



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07C 237/32 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년03월20일 10-0696139 2007년03월12일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자	10-2005-0103693 2005년11월01일 2005년11월01일	(65) 공개번호 (43) 공개일자
----------------------------------	---	------------------------

(73) 특허권자 한국화학연구원
 대전 유성구 장동 100번지

크리스탈지노믹스(주)
서울 송파구 풍납2동 388-1 아산생명과학연구소 제2관 6층

(72) 발명자 이철해
 충남 공주시 장기면 금암리 청벽마을 287-10

정희정
대전광역시 서구 둔산2동 동지아파트 107-1204

김재학
대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 125-1205

정원장
대전광역시 유성구 신성동 146-5번지 401호

조중명
서울특별시 송파구 문정1동 삼성래미안아파트 115-702

노성구
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 206-907

이태규
대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 405-1504

신동규
서울 송파구 풍납2동 현대리버빌아파트 306-1602

(74) 대리인 이현실
 장성구

(56) 선행기술조사문헌 2002, p.1555 - 1563 US6511990 B1 * 심사관에 의하여 인용된 문헌	KR1020030081173 A
---	-------------------

심사관 : 홍성란

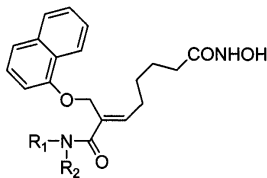
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 히스톤 디아세틸라제 저해활성을 갖는 알킬카바모일나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 및그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체(alkylcarbamoyl naphthalenyloxy octenoylhydroxyamide derivatives), 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 하는 항암제용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 저해하며 종양세포의 증식을 억제하는데 유용하게 사용될 수 있다.

<화학식 1>



상기 식에서,

R_1 은 각각 독립적으로 C_{1-3} 알킬, 하이드록시 C_{1-2} 알킬, 할로 C_{1-2} 알킬, 피페리디닐, 몰포리닐, 사이아노메틸, 피페라지닐, 다이 C_{1-2} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬, 다이 C_{1-2} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬, 피페리디닐 C_{1-2} 알킬, 몰포리노 C_{1-2} 알킬, 피페라지노 C_{1-2} 알킬, 피롤리디닐, C_{1-2} 알킬피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-2} 알킬이고,

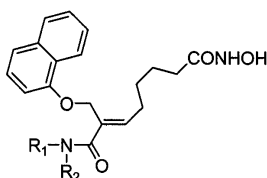
R_2 는 수소 또는 메틸이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 화합물:

<화학식 1>



상기 식에서,

R₁은 각각 독립적으로 C₁₋₃알킬, 하이드록시C₁₋₂알킬, 할로C₁₋₂알킬, 피페리디닐, 몰포리닐, 사이아노메틸, 피페라지닐, 다이C₁₋₂알킬아미노C₁₋₂알킬, 다이C₁₋₂알킬아미노C₁₋₂알킬, 피페리디닐C₁₋₂알킬, 몰포리노C₁₋₂알킬, 피페라지노C₁₋₂알킬, 피롤리디닐, C₁₋₂알킬피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₂알킬이고,

R₂는 수소 또는 메틸이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

(E)-N8-하이드록시-N1,N1-다이메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-몰포리노에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N-하이드록시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(사이아노메틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-하이드록시에틸)-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-메틸-N1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드, 및

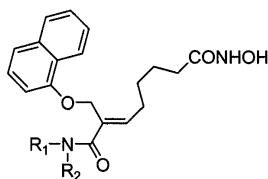
(E)-N-하이드록시-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐다이아마이드 유도체

청구항 3.

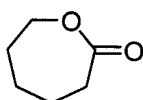
1) 하기 화학식 2의 화합물을 황산 처리한 후, 피리디늄 클로로클로메이트(PCC)와 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;

- 2) 화학식 3의 화합물을 1,4-다이아자비사이클로[2,2,2]옥탄 (DABCO) 존재하에서 알킬아크릴레이트와 베일리스 힐만 (Baylis Hillman) 반응을 수행하여 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
- 3) 화학식 4의 화합물을 삼브롬화인(PBr_3)과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
- 4) 화학식 5의 화합물을 1-나프탈렌알콜과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
- 5) 화학식 6의 화합물을 무기산 또는 유기산으로 가수분해하여 하기 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계;
- 6) 화학식 7의 화합물을 알킬아민($\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$)과 아실화 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계;
- 7) 화학식 8의 화합물을 무기염기 처리에 의해 가수분해시켜 하기 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계; 및
- 8) 화학식 9의 화합물을 테트라하이드로피란일옥시아민(NH_2OTHP)과 아실화 반응시켜 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계; 및
- 9) 화학식 10을 트라이플루오로아세트산(TFA)과 반응시켜 테트라하이드로피란일기를 제거하는 탈보호기 반응을 수행하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체의 제조방법;

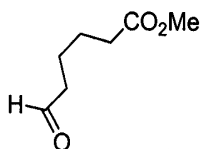
<화학식 1>



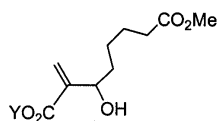
<화학식 2>



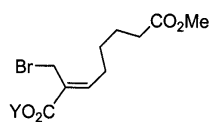
<화학식 3>



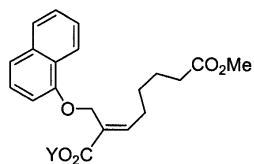
<화학식 4>



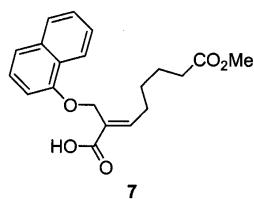
<화학식 5>



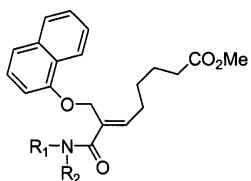
<화학식 6>



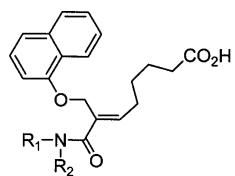
<화학식 7>



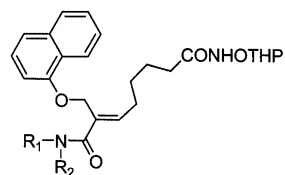
<화학식 8>



<화학식 9>



<화학식 10>



상기 식에서, R_1 과 R_2 는 제1항에서 정의한 바와 같고, Y는 C_{1-4} 알킬기이다.

청구항 4.

제 3항에 있어서,

단계 2)의 알킬아크릴레이트가 에틸아크릴레이트, 아이소뷰틸아크릴레이트 및 t-뷰틸아크릴레이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5.

제 3항에 있어서,

단계 4)의 반응이 탄산칼륨, 중탄산나트륨 또는 탄산나트륨 존재하에 아세톤 또는 아세토나이트릴 중에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6.

제 3항에 있어서,

단계 5)의 가수분해 반응이 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 또는 *N,N*-다이메틸폼아마이드 중에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7.

제 3항에 있어서,

단계 5)의 무기산이 염산, 황산, 인산 등으로 구성된 군으로부터 선택되고, 유기산이 트라이플루오로아세트산(TFA)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8.

제 3항에 있어서,

단계 6)의 아실화 반응이 비양자성 용매 중에서 아실화제를 촉매로 사용하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9.

제 8항에 있어서,

비양자성 용매가 다이메틸폼아마이드, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란 및 다이클로로메탄으로 구성된 군으로부터 선택되고, 아실화제가 N-메탄설폰닐옥시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸(FMS), N-하이드록시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸(FOBT), 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염 (EDC.HCl)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10.

제 3항에 있어서,

단계 7)의 가수분해 반응이 수용성 알콜 또는 테트라하이드로퓨란 중에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11.

제 3항에 있어서,

단계 7)의 무기염기가 수산화나트륨 또는 수산화리튬인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12.

제 3항에 있어서,

단계 8)의 아실화 반응이 N-하이드록시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸(FOBT)과 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(EDC.HCl) 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

제 3항에 있어서,

단계 10)의 탈보호기 반응이 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란 또는 다이클로로메탄 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14.

제 1항의 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 항암제용 약학 조성물.

청구항 15.

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 억제하는 신규한 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 유효성분으로 하는 항암제용 조성물에 관한 것이다.

히스톤은 진핵세포의 핵내 DNA와 결합하고 있는 염기성 단백질로서 히스톤의 각 분자 중 특정 위치의 라이신 잔기의 아미노기에 가역적인 아세틸화가 일어난다. 이러한 히스톤의 아세틸화 반응은 염색질(chromatin)의 고차구조 형성이나 세포분열주기 등과 관계가 있어서 유전자 정보의 발현조절에 관여하며, 히스톤 아세틸전이효소(acetyltransferases)(HATs) 및 히스톤 디아세틸라제(HDACs)에 의해 안정하게 조절된다. 상기 효소들은 히스톤의 아미노 말단에 존재하는 라이신 잔기(H4의 경우 4개)의 양전하를 아세틸화로 중화시켜 전사활성을 유도하거나, 탈아세틸화시켜 다시 전하를 부여하여 전사를 억제함으로써 히스톤의 아세틸화 수준의 평형을 유도하여 전사 수준에서 유전자 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다.

HDAC는 저산소증, 저포도당, 세포 암화 등 열악한 환경조건에서 고 발현되어 세포증식 억제인자의 발현을 저해함으로써 세포증식을 촉진시키는 역할을 하는 것이 최근 밝혀지면서 세포의 암화 및 분화를 조절하는데 있어 중요한 인자로 인식되

고 있다. 즉, 염색질의 높은 아세틸화 상태가 세포의 증식을 억제하고 분화를 촉진한다면 HDAC는 히스톤의 탈아세틸화를 통해 세포증식을 유도하는데 결정적인 역할을 한다. 이와 같은 사실은 HDAC 억제인자(inhibitor)를 처리하면 세포의 증식이나 혈관신생이 억제되는 결과로써 뒷받침된다.

HDAC 활성의 이상과 암 생성과의 관련성을 가장 잘 보여주고 있는 것이 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)의 경우인데, 비정상적인 히스톤 탈아세틸화의 조절이 급성 백혈병이 생기게 하는 중요한 원인 중의 하나라고 알려져 있다(Lin RJ, et. al. *Oncogene* 20: 7204, 2001; Zelent A, et. al. *Oncogene* 20: 7186, 2001). 그러므로, HDAC 활성의 비정상적인 조절에 의하여 일어나는 종양단백질(oncoprotein)의 부적절한 전사 억제와 염색질 구조에서의 이상이 정상적인 세포 분화에 영향을 미쳐 암 형성을 유도하게 된다. 따라서, HDAC는 유전자 발현의 억제인자로서 뿐만 아니라 새로운 항암제 개발의 표적분자로서 매우 중요한 연구대상이 되고 있으며, HDAC 저해제는 암세포의 증식을 억제시키는 획기적인 항암제로 개발될 가능성이 매우 높다.

최근 들어 염색질 리모델링을 이용한 항암제 연구가 시작되었고, SAHA 또는 아피시딘(apicidin)과 같은 HDAC 억제인자를 처리할 경우 암세포의 증식이 억제되고 분화가 유도된다는 연구결과가 발표되면서 항암제의 개발이 더욱 활발히 진행되고 있다(Munster PN, et. al. *Cancer research* 61: 8492, 2001; Han JW, et. al. *Cancer research* 60: 6068, 2000).

HDAC 저해제로 최초 사용된 화합물은 n-뷰티레이트(n-butyrate)로, 이 물질은 현재도 대장암의 치료에 적용되고 있을 뿐만 아니라 HDAC 효소 저해제로 생화학과 분자생물학 실험에 사용되고 있다. 그러나, n-뷰티레이트는 그 유효농도가 밀리몰(milimolar, mM) 수준으로 높아 세포내 다른 효소나 세포골격, 세포막 등에 영향을 미치는 등 HDAC 기능 해석에 적합하지 않은 성질을 가지고 있어 보다 선택적이고 약효가 우수한 HDAC 저해제의 개발이 요구되고 있다. 1988년 일본 동경대학의 요시다(M. Yoshida)와 테루히코(B. Teruhiko)는 프렌드 쥐 적백혈병(Friend murine erythroleukemia, MEL) 세포의 분화를 유도하고 동물세포의 증식을 저지하는 활성물질로 트리코스타틴 A(trichostatin A, TSA)를 발견하고, 이의 세포내 표적분자가 HDAC임을 밝혔다(Yoshida M, et. al. *Cancer Research* 47: 3688, 1987; Yoshida M & Beppu T *Exp. Cell Res.* 177: 122, 1988; Yoshida M, et. al. *J of Biol. Chem.* 265: 17174, 1990).

따라서, 미래형 항암제로 간주되는 HDAC 억제제 화합물의 발굴에 대한 필요성이 매우 증가되고 있는 실정이다. 이에, 본 발명자들은 HDAC 억제제 화합물을 발굴하기 위해 예의 연구 노력한 결과, 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체가 히스톤 디아세틸라제 활성을 효과적으로 저해하여 매우 강력한 세포증식 억제력을 갖는 사실을 발견하고 이들이 암의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 저해함으로써 종양 세포의 증식을 억제하는, 신규한 화합물 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

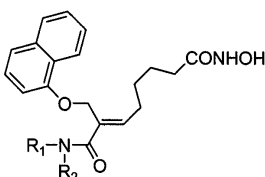
본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 항암제용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성 저해제를 제공하는 것이다.

발명의 구성

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 및 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다:

<화학식 1>



상기 식에서,

R_1 은 각각 독립적으로 C_{1-3} 알킬, 하이드록시 C_{1-2} 알킬, 할로 C_{1-2} 알킬, 피페리디닐, 몰포리닐, 사이아노메틸, 피페라지닐, 다이 C_{1-2} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬, 다이 C_{1-2} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬, 피페리디닐 C_{1-2} 알킬, 몰포리노 C_{1-2} 알킬, 피페라지노 C_{1-2} 알킬, 피롤리디닐, C_{1-2} 알킬피롤리디닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-2} 알킬이고,

R_2 는 수소 또는 메틸이다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체의 제조방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 항암제용 약학 조성물을 제공한다.

아울러, 본 발명은 상기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성 저해제를 제공한다.

이하 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

본 발명에 따른 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체로서 바람직한 화합물로는

(E)-N8-하이드록시-N1,N1-다이메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-몰포리노에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N-하이드록시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(사이아노메틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-하이드록시에틸)-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N8-하이드록시-N1-메틸-N1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,

(E)-N1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드, 및

(E)-N-하이드록시-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐다이아마이드를 예로 들 수 있다.

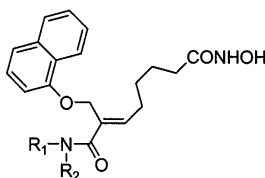
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있으며, 바람직한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등의 염을 들 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체의 제조방법을 제공한다.

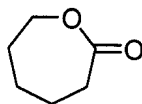
본 발명에 따른 제조방법은

- 1) 하기 화학식 2의 화합물을 황산으로 처리한 후, 피리디늄 클로로클로메이트(PCC)와 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계;
- 2) 화학식 3의 화합물을 1,4-다이아자비사이클로[2,2,2]옥탄 (DABCO) 존재하에서 알킬아크릴레이트와 베일리스 힐만 (Baylis Hillman) 반응을 수행하여 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
- 3) 화학식 4의 화합물을 삼브롬화인(PBr_3)과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
- 4) 화학식 5의 화합물을 1-나프탈렌알콜과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
- 5) 화학식 6의 화합물을 무기산 또는 유기산으로 가수분해하여 하기 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계;
- 6) 화학식 7의 화합물을 알킬아민($\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$)과 아실화 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계;
- 7) 화학식 8의 화합물을 무기염기 처리에 의해 가수분해시켜 하기 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계; 및
- 8) 화학식 9의 화합물을 테트라하이드로피란일옥시아민(NH_2OTHP)과 아실화 반응시켜 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계; 및
- 9) 화학식 10을 트라이플루오로아세트산(TFA)과 반응시켜 테트라하이드로피란일기를 제거하는 탈보호기 반응을 수행하는 단계를 포함한다.

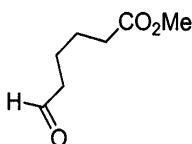
화학식 1



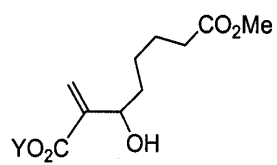
화학식 2



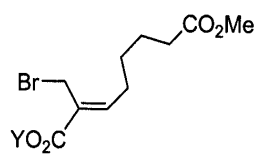
화학식 3



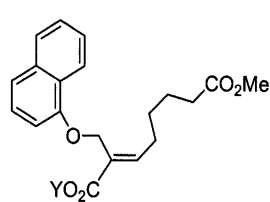
화학식 4



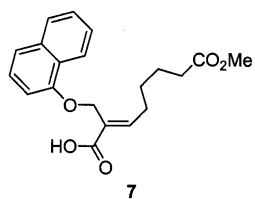
화학식 5



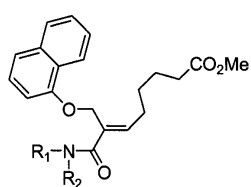
화학식 6



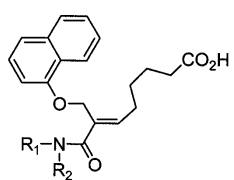
화학식 7



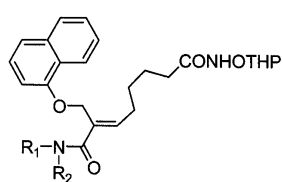
화학식 8



화학식 9



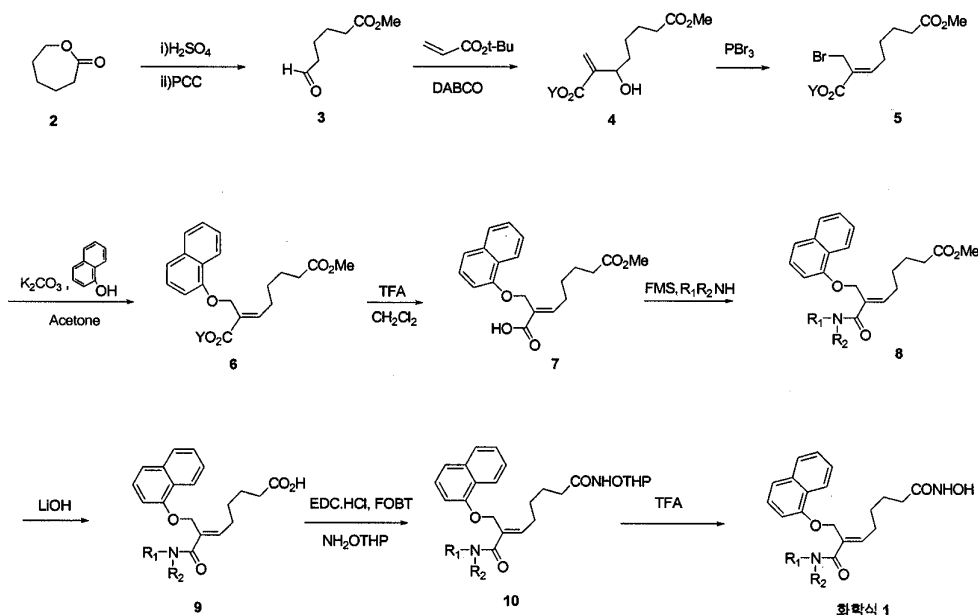
화학식 10



상기 식들에서, R₁과 R₂는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Y는 C₁₋₄ 알킬기이다.

상기 제조 방법은 하기 반응식 1로 나타내어질 수 있으며, 이를 단계별로 설명하면 다음과 같다.

반응식 1



상기 식에서, R_1 , R_2 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Y는 C_{1-4} 알킬기이다.

단계 1)은 ϵ -카프로락톤(화학식 2)을 메탄올에 녹인 후 진한 황산 처리하여 6-하이드록시-헥사노산 메틸에스터를 얻은 다음, 이를 피리디늄 클로로클로메이트(PCC)가 용해된 용매에 첨가한 후 2시간 동안 반응시켜 6-옥소-헥사노산 메틸에스터화합물(화학식 3)을 제조하는 단계이며, 용매로는 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 다이클로로에탄 등을 사용할 수 있다.

단계 2)는 상기 6-옥소-헥사노산 메틸에스터(화학식 3)를 1,4-다이아자바이사이클로[2,2,2]옥탄(DABCO) 존재하에 C₁₋₄알킬아크릴레이트와 0 ~ 25 °C에서 5 내지 7일간 베일리스 힐만 반응을 수행하여 하이드록시 화합물(화학식 4)을 제조하는 단계로, 알킬아크릴레이트로서 에틸아크릴레이트, 아이소부틸아크릴레이트 또는 t-부틸아크릴레이트가 사용될 수 있다.

단계 3)은 상기 하이드록시 화합물(화학식 4)을 유기 용매중에서 브롬화물과 반응시켜 브로모 화합물(화학식 5)로 전환시키는 단계로, 유기 용매로는 에틸에테르, 다이클로로메탄, 하이드로푸란 등이 사용될 수 있으며, 브롬화물로는 삼브롬화인(PBr_3), 사브롬화탄소(CBr_4), N-브로모석신산(NBS) 등을 예로 들 수 있다.

단계 4)는 상기 브로모 화합물(화학식 5)을 탄산칼륨, 중탄산나트륨 또는 탄산나트륨 존재하에 아세톤, 아세토나이트릴 등에서 1-나프탈렌알콜과 반응시켜 1-나프탈렌알콜 화합물(화학식 6)을 제조하는 단계이다.

단계 5)는 상기 1-나프탈렌알콜 화합물(화학식 6)을 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 또는 *N,N*-다이메틸폼아마이드 등과 같은 용매 중에서 무기산 또는 유기산과 에스터 가수분해 반응시켜 유기산 화합물(화학식 7)로 전환시키는 단계로, 무기산으로는 염산, 황산, 인산 등을, 유기산으로는 트라이플루오로아세트산(TFA) 등을 예로 들 수 있다.

단계 6)은 상기 유기산 화합물(화학식 7)을 알킬아민(R_1R_2NH)과 아실화 반응시켜 알킬아마이드(화학식 8)를 제조하는 단계로, 이때, 아실화 반응은 비양성자성 용매 중에서 아실화제를 촉매로 사용하여 효과적으로 수행될 수 있는데, 비양성자성 용매로는 다이메틸폼아마이드, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란 등이 사용될 수 있고, 아실화제로는 N-메탄설포닐옥시-6-트라이플루오로 벤조트리아졸(FMS), N-하이드록시-6-트라이플루오로 벤조트리아졸(FOBT), 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(EDC.HCl) 등이 사용될 수 있다.

단계 7)은 상기 알킬아마이드 화합물(화학식 8)을 수용성 알콜 또는 테트라하이드로퓨란 중에서 무기염으로 가수분해시켜 유기산 화합물(화학식 9)을 제조하는 단계이다. 이때, 무기염으로는 수산화나트륨 또는 수산화리튬이 사용될 수 있다.

단계 8)은 상기 유기산 화합물(화학식 9)을 유기용매 중에서 테트라하이드로피란일옥시아민 (NH_2OTHP)과 아실화 반응시켜 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계로, 아실화 반응은 N-하이드록시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸(FOBT)과 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 염산염(EDC.HCl) 존재하에 이루어지며, 이때 유기 용매로는 N,N-다이에틸폼아마이드, 다이에틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란 또는 다이클로로메탄 등이 사용될 수 있다.

단계 9)는 화학식 10을 용매중에서 트라이플루오로아세트산(TFA)과 반응시켜 테트라하이드로피란일기를 제거하는 탈보호 반응단계로서, 용매로는 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란 또는 다이클로로메탄 등이 사용될 수 있다.

상기 화학식 1의 화합물의 제조에 출발물질로 사용되는 화학식 2의 화합물은 상업적으로 시판되는 것을 구입하여 사용할 수도 있다.

이와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 저해하여 암 세포 증식의 억제 및 치료효과를 나타낼 수 있으며, 종양세포의 말기 분화를 선택적으로 유도함으로써 이들 종양세포의 증식을 억제한다.

따라서, 본 발명의 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성 저해제로 유용하게 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 하고 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 항암제용 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물에는 유효성분인 화학식 1의 화합물이 조성물의 총중량을 기준으로 하여 0.1 내지 75 중량%, 바람직하게는 1 내지 50 중량%의 양으로 함유될 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경·연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분, 페이스트, 젤라틴, 트라카간스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 또한, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다.

상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료학적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅방법에 따라 제제화할 수 있다.

유효성분으로서 화학식 1의 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 2.5 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 5 내지 60 mg/kg 체중의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

이하, 하기 제조예 및 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 제조예 및 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

제조예 1 : 6-하이드록시-헥사노산 메틸 에스터

ϵ -카프로락톤(12.50 g, 109.51 mM)을 메탄올(125 ml)에 녹인 후 황산용액(1 ml, 0.01 mM)을 천천히 가한 뒤 상온에서 이를 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압, 농축하여 메탄올을 제거한 후 냉수를 넣고 에틸에테르로 추출한 다음, 포화 중조 용액 및 소금물로 세척 후 감압, 농축하였고, 이렇게 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 1/2)로 정제하여 표제 화합물 10.18 g(수율 64%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (m, 2H, CH_2), 1.33~1.42 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.44~1.74 (t, 4H, CH_2CH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3).

제조예 2 : 6-옥소-헥사노산 메틸 에스터(화학식 3의 화합물)의 제조

피리디늄 클로로클로메이트(16.27 g, 75.48 mM)를 디크로로메탄 (140 ml)에 녹인 후, 상기 제조예 1에서 얻은 6-하이드록시-헥사노산 메틸 에스터(10.03 g, 68.61 mM)를 디크로로메탄 (20 ml)에 녹여서 30분간 적가한 뒤 25 내지 30℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸에테르로 희석시킨 후 실리카겔을 깔고 여과, 감압 및 농축하고, 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 1/4)로 정제하여 표제 화합물 5.77 g(수율 59%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.33 (m, 2H, CH_2), 2.46 (m, 2H, CH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 9.74 (s, 1H, CH).

제조예 3 : 3-하이드록시-2-메틸렌-다이노난산 1-t-부틸 에스터 9-메틸에스터(화학식 4의 화합물)의 제조

상기 제조예 2에서 얻은 6-옥소-헥사노산 메틸에스터(20 g, 168.72 mM)을 물과 다이옥산(1:1)의 혼합액 (100 mL)에 녹인 후 아크릴산 t-부틸 에스터(60.96 ml, 461.17 mM)를 가하고, 여기에 물과 다이옥산(1:1) (63 mL)에 녹인 1,4-디아자 비사이클로[2,2,2]옥탄 (DABCO)(15.56 g, 138.72 mM)의 용액을 천천히 가한 다음 7일 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 반응 혼합물에 얼음물을 가하고, 에틸에테르로 추출하고, 이 추출물을 2N 염산 용액, 포화 중조 용액 및 소금물로 세척한 후, 건조 및 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 1/9)로 정제하여 표제 화합물 21.7 g(수율 57%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.47 (s, 9H, 3CH_3), 1.62 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.96 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 5.67 (s, 1H, CH), 6.09 (s, 1H, CH).

제조예 4 : 2-브로모메틸-2-다이옥텐산 1-t-부틸 에스터 8-메틸에스터(화학식 5의 화합물)의 제조

상기 제조예 3에서 합성된 3-하이드록시-2-메틸렌-다이노난산 1-t-부틸 에스터 9-메틸에스터(10.40 g, 38.20 mM)를 에틸에테르 (100 ml)에 녹이고 0℃로 냉각시켰다. 여기에 삼브롬화인(3.93 ml, 42.02 mM)을 천천히 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 상기 반응 혼합물을 -10℃로 냉각하여 얼음물을 가한 다음, 에틸에테르로 추출하였다. 이로부터 얻은 추출물을 소금물로 세척한 후 건조(MgSO_4) 및 여과하고 감압 하에 용매를 제거하였다. 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 1/9)로 정제하여 표제 화합물 6.30 g(수율 49%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H, CH_3), 1.65 (m, 4H, CH_2), 2.30 (m, 4H, CH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (s, 2H, CH_2), 6.82 (m, 1H, CH).

제조예 5 : 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 1-t-부틸 에스터 8-메틸에스터(화학식 6의 화합물)의 제조

상기 제조예 4에서 합성된 2-브로모메틸-2-다이옥텐산 1-t-부틸 에스터 8-메틸에스터(11.2 g 33.41 mM)를 아세톤(50 ml)에 녹인 후, 탄산칼륨(6.93 g 50.11 mM) 및 1-나프탈렌올(5.30 g 36.75 mM)을 가하고 3시간 동안 끓였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 상온에서 감압하여 용매를 제거하였고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 1/15)로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물 11.5 g(수율 86%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, CH_3), 1.65 (m, 4H, CH_2), 2.30 (m, 4H, CH_2), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.80 (s, 2H, CH_2), 6.64 (m, 1H, ArH), 6.98 (m, 1H, CH), 7.40 (m, 4H, ArH), 7.77 (m, 1H, ArH), 8.19 (m, 1H, ArH).

제조예 6 : 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터(화학식 7의 화합물)의 제조

상기 제조예 5에서 합성된 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 1-t-부틸 에스터 8-메틸에스터(5.00 g 12.55 mM)를 다이클로로메탄(60 ml)에 녹인 후, 트라이플루오로아세트산(6.77 ml, 87.83 mM)을 0℃에서 천천히 가하고 실온에서 7시간 동안 반응시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 상온에서 감압하여 용매를 제거하였고, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 1/4)로 정제하여 표제 화합물 2.08 g(수율 48%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.59 (m, 2H, CH_2), 2.26 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 2.43 (q, 2H, $J = 14.9, 7.5$ Hz, CH_2), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.94 (s, 2H, CH_2), 6.89 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, CH), 7.27~7.47 (m, 5H, ArH), 7.80 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.7$ Hz, ArH), 8.20 (t, 1H, $J = 7.1, 1.7$ Hz, ArH).

실시예 1 : (E)-N8-하이드록시-N1,N1-다이메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드(화학식 1의 화합물)의 제조**(1-1) : (E)-8-(다이메틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터(화학식 8의 화합물)의 제조**

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터 (423 mg, 1.24 mM)를 다이메틸폼아마이드(4 ml)에 녹이고 0℃로 냉각한 후, 트라이에틸아민(520 μl , 3.72 mM) 및 N-메탄설폰닐옥시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸(418 mg, 1.49 mM)을 가하고 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 다이메틸아민염산염(111 mg, 1.36 mM)을 천천히 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 얼음물을 가하여 초산에틸로 추출한 후 1N 염산용액, 중조 및 소금물로 세척하였다. 그 후 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과하고 감압 하에 용매를 제거하였고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(용리제: 에틸초산/노르말 헥산 = 2/1)하여 노란색 고체의 표제 화합물 437 mg(수율 95%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.59 (m, 2H, CH_2), 2.43 (q, 4H, $J = 14.9, 7.5$ Hz, CH_2), 3.02 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (s, 2H, CH_2), 5.84 (t, 1H, $J = 14.8, 6.5$ Hz, CH), 6.85 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.36~7.47 (m, 4H, ArH), 7.79 (t, 1H, $J = 9.0, 1.4$ Hz, ArH), 8.10 (t, 1H, $J = 8.8, 7.5$ Hz, ArH).

(1-2) : (E)-8-(다이메틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 (화학식 9의 화합물)의 제조

상기 실시예 (1-1)에서 얻은 (E)-8-(다이메틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터 (437 mg, 1.18 mM)를 30% 에탄올 수용액(4 ml)에 용해시켰다. 여기에 일수 수산화리튬(248 mg, 5.90 mM) 및 테트라하이드로퓨란(4 ml)을 가하고 상온에서 10분 동안 교반하고 50℃에서 3시간 동안 다시 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하여 얼음물을 가하고 감압 하에 용매를 제거하였다. 이를 다시 5℃로 냉각하여 2N 염산용액으로 약산성화(pH 4)한 후 여과하고 무수 황산마그네슘으로 건조하여 흰색 고체의 표제 화합물 413 mg(수율 99%)을 얻었다.

(1-3) : (E)-N8-하이드록시-N1,N1-다이메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드(화학식 1의 화합물)의 제조

상기 실시예 (1-2)에서 얻은 (E)-8-(다이메틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 (413 mg, 1.16 mM)을 다이메틸폼아마이드 (4 ml)에 녹이고 0℃로 냉각한 후, 트라이에틸아민 (240 μL , 1.74 mM) 및 N-메탄설폰닐옥시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸 (391 mg, 1.39 mM)을 가하고 0℃에서 20분간 교반한 다음, N-t-부틸다이메틸실릴옥시아민 (256 mg, 1.74 mM)을 가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응이 종결되면 실온으로 냉각하여 얼음물을 가하고 초산에틸로 추출하여 중조로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조 및 여과하고 감압 하에 용매를 제거하고, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 하얀색 고체의 표제 화합물 280 mg(수율 65%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.59 (m, 2H, CH_2), 2.43 (q, 4H, $J = 14.9, 7.4$ Hz, CH_2), 3.02 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.94 (s, 2H, CH_2), 5.84 (t, 1H, $J = 14.8, 6.5$ Hz, CH), 6.85 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.36~7.47 (m, 4H, ArH), 7.79 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 8.10 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH).

실시예 2 : (E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(2-1) : (E)-8-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 428 mg(수율 86%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 2.03 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.38 (m, 2H, CH_2), 2.37 (q, 1H, $J = 11.1, 5.7$ Hz, CH_2), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 4.92 (s, 2H, CH_2), 6.85 (t, 1H, $J = 15.3, 7.6$ Hz, CH), 6.91 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.78 (dd, 1H, $J = 6.8, 1.8$ Hz, ArH), 8.20 (t, 1H, $J = 9.3, 7.5$ Hz, ArH).

(2-2) : (E)-8-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (2-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 335 mg(수율 81%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1.52 (m, 2H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 2.20 (m, 2H, CH_2), 2.27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.38 (m, 2H, CH_2), 2.55 (m, 2H, CH_2), 3.42 (m, 2H, CH_2), 4.97 (s, 2H, CH_2), 6.67 (s, 1H, CH), 6.99 (t, 1H, $J = 7.0, 1.8$ Hz, ArH), 7.41 (m, 4H, ArH), 7.77 (d, 1H, $J = 7.0, 1.8$ Hz, ArH), 8.14 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH).

(2-3) : (E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (2-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 134 mg(수율 88%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1.58 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.40 (m, 2H, CH_2), 2.82 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.30 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.62 (m, 2H, CH_2), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.70 (t, 1H, $J = 15.2, 7.4$ Hz, CH), 7.04 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.81 (m, 1H, ArH), 8.19 (m, ArH).

실시예 3 : (E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(3-1) : (E)-8-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 351 mg(수율 77%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.6 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.2 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (s, 3H, NCH_3), 3.55 (m, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 5.00 (s, 2H, PhCH_2), 5.80 (s, 1H, CH), 6.89 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, ArH), 7.48 (m, 4H, ArH), 7.80 (dd, 1H, $J = 6.0, 2.0$ Hz, ArH), 8.20 (m, 1H, ArH).

(3-2) : (E)-8-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (3-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 224 mg(수율 92%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH-d_4) δ 1.6 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.4 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.50 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.80 (m, 2H, CH_2), 3.01 (s, 3H, NCH_3), 3.29 (m, 1H, CH), 3.65 (m, 1H, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH_2), 6.00 (m, 1H, CH), 7.00 (t, 1H, J = 16.6, 9.4 Hz, ArH), 7.46 (m, 4H, ArH), 7.82 (m, 1H, ArH), 8.18 (m, 1H, ArH).

(3-3) : (E)-N1-(2-(다이메틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (3-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 155 mg(수율 68%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH-d_4) δ 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.58 (m, 2H, CH_2), 2.4 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.49 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.81 (m, 2H, CH_2), 3.02 (s, 3H, NCH_3), 3.28 (m, 1H, CH), 3.64 (m, 1H, CH), 4.95 (s, 2H, PhCH_2), 6.02 (m, 1H, CH), 7.00 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.17 (m, 1H, ArH).

실시예 4 : (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(4-1) : (E)-8-(2-(다이에틸아미노)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 164 mg(수율 37%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.14 (t, 2H, J = 14.2, 7.4 Hz, CH_2), 2.40 (m, 2H, CH_2), 3.14 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.50 (s, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.02 (s, 2H, CH_2), 6.73 (t, 1H, J = 14.6, 7.2 Hz, CH), 7.01 (d, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.40 (m, 4H, ArH), 7.76 (d, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 8.18 (dd, 1H, J = 7.4, 2.8 Hz, ArH).

(4-2) : (E)-8-(2-(다이에틸아미노)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (4-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 130 mg(수율 81%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH-d_4) δ 1.24 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.12 (m, 2H, JCH_2), 2.36 (m, 2H, CH_2), 3.14 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.50 (s, 2H, CH_2), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.72 (d, 1H, J = 7.4 Hz, CH), 7.02 (d, 1H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.40 (m, 4H, ArH), 7.80 (dd, 1H, J = 7.6, 1.8 Hz, ArH), 8.16 (d, 1H, J = 7.2 Hz, ArH).

(4-3) : (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)옥텐다이아마이드

상기 실시예 (4-2)에서 얻은 (E)-8-(2-(다이에틸아미노)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산(311 mg, 0.71 mM)을 다이메틸폼아마이드(3 ml)에 녹이고 트라이에틸아민(150 μl , 1.07 mM)을 가한 후, 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각한 다음, 여기에 N-하이드록시-6-트라이플루오로 벤조트라이아졸(159 mg, 0.78 mM), 1-(3-다이에틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드염산염(177 mg, 0.92 mM)과 테트라하이드로피란일옥시아민(125 mg, 1.07 mM)을 가하여 상온에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물에 얼음물을 가하고 에틸초산으로 추출한 후, 유기층을 포화 중조와 소금물로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 하에서 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 방법으로 정제하여 표제 화합물 320 mg(수율 87%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH-d_4) δ 0.80 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.80 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.10 (s, 1H, CH_2), 2.35 (m, 6H, CH_3CH_3), 2.58 (m, 2H, CH_2), 3.40 (m, 2H, CH_2), 3.60 (m, 1H, CH), 3.94 (m, 1H, CH), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.80 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH), 6.98 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, ArH), 7.42 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.21 (dd, 1H, $J = 12.6, 6.4$ Hz, ArH).

(4-4) : (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 실시예 (4-4)에서 얻은 (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)옥텐다이아마이드(320 mg, 0.62 mM)를 다이클로로메탄(10 ml)에 녹인 후, 트라이플루오로아세트산(0.46 ml, 6.20 mM)을 0℃에서 천천히 가하여 실온에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 상온에서 감압 하여 용매를 제거하고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리제: 메틸알콜/다이클로로메탄 = 1/9)로 정제하여 표제 화합물 261 mg(수율 95%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH-d_4) δ 1.24 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.14 (t, 2H, $J = 13.8, 7.0$ Hz, CH_2), 2.40 (q, 2H, $J = 14.4, 7.0$ Hz, CH_2), 3.12 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.51 (s, 2H, CH_2), 5.02 (s, 2H, CH_2), 6.73 (t, 1H, $J = 14.8, 7.4$ Hz, CH), 7.02 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, ArH), 7.41 (m, 4H, ArH), 7.80 (dd, 1H, $J = 5.6, 2.0$ Hz, ArH), 8.18 (dd, 1H, $J = 7.0, 3.8$ Hz, ArH).

실시예 5 : (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(5-1) : (E)-8-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 483 mg(수율71%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.40 (m, 2H, CH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 2.28 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3$), 2.90 (s, 2H, CH_2), 3.00 (s, 3H, NCH_3), 3.57 (s, 2H, CH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.93 (s, 2H, CH_2), 6.85 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH), 6.99 (m, 1H, ArH), 7.41 (m, 4H, ArH), 7.75 (m, 1H, ArH), 8.14 (m, 1H, NH), 8.17 (m, 1H, ArH).

(5-2) : (E)-8-((2-(다이에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (5-1)의 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 300 mg(수율 65 %)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.05 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38 (m, 2H, CH_2), 1.50 (m, 2H, CH_2), 2.17 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.99 (m, 6H, CH_3CH_3), 3.16 (s, 3H, NCH_3), 3.60 (m, 2H, CH_2), 4.87 (s, 2H, CH_2), 5.86 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH), 6.82 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.28 (m, 4H, ArH), 7.64 (t, 1H, $J = 9.4, 6.1$ Hz, ArH), 7.92 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, ArH).

(5-3) : (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-2-옥텐다이아마이드

상기 (5-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 320 mg(수율 87%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.00 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.54 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.73 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.14 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.36 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 2.58 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 3.07 (m, 6H, CH_3CH_3), 3.32 (s, 3H, NCH_3), 3.55 (m, 2H, CH_2), 3.98 (m, 1H, CH), 5.05 (s, 2H, CH_2), 5.94 (m, 1H, CH), 7.01 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.48 (m, 4H, ArH), 7.82 (t, 1H, $J = 9.1, 2.0$ Hz, ArH), 8.11 (dd, 1H, $J = 7.4, 2.3$ Hz, ArH).

(5-4) : (E)-N1-(2-(다이에틸아미노)에틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (5-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 285 mg(수율 93%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.10 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.13 (m, 2H, CH_2), 1.58 (m, 2H, CH_2), 2.02 (t, 2H, $J = 14.1, 7.0$ Hz, CH_2), 2.28 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.07 (m, 6H, CH_3CH_3), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 3.64 (m, 2H, CH_2), 4.96 (s, 2H, CH_2), 5.93 (s, 1H, CH), 6.90 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.36 (m, 4H, ArH), 7.71 (dd, 1H, $J = 8.0, 3.7$ Hz, ArH), 7.98 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 456 ($\text{M}+1$), 382.

실시예 6 : (E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드

(6-1) : (E)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-8-(2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 74 mg(수율 29%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 1.62 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 1.89 (m, 4H, CH_2), 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.35 (m, 2H, CH_2), 3.13 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 3.32 (s, 1H, CH), 3.58 (t, 2H, $J = 12.1, 6.1$ Hz, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.80 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH), 6.98 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.21 (m, 1H, ArH).

(6-2) : (E)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-8-(2-(피롤리딘-1-일)에틸아미노)-6-옥텐산

상기 (6-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 69 mg(수율 96%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH- d_4) δ 1.50 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.60 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.88 (m, 4H, CH_2), 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.34 (m, 2H, CH_2), 3.14 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 3.34 (s, 1H, CH), 3.58 (t, 2H, $J = 12.1, 6.1$ Hz, CH_2), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.80 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 6.98 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.21 (m, 1H, ArH).

(6-3) : (E)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)옥텐다이아마이드

상기 (6-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 87 mg(수율 85%)을 얻었다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH-d_4) δ 1.50 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.80 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.40 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.59 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 2.78 (m, 2H, CH_2), 3.50 (m, 3H, CHCH_2), 3.90 (s, 1H, CH), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.80 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 6.98 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.21 (m, 1H, ArH).

(6-4) : (E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드

상기 (6-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 72 mg(수율 84%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.51 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 1.62 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, CH_2), 1.89 (m, 4H, CH_2), 2.09 (m, 2H, CH_2), 2.35 (m, 2H, CH_2), 3.13 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 3.32 (s, 1H, CH), 3.58 (t, 2H, $J = 12.1, 6.1$ Hz, CH_2), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.70 (s, 1H, CH), 7.00 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (t, 1H, $J = 8.4, 1.8$ Hz, ArH), 8.12 (t, 1H, $J = 9.4, 7.5$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 440 ($\text{M}^+ + 1$), 425, 328, 313, 242, 210, 192.

실시예 7 : (E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드

(7-1) : (E)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-8-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 290 mg(수율 94%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (m, 2H, CH_2), 1.21 (m, 2H, CH_2), 1.60 (m, 4H, CH_2), 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.21 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 2.38 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 3.41 (t, 2H, $J = 11.4, 5.8$ Hz, CH), 3.65 (s, 3H, OCH_2), 4.95 (s, 2H, CH_2), 6.81 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, CH), 6.95 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.10 (brs, 1H, NH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (q, 1H, $J = 5.8, 2.4$ Hz, ArH), 8.21 (dd, 1H, $J = 7.0, 3.4$ Hz, ArH).

(7-2) : (E)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-8-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)-6-옥텐산

상기 (7-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 256 mg(수율 94%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.44 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 2.12 (m, 2H, CH_2), 2.26 (m, 2H, CH_2), 3.08 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.51 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH), 4.91 (s, 2H, CH_2), 6.61 (s, 1H, CH), 6.91 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, ArH), 7.31 (m, 4H, ArH), 7.68 (dd, 1H, $J = 6.8, 3.4$ Hz, ArH), 8.00 (dd, 1H, $J = 7.0, 3.4$ Hz, ArH).

(7-3) : (E)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)옥텐다이아마이드

상기 (7-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 288 mg(수율 91%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.42 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.60 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.09 (s, 2H, CH_2), 2.29 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.21 (m, 2H, CH_2), 3.47 (m, 2H, CH_2), 3.89 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 4.90 (s, 2H, CH_2), 6.50 (s, 1H, CH), 6.90 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.33 (m, 4H, ArH), 7.70 (t, 1H, $J = 9.0, 1.4$ Hz, ArH), 8.02 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, ArH).

(7-4) : (E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)옥텐다이아마이드

상기 (7-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 213 mg(수율 94%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.41 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.65 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.10 (t, 2H, $J = 14.3, 7.0$ Hz, CH_2), 2.41 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.89 (m, 2H, CH_2), 3.22 (t, 2H, $J = 11.8, 5.9$ Hz, CH), 3.32 (m, 2H, CH_2), 3.52 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz, CH_2), 3.65 (t, $J = 11.8, 5.8$ Hz, 2H, CH_2), 5.04 (s, 2H, CH_2), 6.70 (s, 1H, CH), 7.05 (t, 1H, $J = 7.3, 1.0$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.83 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 8.13 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH).

실시예 8 : (E)-N8-하이드록시-N1-(2-몰포리노에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드**(8-1) : (E)-8-(2-몰포리노에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터**

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 266 mg(수율 91%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 2.20 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.25 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.40 (m, 2H, CH_2), 3.07 (t, 2H, $J = 8.6, 4.2$ Hz, CH), 3.42 (t, 2H, $J = 10.6, 5.4$ Hz, CH_2), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (s, 2H, CH_2), 6.90 (s, 1H, CH), 6.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.82 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.4$ Hz, ArH), 8.19 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.8$ Hz, ArH).

(8-2) : (E)-8-(2-몰포리노에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (8-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 250 mg(수율 96%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.62 (m, 2H, CH_2), 2.24 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.38 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.58 (m, 2H, CH_2), 3.32 (q, 2H, $J = 3.1, 1.5$ Hz, CH), 3.43 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.71 (s, 1H, CH), 7.01 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.43 (m, 4H, ArH), 7.80 (t, 1H, $J = 7.1, 5.5$ Hz, ArH), 8.19 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 416 ($M+1$), 403, 346, 313, 298, 204, 102.

(8-3) : (E)-N8-하이드록시-N1-(2-몰포리노에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (8-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)와 동일한 방법으로 표제 화합물 155 mg(수율 90%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.59 (m, 2H, CH_2), 2.25 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.38 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.56 (m, 2H, CH_2), 3.30 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH), 3.42 (m, 4H, CH_2CH_2), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.78 (s, 1H, CH), 7.00 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.78 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 8.14 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 416 ($M+1$), 403, 346, 313, 298, 204, 102.

실시예 9 : (E)-N-하이드록시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐아마이드**(9-1) : (E)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터**

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 175 mg(수율 41%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.53 (m, 2H, CH_2), 2.17 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.34 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.64 (s, 3H, NCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.98 (s, 2H, CH_2), 5.78 (t, 1H, $J = 15.0, 7.5$ Hz, CH), 6.84 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.79 (t, 1H, $J = 8.7, 1.2$ Hz, ArH), 8.13 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH).

(9-2) : (E)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (9-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 168 mg(수율 100%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.55 (m, 2H, CH_2), 1.68 (m, 2H, CH_2), 2.32 (m, 11H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.31 (m, 1H, CH), 3.66 (s, 3H, NCH_3), 5.09 (s, 2H, CH_2), 5.92 (s, 1H, CH), 6.97 (dd, 1H, $J = 6.5, 6.5$ Hz, ArH), 7.46 (m, 4H, ArH), 7.81 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 8.16 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH).

(9-3) : (E)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-6-옥텐아마이드

상기 (9-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 317 mg(수율 83%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.54 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.72 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.17 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.37 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.32 (q, 2H, $J = 3.2, 1.6$ Hz, CH_2), 3.57 (s, 3H, NCH_3), 3.92 (m, 1H, CH), 5.08 (s, 2H, CH_2), 5.86 (s, 1H, CH), 6.96 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 8.14 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH).

(9-4) : (E)-N-하이드록시-8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐아마이드

상기 (9-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 287 mg(수율 92%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.52 (m, 2H, CH_2), 1.57 (m, 2H, CH_2), 2.13 (t, 2H, $J = 14.3, 7.1$ Hz, CH_2), 2.37 (q, 2H, $J = 14.4, 7.1$ Hz, CH_2), 2.61 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.32 (m, 2H, CH_2), 3.76 (m, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 5.10 (s, 2H, CH_2), 5.96 (s, 1H, CH), 6.97 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.47 (m, 4H, ArH), 7.83 (t, 1H, $J = 9.1, 4.0$ Hz, ArH), 8.13 (t, 1H, $J = 9.2, 5.1$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 426 ($M+1$), 407, 325, 293, 281, 265, 149, 102.

실시예 10 : (E)-N8-하이드록시-N1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(10-1) : (E)-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 225 mg(수율 48%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.66 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.92 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.31 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.42 (s, 3H, NCH_3), 3.40 (q, 2H, $J = 10.5, 5.4$ Hz, CH_2), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (s, 2H, CH_2), 6.95 (dd, 1H, $J = 15.6, 7.8$ Hz, CH), 7.05 (s, 1H, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (dd, 1H, $J = 6.9, 1.8$ Hz, ArH), 8.19 (t, 1H, $J = 9.6, 7.8$ Hz, ArH).

(10-2) : (E)-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (10-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 157 mg(수율 76%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.24 (s, 1H, CH), 1.54 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.20 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.29 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.51 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.05 (m, 1H, CH), 3.24 (s, 3H, NCH_3), 3.34 (m, 2H, CH_2), 4.94 (s, 2H, CH_2), 6.69 (s, 1H, CH), 7.01 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.0$ Hz, ArH), 7.42 (m, 4H, ArH), 7.75 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 8.08 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH).

(10-3) : (E)-N1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-2-옥텐다이아마이드

상기 (10-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 137 mg(수율 54%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.54 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.64 (m, 6H, CHCH_2CH_2), 2.11 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 2.41 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.27 (s, 3H, NCH_3), 3.34 (m, 3H, CHCH_2), 3.50 (m, 2H, CH_2), 3.85 (t, 1H, $J = 7.2, 1.8$ Hz, CH), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.70 (s, 1H, CH), 7.01 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.43 (m, 4H, ArH), 7.79 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.7$ Hz, ArH), 8.10 (t, 1H, $J = 8.9, 7.2$ Hz, ArH).

(10-4) : (E)-N8-하이드록시-N1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (10-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 118 mg(수율 76%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.53 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_2), 1.65 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.10 (t, 2H, $J = 14.3, 7.0$ Hz, CH_2), 2.39 (t, 2H, $J = 14.2, 7.3$ Hz, CH_2), 2.72 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, CH_2), 2.95 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 3.12 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.32 (s, 3H, NCH_3), 3.56 (t, 2H, $J = 11.2, 5.6$ Hz, CH_2), 5.02 (s, 2H, CH_2), 6.75 (t, 1H, $J = 15.0, 7.2$ Hz, CH), 7.05 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.46 (m, 4H, ArH), 7.82 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 8.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH).

실시예 11 : (E)-N1-(사이아노메틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(11-1) : (E)-8-((사이아노메틸)(사이아노메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 299 mg(수율 76%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (m, 2H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 2.31 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.11 (s, 3H, NCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.38 (s, 2H, CH_2), 4.97 (s, 2H, CH_2), 5.98 (s, 1H, CH), 6.85 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, ArH), 7.37 (t, 1H, $J = 10.6, 5.2$ Hz, ArH), 7.47 (m, 3H, ArH), 7.79 (dd, 1H, $J = 6.2, 1.4$ Hz, ArH), 8.06 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, ArH).

(11-2) : (E)-8-((사이아노메틸)(사이아노메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (11-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 250 mg(수율 84%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.37 (m, 2H, CH_2), 1.61 (m, 2H, CH_2), 2.31 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 4.16 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, CH_2), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.21 (m, 1H, CH), 6.98 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.81 (t, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz, ArH), 8.13 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, ArH).

(11-3) : (E)-N1-(사이아노메틸)-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-2-옥텐다이아마이드

상기 (11-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 222 mg(수율 64%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.48 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.71 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.92 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.32 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 3.73 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 4.39 (s, 2H, CH_2), 5.06 (s, 2H, CH_2), 6.18 (m, 1H, CH), 7.20 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.64 (m, 4H, ArH), 8.09 (dd, 1H, $J = 14.8, 7.2$ Hz, ArH), 8.13 (m, 1H, ArH).

(11-4) : (E)-N1-(사이아노메틸)-N8-하이드록시-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (11-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 170 mg(수율 75%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.34 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_2), 1.50 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, CH_2), 1.89 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.25 (q, 2H, $J = 16.2, 7.9$ Hz, CH_2), 3.20 (s, 3H, NCH_3), 3.91 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 4.98 (s, 2H, CH_2), 5.98 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, CH), 6.86 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, ArH), 7.35 (m, 4H, ArH), 7.56 (t, 1H, $J = 9.1, 3.4$ Hz, ArH), 7.98 (m, 1H, ArH).

실시예 12 : (E)-N8-하이드록시-N1-(2-하이드록시에틸)-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(12-1) : (E)-8-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 366 mg(수율 93%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (m, 2H, CH_2), 1.68 (m, 2H, CH_2), 2.29 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.08 (s, 3H, NCH_3), 3.66 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.86 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.77 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 8.15 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH).

(12-2) : (E)-8-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (12-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 320 mg(수율 88%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.30 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.08 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.07 (s, 3H, NCH_3), 3.09 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.74 (s, 2H, CH_2), 6.77 (t, 1H, $J = 7.2, 1.2$ Hz, CH), 6.95 (s, 1H, ArH), 7.20 (m, 4H, ArH), 7.56 (t, 1H, $J = 7.0, 1.9$ Hz, ArH), 7.90 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, ArH).

(12-3) : (E)-N8-하이드록시-N1-(2-하이드록시에틸)-N1-메틸-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (12-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 262 mg(수율 90%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.32 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.06 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.08 (s, 3H, NCH_3), 3.13 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.92 (s, 2H, CH_2), 6.78 (t, 1H, $J = 7.4, 1.8$ Hz, CH), 6.92 (s, 1H, ArH), 7.28 (m, 4H, ArH), 7.56 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.88 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 448 ($M+1$), 305, 204.

실시예 13 : (E)-N8-하이드록시-N1-메틸-N1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(13-1) : (E)-8-(메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 355 mg(수율 91%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.80 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.20 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.98 (s, 3H, NCH_3), 3.61 (s, 3H, NCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (s, 2H, CH_2), 4.96 (s, 2H, CH_2), 5.81 (m, 1H, CH), 6.82 (m, 1H, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.15 (m, 1H, ArH).

(13-2) : (E)-8-(메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (13-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 320 mg(수율 86%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.42 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.76 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.22 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.88 (s, 3H, NCH_3), 3.58 (s, 3H, NCH_3), 4.80 (s, 2H, CH_2), 4.99 (s, 2H, CH_2), 5.84 (m, 1H, CH), 6.80 (m, 1H, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.80 (m, 1H, ArH), 8.12 (m, 1H, ArH).

(13-3) : (E)-N8-하이드록시-N1-메틸-N1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (13-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 188 mg(수율 41%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.42 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.80 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.20 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.98 (s, 3H, NCH_3), 3.60 (s, 3H, NCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_2), 5.00 (s, 2H, CH_2), 4.96 (s, 2H, CH_2), 5.82 (m, 1H, CH), 6.84 (m, 1H, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.78 (m, 1H, ArH), 8.14 (m, 1H, ArH).

실시예 14 : (E)-N1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(14-1) : (E)-7-(3-(다이메틸아미노)프로필카바모일)-8-(나프탈렌-1-일 옥시)옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 467 mg(수율 73%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.64 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.01 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.25 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.40 (m, 2H, CH_2), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (s, 2H, CH_2), 6.81 (t, 1H, $J = 15.4, 7.8$ Hz, CH), 6.94 (t, 1H, $J = 7.4, 6.2$ Hz, ArH), 7.43 (m, 4H, ArH), 7.79 (m, 1H, ArH), 8.19 (dd, 1H, $J = 6.8, 3.6$ Hz, ArH).

(14-2) : (E)-7-(3-(다이메틸아미노)프로필카바모일)-8-(나프탈렌-1-일 옥시)옥텐산

상기 (14-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 154 mg(수율 83%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.30 (m, 2H, CH_2), 1.64 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 1.94 (m, 2H, CH_2), 2.27 (t, 2H, $J = 14.2, 7.0$ Hz, CH_2), 2.39 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.74 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.03 (t, 2H, $J = 15.0, 7.2$ Hz, CH_2), 3.33 (m, 2H, CH_2), 5.05 (s, 2H, CH_2), 6.66 (s, 1H, CH), 7.03 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.2$ Hz, ArH), 7.46 (m, 4H, ArH), 7.80 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, ArH), 8.14 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH).

(14-3) : (E)-N1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-N8-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)옥텐다이아마이드

상기 (14-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 160 mg(수율 89%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH- d_4) δ 1.59 (m, 13H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.90 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.41 (q, 2H, $J = 11.8, 6.2$ Hz, CH_2), 3.61 (m, 1H, CH), 3.91 (m, 1H, CH), 4.87 (s, 2H, CH_2), 6.82 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, CH), 6.89 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, ArH), 7.44 (m, 4H, ArH), 7.79 (dd, 1H, $J = 5.2, 3.2$ Hz, ArH), 8.16 (t, 1H, $J = 9.4, 6.4$ Hz, ArH).

(14-4) : (E)-N1-(3-(다이메틸아미노)프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (14-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 142 mg(수율 92%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.52 (t, 2H, $J = 7.5, 4.1$ Hz, CH_2), 1.64 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.92 (t, 2H, $J = 13.8, 7.5$ Hz, CH_2), 2.10 (t, 1H, $J = 14.2, 7.0$ Hz, CH_2), 2.37 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.72 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.01 (t, 2H, $J = 14.8, 7.3$ Hz, CH_2), 3.35 (m, 3H, CHCH_2), 5.03 (s, 2H, CH_2), 6.62 (t, 1H, $J = 15.0, 7.5$ Hz, CH), 7.02 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, ArH), 7.46 (m, 4H, ArH), 7.80 (dd, 1H, $J = 6.2, 1.9$ Hz, ArH), 8.14 (t, 1H, $J = 8.9, 6.9$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 429 ($M+1$), 413, 301, 256, 224.

실시예 15 : (E)-N-하이드록시-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐다이아마이드

(15-1) : (E)-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 416 mg(수율 67%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 2.25 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.60 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 5.01 (s, 2H, CH_2), 5.82 (t, 1H, $J = 15.0, 7.8$ Hz, CH), 6.84 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.2$ Hz, ArH), 7.46 (m, 4H, ArH), 7.79 (m, 1H, ArH), 8.13 (dd, 1H, $J = 4.0, 3.2$ Hz, ArH).

(15-2) : (E)-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐산

상기 (15-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 85 mg(수율 89%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.63 (m, 2H, CH_2), 2.24 (m, 4H, CH_2CH_2), 3.58 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.02 (s, 2H, CH_2), 5.86 (t, 1H, $J = 15.2, 7.6$ Hz, CH), 6.82 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.2$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 8.13 (t, 1H, $J = 7.4, 3.4$ Hz, ArH).

(15-3) : (E)-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-N-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)옥텐아마이드

상기 (15-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-3)와 동일한 방법으로 표제 화합물 92 mg(수율 88%)을 합성하였다.

^1H NMR (200 MHz, MeOH- d_4) δ 1.54 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 1.68 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.18 (m, 2H, CH_2), 2.40 (m, 2H, CH_2), 3.25 (m, 5H, CHCH_2CH_2), 3.59 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.99 (m, 1H, CH), 5.08 (s, 2H, CH_2), 5.90 (t, 1H, $J = 15.0, 7.6$ Hz, CH), 6.97 (t, 1H, $J = 7.0, 5.8$ Hz, ArH), 7.48 (m, 4H, ArH), 7.91 (dd, 1H, $J = 12.6, 3.0$ Hz, ArH), 8.13 (t, 1H, $J = 7.0, 4.0$ Hz, ArH).

(15-4) : (E)-N-하이드록시-8-몰포리노-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소옥텐다이아마이드

상기 (15-3)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (4-4)와 동일한 방법으로 표제 화합물 64 mg(수율 72%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.53 (s, 2H, CH_2), 1.68 (m, 2H, CH_2), 2.13 (t, 2H, $J = 14.1, 7.0$ Hz, CH_2), 2.35 (q, 2H, $J = 14.6, 7.3$ Hz, CH_2), 3.33 (m, 2H, CH_2), 3.53 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.06 (s, 2H, ArH), 5.86 (t, 1H, $J = 14.9, 7.4$ Hz, CH), 6.97 (t, 1H, $J = 7.2, 2.4$ Hz, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.80 (dd, 1H, $J = 5.6, 2.6$ Hz, ArH), 8.13 (dd, 1H, $J = 6.2, 2.6$ Hz, ArH); MS (LC, 70 eV) m/z 413 ($M+1$), 380, 309, 293, 265, 236, 149, 121.

실시예 16 : (E)-N8-하이드록시-N1-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(16-1) : (E)-8-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 216 mg(수율 37%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.47 (m, 2H), 1.67 (, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (br, 4H), 4.34 (t, 1H), 4.58 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.39 (s, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 517 ($M+1$).

(16-2) : (E)-8-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (16-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 249 mg(수율 94%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.83 (br, 4H), 4.45 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.49 (s, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 503 ($M+1$).

(16-3) : (E)-N8-하이드록시-N1-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (16-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 132 mg(수율 72%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.11 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.83 (br, 4H), 4.45 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.49 (s, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 518 (M+ 1).

실시예 17 : (E)-N1-(6-(2-몰포리노에틸마이노)피리딘-3일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(17-1) : (E)-7-(6-(2-몰포리노에틸마이노)피리딘-3일카바모일)-8-(나프탈렌-1-일 옥시)-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 350 mg(수율 64%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.45 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.88 (m, 6H), 3.52 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 4.34 (t, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 547 (M+ 1).

(17-2) : (E)-7-(6-(2-몰포리노에틸마이노)피리딘-3일카바모일)-8-(나프탈렌-1-일 옥시)-6-옥텐산

상기 (17-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 207 mg(수율 87%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.45 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.88 (m, 6H), 3.52 (t, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.34 (t, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.24 (s, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 533 (M+ 1).

(17-3) : (E)-N1-(6-(2-몰포리노에틸마이노)피리딘-3일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (17-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 171 mg(수율 48%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.96 (t, 2H), 3.35 (m, 6H), 3.69 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 4.38 (t, 1H), 4.52 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.82 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 548 (M+ 1).

실시예 18 : (E)-N1-(6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(18-1) : (E)-7-(6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일카바모일)-8-(나프탈렌-1-일 옥시)-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 256 mg(수율 63%)을 합성하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.87 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.27 (m, 1H); MS (LC, 70 eV) m/z 462 (M+ 1).

(18-2) : (E)-7-(6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일카바모일)-8-(나프탈렌-1-일 옥시)-6-옥텐산

상기 (18-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 190 mg(수율 76%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ1.61 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 2.44 (q, 2H), 3.08 (s, 6H), 5.12 (s, 2H), 6.71 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.23 (m, 2H); MS (LC, 70 eV) *m/z* 448 (M+ 1).

(18-3) : (E)-N1-(6-(다이메틸아미노)피리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (18-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 90 mg(수율 46%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ1.66 (m, 4H), 2.11 (t, 2H), 2.43 (q, 2H), 3.06 (s, 6H), 5.10 (s, 2H), 6.68 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.78 (m, 2H), 8.20 (m, 2H); MS (LC, 70 eV) *m/z* 463 (M+ 1).

실시예 19 : (E)-N1-(6-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(19-1) : (E)-8-(6-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리딘-3-일아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제조예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 307 mg(수율 31%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ1.65 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.35 (q, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.24 (m, 2H); MS (LC, 70 eV) *m/z* 505 (M+ 1).

(19-2) : (E)-8-(6-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리딘-3-일아미노)-7-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-8-옥소-6-옥텐산

상기 (19-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 226 mg(수율 75%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ1.64 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.28 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.67 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.29 (m, 1H); MS (LC, 70 eV) *m/z* 491 (M+ 1).

(19-3) : (E)-N1-(6-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (19-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 11 mg(수율 5%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ1.64 (m, 4H), 2.11 (t, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.58 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.74 (d, 1H); MS (LC, 70 eV) *m/z* 506 (M+ 1).

실시예 20 : (E)-N8-하이드록시-N1-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드

(20-1) : 7-(6-메톡시-피리딘-3-일카바모일)-8-(나프탈렌-1-일아미노)-6-옥텐산 메틸에스터

상기 제2예 6에서 얻은 2-(나프탈렌-1-일 옥시메틸)-2-다이옥텐산 8-메틸에스터를 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-1)과 동일한 방법으로 표제 화합물 1.67 g(수율 42%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ1.54~1.73 (m, 4H), 2.29~2.37 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.82~6.98 (m, 2H), 7.39~7.52 (m, 4H), 7.81~7.91 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 9.29 (s, 1H).

(20-2) : 7-(6-메톡시-피리딘-3-일카바모일)-8-(나프탈렌-1-일아미노)-6-옥텐산

상기 (20-1)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 670 mg(수율 40%)을 합성하였다.

(20-3) : (E)-N8-하이드록시-N1-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드

상기 (20-2)에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 상기 실시예 (1-3)과 동일한 방법으로 표제 화합물 482 mg(수율 69%)을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ1.45~1.59 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24~7.41 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H).

시험예 1

HDAC 활성분석은 바이오몰사(BIOMOL) 퀀티자임 (Quantizyme)TM 분석 시스템에 기초하여 수행하였다. 분석은 두 단계로 이루어지는데, 제 1 단계는 HDAC와 기질이 반응하는 효소반응 단계로서, 이 단계에서 HDAC 저해제를 넣어 HDAC 효소활성 저해를 측정하였다. 먼저, 반응 혼합물을 제조하기 위하여 96-웰 플레이트에 반응 완충용액(25 mM Tris-HCl [pH 8.0], 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂)을 42 μ l 첨가하고 250 μ M Fluor de LysTM 기질을 5 μ l 첨가하였다. 이때, HDAC 효소활성 저해제로서 상기 실시예 1 내지 20의 화합물들을 각각 0.01, 0.1, 1, 10, 100 μ M 농도로 2.5 μ l 첨가하였다. HDAC 효소원으로는 HeLa 세포핵 추출물(nuclear extract)을 사용하였는데, 최종 농도가 100 nM이 되도록 HeLa 세포핵 추출물(10 μ M)을 0.5 μ l 첨가하였고 1시간 동안 효소반응을 수행하였다. 이어지는 제2 단계는 검출단계로서, 50 μ l 형광표지 라이신 디벨로퍼(Flour de LysTM developer)에 2 μ M 트리코스타틴 A를 넣고 실온에서 15분 정도 반응시켰다. 상기 형광물질로부터 355 nm에서 여기 (excitation)되고 460 nm에서 방출되어 나오는 광을 형광측정용 기관 판독기(fluorometric plate reader로 detection)로 검출하였다. 이때, 효소활성이 높을수록 460 nm에서 방출되어 나오는 형광도가 커지게 되고, HDAC 저해제가 포함되지 않은 경우와 포함된 경우에서 검출된 형광도를 비교하여 HDAC 저해효과를 측정하였다. 이때, 대조군으로는 기존에 HDAC 저해제로 알려진 SAHA(Biomol)를 동일한 농도로 사용하였다.

상기 실시예에서 제조된 대표적 화합물들의 HDAC 저해활성(IC₅₀) 정도를 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

화합물	IC ₅₀ (μ M)	화합물	IC ₅₀ (μ M)
실시예 1	0.037	실시예 7	0.012
실시예 2	0.015	실시예 8	0.025
실시예 3	0.030	실시예 10	0.020
실시예 4	0.014	실시예 12	0.090
실시예 5	0.036	실시예 13	0.015
실시예 6	0.014	SAHA	0.10

상기 표 1로부터, 본 발명에 따라 제조된 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 화합물들이 기존에 HDAC 저해제로 알려진 SAHA보다 월등히 우수한 HDAC 저해활성을 나타냄을 확인하였다.

시험예 2

상기 실시예에서 제조된 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체 화합물들의 암세포 증식을 억제하는 효과를 SRB (Sulforhodamine B) 분석 방법으로 측정하였다. 본 실험 예에서는 자궁경부암 세포인 HeLa 세포 (한국 세포주 은행, KCLB 10002)와 대장암 세포인 HCT116 세포 (한국 세포주 은행, KCLB 10247)를 사용하여 암세포 증식 억제효과를 측정하였다.

우선, 단세포로 분리된 암세포들의 수를 세어 96-웰 플레이트의 한 웰당 1×10^3 내지 3×10^3 세포수가 되도록 세포를 분주하였다. 5 % CO₂ 농도와 37℃를 유지하는 세포 배양기에서 24시간 동안 암세포를 배양하였다. 암세포 배양이 완료되면 시료 화합물들을 농도별 0.2, 1, 5, 25, 100 μ M로 처리한 후 48시간 동안 세포 배양기에서 이를 배양하였다. 암세포 억제 효과는 암세포 배양 후 세포 기질내의 단백질을 SRB로 염색한 후에 화합물을 처리하지 않은 암세포에서의 단백질 양과 화합물을 농도 별로 처리한 암세포에서의 단백질 양을 비교함으로써 측정하였다.

구체적으로, 배양 완료 후, 배지를 제거하고 세포를 PBS(pH 7.4)로 3회 정도 세척하였다. 여기에 50% TCA (Trichloroacetic acid) 냉각용액 50 μ l/웰을 첨가한 후, 4℃에서 1시간 동안 세포를 고정시켰다. 세포 고정 후, 증류수로 5회 세척하고 공기 중에서 건조시켰다.

1% 아세트산(acetic acid)으로 제조된 0.4% SRB 용액 50 μ l를 각 웰에 첨가한 후, 실온에서 1시간 정도 염색하였다. 1시간 후에 1% 아세트산으로 5회 정도 세척한 후 공기 중에서 건조시켰다. 여기에 10 mM Tris-HCl(pH 10.5) 150 μ l/웰을 첨가한 후, 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시료 화합물을 처리하지 않은 세포의 흡광도를 기준으로 시료 화합물들이 농도별로 처리된 경우, 감소하는 흡광도의 정도를 측정하였고 암세포의 증식을 50% 억제하는 화합물의 농도를 IC₅₀(μ M)으로 결정하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

한편, HDAC 억제제를 암세포에 처리하면 히스톤 디아세틸화(histone deacetylation)가 저해되고, 아세틸화된 히스톤의 양이 증가하게 되는데, 본 발명의 화합물 처리 후 이와 같이 증가된 아세틸-히스톤(acetyl-histone)의 양을 측정하기 위하여 웨스턴 블롯팅을 수행하였다.

우선, 자궁경부암 세포인 HeLa 세포를 6-웰 플레이트에 1.5×10^8 세포/웰의 농도로 분주한 후, 5% CO₂ 농도와 37℃를 유지하는 세포 배양기에서 밤새 배양하였다. HDAC 억제제로서의 효능을 스크리닝하기 위하여 각 시험 화합물들과 대조군인 SAHA를 10 μ M 농도로 첨가한 후, 24시간 동안 37℃, 5% CO₂ 세포 배양기에서 세포를 배양하였다.

화합물이 첨가된 상태에서 배양된 세포를 수확하고 이들로부터 핵을 분리해 내기 위하여 분획(fractionation)을 수행하였다. 저장액에서 세포를 부풀린 후 세포를 냉동시키고 해동시키는 과정을 반복하여 세포를 파괴한 후 1,300 rpm에서 5분간 원심분리하여 핵만을 분리하였다. 이로부터 얻어진 핵은 단백질 추출물(protein extract)을 얻기 위하여 용해 완충용액(20 mM HEPES(pH 7.9), 25% 글리세롤, 420 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 mM EDTA)에 용해(lysis)시켰다. 웨스턴 블롯팅을 수행하기 위하여, SDS-PAGE를 걸어 단백질들을 크기 별로 분리한 후 막에 전이시켰고, 이 후의 과정은 통상적인 웨스

턴 블러팅 방법에 따라 수행하였다. 항-아세틸 히스톤 H4 항체(Anti-acetyl histone H4 antibody, Upstate, USA)를 사용하여 아세틸화된 히스톤 H4의 양을 측정하였다. SAHA 및 시험 화합물의 처리시 증가된 히스톤 H4의 양을 비교하여 본 발명에 따른 화합물의 HDAC 저해제로서의 효능을 평가하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

	암 세포 증식 억제 농도 (IC ₅₀ μ M)		SAHA 대비 아세틸-히스톤 H4 증가 효과
	HeLa	HCT116	
실시예 1	2.0	1.0	++
실시예 2	ND	0.3	++
실시예 4	ND	0.4	++
실시예 5	ND	0.6	++
실시예 6	ND	0.4	++
실시예 7	ND	0.2	++
실시예 8	ND	0.6	+
실시예 10	ND	1.8	++
실시예 12	ND	2.0	+
실시예 13	2.2	1.3	++
SAHA	2.2	1.6	+
ND: not determined			

상기 표 2로부터, 본 발명에 따른 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체가 암세포에서 매우 우수한 HDAC 저해활성과 암세포 증식 억제 효과를 나타냄을 알 수 있다.

발명의 효과

상기에서 살펴본 바와 같이 본 발명의 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성을 효과적으로 저해하여 종양세포의 말기 분화를 선택적으로 유도하고 증식을 억제하므로, 항암제 또는 히스톤 디아세틸라제의 효소활성 저해제로서 유용하게 사용될 수 있다.