2mL)을 첨가하고, 물(15mL)을 넣고, 에틸아세테이트 (10mL X3)로 추출하며, 합병후의 유기층은 포화식염수(15mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하며, 여과농축 후 정제하여 화합물 **15-6**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $C_{25}H_{24}FNO_4$ $[M + H]^+$ 421.46, 측정값 422.2.

[0201] 제 6 단계: 화합물 **15-6** (145.00mg, 292.44 μ mol, 1.00eq)의 메탄올 (10.00mL) 용액에 히드록실아민 수용액 (2.00mL, 50% 수용액)과 수산화나트륨(35.09mg, 877.32 μ mol, 3.00eq)을 첨가하고, 실온에서 한 시간 동안 교반하고 혼합물을 농축 후 분취용 HPLC(0.225%FA)로 분리 후 화합물 **15-7**을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.71 - 3.53 (m, 2H), 2.34 - 2.07 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 4H). **MS ESI** 계산값 $C_{24}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 422.45, 측정값 423.4.

[0202] 실시예 16



[0203] 제 1 단계: -78° C의 질소 가스 보호 하에서, 화합물 **16-1** (38.76 g, 201.43mmol, 1.00eq)의 톨루엔(250.00mL) 용액에 천천히 n-부틸리튬 (2.5 M, 88.63mL, 1.10eq)을 드롭하고, 삼십분 동안 교반 후 반응계에 천천히 p-플루오로벤즈알데히드(25.00 g, 201.43mmol, 21.19mL, 1.00eq)를 드롭하고, 30분 내에 반응계를 천천히 실온으로 승온시켜, 반응계에 포화염화암모늄 (100mL) 용액을 첨가하며, 다시 물(200mL)을 넣고, 에틸아세테이트 (150mL X3)로 추출하며, 유기층을 합병하고, 포화식염수(150mL)로 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하고, 컬럼(실리카겔 컬럼, 석유에테르 : 에틸아세테이트 = 5:1)으로 분리 정제하여 화합물 **16-2**를

수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 237.66, 측정값 238.2.

[0205] 제 2 단계: 0°C 에서, 화합물 **16-2** (23.00 g, 96.78mmol, 1.00eq)의 디클로로메탄(230.00mL)에 데스마틴 산화제(Dess-Martin periodinane)(45.15 g, 106.46mmol, 32.96mL, 1.10eq)을 첨가하고, 반응계를 25°C 로 승온시키고, 두 시간 동안 교반하였다. 혼합물계를 여과하고, 여과 후의 여액을 농축하며, 실리카겔 컬럼(석유에테르 : 에틸아세테이트 = 5:1) 크로마토그래피 정제 후 화합물 **16-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClFNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 235.64, 측정값 236.2.

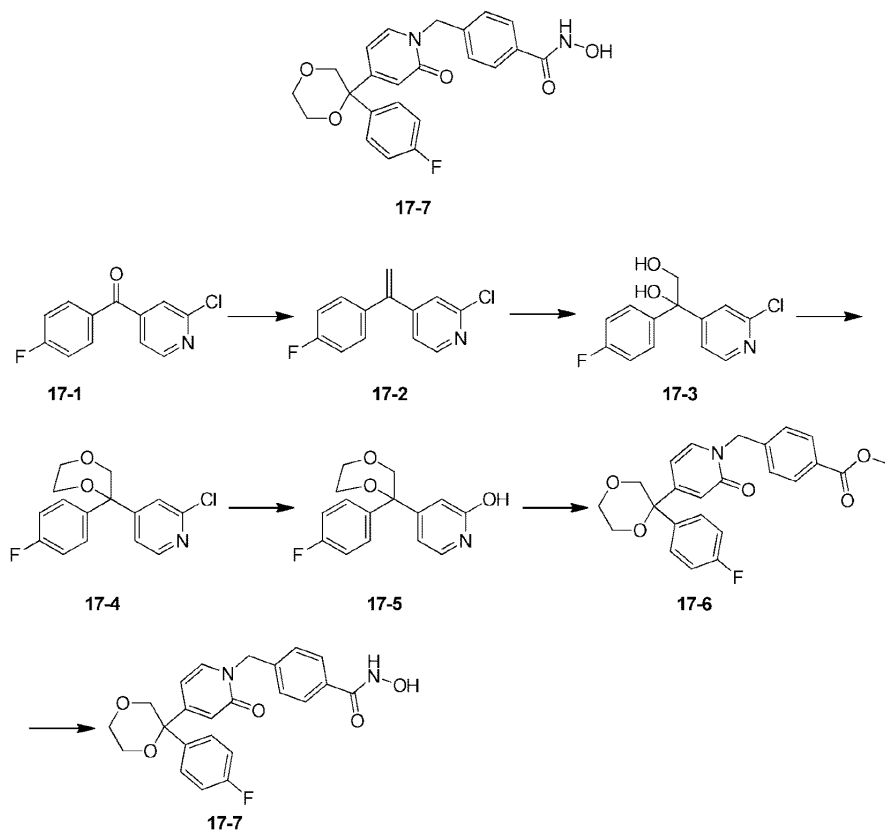
[0206] 제 3 단계: 화합물 **16-3** (3.00 g, 12.73mmol, 1.00eq)의 톨루엔(100.00mL) 용액에 파라톨루엔설폰산(p-toluenesulfonic acid)(7.27 g, 38.19mmol, 3.00eq)과 에틸렌글리콜(1.58 g, 25.46mmol, 1.42mL, 2.00eq)을 첨가하고, 반응계를 110°C 까지 가열시키고, 5시간 동안 교반하였다. 혼합물은 농축시킨 후 컬럼으로 정제(석유에테르 : 에틸아세테이트 = 10:1 내지 5:1)한 후 화합물 **16-4**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 279.69, 측정값 280.0.

[0207] 제 4 단계: 화합물 **16-4** (100.00mg, 336.09 μmol , 1.00eq)의 1,4-디옥산 (5.00mL)혼합물에, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(61.55mg, 67.22 μmol , 0.20eq), 수산화칼륨 (40.12mg, 715.08 μmol , 2.00eq)과 2-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필비페닐(28.54mg, 67.22 μmol , 0.20eq)을 첨가하고, 시스템을 90°C 까지 가열시키고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물(10mL)을 넣고, 에틸아세테이트(10mL X3)로 추출하여, 유기층을 합병하고, 포화식염수(10mL)로 세척하며, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축하고, 정제 후 화합물 **16-5**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.25, 측정값 262.2.

[0208] 제 5 단계: 0°C 에서 질소 가스 보호 하에, 화합물 **16-5** (80.00mg, 281.72 μmol , 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드(10.00mL) 혼합물에 수소화나트륨(22.54mg, 563.44 μmol , 60%순도, 2.00eq)을 첨가하고, 반응계를 십분 동안 교반 후, 메틸 4-브로모메틸벤조에이트(129.07mg, 563.44 μmol , 2.00eq)를 넣고, 계속하여 삼십분 동안 교반하였다. 혼합물은 물(5mL)로 켄칭시키고, 에틸아세테이트 (5mL X3)로 추출하며, 합병후의 유기층은 물 (10mL), 포화식염수(10mL)로 세척하여, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축 후 정제하여 화합물 **16-6**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.41, 측정값 410.3.

[0209] 제 6 단계: 화합물 **16-6** (70.00mg, 141.91 μmol , 1.00eq)의 메탄올(5.00mL) 용액에 히드록실아민 수용액 (1.00mL, 50%순도)과 수산화나트륨(17.03mg, 425.73 μmol , 3.00eq)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 후 분취용 HPLC(0.225%FA)로 분리 정제한 뒤에 화합물 **16-7**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.99 (m, 4H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 410.40, 측정값 411.1.

[0210] 실시예 17



[0211]

[0212]

제 1 단계: N₂ 보호 하에, 메틸트리페닐포스포늄요오다이드(2.83 g, 7.01mmol, 1.10eq)와 t-BuOK (1 M, 7.01mL, 1.10eq)의 THF (20.00mL) 용액을 가열하여 1시간 동안 환류시켰다. 이어서 이 현탁액을 0℃로 냉각시키고 화합물 17-1(1.50 g, 6.37mmol, 1.00eq)을 첨가하여서 얻은 반응액을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 H₂O (100mL)에 붓고, EtOAc (50mL X3)로 추출하며, 합병된 추출 층을 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후에, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1)로 분리정제 후 화합물 17-2를 수득하였다. MS ESI 계산값 C₁₃H₉ClFN [M + H]⁺ 234, 측정값 234.

[0213]

제 2 단계: 화합물 17-2 (800.00mg, 3.42mmol, 1.00eq)과 OsO₄ (869.47mg, 3.42mmol, 177.44 μL, 1.00eq)의 THF (10.00mL) 및 H₂O (2.00mL) 용액을 20℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응액을 2M Na₂SO₃수용액 (80mL)으로 진탕하여 세척하고, EtOAc (30mL X3)로 추출하며, 합병된 추출 층을 식염수(50mL)로 진탕하여 세척하고, 무수 Na₂SO₄으로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하여 화합물 17-3을 수득하였다. MS ESI 계산값 C₁₃H₁₁ClFNO₂ [M + H]⁺ 268, 측정값 268.

[0214]

제 3 단계: 화합물 17-3 (800.00mg, 2.99mmol, 1.00eq), 1,2-디브로모에탄(561.45mg, 2.99mmol, 225.48 μL, 1.00eq)과 t-BuOK (503.03mg, 4.49mmol, 1.50eq)의 DMSO (10.00mL)를 70℃까지 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 반응액을 H₂O (100mL)에 붓고, EtOAc/MeOH (10/1, 50mL X3)로 추출하며, 합병된 추출 층은 식염수(80mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 2/1)로 분리 정제하여 바로 화합물 17-4을 수득하였다. MS ESI 계산값 C₁₅H₁₃ClFNO₂ [M + H]⁺ 294, 측정값 294.

[0215]

제 4 단계: N₂ 보호 하에, 화합물 17-4 (180.00mg, 612.83 μmol, 1.00eq), t-BuXPhOS(26.02mg, 61.28 μmol, 0.10eq), Pd₂(dba)₃ (56.12mg, 61.28 μmol, 0.10eq)와 KOH (68.77mg, 1.23mmol, 2.00eq)의 디옥산(10.00mL) 및 H₂O (2.00mL) 용액을 100℃까지 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 H₂O (80mL)에 붓고, 2M HCl로 pH = 6이 되게끔 조정하고, EtOAc (30mL X3)로 추출하며, 합병된 추출 층은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척하며, 그

뒤에 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 3/1)로 분리 정제하여 화합물 **17-5**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 276, 측정값 276.

[0216]

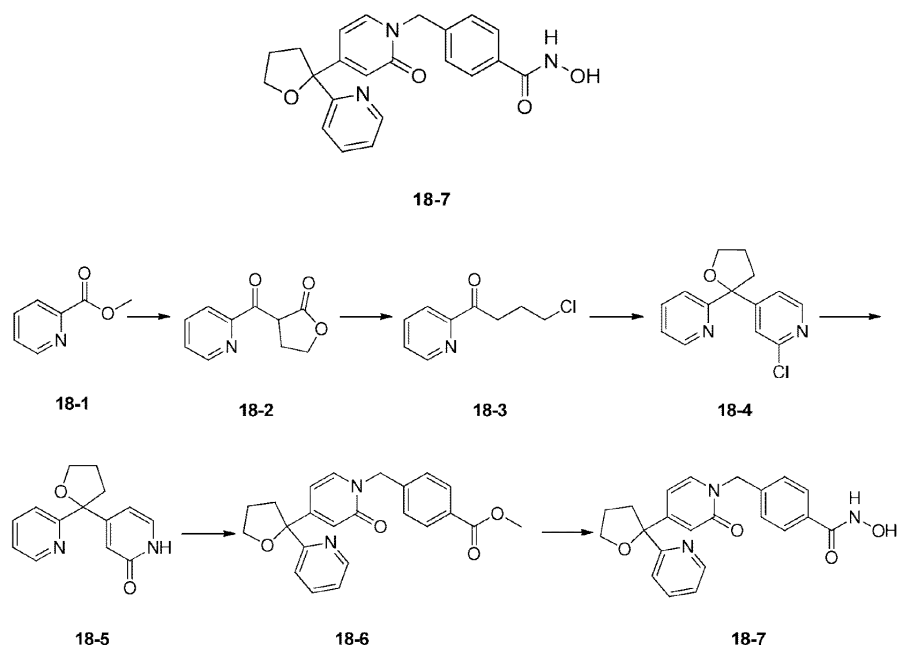
제 5 단계: N_2 보호 하에, 0°C 에서 화합물 **17-5** (90.00mg, 326.95 μmol , 1.00eq)의 DMF (5.00mL) 용액에 NaH (15.69mg, 392.34 μmol , 순도60%, 1.20eq)를 첨가하고 이 온도에서 계속하여 20분 동안 교반하였다. 이어서 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트 (74.89mg, 326.95 μmol , 1.00eq)를 상기 현탁액에 첨가하여, 얻은 반응액을 15°C 로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (50mL)에 붓고, EtOAc (20mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출 층은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하며, 감압 농축하였다. 얻은 고체는 분취용 TLC (PE/EtOAc = 1/2)로 분리 정제하여 바로 화합물 **17-6**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 424, 측정값 424.

[0217]

제 6 단계: 0°C 에서 화합물 **17-6** (100.00mg, 236.17 μmol , 1.00eq)의 DCM (1.00mL) 및 MeOH (2.00mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.00mL, 50%수용액)와 NaOH 수용액 (2 M, 1.00mL)을 드롭하였다. 드롭 완료 후 반응액을 0°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 감압농축 후 대부분의 용매를 제거하였다. 남은 용액은 0°C 까지 냉각시키고 2 M HCl로 pH = 8이 되게끔 조정하고, 여과하며 H_2O (5mL X 3)로 반복하여 세척하고, 마지막에 진공 건조하여 바로 화합물 **17-7**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (brs, 1 H), 9.04 (brs, 1 H), 7.74 (d, $J=7.28$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.46 (dd, $J=9.03, 5.52$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.19 (t, $J=8.91$ Hz, 2 H), 6.57 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 6.13 (dd, $J=7.15, 1.88$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.11 - 4.24 (m, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.54 - 3.71 (m, 4 H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 425, 측정값 425.

[0218]

실시에 18



[0219]

[0220]

제 1 단계: 0°C 에서, 부티로락톤(3.45 g, 40.11mmol, 3.05mL, 1.10eq)의 톨루엔 (30.00mL) 용액에 수소화나트륨(1.75 g, 43.75mmol, 순도60%, 1.20eq)을 첨가하고, 0°C 에서 화합물 **18-1**(5.00 g, 36.46mmol, 4.39mL, 1.00eq)의 톨루엔(10.00mL) 용액을 가하며, 20°C 에서 반응은 12시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액과 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축하여 화합물 **18-2**를 수득하여 직접 다음 단계 반응에 사용하였다.

[0221]

제 2 단계: 화합물 **18-2** (3.22 g, 16.84mmol, 1.00eq), 36% 염산 (10.20 g, 100.71mmol, 10.00mL, 5.98eq)이 담긴 혼합물을 80°C 까지 승온시키고, 반응은 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 0°C 의 포화탄산칼륨 수용액에 부어넣고, 물을 첨가하여, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층은 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축하여, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **18-3**을 수득하고 직접 다음 단계 반응에 사

용하였다.

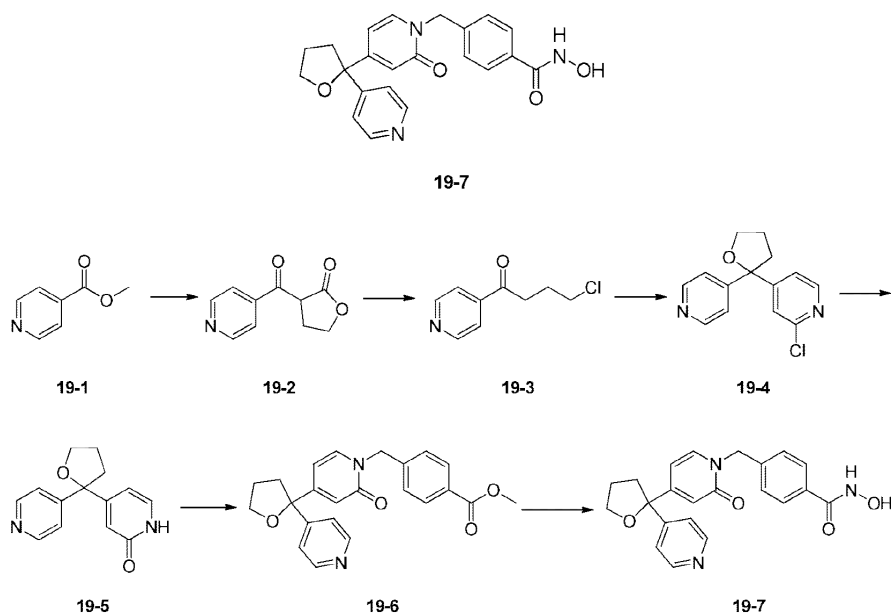
[0222] 제 3 단계: -68℃에서, 2-클로로-4-요오도-피리딘(730.20mg, 3.05mmol, 1.00eq)의 톨루엔(5.00mL) 용액에 n-부틸리튬 n-헥산용액(2.5 M, 1.34mL, 1.10eq)을 드롭하고, 이어서 화합물 **18-3** (560.00mg, 3.05mmol, 1.00eq)의 톨루엔(1.00mL) 용액을 첨가하여, 반응을 점차적으로 20℃까지 승온시키고, 반응을 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액, 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 유기층은 포화식염수로 세척하여, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축하여, 실리카겔컬럼으로 정제하여 화합물 **18-4**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{14}H_{13}ClN_2O$ [M + H]⁺ 261.0, 측정값 261.0.

[0223] 제 4 단계: 화합물 **18-4** (750.00mg, 2.88mmol, 1.00eq)의 디옥산(5.00mL)과 물(1.00mL) 용액에, 수산화칼륨(322.82mg, 5.75mmol, 2.00eq), 트리스(디엔질리텐아세톤)디팔라튬(263.42mg, 287.66 μmol, 0.10eq), 2-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(122.15mg, 287.66 μmol, 0.10eq)을 첨가하고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄, 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 농축 후 실리카겔컬럼으로 정제하여 화합물 **18-5**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{14}H_{14}N_2O_2$ [M + H]⁺ 243, 측정값 243.

[0224] 제 5 단계: 0℃에서, 화합물 **18-5** (163.00mg, 672.80 μmol, 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드(2.00mL)의 용액에 수소화나트륨(32.29mg, 807.36 μmol, 60%순도, 1.20eq)을 첨가하고, 이어서 반응계에 메틸 4-브로모메틸벤조에이트 (154.12mg, 672.80 μmol, 1.00eq)의 N,N-디메틸포름아미드(1.00mL) 용액을 넣어주고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액과 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하여 화합물 **18-6**을 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{23}H_{22}N_2O_4$ [M + H]⁺ 391.0, 측정값 391.0.

[0225] 제 6 단계: 화합물 **18-6** (220.00mg, 563.48 μmol, 1.00eq)의 메탄올(2.00mL) 용액에 수산화나트륨(22.54mg, 563.48 μmol, 1.00eq), 히드록실아민 수용액 (1.00mL, 50%수용액)을 첨가하고, 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축한 후, 역상 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 **18-7**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.53 (dd, J=0.8, 4.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.27 (ddd, J=1.1, 4.9, 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=2.0, 7.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.17 - 3.96 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.38 (td, J=7.6, 12.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.80 (m, 2H). MS ESI 계산값 $C_{22}H_{21}N_3O_4$ [M + H]⁺ 392, 측정값 392.

[0226] 실시예 19



[0227]

[0228] 제 1 단계: 0℃에서, 1,4-부티로락톤 (1.00 g, 11.62mmol, 884.96 μL, 1.00eq)의 테트라히드로푸란 (5.00mL) 용액에 수산화나트륨 (1.06 g, 26.38mmol, 순도60%, 2.27eq)을 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 0℃

에서 화합물 **19-1** (2.39 g, 17.43mmol, 2.06mL, 1.50eq) 의 테트라히드로푸란 (2.00mL) 용액을 첨가하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액, 물, 에틸아세테이트를 첨가하였다. 수상을 농축하고 건조시켜 아세톤을 첨가하고, 교반하여 여과하며, 모액은 농축하고 건조시켜 화합물 **19-2**를 수득하였고 직접 다음 단계 반응에 사용하였다.

[0229] 제 2 단계: 화합물 **19-2** (1.50 g, 7.85mmol, 1.00eq), 36%염산 (15.30 g, 151.11mmol, 15.00mL, 19.26eq) 이 담긴 혼합물을 80℃까지 승온시키고, 반응은 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 0° C의 빙수에 부어넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 유기층은 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하며, 농축하고, 실리카겔컬럼으로 정제하여 화합물 **19-3**을 수득하였고 직접 다음 단계 반응에 사용하였다.

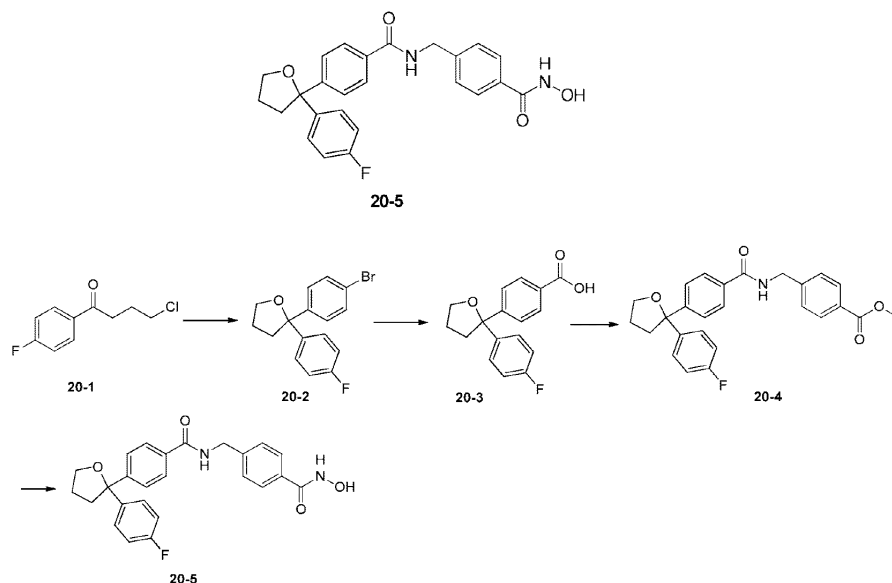
[0230] 제 3 단계: -68℃에서, 2-클로로-4-요오도피리딘 (782.97mg, 3.27mmol, 1.00eq) 의 톨루엔 (5.00mL) 용액에 n-부틸리튬 n-헥산용액 (2.5 M, 1.44mL, 1.10eq) 을 드롭하고, 여기서 화합물 **19-3** (600.00mg, 3.27mmol, 1.00eq) 의 톨루엔 (1.00mL) 용액을 첨가하며, 반응은 점차적으로 20℃까지 승온시키고, 반응은 12시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액, 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 유기층은 포화식염수로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하고, 실리카겔컬럼으로 정제하여 화합물 **19-4**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{14}H_{13}ClN_2O$ [M + H]⁺ 261.0, 측정값 261.0.

[0231] 제 4 단계: 화합물 **19-4** (513.00mg, 1.97mmol, 1.00eq) 의 디옥산 (5.00mL) 과 물 (1.00mL) 용액에, 수산화칼륨 (221.07mg, 3.94mmol, 2.00eq), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (180.40mg, 197.00 μmol, 0.10eq) 과 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (83.65mg, 197.00 μmol, 0.10eq) 을 첨가하고, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여, 농축하였다. 농축 후 실리카겔컬럼으로 정제하여 화합물 **19-5**를 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{14}H_{14}N_2O_2$ [M + H]⁺ 243, 측정값 243.

[0232] 제 5 단계: 0℃에서, **19-5** (240.00mg, 990.63 μmol, 1.00eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (5.00mL) 의 용액에 수산화나트륨 (47.55mg, 1.19mmol, 순도60%, 1.20eq) 을 첨가하고, 이어서 반응계에 메틸 4-브로모메틸벤조에이트 (226.92mg, 990.63 μmol, 1.00eq) 의 N,N-디메틸포름아미드 (1.00mL) 용액을 가하고, 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액과 물을 넣고, 에틸아세테이트로 추출하며, 포화식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축 후 크로마토그래피 플레이트로 정제하여 화합물 **19-6**을 수득하였다. MS ESI 계산값 $C_{23}H_{22}N_2O_4$ [M + H]⁺ 391.1, 측정값 391.1

[0233] 제 6 단계: 화합물 **19-6** (66.00mg, 169.04 μmol, 1.00eq) 의 메탄올 (5.00mL) 용액에 수산화나트륨 (13.52mg, 338.08 μmol, 2.00eq) 과 히드록실아민 수용액 (1.00mL, 50% 순도) 을 첨가하고, 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축 후, 역상 분취용 컬럼으로 정제하여 화합물 **19-7**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.51 (d, J=6.1 Hz, 2H), 8.45 (brs, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=1.9, 7.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 2H). MS ESI 계산값 $C_{22}H_{21}N_3O_4$ [M + H]⁺ 392, 측정값 392.

[0234] 실시예 20



[0235]

[0236] 제 1 단계: N_2 보호 하에, -70°C 에서 1-브로모-4-아이오도벤젠(15.00 g, 53.02mmol, 1.00eq)의 THF (150.00mL) 용액에 n-BuLi (2.5 M, 23.33mL, 1.10eq)를 드롭하고, 드롭완료 후, 계속하여 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 화합물 20-1 (10.64 g, 53.02mmol, 8.72mL, 1.00eq)을 상기 황색 현탁액에 드롭하고, 드롭 완료 후, 반응계를 점차적으로 20°C 까지 승온시키고 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 물을 넣고 (300mL) 웅칭시키며, EtOAc (100mL X3)로 추출하고, 합병된 추출액은 식염수(100mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하며, 감압 농축하여 화합물 20-2을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.50 (m, 6H), 6.90-7.00 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H).

[0237] 제 2 단계: N_2 보호 하에, -70°C 에서 화합물 20-2 (1.00 g, 3.11mmol, 1.00eq)의 THF (15.00mL) 용액에 n-BuLi (2.5 M, 1.24mL, 1.00eq)을 드롭하고, 드롭완료 후, 계속하여 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 드라이아이스 (약 5 g)를 상기 반응계에 넣어주면서 점차적으로 20°C 까지 승온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 이 반응액을 H_2O (30mL)에 붓고, 2 M KOH로 pH = 9가 되게끔 조정하며, EtOAc (10mL X2)로 추출하였다. 이어서 수상은 2 M HCl로 pH = 5가 되게끔 조정하고, EtOAc (20mL X3)로 추출하였다. 이 추출액은 식염수 (30mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하여 화합물 20-3을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 1.75-1.90(m, 2H).

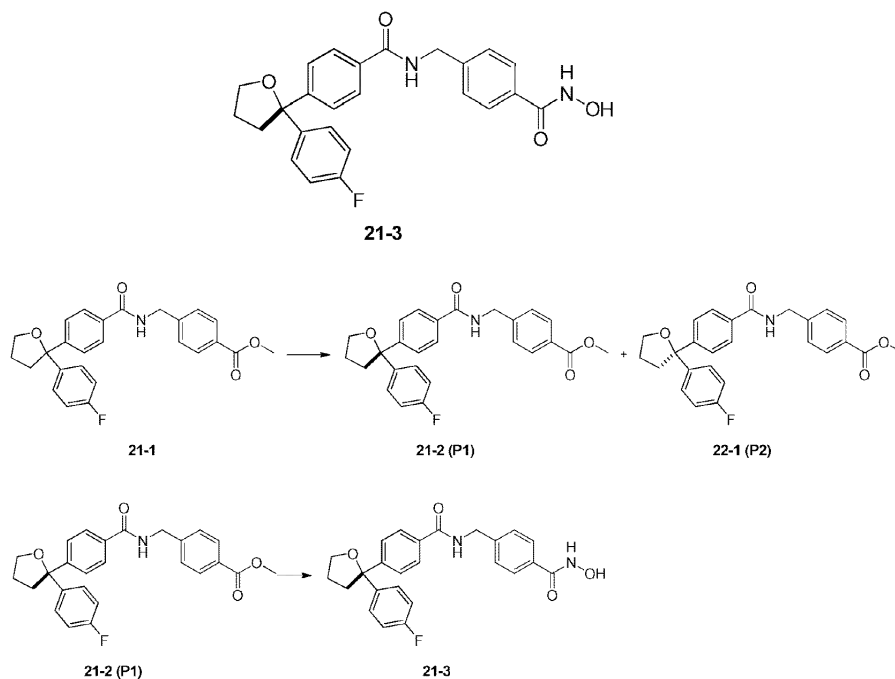
[0238] 제 3 단계: 화합물 20-3(100.00mg, 349.28 μmol , 1.00eq), HATU (159.37mg, 419.14 μmol , 1.20eq)와 DIEA (67.71mg, 523.92 μmol , 91.50 μL , 1.50eq)의 MeCN (10.00mL) 용액을 20°C 에서 30 분 동안 교반하였고, 이어서 4-(아미노메틸)벤조산메틸(70.43mg, 349.28 μmol , 1.00eq, HCl염)을 상기 용액에 첨가하고 20°C 에서 계속하여 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응액을 농축하고, 잔류물은 H_2O (3mL)로 슬러리화하고, 여과한 후, 진공 건조시켜 바로 화합물 20-4를 수득하였고, 또한 직접 다음 단계 반응에 사용하였다. MS ESI 계산값 $C_{26}H_{24}FNO_4$ $[M + H]^+$ 434, 측정값 434.

[0239] 제 4 단계: 20°C 에서 화합물 20-4(150.00mg, 346.04 μmol , 1.00eq)의 DCM (4.00mL)和MeOH (2.00mL) 용액에 순차적으로 $NH_2OH \cdot H_2O$ (3.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 1.50mL) 수용액을 드롭하였다. 드롭 완료 후, 반응액을 가열하여 6시간 동안 환류시켰다. 이어서 직접 분취용 HPLC (0.1% TFA)로 분리 정제하여 바로 화합물 20-5를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.15(brs, 1H), 8.95-9.05(m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H). MS

ESI 계산값 $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 435, 측정값 435.

[0240]

실시예 21



[0241]

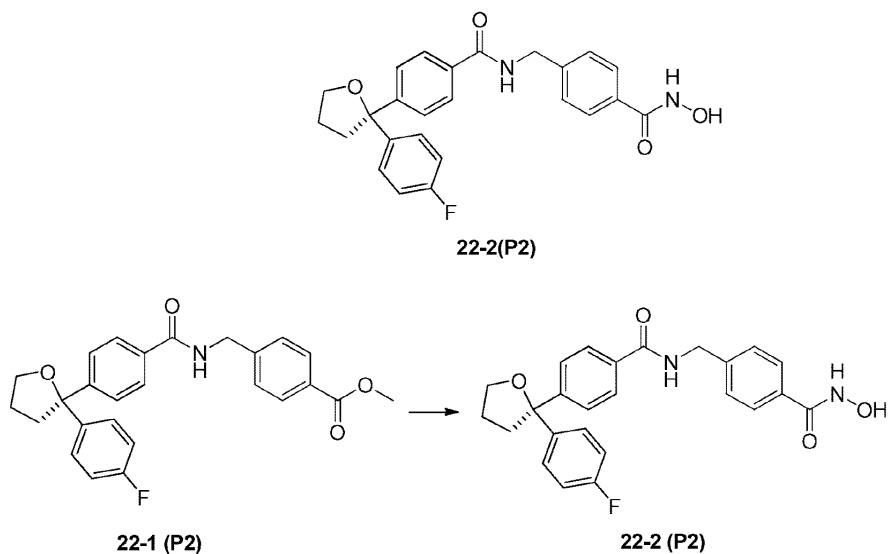
[0242]

제 1 단계: 화합물 **21-1** (1g, 2.31mmol) 을 분취용 SFC로 분리 (키랄분리컬럼 모델번호 : OJ(250mm X 30mm, 5um) , 용리액 : A: 초임계유체 CO_2 B: 0.1% NH_3H_2O MeOH, 5.5분 동안에 B 상을 5%에서 40%로 높여주고 또한 40%B 상은 3분 동안 용출되게끔 유지하고, 최종적으로 5% B 상을 1.5분 동안 유지, 유속 60mL/min) 하여, 두 가지 이성질체 **21-2(P1)**와 **22-1(P2)**를 수득하였고, 보존 시간은 각각 6.474 min, 7.256 min이다.

[0243]

제 2 단계: 0℃에서 화합물 **21-2(P1)**(450.00mg, 1.04mmol, 1.00eq)의 DCM (4.00mL)과 MeOH (4.00mL) 용액에 순차적으로 $NH_2OH \cdot H_2O$ (4.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 4.00mL)를 드롭하고, 드롭 완료 후, 계속하여 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 나머지 용매는 0℃까지 냉각시키고 8 M HCl로 pH = 7 내지 8이 되게끔 조정하고, 석출된 고체를 여과시키고, 필터케이크는 H_2O (5mL X 2)로 세척하고, 이어서 감압 건조하여 바로 화합물 **21-3**을 수득하였다. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.05 (m, 4H), 6.95-7.05 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H). MS ESI 계산값 $C_{25}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$ 435, 측정값 435.

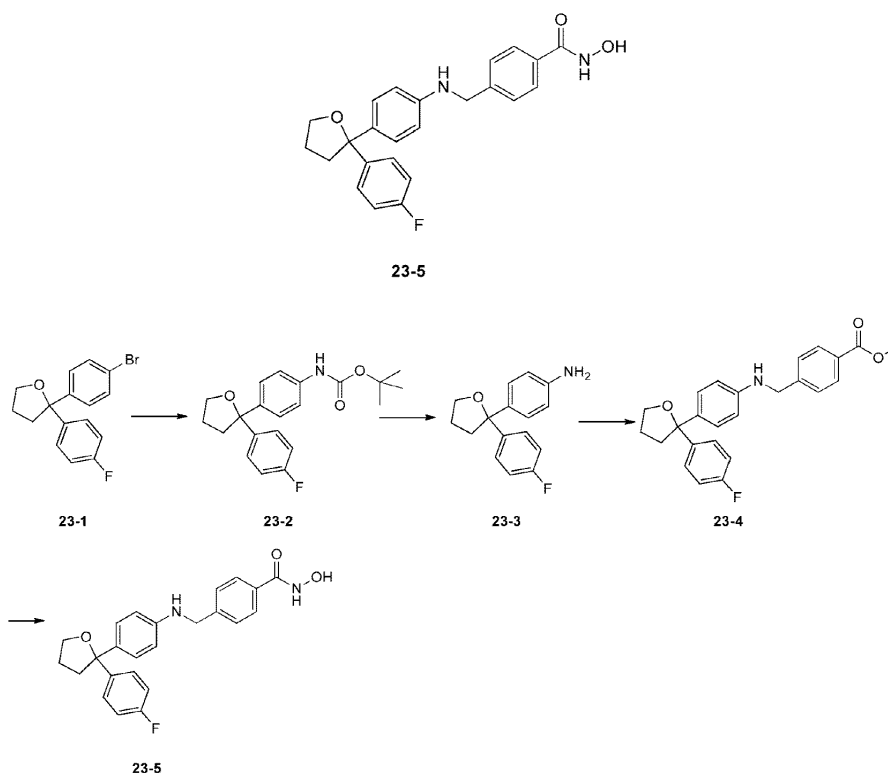
[0244] 실시예 22



[0245]

[0246] 제 1 단계: 0℃에서 화합물 **22-1(P2)** (450.00mg, 1.04mmol, 1.00eq)의 DCM (4.00mL)과 MeOH (4.00mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 4.00mL)를 드롭하고, 드롭 완료 후, 계속하여 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여 용매는 0℃까지 냉각시키고 8 M HCl로 pH = 7 내지 8이 되게끔 조정한 후, 처리하여 바로 화합물 **22-2(P2)**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.05 (m, 4H), 6.95-7.05 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H). MS ESI 계산값 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435, 측정값 435.

[0247] 실시예 23



[0248]

[0249] 제 1 단계: 화합물 **23-1**(1.00 g, 3.11mmol, 1.00eq), tert-부톡시카르보닐아민(546.50mg, 4.67mmol, 1.50eq),

Xantphos (179.95mg, 311.00 μmol , 0.10eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (142.39mg, 155.50 μmol , 0.05eq)와 Cs_2CO_3 (1.52 g, 4.67mmol, 1.50eq)의 DMF (15.00mL) 용액을 N_2 보호 하에 100℃까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (100mL)에 부어넣고, EtOAc (50mL X 3)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(80mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 생성물은 실리카겔컬럼크로마토그래피(PE/EtOAc = 9/1)를 통과하여 바로 화합물 **23-2**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 358, 측정값 358.

[0250]

제 2 단계: 在 25℃에서 화합물 **23-2**(250.00mg, 699.46 μmol , 1.00eq)의 DCM (5.00mL) 용액에 TFA (2.00mL)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 그 뒤에 감압 농축하여 바로 화합물 **23-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}[\text{M} + \text{H}]^+$ 258, 측정값 258.

[0251]

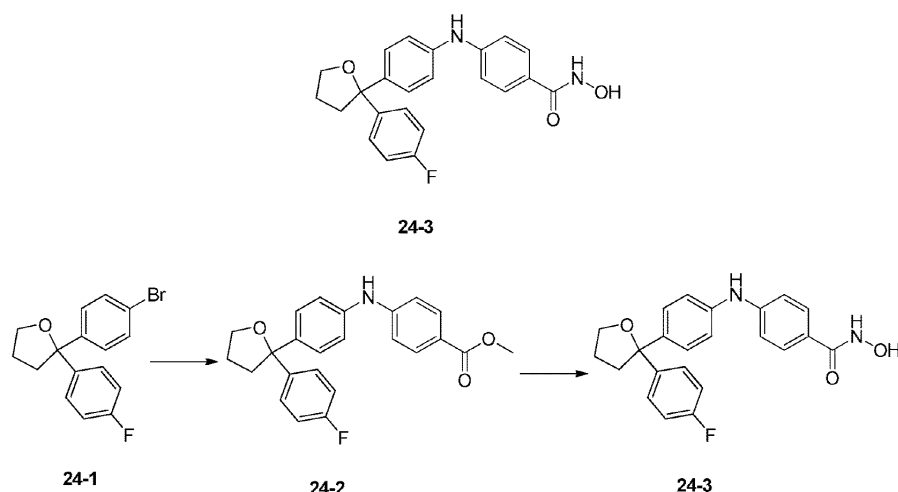
제 3 단계: 화합물 **23-3**(250.00mg, 673.26 μmol , 1.00eq, TFA염), 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트 (154.22mg, 673.26 μmol , 1.00eq)와 K_2CO_3 (139.58mg, 1.01mmol, 1.50eq)의 DMF (5.00mL) 용액을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서 반응액을 H_2O (50mL)에 부어넣고, EtOAc (30mL X 2)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수 (30mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하여 바로 화합물 **23-4**를 수득하였고 직접 다음 단계 반응에 사용하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406, 측정값 406.

[0252]

제 4 단계: 25℃에서 화합물 **23-4**(250.00mg, 616.58 μmol , 1.00eq)의 DCM (4.00mL)과 MeOH (2.00mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.00mL, 50% 수용액)과 NaOH (2 M, 1.50mL) 수용액을 드롭하고, 이어서 반응계를 50℃까지 승온시키고 2 시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여용액은 분취용 HPLC (0.1% NH_4OH)로 분리 정제하여 바로 화합물 **23-5**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04(brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 6.95-7.05 (m, 4H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.70-3.90 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 4H), 1.65-1.90 (m, 2H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406, 측정값 406.

[0253]

실시예 24



[0254]

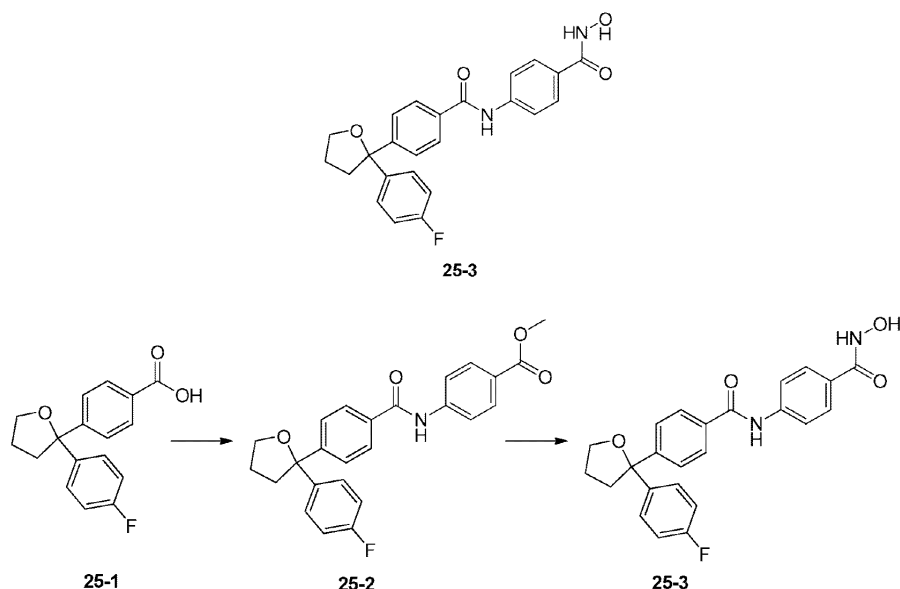
[0255]

제 1 단계: 화합물 **24-1**(300.00mg, 934.06 μmol , 1.00eq), 메틸 4-아미노벤조에이트(141.19mg, 934.06 μmol , 1.00eq), Xantphos (108.09mg, 186.81 μmol , 0.20eq), Cs_2CO_3 (456.50mg, 1.40mmol, 1.50eq)과 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85.53mg, 93.41 μmol , 0.10eq)의 DMF (15.00mL) 용액을 N_2 보호 하에 100℃까지 가열하고 8시간 동안 교반하였다. 반응액을 H_2O (150mL)에 부어넣고, EtOAc (80mL X 2)로 추출하며, 합병된 추출액은 식염수(50mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 얻은 생성물은 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리정제(PE/EtOAc = 5/1)하여 바로 화합물 **24-2**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392, 측정값 392.

[0256] 제 2 단계: 25℃에서 화합물 **24-2**(250.00mg, 638.67 μ mol, 1.00eq)의 DCM (2.00mL)과 MeOH (4.00mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 2.00mL) 수용액을 드롭하였다. 드롭완료 후, 반응액을 20℃에서 계속하여 12시간 동안 교반하였다. 감압농축 후 대부분의 용매를 제거하고, 이어서 DMSO (5mL) 로 용해시키고, 얻은 용액은 분취용 HPLC (0.1% NH_4OH)로 분리 정제하여 바로 화합물 **24-3**을 수득하였다.

[0257] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (brs, 1H), 8.85(brs, 1H), 8.50(brs, 1H), 6.90-7.80 (m, 12H), 3.80-4.00 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H). MS ESI 계산값 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$ [M + H]⁺ 393, 측정값 393.

[0258] 실시예 25

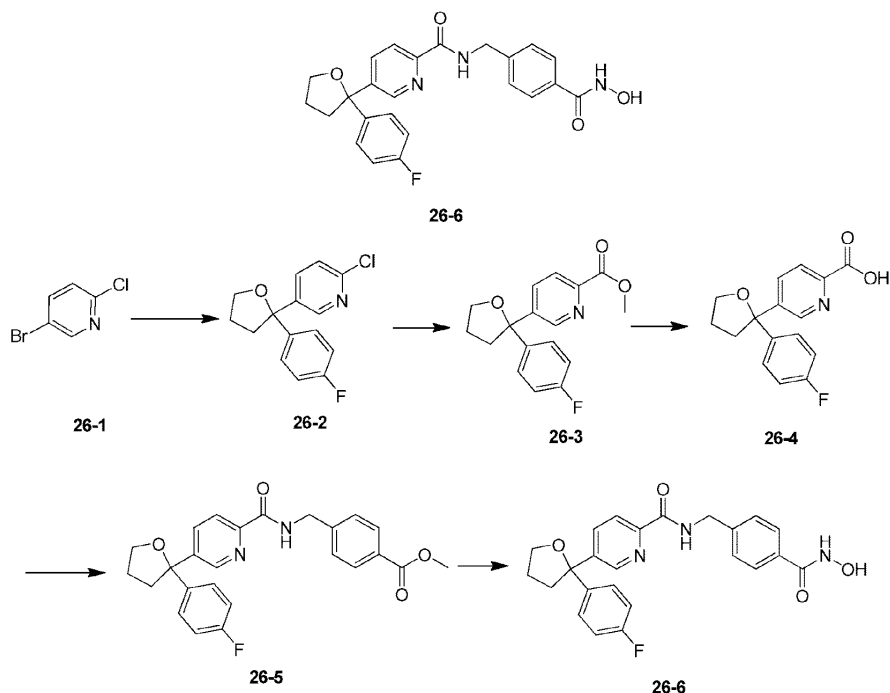


[0259] 제 1 단계: 화합물 **25-1**(800.00mg, 2.79mmol, 1.00eq), HATU (1.59 g, 4.19mmol, 1.50eq) 과 DIEA (722.26mg, 5.59mmol, 976.03 μ L, 2.00eq)의 MeCN (5.00mL)을 20℃에서 20 분 동안 교반하고, 이어서 메틸 4-아미노벤조에이트(422.38mg, 2.79mmol, 1.00eq)를 상기 용액에 첨가하며 이 온도에서 계속하여 12시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 용매를 제거하고, 남은 고체는 EtOAc (80mL)로 용해시키며, 2 M NaOH 수용액(30mL X 2), 식염수 (50mL)로 순차적으로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하며, 감압농축하고 건조시켰다. 얻은 생성물은 실리카겔컬럼크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1)를 통과하여 바로 화합물 **25-2**을 수득하였다. MS ESI 계산값 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$ [M + H]⁺ 420, 측정값 420.

[0261] 제 2 단계: 20℃에서 화합물 **25-2**(1.10 g, 2.62mmol, 1.00eq)의 DCM (10.00mL)과 MeOH (20.00mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 10.00mL) 수용액을 드롭하고, 드롭완료 후, 계속하여 이 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 이어서 DMSO (5mL) 로 용해시키고, 얻은 용액은 분취용 HPLC (0.1% HCl)로 분리 정제하여 바로 화합물 **25-3**을 수득하였다.

[0262] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.14(brs, 1H), 10.39 (brs, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H). MS ESI 계산값 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$ [M + H]⁺ 421, 측정값 421.

[0263] 실시예 26



[0264]

[0265]

제 1 단계: N_2 보호 하에, -70°C 에서 화합물 **26-1**(5.00 g, 25.98mmol, 1.00eq)의 톨루엔(50.00mL) 용액에 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 12.47mL, 1.20eq)를 드롭하고, 드롭완료 후 계속하여 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 4-클로로-1-(4-플루오로페닐)부탄-1-온 (5.21 g, 25.98mmol, 4.27mL, 1.00eq)을 상기 황색 현탁액에 첨가하였다. 또한 반응계를 15°C 까지 승온시키고 계속하여 12시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 H_2O (100mL)에 부어넣고, EtOAc (50mL X3)로 추출하며, 합병된 추출층은 식염수(80mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하며, 감압 농축하였다. 얻은 생성물은 실리카겔컬럼크로마토그래피 ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$)로 분리 정제하여 바로 화합물 **26-2**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClFNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278, 측정값 278.

[0266]

제 2 단계: 화합물 **26-2**(1.00 g, 3.60mmol, 1.00eq), DPPP (148.51mg, 360.00 μmol , 0.10eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (164.86mg, 180.00 μmol , 0.05eq)와 TEA (546.54mg, 5.40mmol, 748.68 μL , 1.50eq)의 DMSO (10.00mL) 및 MeOH (3.00mL) 용액의 혼합물을 80°C 까지 가열하고 CO (50 psi)분위기에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 H_2O (100mL)에 부어넣고, EtOAc (50mL X3)로 추출하며, 합병된 추출 층은 식염수(80mL)로 진탕하여 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하며, 감압 농축하여 바로 화합물 **26-3**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302, 측정값 302.

[0267]

제 3 단계: 화합물 **26-3**(1.00 g, 3.32mmol, 1.00eq)와 NaOH (265.60mg, 6.64mmol, 2.00eq)의 MeOH (10.00mL) 및 H_2O (10.00mL)의 혼합물 용액을 가열하여 환류시키고 2시간 동안 교반하였다. 이어서 감압 농축하여 MeOH를 제거하고, 얻은 수상은 EtOAc (10mL X2)로 추출하고, 이어서 수상은 농 염산으로 pH = 6이 되게끔 조정하였다. 마지막에 감압농축하고 건조시켜 화합물 **26-4**을 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 288, 측정값 288.

[0268]

제 4 단계: **26-4**(900.00mg, 3.13mmol, 1.00eq), HATU (1.79 g, 4.70mmol, 1.50eq)와 DIEA (1.21 g, 9.40mmol, 3.00eq)의 MeCN (15.00mL) 용액을 20°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 메틸 4-(아미노메틸)벤조에이트 (631.71mg, 3.13mmol, 1.00eq, HCl염)를 상기 용액에 첨가하고 계속하여 20°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 감압농축하고 건조시켰다. 또한 물 H_2O (80mL)로 희석하고, 이어서 EtOAc (30mL X3)로 추출하며, 합병된 추출층은 식염수(30mL)로 진탕하여 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하여, 감압 농축하였다. 그 뒤에 실리카겔컬럼크로마토그래피($\text{PE}/\text{EtOAc} = 5/1$ 내지 $3/1$)로 분리 정제하여 바로 **26-5**를 수득하였다. **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435, 측정값 435.

[0269] 제 5 단계: 0℃에서 **26-5** (200.00mg, 460.34 μmol , 1.00eq)의 DCM (2.00mL)과 MeOH (4.00mL) 용액에 순차적으로 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (47.04mg, 460.34 μmol , 2.00mL, 50%수용액)과 NaOH (2 M, 230.17 μL) 수용액을 드롭하고, 드롭 완료 후 계속하여 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 감압 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 이어서 DMSO (5mL) 로 용해시키고, 얻은 용액은 분취용 HPLC (0.05% HCl)로 분리 정제하여 바로 **26-6**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (brs, 1 H), 10.22 (brs, 1 H), 9.35 (t, $J=6.4$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.01 - 8.07 (m, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.15 (t, $J=8.9$ Hz, 2 H), 4.51 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.98 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.89 (qd, $J=7.2, 5.1$ Hz, 2 H). **MS ESI** 계산값 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 436, 측정값 436.

[0270] 실험예 1: 시험관 내 평가

[0271] EnVision[®] 다중플레이트판독기를 이용하여 384 마이크로웰 플레이트 내의 형광신호 강도의 변화를 측정하여 아세틸화된 기질의 탈아세틸화정도를 측정하였고 히스톤탈아세틸화효소 (HDAC)에 대한 화합물의 억제 효과를 화합물 억제제의 반-억제농도의 IC50 값으로 평가 하였다.

[0272] 1. 실험절차와 방법:

[0273] 1.1 화합물의 희석 및 시료 적재

[0274] DMSO로 화합물의 농도가 2mM로 되게끔 희석하여 384 화합물 플레이트에 첨가하고, Bravo 자동화액체취급스테이션으로 3배 희석하고, 10 개 농도 그래디언트(10 gradients)로 하였으며, 두 웰 반복을 진행하며; Echo 초음파액체핸들러(Echo liquid handler)로 384 화합물 플레이트로부터 0.15 μL 의 화합물을 취하여 384 실험 플레이트로 옮겼다.

[0275] 1.2 분석 완충액(Assay buffer)의 구성: 1 \times 분석 완충액은 최종농도가 20mM Hepes, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl_2 , 0.05%BSA, 0.5mM TCEP 의 구성으로 이루어졌다.

[0276] 1.3 1.5 \times 효소 혼합물의 구성:

[0277] 빠르게 히스톤탈아세틸화효소를 1x assay buffer에 넣고, 균일하게 혼합하였다. 1.5 \times 효소 혼합물 20 μL 를 384 웰 실험플레이트에 넣고, 원심분리하여 혼합하고, 23℃ 인큐베이터에 넣어 효소와 화합물을 20분 동안 인큐베이션 하였다.

[0278] 1.4 3 \times 기질혼합액의 구성:

[0279] 1 \times assay buffer로 3 \times 기질 용액을 조제하고 균일하게 혼합하였다. 10 μL 를 취하여 384 웰 실험플레이트에 넣고, 원심분리하여 혼합하고, 23℃ 인큐베이터에 넣어 90분 동안 인큐베이션 하면서 반응시켰다.

[0280] 1.5 정지혼합액의 준비:

[0281] 1 \times assay buffer로 트립신과 양성화합물 (Vorinostat, 보리노탯) 의 정지혼합액을 조제하고 균일하게 혼합하였다. 30 μL 를 취하여 384 웰 실험플레이트에 넣어 반응을 정지시키고, 원심분리하여 혼합하고, 23℃ 인큐베이터에 넣어 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0282] 1.6 수치 읽기:

[0283] 반응 정지 60분 후, Envision 다중 플레이트 판독기에 384 웰 실험플레이트를 놓고 형광값을 읽었다.

[0284] 1.7 데이터분석: XLfit5 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하고 화합물의 IC50값을 계산하였다.

표 1

본 발명 화합물의 시험관내 선별 실험결과

실시예에서 얻은 화합물	HDAC 6 IC50(nM)	HDAC 1 IC50(nM)
실시예 1	A	D
실시예 2	A	D
실시예 3	A	C
실시예 4	A	C
실시예 5	A	C
실시예 6	A	C
실시예 7	A	D
실시예 8	A	D
실시예 9	C	D
실시예 10	B	D
실시예 11	A	C
실시예 12	A	C
실시예 13	A	C
실시예 14	A	C

[0285]

실시예 15	A	C
실시예 16	A	C
실시예 17	A	C
실시예 18	A	C
실시예 19	A	C
실시예 20	A	C
실시예 21	A	C
실시예 22	A	C
실시예 23	B	D
실시예 24	B	D
실시예 25	B	D
실시예 26	A	C

참고 : $A \leq 10\text{nM}$; $10\text{nM} < B \leq 50\text{nM}$; $50\text{nM} < C \leq 200\text{nM}$; $D > 200\text{nM}$;

결론: 본 발명의 화합물은 HDAC6에 대하여 유의한 억제작용을 가지며, 반면에 HDAC1에 대하여 약하게 억제하여, 높은 선택성의 특징을 구비하고 있다.

실험예 2: 화합물 약동학 평가

실험목적: 수컷 비글견 체내에서의 시험화합물의 약동학

실험재료:

비글견 (수컷, 6 내지 15 키로그램, 6개월 내지 4년령, Marshall Bioresources, 베이징, 중국)

실험조작:

표준 방안에 따라 시험 화합물을 경구 투여 후의 비글견의 약동학 특징을 테스트하고, 실험에서 후보 화합물을 균질현탁액으로 조제하여, 비글견에 단일 경구 투여하였다. 경구 투여 용매는 일정 비율의 폴리에틸렌글리콜-폴리옥시에틸렌캐스터오일 수용액이다. 24시간 내의 전혈 샘플을 수집하고, 3000g으로 10분 동안 원심 분리하여 상청액을 분리하여 혈장 샘플을 얻었으며, 30 μL 의 혈장 샘플을 300 μL 의 내부 표준을 포함한 아세토니트릴 용액에 넣어 단백질을 침전시키고, 불택성 및 원심 분리하여 30 μL 의 상청액을 취하고 동일한 배수의 체적의 물을 넣어 다시 불택성 및 원심 분리하여 상청액을 취하여 샘플링하며, LC-MS/MS 분석 방법으로 혈중 약물 농도를 정량 분석하고, 혈중 최고 농도, 혈중 최고 농도 도달시간, 반감기, 혈중농도-시간곡선하 면적 등과 같은 약동학 파라미터를 계산하였다.

실험결과는 하기 표2와 같다:

표 2

약동학 시험 결과

샘플(각 실시예에서 얻은 화합물)	클리어런스 (mL/min/kg)	반감기 $T_{1/2}$ (h)	농도 적분 AUC (nM.hr)	생물이용도 F (%)
실시예 26	16.0	2.14	13340	53.1

[0295]

[0296]

결론: 본 발명의 화합물은 아주 우수한 건의 약동학 개별적 또는 부분 지표를 구비하고 있다.

[0297]

실험예 3: Ixazomib와의 병용 투약이 인간 골수종 MM.1S세포 이종 이식 종양 CB-17 SCID 모델에서의 생체 내 효능

[0298]

1. 실험목적:

[0299]

HDAC 억제제는 다양한 암에 널리 사용되며 또한 다양한 약물과 병용하여 약물의 치료 효과를 향상시킬 수 있음으로써, 충분히 확인된 항종양 표적이다. HDAC 억제제는 다양한 암에 널리 사용되며, 다양한 약물과 병용하여 약물의 치료 효과를 높일 수 있다. 예를 들어 HDAC 억제제 panobinostat와 proteasome 억제제인 보르테조미(bortezomib)을 병용하여 사용하면 다발성 골수종의 치료효능을 증가시킬 수 있고 또한 독성을 유의적으로 감소시킬 수 있다.

[0300]

본 실험의 목적은 본 발명의 화합물과 프로테아솜 억제제인 Ixazomib의 병용투약이 인간 골수종 MM.1S 세포 이종 이식 종양 CB-17 SCID 모델에서의 생체내 효능을 평가하는 것이다.

[0301]

2. 실험방법과 절차

[0302]

2.1 세포배양

[0303]

인간 골수종 MM.1S세포를 시험관 내에서 단층 배양하고, RPMI-1640배지(공급업체: Gibco; 카탈로그번호: 22400-089)에 10% 태아 소 혈청을 첨가하고, 37°C에서 5% CO₂인큐베이터 조건에서 배양하였다. 한 주에 두 번 트립신-EDTA을 이용한 통상적인 소화처리로 계대배양을 하였다. 세포의 포화도가 80% 내지 90%일 때 세포를 수집하고 계수하여 접종하였다.

[0304]

2.2 종양세포접종

[0305]

0.2mL 의 5×10^6 개 MM.1S 세포를 각 마우스(베이징 웨이통리화(Beijing vital River)생물과학주식유한회사, 수컷, 6 내지 8 주령)의 우측 배부 (PBS:Matrigel = 1:1) 피하에 접종하였다. 종양의 평균 부피가 100 내지 150 mm³ 도달 시부터 조를 나누어 투약하였다.

[0306]

2.3 피시험물의 준비

표 3

피시험물질의 조제방법

화합물	포장	조제방법	농도 (mg/mL)	저장조 건
용매	--	2.5mL 디메틸설폭시드를 50.0mL의 용적 플라스크에 넣고, 47.5mL 10% 히드록시프로필-β-시클로 텍스트린을 첨가 후 블텍스하여 투명한 용액이 되게끔 한다.	--	4℃
실시예 26, 30mg/kg	3501.04mg/vial	53.38mg의 실시예26 화합물을 칭량하여 갈색 병에 넣고, 875 μL의 디메틸설폭시드를 첨가하여, 블텍스하여 균질화시켜 혼합한 후, 다시 16.625mL의 10% 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 첨가 후 블텍스 및 초음파로 균질한 투명 용액이 되게끔 한다.	3.0	4℃
Ixazomib, 4mg/kg	100.80 mg/vial	2.83mg의 Ixazomib을 갈색 병에 넣고, 7.001mL 5%의 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 첨가 후 블텍스 및 초음파로 균질한 투명 용액이 되게끔 한다.	0.4	4℃

참고 : 동물에게 약물을 투여하기 전에 가볍게 약물을 충분히 혼합해야 한다.

[0307]

[0308]

2.4 실험동물의 일일 관찰

[0309]

동물의 건강과 사망상황을 매일 모니터링하며, 통상적인 검사에는 종양의 성장과 약물치료가 동물의 일상 행동에 대한 영향, 예하면 행위 활동, 음식 및 물 섭취량(육안검사만), 체중변화(격일에 한 번씩 측정), 외형의 특징 혹은 기타 비정상상황 등이 있다. 각 그룹의 동물의 수량에 기반하여 그룹 내 동물의 사망 수와 부작용을 기록하였다.

[0310]

2.5 종양의 측정 및 실험적 지표

[0311]

실험적 지표는 종양의 성장이 억제되거나 지연되거나 혹은 치료되는지 여부를 조사하는 것이다. 주 3회 버니어 캘리퍼스로 종양의 직경을 측정하였다. 종양부피의 계산공식은: $V = 0.5a \times b^2$, a와 b는 각각 종양의 긴 직경과 짧은 직경을 의미한다.

[0312]

화합물의 종양성장억제율은 TGI(%) 혹은 상대적 종양증식을 T/C(%)로 평가하였다. TGI(%)는 종양성장억제율을 반영한다. TGI(%)의 계산: $TGI(\%) = [(1 - (\text{치료군에서 투약 종료 시 평균 종양 부피} - \text{치료군의 투여 시작 시 평균 종양 부피})) / (\text{용매 대조군에서 치료 종결 시 평균 종양 부피} - \text{용매 대조군에서 치료 시작 시 평균 종양 부피})] \times 100\%$.

- [0313] 상대적종양 증식율 T/C (%) : 계산공식은 하기와 같다: $T/C\% = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 치료군 RTV ; C_{RTV} : 음성대조군 RTV) . 종양 측정 결과를 기준으로 상대적 종양의 부피를 계산하였고 (relative tumor volume, RTV) , 계산공식은 $RTV = V_t / V_0$, 그 중에서 V_0 은 그룹을 나누어 투약 시점(즉 d_0)에서 측정하여 얻은 평균 종양의 부피, V_t 는 어떤 시간대에 측정한 평균 종양의 부피이며, T_{RTV} 와 C_{RTV} 는 같은 날의 데이터를 사용하였다.
- [0314] 실험이 끝난 후 종양의 무게를 측정하며 또한 T/C_{종양}의 백분율을 계산하고, T_{종양}와 C_{종양}는 각각 약물 투여군 및 용매대조군의 종양의 무게를 나타낸다.
- [0315] 3. 통계분석
- [0316] 통계분석에는, 각 그룹의 각 시점에서의 종양 부피의 평균치와 표준오차(SEM)을 포함한다. 치료군은 실험 종료시 투약 후 21일 제에 가장 좋은 치료 효과를 보였으므로 이 데이터를 바탕으로 통계분석을 실시하여 그룹 간의 차이를 평가하였다. 두 그룹간의 비교는 T-test로 분석하고 세 그룹 또는 다 그룹간의 비교는 일원 분산 분석(one-way ANOVA)으로 분석하며 만약 F값에 유의한 차이가 있으면 Games-Howell 방법으로 테스트해야 한다. 만약 F값에 유의한 차이가 없으면 Dunnet (2-sided)로 분석해야 한다. SPSS 17.0으로 모든 데이터를 분석하였다. $p < 0.05$ 는 유의한 차이가 있음을 나타낸다.
- [0317] 4. 실험결과 및 토론
- [0318] 본 실험에서, 우리는 실시예 26 화합물과 Ixazomib의 병용 투약이 인간 골수종 MM.1S 세포 이종 이식 모델에서의 생체 내 효능을 평가하였다. 이 그룹이 상이한 시점에서의 종양의 부피의 데이터는 투약 시작부터 21일째에, 용매대조군의 종양보유마우스의 종양의 부피가 2611mm^3 에 도달하고 피시험물 Ixazomib(4mg/kg)의 단독투약군은 용매대조군과 비교 시 유의한 종양억제 작용($T/C = 34.97\%$, $TGI = 68.65\%$, $p = 0.030$)을 구비하고 있으며, 종양의 체적은 916mm^3 였다. 실시예 26 화합물(30mg/kg)과 Ixazomib(4mg/kg)의 병용 투약 군은 용매대조군과 비교 시 유의한 종양억제작용($T/C = 8.34\%$, $TGI = 96.88\%$, $p = 0.001$)을 구비하고 있으며, 종양의 부피는 218mm^3 였다.
- [0319] 요약하면, 인간 골수종 MM.1S 세포 이종 이식 종양 모델에서 실시예 26 화합물(30mg/kg)과 Ixazomib(4mg/kg) 병용 투약군과 용매대조군 비교 시 종양 억제 효과가 가장 우수하며, 마우스는 양호한 내성을 나타내며 또한 체중의 감소가 보이지 않았다.