(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월16일
(11) 등록번호 10-1736387
(24) 등록일자 2017년05월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0190106
(22) 출원일자 2015년12월30일
심사청구일자 2015년12월30일
(56) 선행기술조사문헌
WO2011060036 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
한국해양과학기술원
경기도 안산시 상록구 해안로 787 (사동)
(72) 발명자
이종석
경기도 안양시 동안구 귀인로 210, 206동 1306호 (평촌동, 귀인마을현대홈타운)
박솔
경기도 안산시 상록구 감골1로 43, 311동 106호 (사동, 상록수현대1차아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

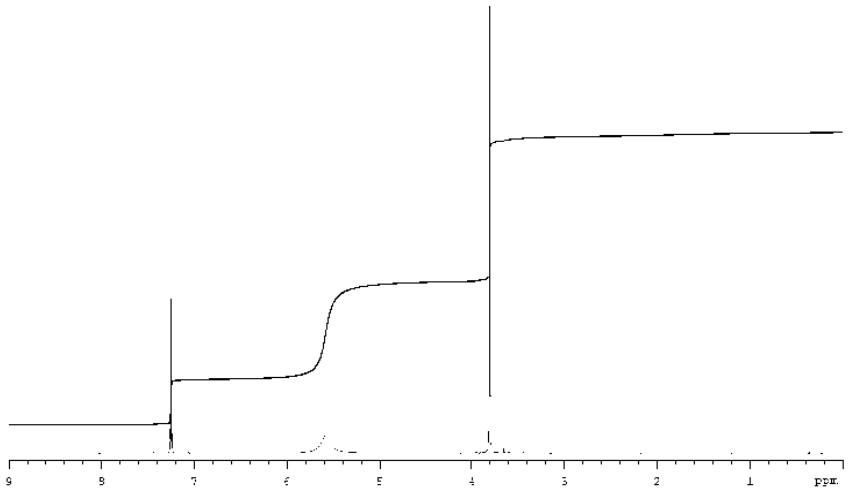
전체 청구항 수 : 총 10 항 심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **티에노피리돈 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 티에노피리돈 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이며, 보다 상세하게는 다양한 치환기를 포함하는 신규한 티에노피리돈 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것이며, 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)

(72) 발명자
이희승
서울특별시 광진구 아차산로 552, 7동 1105호 (광장동, 극동아파트)
신희재
경기도 수원시 권선구 금곡로 45, 204동 802호 (금곡동, 금곡엘지아파트)
이연주
경기도 군포시 금산로 91, 125동 1702호 (산본동, 래미안 하이어스 아파트)
이지훈
서울특별시 광진구 뚝섬로34길 32, 901동 1605호 (자양동, 현대9차아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 PE99302
부처명 해양수산부
연구관리전문기관 한국해양과학기술원
연구사업명 해양생물 대사체의 생화학적 응용 연구
연구과제명 해양생물 대사체의 생화학적 응용 연구
기 여 율 1/2
주관기관 한국해양과학기술원
연구기간 2015.01.01 ~ 2015.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1525002950
부처명 해양수산부
연구관리전문기관 한국해양과학기술진흥원
연구사업명 해양생명공학기술개발
연구과제명 해외 해양생물자원 개발 및 활용기반 구축
기 여 율 1/2
주관기관 한국해양과학기술원
연구기간 2015.10.18 ~ 2016.08.17

(56) 선행기술조사문헌
US2002/0004511 A1*
KR1020100137563 A
KR1020100060300 A
US20020004511 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

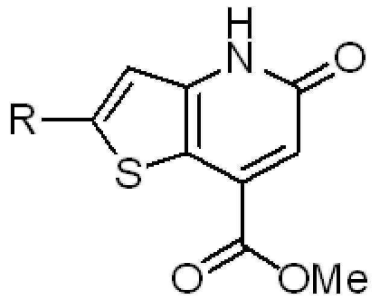
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염:

[화학식 1]



상기 식에서,

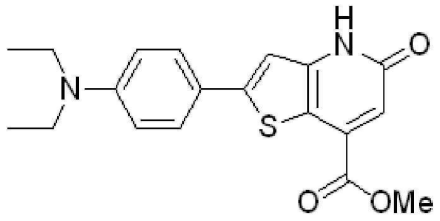
상기 R은 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴이다.

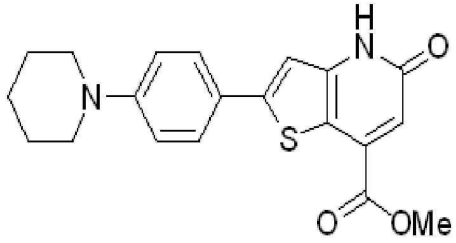
청구항 2

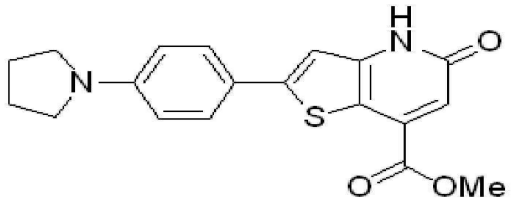
삭제

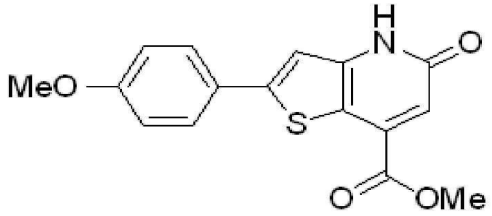
청구항 3

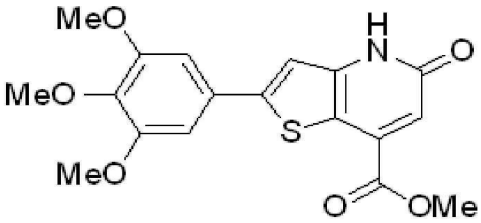
제1항에 있어서, 상기 화합물은

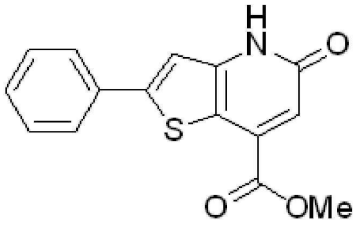
1)  ;

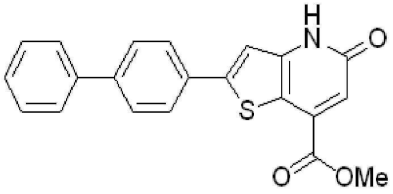
2)  ;

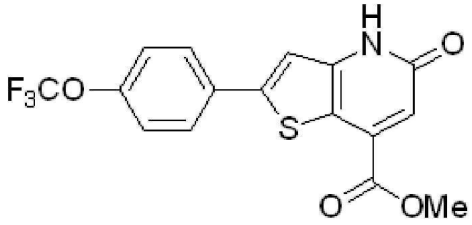
3)  ;

4)  ;

5)  ;

6)  ;

7)  ; 및

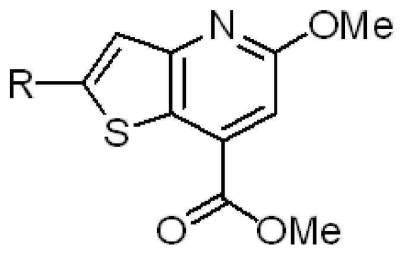
8)  ;

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

하기 화학식 2의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염:

[화학식 2]



상기 식에서,

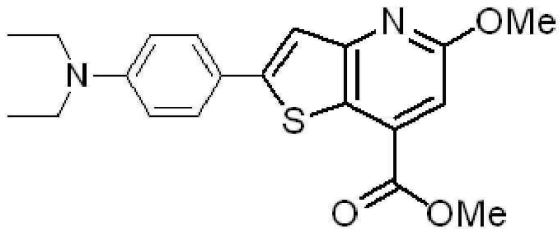
상기 R은 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴이다.

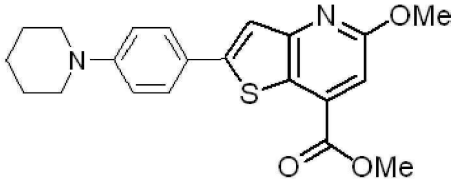
청구항 5

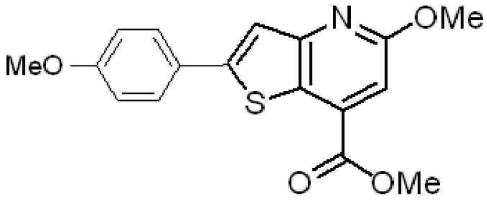
삭제

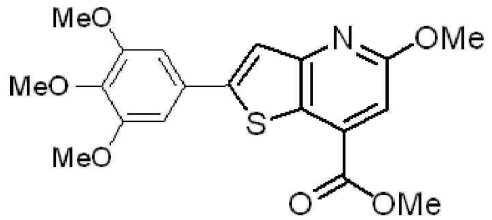
청구항 6

제4항에 있어서, 상기 화합물은

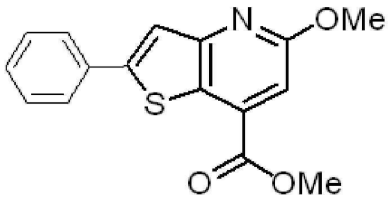
1)  ;

2)  ;

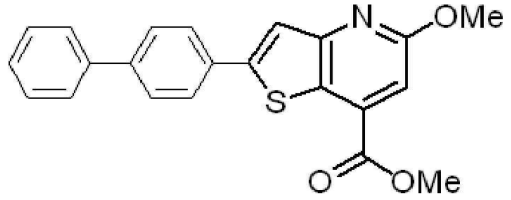
3)  ;

4) 

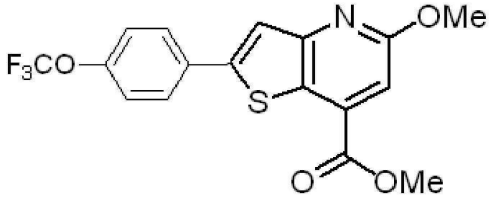
;

5) 

;

6) 

; 및

7) 

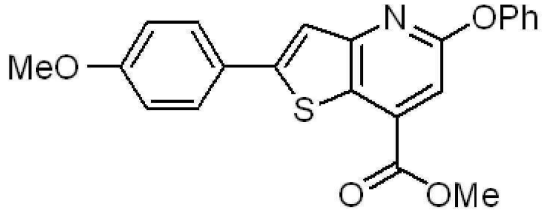
;

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

하기 화학식 3의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염:

[화학식 3]

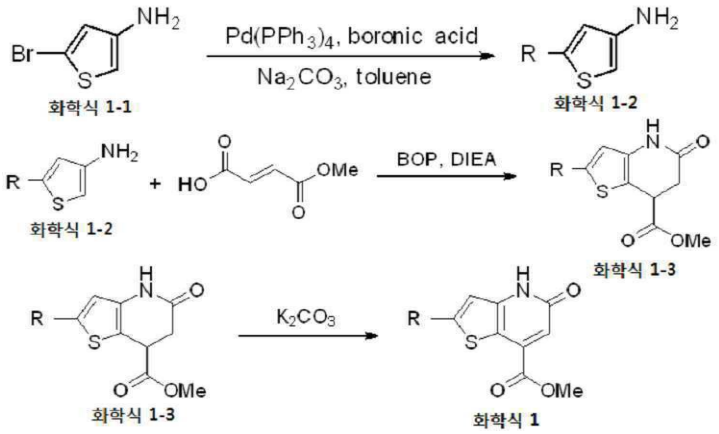


.

청구항 8

하기 반응식 1로 나타나는 화학식 1의 화합물 제조방법으로서,

[반응식 1]

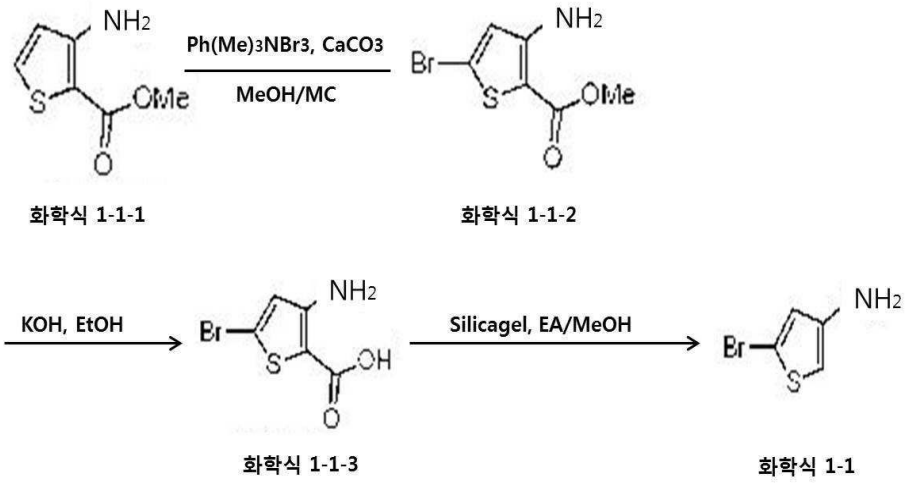


상기 식에서,

상기 R은 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴이고,

상기 화학식 1-1의 화합물은 하기 반응식 1-1로 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물 제조방법;

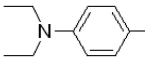
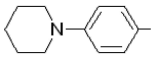
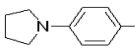
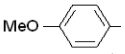
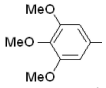
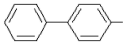
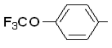
[반응식 1-1]



청구항 9

삭제

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 R이  ,  ,  ,  ,  , ,  또는  인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

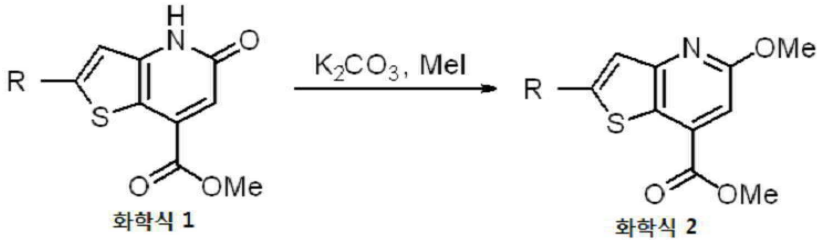
청구항 11

삭제

청구항 12

하기 반응식 2로 나타나는 화학식 2의 화합물의 제조방법:

[반응식 2]



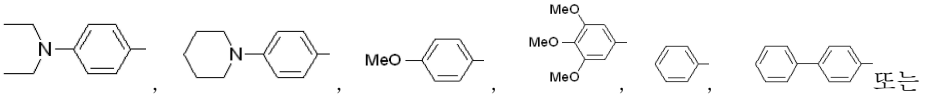
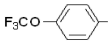
상기 식에서,

상기 R은 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴이다.

청구항 13

삭제

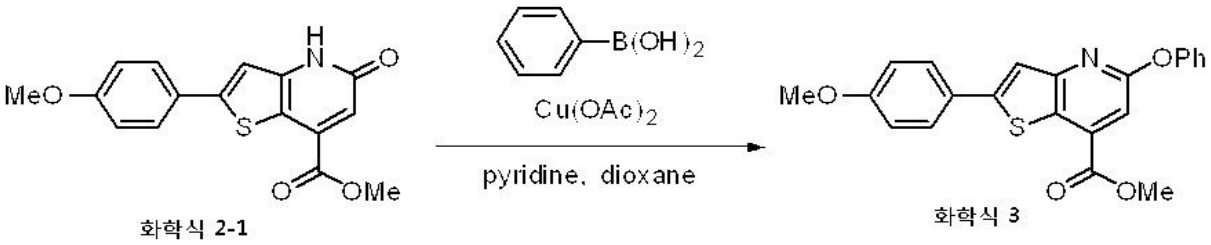
청구항 14

제12항에 있어서, 상기 R이  또는  인 것을 특징으로 하는 화학식 2의 화합물의 제조방법.

청구항 15

하기 반응식 3으로 나타나는 화학식 3의 화합물의 제조방법:

[반응식 3]



청구항 16

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 티에노피리돈 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이며, 보다 상세하게는 다양한 치환기를 포함하는 신규한 티에노피리돈 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것이며, 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암이란 "제어되지 않는 세포성장"으로 특정되며, 이러한 비정상적인 세포성장에 의해 종양(tumor)이라고 불리는 세포 덩어리가 형성되어 주위의 조직으로 침투하고 심한 경우에는 신체의 다른 기관으로 전이되기도 한다.

[0003] 암은 수술, 방사선 및 화학요법으로 치료를 하더라도 많은 경우에 근본적인 치유가 되지 못하고 환자에게 고통을 주며 궁극적으로는 죽음에 이르게 하는 난치성 만성질환이다. 전 세계적으로 암으로 고통받는 환자는 2000만 명이 넘으며, 매년 600만 명 이상이 암으로 사망하고 있고, 2020년경에는 1100만 명이 암으로 사망할 것으로 예측되므로 암은 시급히 그 치료법을 찾아내어야 할 중요 질환이다. 암은 나라마다 차이는 있지만 선진국이나 우리나라의 경우 전체 사망원인의 20% 이상을 차지한다. 하지만 많은 노력에도 불구하고 아직까지 암 발생의 정확한 원인이나 기전은 밝혀져 있지 않은 상태이다. 암의 발생요인으로는 여러 가지가 있으나, 내적 요인과 외적요인으로 구분하기도 한다. 정상세포가 어떠한 기전을 거쳐 암세포로 형질전환이 되는지에 대해서는 정확하게 규명되지는 않았으나, 적어도 80-90%가 환경요인 등 외적인자에 의해 영향을 받아 발생하는 것으로 알려져 있다. 내적 요인으로는 유전 인자, 면역학적 요인 등이 있으며, 외적 요인으로는 화학물질, 방사선, 바이러스 등이 있다.

[0004] 암은 혈액암과 고형암으로 크게 분류되며, 폐암, 위암, 유방암, 구강암, 간암, 자궁암, 식도암, 피부암 등 신체의 거의 모든 부위에서 발생한다. 이들 악성종양을 치료하기 위해 사용하는 방법들 중 수술이나 방사선 요법을 제외한 화학요법제를 총칭하여 항암제라고 하며, 주로 헥산의 합성을 저해하여 항암활성을 나타내는 물질이 대부분이다.

[0005] 한편, 방향족 헤테로고리 화합물들은 화학생물학과 의약화학연구 등에 광범위한 응용성을 갖고 있는 주요 화학골격 중 하나이다. 이 중 피리딘, 피리딘, 피리미딘, 피페리딘, 피페라진 등이 속한 6원환 질소 헤테로고리는 약물학적 특성을 나타내는 경우가 많아 신약개발의 주요 연구테마 중 하나를 차지하고 있다. 특히 2-피리돈은 6원환 고리 내에 아미드 기능기가 존재하여 펩티도미메틱 골격으로 작용할 수 있으며 항박테리아, 항균, 항염증, 항바이러스, 항암, 항혈소판 등 생리활성을 보이는 다양한 천연물의 주요 화학골격 중 하나이다. 현재 임상적용 중인 심부전 치료제 milrinone과 amrinone, 그램-음성 박테리아 감염치료를 위한 항생제 pilicides와 curlicides, Parkinson병 치료제로 적용 가능성을 보여주고 있는 perampanel이 기본 골격으로 2-피리돈 구조를 포함하고 있다는 예에서 볼 수 있듯이 2-피리돈은 주요 약리단(pharmacophore) 중 하나이다. 생리활성 이외에도 2-피리돈은 페인트, 색소, 연료와 윤활제 첨가제, 산-염기 지시약, 고분자와 도료 안정제 등의 제조에 사용되고 있다. 본 연구는 지금까지 보고된 합성법과는 다른 접근방식으로 여러 기질에 일반적 적용이 가능하고, 다양한 치환기의 도입이 수월한 2-피리돈 합성법의 개발에 관한 것이다.

[0006] 최근 다양한 치환기를 도입한 피리돈 등이 개발되고 있다. 특히 대한민국 등록특허공보 제10-2010-0137563호에서는 화학식 I의 화합물(공보 참조): 그의 약제학적 조성물, AMP 아고니스트에 의해 조절되는 질환 및 장애의 치료 및/또는 예방에서의 그의 용도, 화학식 I의 화합물의 중간체 및 제조 방법을 제시하고 있으며, 또한 대한민국 등록특허공보 제10-2007-0047237호에서는 5-HT 수용체 작용제 및 부분 작용제에 관한 것으로, 화학식 I(공보 참조)로 표시된 신규의 티에노피리디논 화합물, 및 5-HT 수용체에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 매개되는 질병을 치료하기 위한 그의 합성 및 용도에 대하여 제시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

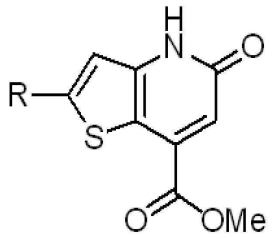
[0007] 기존의 티에노피리돈 유도체의 제조방법은 여러 기질에 일반적 적용이 어렵고 다양한 치환기의 도입이 어려운 문제가 있었다. 따라서 본 발명에서는 새로운 접근 방식의 제조방법으로 티에노피리돈에 다양한 치환기의 도입을 가능케 하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 구현예에서,

[0009] 하기 화학식 1의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 제공한다.

[0010] [화학식 1]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] R은 H;

[0014] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

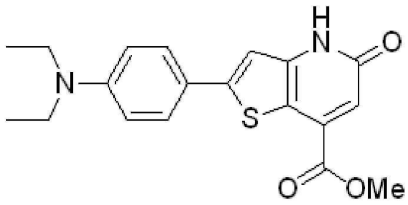
[0015] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

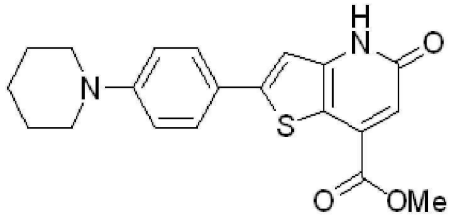
[0016] 본 발명의 일 구현예에서,

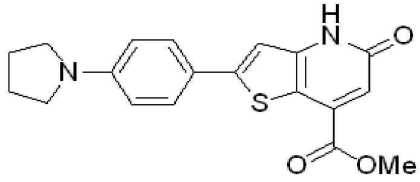
[0017] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

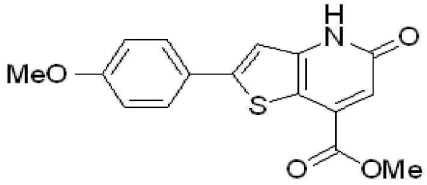
[0018] 본 발명의 일 구현예에서,

[0019] 상기 화합물은

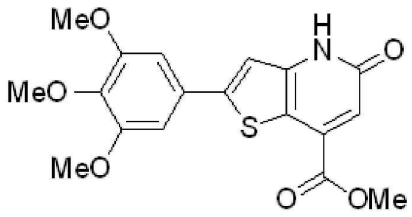
[0020] 1)  ;

[0021] 2)  ;

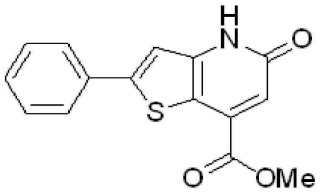
[0022] 3)  ;

[0023] 4) 

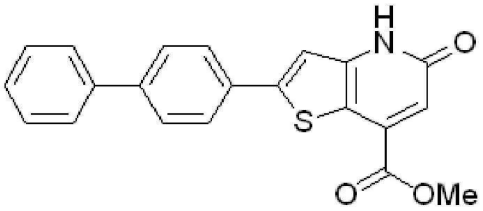
;

[0024] 5) 

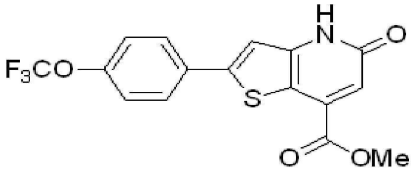
;

[0025] 6) 

;

[0026] 7) 

; 및

[0027] 8) 

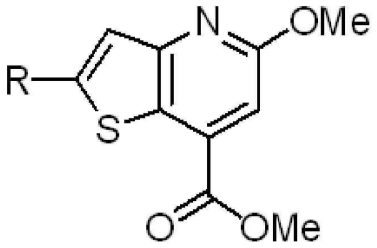
;

[0028] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0030] 본 발명의 다른 구현예에서,

[0031] 하기 화학식 2의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 제공한다.

[0032] [화학식 2]

[0033] 

[0034] 상기 식에서,

[0035] R은 H;

[0036] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

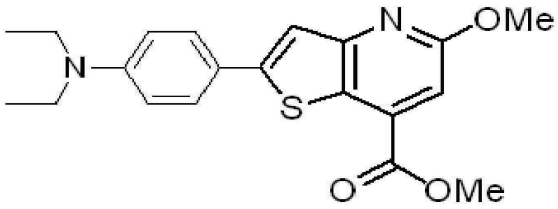
[0037] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

[0038] 본 발명의 일 구현예에서,

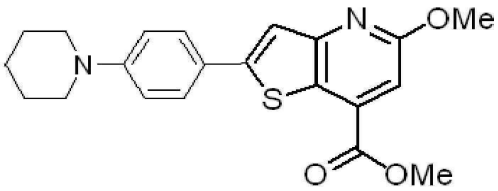
[0039] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

[0040] 본 발명의 일 구현예에서,

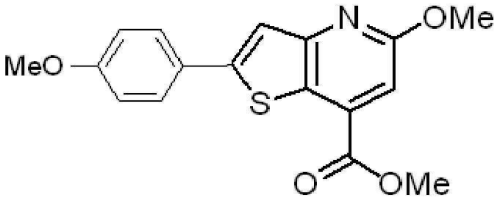
[0041] 상기 화합물은

[0042] 1) 

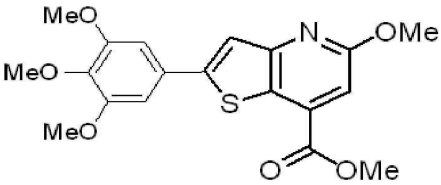
;

[0043] 2) 

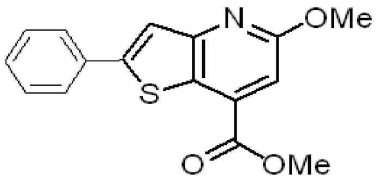
;

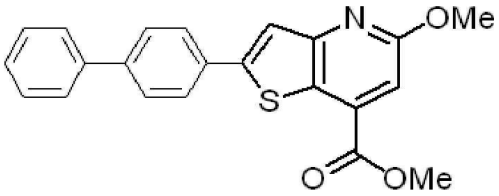
[0044] 3) 

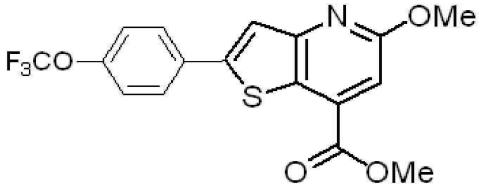
;

[0045] 4) 

;

[0046] 5)  ;

[0047] 6)  ; 및

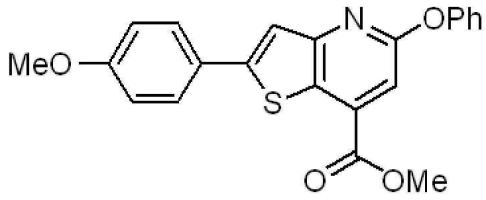
[0048] 7)  ;

[0049] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0051] 본 발명의 다른 구현예에서,

[0052] 하기 화학식 3의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 제공한다.

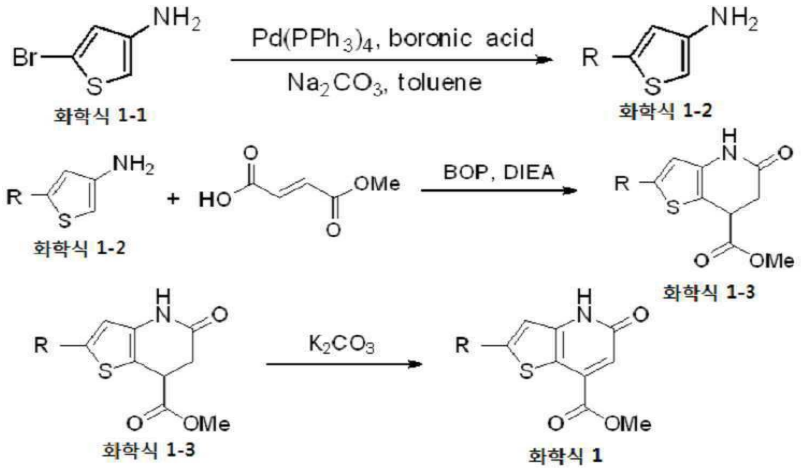
[0053] [화학식 3]

[0054] 

[0056] 본 발명의 다른 구현예에서,

[0057] 하기 반응식 1로 나타나는 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0058] [반응식 1]

[0059] 

[0060] 상기 식에서,

[0061] R은 H;

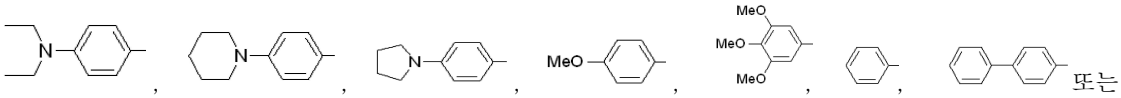
[0062] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

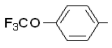
[0063] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

[0064] 본 발명의 일 구현예에서,

[0065] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

[0066] 본 발명의 일 구현예에서,

[0067] 상기 R이 

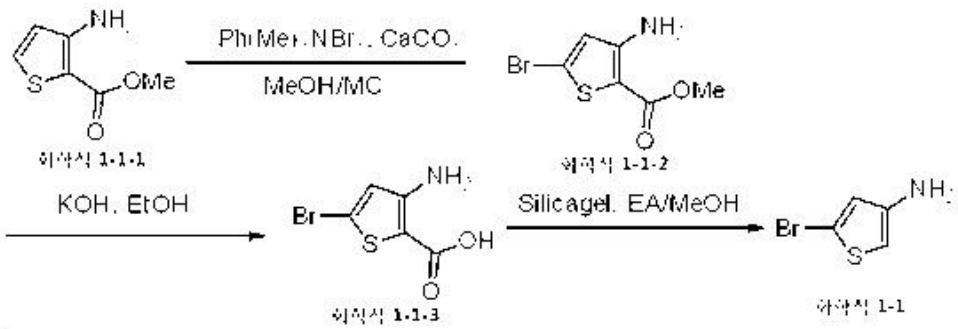
또는 

일 수 있다.

[0068] 본 발명의 일 구현예에서,

[0069] 상기 화학식 1-1의 화합물은 하기 반응식 1-1로 제조될 수 있다.

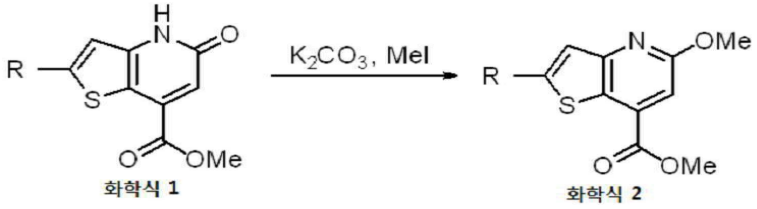
[0070] [반응식 1-1]

[0071] 

[0072] 본 발명의 다른 구현예에서,

[0073] 하기 반응식 2로 나타나는 화학식 2의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0074] [반응식 2]

[0075] 

[0076] 상기 식에서,

[0077] R은 H;

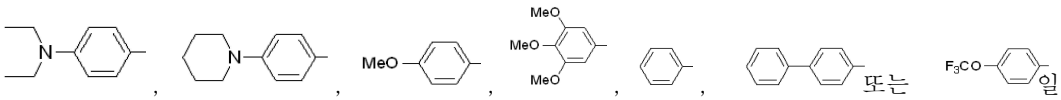
[0078] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

[0079] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

[0080] 본 발명의 일 구현예에서,

[0081] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

[0082] 본 발명의 일 구현예에서,

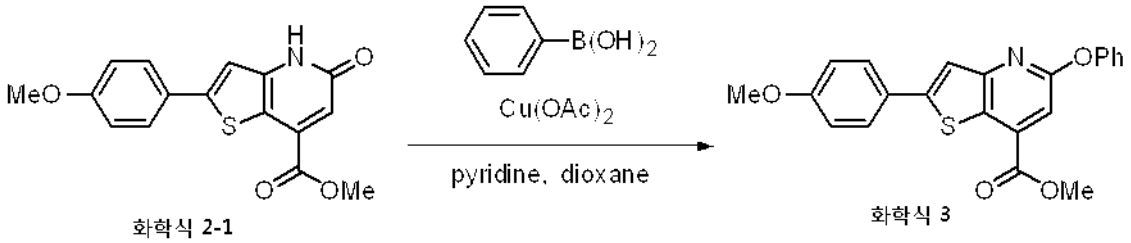
[0083] 상기 R이 

, , , , , 또는 일 수 있다.

[0085] 본 발명의 다른 구현예에서,

[0086] 하기 반응식 3으로 나타나는 화학식 3의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0087] [반응식 3]



화학식 2-1 화학식 3

[0088]

[0090] 본 발명의 다른 구현예에서,

[0091] 상기 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0092] 본 발명의 티에노피리돈 유도체는 암의 예방 및 치료효과가 있으며, 이의 제조방법은 티에노피리돈에 다양한 방향족 고리를 도입할 수 있어, 다양한 치환기를 포함하는 신규한 티에노피리돈 유도체를 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0093] 도 1은 화학식 1-1-2의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

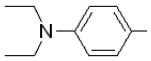
도 2는 화학식 1-1-2의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

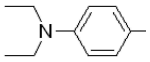
도 3은 화학식 1-1-3의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

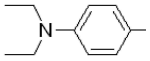
도 4는 화학식 1-1-3의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

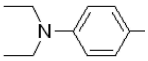
도 5는 화학식 1-1의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

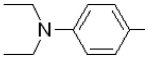
도 6은 화학식 1-1의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

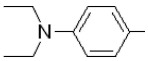
도 7은 화학식 1-2의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

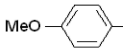
도 8은 화학식 1-2(R이)의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

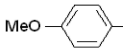
도 9는 화학식 1-3(R이)의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

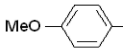
도 10은 화학식 1-3(R이)의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

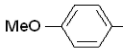
도 11은 화학식 1(R이)의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

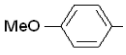
도 12는 화학식 1(R이)의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

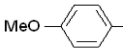
도 13은 화학식 1-2의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 14는 화학식 1-2의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 15는 화학식 1-3의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 16은 화학식 1-3의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 17은 화학식 1의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 18은 화학식 1의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 19는 화학식 1-2(R이)의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

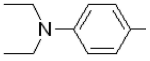
도 20은 화학식 1-2(R이)의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

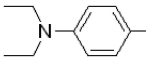
도 21은 화학식 1-3(R이)의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

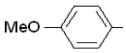
도 22는 화학식 1-3(R이)의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

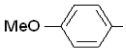
도 23은 화학식 1(R이)의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 24는 화학식 1(R이)의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 25는 화학식 2의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 26은 화학식 2의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 27은 화학식 2의 화학물(R이 )의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 28은 화학식 2의 화학물(R이 )의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 29는 화학식 2의 화학물(R이)의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 30은 화학식 2의 화학물(R이)의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 31은 화학식 3의 화학물의 ^{1}H NMR 그래프를 나타낸 것이다.

도 32는 화학식 3의 화학물의 ^{13}C NMR 그래프를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 이하, 본 발명의 실시형태를 설명한다. 그러나 본 발명의 실시형태는 여러 가지의 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시형태로만 한정되는 것은 아니다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "선형 알킬"은 알킬 쇄 길이를 일정 범위의 수로 나타낸 직쇄 알킬을 지칭한다. 예시적 실시태양에서, "알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 쇄 (즉, C_1-C_{10} 알킬)를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "분지형 알킬"은 쇄 내에 분지화 지점이 존재하고, 쇄 내의 총 탄소수를 일정 범위의 수로 나타낸 알킬 쇄를 지칭한다. 예시적 실시태양에서, "분지형 알킬"은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 쇄(즉, 분지형 C_3-C_{10} 알킬)를 지칭한다. 분지형 알킬 기의 예는 이소-프로필, 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 -O-(알킬)을 지칭하고, 여기서 "알킬"은 상기 정의된 바와 같다.

[0099] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은, 고리가 고리원 중에서 공유되는 비국재화 π 전자 (방향족성)를 특징으로 하고, 고리 원자의 수를 일정 범위의 수로 나타낸 시클릭 탄화수소를 치칭한다. 예시적 실시태양에서, "아릴"은 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리 원자를 함유하는 상기 기재된 바와 같은 시클릭 탄화수소 (즉, C_6-C_{10} 아릴)를 지칭한다. 아릴 기의 예는 벤젠, 나프탈렌, 테트랄린, 인덴 및 인단 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "헤테로고리 아민"은 고리 원자 중 1개 또는 2개가 N이고, 고리 원자의 수를 일정 범위의 수로 나타낸 시클릭 아민을 지칭하며, 방향성 또는 비방향성 아민을 의미한다. 예시적 실시태양에서, "헤테로고리 아민"은 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 상기 기재된 바와 같은 시클릭 아민 (즉, 5원 또는 6원의 헤테로고리 아민)를 지칭한다. 헤테로고리 아민 기의 예는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피페리딘 및 피롤리딘 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "염"은 유리 산의 알칼리 금속 염을 형성하고 유리 염기의 부가염을 형성하는데 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 염을 포괄한다. 염의 특성은, 약제학적으로 허용되는 것인 한 중요하지 않다. 적합한 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 예시적 제약염은 문헌[Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002]에 개시되어 있다. 무기 산의 특정한 비제한적 예는 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기 산은, 제한 없이 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아릴지방족, 및 헤테로시클릴 함유 카르복실산 및 술폰산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루

쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 스테아르산, 살리실산, p-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 톨루엔술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 술파닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 알겐산, 3-히드록시부티르산, 갈락타르산 또는 갈락투론산을 포함한다. 본원에 개시된 유리 산-함유 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 제한 없이 금속 염 및 유기 염을 포함한다. 예시적 금속 염은 적절한 알칼리 금속 (Ia족) 염, 알칼리 토금속 (IIa족) 염 및 다른 생리학상 허용되는 금속을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조될 수 있다. 예시적 유기 염은 1급 아민, 2급 아민, 3급 아민 및 4급 암모늄 염, 예를 들어 트로메타민, 디에틸아민, 테트라-N-메틸암모늄, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조될 수 있다.

[0102] 구조적, 화학적 및 입체화학적 정의는 IUPAC 권고, 보다 구체적으로는 문헌 [Physical Organic Chemistry(IUPAC Recommendations 1994) as summarized by Mueller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, pp. 1077-1184 및 Basic Terminology of Stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996) as summarized by Moss, G.P. Pure

[0103] Appl. Chem. 1996, 68, pp. 2193-2222]에 사용된 용어 해설로부터 광범위하게 취해진다.

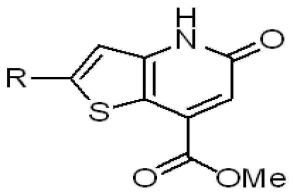
[0104] 거울상이성질체는 서로의 거울상이고 비-중첩가능한 한 쌍의 분자 실체 중 하나로 정의된다.

[0105] 부분입체이성질체는 거울상이성질체가 아닌 입체이성질체로 정의된다. 부분입체이성질체는 거울상으로 관련되지 않은 입체이성질체이다. 부분입체이성질체는 물리적 특성에서의 차이, 및 비키랄 뿐만 아니라 키랄 시약에 대한 화학적 거동에서의 일부 차이를 특징으로 한다.

[0107] 본 발명은

[0108] 하기 화학식 1의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 제공한다.

[0109] [화학식 1]



[0110]

[0111] 상기 식에서,

[0112] R은 H;

[0113] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

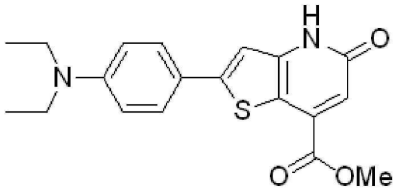
[0114] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

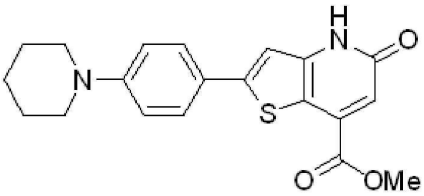
[0115] 본 발명의 일 구현예에서,

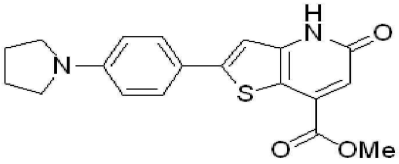
[0116] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

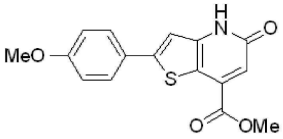
[0117] 본 발명의 일 구현예에서,

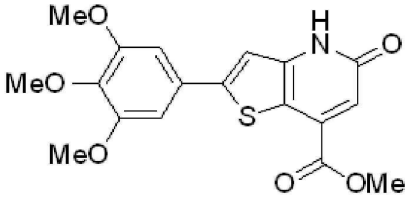
[0118] 상기 화합물은

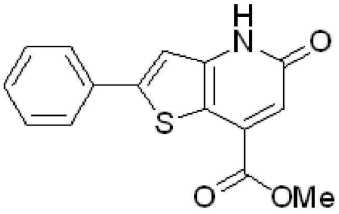
[0119] 1)  ;

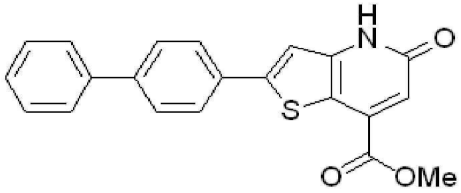
[0120] 2)  ;

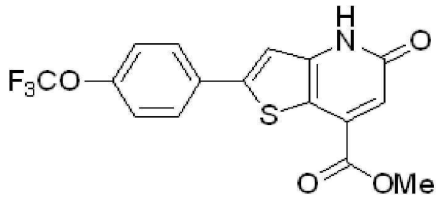
[0121] 3)  ;

[0122] 4)  ;

[0123] 5)  ;

[0124] 6)  ;

[0125] 7)  ; 및

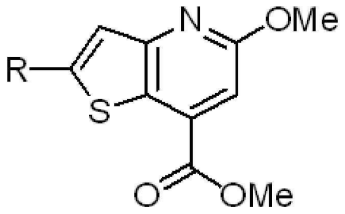
[0126] 8)  ;

[0127] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0129] 본 발명은

[0130] 하기 화학식 2의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 제공한다.

[0131] [화학식 2]

[0132] 

[0133] 상기 식에서,

[0134] R은 H;

[0135] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

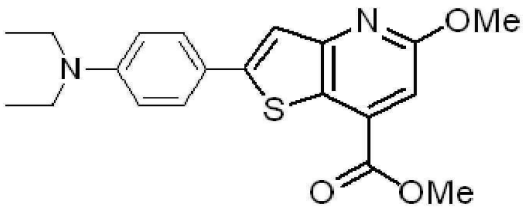
[0136] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

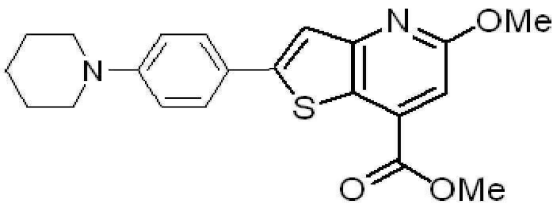
[0137] 본 발명의 일 구현예에서,

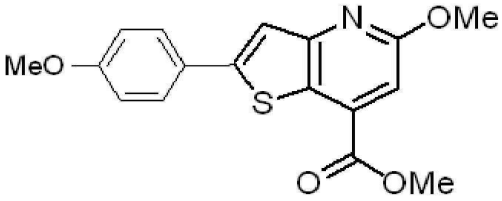
[0138] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

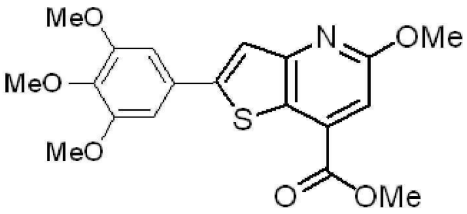
[0139] 본 발명의 일 구현예에서,

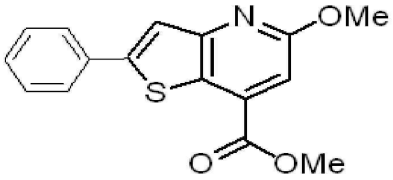
[0140] 상기 화합물은

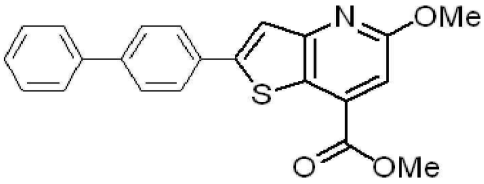
[0141] 1)  ;

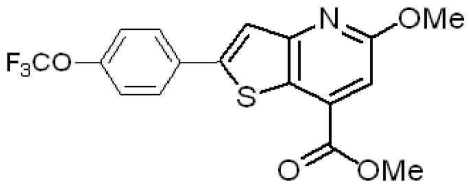
[0142] 2)  ;

[0143] 3)  ;

[0144] 4)  ;

[0145] 5)  ;

[0146] 6)  ; 및

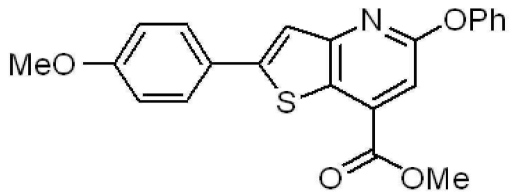
[0147] 7)  ;

[0148] 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0150] 본 발명은

[0151] 하기 화학식 3의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 제공한다.

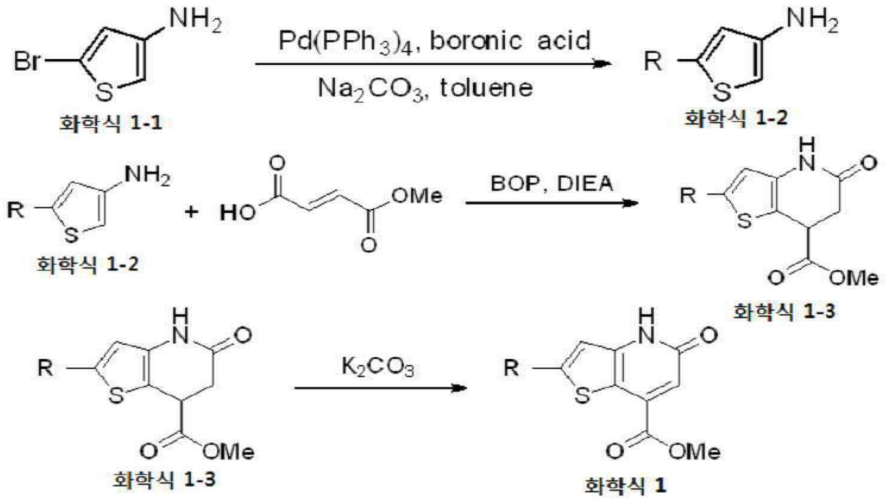
[0152] [화학식 3]

[0153] 

[0155] 본 발명은

[0156] 하기 반응식 1로 나타나는 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0157] [반응식 1]

[0158] 

[0159] 상기 식에서,

[0160] R은 H;

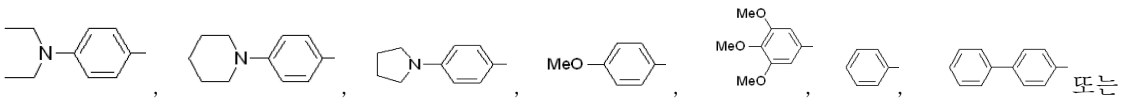
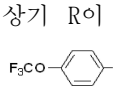
[0161] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

[0162] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

[0163] 본 발명의 일 구현예에서,

[0164] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

[0165] 본 발명의 일 구현예에서,

[0166] 상기 R이  또는  일 수 있다.

[0167] 이하, 제조방법을 보다 상세히 설명한다.

[0168] 화학식 1-1의 화합물을 용해시킨 dried 톨루엔에, H_2O에 용해되어 있는 Na_2CO_3와 EtOH에 용해되어 있는 *N,N*-diethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline 및 tetrakis(triphenylphosphine)

palladium(0)을 순서대로 가하고 100~130℃로 가열하여 교반한다. 반응이 완결되면 식힌 뒤 증류수를 이용하여 퀜칭하고 EtOAc로 추출하여 화학식 1-2의 화합물을 제조한다.

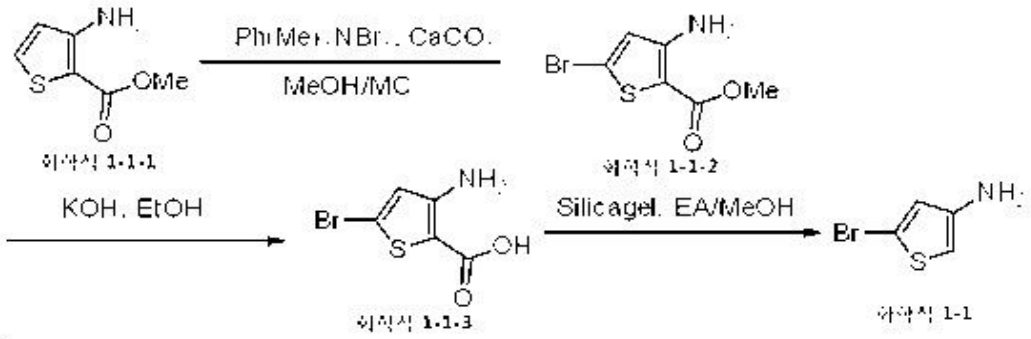
[0169] Dried DMF에 화학식 1-2의 화합물과 mono-methyl fumarate를 용해시키고 (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate 및 *N,N*-diisopropylethylamine를 적가한 후, 상온에서 교반하고 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하여 화학식 1-3의 화합물을 제조한다.

[0170] 화학식 1-3의 화합물을 dried DMF에 용해시키고 포타슘 카보네이트을 적가하고 상온에서 교반하고 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하여 화학식 1의 화합물을 제조한다.

[0171] 본 발명의 일 구현예에서,

[0172] 상기 화학식 1-1의 화합물은 하기 반응식 1-1로 제조될 수 있다.

[0173] [반응식 1-1]

[0174] 

[0175] 이하, 제조방법을 보다 상세히 설명한다.

[0176] Dried EtOAc, MeOH에 화학식 1-1-1의 화합물과 페닐 트리메틸암모늄 트리브로마이드 및 칼슘 카보네이트를 혼합하고 교반하여 화학식 1-1-2의 화합물을 제조한다.

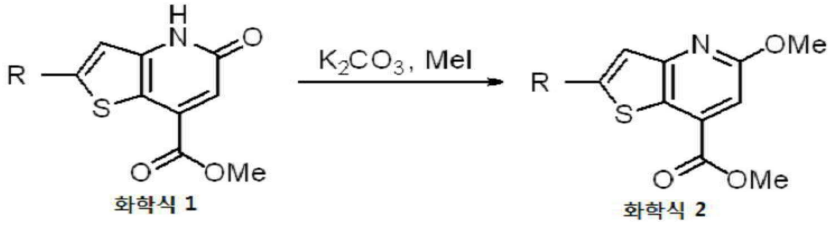
[0177] 에탄올에 화학식 1-1-2의 화합물을 용해시킨 후, KOH를 적가하고 100~150℃로 가열하여 2~7시간 동안 교반하고, HCl을 이용하여 pH 3~6을 맞춰 화학식 1-1-3의 화합물을 제조한다.

[0178] Dried EtOAc, MeOH에 화학식 1-1-3의 화합물을 용해시킨 후, 실리카겔을 가하고 50~90℃로 가열하여 1~3일동안 교반하여 화학식 1-1의 화합물을 제조한다.

[0180] 본 발명은

[0181] 하기 반응식 2로 나타나는 화학식 2의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0182] [반응식 2]

[0183] 

[0184] 상기 식에서,

[0185] R은 H;

[0186] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬; 또는

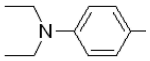
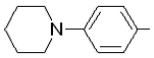
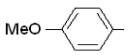
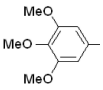
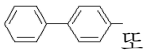
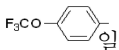
[0187] 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}의 알킬, 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로

치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;을 나타낸다.

[0188] 본 발명의 일 구현예에서,

[0189] 상기 R이 아민, N을 1 또는 2개 포함하는 5원 또는 6원의 방향성 또는 비방향성 헤테로고리 아민, F_3CO-, C_6-C_{10}의 아릴 및 C_1-C_4의 알콕시로 이루어진 군으로부터 중복가능하게 선택된 하나 이상으로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10}의 아릴;일 수 있다.

[0190] 본 발명의 일 구현예에서,

[0191] 상기 R이  ,  ,  ,  , ,  또는  일 수 있다.

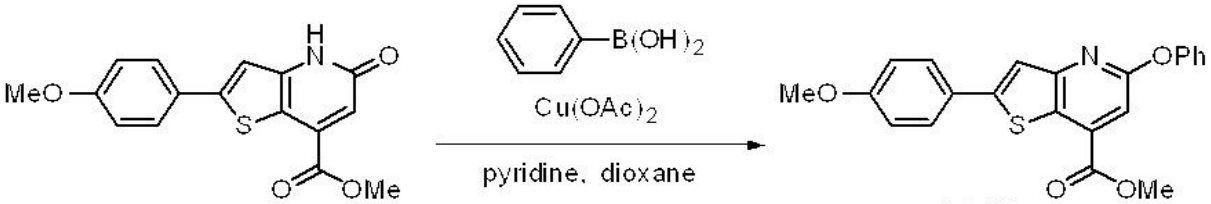
[0192] 이하, 제조방법을 보다 상세히 설명한다.

[0193] Dried DMF에 화학식 1의 화합물을 용해시킨 후 포타슘 카보네이트과 Iodomethane을 적가하고 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하여 화학식 2의 화합물을 제조한다.

[0195] 본 발명은

[0196] 하기 반응식 3으로 나타나는 화학식 3의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0197] [반응식 3]



화학식 2-1 화학식 3

[0198]

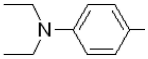
[0199] 이하, 제조방법을 보다 상세히 설명한다.

[0200] Dried DMF에 화학식 2-1의 화합물을 용해시킨 후 포타슘 카보네이트과 Iodomethane을 적가하고 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하여 화학식 3의 화합물을 제조한다.

[0202] 본 발명은

[0203] 상기 화합물, 이들의 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0205] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 등을 제시한다. 그러나 하기의 실시예 등은 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예 등에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

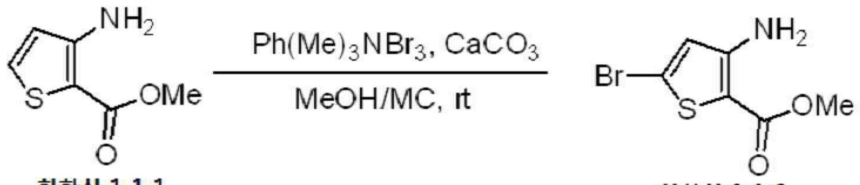
[0207] <u>실시예 1. 화학식 1의 화합물(R이 )의 제조</u>

[0208] <u>실시예 1-1. 화학식 1-1-2의 화합물의 제조</u>

[0209] Dried DCM (150 mL), MeOH (150 mL)에 화학식 1-1-1의 화합물 (15.72 g, 0.1 mol, 1.0 equiv.)을 용해시킨 후, 페닐 트리메틸암모늄 트리브로마이드 (112.78 g, 0.3 mol, 3 equiv.)와 칼슘 카보네이트 (40.04 g, 0.4 mol, 4 equiv.)를 적가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응이 완결되면 필터링하고 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 플래시(flash) 컬럼 크로마토그래피하여 화학식 1-1-2의 화합물을 얻었다(Yield: 57%, ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ7.26 (s, 1H), 5.59 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ164.1, 150.4, 128.1, 102.5, 100.4, 51.6; GC-MS *m/z* 238 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각

도 1 및 도 2에 나타내었다).

[0210]

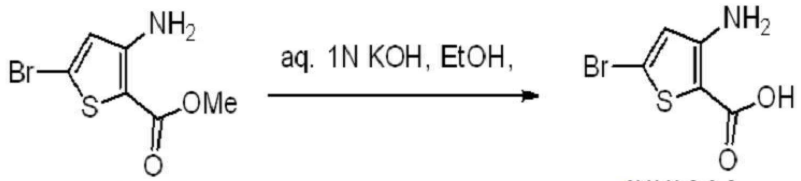


화학식 1-1-1 화학식 1-1-2

[0212] 실시예 1-2. 화학식 1-1-3의 화합물의 제조

[0213] EtOH (10 mL)에 화학식 1-1-2의 화합물 (2.36 g, 10 mmol, 1.0 equiv.)을 용해시킨 후, 1N aq KOH (2.80 g, 50 mmol, 5.0 equiv.)를 적가하고 120℃로 가열하여 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 0℃로 냉각시키고 1N HCl을 이용하여 pH 5를 맞췄다. 필터링을 하고 걸러진 고체를 물로 세척하고 아세톨을 이용해 용해시킨 후 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하여 화학식 1-1-3의 화합물을 얻었다(Yield: 84%, ^{1}H NMR (500MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 7.67 (s, 1H), 6.15 (bs, 2H); ^{13}C NMR (125MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 165.1, 152.0, 129.5, 102.7, 100.3; GC-MS *m/z* 224 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 3 및 도 4에 나타내었다).

[0214]

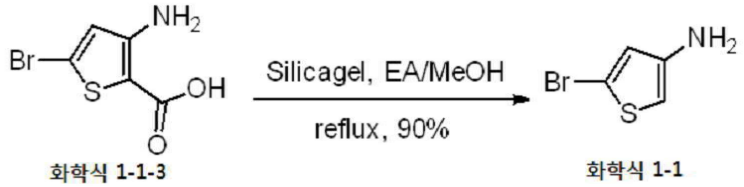


화학식 1-1-2 화학식 1-1-3

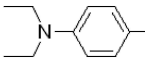
[0216] 실시예 1-3. 화학식 1-1의 화합물의 제조

[0217] Dried EtOAc (25 mL), MeOH (25 mL)에 화학식 1-1-3의 화합물 (1.11 g, 5 mmol, 1 equiv.)을 용해시킨 후, 실리카겔 (3.33 g, 300% w/w)을 가하고 70℃로 가열하여 2일동안 교반하였다. 반응이 완결되면 실리카겔을 필터링하여 여과액을 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 실리카 컬럼 크로마토그래피 하여 화학식 1-1의 화합물을 얻었다(^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 6.19 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 3.50 (bs, 2H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 142.5, 122.2, 104.3, 99.4; GC-MS *m/z* 180 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 5 및 도 6에 나타내었다).

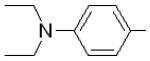
[0218]

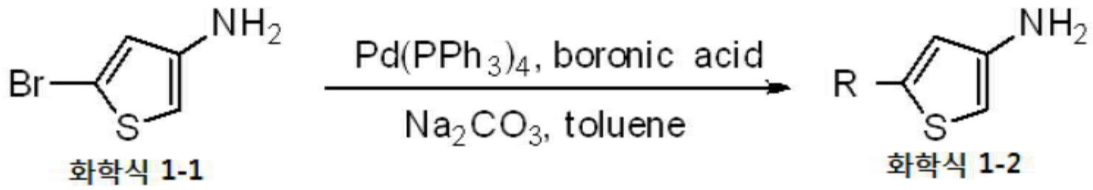


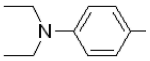
화학식 1-1-3 화학식 1-1

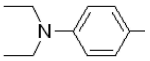
[0220] 실시예 1-4. 화학식 1-2의 화합물(R이 )의 제조

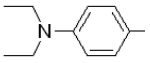
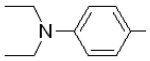
[0221] 화학식 1-1의 화합물 (3.561 g, 20 mmol, 1 equiv.)을 용해시킨 dried 톨루엔 (100 mL)에, H_2O (50 mL)에 용해되어 있는 Na_2CO_3 (16.59 g, 20 mmol, 1 equiv.), EtOH (50 mL)에 용해되어 있는 *N,N*-diethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (11.00 g, 40 mmol, 2 equiv.) 그리고 tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (0.924 g, 0.80 mmol, 0.04 equiv.) 을 순서대로 가하고 115℃로 가열하여 교반하였다. 반응이 완결되면 상온에서 식힌 뒤 증류수를 이용하여 퀜칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층에 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 화학식 1-2의 화합물 (R이

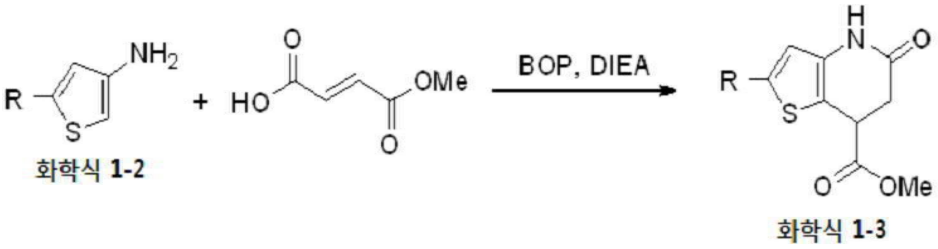
)을 얻었다(^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.74 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.22 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 3.68 (bs, 2H), 3.40 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 1.21 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 147.1, 143.2, 135.1, 129.3, 122.5, 120.9, 111.8, 100.0, 44.4, 12.7; GC-MS *m/z* 247 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 7 및 도 8에 나타내었다).

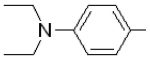
[0222]


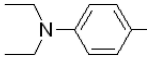
[0223] 상기 R은  이다.

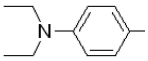
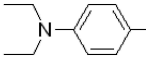
[0225] <u>실시예 1-5. 화학식 1-3의 화합물(R이</u>  <u>)의 제조</u>

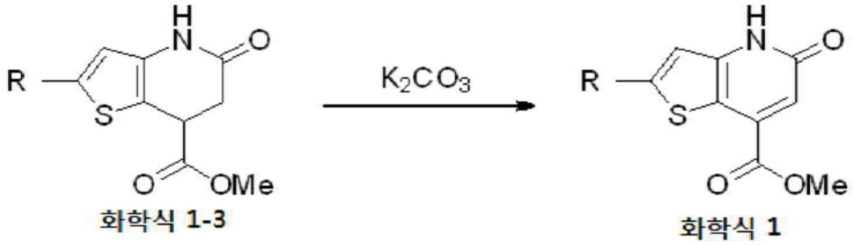
[0226] Dried DMF (10 mL)에 화학식 1-2의 화합물(R이 ) (246 mg, 1 mmol, 1 equiv.)과 mono-methyl fumarate (130 mg, 1 mmol, 1 equiv.)를 용해시켰다. (Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (531 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.)와 *N,N*-diisopropylethylamine (0.44 mL, 2.5 mmol, 2.5 equiv.)를 적가한 후, 상온에서 교반하였다. 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 brine으로 세척한 후 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 화학식 1-3의 화합물(R이 )을 얻었다(^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (bs, 1H), 7.15(d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.98(s, 1H), 6.68 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.06 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.36 (q, 4H, 7.0 Hz), 3.03 (dd, 1H, *J* = 16.3, 7.8 Hz), 2.93 (dd, 1H, *J* = 16.8, 6.8 Hz), 1.16 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 171.4, 168.3, 147.6, 134.3, 132.8, 129.0, 120.7, 119.9, 112.3, 112.1, 52.8, 44.5, 39.1, 33.6, 12.6; GC-MS *m/z* 359 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 9 및 도 10에 나타내었다).

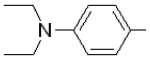
[0227]


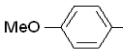
[0228] 상기 R은  이다.

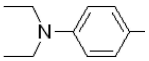
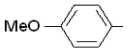
[0230] <u>실시예 1-6. 화학식 1의 화합물(R이</u>  <u>)의 제조</u>

[0231] 화학식 1-3의 화합물 (R이 ) (36 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.)을 dried DMF (1 mL)에 용해시킨다. 포타슘 카보네이트 (21 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv.)을 적가하고 상온에서 교반하였다. 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 brine으로 세척한 후 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 화학식 1의 화합물(R이 )을 얻었다(^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.52 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6.44 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.24 (q, 4H, *J* = 7.0 Hz), 1.09 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 164.8, 163.1, 147.3, 142.6, 135.9, 131.7, 128.9, 127.9, 118.8, 117.9, 117.4, 111.3, 53.0, 44.2, 12.6; GC-MS *m/z* 357 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 11 및 도 12에 나타내었다).

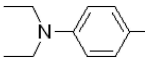
[0232] 

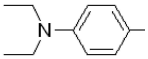
[0233] 상기 R은  이다.

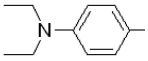
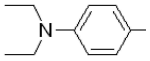
[0235] <u>실시예 2. 화학식 1의 화합물(R이 )의 제조</u>

[0236] 모든 과정은 상기 실시예 1의 화학식 1의 화합물(R이 )의 제조방법과 동일하게 하였으며, R이  인 화학식 1-2, 1-3 및 1의 화합물의 ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 13 내지 도 18에 나타내었다.

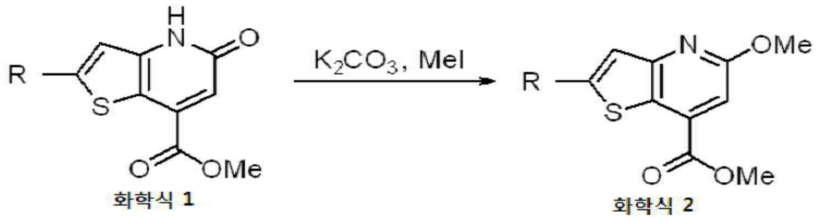
[0238] <u>실시예 3. 화학식 1의 화합물(R이)의 제조</u>

[0239] 모든 과정은 상기 실시예 1의 화학식 1의 화합물(R이 )의 제조방법과 동일하게 하였으며, R이 인 화학식 1-2, 1-3 및 1의 화합물의 ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 19 내지 도 24에 나타내었다.

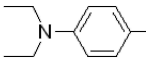
[0241] <u>실시예 4. 화학식 2의 화합물(R이 )의 제조</u>

[0242] Dried DMF (0.5 mL)에 화학식 1의 화합물 (R이 ) (19 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.)을 용해시킨 후 포타슘 카보네이트 (10.4 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.)과 Iodomethane (4.7 μL, 0.075 mmol, 1.5 equiv.)을 적가하였다. 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 brine으로 세척한 후 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 화학식 2의 화합물(R이 )을 얻었다(^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz),

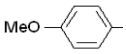
6.65 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 7H), 1.18 (t, 6H, J = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 165.3, 163.3, 147.6, 142.7, 133.9, 133.3, 132.3, 130.8, 122.6, 119.2, 117.4, 111.0, 53.2, 44.4, 34.3, 12.7; GC-MS m/z 371 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 25 및 도 26에 나타내었다).

[0244] 

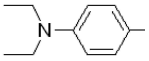
화학식 1 화학식 2

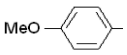
[0245] 상기 R은 

이다.

[0247] <u>실시예 5. 화학식 2의 화합물(R이 

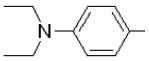
)의 제조</u>

[0248] 모든 과정은 상기 실시예 4의 화학식 2의 화합물(R이 

)의 제조방법과 동일하게 하였으며, R이 

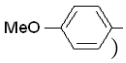
인 화학식 2의 화합물의 ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 27 및 도 28에 나타내었다.

[0250] <u>실시예 6. 화학식 2의 화합물(R이
)의 제조</u>

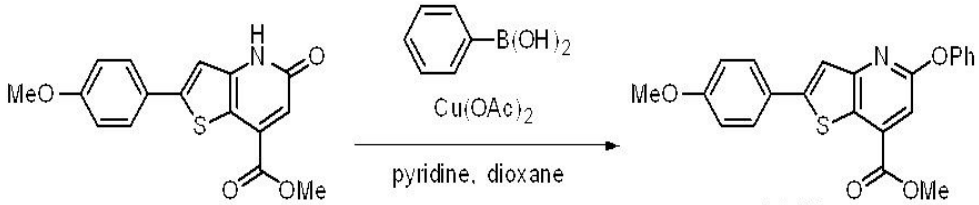
[0251] 모든 과정은 상기 실시예 4의 화학식 2의 화합물(R이 

)의 제조방법과 동일하게 하였으며, R이
인 화학식 2의 화합물의 ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 29 내지 도 30에 나타내었다.

[0253] <u>실시예 7. 화학식 3의 화합물의 제조</u>

[0254] Dried DMF (0.5 mL)에 화학식 2-1의 화합물(화학식 2의 화합물 중 R이 

) (19 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.)을 용해시킨 후 포타슘 카보네이트 (10.4 mg, 0.075 mmol, 1.5 equiv.)과 Iodomethane (4.7 μL, 0.075 mmol, 1.5 equiv.)을 적가하였다. 반응이 완결되면 aq. LiCl를 가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 brine으로 세척한 후 무수 Na_2SO_4로 건조, 여과, 감압 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 화학식 3의 화합물을 얻었다(^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 7H), 1.18 (t, 6H, J = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$) δ 165.3, 163.3, 147.6, 142.7, 133.9, 133.3, 132.3, 130.8, 122.6, 119.2, 117.4, 111.0, 53.2, 44.4, 34.3, 12.7; GC-MS m/z 371 (MH^+), ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 그래프를 각각 도 31 및 도 32에 나타내었다).

[0255] 

화학식 2-1 화학식 3

[0257] <u>실험예 1. 항암활성 측정</u>

[0258] 상기 실시예 등에 의해 제조된 16종의 화합물을 이용하여 Prostate cancer: PC-3(ATCC® Number: CRL-1435™),

Lung cancer: NCI-H23(ATCC® Number: CRL-5800™), Breast cancer: MDA-MB-231(ATCC® Number: HTB-26™), Colon cancer: HCT-15(ATCC® Number: CCL-225™), Stomach cancer: NUGC-3, Renal cancer: ACHN(ATCC® Number: CRL-1611™) 등 총 6종의 human cancer cell line에 대한 세포성장저해 활성을 측정하였다.

[0259] SRB 실험에 사용하는 세포주는 우선적으로 mycoplasma 테스트(MycoAlert Assay kit, Lonza)를 하여 오염 없는 세포주를 이용하였다. 세포주는 질소 탱크에서 꺼낸 후 1주일 후에 사용하고, 이 후 계대수(passage number) 10을 넘지 않았다. SRB assay 실험에 사용되는 세포주의 계대수는 총 계대수 20을 넘기지 않았다. 세포 배양 시 각 세포주 별 해당하는 배지 조성으로 키우며 5% CO2, 37℃ 배양기에서 tissue culture flask(75cm^2, BDFalcon353110)에서 70~80%의 밀도로 배양하였다.

[0260] 세포주의 분주하는 농도는 4000~6000 cells/200ml/well로 적용하고, 이때 배지는 5% FBS를 함유하였다. 각각의 세포주를 96-well plate(Tissue culture plate, 96-well, flat-bottom with low evaporation lid, BD Falcon 353070)에 200 ml 씩 8채널 피펫을 이용하여 분주하였다.

[0261] 24시간 후에 96-well plate의 세포들의 상태 및 균등하게 분주되었는지 현미경으로 확인하였다. 처리할 시료는 30, 10, 3, 1, 0.3 (mg/ml) 농도로 DMSO(100%)에 녹여 준비하고, 다시 배지를 이용하여 30, 10, 3, 1, 0.3 (mg/ml) 농도로 희석하였다. 결과적으로 stock solution이 1000배 희석이 되며 DMSO의 최종 농도는 0.1%가 되었다. Stock solution은 제조 후 냉동고에 보관하며 사용하고(처리할 시료의 양이 많은 경우 stock solution을 20 ml씩 분주하여 시료의 냉동/해동 사이클을 줄였다), 희석된 working solution은 시료 처리시 항상 다시 준비하였다. 이때 양성대조군으로 adriamycin을 사용하고 GI50 값을 구할 수 있는 농도 범위 내로 약물 처리하였다.

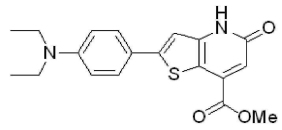
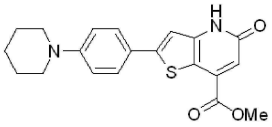
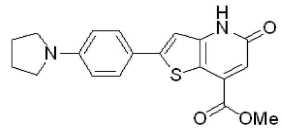
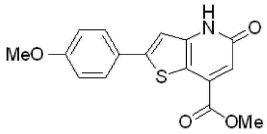
[0262] 시료 처리할 96-well plate의 배지를 8채널 피펫을 이용하여 제거하였다. 이제 바닥의 세포들을 건드리지 않게 plate를 기울이며 천천히 제거하였다. 준비한 희석한 시료 30, 10, 3, 1, 0.3 (mg/ml)를 200ul씩 분주하고, 이때 대조군 및 시료처리군의 각 well 수는 4개(n=4)로 하였다.

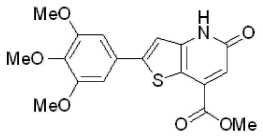
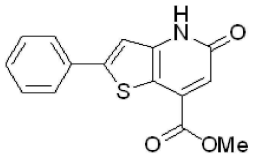
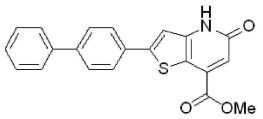
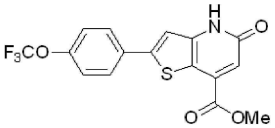
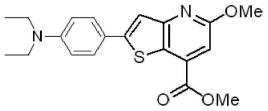
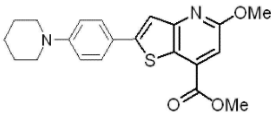
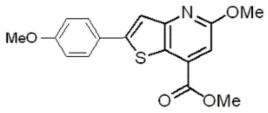
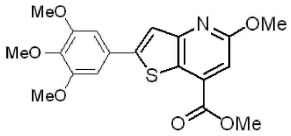
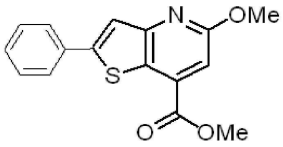
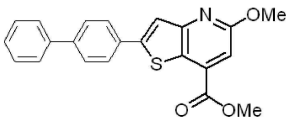
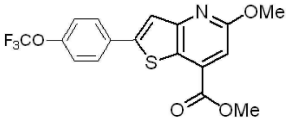
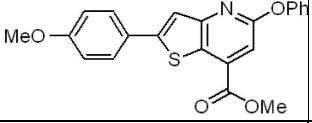
[0263] 48시간 약물을 처리한 후 plate를 50% TCA로 50ml/well씩을 넣어서 고정하였다. 고정한 plate는 4℃에서 60분간 방치한 뒤 tap water로 4-5번 정도 세척하였다. 세척한 plate는 건조한 후 SRB solution (0.4% sulforhodamine B in 1% acetic acid) 을 100 ml/well을 가하고 30분 정도를 방치하였다. 결합하지 않은 염색 시약은 0.1% acetic acid를 가하여 세척하며, 다시 건조를 한 후에 10 mM Tris Base (pH 10.5)를 100 ml/well를 가하여 염색시약을 용해시켰다. 흡광도는 Versa max microplate reader (Molecular Devices)를 사용하여 540 nm에서 측정하며, 측정한 흡광도는 용매처리군에 대한 백분율로 계산하였다. 시험물질의 GI50 값은 Graphpad prism v4.0 software을 이용하여 계산하였다(n=4, Sigmoidal dose-response (variable slope) equation).

[0264] 세포성장저해 활성 측정 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0265]

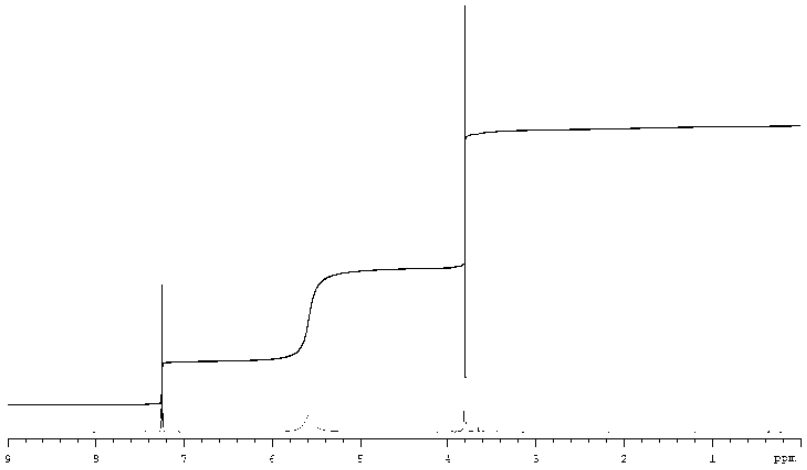
Cancer cell line	ACHN	MDA-MB-231	HCT-15	NUGC-3	PC-3	NCI-H23
	16.2	20.4	26.3	24.0	15.5	21.7
	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4	81.4
	84.6	84.6	84.6	84.6	84.6	84.6
	95.1	95.1	95.1	95.1	95.1	95.1

	10.2	12.3	9.6	12.7	21.5	9.0
	105.1	105.1	105.1	105.1	105.1	105.1
	83.0	83.0	83.0	83.0	83.0	83.0
	81.2	81.2	81.2	81.2	81.2	81.2
	81.0	81.0	81.0	81.0	81.0	81.0
	7.4	6.7	5.6	7.1	8.4	8.7
	28.9	24.2	45.1	44.0	40.3	35.1
	14.9	9.4	10.5	18.0	14.8	15.4
	100.2	100.2	100.2	100.2	100.2	100.2
	79.9	79.9	79.9	79.9	79.9	79.9
	78.3	78.3	78.3	78.3	78.3	78.3
	76.6	76.6	76.6	76.6	76.6	76.6
Adriamycin	0.14	0.11	0.09	0.14	0.15	0.12

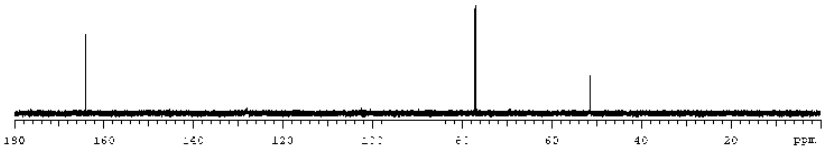
[0266] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 상기 16개의 화합물은 항암 활성이 있음을 확인할 수 있다.

도면

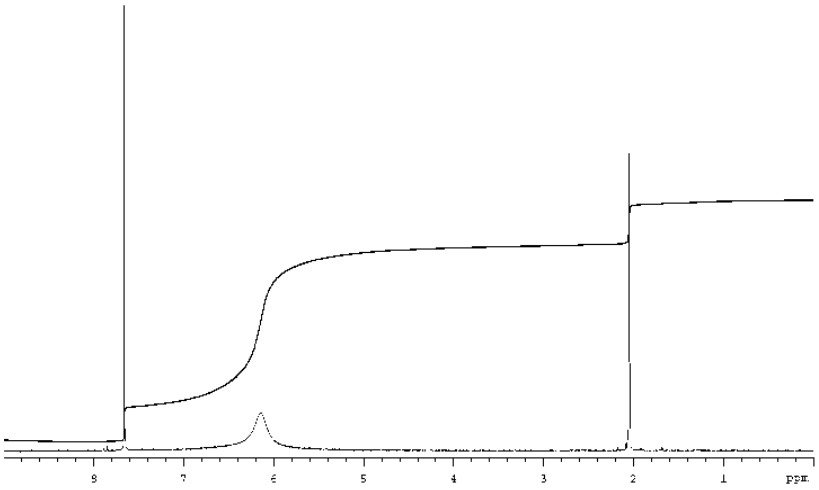
도면1



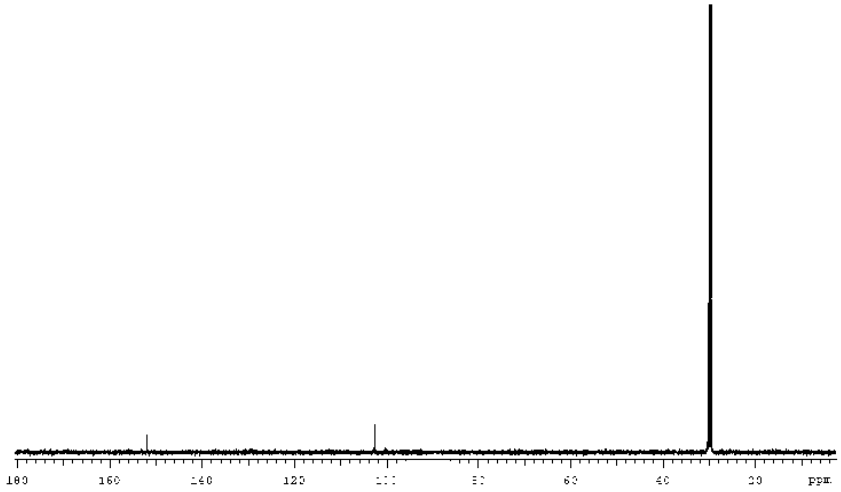
도면2



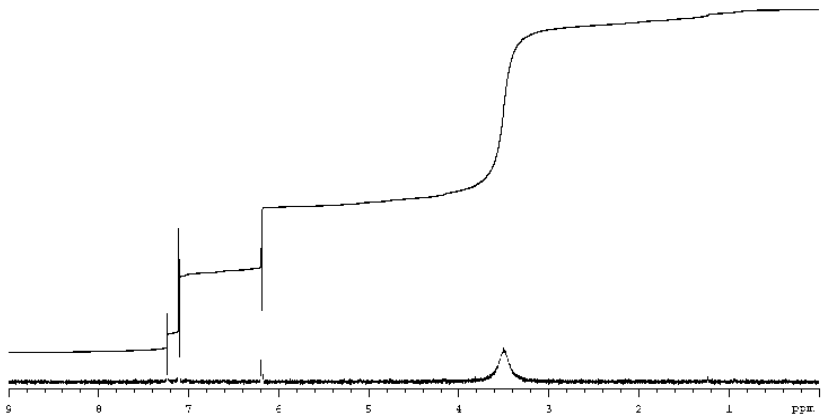
도면3



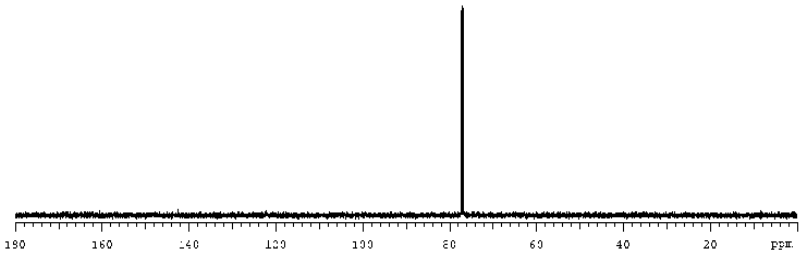
도면4



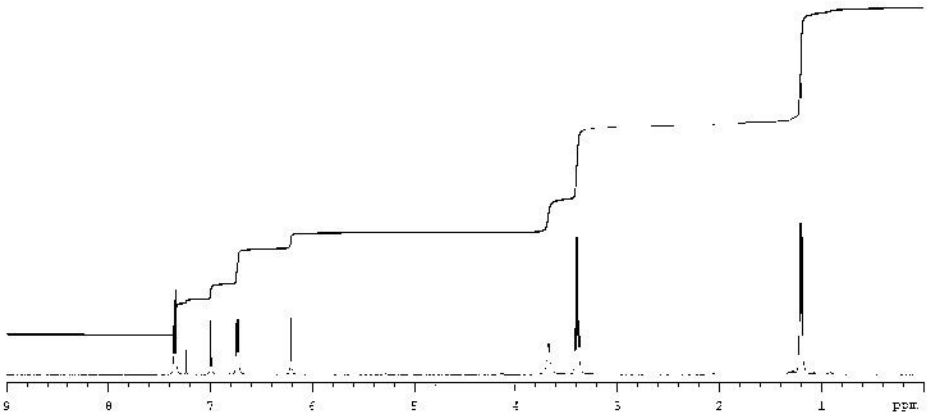
도면5



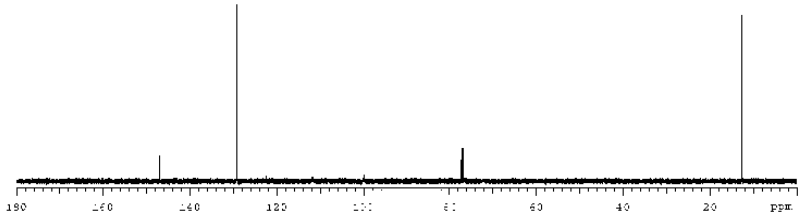
도면6



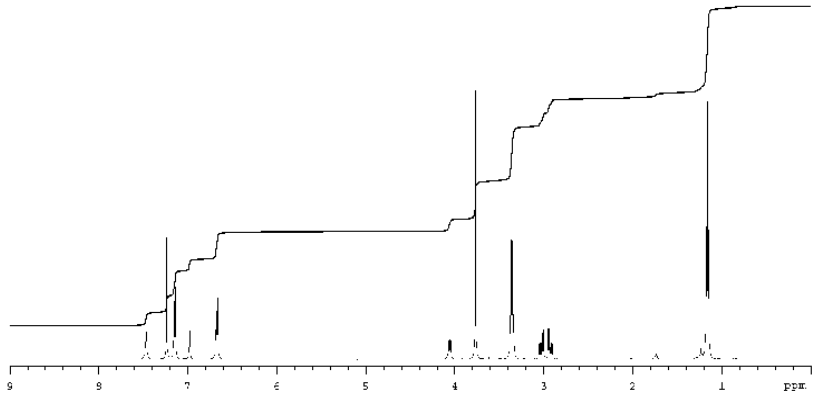
도면7



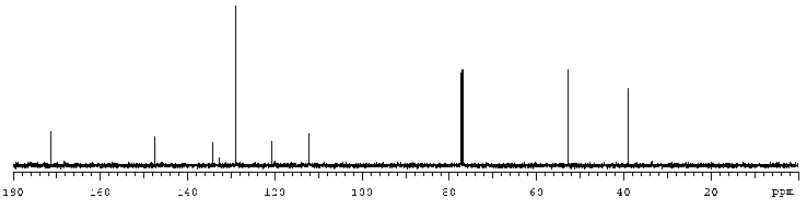
도면8



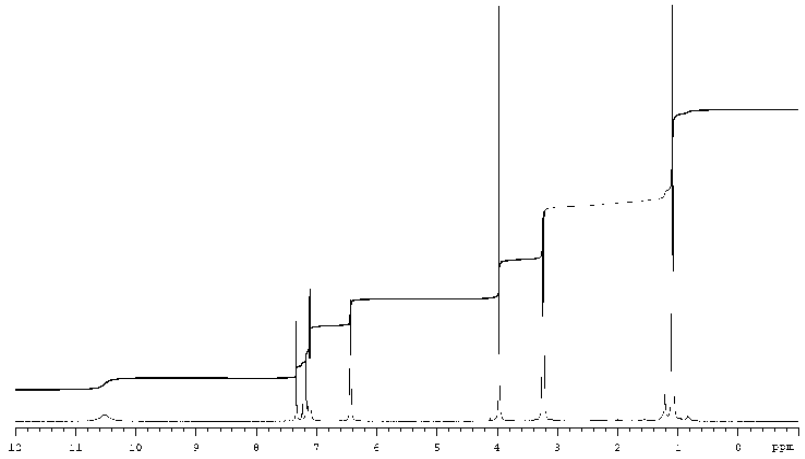
도면9



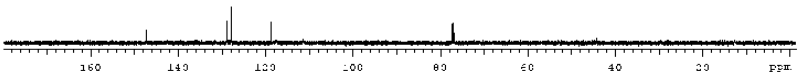
도면10



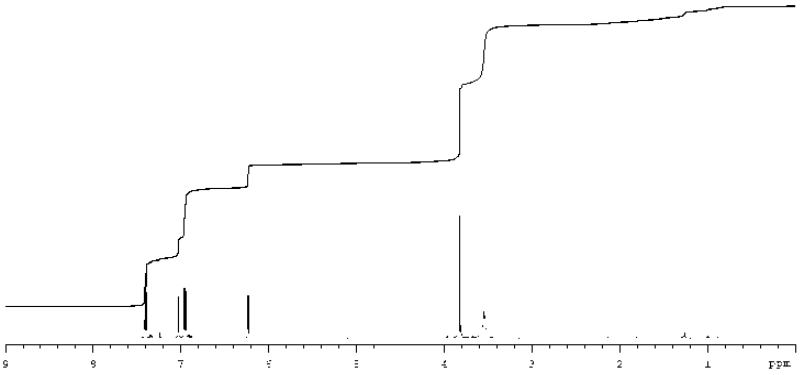
도면11



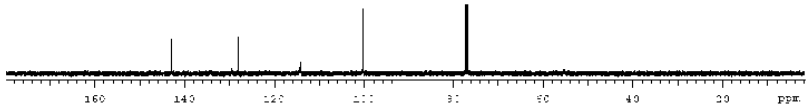
도면12



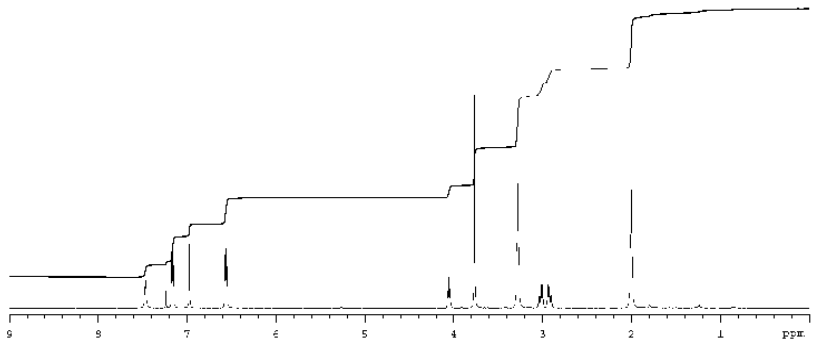
도면13



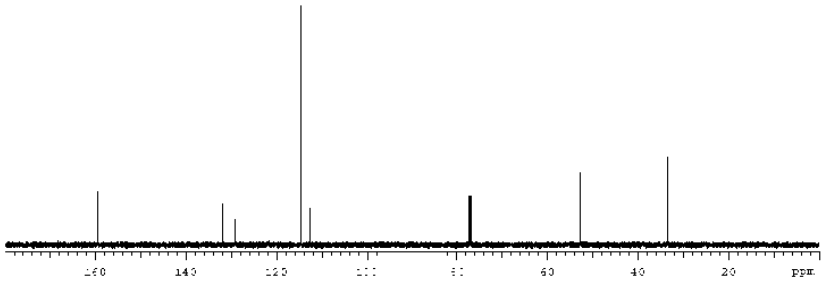
도면14



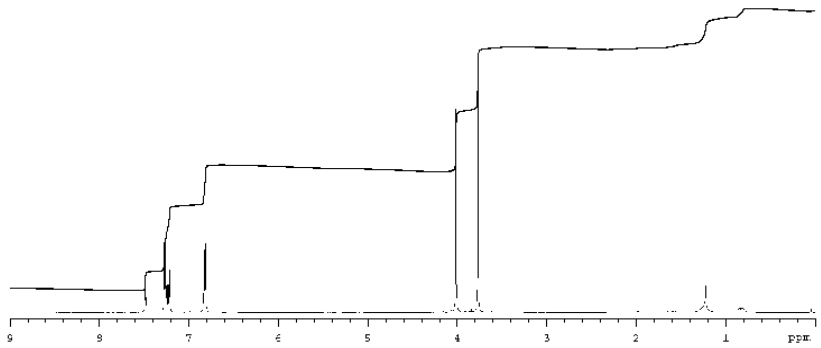
도면15



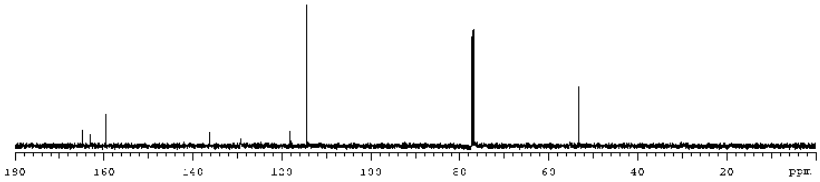
도면16



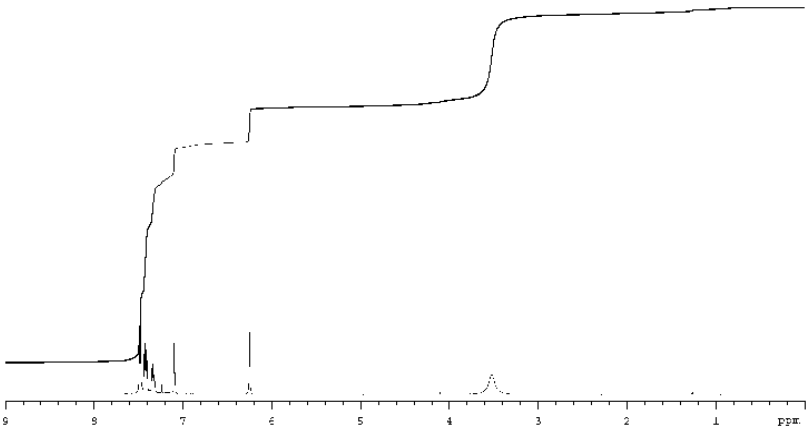
도면17



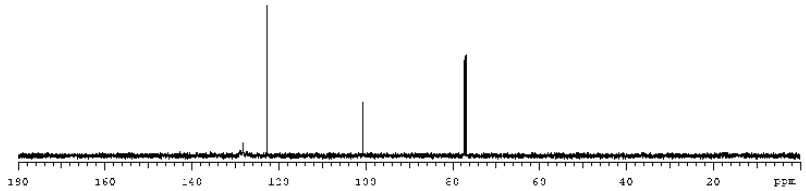
도면18



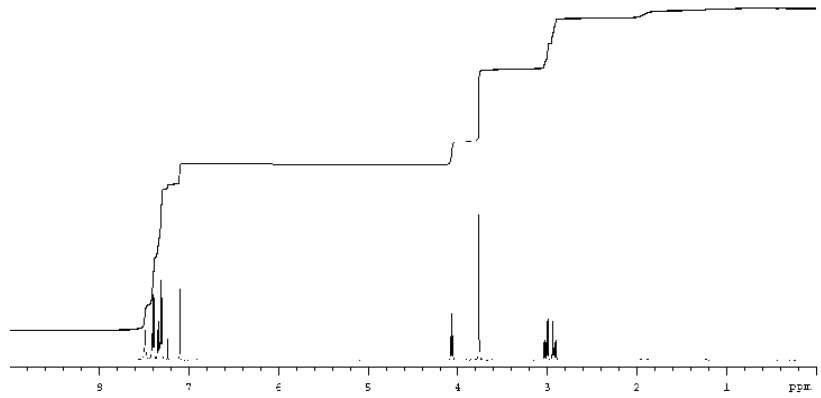
도면19



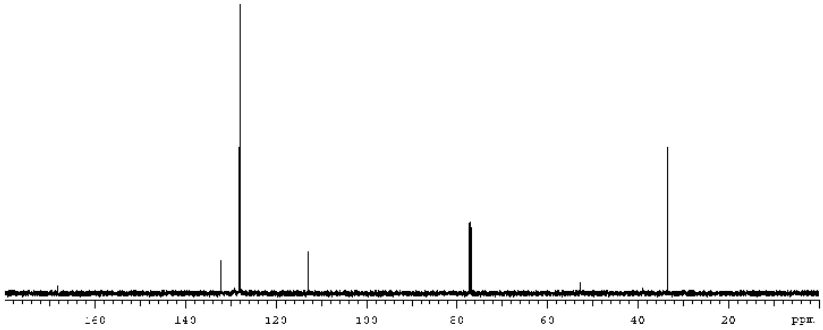
도면20



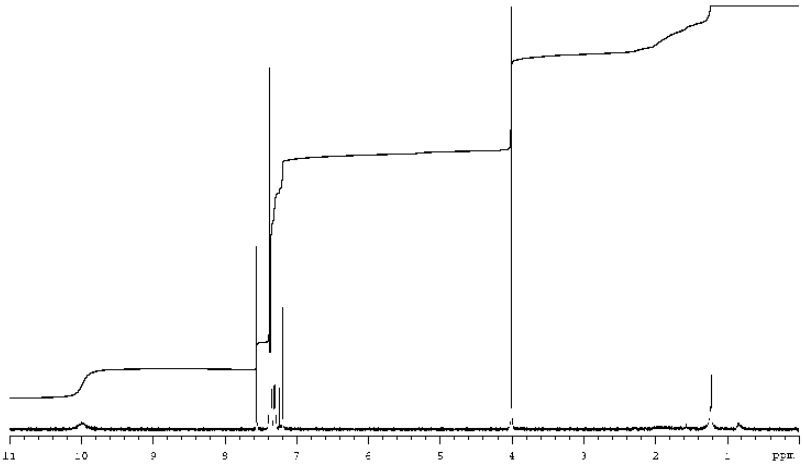
도면21



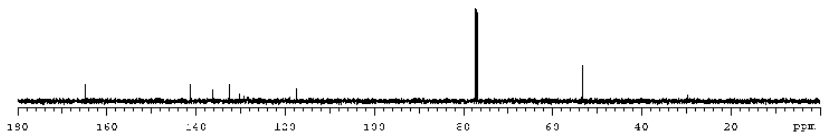
도면22



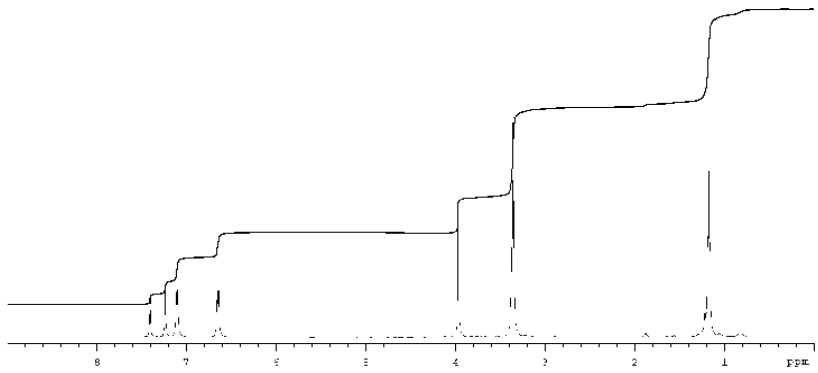
도면23



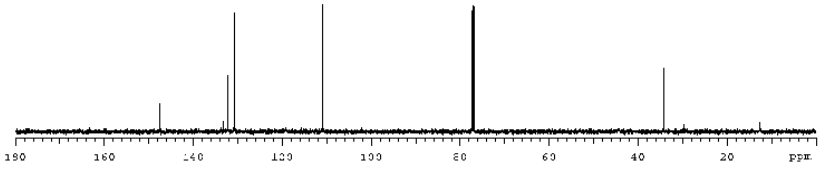
도면24



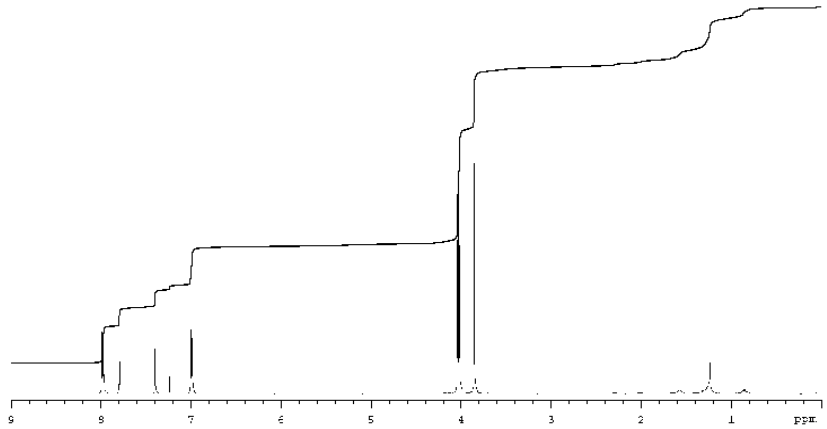
도면25



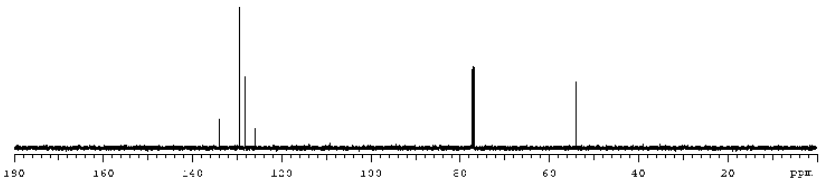
도면26



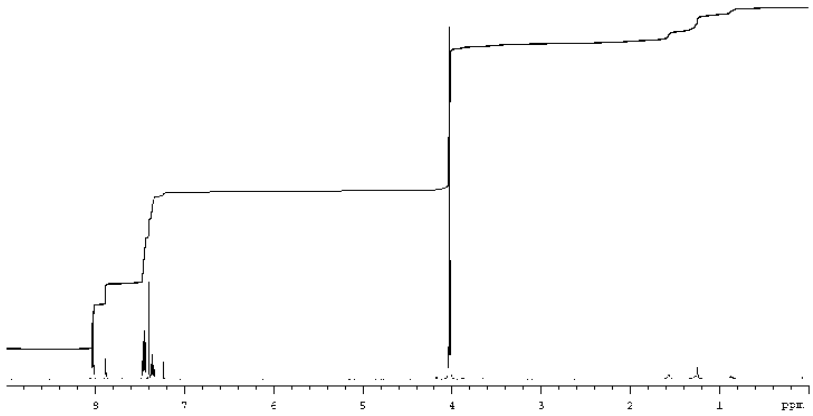
도면27



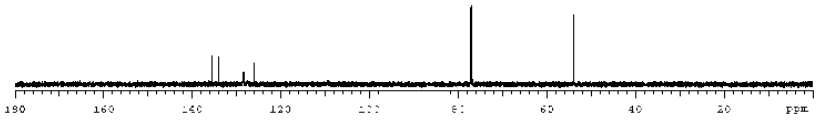
도면28



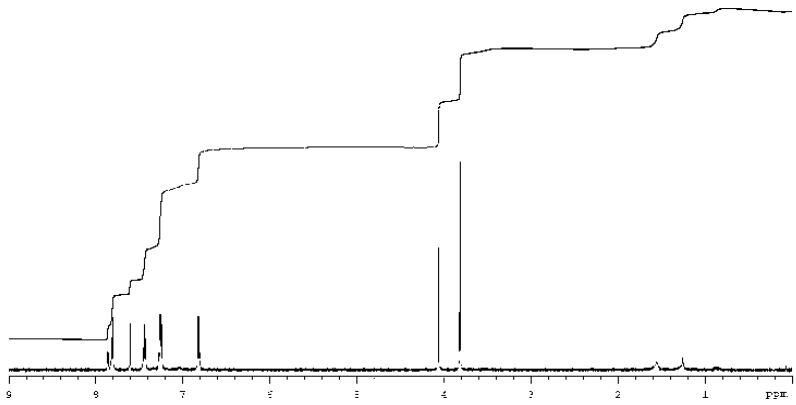
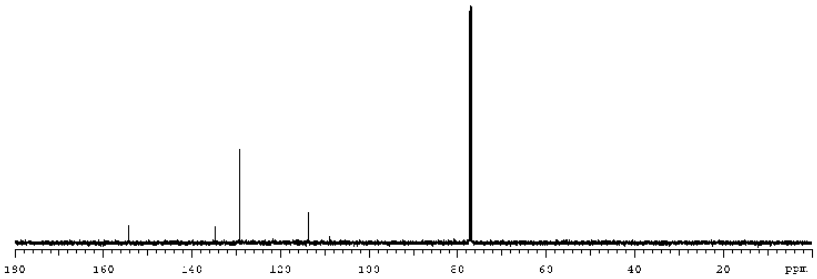
도면29



도면30



도면31



도면32