

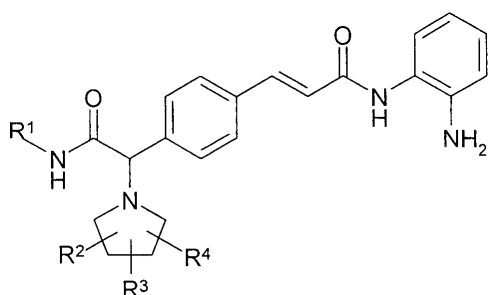
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0132553 (43) 공개일자 2010년12월17일
(51) Int. Cl. <i>C07D 207/12</i> (2006.01) <i>C07D 207/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/40</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7025623 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월06일 심사청구일자 2010년11월15일 (85) 번역문제출일자 2010년11월15일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/055441 (87) 국제공개번호 WO 2009/138338 국제공개일자 2009년11월19일 (30) 우선권주장 08156365.2 2008년05월16일 유럽특허청(EPO)(EP)	(71) 출원인 에프. 호프만-라 로슈 아게 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 (72) 발명자 웁 제이슨 크리스토퍼 중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 칭 톡 로드 레인 618 넘버10-1001 우 시한 중국 210031 난징 루시잉 진마오 가든 빌딩 12 넘 버 2 룸 1101 (74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 신규한 N-(2-아미노-페닐)-아크릴아미드

(57) 요약

본 발명은 하기 식의 화합물,



(I)

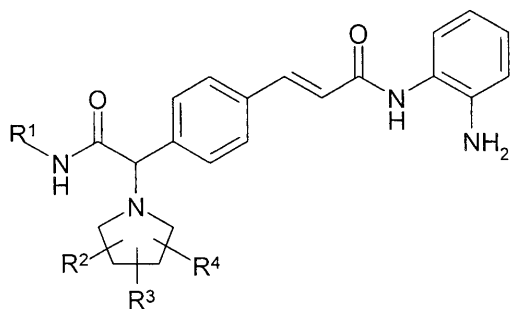
[식 중, R¹ 내지 R⁴ 는 본원에 기재되어 있는 의미를 가짐]

상기 화합물의 제조 방법 뿐만 아니라 상기 화합물을 함유하는 약제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 항증식성 및 분화-유도 활성을 나타내며, 따라서 인간 또는 동물의 암과 같은 질환의 치료에 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식의 화합물 및 그의 약학적 활성 염, 라세미 혼합물, 거울상체, 광학이성체 또는 호변체 형태:



(I)

[식 중,

R^1 은 수소; 저급 알킬; 시클로알킬; 헤테로시클릴; 아릴 또는 헤테로아릴이고,

전술한 모든 기는 미치환되거나 또는 하기에 의해 1 회 또는 수회 치환될 수 있고,

할로젠;

미치환되거나 또는 할로젠에 의해 1 회 또는 수회 치환되는 저급 알킬;

저급 알콕시;

시클로알킬;

시아노;

$-NR^aR^b$;

$-OCF_3$; 또는

$-S(O)_2$ -저급 알킬; 여기서,

R^a/R^b 는 서로 독립적으로 저급 알킬 또는 시클로알킬이거나 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4 내지 6 원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

R^2, R^3, R^4 는 독립적으로 하기로부터 선택되고,

수소;

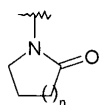
할로젠;

미치환되거나 또는 히드록시에 의해 1 회 치환되는 저급 알킬;

저급 알콕시;

히드록시;

헤테로시클릴;



; 또는

-NRR', 여기서,

R/R' 는 서로 독립적으로 수소; 히드록시에 의해 치환되는 저급 알킬; -C(O)-저급 알킬; 또는 동일한 또는 상이한 저급 알킬이고;

n 은 0, 1 또는 2 이거나; 또는

R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 4 내지 6 원 시클로알킬을 형성할 수 있으며, 하나의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황에 의해 대체될 수 있음].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 페닐 또는 피리디닐이며, 둘 모두 미치환되거나 또는 할로겐; 미치환되거나 또는 할로겐에 의해 1 회 또는 수회 치환되는 저급 알킬; 저급 알콕시; 시클로알킬; 시아노; NR^aR^b ; -OCF₃; 또는 -S(O)₂-저급 알킬에 의해 1 회 또는 수회 치환될 수 있고;

나머지 모든 치환기가 제 1 항에서 주어진 의미를 갖는 식 (I) 의 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 이 할로겐; 저급 알킬; -CF₃; 시클로프로필; 시아노; -OCF₃; 또는 -S(O)₂-저급 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 회 또는 2 회 치환되는 페닐이고;

R^2 가 수소; 히드록시; 메톡시; 피페리디닐; 피롤리디닐; 또는 -NRR' 이며, 여기서

R/R' 는 서로 독립적으로 수소, 히드록시에 의해 치환되는 저급 알킬, -C(O)-저급 알킬, 또는 동일한 또는 상이한 저급 알킬이고;

R^3 , R^4 가 수소이거나;

또는

R^2 및 R^3 이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 4 내지 6 원 시클로알킬을 형성할 수 있으며, 이때 하나의 탄소 원자는 산소에 의해 대체될 수 있는 식 (I) 의 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1 이 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고,

나머지 모든 치환기가 제 1 항에서 주어진 의미를 갖는 식 (I) 의 화합물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 4 항에 있어서,

R^1 이 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리디닐 또는 테트라히드로-피란이고;

R^2 가 히드록시이고;

R^3 및 R^4 가 수소인 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 화합물이 하기인 화합물:

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시클로프로필-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-클로로-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(1S,4S)-(4-브로모-페닐카르바모일)-2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(4-이소프로필-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-클로로-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시아노-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-플루오로-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-이소프로필-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시클로프로필-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시아노-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-플루오로-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(2-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메톡시-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

(E)-3-{4-[(3-(아세틸-메틸-아미노)-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-N-(2-

아미노-페닐)-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(4-{(4-브로모-페닐카르바모일)-[3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피롤리딘-1-일]-메틸}-페닐)-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[4-((4-브로모-페닐카르바모일)-{3-[에틸-(2-히드록시-에틸)-아미노]-피롤리딘-1-일}-메틸)-페닐]-아크릴아미드;

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-(3-피페리딘-1-일-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드; 및

(E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-메탄술포닐-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로 사용되는 화합물.

청구항 8

약학적으로 허용가능한 보강제와 함께 제 1 항 내지 제 6 항에 따른 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

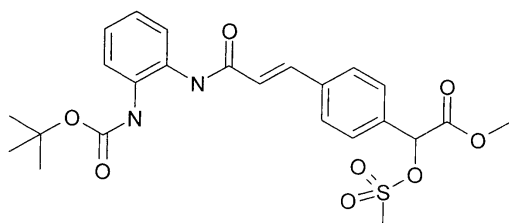
제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 특히 고형 종양 및 혈액 종양의 치료를 위한 화합물.

청구항 10

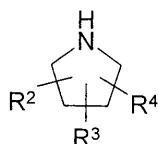
제 1 항 내지 제 6 항에 있어서, 암, 특히 고형 종양 및 혈액 종양의 치료를 위한 약제 제조를 위한 화합물의 용도.

청구항 11

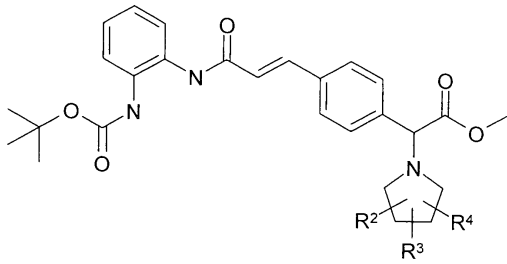
제 1 항에 있어서, 하기 식의 화합물



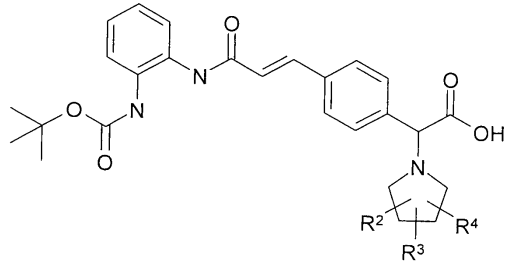
을 TEA 및 DCM 의 존재하에 하기 식의 화합물과 반응시킴으로써



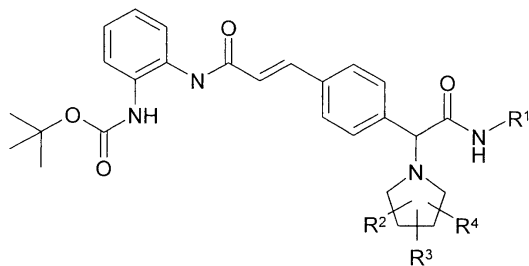
하기 식의 화합물을 수득하며,



이를 LiOH 및 메탄올의 존재하에 추가로 반응시킴으로써 하기 식의 화합물을 수득하며,



이를 PyBroP, DIPEA 및 DCM 과 함께 R^1NH_2 의 존재하에 추가로 반응시킴으로써 하기 식의 화합물을 수득하며,



최종적으로, 염산 및 메탄올의 존재하에 이를 반응시킴으로써 제 1 항에 따른 식 (I) 의 화합물을 수득하며, 여기서

모든 치환기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 제 1 항에 기재되어 있는 의미를 갖는 식 (I) 의 화합물의 제조 방법.

청구항 12

실질적으로 본원에서 상기 기재된 바와 같은 신규한 화합물, 방법 및 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 항종양제 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이들 신규한 화합물의 제조 방법 및 상기를 함유하는 약제에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 항증식성 및 분화-유도 활성을 가져 종양 세포 증식 억제, 세포사 유도 및 침입 억제를 유도한다. 따라서, 본 발명은 또한 암과 같은 질환 치료 및 상응하는 약제 제조에 대한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 발명에 따른 화합물은 히스톤 데아세틸라아제 (Histone Deacetylase; HDAC) 의 억제제이고, 따라서 항증식성 및 분화-유도 활성을 나타내어 종양 세포 증식 억제, 세포사 유도 및 침입 억제를 유도한다.

배경기술

[0003] 전사 조절은 세포 분화, 증식 및 세포사에서 주로 일어나는 일이다. 유전자 세트의 전사 활성화는 세포 운

명을 결정하고, 이러한 이유 때문에, 전사는 다양한 인자에 의해 엄중히 조절된다. 상기 방법과 연관된 그 의 조절 메커니즘 중의 하나는 DNA 의 3 차 구조의 변화이며, 전사 인자가 상기 표적 DNA 단편에 접근하는 것을 조절함으로써 전사에 영향을 끼친다. 뉴클레오솜 무결성 (integrity) 은 중심 히스톤의 아세틸화 상태에 의해 조절된다. 고아세틸화된 상태에서, 뉴클레오솜은 단단하게 압축되어, 따라서 전사가 허용되지 않는다.

반면, 뉴클레오솜은 중심 히스톤의 아세틸화에 의해 느슨해져, 전사가 허용된다. 히스톤의 아세틸화 상태는 히스톤 아세틸 전이효소 (Histone Acetyl Transferase; HAT) 및 히스톤 데아세틸라아제 (HDAC) 의 활성화 균형을 맞추으로써 지배된다. 최근에, HDAC 억제제가 결장암 세포, T-세포 임파종 세포 및 적백혈구 세포를 포함하는 몇몇 유형의 암 세포에서 성장을 억제하고 세포사를 유도함이 밝혀졌다. 세포사가 암 성장의 중대한 인자라는 점에서, HDAC 억제제는 암 요법에 대해 효과적인 세포사 유도제로서 유망한 시약이다 (Koyama, Y., et al., Blood 96 (2000) 1490-1495).

[0004] 히스톤 데아세틸라아제 (HDAC) 는 히스톤 및 비히스톤 단백질 기질 중의 라이신 잔기를 탈아세틸화하는 다중단백질 착물의 주요 효소 성분이다. HDAC 는 효모 HDAC, Rpd3, Hda1 및 Sir2 에 대한 이들의 서열 상동성에 따라 3 가지의 주요 부류로 세분화할 수 있다. Rpd3 에 상동하는 부류 I HDAC (HDAC 1, 2, 3 및 8) 는 핵 중에 1 차로 위치하고, 대부분의 조직에서 발현되는 것으로 보인다. Hda1 에 상동하는 부류 II HDAC (HDAC 4, 5, 6, 7, 9, 10) 는 다양한 조절 신호 및 세포 상태에 따라 핵 및 세포질 간의 왕복이 가능하며, 조직-특이 발현 패턴을 가진다. 이들 HDAC 는 부류 IIa (HDAC 4, 5, 7, 9) 및 부류 IIb (HDAC 6, 10) 로 추가로 세분화할 수 있다. Sir2 에 상동하는 부류 III HDAC 는 부류 I 및 II HDAC 와 기계론적으로 차이가 있는 NAD^+ -의존성 데아세틸라아제이고, 종래의 HDAC 억제제, 예컨대 트리코스타틴 A (trichostatin A), 트라포신 B (trapoxin B) 또는 SNDX-275 에 의해 억제되지 않는다. 따라서, HDAC 는 서열 유사성, 세포내 위치 경향, 조직 발현 패턴 및 효소 메커니즘을 토대로, 3 가지 부류로 분리할 수 있다.

[0005] 특히 부류 I HDAC 는 종양 세포에 대한 항증식성 효과와 밀접하게 관련이 있다. 예를 들어, HDAC 1-3 의 약리학적 억제는 시클린-의존성 키나아제 억제제 p21 및 동시 세포주기 정지를 유도한다. 부류 IIa HDAC 는 HDAC3/SMRT/N-CoR 착물 및 MEF2 와 관련 있는 것으로 공지되어 있고, 이와 같이, 근육 세포 유전자 발현 (Oncogene 2007, 26, 5450-5467 참조) 및 면역 반응 (Biochemical Pharmacology 2007, 74, 465-476) 조절에서 주요한 역할을 가진다. 이들의 특이적 항증식성 기능 때문에, 부류 I HDAC 의 선택적 억제제가 낮은 독성의 항종양 효능을 달성하는데 바람직하다.

[0006] 본 발명의 화합물은 부류 IIa HDAC 보다 부류 I HDAC 에 대해 향상된 효능 및 선택성을 나타낸다. 상기 효능 및 선택성은 전형적으로는 효소 선택성 어세이에 존재하지 않은 세포 중에 존재하는 관련 다중단백질 착물이란 맥락에서 HDAC 아류형 활성을 평가하는 리포터 유전자 어세이에 의해 평가된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 부류 IIa HDAC 의 억제와 관련 있는 독성을 낮출 수 있는 세포내 선택성을 가진다.

[0007] WO 2007/100657 는 세포 분화 유도제로서 관련은 있지만 구조적으로 상이한 o-페닐렌디아민 유도체를 기재하고 있다. 동일한 유형의 화합물이 또한 WO 2007/087130 의 주제이다. 상기 출원에 기재되어 있는 화합물은 광범위하게는 벤조산 유도체로 모노아실화된 o-페닐렌 유도체이다. 그러나, 향상된 요법적 특성, 예컨대 단지 몇 개만을 언급하자면 향상된 활성, 감소된 독성, 우수한 용해도 및/또는 향상된 양물동력학적 형태를 갖는 신규한 화합물에 대한 요구가 있다.

[0008] 모노아실화된 o-페닐렌디아민은 해당하는 벤즈이미다졸 제조를 위한 전구체로서 당업계에 공지되어 있고, 상기 제조 방법은, 예를 들어 [DE-A 2 062 265; FR 2 167 954; Rastogi, R., and Sharma, S., Indian J. Chem., Sect. B, 21B (5) (1982) 485-487]; [Moll, R., et al., Z. Chem. 17 (1977) 133-134]; 및 [Hassan, H., et al., Indian J. Chem. 39B (2000) 764-768] 에 기재되어 있다.

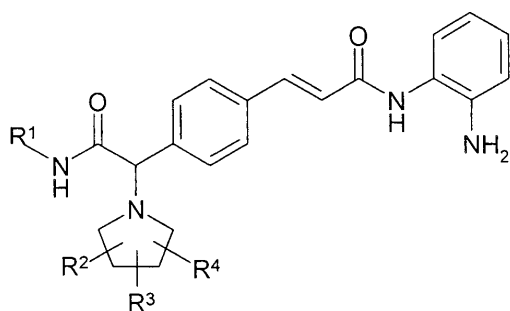
발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 화합물은 항증식성 및 분화-유도 활성을 가져 종양 세포 증식 억제, 세포사 유도 및 침입 억제를 유도하는 HDAC 억제제인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이들 화합물은 인간 또는 동물의 암과 같은 질환 치료에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명은 하기 식의 화합물, 그의 약학적 활성 염, 라세미 혼합물, 거울상체, 광학이성체 또는 호변체 형태에 관한 것이다:



(I)

[0011]

[0012] [식 중,

[0013] R¹ 은 수소; 저급 알킬; 시클로알킬; 헤테로시클릴; 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0014] 전술한 모든 기는 미치환되거나 또는 하기에 의해 1 회 또는 수회 치환될 수 있고,

[0015] 할로젠;

[0016] 미치환되거나 또는 할로젠에 의해 1 회 또는 수회 치환되는 저급 알킬;

[0017] 저급 알콕시;

[0018] 시클로알킬;

[0019] 시아노;

[0020] -NR^aR^b;

[0021] -OCF₃; 또는

[0022] -S(O)₂-저급 알킬; 여기서,

[0023] R^a/R^b 는 서로 독립적으로 저급 알킬 또는 시클로알킬이거나 또는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4 내지 6 원 헤테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0024] R², R³, R⁴ 는 독립적으로 하기로부터 선택되고,

[0025] 수소;

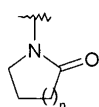
[0026] 할로젠;

[0027] 미치환되거나 또는 히드록시에 의해 1 회 치환되는 저급 알킬;

[0028] 저급 알콕시;

[0029] 히드록시;

[0030] 헤테로시클릴;



[0031] ; 또는

[0032] -NRR', 여기서,

[0033] R/R' 는 서로 독립적으로 수소; 히드록시에 의해 치환되는 저급 알킬; -C(O)-저급 알킬; 또는

동일한 또는 상이한 저급 알킬이고;

- [0034] n 은 0, 1 또는 2 이거나; 또는
- [0035] R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 4 내지 6 원 시클로알킬을 형성할 수 있으며, 하나의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황에 의해 대체될 수 있음].
- [0036] 본 발명은 또한 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그 (prodrug) 뿐만 아니라 약제를 수득하기 위한 이들 화합물의 용도를 포함한다.
- [0037] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알킬" 은 1 내지 8 개, 바람직하게는 1 내지 6 개, 보다 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 선형- 또는 분지형 사슬 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 1-부틸, 2-부틸, tert-부틸 등을 나타낸다. 바람직한 " C_1 - C_8 -알킬" 기로는 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자를 가진다.
- [0038] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알콕시" 는 -O-알킬기를 나타내며, "알킬" 은 상기 정의된 바와 같다; 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시 등. 바람직한 알콕시기로는 1-4 개의 탄소 원자를 갖는 기이다.
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬" 은 1 또는 2 개의 환으로 이루어진 포화 시클릭 탄화수소를 의미하며, 단일결합을 통해 융합 또는 부착될 수 있고, 3 내지 8 개, 바람직하게는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 상기 3 내지 8 원 시클로알킬 환의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로옥틸, 옥타히드로-인텐, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로헥실 등이 있다.
- [0040] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴" 은 상기 정의된 바와 같은 3 내지 8 원 모노- 또는 비시클릭 시클로알킬을 의미하며, 4 개 이하, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황에 의해 대체된다. 예로는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로-피라닐, 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵타닐, [1,4]옥사티아닐, 아제파닐, [1,4]디아제파닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, [1,2,3]트리아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 아제티디닐을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 용어 "아릴" 은 6 내지 10 개의 탄소 원자를 함유하고, 1 또는 2 개의 환으로 이루어진 방향족 또는 부분 방향족 탄화수소를 의미하며, 단일 결합을 통해 융합 또는 부착될 수 있다. 예로는 페닐, 비페닐, 인데닐 또는 나프틸이 있다.
- [0042] 용어 "헤테로아릴" 은 5 내지 10 개의 탄소 원자를 함유하고, 1 또는 2 개의 환으로 이루어진 방향족 또는 부분 방향족 탄화수소를 의미하며, 단일 결합을 통해 융합 또는 부착될 수 있고, 4 개 이하, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황에 의해 대체될 수 있다. 상기 헤테로방향족 환의 예로는 피롤릴, 티오펜릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이소자졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 크로마닐, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조[b]티오펜릴을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 용어 "할로젠" 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0044] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "수회 치환된" 은 5 회 이하 치환된, 바람직하게는 4 회 이하, 가장 바람직하게는 2 또는 3 회 치환된 것을 의미한다.
- [0045] 1 개 또는 수개의 키랄 중심을 함유하는 일반식 I 의 화합물은 라세미 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 라세미체는 공지된 방법에 따라 거울상체로 분리될 수 있다. 바람직하게는, 결정화로 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염은 광학 활성 산, 예컨대 D- 또는 L-타르타르산, 만델산, 말산, 젖산 또는 캄포르술폰산과의 반응에 의해 라세미 혼합물로부터 형성된다.
- [0046] 본 발명에 따른 화합물은 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 식 I 의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 종래의 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 지칭하고, 적합한 비독성 유기 또는 무기산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성된다. 산-부가 염으로는 예를 들어 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산에서 유래한 것들, 유기산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 살리실산, 메탄술폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 젖산, 푸마르산 등에서 유래한 것들을 포함한다. 염기-부가 염으로는 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 3 차 암모늄 히드록시드, 예컨대 테트라메틸 암모늄 히드록시드에서 유래한 것들을 포함한다. 약학적 화합물의 염으로의 화학적 개질은

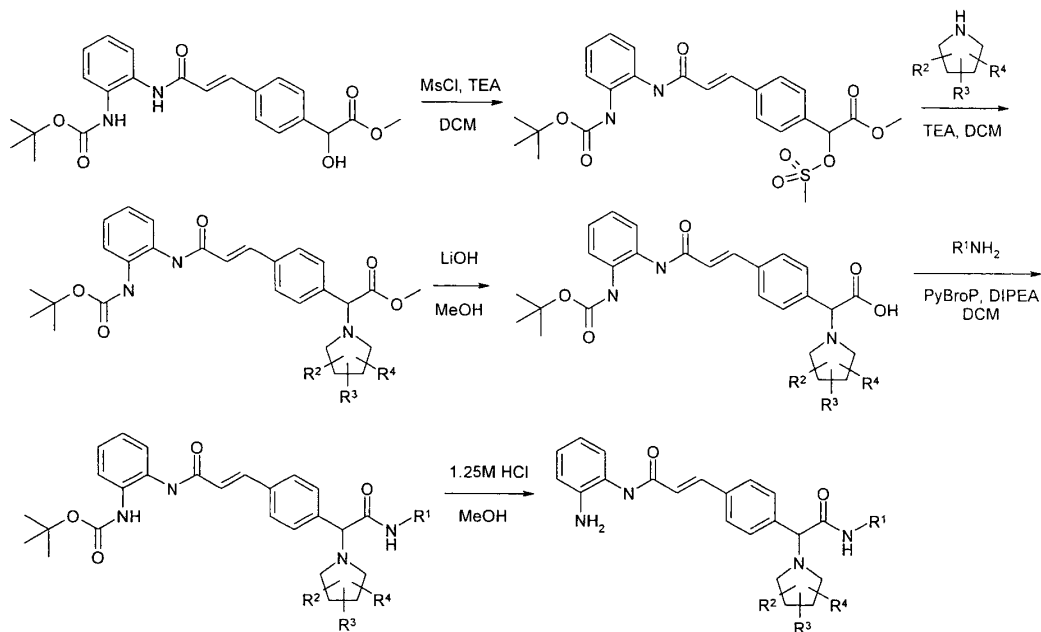
화합물의 향상된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 용해성을 수득하기 위하여 약제사에게 익히 공지된 기법이다. 예를 들어 이는 [Bastin R.J., et. al., Organic Process Research & Development **2000**, 4, 427-435]; 또는 [in Ansel, H., et. al., In: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed. (1995), pp. 196 and 1456-1457] 에 기재되어 있다.

- [0047] 본 발명에 따른 하나의 바람직한 구현예에 있어서, 식 (I) 의 화합물에서
- [0048] R^1 이 페닐 또는 피리디닐이며, 둘 모두 미치환되거나 또는 할로겐; 미치환되거나 또는 할로겐에 의해 1 회 또는 수회 치환되는 저급 알킬; 저급 알콕시; 시클로알킬; 시아노; NR^aR^b ; $-OCF_3$; 또는 $-S(O)_2$ -저급 알킬에 의해 1 회 또는 수회 치환될 수 있고;
- [0049] 나머지 모든 치환기가 본원에서 주어진 의미를 갖는 상기 정의된 바와 같은 식 (I) 의 화합물을 제공한다.
- [0050] 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 식 (I) 의 화합물에서
- [0051] R^1 이 할로겐; 저급 알킬; $-CF_3$; 시클로프로필; 시아노; $-OCF_3$; 또는 $-S(O)_2$ -저급 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기에 의해 1 회 또는 2 회 치환되는 페닐이고;
- [0052] R^2 가 수소; 히드록시; 메톡시; 피페리디닐; 피롤리디닐; 또는 $-NRR'$ 이며, 여기서
- [0053] R/R' 는 서로 독립적으로 수소, 히드록시에 의해 치환되는 저급 알킬, $-C(O)$ -저급 알킬, 또는 동일한 또는 상이한 저급 알킬이고;
- [0054] R^3, R^4 가 수소이거나;
- [0055] 또는
- [0056] R^2 및 R^3 이 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 4 내지 6 원 시클로알킬을 형성할 수 있으며, 이때 하나의 탄소 원자는 산소에 의해 대체될 수 있는 본원에서 상기 정의된 바와 같은 식 (I) 의 화합물을 제공한다.
- [0057] 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 식 (I) 의 화합물에서
- [0058] R^1 이 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고,
- [0059] 나머지 모든 치환기가 본원에서 주어진 의미를 갖는 상기 정의된 바와 같은 식 (I) 의 화합물을 제공한다.
- [0060] 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 식 (I) 의 화합물에서
- [0061] R^1 이 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리디닐 또는 테트라히드로-피란이고;
- [0062] R^2 가 히드록시이고;
- [0063] R^3 및 R^4 가 수소인 상기 정의된 바와 같은 식 (I) 의 화합물을 제공한다.
- [0064] 본 발명에 따르면 하기의 특정 화합물이 특히 바람직하다:
- [0065] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시클로프로필-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0066] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-클로로-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0067] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0068] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0069] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(1S,4S)-(4-브로모-페닐카르바모일)-2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-메틸]-페닐}-아크릴아미드;

- [0070] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0071] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0072] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0073] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(4-이소프로필-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0074] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-클로로-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0075] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시아노-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0076] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-플루오로-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0077] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-이소프로필-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0078] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시클로프로필-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0079] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시아노-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0080] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-플루오로-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0081] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0082] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(2-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0083] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0084] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메톡시-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드;
- [0085] (E)-3-{4-[[3-(아세틸-메틸-아미노)-피롤리딘-1-일)-(4-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-N-(2-아미노-페닐)-아크릴아미드;
- [0086] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(4-{(4-브로모-페닐카르바모일)-[3-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피롤리딘-1-일]-메틸}-페닐)-아크릴아미드;
- [0087] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-[4-((4-브로모-페닐카르바모일)-{3-[에틸-(2-히드록시-에틸)-아미노]-피롤리딘-1-일}-메틸)-페닐]-아크릴아미드;
- [0088] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-브로모-페닐카르바모일)-(3-피페리딘-1-일-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드; 및
- [0089] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-(4-메탄술폰닐-페닐카르바모일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드.
- [0090] 본 발명에 따른 화합물은 특히 항증식제 또는 항암제로서, 보다 구체적으로는 고형 종양 및 혈액 종양의 치료제로서 유용한 약학적 특성을 나타낸다.

- [0091] 따라서, 본 발명에 따른 또 다른 구현예에 있어서, 약학적으로 허용가능한 보강제와 함께 본원에서 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0092] 본 발명에 따른 또 다른 구현예에 있어서, 약제로서의 용도를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.
- [0093] 본 발명에 따른 또 다른 구현예에 있어서, 암, 특히 고형 종양 및 혈액 종양, 보다 특히 백혈병, 임파종, 결장암, 간암 또는 위암 치료의 용도를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.
- [0094] 본 발명에 따른 또 다른 구현예에 있어서, 암, 특히 고형 종양 및 혈액 종양 치료를 위한 약제 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 용도를 제공한다. 상기 약제는, 예를 들어 약학적 제제의 형태로 경구적으로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질의 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전 또는 현탁물의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 직장내로, 예를 들어 좌제의 형태로, 또는 비경구적으로, 예를 들어 주사액의 형태로 또한 투여가 이루어질 수 있다.
- [0095] 본 발명에 따른 화합물을 약학적으로 불활성의 무기 또는 유기 담체와 가공함으로써 상기 언급한 약학적 제제를 수득할 수 있다. 유당, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염 등을, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질의 젤라틴 캡슐과 같은 담체로서 사용할 수 있다. 연질의 젤라틴 캡슐용으로 적합한 담체로는, 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이 있다. 그러나, 활성 성분의 성질에 따라, 연질의 젤라틴 캡슐의 경우, 담체는 통상적으로 필요하지 않다. 용액 및 시럽 제조용으로 적합한 담체로는, 예를 들어 물, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이 있다. 좌제용으로 적합한 담체로는, 예를 들어 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이 있다.
- [0096] 또한 약학적 제제는 보존제, 가용화제, 안정제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키는 염, 완충액, 마스킹제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 기타 요법적으로 유용한 성분을 함유할 수 있다.
- [0097] 투여량은 다양한 인자, 예컨대 투여 방법, 중, 연령 및/또는 개인별 건강 상태에 따른다. 하루 투여량은 약 5-400 mg/kg, 바람직하게는 약 10-100 mg/kg 이고, 단독으로 취해지거나 또는 수회 투여로 분배될 수 있다.
- [0098] 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0099] 본 발명의 화합물 뿐만 아니라 이들의 출발 물질은 각각 하기의 일반 반응식 1 내지 4 에 따라 합성될 수 있다. 상기 반응식 1 내지 4 에 있어서, 모든 치환기, 특히 R^1 내지 R^4 는 달리 명백하게 언급되지 않는 한 본원에서 기재하는 의미를 가진다. 또한, 모든 반응, 반응 조건, 약어 및 기호는 달리 명백하게 언급되지 않는 한 유기 화학의 당업자에 익히 공지되어 있는 의미를 가진다.
- [0100] 따라서, 본 발명에 따른 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 식 (I) 의 화합물의 제조 방법을 제공하며, 반응 파트너 및 반응 조건은 하기 반응식 1 에 기재된 바와 같다.

[0101] A. 피롤리딘-신나미드 합성을 위한 일반 합성 경로 (반응식 1)

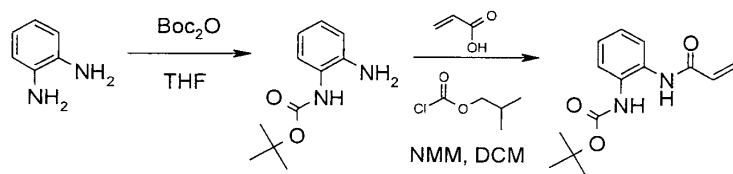


반응식 1

[0102]

[0103] B. 주요 빌딩 블록 (building block) 을 위한 합성 경로

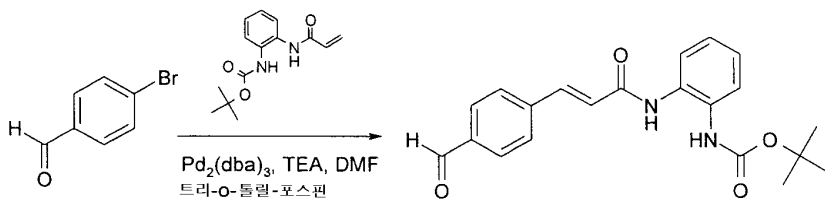
[0104] (2-아크릴로일아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르의 합성 (반응식 2)



반응식 2

[0105]

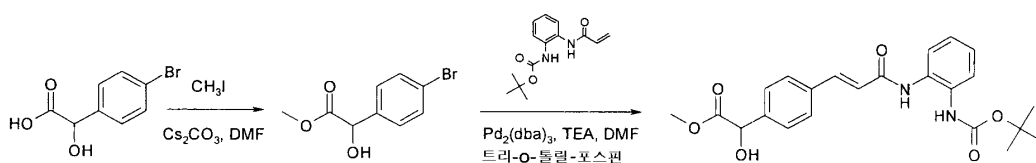
[0106] (E)-{2-[3-(4-포르밀-페닐)-아크릴로일아미노]-페닐}-카르바산 tert-부틸 에스테르의 합성 (반응식 3)



반응식 3

[0107]

[0108] (E)-{4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-히드록시-아세트산 메틸 에스테르의 합성 (반응식 4)



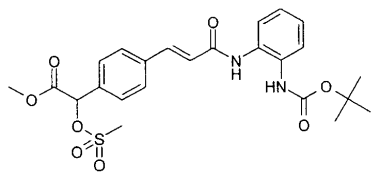
반응식 4

[0109]

[0110] 하기 실시예는 상기 반응식에 기재된 일반법에 의해 제조되었다. 이들은 본 발명이 의미하는 바를 설명하기 위한 것이며, 본 발명이 의미하는 바를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0111] 실시예

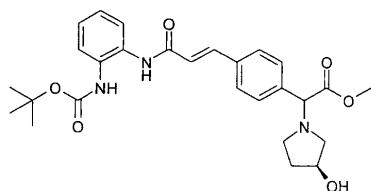
[0112] 실시예 1



[0113]

[0114] (E)-{4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-메탄술폰닐옥시-아세트산 메틸 에스테르. - 5 °C 로 냉각시킨 CH₂Cl₂ (135 mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-히드록시-아세트산 메틸 에스테르 (9.00 g, 21.1 mmol) 및 트리에틸아민 (3.20 g, 31.6 mmol) 의 용액에 염화메탄술폰 (3.14 g, 27.4 mmol) 을 N₂ 분위기하에 적가하였다. 상기 반응물을 TLC 를 이용하여 출발 물질이 소모될 때까지 (약 1 시간) 0 °C 에서 교반하였다. 상기 혼합물을 물 (90 mL) 및 염수 (90 mL) 로 세정하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시킴으로써 11.2 g (정량적 수율) 의 밝은 황색 결정을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 산출치 505 (MH⁺), 실험치 505 (MH⁺).

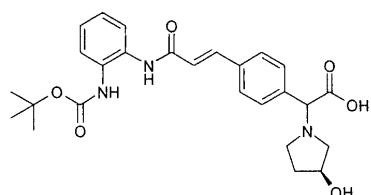
[0115] 실시예 2



[0116]

[0117] (E)-{4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-아세트산 메틸 에스테르. CH₂Cl₂ (15mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-메탄술폰닐옥시-아세트산 메틸 에스테르 (1.26 g, 2.5 mmol) 및 Et₃N (0.76 g, 7.5 mmol) 의 용액에 (S)-3-히드록시피롤리딘 (0.27 g, 3 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, CH₂Cl₂ (50 mL) 로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액, 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킴으로써 황색 고체를 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. MS: 산출치 496 (MH⁺), 실험치 496 (MH⁺).

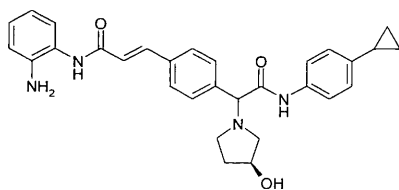
[0118] 실시예 3



[0119]

[0120] (E)-{4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-아세트산. MeOH (30mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-아세트산 메틸 에스테르 (1.23 g, 2.5 mmol) 의 용액에 수성 LiOH (1 N, 10 mL) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 약 5 시간 동안 교반한 후, 증발시킴으로써 MeOH 의 대부분을 제거하였다. 수성 층을 진한 HCl 로 pH 5-6 으로 산성화시켰다. 산성화된 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 30mL) 로 추출하였다. 수합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킴으로써 0.85 g (81%) 의 황색 고체 생성물을 수득하였다. MS: 산출치 482 (MH⁺), 실험치 482 (MH⁺).

[0121] 실시예 4

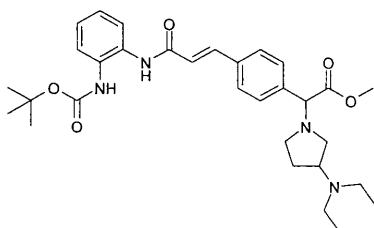


[0122]

[0123] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-{4-[(4-시클로프로필-페닐카르바모일)-(S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메틸]-페닐}-아크릴아미드. CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-아세트산 (200 mg, 0.42 mmol), PyBroP (290 mg, 0.62 mmol) 및 DIPEA (162 mg, 1.26 mmol) 의 용액에 4-시클로프로필-페닐아민 (100 mg, 0.75 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, CH_2Cl_2 (20 mL) 로 희석하고, NaHCO_3 포화 수용액, 물 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시킴으로써 황색 잔여물을 수득하였다. 메탄올 중의 염산 (1.25 M, 5 mL) 을 상기 잔여물에 첨가하고, 상기 혼합물을 약 3 시간 동안 교반한 후, NaHCO_3 를 반응 시스템에 첨가하였다. 고체를 여과한 후, 분취용 HPLC 로 미정제 혼합물을 정제시킴으로써 42.3 mg 의 옅은 황색 고체를 수득하였다. MS: 산출치 497 (MH⁺), 실험치 497 (MH⁺).

[0124]

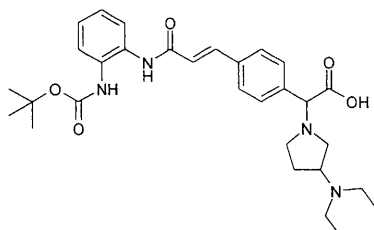
[0125] 실시예 5



[0126]

[0127] (E)-{4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-아세트산 메틸 에스테르. CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-메탄술포닐옥시-아세트산 메틸 에스테르 (1.89 g, 3.75 mmol) 및 Et_3N (1.46 g, 14.4 mmol) 의 용액에 (S)-3-히드록시피롤리딘 (0.67 g, 4.5 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, CH_2Cl_2 (50 mL) 로 희석하고, NaHCO_3 포화 수용액, 물 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킴으로써 황색 고체를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. MS: 산출치 551 (MH⁺), 실험치 551 (MH⁺).

[0128] 실시예 6



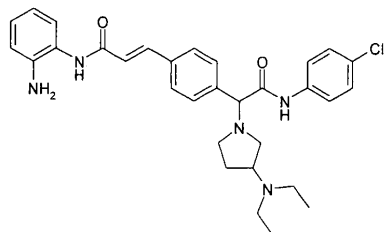
[0129]

[0130] (E)-{4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-아세트산. MeOH (30 mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-아세트산 (1.89 g, 3.75 mmol) 및 Et_3N (1.46 g, 14.4 mmol) 의 용액에 (S)-3-히드록시피롤리딘 (0.67 g, 4.5 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, CH_2Cl_2 (50 mL) 로 희석하고, NaHCO_3 포화 수용액, 물 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킴으로써 황색 고체를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. MS: 산출치 551 (MH⁺), 실험치 551 (MH⁺).

노-피롤리딘-1-일)-아세트산 메틸 에스테르 (2.06 g, 3.75 mmol) 의 용액에 수성 LiOH (1 N, 15 mL) 를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 약 5 시간 동안 교반한 후, 증발시킴으로써 MeOH 의 대부분을 제거하였다.

수성층을 진한 HCl 로 pH 5-6 으로 산성화시켰다. 산성화된 수성층을 에틸 아세테이트 (3 × 30 mL) 로 추출하였다. 수합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 증발시킴으로써 1.40 g (70%) 의 황색 고체 생성물을 수득하였다. MS: 산출치 537 (MH⁺), 실험치 537 (MH⁺).

[0131] 실시예 7



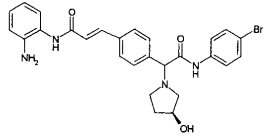
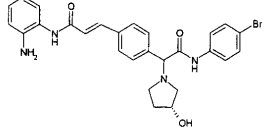
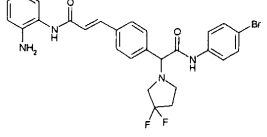
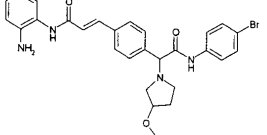
[0132]

[0133] (E)-N-(2-아미노-페닐)-3-(4-((4-클로로-페닐카르바모일)-[3-(1-에틸-프로필)-피롤리딘-1-일]-메틸)-페닐)-아크릴아미드. CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 {4-[2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐}-(3-디에틸아미노-피롤리딘-1-일)-아세트산 (200 mg, 0.37 mmol), PyBroP (300 mg, 0.64 mmol) 및 DIPEA (162 mg, 1.26 mol) 의 용액에 4-클로로-페닐아민 (100 mg, 0.78 mmol) 을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반한 후, CH₂Cl₂ (20 mL) 로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액, 물 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 증발시킴으로써 황색 잔여물을 수득하였다. 메탄올 (1.25 N, 5 mL) 중의 염산 용액을 상기 잔여물에 첨가하였고, 상기 혼합물을 약 3 시간 동안 교반한 후, NaHCO₃ 을 상기 반응 시스템에 첨가하였다. 여과함으로써 고체를 제거한 후, 분취용 HPLC 로 미정제 생성물을 정제시킴으로써 25.5 mg 의 옅은 황색 고체를 수득하였다. MS: 산출치 546 (MH⁺), 실험치 546 (MH⁺).

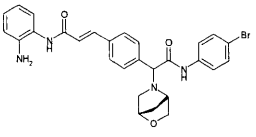
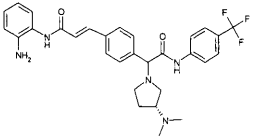
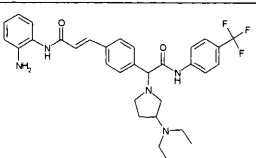
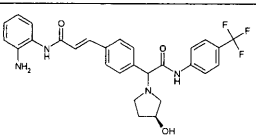
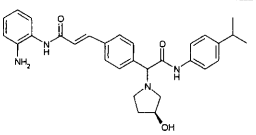
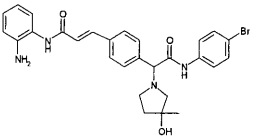
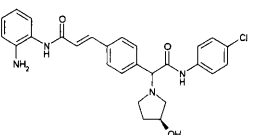
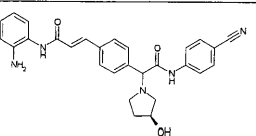
[0134]

[0135] 적절한 출발 물질을 사용하는 것 외에는 상기 기재된 합성법에 준하는 방법에 의해 하기 표 1 에서 나타낸 화합물을 제조하였다. 이 후 나타내는 표 2 는 표 1 의 화합물에 대한 NMR-데이터를 나타낸다.

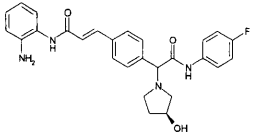
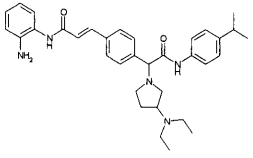
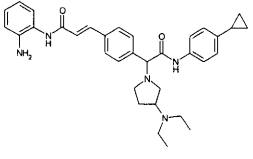
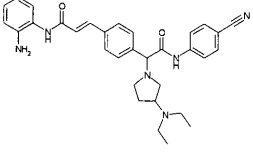
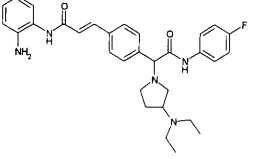
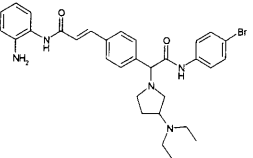
표 1

실시예 #	구조	분자량	MS (MH+) 산출치	MS (MH+) 실험치
7-1		535.45	535	535
7-2		535.45	535	535
7-3		555.43	555	555
7-4		549.47	549	549

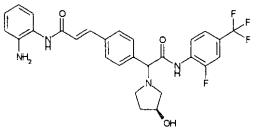
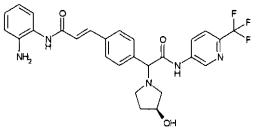
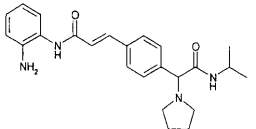
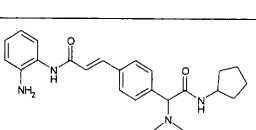
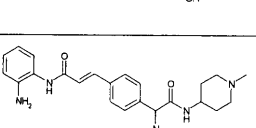
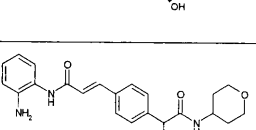
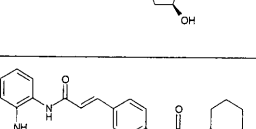
[0136]

7-5		547.46	547	547
7-6		551.62	552	552
7-7		579.67	580	580
7-8		524.55	525	525
7-9		498.63	499	499
7-10		549.47	549	549
7-11		490.99	491	491
7-12		481.56	482	482

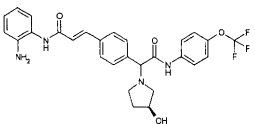
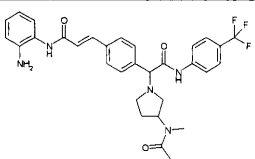
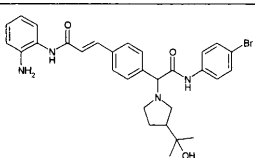
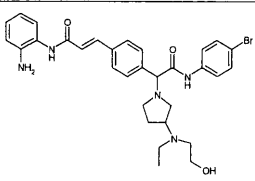
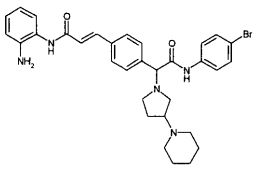
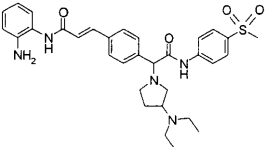
[0137]

7-13		474.54	475	475
7-14		553.75	554	554
7-15		551.74	552	552
7-16		536.68	537	537
7-17		529.66	530	530
7-18		590.57	590	590

[0138]

7-19		542.54	543	543
7-20		525.54	526	526
7-21		422.53	423	423
7-22		448.57	449	449
7-23		477.61	478	478
7-24		464.57	465	465
7-25		462.60	463	463

[0139]

7-26		540.55	541	541
7-27		579.63	580	580
7-28		577.53	577	577
7-29		606.57	606	606
7-30		602.58	602	602
7-31		589.76	590	590

[0140]

표 2

실시예 #	NMR 데이터
7-1	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.83 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.98 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 5.24 (m, 1H), 4.60 (broad s, 1H), 4.00-3.80 (broad m, 2H), 3.60-3.20 (broad m, 2H), 2.35-2.15 (broad m, 2H).
7-2	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.83 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.98 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 5.24 (m, 1H), 4.60 (broad s, 1H), 4.00-3.80 (broad m, 2H), 3.60-3.20 (broad m, 2H), 2.35-2.15 (broad m, 2H).
7-3	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.83 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.42-7.31 (m, 4H), 6.95 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.33 (s, 1H), 3.22-2.81 (m, 4H), 2.45 (m, 2H).
7-4	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.85 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.36-7.18 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 5.17 (m, 1H), 4.25 (broad s, 1H), 3.80-3.50 (broad m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H).
7-5	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.85 (m, 5H), 7.55 (m, 4H), 7.35-7.10 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.45 (d, 1H, J = 11 Hz), 2.29 (d, 1H, J = 11 Hz).
7-6	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.65 (m, 4H), 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.06 (dt, 1H, J = 1.2 Hz, 8.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz), 6.76 (dt, 1H, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 4.03 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.83 (m,

[0141]

	1H).
7-7	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.79 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.70 (m, 4H), 7.62 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.35-7.25 (m, 4H), 6.91 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 4.34 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.38 (t, 6H, <i>J</i> = 7.2 Hz).
7-8	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.80 (m, 5H), 7.75 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.65 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.22 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.06 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 5.27 (s, 1H, 에피머 A), 5.23 (s, 1H, 에피머 B), 4.62 (broad s, 1H), 3.90-3.60 (broad m, 2H), 3.50 (broad m, 1H), 3.25 (broad m, 1H), 2.35-2.10 (m, 2H).
7-9	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.82 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.75 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.48 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.21 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.16 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.03 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.94 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.10 (m, 1H), 4.61 (broad s, 1H), 3.70-3.10 (broad m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.25 (d, 6H, <i>J</i> = 6.8 Hz).
7-10	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.82 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.74 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.54 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.49 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 5.24 (s, 1H), 3.80-3.55 (broad m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.47 (s, 3H, 라세미 부분입체이성질체 A), 1.45 (s, 3H, 라세미 부분입체이성질체 B).
7-11	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.63 (m, 6H), 7.32 (dd, 2H, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.07 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 6.77 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 4.38 (m, 1H, 에피머 A), 4.35 (m, 1H, 에피머 B), 4.03 (s, 1H), 3.04-2.60 (m, 3H), 2.50 (m, 1H, 에피머 A), 2.45 (m, 1H, 에피머 B), 2.20 (m, 1H), 1.8 (m, 1H).
7-12	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.85 (m, 2H), 7.71-7.61 (m, 7H), 7.21 (dd, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.07 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 6.89 (d, 1H, <i>J</i> = 16 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 6.76 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 4.36 (m, 1H, 에피머 A), 4.35 (m, 1H, 에피머 B), 4.09 (s, 1H), 3.15 (m, 1H, 에피머

[0142]

	A), 3.04 (m, 1H, 에피머 B), 2.80-2.45 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.8 (m, 1H).
7-13	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz), 7.64-7.57 (m, 6H), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.09-7.05 (m, 3H), 6.89 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.78 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1.2 Hz), 4.40 (m, 1H, 에피머 A), 4.35 (m, 1H, 에피머 B), 4.00 (s, 1H), 3.05 (m, 1H, 에피머 A), 2.75 (m, 1H, 에피머 B), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.45 (m, 1H, 에피머 A), 2.40 (m, 1H, 에피머 B), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).
7-14	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.64 (m, 4H), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, 라세미 부분입체이성질체 A), 7.46 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, 라세미 부분입체이성질체B), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.07 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 6.76 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.4 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.90-2.50 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.22 (d, 6H, <i>J</i> = 6.9 Hz), 1.08 (t, 6H, <i>J</i> = 7.2 Hz).
7-15	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.64 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, 라세미 부분입체이성질체 A), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz, 라세미 부분입체이성질체B), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.06 (dt, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.4 Hz), 7.03 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.76 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 3.97 (s, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.80-2.50 (m, 8H), 2.08 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.05 (t, 6H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 0.95 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).
7-16	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.83 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 7H), 7.21 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.07 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 6.76 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 4.04 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.85-2.50 (m, 8H), 2.08 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.05 (m, 6H).
7-17	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.65-7.55 (m, 6H), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 6.76 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.81-2.48 (m, 8H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.05 (m, 6H).
7-18	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.63 (m, 4H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, 2H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.06 (t, 1H, <i>J</i>

[0143]

	= 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.99 (s, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 7H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.05 (m, 6H).
7-19	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 8.13 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 5H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.77 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.38 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.15 (m, 1H, 에피머 A), 3.04 (m, 1H, 에피머 B), 2.85-2.45 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).
7-20	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.80-7.50 (m, 6H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (m, 2H), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.40 (m, 1H, 에피머 A), 4.36 (m, 1H, 에피머 B), 4.18 (s, 1H), 3.15 (m, 1H, 에피머 A), 3.04 (m, 1H, 에피머 B), 2.85-2.40 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).
7-21	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (m, 2H), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.38 (m, 1H, 에피머 A), 4.36 (m, 1H, 에피머 B), 4.00 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.20 (m, 1H, 에피머 A), 3.00 (m, 1H, 에피머 B), 2.80-2.35 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.17 (m, 6H).
7-22	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (m, 2H), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.35 (m, 1H, 에피머 A), 4.33 (m, 1H, 에피머 B), 4.10 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.18 (m, 1H, 에피머 A), 2.95 (m, 1H, 에피머 B), 2.80-2.10 (m, 4H), 2.00-1.40 (m, 9H).
7-23	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (m, 2H), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.35 (m, 1H, 에피머 A), 4.32 (m, 1H, 에피머 B), 3.86 (s, 1H, 에피머 A), 3.85 (s, 1H, 에피머 B), 3.75 (m, 1H), 3.15 (m, 1H, 에피머 A), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H, 에피머 B), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.70 (m, 3H).
7-24	^1H NMR (d_4 -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (m, 2H), 6.76 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.35 (m, 1H, 에피머 A), 4.32 (m, 1H, 에피머 B), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.45 (t, 2H, $J = 12$ Hz), 3.18 (m, 1H, 에피머 A), 2.95 (m, 1H, 에피머 B), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.90-

[0144]

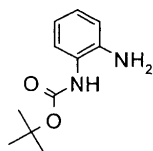
	1.55 (m, 6H).
7-25	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.62 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.07 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.89 (m, 2H), 6.77 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.35 (m, 1H, 에피머 A), 4.32 (m, 1H, 에피머 B), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.95 (m, 1H, 에피머 A), 2.70 (m, 1H, 에피머 B), 2.65-2.10 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.40-1.15 (m, 5H).
7-26	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.75-7.61 (m, 7H), 7.25 (m, 3H), 7.07 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.89 (m, 2H), 6.77 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.40 (m, 1H, 에피머 A), 4.35 (m, 1H, 에피머 B), 4.10 (broad s, 1H), 3.18 (m, 1H, 에피머 A), 3.08 (m, 1H, 에피머 B), 2.85-2.45 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).
7-27	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.79 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.70-7.65 (m, 5H), 7.61 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.06 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.89 (d, 1H, <i>J</i> = 15.2 Hz), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.76 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.15 (m, 1H, 라세미 부분입체이성질체 A), 4.62 (m, 1H, 라세미 부분입체이성질체 B), 4.05 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 3H), 2.85-2.40 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H).
7-28	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.64 (m, 4H), 7.54 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.45 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.21 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.07 (t, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 3.97 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.20 (m, 6H).
7-29	¹ H NMR (<i>d</i> ₆ -DMSO, 400MHz) 10.19 (s, 1H, 라세미 부분입체이성질체 A), 10.16 (s, 1H, 라세미 부분입체이성질체 B), 9.41 (s, 1H, 라세미 부분입체이성질체 A), 9.39 (s, 1H, 라세미 부분입체이성질체 B), 7.61 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 16.8 Hz), 7.48 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.90 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.58 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 16.8 Hz), 4.95 (broad s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 9H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.95 (broad m, 3H).
7-30	¹ H NMR (<i>d</i> ₆ -DMSO, 400MHz) 10.20 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.90 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.58 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.55 (d, 1H, <i>J</i> = 15.6 Hz), 4.95 (broad s, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.85-2.20 (m, 9H), 1.95 (m, 1H),

[0145]

	1.68 (m, 1H), 1.45 (m, 6H).
7-31	¹ H NMR (<i>d</i> ₄ -MeOD, 400MHz) 7.90 (m, 4H), 7.70-7.60 (m, 5H), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 7.06 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.76 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 4.07 (s, 1H, 라세미 부분입체이성질체 A), 4.06 (s, 1H, 라세미 부분입체이성질체 B), 3.52 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.88-2.50 (m, 8H), 2.13 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.10 (t, 6H, <i>J</i> = 7.2 Hz).

[0146]

[0147] 실시예 8



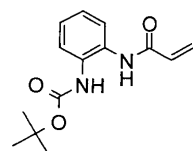
[0148]

[0149] (2-아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르. THF (500 mL) 중의 o-페닐렌디아민 (54.0 g, 0.500 mol) 의 용액에 THF (150 mL) 중의 (Boc)₂O (109 g, 0.500 mol) 를 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 진공하에서 농축시킨 후, 잔여물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/4 (v/v) (150 mL) 로 희석하고, 그 침전물을 수합하였다. 모액을 농축시키고, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/4 (v/v) 로 재결정화하였다. 수합한 고체를 진공에서 40 °C 에서 4 시간 동안 건조시켰다. 회백색의 고체 (80 g, 77%) 를 수득하였다. MS: 산출치 209 (MH⁺), 실험치 209 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.29 (broad m, 1H), 3.60 (broad m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[0150]

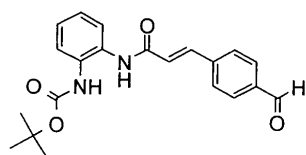
[0151] 실시예 9



[0152]

[0153] (2-아크릴로일아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르. 0 °C 의 디클로로메탄 (80 mL) 중의 아크릴산 (2.50 g, 34.7 mmol) 의 용액에 N-메틸-모르폴린 (4.73 g, 46.8 mmol) 을 첨가한 후, 이소부틸 클로로 포름레이트 (6.37 g, 46.8 mmol) 를 첨가하였다. 30 분 후, 디클로로메탄 (50 mL) 중의 (2-아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (5.80 g, 27.8 mmol) 의 용액을 환류 반응 혼합물에 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응이 완료된 후 (2 시간 후), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수를 붓고, 디클로로메탄 (30 mL × 3) 으로 추출하였다. 유기층을 물, 중탄산나트륨 희석액, 0.1 M HCl, 물 및 염수의 순서대로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 고체를 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/4 (v/v) 로부터 재결정화함으로써 목적 생성물 (2.5 g, 34%) 을 수득하였다. MS: 산출치 263 (MH⁺), 실험치 263 (MH⁺).

[0154] 실시예 10



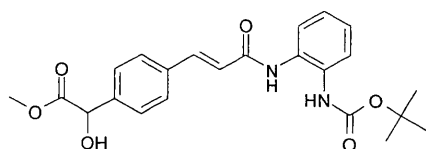
[0155]

[0156] (E)-{2-[3-(4-포르밀-페닐)-아크릴로일아미노]-페닐}-카르바산 tert-부틸 에스테르. DMF (300 mL) 중의 (2-아크릴로일아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (20.0 g, 76.3 mmol), 4-브로모벤즈알데하이드 (14.4 g, 77.8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.56 g, 0.61 mmol), 트리-o-톨릴포스핀 (0.370 g, 1.22 mmol) 및 트리에틸아민 (42.1 mL, 0.300 mol) 의 혼합물을 N₂ 하에 100 °C 에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉시키고, NH₄Cl 포화 수용액에 부었다. 상기 침전물을 여거하고, 물로 세정하고, 40 °C 의 진공에서 밤새 건조시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피로 미정제 생성물을 정제시킴으로써 황색 고체 (15.5 g, 56%) 를 수득하였다. MS: 산출치 367 (MH⁺), 실험치 367 (MH⁺).

¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400MHz) δ 10.0 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 1.46 (s, 9H).

[0157]

[0158] 실시예 11



[0159]

[0160] (E)-4-([2-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐카르바모일)-비닐]-페닐)-히드록시-아세트산 메틸 에스테르. DMF (400 mL) 중의 2-아크릴로일아미노-페닐)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (23 g, 87.7 mmol), 메틸-2-(4-브로모페닐)-2-히드록시아세테이트 (25.6 g, 104.5 mmol), 트리-*o*-톨릴-포스핀 (2.8 g, 9.2 mmol), Et₃N (35.8 g, 353.8 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (4.3 g, 4.7 mmol) 의 혼합물을 TLC 로 모니터링하면서 N₂ 분위기하에 100 °C 에 서 6 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 NH₄Cl 포화 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르 1:2) 로 정제시킴으로써 옅은 황색 고체 (22.4 g, 60%) 를 수득하였다. MS: 산출치 427 (MH⁺), 실험치 427 (MH⁺).

[0161]

[0162] 실시예 12

[0163] 신규한 화합물에 의한 HDAC 억제: 헬라 (HeLa) 추출물 HDAC 형광분석 어세이

[0164] 생체 외 탈아세틸화 어세이를 사용함으로써 신규한 화합물의 히스톤 데아세틸라아제를 억제시키기 위한 능력에 대한 시험을 수행하였다. 상기 어세이를 위한 효소 공급원은 헬라 핵 추출물이었다. 기질은 아세틸화된 라이신 측쇄를 함유하는 시판물로 구성되었다 (헬라 추출물 및 기질 모두는 BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 에서 시판되고 있음). 헬라 핵 추출물로 인큐베이션함으로써 기질을 탈아세틸화한 후, 이어지는 전개시약에 대한 노출에 의해 탈아세틸화 수준에 직접적으로 비례하는 형광체를 생성한다. 헬라 핵 추출물에 대하여 K_m 에서의 기질 농도를 사용하여, 30 마이크로몰의 신규한 화합물의 존재하에 탈아세틸화 어세이를 수행하였고, 공지된 기준 HDAC 억제제 (SNDX-275) 에 대한 효소 억제 백분율을 측정하였다. 상기 실시예 및 표에 기재된 본 발명의 화합물은 히스톤 데아세틸라아제 억제 활성의 범위가 공지된 기준 화합물에 대하여 약 95% 내지 180% 임을 나타낸다. 특정 대표 화합물에 대한 억제 활성은 표 3 에서 발견할 수 있다.

[0165] 실시예 13

[0166] 신규한 화합물에 의한 p21 리포터 유전자 유도

[0167] p21 촉진제-루시페라아제 구성체로 감염시킨 헬라 세포를 포함하는 리포터 유전자 어세이를 사용함으로써 본 발명의 신규한 화합물의 p21 유전자 발현을 유도하는 능력에 대한 시험을 수행하였다. p21 촉진제는 HDAC 에 대하여 업스트림 (upstream) p53 결합 부위가 아닌 Sp1/Sp3 결합 부위를 함유하였다. 간단히 말해서, 감염시키기 전날, 헬라 세포를 96-웰 배양 플레이트에 11,000 세포/웰로 파종하고, 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 밤새 인큐베이션하였다. 감염을 위해, 배지를 제거하고, 하기에서와 같이 미리 제조된 100 μl/웰의 감염 배지로 대체하였다: 5 μl 의 무혈청 DMEM, 0.15 μl 의 Eugene 6 시약, 40 ng 의 p21-luc, 10 ng 의 GFP 을 천천히 혼합하고, 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한 후; 98 μl 의 DMEM (10% FBS, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신 포

함) 을 DNA:Fugene 6 시약 착물에 첨가하고, 천천히 혼합하였다. 상기 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 24 시간 동안 인큐베이션한 후, 새로운 배지 및 시험 화합물을 웰에 첨가하고, 상기 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 15 시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 세포 배양 용해 시약 (프로메가 (Promega)) 을 80 µl/웰로 첨가함으로써 세포를 용해시켰다. 486 nm 의 여기 파장 및 527 nm 에서의 검출 파장을 사용하는 GFP 검출을 위하여 각 용해물 50 µl 를 취하였다. 이어서, 광도계 검출을 위하여 100 µl 의 루시페라아제 어세이 시약 (프로메가) 를 20 µl 의 세포 용해물마다 첨가하였다. 상기 실시예 및 표에 기재된 본 발명의 화합물은 p21 유도 활성의 범위가 3 마이크로몰 농도에서 공지된 HDAC 억제제 (SNDX-275) 에 대하여 약 2% 내지 300% 임을 나타낸다. 특정 대표 화합물에 대한 유도 활성은 표 3 에서 발견할 수 있다.

[0168] 실시예 14

[0169] 신규한 화합물에 의한 gdf11 리포터 유전자 유도

[0170] gdf11 촉진제-루시페라아제 구성체로 감염시킨 헬라 세포를 포함하는 리포터 유전자 어세이를 사용함으로써 본 발명의 신규한 화합물의 gdf11 (성장 분화 인자 11 (Growth Differentiation Factor 11)) 유전자 발현을 유도하는 능력에 대한 시험을 수행하였다. gdf11 촉진제는 HDAC3 에 의해 음성 조절된다고 보고되어 왔다 ((Mol. Cell. Bio. **2004**, 24, 5106-5118)). 간단히 말해서, 감염시키기 전날, 헬라 세포를 96-웰 배양 플레이트에 11,000 세포/웰로 파종하고, 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 밤새 인큐베이션하였다. 감염을 위해, 배지를 제거하고, 하기에서와 같이 미리 제조된 100 µl/웰의 감염 배지로 대체하였다: 5 µl 의 무혈청 DMEM, 0.15 µl 의 Fugene 6 시약, 40 ng 의 gdf11-luc, 10 ng 의 GFP 를 천천히 혼합하고, 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한 후; 98 µl 의 DMEM (10% FBS, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신 포함) 을 DNA:Fugene 6 시약 착물에 첨가하고, 천천히 혼합하였다. 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 24 시간 동안 인큐베이션한 후, 새로운 배지 및 시험 화합물을 웰에 첨가하고, 상기 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 15 시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 세포 배양 용해 시약 (프로메가) 을 80 µl/웰로 첨가함으로써 세포를 용해시켰다. 486 nm 의 여기 파장 및 527 nm 에서의 검출 파장을 사용하는 GFP 검출을 위하여 각 용해물 50 µl 를 취하였다. 이어서, 광도계 검출을 위하여 100 µl 의 루시페라아제 어세이 시약 (프로메가) 를 20 µl 의 세포 용해물마다 첨가하였다. 상기 실시예 및 표에 기재된 본 발명의 화합물은 gdf11 유도 활성의 범위가 3 마이크로몰 농도에서 공지된 HDAC 억제제 (SNDX-275) 에 대하여 약 2% 내지 300% 임을 나타낸다. 특정 대표 화합물에 대한 유도 활성은 표 3 에서 발견할 수 있다.

[0171] 실시예 15

[0172] 신규한 화합물에 의한 klf2 리포터 유전자 유도

[0173] klf2 촉진제-루시페라아제 구성체로 감염시킨 A204 세포를 포함하는 리포터 유전자 어세이를 사용함으로써 본 발명의 신규한 화합물의 klf2 유전자 발현을 유도하는 능력에 대한 시험을 수행하였다. klf2 촉진제는 HDAC3/부류 IIa HDAC 착물에 대한 MEF2 결합 부위를 함유하였다. 간단히 말해서, 감염시키기 전날, A204 세포를 96-웰 배양 플레이트에 11,000 세포/웰로 파종하고, 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 밤새 인큐베이션하였다. 감염을 위해, 배지를 제거하고, 하기에서와 같이 미리 제조된 100 µl/웰의 감염 배지로 대체하였다: 5 µl 의 무혈청 DMEM, 0.15 µl 의 Fugene 6 시약, 40 ng 의 klf2-luc, 10 ng 의 GFP 를 천천히 혼합하고, 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한 후; 98 µl 의 DMEM (10% FBS, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신 포함) 을 DNA:Fugene 6 시약 착물에 첨가하고, 천천히 혼합하였다. 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 24 시간 동안 인큐베이션한 후, 새로운 배지 및 시험 화합물을 웰에 첨가하고, 상기 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 15 시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 최종적으로, 10 ng/ml 의 TNF-α를 첨가하고, 상기 세포를 4 시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 세포 배양 용해 시약 (프로메가) 을 80 µl/웰로 첨가함으로써 세포를 용해시켰다. 486 nm 의 여기 파장 및 527 nm 에서의 검출 파장을 사용하는 GFP 검출을 위하여 각 용해물 50 µl 를 취하였다. 이어서, 광도계 검출을 위하여 100 µl 의 루시페라아제 어세이 시약 (프로메가) 를 20 µl 의 세포 용해물마다 첨가하였다. 상기 실시예 및 표에 기재된 본 발명의 화합물은 10 마이크로몰의 농도에서 p21 대 klf2 가 0.1 내지 2.9 배의 차등 유도를 나타낸다. 특정 대표 화합물에 대한 p21 대 klf2 의 선택성은 표 3 에서 발견할 수 있다.

[0174] 실시예 16

[0175] 신규한 화합물에 의한 암 세포주에 대한 항증식 활성

[0176] 하기 기재된 생체 외 성장 억제 어세이를 사용함으로써 본 발명의 신규한 화합물의 다양한 암 세포주의 성장을 억제하는 능력에 대한 시험을 수행하였다.

[0177] *MTS 어세이*

[0178] 세포를 96-웰 배양 플레이트에 파종하고 (200 μ l/웰로 세포 유형에 따라 파종 농도가 다름), 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 밤새 인큐베이션하였다. 화합물 희석물을 상기 세포에 첨가한 후 (DMSO 농도를 0.5% 미만으로 유지함), 상기 세포를 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 제조업체의 지시사항에 따라 MTS 시약 (프로메가) 을 첨가함으로써 증식 효과를 측정 한 후, 5% CO₂ 하에 37 °C 에서 2 시간 동안 인큐베이션 하고, 최종적으로 ELISA 플레이트 판독기를 사용하여 490 nm 에서의 흡광도를 기록하였다.

[0179] *WST 어세이*

[0180] 현상제가 CCK-8 시약 (Dojindo 사) 이며, 플레이트 판독기는 흡광도가 450 nm 로 설정되는 것을 제외하고는 MTS 어세이와 유사함.

[0181] 상기 실시예 및 표에 기재된 본 발명의 화합물은 72 시간의 GI₅₀ 값이 약 200 나노몰 내지 15 마이크로몰 초과 의 범위에서 암 세포주의 성장을 억제하였다. 특정 대표 화합물에 대한 HT-29 결장 암 세포에 대하여 GI₅₀ 값은 표 3 에서 발견할 수 있다.

표 3

실시예	HD (RP30)	p21 (RP3)	p21/klf2 (RP3)	p21/klf2 (RP10)	GI50 (마이크로몰) HT-29
7-16	159%	157%	0.7	0.9	0.2
7	163%	187%	0.8	1.2	0.4
7-17	164%	163%	0.7	1.0	0.7
7-7	183%	230%	2.1	2.0	2.3
7-6	175%	216%	2.3	2.9	3.0
7-29	144%	293%	1.2	1.4	NA
7-30	111%	338%	1.2	0.1	0.7

[0182]

[0183] 표 3. 본 발명으로부터 선택된 실시예에 대한 생물학적 활성 데이터. HDAC (RP30) 는 30 마이크로몰에서 SNDX-275 와 비교한 상대적 억제 효능이고; p21 (RP3) 은 3 마이크로몰에서 SNDX-275 와 비교한 상대적 유도 효능이고; p21/klf2 (RP3) 는 3 마이크로몰에서 SNDX-275 와 비교한 상대적 선택성이고 (p21/klf2 의 비는 1.0 으로서 정의됨); p21/klf2 (RP10) 은 10 마이크로몰에서 SNDX-275 와 비교한 상대적 선택성이다 (p21/klf2 의 비는 1.0 으로서 정의됨).