



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월25일

(11) 등록번호 10-2785173

(24) 등록일자 2025년03월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 333/64* (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 409/06* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 333/64* (2013.01)  
*A61K 31/381* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7019088
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월09일  
 심사청구일자 2021년12월08일
- (85) 번역문제출일자 2018년07월04일
- (65) 공개번호 10-2018-0088457
- (43) 공개일자 2018년08월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/066023
- (87) 국제공개번호 WO 2017/100712  
 국제공개일자 2017년06월15일
- (30) 우선권주장  
 62/264,971 2015년12월09일 미국(US)  
 62/322,878 2016년04월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 W02014066695 A1\*  
 W02014130310 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
 더 보드 오브 트러스티즈 오브 더 유니버시티 오브 일리노이  
 미국, 일리노이주 61801, 어바나, 라이트 스트리트 506, 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352
- (72) 발명자  
 대처, 그레고리, 알.  
 미국 61801 일리노이주 어배너 라이트 스트리트 506 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352 더 보드 오브 트러스티즈 오브 더 유니버시티 오브 일리노이 내  
 시웅, 루이  
 미국 61801 일리노이주 어배너 라이트 스트리트 506 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352 더 보드 오브 트러스티즈 오브 더 유니버시티 오브 일리노이 내  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 14 항

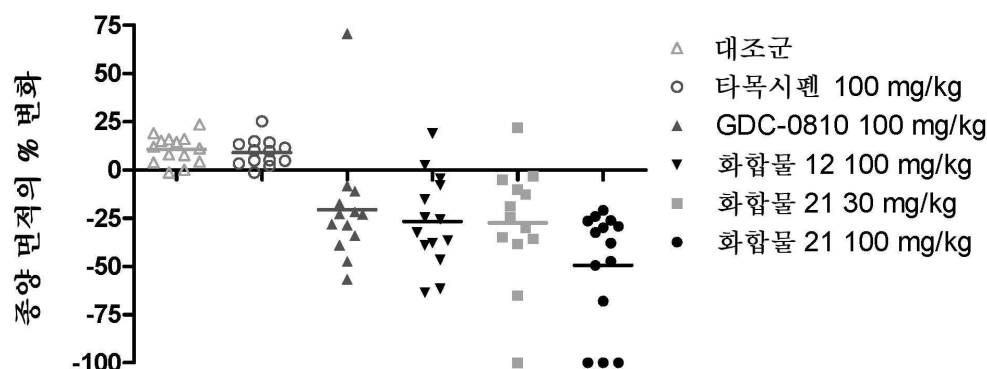
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 벤조티오펜-기반 선택적 에스트로겐 수용체 하향조절제

## (57) 요약

본 발명은 벤조티오펜-기반 에스트로겐 수용체 하향조절제 및 그의 조성물, 및 에스트로겐-관련 의학적 장애를 치료하는 용도이다.

대표도 - 도7b



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 409/06* (2013.01)

*C07D 409/12* (2013.01)

(72) 발명자

**차오, 지웅**

미국 61801 일리노이주 어배너 라이트 스트리트  
506 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352 더 보드 오  
브 트러스티즈 오브 더 유니버시티 오브 일리노이  
내

**토네티, 데브라, 에이.**

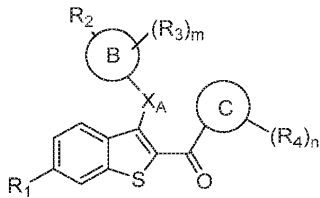
미국 61801 일리노이주 어배너 라이트 스트리트  
506 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352 더 보드 오  
브 트러스티즈 오브 더 유니버시티 오브 일리노이  
내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서:

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

XA는 -O-이고;

고리 B는 페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고;

고리 C는 페닐 또는 티오펜일이고;

R1은 히드록실이고;

R2는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, C2-C6알케닐렌-COOH 및 C2-C6알킬닐렌-COOH로부터 선택되고;

R3은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO2, C1-C6알킬 및 C1-C6플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R4는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, C1-C6알킬, C1-C6플루오로알킬, -CN, -O(C1-C6 알킬) 및 -O(C1-C6플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

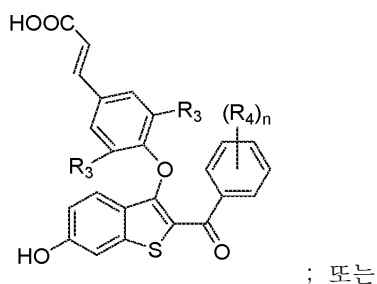
a) R2가 -COOH, -NH(CO)COOH 및 -CH=CHCOOH로부터 선택되고/거나;

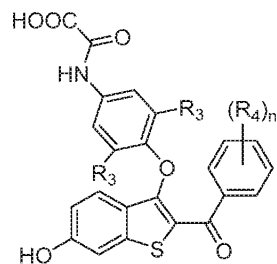
b) m이 0이거나, m이 1이거나, 또는 m이 2인

화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



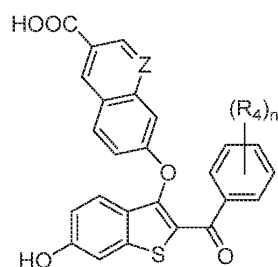


#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 이 각 경우에 수소, 할로젠 및  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

Z는 CH 또는 N이다.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

a)  $R_4$ 가 각 경우에 할로젠 및  $C_1$ - $C_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택되고/거나;

b) n이 0이거나, n이 1, 2 또는 3인

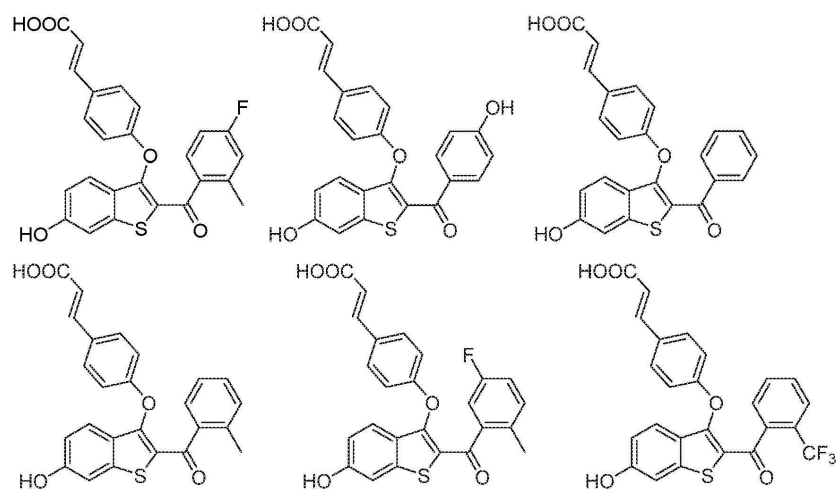
화합물.

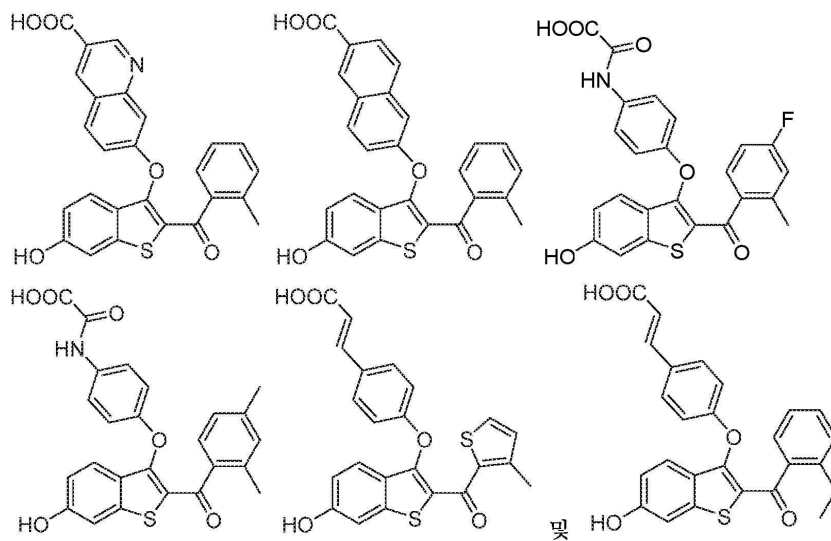
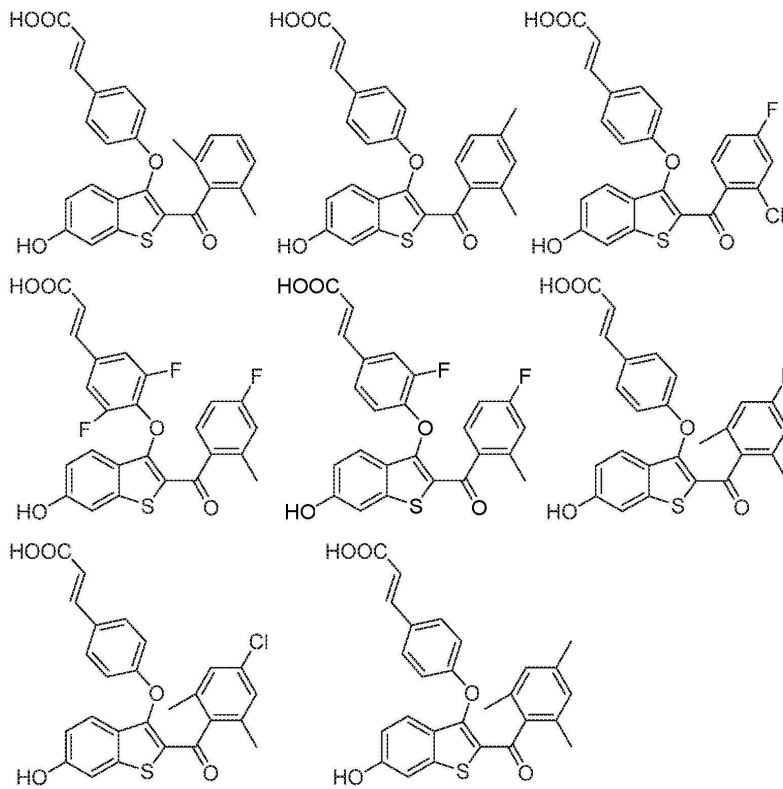
#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_4$ 는,  $C_1$ - $C_6$ 알킬이 메틸이고/거나 할로젠이 플루오로인 화합물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

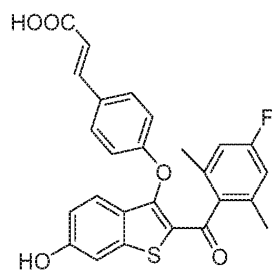




로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 하기 구조의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

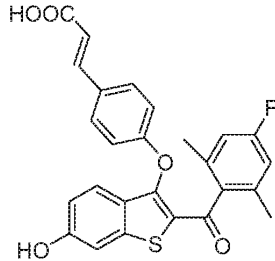


#### 청구항 10

제1항 내지 제3항, 제5항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는, 암, 골 손실 및 종양으로부터 선택된 에스트로겐-관련 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 화합물이 하기 구조를 갖는 것인 제약 조성물:



#### 청구항 12

제10항에 있어서, 에스트로겐-관련 장애가 암이고, 임의로 암이 전립선암, 신장암, 폐암, 유방암, 난소암 및 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 암이 유방암이고, 유방암은 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암, 타목시펜 저항성 유방암, 또는 삼중 음성 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제10항에 있어서, a) 에스트로겐-관련 장애가 골 손실이고, 임의로 골 손실은 골다공증에 기인하거나; 또는 b) 에스트로겐-관련 장애가 종양인 제약 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항, 제5항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 풍부한 형태의 화합물이며, 임의로 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체는 적어도 85%, 적어도 90%, 임의로 적어도 95%, 임의로 적어도 97%, 임의로 적어도 99%의 풍부화를 갖는 것인 화합물.

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제



청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 12월 9일 출원한 미국 가출원 62/264,971 및 2016년 4월 15일 출원한 미국 가출원 62/322,878의 이익을 청구한다. 이들 출원의 전문은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 벤조티오펜-기반 에스트로겐 수용체 리간드를 포함하는 화합물 및 조성물 및 에스트로겐-관련 의학적 장애를 치료하기 위한 이들 화합물의 용도를 제공한다.

[0005] 정부 이권의 진술

[0006] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 계약 번호 1R01CA188017-01A1 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 있어서 특정 권리를 갖는다.

**배경 기술**

[0007] 발명의 배경

[0008] 에스트로겐은 여성 생식기계 및 여성의 2차 성징의 발달 및 조절을 담당하는 주요 여성 호르몬이다. 또한 에스트로겐은 특히 단백질 합성, 응고, 지질 균형, 유체 균형, 멜라닌, 위장관 기능, 폐 기능, 인지, 면역 반응 및 심장 질환에서 다면발현성 역할을 갖는다.

[0009] 에스트로겐 수용체 ("ER")는  $17\beta$ -에스트라디올 및 에스트론을 포함하는, 내인성 에스트로겐과의 상호작용을 통하여 다양한 생물학적 효과의 유도를 매개하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. ER은 ER- $\alpha$ 와 ER- $\beta$ 인 2개의 이소형을 갖는 것으로 발견되었고, 수용체 둘 다는 여성 생식관의 조절 및 발달에 관련된다.

[0010] ER 및 에스트로겐은 여러 특징적 경로를 통하여 생물학적 과정을 조절한다. 전형적 경로는 리간드-활성화된 ER이 에스트로겐 반응 요소 (ERE)로 지칭되는 특정한 DNA 서열 모티프에 결합하는 것을 수반한다. ER은 또한, 다른 전사 인자와의 단백질-단백질 상호작용을 통한 ERE-비의존성 유전자 전사와 같은 비-전형적 경로, 빠른 효과를 갖는 비-게놈 경로, 및 다른 신호전달 경로를 통한 활성화를 수반하는 리간드-비의존성 경로에 참여할 수 있다. 이러한 ER 신호전달은 여성 생식 기관의 발달과 유지에 있어서뿐만 아니라 골 대사 및 질량, 지질 대사, 심혈관 보호 및 중추 신경계 신호전달에 있어서도 중요하다.

- [0011] 이 분야에서의 연구는 에스트로겐 및 ER 활성의 막대한 복잡도를 확인하였다. 약물 개발의 목적은 길항제 또는 효능제로서나, 또는 부분 길항제 또는 부분 효능제로서 작용함으로써, 에스트로겐 활성을 조정하는 신규 화합물을 생성하는 것이었다.
- [0012] 한가지 목적은 신체에서 모든 에스트로겐성 활성을 차단하는 효과를 갖는 완전한 항에스트로겐 (완전한 길항제)을 확인하는 것이었다. 폴베스트란트는 효능제 활성을 갖지 않는 완전한 에스트로겐 수용체 길항제의 예이다. 그것은 선택적 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (SERD)이다. 폴베스트란트는 미국 특허 번호 4,659,516에서 임페리얼 케미컬 인더스트리스 (Imperial Chemical Industries; ICI)에 의해 개시되었고, 명칭 파슬로덱스 (Faslodex) 하에 아스트라제네카(AstraZeneca)에 의해 판매된다. 그것은 항에스트로겐 요법 후에 질환 진행을 겪고 있는 폐경후 여성에서 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암의 치료를 위한 것으로 지시된다. 폴베스트란트는 제한된 수용해도를 갖고 있고, 매월 근육내 (IM) 주사를 필요로 한다. 폴베스트란트의 수불용성은 효과적인 혈청 농도를 달성 및 유지하는 과제를 제공한다.
- [0013] 항에스트로겐의 또 다른 부류는 유전자-특이적이고 조직-특이적 방식으로 길항제 또는 효능제로서 작용하는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM)이다. SERM 요법의 목적은 유익한 표적 항-에스트로겐성 활성을 제공하면서, 표적-이탈 유해 효과를 회피하거나 부수적으로 일어나는 유익한 에스트로겐성 부수적 효과를 나타내는, 혼합 프로파일을 갖는 약물을 확인하는 것이다. SERM의 예는 처음에 명칭 놀바덱스(Nolvadex) 하에 아스트라제네카에 의해 판매된 타목시펜이다. 타목시펜은 또한 미국 특허 번호 4,659,516에서 ICI에 의해 개시되었다 (또한 미국 특허 번호 6,774,122 및 7,456,160 참조). 타목시펜은 에스트로겐 수용체에 대한 높은 결합 친화도를 갖는 4-히드록시타목시펜 및 N-데스메틸-4-히드록시타목시펜으로 대사되는 전구약물이다. 타목시펜은 유방암 치료 후에 추가의 유방암을 예방하고, 유방절제술 및 방사선 치료 후의 여성에서 결절-양성 유방암을 치료하기 위한 것으로 지시된다. 타목시펜은 골 건강에 영향을 미칠 수 있다. 폐경전 여성에서, 타목시펜은 골 감소의 원인이 될 수 있는 반면, 폐경후 여성에서는 골 건강에 유익할 수 있다. 폐경후 여성에서의 자궁암 및 골로 퍼진 유방암을 갖는 여성에서의 "종양 플레어"의 위험 증가를 포함하는, 심각한 부작용이 언급되어왔다. 이들 부작용 외에도, 처음에 타목시펜 경험에 반응한 일부 여성이 시간이 지나면서 저항성을 얻게되었고, 일부 경우에는 ER 양성 유방암이 타목시펜에 저항성이 되었을 뿐 아니라 타목시펜이 종양 증식을 유도하는 효능제가 되었다.
- [0014] 유방암의 제3선의 치료는 에스트로겐의 생산을 차단하고, 따라서 ER-의존성 성장을 차단하는 스테로이드성 및 비-스테로이드성 아로마타제 억제제를 포함한다. 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄을 포함하는 이들 약물은 폐경후 여성으로부터 모든 에스트로겐을 제거하여, 골 감소, 골다공증 및 골절의 위험을 증가시키는 위험을 갖는다.
- [0015] 수많은 SERD, SERM 및 아로마타제 억제제가 개시되어 있다. SERM 탈록시펜은 유방암의 예방 및 골다공증의 치료에 대해 1981년에 일라이 릴리(Eli Lilly)에 의해 개시되었다 (미국 특허 번호 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763 및 5,457,117). 2011년 6월에, 아라곤 파마슈티컬스(Aragon Pharmaceuticals)는 타목시펜-저항성 유방암의 치료를 위한 벤조피란 유도체 및 아콜비펜 유사체를 개시하였다 (WO2011/156518, 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112 참조). 아라곤은 2013년에 세라곤(Seragon)이 되었고, 이를 2014년에 제넨테크(Genentech)가 취득하였다. 미국 특허 번호 9,078,871; 8,853,423; 8,703,810; 미국 2015/0005286; 및 WO 2014/205138을 또한 참조한다. 제넨테크는 현재 국부 진행성 또는 전이성 에스트로겐 수용체 양성 유방암의 치료를 위한 브릴란스트란트(Brilanstrant) (GDC-0810, 이전에 ARN-810)를 개발하고 있다.
- [0016] 제넨테크는 US2016/0175289에서 에스트로겐 수용체 조정 활성을 갖는 일련의 테트라히드로-피리도[3,4-b]인돌-1-일 화합물 및 3종의 화합물의 조합 요법을 개시하였고, 이중 하나가 US2015/0258080의 에스트로겐 수용체 조정을 위한 GDN-0810이었다.
- [0017] 아스트라제네카는 현재 에스트로겐 수용체 양성 유방암을 갖는 환자에서 신규한, 경구 선택적 에스트로겐 수용체 하향 조절제인 AZD9496을 개발하고 있다 (WO 2014/191726).
- [0018] 추가의 항-에스트로겐성 화합물은 WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497 및 US 5880137에 개시되어 있다.

[0019] 제이-파마(J-Pharma)는 현재 요산염 수송과 관련된 장애의 치료를 위한 벤조티오펜 화합물을 개발하고 있다. 예를 들어 WO 2012/048058을 참조한다.

[0020] 바이오노믹스 리미티드(Bionomics LTD)는 튜블린 중합 관련 장애의 치료를 위한 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조셀레노펜 및 인돌을 개발하고 있다. 예를 들어 WO 2007/087684를 참조한다.

[0021] 추가의 벤조티오펜 화합물은 WO 2010/127452, WO 2010/093578, WO 2009/013195, EP1947085, JP 2005-129430, US 2007/0112009, WO 2005/016929, EP0752421, EP0622673, EP0551849, EP0545478, US 5,491,123 및 WO 2006/084338에 개시되어 있다.

[0022] 암, 종양, 및 특히 유방암을 포함하는, 에스트로겐-조정 장애의 종종 파괴적인 영향을 고려해볼 때, 허용되지 않는 유의한 항-에스트로겐성 효능을 갖는 새로운 약물을 생성할 강한 필요성이 남아있다.

## 발명의 내용

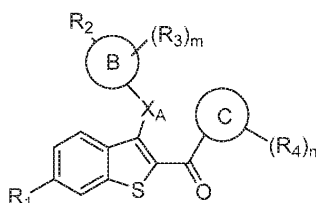
[0023] **발명의 개요**

[0024] 유리한 선택적 에스트로겐 수용체 조정 활성 및 특히, 항-에스트로겐성 활성을 갖는 벤조티오펜 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다. 화합물은 암 또는 종양을 포함하나 그에 제한되지는 않는 에스트로겐-관련 의학적 장애를 갖는 환자, 전형적으로 인간의 치료를 위해 임의로 제약상 허용되는 담체 중의 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁내막암, 신장암 및 자궁암으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서 암은 전이성 내분비 요법 저항성 유방암이다. 대안적으로, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암, 난소암, 자궁내막암, 신장암 및 자궁암을 포함하는, 암 또는 종양을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 에스트로겐-매개 장애를 예방하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 재발을 회피하기 위한 화학요법 또는 방사선 치료 후에, 또는 1차 치료로서의 화학요법 또는 방사선 치료를 대신하여 사용된다.

[0025] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 선택적 에스트로겐 하향 조절제 (SERD)이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 선택적 혼합 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (SMERD)일 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물은 유방 상피 세포에서 E<sub>2</sub>를 길항시키고, ER $\alpha$ 의 유의한 분해를 유발한다.

[0026] 한 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 뇌, 골 또는 다른 기관으로 전이한 호르몬-관련 암 또는 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 측면의 한 실시양태에서, 호르몬-관련 암은 에스트로겐 매개된다. 또 다른 실시양태에서, 에스트로겐 매개 암은 유방암, 자궁암, 난소암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은, 에스트로겐 매개되는 호르몬-관련 암, 예를 들어, 유방암, 자궁암, 난소암 또는 자궁내막암을 포함하는 호르몬-관련 암 또는 종양이 뇌, 골 또는 다른 기관으로 전이하는 것을 예방하는데 사용될 수 있다.

[0027] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



화학식 A

[0028]

[0029] 여기서:

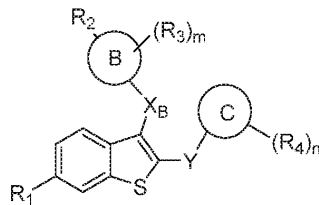
[0030] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0031] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0032] X<sub>A</sub>는 -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF<sub>2</sub>- 및 C<sub>3</sub>시클로알킬로부터 선택되고;

[0033] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

- [0034] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0035] R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;
- [0036] R<sub>2</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌-COOH로부터 선택되고;
- [0037] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0038] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 A의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 종양 또는 암을 치료하거나 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체, 전형적으로 인간에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



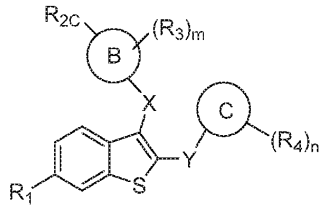
화학식 B

- [0042]
- [0043] 여기서:
- [0044] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0045] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0046] X<sub>B</sub>는 -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF<sub>2</sub>- 및 -C<sub>3</sub>시클로알킬-로부터 선택되고;
- [0047] Y는 -C(O)-, -O-, -CF<sub>2</sub>-, 또는 -C<sub>3</sub>시클로알킬-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH- 및 -N(Me)-로부터 선택되고;
- [0048] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0049] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0050] R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;
- [0051] R<sub>2</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌-COOH로부터 선택되고;
- [0052] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0053] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0054] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 B의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.



[0055] 또 다른 측면에서, 본 발명은 종양 또는 암을 치료하거나 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 C의 화합물을 제공한다:



화학식 C

[0057]

[0058] 여기서:

[0059] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0060] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0061] X는 -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF<sub>2</sub>- 및 -C<sub>3</sub>시클로알킬-로부터 선택되고;

[0062] Y는 -C(O)-, -O-, -CF<sub>2</sub>-, 또는 -C<sub>3</sub>시클로알킬-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH- 및 -N(Me)-로부터 선택되고;

[0063] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0064] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0065] R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;

[0066] R<sub>2C</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -시클로알킬(COOH), -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌-COOH로부터 선택되고;

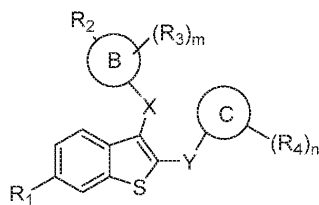
[0067] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0068] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0069] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 C의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0070] 또 다른 측면에서, 본 발명은 종양 또는 암을 치료하거나 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 C의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

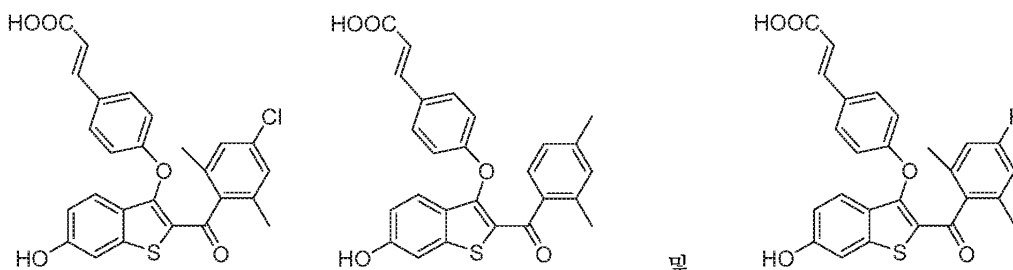
[0071] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 D의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



화학식 D

[0072]

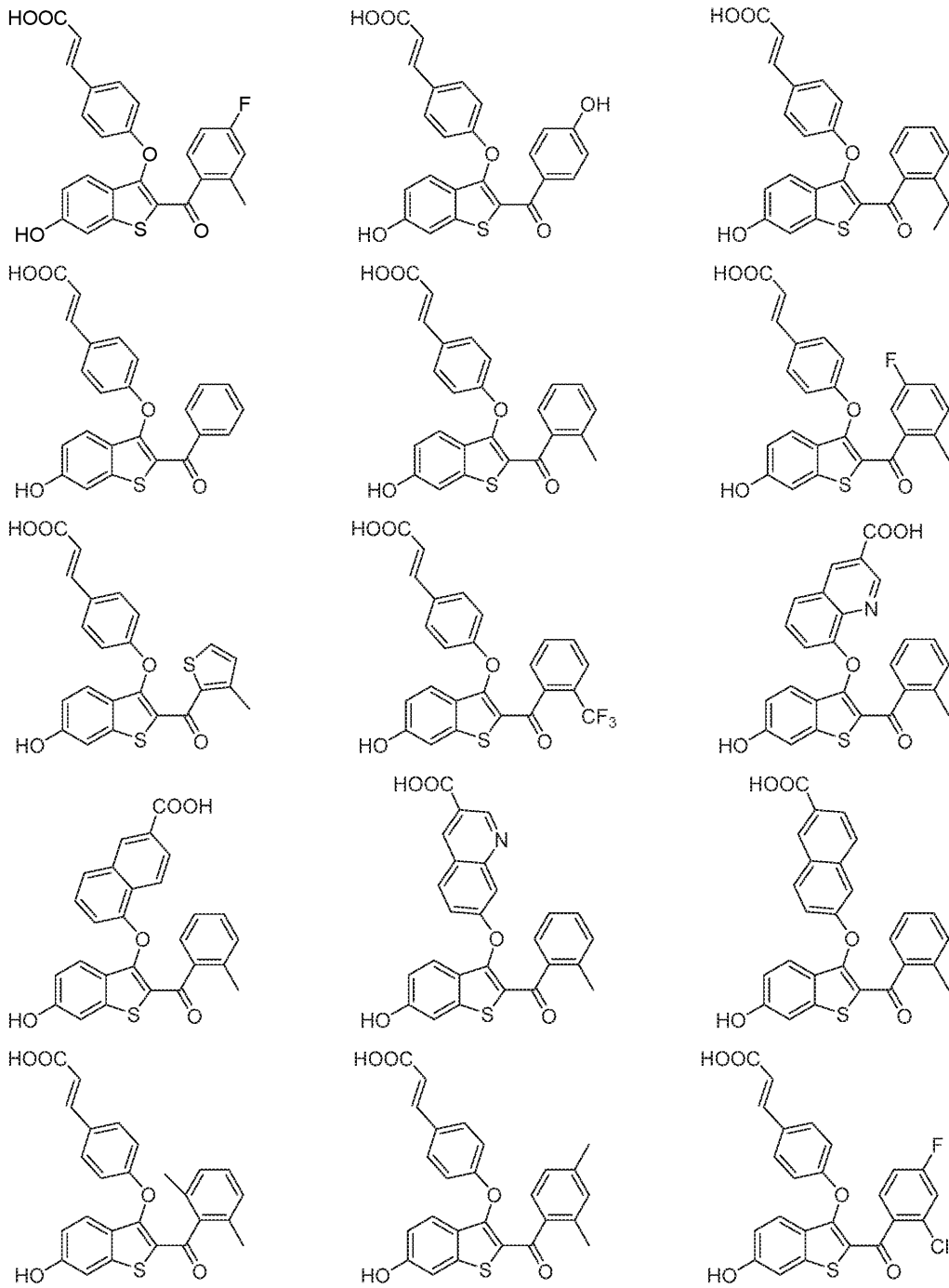
- [0073] 여기서:
- [0074] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0075] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0076] X는 -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF<sub>2</sub>- 및 -C<sub>3</sub>시클로알킬-로부터 선택되고;
- [0077] Y는 -C(O)-, -O-, -CF<sub>2</sub>-, 또는 -C<sub>3</sub>시클로알킬-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH- 및 -NMe-로부터 선택되고;
- [0078] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0079] 고리 C는 페닐, 티오펜일 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0080] R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;
- [0081] R<sub>2</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌-COOH로부터 선택되고;
- [0082] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0083] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0084] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 D의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0085] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 또는 종양을 치료 또는 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 D의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0086] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된 구조를 갖거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



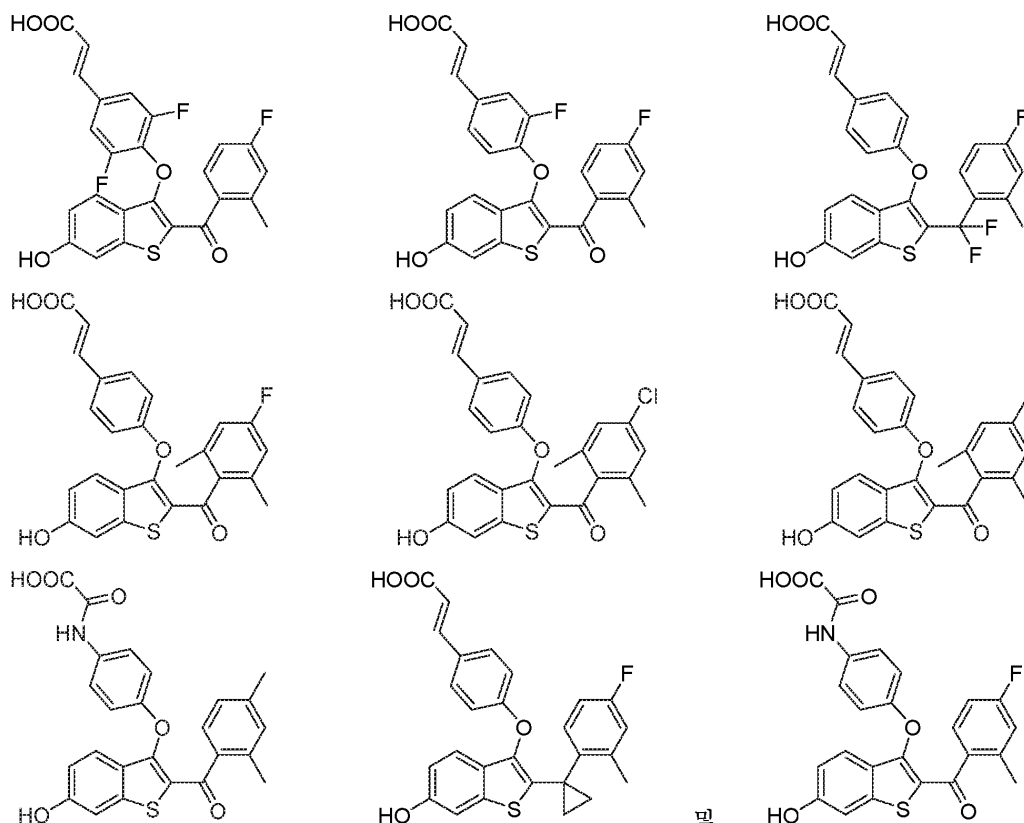
[0087]

[0088]

다른 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택되거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0089]



[0090]

[0091]

-CO<sub>2</sub>H를 갖는 상기 구조의 특정 실시양태에서, 화합물은 예를 들어, 에스테르, 아마이드 또는 에테르 전구약물로서 제시될 수 있다. 에스테르는 예를 들어 -CO<sub>2</sub>R일 수 있으며, 여기서 R이 알킬 (시클로알킬을 포함함), 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 또는 모 약물을 제공하기 위해 생체내 대사된 임의의 다른 모이어티이다.

[0092]

본 발명은 하기 특색을 적어도 포함한다:

[0093]

(a) 본원에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물;

[0094]

(b) 종양 또는 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 에스트로겐-관련 장애의 치료 또는 예방에 유용한 본원에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물;

[0095]

(c) 종양 또는 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 에스트로겐-관련 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도;

[0096]

(d) 본원에 기재된 것과 같은 본 발명의 화합물 또는 그의 염 또는 전구약물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 종양 또는 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비정상적 세포 증식의 장애를 치료 또는 예방하는 치료 용도를 위한 의약을 제조하는 방법;

[0097]

(e) 유방암, 신장암, 자궁암, 난소암 또는 자궁내막암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물;

[0098]

(f) 유방암, 신장암, 자궁암, 난소암 또는 자궁내막암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도;

[0099]

(g) 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 유방암, 신장암, 자궁암, 난소암 또는 자궁내막암을 치료하거나 예방하는 치료 용도를 위한 의약을 제조하는 방법;

[0100]

(h) 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물;

- [0101] (i) 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암 종양의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도;
- [0102] (j) 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암의 치료 또는 예방을 위한 의약을 제조하는 방법;
- [0103] (k) 골다공증을 포함하는 골 손실을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물;
- [0104] (l) 골다공증을 포함하는 골 손실의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도;
- [0105] (m) 본원에 기재된 것과 같은 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 골다공증을 포함하는 골 손실을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 의약을 제조하는 방법;
- [0106] (n) 치료 또는 예방 유효량의 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제;
- [0107] (o) 본원에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 라세미체인 것을 포함하는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 (적절한 경우)의 혼합물로서의 전구약물;
- [0108] (p) 단리된 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체인 것을 포함하는, 거울상이성질체적으로 또는 부분 입체 이성질적으로 (적절한 경우) 풍부한 형태인 (즉, 85, 90, 95, 97 또는 99% 초과로 순수한) 본원에 기재된 것과 같은 본 발명의 화합물; 및,
- [0109] (q) 유효량의 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 함유하는 치료 제품의 제조 방법.

### 도면의 간단한 설명

- [0110] 도 1a, 도 1b, 도 1c, 도 1d 및 도 1e는 타목시펜-저항성 MCF-7:5C 세포에 대하여 공지된 화합물 GDN-0810과 비교한 화합물 1, 5, 11 및 12의 효능의 그래프이다. y-축은 퍼센트로 정규화된 DNA 함량이고, x-축은 로그(몰) 단위로 측정된 화합물의 농도이다. 그래프는 DNA 함량 검정을 사용하여 대표적인 화합물이 타목시펜-저항성 MCF-7:5C 세포에서 나노몰 미만(sub-nanomolar)의 효능을 갖는다는 것을 보여준다.

도 2a, 도 2b, 도 2c 및 도 2d는 타목시펜-저항성 MCF-7:WS8 세포에 대하여 공지된 화합물 GDN-0810과 비교한 화합물 11, 12 및 13의 효능의 그래프이다. y-축은 퍼센트로 정규화된 DNA 함량이고, x-축은 로그(몰) 단위로 측정된 화합물의 농도이다. 그래프는 DNA 함량 검정을 사용하여 대표적인 화합물이 타목시펜-저항성 MCF-7:WS8 세포에서 나노몰 미만의 효능을 갖는다는 것을 보여준다.

도 3은 MCF-7:ws8, T47D:A18 및 T47D:A18-TAM1 타목시펜 저항성 구상체 세포에 대하여 공지된 화합물 GDN-0810 GDN-0810 GDN-0810 및 프로스타글란딘 E2와 비교한 화합물 11 및 12의 효능의 그래프이다. y-축은 1 이 100 nM DMSO (대조군)에 노출된 집단인 정규화된 구상체 세포 집단이고, x-축은 100 nM 농도로 투약된 화합물이다. 그래프는 본 발명의 대표적인 화합물이 다수의 타목시펜 저항성 및 감수성 3D 세포에서 100 nM에서 효능을 갖는다는 것을 보여준다.

도 4는 공지된 화합물 GDN-0810 및 탈록시펜과 비교하여 화합물 1, 3, 4, 5, 6 및 7의 10 nM 농도에서 에스트로겐 수용체 하향조절을 나타낸 웨스턴 블롯 분석이다. 웨스턴 블롯은 화합물 1, 3, 4, 5, 6 및 7 모두가 10 nM 농도에서 에스트로겐 수용체를 하향 조절한다는 것을 보여준다.

도 5a는 치료 저항성 MCF-7:5C 유방암 세포의 세포 생존율을 증명하는 그래프이다. y-축은 퍼센트로 측정되고 기준선 측정에 대해 정규화된 세포 생존이고, x-축은 로그(몰) 단위로 측정된 GDN-0810 또는 화합물 21의 농도이다. 측정은 치료 후 4일에 수행되고 100% 비히클 투약에 대해 정규화되었다.

도 5b는 치료 감수성 MCF-7:WS8 유방암 세포의 세포 생존율을 증명하는 그래프이다. y-축은 퍼센트로 측정되고 기준선 측정에 대해 정규화된 세포 생존이고, x-축은 로그(몰) 단위로 측정된 GDN-0810 또는 화합물 21의 농도이다. 측정은 치료 후 4일에 수행되고 100% 비히클 투약에 대해 정규화되었다.

도 5c는 웨스턴 블롯 실험으로 측정된 에스트로겐 수용체 하향조절의 수준을 증명하는 그래프이다. y-축은 퍼센트로 측정되고 기준선 측정에 대해 정규화된 에스트로겐 수용체 발현 수준이고, x-축은 로그(몰) 단위로 측정

된 GDN-0810 또는 화합물 21의 농도이다. 데이터는 0%로서 1  $\mu$ M GDN-0810 및 100%로서 DMSO 대조군으로 정규화하였다.

도 5d는 MCF-7:WS8 세포의 ERE 루시페라제 검정으로 측정된 에스트로겐 수용체 길항작용의 수준을 증명하는 그래프이다. y-축은 퍼센트로 측정되고 기준선 측정에 대해 정규화된 ERE 루시페라제 수준이고, x-축은 로그(몰) 단위로 측정된 GDN-0810 또는 화합물 21의 농도이다. 데이터는 0%로서 1  $\mu$ M GDN-0810 및 100%로서 0.1 nM E<sub>2</sub>로 정규화하였다. 데이터는 적어도 3 세포 계대로부터의 평균 및 s.e.m.을 보여준다.

도 6은 SERD가 치료의 10일 후에 MCF-7:TAM1 구상체의 성장을 억제한다는 것을 보여주는 세포 현미경검사 이미지이다. 이미지 A는 DMSO에서의 구상체이다. 이미지 B는 GDN-0810의 1 nM 농도의 존재 하에서의 구상체이다. 이미지 C는 화합물 21의 1 nM 농도의 존재 하에서의 구상체이다. 이미지 D는 화합물 21의 10 nM 농도의 존재 하에서의 구상체이다.

도 7a는 0.32 cm<sup>2</sup>의 평균 단면적으로 성장된 MCF7:TAM1 종양을 사용한 종양 면적의 그래프이다. y-축은 cm<sup>2</sup>로 측정된 종양 면적이고, x-축은 주 단위로 측정된 시간이다. 연구를 위해, 마우스는 6개 치료군으로 임의 추출되었다: 대조군, 타목시펜 (100 mg/kg), GDN-0810 (100 mg/kg), 화합물 12 (10 mg/kg), 및 2가지 용량의 화합물 21 (30 mg/kg 및 100 mg/kg). 화합물은 매일 경구 위관영양에 의해 투여되었다.

도 7b는 0.32 cm<sup>2</sup>의 평균 단면적으로 성장된 MCF7:TAM1 종양을 사용한 종양 면적의 그래프이다. y-축은 23일째에서의 퍼센트 변화로서 측정되는 종양 면적의 변화이고, x-축은 화합물 정제이다. 연구를 위해, 마우스는 6개 치료군으로 임의 추출되었다: 대조군, 타목시펜 (100 mg/kg), GDN-0810 (100 mg/kg), 화합물 12 (10 mg/kg), 및 2가지 용량의 화합물 21 (30 mg/kg 및 100 mg/kg). 화합물은 매일 경구 위관영양에 의해 투여되었다.

도 8a, 도 8b 및 도 8c는 화합물 4, 5 및 21의 도킹 이미지이다. 화합물 4 (A), 5 (B) 및 21 (C)는 ER LBD (pdb ID : 5ak2)에 도킹되었다. 화합물 4는 소수성 포켓 (Phe 425 및 Leu 384에 근접함)과의 최소 접촉을 가지고 있고, 반면에 화합물 5 및 21은 소수성 캐비티에 단단히 들어맞고 세포 생존을 검정에서 더 우수한 효력에 해당되는 메틸 기를 갖는다.

도 9는 GW5638-ER 복합체와 비교하여 유사한 전반적 위상을 보여주는 ER  $\alpha$  LBD (pdb ID : 1R5K)에 도킹된 화합물 4의 도킹 포즈(pose)이다. 나선 12와의 아크릴레이트 측쇄 상호작용은 SERD-ER 복합체의 주요한 구조적 특색이다.

도 10은 ER  $\alpha$  LBD (pdb ID : 1R5K)에 도킹된 화합물 4의 도킹 포즈이다. 화합물 12의 5 Å 안에 있는 잔기를 강조하고 Leu384와 Phe 425의 부근의 두 소수성 캐비티는 동그라미 표시하였다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111]

**발명의 상세한 설명**

[0112]

**정의**

[0113]

본원에 사용된 하기 용어 및 표현은 나타난 의미를 갖는다.

[0114]

본원에 사용된 용어는 단일 대쉬 "-" 또는 이중 대쉬 "="가 선행되고/거나 후속하여 명명된 치환기와 그의 모 모이어티 사이의 결합의 결합 차수를 나타낼 수 있으며; 단일 대쉬는 단일 결합을 나타내고 이중 대쉬는 이중 결합을 나타낸다. 단일 또는 이중 대쉬의 부재 하에, 단일 결합은 치환기와 그의 모 모이어티 사이에 형성되는 것으로 이해되고; 추가로, 치환기는 대쉬가 달리 나타내지 않는 한 "왼쪽에서 오른쪽"으로 읽도록 의도된다. 예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시카르보닐옥시 및 -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 동일한 관능기를 나타내고; 유사하게 아릴알킬 및 -알킬아릴은 동일한 관능기를 나타낸다.

[0115]

"알케닐"은 달리 명시되지 않는 한, 2 내지 10개의 탄소를 함유하고 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알케닐의 대표적인 예는 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐, 2-메틸-1-헵테닐, 3-데케닐 및 3,7-디메틸옥타-2,6-디에닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0116]

"알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포



합하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0117] "알킬"은 달리 명시되지 않는 한 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "알킬" 기가 2개의 다른 모이어티 사이의 연결기인 경우, 이때 그것은 또한 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고; 예는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CHC(CH_3)-$  및  $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0118] "알킬닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. 알킬닐의 대표적인 예는 아세틸레닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 1-부티닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0119] "아릴"은 페닐 (즉, 모노시클릭 아릴), 또는 1개 이상의 페닐 고리를 함유하는 비시클릭 고리계 또는 방향족 비시클릭 고리계에 탄소 원자만을 함유하는 방향족 비시클릭 고리를 의미한다. 비시클릭 아릴은 아줄레닐, 나프틸, 또는 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 시클로알케닐 또는 모노시클릭 헤테로시클릴에 융합된 페닐일 수 있다. 비시클릭 아릴은 비시클릭계의 페닐 부분 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 나프틸 또는 아줄레닐 고리의 임의의 탄소 원자를 통하여 모 분자 모이어티에 부착된다. 비시클릭 아릴의 융합된 모노시클릭 시클로알킬 또는 모노시클릭 헤테로시클릴 부분은 임의로 1 또는 2개의 옥소 및/또는 티아 기로 치환된다. 비시클릭 아릴의 대표적인 예는 아줄레닐, 나프틸, 디히드로인덴-1-yl, 디히드로인덴-2-yl, 디히드로인덴-3-yl, 디히드로인덴-4-yl, 2,3-디히드로인돌-4-일, 2,3-디히드로인돌-5-일, 2,3-디히드로인돌-6-일, 2,3-디히드로인돌-7-일, 인덴-1-일, 인덴-2-일, 인덴-3-일, 인덴-4-일, 디히드로나프탈렌-2-일, 디히드로나프탈렌-3-일, 디히드로나프탈렌-4-일, 디히드로나프탈렌-1-일, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-1-일, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일, 2,3-디히드로벤조푸란-4-일, 2,3-디히드로벤조푸란-5-일, 2,3-디히드로벤조푸란-6-일, 2,3-디히드로벤조푸란-7-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-4-일, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일, 2H-크로멘-2-온-5-일, 2H-크로멘-2-온-6-일, 2H-크로멘-2-온-7-일, 2H-크로멘-2-온-8-일, 이소인돌린-1,3-디온-4-일, 이소인돌린-1,3-디온-5-일, 인덴-1-온-4-일, 인덴-1-온-5-일, 인덴-1-온-6-일, 인덴-1-온-7-일, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥산-5-일, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥산-6-일, 2H-벤조[b][1,4]옥사진(4H)-온-5-일, 2H-벤조[b][1,4]옥사진(4H)-온-6-일, 2H-벤조[b][1,4]옥사진(4H)-온-7-일, 2H-벤조[b][1,4]옥사진(4H)-온-8-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-5-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-6-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-7-일, 벤조[d]옥사진-2(3H)-온-8-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-5-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-6-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-7-일, 퀴나졸린-4(3H)-온-8-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-5-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-6-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-7-일, 퀴녹살린-2(1H)-온-8-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-4-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-5-일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-6-일 및 벤조[d]티아졸-2(3H)-온-7-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 비시클릭 아릴은 (i) 나프틸이거나 또는 (ii) 5 또는 6원 모노시클릭 시클로알킬, 5 또는 6원 모노시클릭 시클로알케닐 또는 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴에 융합된 페닐 고리 (여기서 융합된 시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클릴 기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 임의로 치환됨)이다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 아릴 기는 페닐 또는 나프틸이다. 다른 특정 실시양태에서, 아릴기는 페닐이다.
- [0120] "시아노" 및 "니트릴"은  $-CN$  기를 의미한다.
- [0121] "할로" 또는 "할로겐"은  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 를 의미한다. 특정 실시양태에서, "할로" 또는 "할로겐"은  $-Cl$  또는  $-F$ 를 지칭한다.
- [0122] "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 통하여 모 분자 모이어티에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로겐을 의미한다. 할로알킬의 대표적인 예는 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 각각의 "할로알킬"은 플루오로알킬, 예를 들어, 폴리플루오로알킬 예컨대 실질적으로 퍼플루오로화 알킬이다.
- [0123] "헤테로아릴"은 1개 이상의 헤테로방향족 고리를 함유하는 모노시클릭 헤테로아릴 또는 비시클릭 고리계를 의미한다. 모노시클릭 헤테로아릴은 5 또는 6원 고리일 수 있다. 5원 고리는 2개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자 및 임의로 1개의 산소 또는 황 원자로 이루어진다. 6원 고리는 3개의 이중 결합 및 1, 2, 3 또는 4개의 질소 원자로 이루어진다. 5 또는 6원 헤테로아릴은 헤테로아릴 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 모노시클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는 푸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라

졸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴 및 트리아지닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비시클릭 헤테로아릴은 페닐, 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 시클로알케닐, 모노시클릭 헤테로시클릴 또는 모노시클릭 헤테로아릴에 융합된 모노시클릭 헤테로아릴로 이루어진다. 비시클릭 헤테로아릴 기의 융합된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다. 비시클릭 헤테로아릴이 융합된 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클릴 고리를 함유하는 경우, 이때 비시클릭 헤테로아릴 기는 비시클릭 고리계의 모노시클릭 헤테로아릴 부분 내에 함유된 임의의 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 비시클릭 헤테로아릴이 페닐 고리에 융합된 모노시클릭 헤테로아릴인 경우, 이때 비시클릭 헤테로아릴 기는 비시클릭 고리계 내의 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 비시클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조사디아졸릴, 벤조사티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 신놀리닐, 5,6-디히드로퀴놀린-2-일, 5,6-디히드로이소퀴놀린-1-일, 푸로피리디닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 퓨리닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-2-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-3-일, 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린-4-일, 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-1-일, 티에노피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴 및 6,7-디히드로벤조[c][1,2,5]옥사디아졸-4(5H)-오닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 융합된 비시클릭 헤테로아릴은 페닐 고리, 5 또는 6원 모노시클릭 시클로알킬, 5 또는 6원 모노시클릭 시클로알케닐, 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 또는 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴에 융합된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리 (여기서 융합된 시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클릴 기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 임의로 치환됨)이다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 푸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 퀴놀리닐이다.

[0124]

"헤테로시클릴"은 모노시클릭 헤테로사이클 또는 비시클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노시클릭 헤테로사이클은 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 3, 4, 5, 6 또는 7 원 고리이며, 여기서 고리는 포화 또는 불포화이지만 방향족은 아니다. 3 또는 4원 고리는 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5원 고리는 0 또는 1개의 이중 결합 및 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 6 또는 7원 고리는 0, 1 또는 2개의 이중 결합 및 0, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 모노시클릭 헤테로사이클은 모노시클릭 헤테로사이클 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 모노시클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐 (티오모르폴린 술폰), 티오피라닐 및 트리티아닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비시클릭 헤테로사이클은 또한 페닐, 모노시클릭 시클로알킬, 모노시클릭 시클로알케닐, 모노시클릭 헤테로사이클 또는 모노시클릭 헤테로아릴에 융합된 모노시클릭 헤테로사이클이다. 비시클릭 헤테로사이클은 비시클릭 고리계의 모노시클릭 헤테로사이클 부분 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 비시클릭 헤테로시클릴의 대표적인 예는 2,3-디히드로벤조푸란-2-일, 2,3-디히드로벤조푸란-3-일, 인돌린-1-일, 인돌린-2-일, 인돌린-3-일, 2,3-디히드로벤조티엔-2-일, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로-1H-인돌릴 및 옥타히드로벤조푸라닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로시클릴 기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, 비시클릭 헤테로시클릴은 페닐 고리, 5 또는 6원 모노시클릭 시클로알킬, 5 또는 6원 모노시클릭 시클로알케닐, 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 또는 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴에 융합된 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로시클릴 고리이며, 비시클릭 헤테로시클릴은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된다. 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

[0125]

"포화"는 언급된 화학 구조가 어떠한 다중 탄소-탄소 결합도 함유하지 않다는 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 포화 시클로알킬 기는 시클로헥실, 시클로프로필 등을 포함한다.

[0126]

"불포화"는 언급된 화학 구조가 1개 이상의 다중 탄소-탄소 결합을 함유하지만 방향족은 아닌 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 불포화 시클로알킬 기는 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐



등을 포함한다.

[0127] "제약상 허용되는 염"은 산 부가염 및 염기 부가염 둘 다를 지칭한다.

[0128] "조정하는" 또는 "조정하다"는 기능, 상태 또는 장애의 치료, 예방, 억제, 증진 또는 유도를 지칭한다.

[0129] "치료하는" 또는 "치료"는 대상체, 바람직하게는 인간에서의 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료를 지칭하고, 하기를 포함한다:

[0130] i. 질환 또는 장애를 억제함, 즉 그의 발병을 저지함;

[0131] ii. 질환 또는 장애를 완화함, 즉 장애의 퇴행을 유발함;

[0132] iii. 장애의 진행을 늦춤; 및/또는

[0133] iv. 질환 또는 장애의 1종 이상의 증상의 진행을 억제하거나, 완화하거나 또는 늦춤.

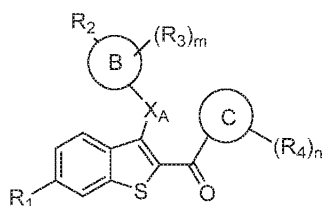
[0134] "대상체"는 본원에 기재된 하나 이상의 질환 및 장애를 앓는 또는 앓을 가능성을 갖는 온혈 동물, 예컨대 포유 동물, 바람직하게는 인간 또는 인간 소아를 지칭한다.

[0135] 본원에 사용된 "전구약물"은 숙주에게 생체내 투여 시에 모 약물로 전환되는 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "모 약물"은 본원에 기재된 임의의 현재 기재된 화학적 화합물을 의미한다. 전구약물은, 모 약물의 특성을 증진시키거나 또는 모 약물의 제약학적 또는 약동학적 특성을 개선시키는 것을 포함한 임의의 목적하는 효과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 전구약물의 비제한적 예는 제거가능 기의 공유 부착 또는 기의 제거가능 부분을 갖는 것, 예를 들어 이에 제한되지는 않지만 특히 아실화, 인산화, 포스포닐화, 포스포르아미데이트 유도체, 아마이드화, 환원, 산화, 에스테르화, 알킬화, 다른 카르복시 유도체, 술폭시 또는 술폰 유도체, 카르보닐화 또는 무수물을 포함한다.

[0136] 본원에 기재된 물질, 화합물, 조성물, 물품 및 방법은 개시된 청구 대상의 특정 측면에 관한 이하의 구체적인 설명 및 실시예 및 도면을 참조할 때 보다 용이하게 이해될 수 있을 것이다. 아래 기재된 측면은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 당연히 달라질 수 있는 구체적 실시양태로 제한되지는 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 측면을 기재하는 목적을 위한 것이며 제한하도록 의도된 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다.

## [0137] 화합물

[0138] 본 발명의 벤조티오펜 기반 에스트로겐 수용체 리간드는 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:



화학식 A

[0139]

[0140] 여기서:

[0141] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0142] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0143] XA는 -O-, -CH2-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF2- 및 -C3시클로알킬-로부터 선택되고;

[0144] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0145] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0146]  $R_1$ 은 히드록실, 수소, 할로젠,  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)C_6H_5$ ,  $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)OC_6H_5$  및  $-OSO_2(C_2-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;

[0147]  $R_2$ 는  $-CH=CHCOOH$ ,  $-NH(CO)COOH$ ,  $-COOH$ ,  $-C_2-C_6$ 알케닐렌- $COOH$  및  $-C_2-C_6$ 알키닐렌- $COOH$ 로부터 선택되고;

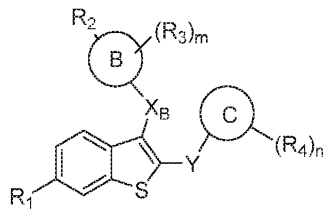
[0148]  $R_3$ 은 각 경우에 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$ 알킬 및  $-C_1-C_6$ 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0149]  $R_4$ 는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실,  $-C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $-CN$ ,  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-O(C_1-C_6$ 플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0150] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 A의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0151] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 (유방암, 난소암, 자궁암, 신장암 또는 자궁내막암 포함) 또는 종양을 치료 또는 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 A의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0152] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



화학식 B

[0153]

[0154] 여기서:

[0155]  $m$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0156]  $n$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0157]  $X_B$ 는  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NMe-$ ,  $-CF_2-$  및  $-C_3$ 시클로알킬-로부터 선택되고;

[0158]  $Y$ 는  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CF_2-$ , 또는  $-C_3$ 시클로알킬-,  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  및  $-N(Me)-$ 로부터 선택되고;

[0159] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0160] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0161]  $R_1$ 은 히드록실, 수소, 할로젠,  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)C_6H_5$ ,  $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)OC_6H_5$  및  $-OSO_2(C_2-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;

[0162]  $R_2$ 는  $-CH=CHCOOH$ ,  $-NH(CO)COOH$ ,  $-COOH$ ,  $-C_2-C_6$ 알케닐렌- $COOH$  및  $-C_2-C_6$ 알키닐렌- $COOH$ 로부터 선택되고;

[0163]  $R_3$ 은 각 경우에 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$ 알킬 및  $-C_1-C_6$ 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

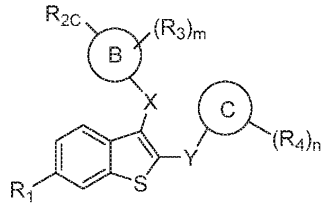
[0164]  $R_4$ 는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실,  $-C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $-CN$ ,  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-O(C_1-C_6$ 플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0165] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 B의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0166] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 (유방암, 난소암, 자궁암, 신장암 또는 자궁내막암 포함) 또는 종양을 치료 또는 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 B의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물

을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 C의 화합물을 제공한다:



화학식 C

여기서:

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

X는 -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF<sub>2</sub>- 및 -C<sub>3</sub>시클로알킬-로부터 선택되고;

Y는 -C(O)-, -O-, -CF<sub>2</sub>-, 또는 C<sub>3</sub>시클로알킬, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH- 및 -NMe-로부터 선택되고;

고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

고리 C는 페닐, 티오펜일 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;

R<sub>2</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐렌-COOH로부터 선택되고;

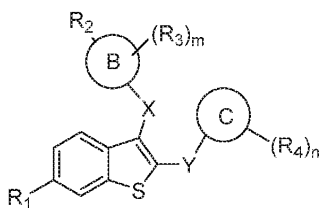
R<sub>3</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 C의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 암 (유방암, 난소암, 자궁암, 신장암 또는 자궁내막암 포함) 또는 종양을 치료 또는 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 C의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

한 측면에서, 본 발명은 화학식 D의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

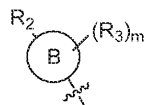


화학식 D

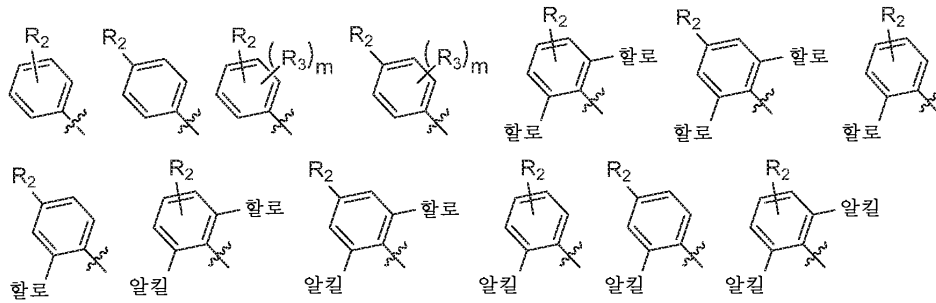
여기서:

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

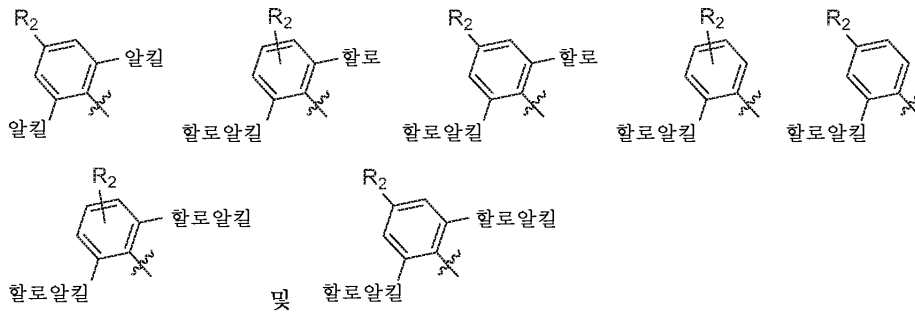
- [0186]  $n$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0187]  $X$ 는  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NMe-$ ,  $-CF_2-$  및  $-C_3$ 시클로알킬-로부터 선택되고;
- [0188]  $Y$ 는  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CF_2-$ , 또는  $-C_3$ 시클로알킬,  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  및  $-NMe-$ 로부터 선택되고;
- [0189] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0190] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0191]  $R_1$ 은 히드록실, 수소, 할로젠,  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)C_6H_5$ ,  $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-OC(O)OC_6H_5$  및  $-OSO_2(C_2-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;
- [0192]  $R_2$ 는  $-CH=CHCOOH$ ,  $-NH(CO)COOH$ ,  $-COOH$ ,  $-C_2-C_6$ 알케닐렌- $COOH$  및  $-C_2-C_6$ 알키닐렌- $COOH$ 로부터 선택되고;
- [0193]  $R_3$ 은 각 경우에 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$ 알킬 및  $-C_1-C_6$ 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0194]  $R_4$ 는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실,  $-C_1-C_6$ 알킬,  $-C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $-CN$ ,  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-O(C_1-C_6 \text{ 플루오로알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0195] 또 다른 측면에서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 D의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0196] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 (유방암, 난소암, 자궁암, 신장암 또는 자궁내막암 포함)을 치료 또는 예방하는 방법이며, 방법은 치료 유효량의 화학식 D의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0197] 본 발명의 한 실시양태에서,  $X$ 는  $-O-$ 이다.
- [0198] 또 다른 실시양태에서,  $Y$ 는  $-C(O)-$ 이다.
- [0199] 추가 실시양태에서  $X$ 는  $-O-$ 이고,  $Y$ 는  $-C(O)-$ 이다.
- [0200] 한 실시양태에서,  $R_1$ 은 히드록실 및  $-O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택된다.
- [0201] 한 실시양태에서,  $R_2$ 는  $-COOH$ ,  $-NH(CO)COOH$  및  $-CH=CHCOOH$ 로부터 선택된다.
- [0202] 한 실시양태에서, 고리 B는 페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고, 고리 C는 페닐 또는 티에닐이다.
- [0203] 한 실시양태에서, 고리 C는 페닐이다.



- [0204] 한 실시양태에서,  는 하기로부터 선택된다:



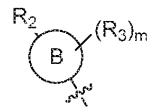
[0205]



[0206]

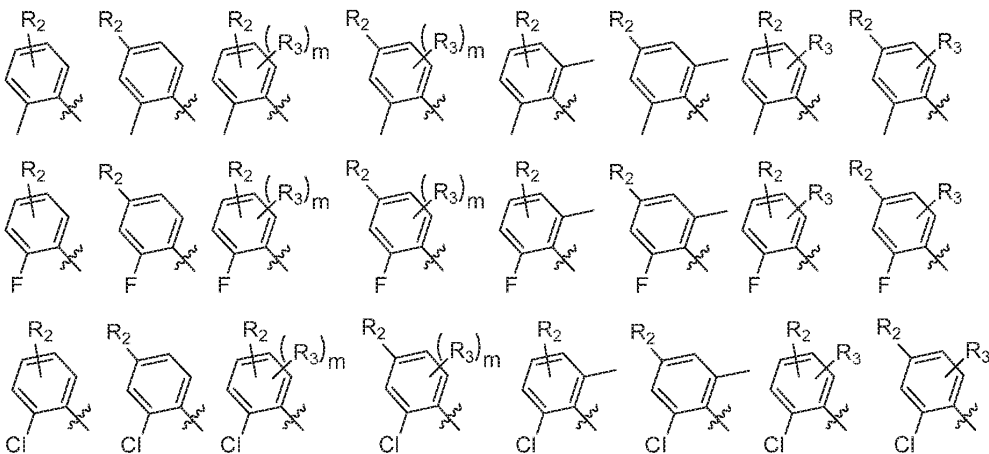
[0207]

상기 B-고리 실시양태의 한 실시양태에서, 알킬은 메틸이다. 상기 B-고리 실시양태의 또 다른 실시양태에서, 알킬이 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 또는 시클로프로필이다. 상기 B-고리 실시양태의 한 실시양태에서, 할로는 플루오로이다. 상기 B-고리의 또 다른 실시양태에서, 할로는 1개의 할로가 플루오로이고 다른 것이 클로로인 것을 포함하는, 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 상기 B-고리 실시양태의 한 실시양태에서, 할로알킬은 독립적으로 모노-, 디- 또는 트리플루오로-메틸이다.

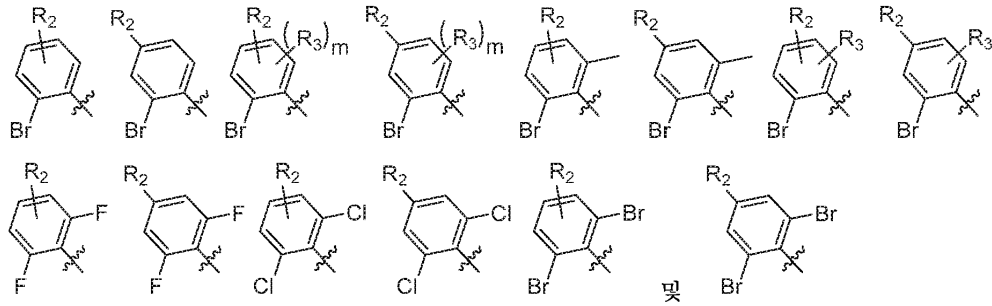


[0208]

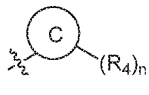
또 다른 실시양태에서, 는 하기로부터 선택된다:



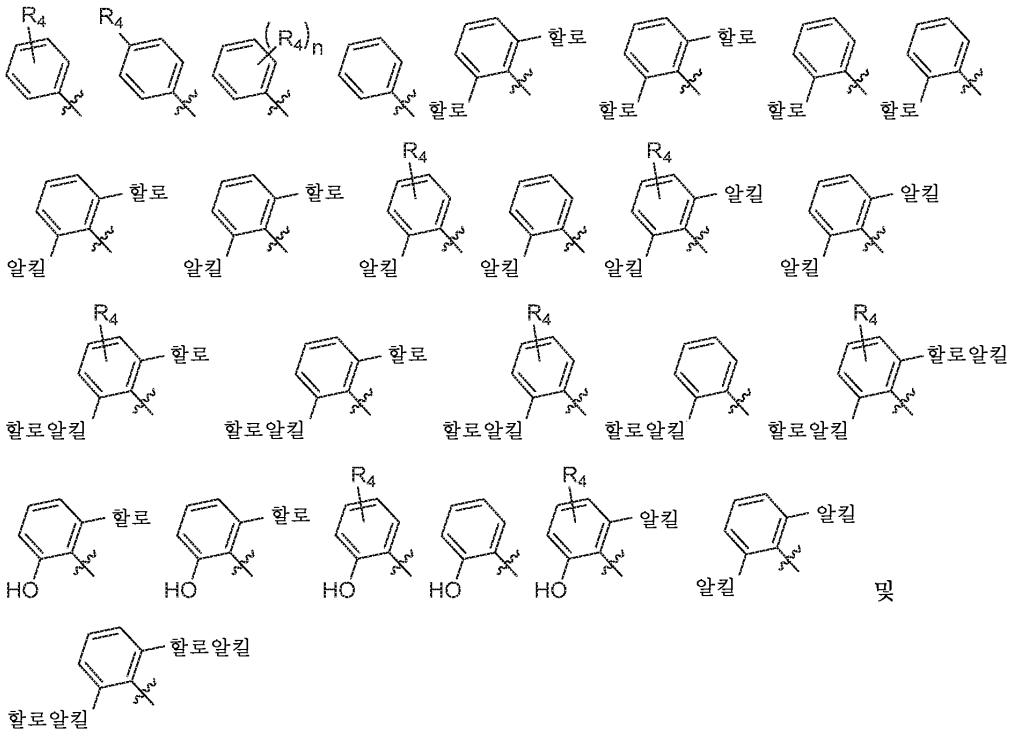
[0209]



[0210]

한 실시양태에서,   $(R_4)_n$  는 하기로부터 선택된다:

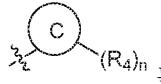
[0211]

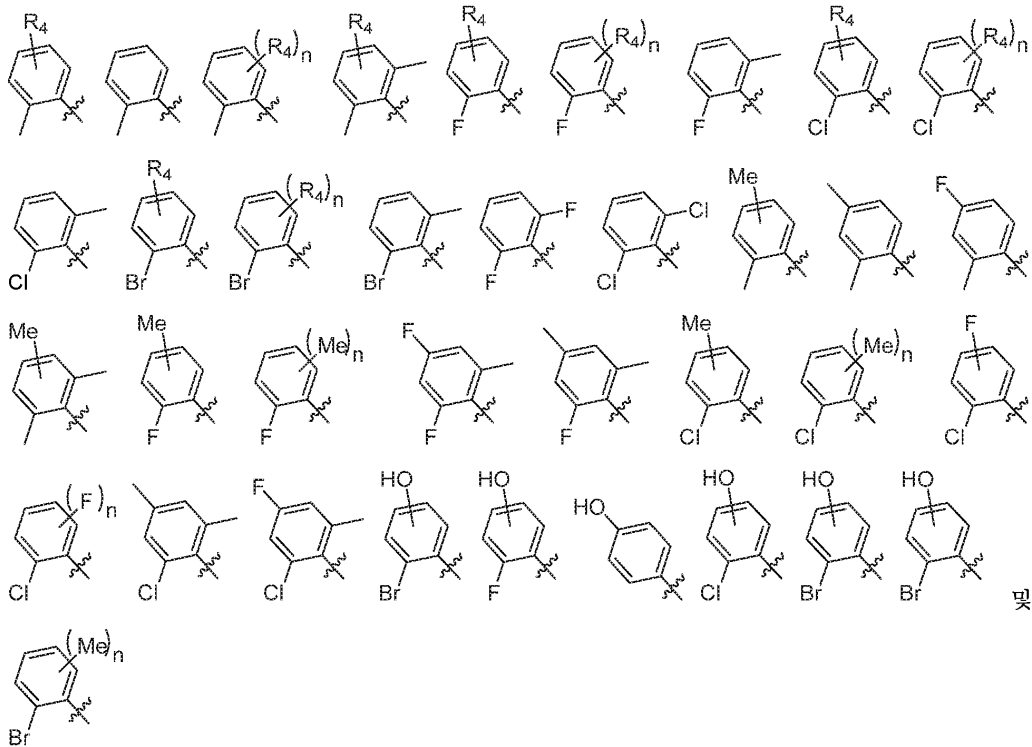


[0212]

[0213]

상기 C-고리 실시양태의 한 실시양태에서, 알킬은 메틸이다. 상기 C-고리 실시양태의 또 다른 실시양태에서, 알킬이 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 또는 시클로프로필이다. 상기 C-고리 실시양태의 한 실시양태에서, 할로는 플루오로이다. 상기 C-고리의 또 다른 실시양태에서, 할로는 1개의 할로가 플루오로이고 다른 것이 클로로인 것을 포함하는, 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 상기 B-고리 실시양태의 한 실시양태에서, 할로알킬은 독립적으로 모노-, 디- 또는 트리플루오로-메틸이다.

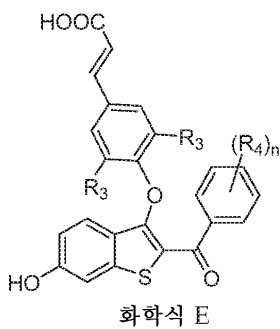
[0214] 또 다른 실시양태에서,  는 하기로부터 선택된다:



[0215]

[0216] 상기 C-고리 실시양태의 한 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 플루오로에틸 및 디플루오로에틸을 포함하는, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬이다. 다른 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 선택된다.

[0217] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 E이다:



[0218]

[0219] 여기서:

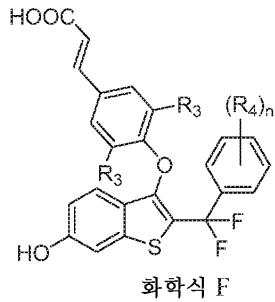
[0220] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0221] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0222] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0223] 한 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, 메틸 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

[0224] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 F이다:



[0225]

[0226] 여기서:

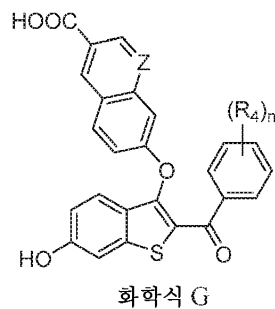
[0227] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0228] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0229] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0230] 한 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, 메틸 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

[0231] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 G이다:



[0232]

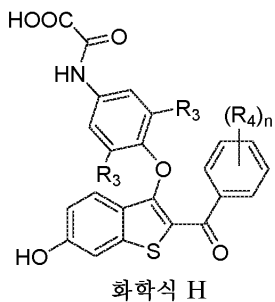
[0233] 여기서,

[0234] Z는 CH 또는 N이고;

[0235] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0236] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0237] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 화학식 H이다:



[0238]

[0239] 여기서,

[0240] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

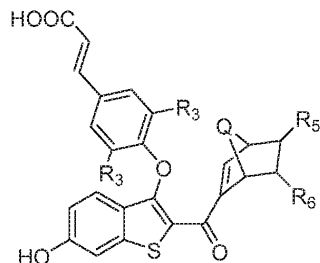


[0241] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0242] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0243] 한 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, 메틸 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된다.

[0244] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공된다:



화학식 I

[0245]

[0246] 여기서:

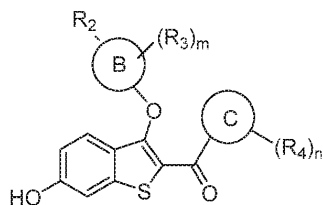
[0247] Q는 O, S, CH<sub>2</sub>, NH 및 S(O)로부터 선택되고;

[0248] R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 -CN, 할로젠 및 -COOR<sub>7</sub>로부터 독립적으로 선택되고;

[0249] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, 메틸 및 -CN으로부터 독립적으로 선택되고;

[0250] R<sub>7</sub>은 할로알킬, 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0251] 추가의 실시양태에서, 화학식 J의 화합물이 제공된다:



화학식 J

[0252]

[0253] 여기서,

[0254] m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0255] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0256] 고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

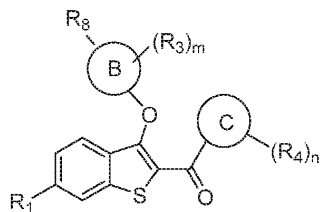
[0257] 고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0258] R<sub>2</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌-COOH로부터 선택되고;

[0259] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0260] R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0261] 추가의 실시양태에서, 화학식 K의 화합물이 제공된다:



화학식 K

[0262]

여기서:

[0263]

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0264]

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0265]

고리 B는 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0266]

고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0267]

R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;

[0268]

R<sub>8</sub>은 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌-COOH로부터 선택되고;

[0269]

R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 및 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

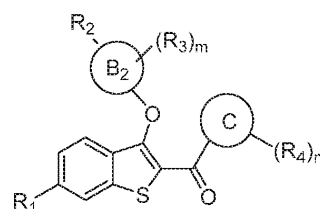
[0270]

R<sub>4</sub>는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 및 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0271]

추가에 실시양태에서, 화학식 L의 화합물이 제공된다:

[0272]



화학식 L

[0273]

여기서:

[0274]

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0275]

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0276]

고리 B<sub>2</sub>는 나프틸, 퀴놀리닐 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0277]

고리 C는 페닐, 티오펜 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;

[0278]

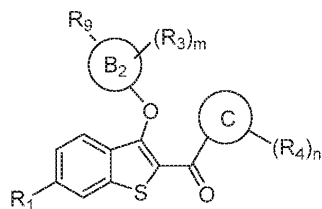
R<sub>1</sub>은 히드록실, 수소, 할로젠, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)로부터 선택되고;

[0279]

R<sub>2</sub>는 -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐렌-COOH 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌-COOH로부터 선택되고;

[0280]

- [0281]  $R_3$ 은 각 경우에 수소, 할로젠,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0282]  $R_4$ 는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$  및  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 플루오로알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0283] 추가의 실시양태에서, 화학식 M의 화합물이 제공된다:

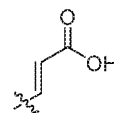


화학식 M

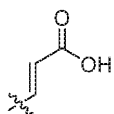
- [0284]
- [0285] 여기서:
- [0286]  $m$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0287]  $n$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0288] 고리  $B_2$ 는 나프틸, 퀴놀리닐 또는 10원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0289] 고리  $C$ 는 페닐, 티오펜일 (즉, 티에닐), 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 7-, 8-, 9- 또는 10-원 비시클릭 헤테로시클릴이고;
- [0290]  $R_1$ 은 히드록실, 수소, 할로젠,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$  및  $-\text{OSO}_2(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;
- [0291]  $R_9$ 는  $-\text{COOH}$ 이고;
- [0292]  $R_3$ 은 각 경우에 수소, 할로젠,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0293]  $R_4$ 는 각 경우에 수소, 할로젠, 히드록실,  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로알킬,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$  및  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 플루오로알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0294] 한 실시양태에서,  $R_1$ 은 히드록실이다.
- [0295] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고,  $R_1$ 은 히드록실, 할로젠, 또는  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0296] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고,  $R_1$ 은 히드록실, 할로젠, 또는  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0297] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고,  $R_1$ 은 히드록실, 할로젠, 또는  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0298] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고,  $R_1$ 은 히드록실, 할로젠, 또는  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0299] 한 실시양태에서,  $R_2$ 는  $-\text{COOH}$ 이다.

- [0300] 한 실시양태에서,  $R_2$ 는 이다.

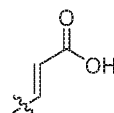
- [0301] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고,  $R_2$ 는  $-\text{COOH}$  또는 이다.



[0302] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고,  $R_2$ 는  $-COOH$  또는 이다.



[0303] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고,  $R_2$ 는  $-COOH$  또는 이다.



[0304] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고,  $R_2$ 는  $-COOH$  또는 이다.

[0305] 한 실시양태에서,  $R_3$ 은 플루오린이다.

[0306] 한 실시양태에서,  $R_3$ 은 염소이다.

[0307] 한 실시양태에서,  $R_3$ 은 메틸이다.

[0308] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고,  $R_3$ 은 할로젠 또는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함하는  $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0309] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고,  $R_3$ 은 할로젠 또는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함하는  $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0310] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고,  $R_3$ 은 할로젠 또는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함하는  $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0311] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고,  $R_3$ 은 할로젠 또는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함하는  $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0312] 한 실시양태에서,  $R_4$ 는 할로젠이다.

[0313] 한 실시양태에서,  $R_4$ 는  $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0314] 한 실시양태에서,  $R_4$ 는 히드록실이다.

[0315] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고,  $R_4$ 는 할로젠,  $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 히드록실이다.

[0316] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고,  $R_4$ 는 할로젠,  $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 히드록실이다.

[0317] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고,  $R_4$ 는 할로젠,  $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 히드록실이다.

[0318] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고,  $R_4$ 는 할로젠,  $-C_1-C_6$ 알킬, 또는 히드록실이다.

[0319] 한 실시양태에서,  $m$ 은 0이다.

[0320] 한 실시양태에서,  $m$ 은 1이다.

[0321] 한 실시양태에서,  $m$ 은 2이다.

[0322] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고,  $m$ 은 0, 1 또는 2이다.

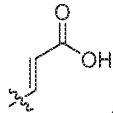
[0323] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고,  $m$ 은 0, 1 또는 2이다.

[0324] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고,  $m$ 은 0, 1 또는 2이다.

- [0325] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고, m은 0, 1 또는 2이다.
- [0326] 한 실시양태에서, n은 0이다.
- [0327] 한 실시양태에서, n은 1이다.
- [0328] 한 실시양태에서, n은 2이다.
- [0329] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고, n은 0, 1 또는 2이다.
- [0330] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고, n은 0, 1 또는 2이다.
- [0331] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고, n은 0, 1 또는 2이다.
- [0332] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고, n은 0, 1 또는 2이다.
- [0333] 한 실시양태에서, X는 -O-이다.
- [0334] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고, X는 -O-이다.
- [0335] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고, X는 -O-이다.
- [0336] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고, X는 -O-이다.
- [0337] 한 실시양태에서, Y는 -CO-이다.
- [0338] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고, Y는 -CO-이다.
- [0339] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고, Y는 -CO-이다.
- [0340] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고, Y는 -CO-이다.
- [0341] 한 실시양태에서, 고리 B는 페닐이다.
- [0342] 한 실시양태에서, 고리 B는 나프틸이다.
- [0343] 한 실시양태에서, 고리 B는 퀴놀리닐이다.
- [0344] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고, 고리 B는 페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이다.
- [0345] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고, 고리 B는 페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이다.
- [0346] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고, 고리 B는 페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이다.
- [0347] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 D로부터 선택되고, 고리 B는 페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이다.
- [0348] 한 실시양태에서, 고리 C는 페닐이다.
- [0349] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 A로부터 선택되고, 고리 C는 페닐이다.
- [0350] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 B로부터 선택되고, 고리 C는 페닐이다.
- [0351] 한 실시양태에서, 화합물은 화학식 C로부터 선택되고, 고리 C는 페닐이다.
- [0352] 한 실시양태에서, m 및 n은 0이다.
- [0353] 한 실시양태에서, m은 0이고, n은 1이다.
- [0354] 한 실시양태에서, m은 0이고, n은 2이다.
- [0355] 한 실시양태에서, m은 1이고, n은 0이다.
- [0356] 한 실시양태에서, m은 1이고, n은 1이다.
- [0357] 한 실시양태에서, m은 1이고, n은 2이다.
- [0358] 한 실시양태에서, m은 2이고, n은 0이다.
- [0359] 한 실시양태에서, m은 2이고, n은 1이다.
- [0360] 한 실시양태에서, m은 2이고, n은 2이다.

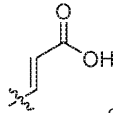
[0361] 한 실시양태에서, X는 -O-이고, Y는 -C(O)-이다.

[0362] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이다.

[0363] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이고, R<sub>2</sub>는  이다.

[0364] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이고, n은 0이다.

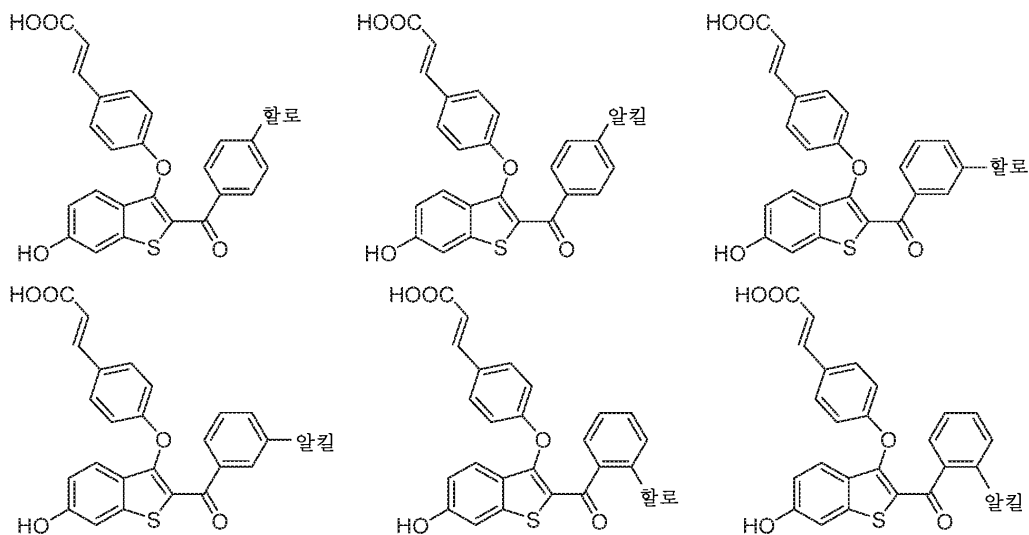
[0365] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이고, m은 0이다.

[0366] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이고, 고리 B는 페닐이고, R<sub>2</sub>는  이다.

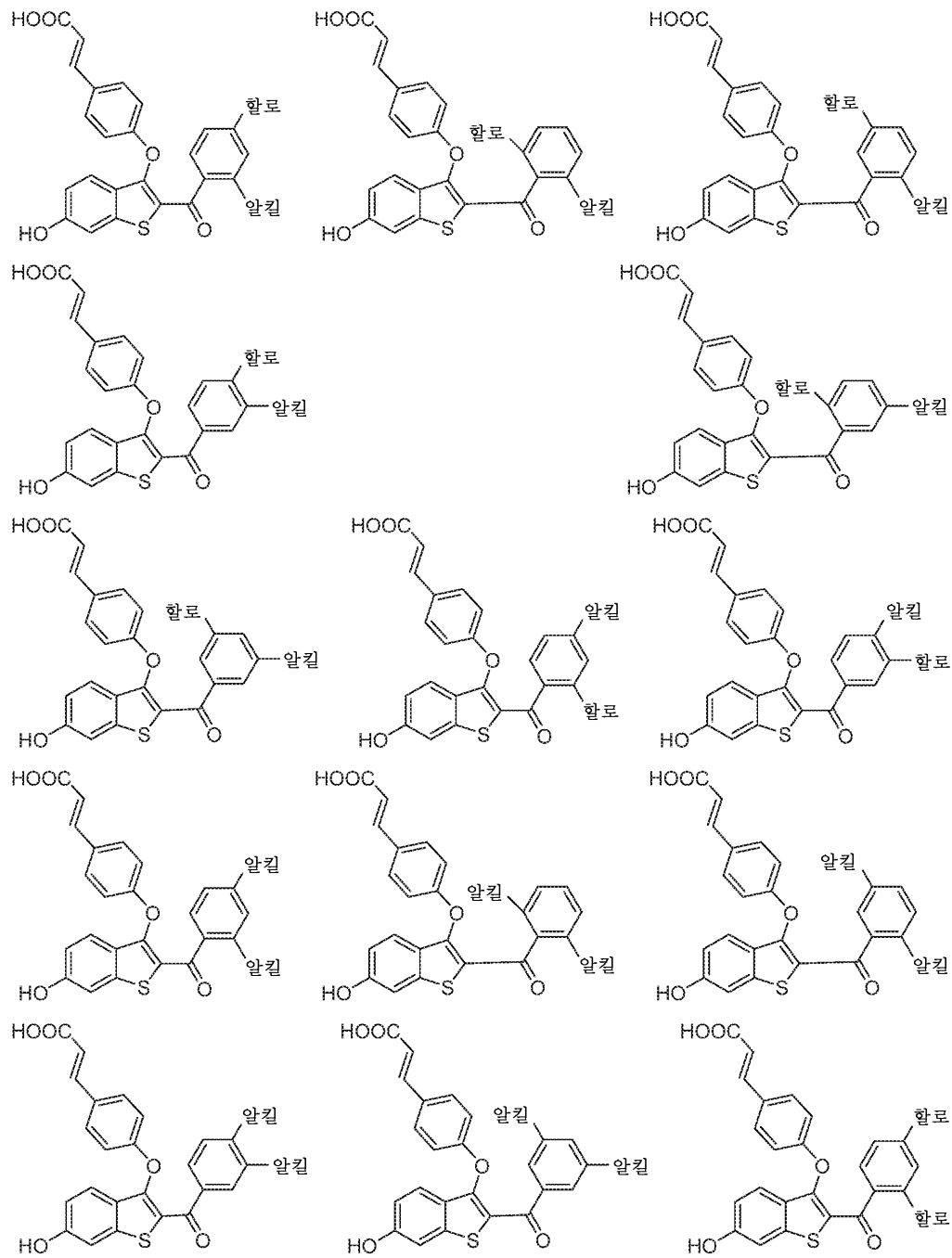
[0367] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이고, 고리 B는 나프틸이고, R<sub>2</sub>는 -COOH이다.

[0368] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 히드록실이고, X는 -O-이고, Y는 -C(O)이고, 고리 B는 퀴놀리닐이고, R<sub>2</sub>는 -COOH이다.

[0369] 본 발명의 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



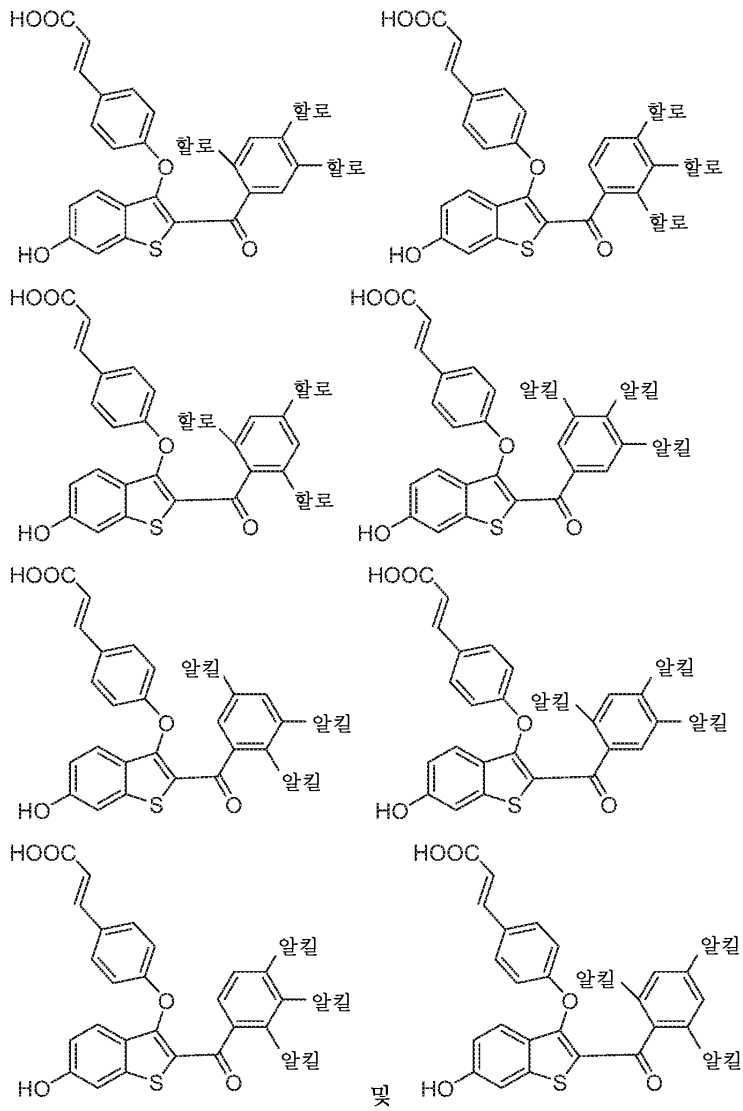
[0370]



[0371]



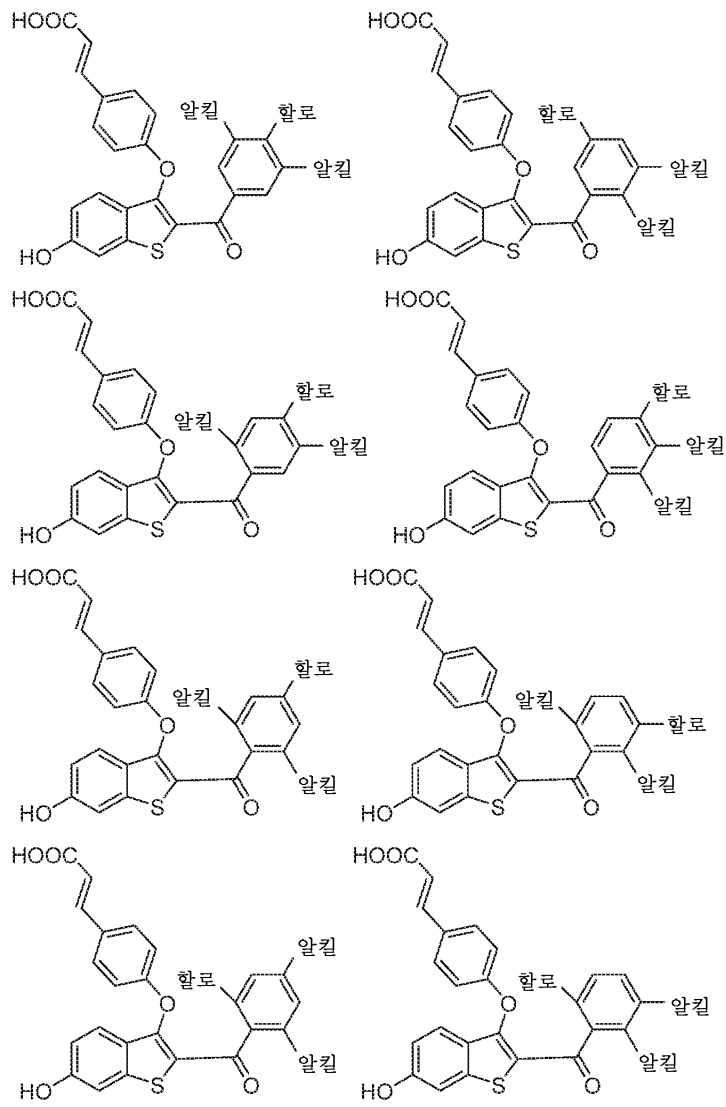




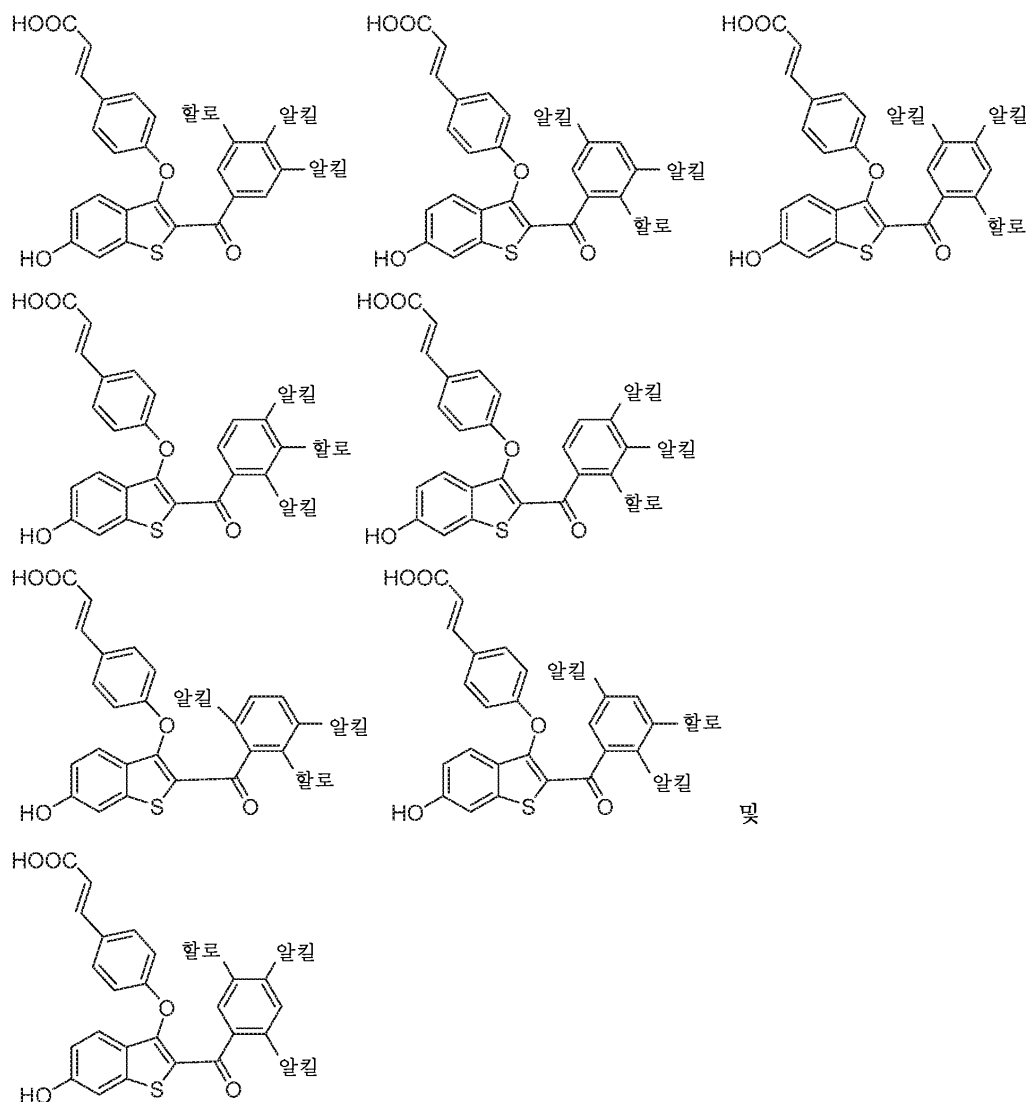
[0376]

[0377]

본 발명의 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0378]

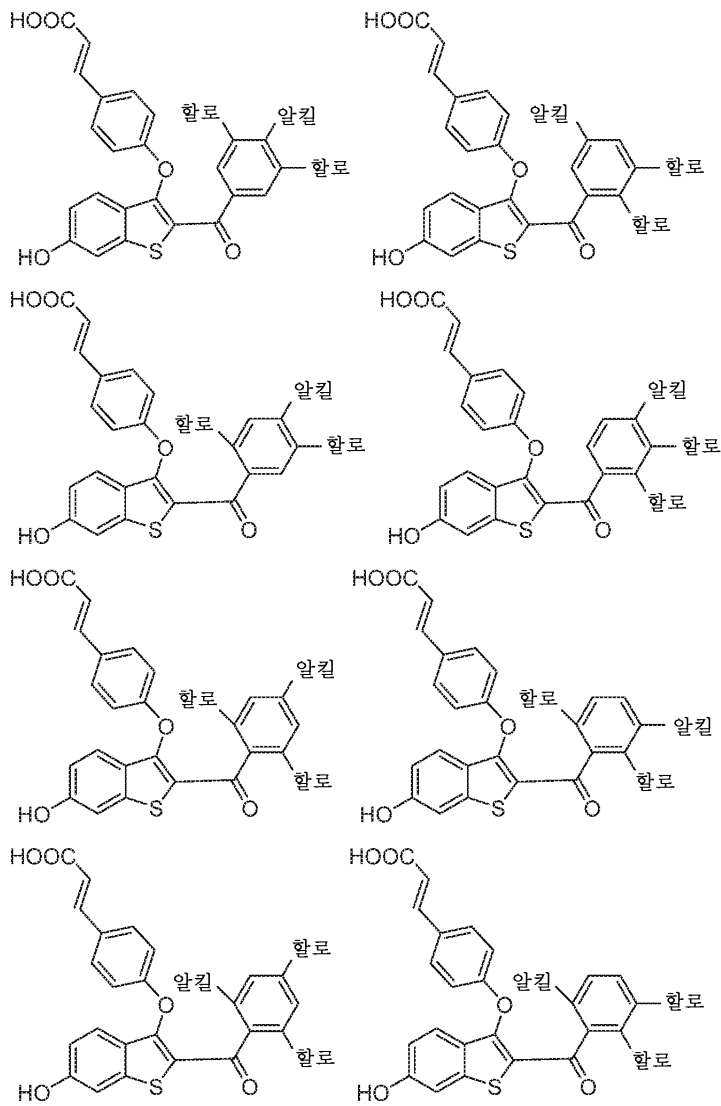


[0379]

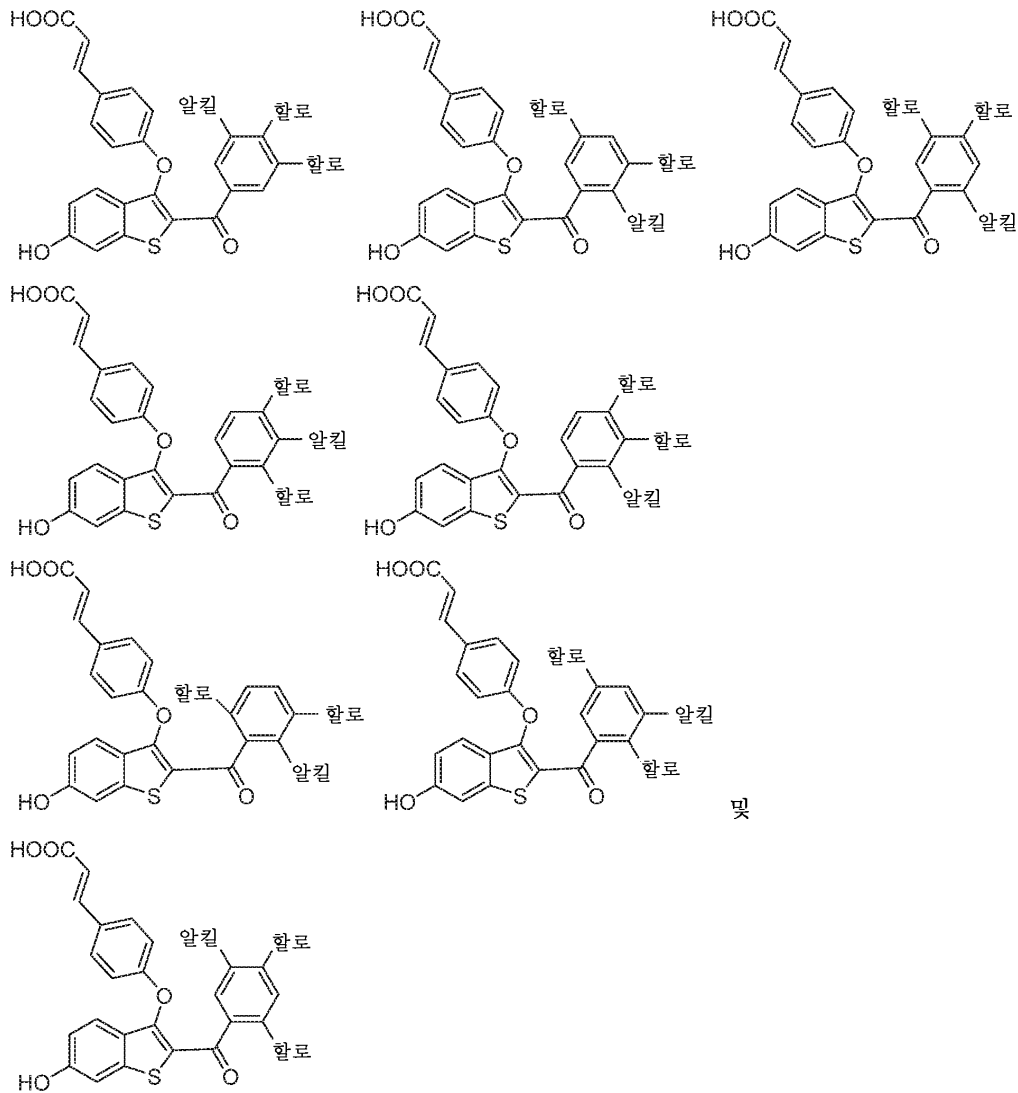
[0380]

상기 구조의 특정 실시양태에서, 알킬은 메틸이다. 상기 구조 실시양태의 다른 실시양태에서, 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 또는 시클로프로필이다. 상기 실시양태의 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, 할로알킬은 독립적으로 모노-, 디- 또는 트리플루오로-메틸이다. 벤젠 고리가 2개의 할로를 갖는 특정 실시양태에서, 할로는 1개의 플루오로 1개의 클로로, 2개의 플루오로, 또는 2개의 클로로일 수 있다. 벤젠 고리가 3개의 할로를 갖는 특정 실시양태에서, 할로는 1개의 플루오로 2개의 클로로, 2개의 플루오로 1개의 클로로, 3개의 플루오로, 또는 3개의 클로로일 수 있다.

[0381] 본 발명의 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0382]



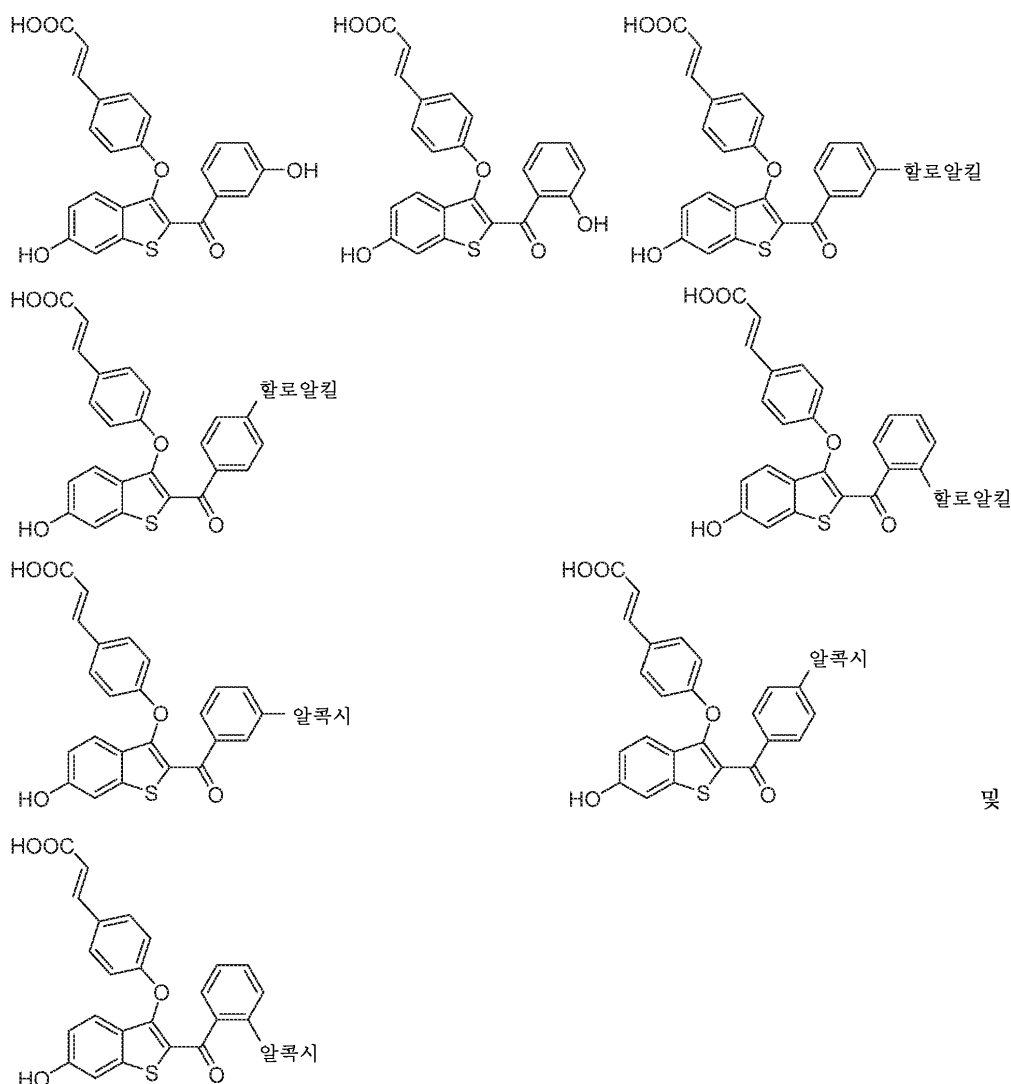
[0383]

[0384]

상기 구조의 특정 실시양태에서, 알킬은 메틸이다. 상기 구조 실시양태의 다른 실시양태에서, 알킬은 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필 또는 시클로프로필이다. 상기 실시양태의 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, 할로알킬은 독립적으로 모노-, 디- 또는 트리플루오로-메틸이다. 벤젠 고리가 2개의 할로를 갖는 특정 실시양태에서, 할로는 1개의 플루오로 1개의 클로로, 2개의 플루오로, 또는 2개의 클로로일 수 있다. 벤젠 고리가 3개의 할로를 갖는 특정 실시양태에서, 할로는 1개의 플루오로 2개의 클로로, 2개의 플루오로 1개의 클로로, 3개의 플루오로, 또는 3개의 클로로일 수 있다.

[0385]

본 발명의 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



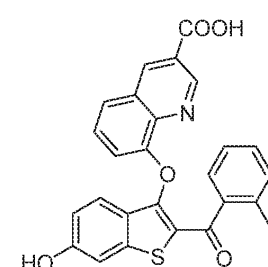
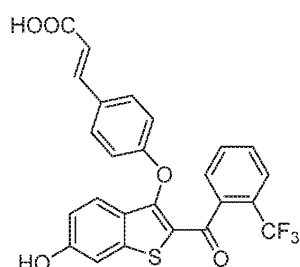
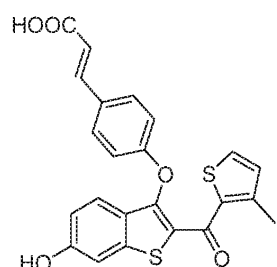
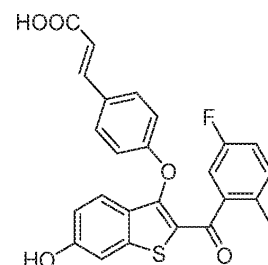
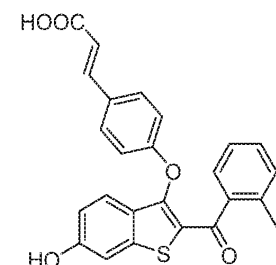
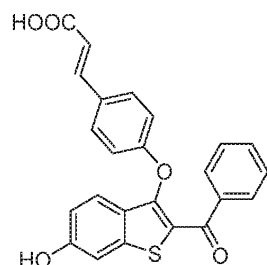
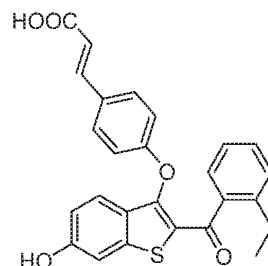
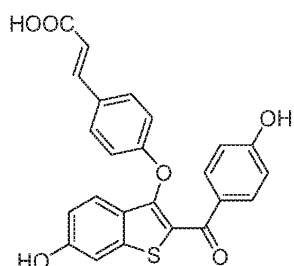
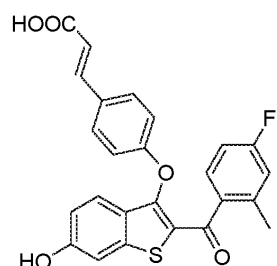
[0386]

[0387]

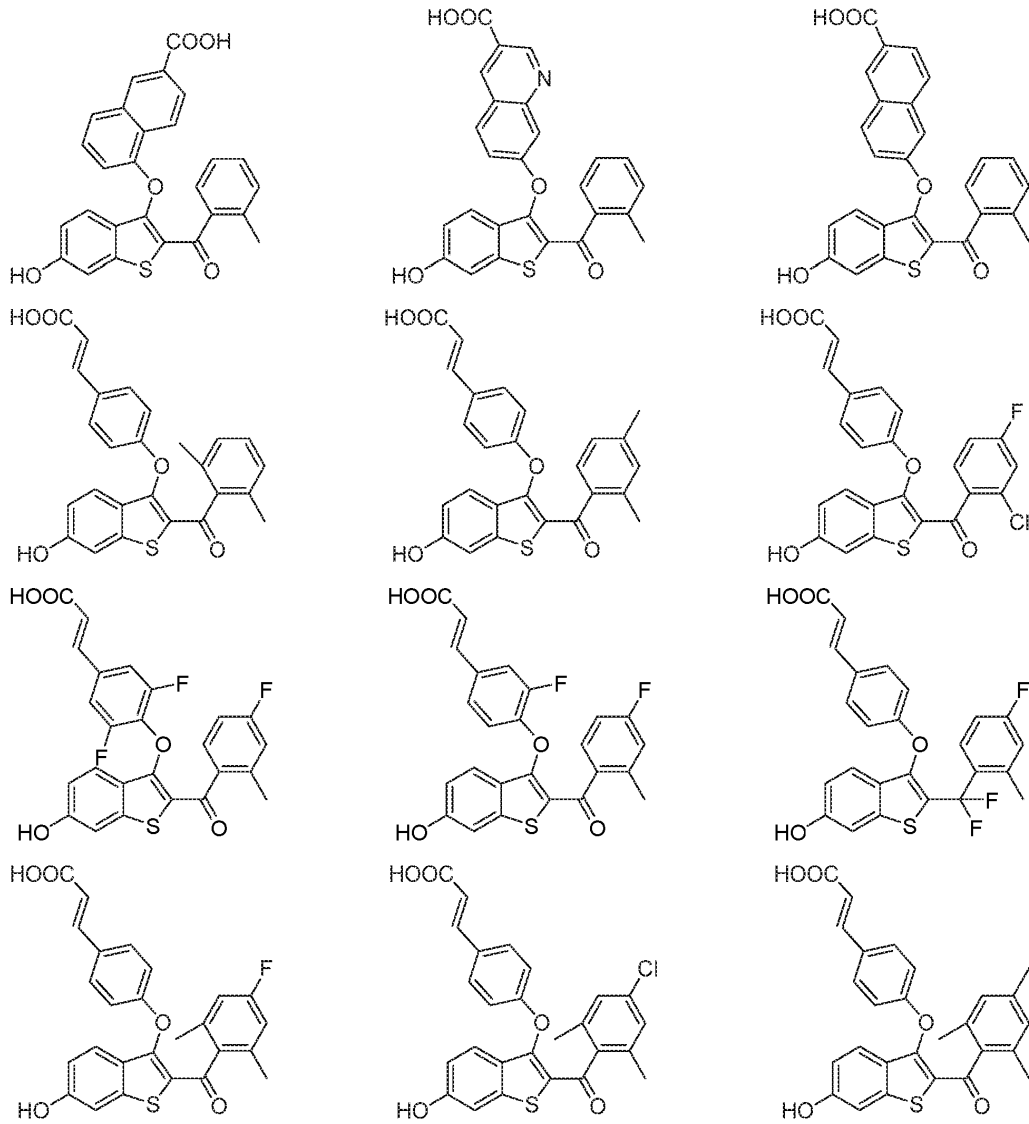
상기 구조의 특정 실시양태에서, 알콕시는 메톡시이다. 상기 구조 실시양태의 다른 실시양태에서, 알콕시는 에톡시, 프로폭시 또는 시클로프로필옥시이다. 일부 실시양태에서, 할로알킬은 모노-, 디- 또는 트리플루오로-메틸이다.

[0388]

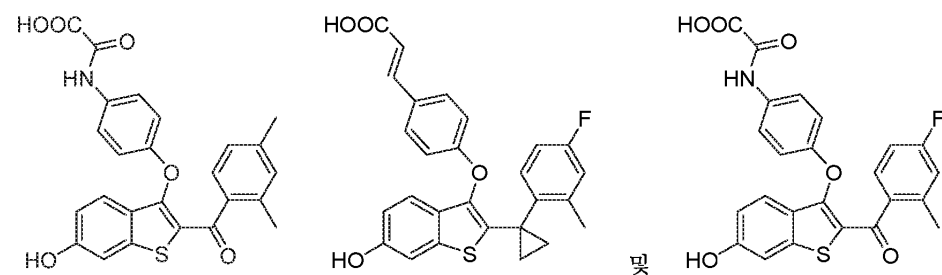
본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



[0389]



[0390]

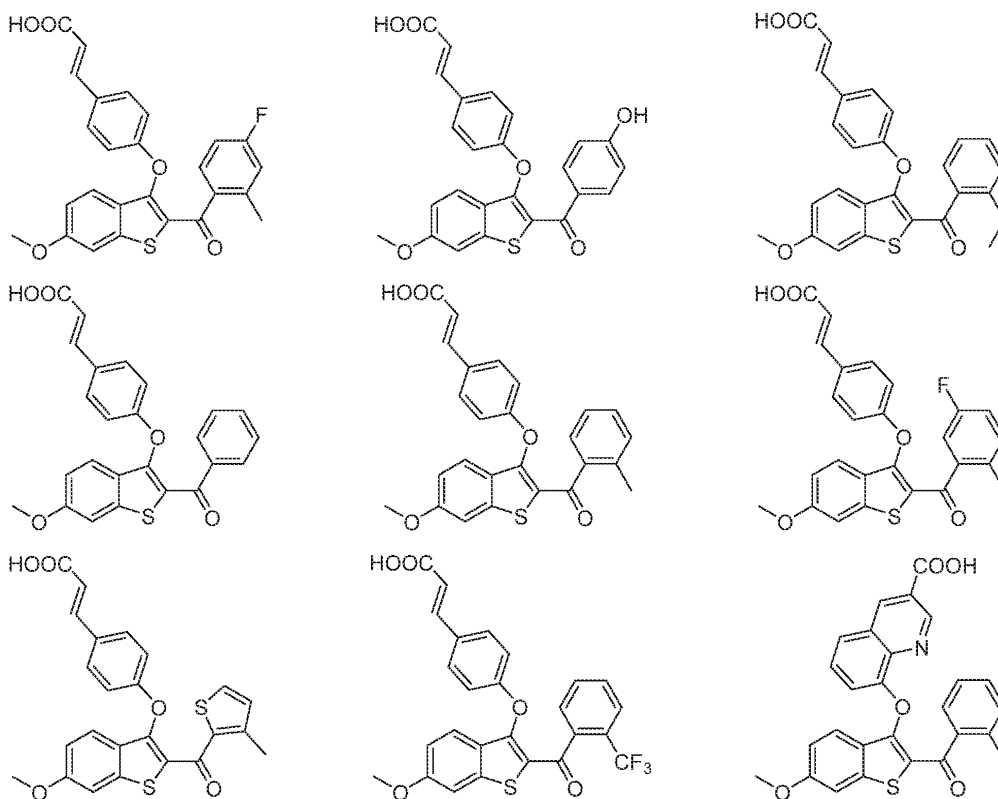


[0391]

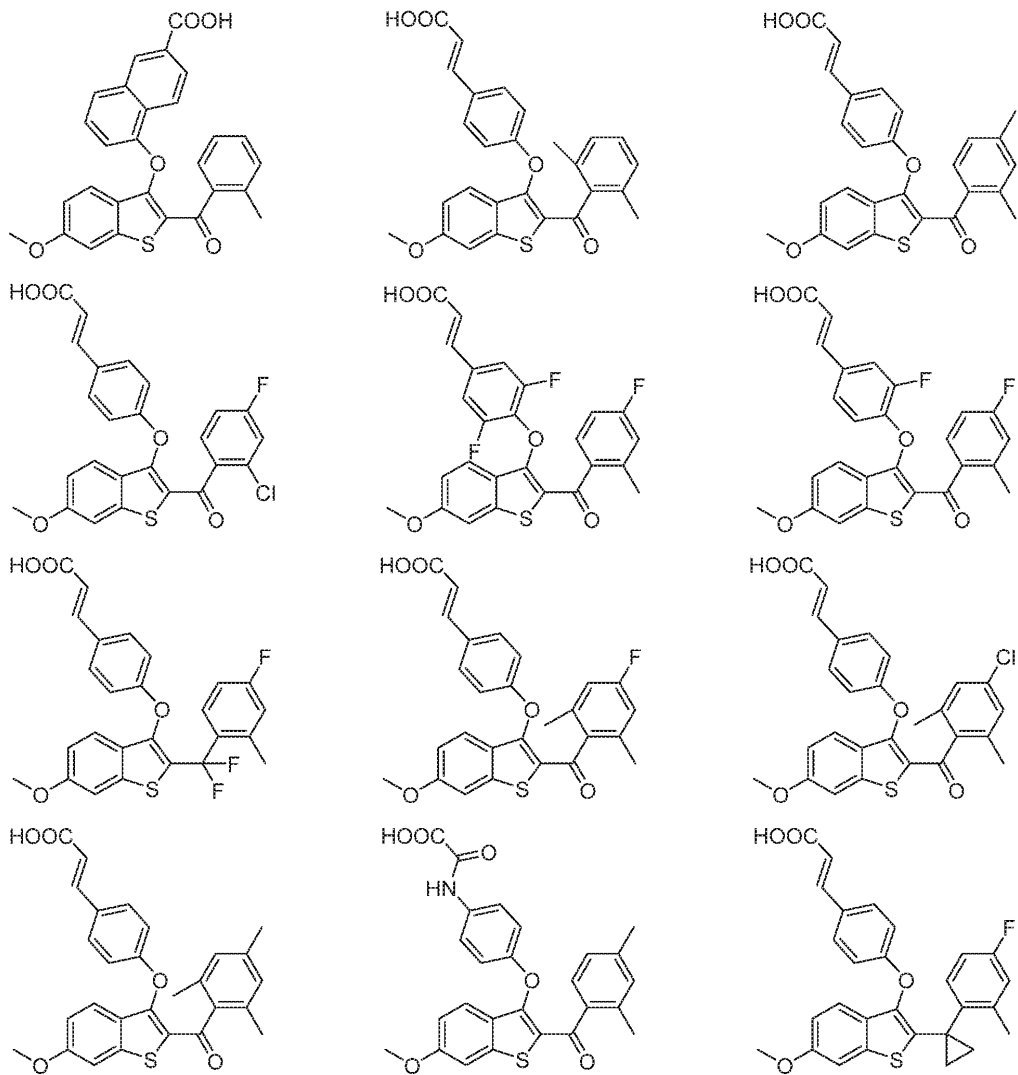
[0392]

추가로 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

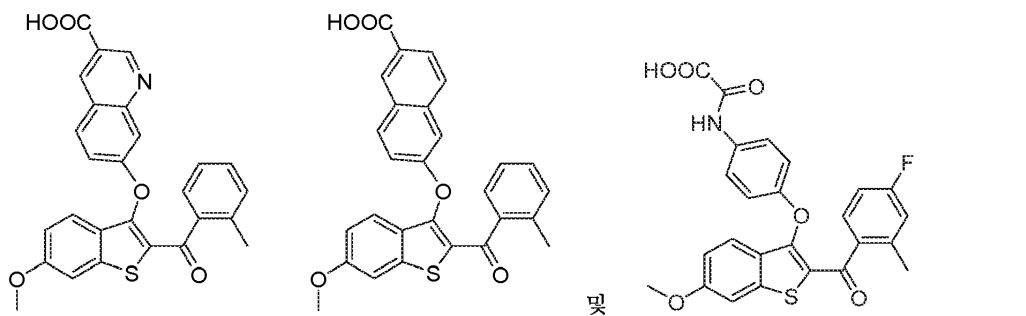




[0393]



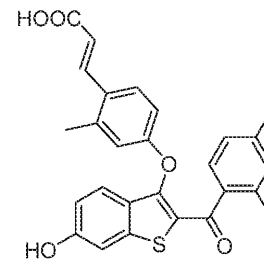
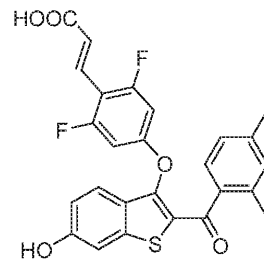
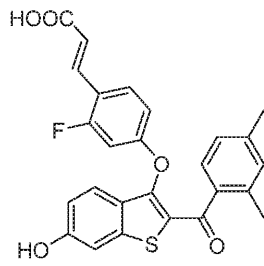
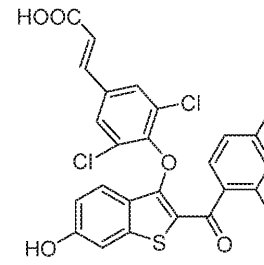
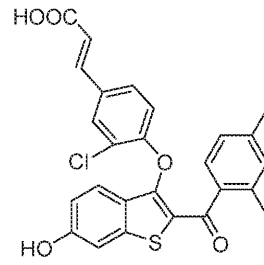
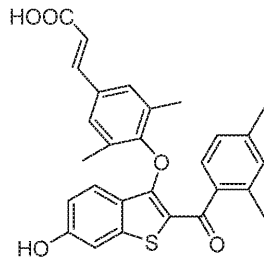
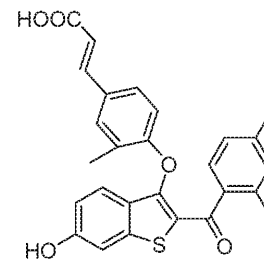
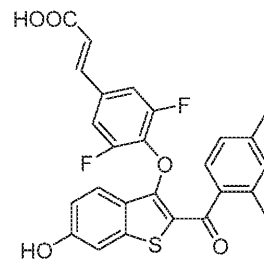
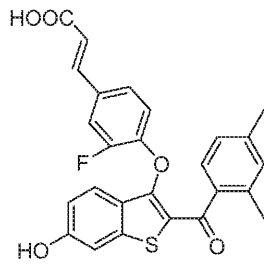
[0394]



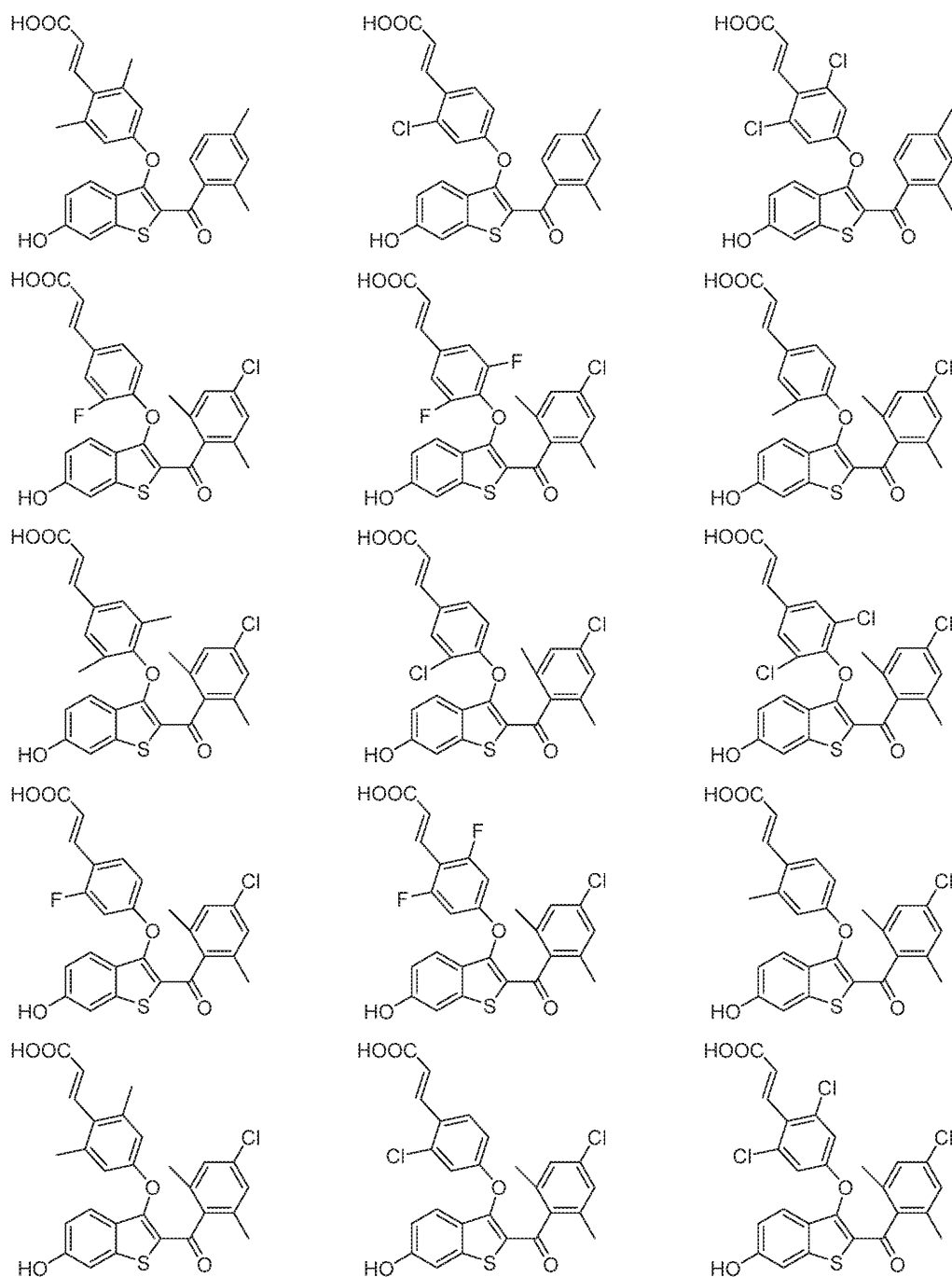
[0395]

[0396]

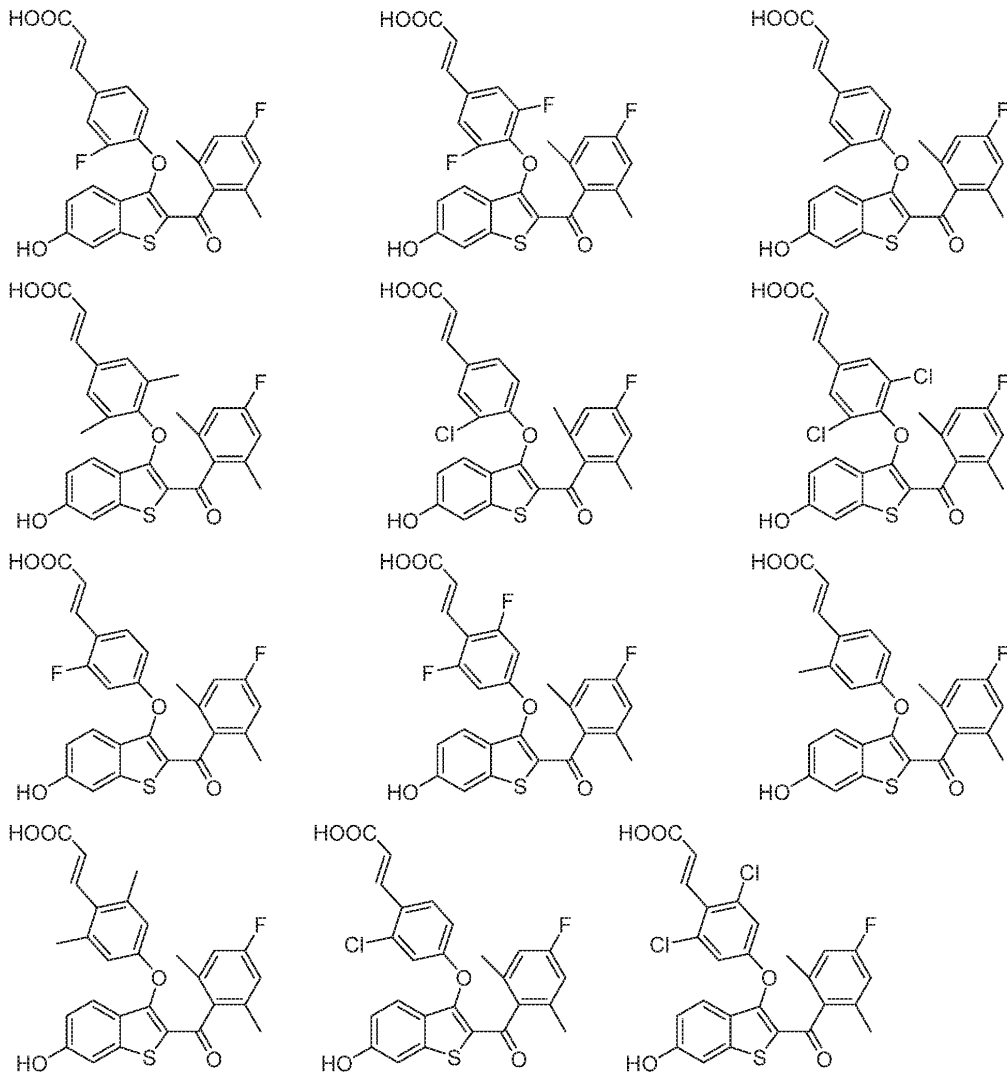
추가로 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



[0397]



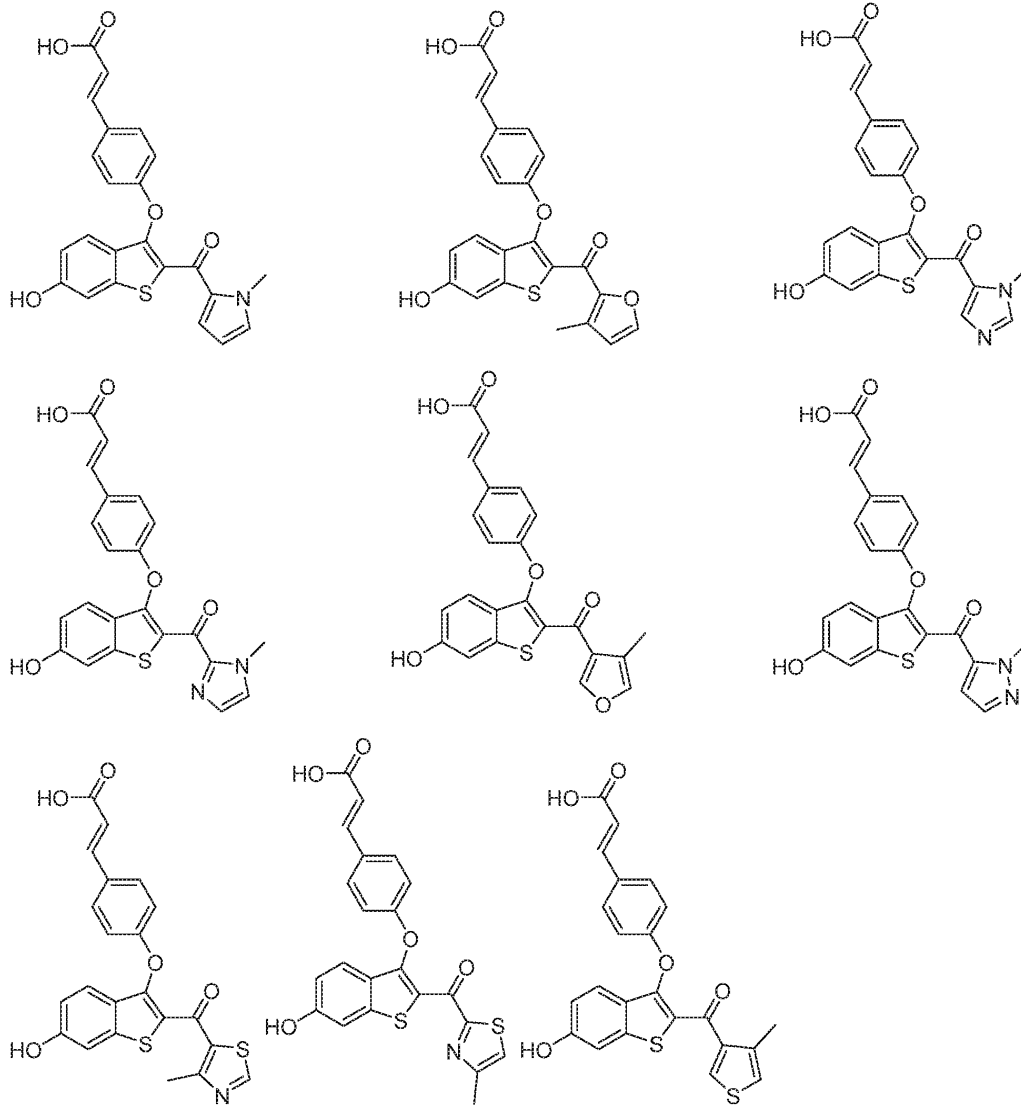
[0398]



[0399]

[0400]

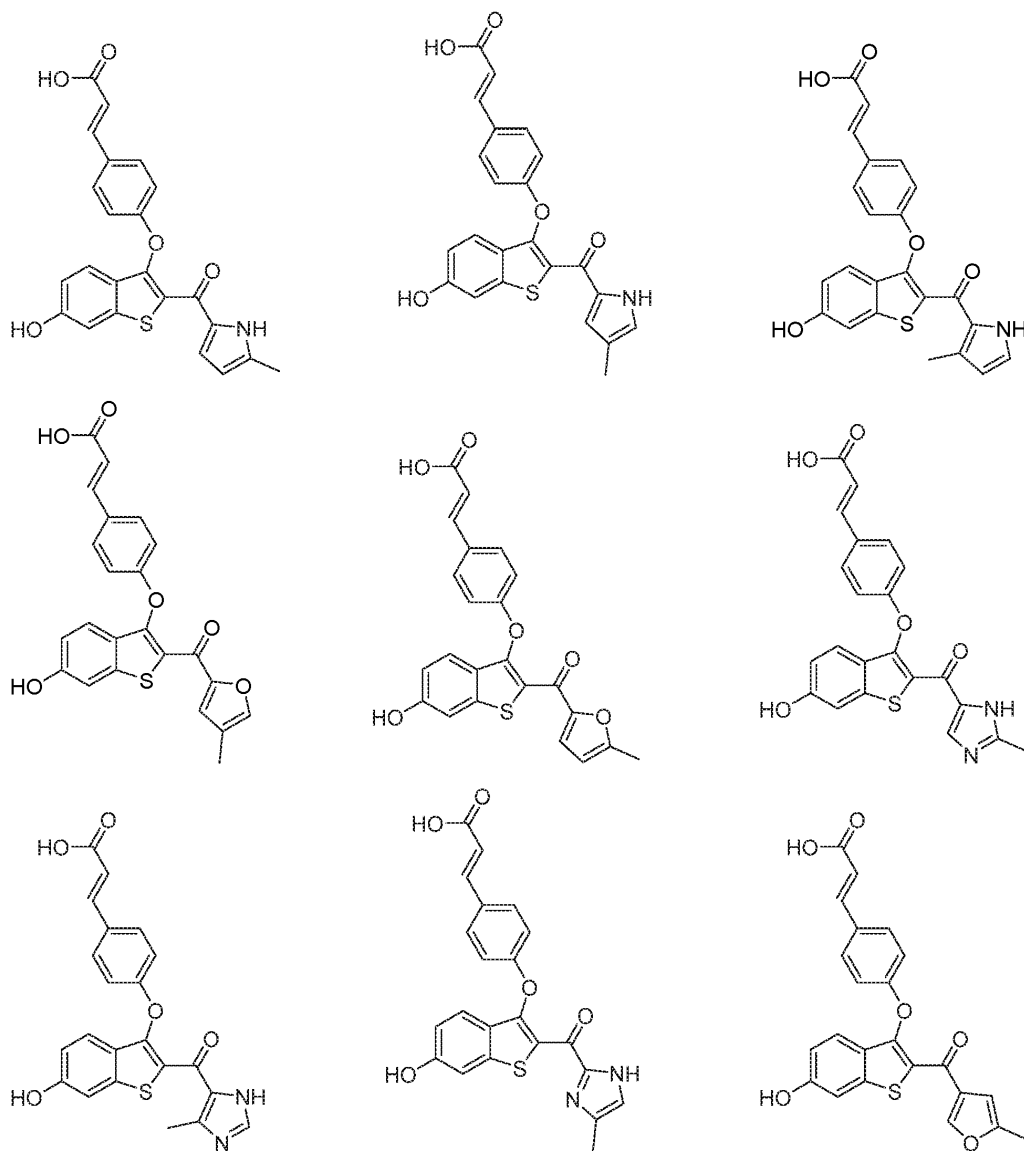
추가로 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



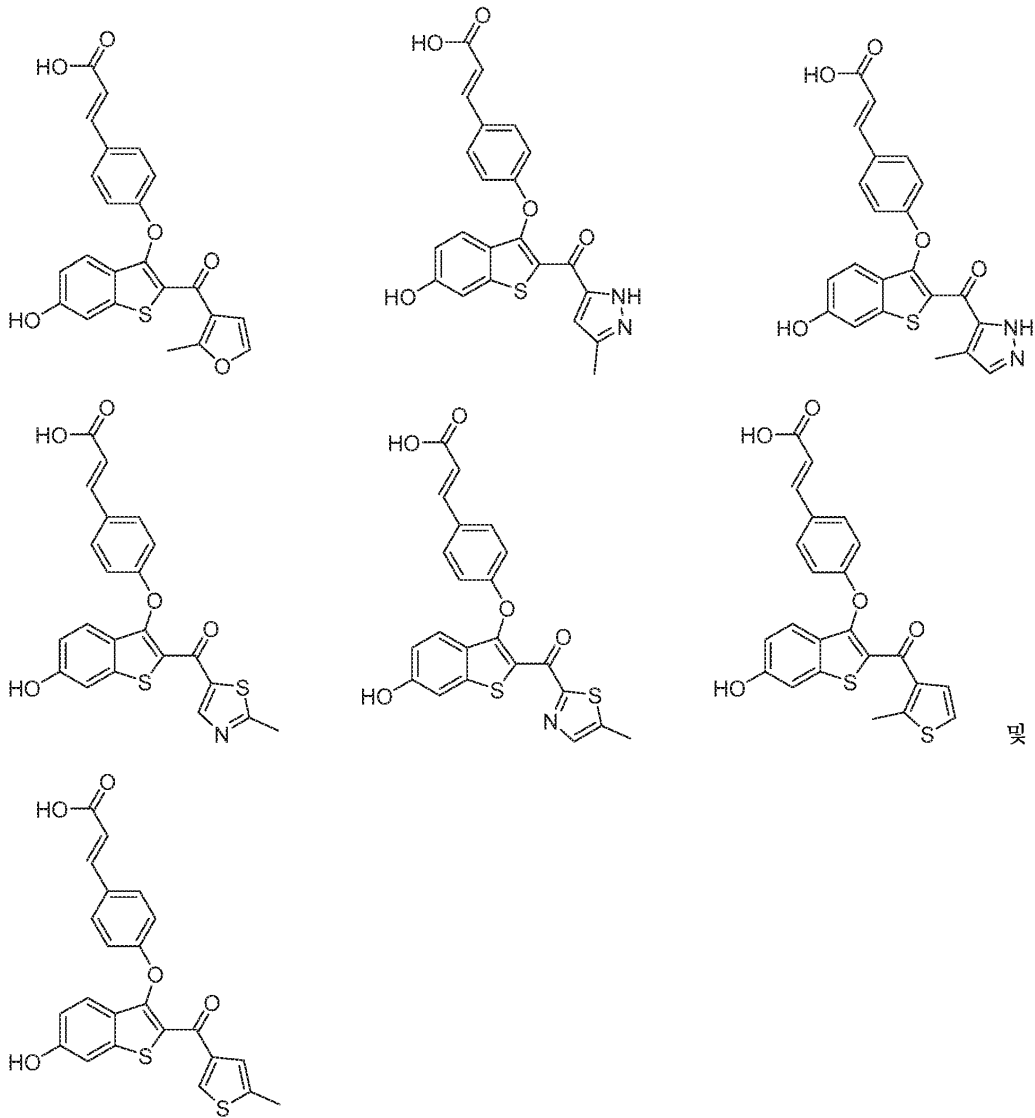
[0401]

[0402]

추가로 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:



[0403]

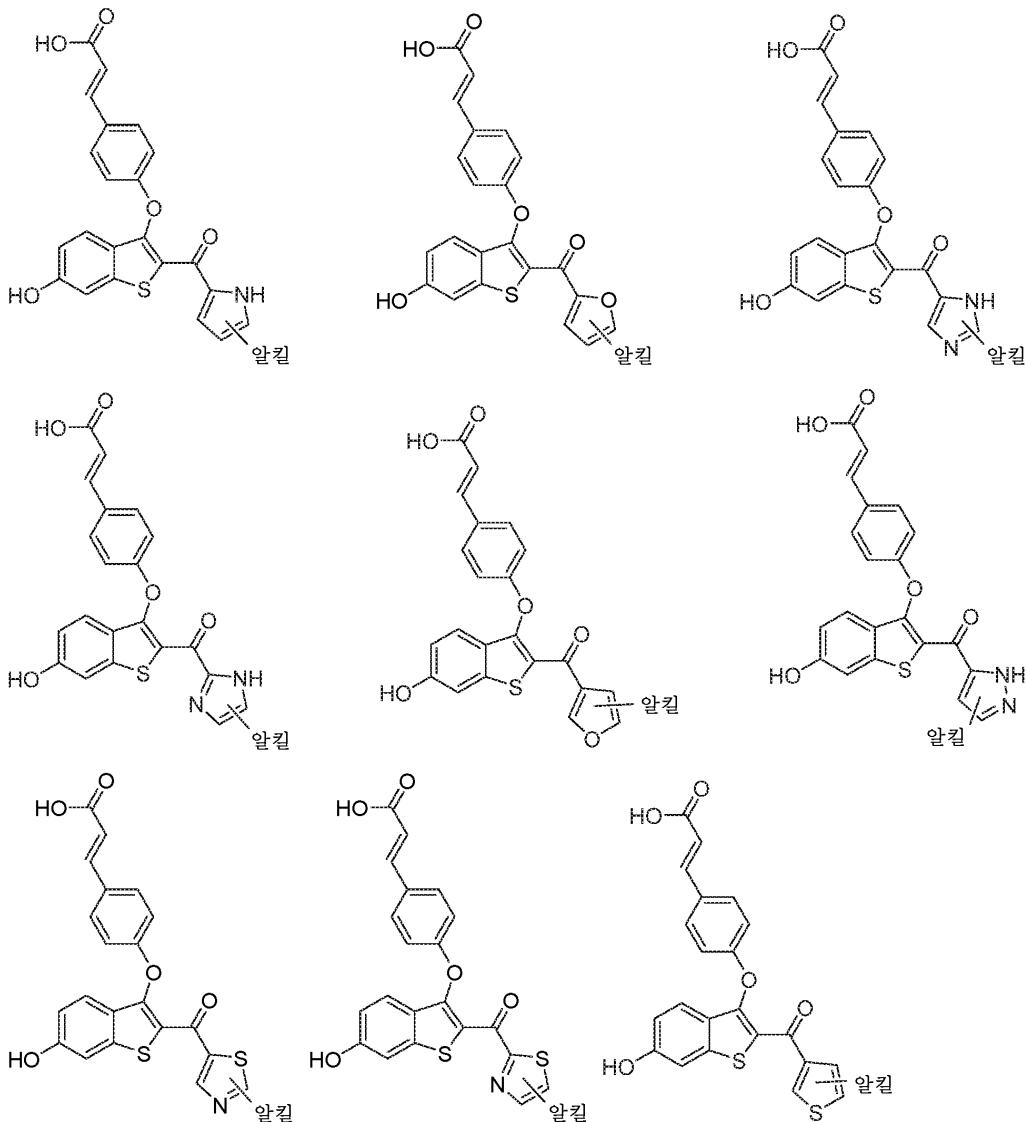


[0404]

[0405]

추가로 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:





[0406]

[0407]

-CO<sub>2</sub>H를 갖는 임의의 상기 구조의 한 실시양태에서, 화합물은, 예를 들어, 에스테르, 아마이드 또는 에테르 전구 약물로서 제시될 수 있다. 에스테르는 예를 들어, R이 알킬 (시클로알킬 포함), 헤테로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 생체내에서 대사되어 모 약물을 제공하는 임의의 다른 모이어티인 -CO<sub>2</sub>R 일 수 있다.

[0408]

#### 제약 조성물 및 치료 방법

[0409]

본 발명은 치료 유효량의 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 비히클 예컨대 희석제, 보존제, 가용화제, 유화제, 아주반트, 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 부형제는 액체 예컨대 물, 염수, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 히알루론산, 에탄올 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0410]

용어 "제약상 허용되는 담체"는 본 개시내용의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제 또는 담체를 지칭한다. 용어 "유효량" 또는 "제약 유효량"은 목적하는 생물학적 결과를 제공하기 위한 작용제의 비독성이지만 충분한 양을 지칭한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물체의 임의의 다른 목적하는 변경일 수 있다. 임의의 개별 경우에 적절한 "유효한" 양은 상용 실험을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 치료 용도를 위한 "제약상 허용되는 담체"는 제약 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 생리학적 pH에서의 멸균 염수 및 포스페이트-완충 염수가 사용될 수 있다. 보존제, 안정화제, 염료 및 심지어 향미제가 제약 조성물 내에 제

공될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨, 소르브산 및 p-히드록시벤조산의 에스테르가 보존제로 첨가될 수 있다. Id. 1449년도. 또한 향산화제 및 현탁화제가 사용될 수 있다. Id.

[0411] 비-액체 제제를 위한 적합한 부형제가 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 제약상 허용되는 부형제 및 염에 대한 자세한 논의는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)]에서 찾아볼 수 있다.

[0412] 추가로, 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 생물학적 완충화 물질, 계면활성제 등이 이러한 비히클 중에 존재할 수 있다. 생물학적 완충제는 약리학상 허용되며, 목적하는 pH, 즉, 생리학상 허용되는 범위의 pH를 갖는 제제를 제공하는 임의의 용액일 수 있다. 완충제 용액의 예는 염수, 포스페이트 완충 염수, 트리스 완충 염수, 헵크스(Hank's) 완충 염수 등을 포함한다.

[0413] 의도된 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 고체, 반-고체 또는 액체 투여 형태, 예컨대, 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 크림, 연고, 로션 등의 형태로, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 있을 수 있다. 조성물은 유효량의 선택된 약물을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함할 것이고, 또한, 다른 제약 작용제, 아주반트, 희석제, 완충제 등을 포함할 수 있다.

[0414] 일반적으로, 본 개시내용의 조성물은 임의의 허용된 투여 방식에 의해 치료 유효량으로 투여될 것이다. 적합한 투여량 범위는 수많은 인자, 예컨대 치료될 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 관련된 건강, 사용된 화합물의 효력, 투여의 경로 및 형태, 투여가 따르도록 지시된 지침, 및 연루된 의료 진료의 선호도 및 경험에 달려있다. 이러한 질환을 치료하는 관련 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이 및 개인적 지식 및 본 출원의 개시내용에 의존하여, 주어진 질환을 위한 본 개시내용의 조성물의 치료 유효량을 알아내는 것이 가능할 것이다.

[0415] 활성 화합물의 투여를 위한 조성물은, 경구 (정제, 캡슐, 액체, 젤 제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 국소, 직장, 비강, 폐, 비경구 (근육내, 동맥내, 척수강내, 피하 및 정맥내를 포함함), 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (침투 증진제를 포함할 수 있음), 질 및 좌제 투여에 적합한 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 장용 코팅 경구 정제가 또한 경구 투여 경로에 대한 화합물의 생체이용률을 증진시키는데 사용될 수 있다. 가장 유효한 투여 형태는 환자에서의 질환의 중증도뿐만 아니라 선택된 특정한 화합물의 생체이용률/약동학에 달려있을 것이다. 경구 투여 형태가 투여의 용이성 및 기대되는 유리한 환자 순응도 때문에 특히 전형적이다.

[0416] 고체 조성물의 경우, 통상적인 비독성 고체 담체는 예를 들어 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함한다. 액체 제약상 투여 가능한 조성물은 예를 들어, 본원에 기재된 것과 같은 활성 화합물 및 임의의 제약 아주반트를 부형제, 예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중에 용해, 분산시키는 등에 따라서 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 원하는 경우에, 투여될 제약 조성물은 또한 미량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세트산나트륨, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 이 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나, 명백할 것이고; 예를 들어, 상기 언급된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]을 참조한다.

[0417] 또 다른 실시양태는 중합체, 예컨대: 다가양이온 (키토산 및 그의 4급 암모늄 유도체, 폴리-L-아르기닌, 아미노화 젤라틴); 다가음이온 (N-카르복시메틸 키토산, 폴리-아크릴산); 및 티올화 중합체 (카르복시메틸 셀룰로스-시스테인, 폴리카르보필-시스테인, 키토산-티오부틸아미딘, 키토산-티오글리콜산, 키토산-글루타티온 접합체)를 포함하는 침투 증진제 부형제의 사용이다.

[0418] 경구 투여의 경우, 조성물은 일반적으로 정제, 캡슐, 연질 젤 캡슐의 형식을 취할 것이거나, 또는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 또는 시럽일 수 있다. 정제 및 캡슐은 전형적인 경구 투여 형태이다. 경구 사용을 위한 정제 및 캡슐은 하나 이상의 일반적으로 사용되는 담체, 예컨대 락토스 및 옥수수 전분을 포함할 수 있다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 전형적으로, 본 개시내용의 조성물은 비-독성이고, 제약상 허용되는, 경구 불활성 담체 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등

을 포함한다. 봉해제는 비제한적으로 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

- [0419] 액체 현탁액이 사용되는 경우, 활성제는 임의의 비-독성이고, 제약상 허용되는 경구 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등, 및 유화제 및 현탁화제와 조합될 수 있다. 원하는 경우에, 향미제, 착색제 및/또는 감미제가 또한 첨가될 수 있다. 본원에서의 경구 제제 내로의 혼입을 위한 다른 임의의 성분은 보존제, 현탁화제, 증점제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0420] 비경구 제제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사전의 액체 중 가용화 또는 현탁에 적합한 고체 형태로서, 또는 에멀전으로서 통상의 형태로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 멸균 주사가 가능한 현탁액은 적합한 담체, 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화된다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 허용가능한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한 멸균 고정 오일, 지방 에스테르 또는 폴리올은 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 또한 비경구 투여는 투여량의 일정한 수준이 유지되도록 느린 방출 또는 지속 방출 시스템의 사용을 수반할 수 있다.
- [0421] 비경구 투여는 관절내, 정맥내, 근육내, 피내, 복강내 및 피하 경로를 포함하고, 항산화제, 완충제, 정박테리아제 및 의도된 수용자의 혈액과 제제 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성의 멸균 현탁액을 포함한다. 특정 비경구 경로를 통한 투여는 멸균 시린지 또는 일부 다른 기계적 장치 예컨대 연속 주입 시스템에 의해 추진되는 바늘 또는 카테터를 통하여 본 개시내용의 제제를 환자의 신체 내로 도입하는 것을 수반할 수 있다. 본 개시내용에 의해 제공된 제제는 비경구 투여를 위한 관련 기술분야에서 인지되는 시린지, 주사기, 펌프 또는 임의의 다른 장치를 사용하여 투여될 수 있다.
- [0422] 바람직하게는, 멸균 주사가 가능한 현탁액은 적합한 담체, 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화된다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한 멸균 고정 오일, 지방 에스테르 또는 폴리올은 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 또한 비경구 투여는 투여량의 일정한 수준이 유지되도록 느린 방출 또는 지속 방출 시스템의 사용을 수반할 수 있다.
- [0423] 비경구 투여를 위한 본 개시내용에 따른 제제는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 또는 에멀전을 포함한다. 비-수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 옥수수 오일, 젤라틴 및 주사가 가능한 유기 에스테르 예컨대 에틸 올레에이트이다. 이러한 투여 형태는 또한 아주반트 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 그들은 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해, 멸균제를 조성물에 혼입함으로써, 조성물을 조사함으로써, 또는 조성물을 가열함으로써, 멸균될 수 있다. 그들은 또한 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0424] 멸균 주사가 가능한 용액은 필요량의 본 개시내용의 1종 이상의 화합물을 필요에 따라 상기에 열거된 다양한 다른 성분을 갖는 적절한 용매에 혼입시킨 후, 여과 멸균시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 따라서, 예를 들어, 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물은 1.5 중량%의 활성 성분을 10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물 중에서 교반함으로써 제조될 수 있다. 용액은 염화나트륨으로 등장성으로 만들어지고, 멸균된다.
- [0425] 대안적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 직장 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 상기 작용제를 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0426] 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 기술분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 추진제 예컨대 플루오로카본 또는 질소, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

- [0427] 국소 약물 전달을 위한 바람직한 제제는 연고 및 크림이다. 연고는 전형적으로 페트콜라툼 또는 다른 석유 유도체를 기반으로 하는 반고체 제제이다. 선택된 활성제를 함유하는 크림은 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 수중유 또는 유중수인 점성 액체 또는 반고체 에멀전이다. 크림 베이스는 수세성이고, 오일 상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. 때때로 "내부" 상으로도 또한 지칭되는 오일 상은 일반적으로 페트콜라툼 및 지방 알콜 에컨대 세틸 또는 스테아릴 알콜로 구성된다. 수성 상은 통상적으로, 반드시 아니지만, 부피에 있어서 오일 상을 초과하며, 일반적으로 함습제를 함유한다. 크림 제제에서의 유화제는 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 사용될 특정한 연고 또는 크림 베이스는 최적의 약물 전달을 제공할 것인 것이다. 다른 담체 또는 비히클과 같이, 연고 베이스는 불활성이고 안정하고 비자극성 및 비감작성이어야 한다.
- [0428] 협착 투여를 위한 제제는 정제, 로젠지, 젤 등을 포함한다. 대안적으로, 협착 투여는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 경점막 전달 시스템을 사용하여 수행될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 통상의 경피 약물 전달 시스템, 즉 경피 "패치"를 사용하여 피부 또는 점막 조직을 통해 전달될 수 있고, 여기서 작용제는 신체 표면에 부착되는 약물 전달 장치로서 역할을 하는 적층 구조 내부에 전형적으로 함유된다. 그러한 구조에서, 약물 조성물은 전형적으로 상부 백킹 층 밑에 놓인 층 또는 "저장소"에 함유된다. 적층 장치는 단일 저장소를 함유할 수 있거나, 또는 그것은 다중 저장소를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 저장소는 약물 전달 동안 시스템을 피부에 부착시키는 역할을 하는 제약상 허용되는 점착 접착제 물질의 중합 매트릭스를 포함한다. 적합한 피부 점착 접착제 물질의 예는 폴리에틸렌, 폴리실록산, 폴리이소부틸렌, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 약물-함유 저장소 및 피부 점착 접착제는 분리되고 구분되는 층으로서 존재하고, 접착제는 저장소 밑에 놓이며, 저장소는 이 경우에 상기 기재된 바와 같이 중합 매트릭스일 수 있거나, 그것은 액체 또는 젤 저장소일 수 있거나, 일부 다른 형태를 취할 수 있다. 이들 적층체 중 장치의 상부 표면 역할을 하는 백킹 층은 적층 구조의 주 구조 요소로서 기능하고, 장치에 상당한 가요성을 제공한다. 백킹 층으로 선택된 물질은 존재하는 활성제 및 임의의 다른 물질에 실질적으로 불침투성이어야 한다.
- [0429] 본 개시내용의 조성물은 특히 기도에 대한, 및 비강내 투여를 포함한 에어로졸 투여를 위해 제제화될 수 있다. 화합물은 예를 들어 일반적으로 작은 입자 크기, 예를 들어 대략 5 마이크로미터 이하를 가질 수 있다. 그러한 입자 크기는 관련 기술분야에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 마이크로화에 의해 얻어질 수 있다. 활성 성분은 적합한 추진제, 예컨대 클로로플루오로카본 (CFC), 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄, 또는 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체와 함께 가압 팩 내에 제공된다. 에어로졸은 편리하게 또한 계면활성제 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브에 의해 제어될 수 있다. 대안적으로 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리딘 (PVP) 중의 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 분말 담체는 비강에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어 캡슐 또는 카트리지, 예를 들어 젤라틴 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩에 존재할 수 있다.
- [0430] 조성물의 제약상 또는 치료 유효량이 대상체에게 전달되어야 한다. 정확한 유효량은 대상체마다 달라질 것이고, 종, 연령, 대상체의 크기와 건강, 치료될 상태의 성질과 범위, 치료하는 의사의 권고, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 주어진 상황에 대한 유효량은 상용 실험에 의해 결정될 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해서, 치료량은 예를 들어 적어도 하나 용량에서 약 0.01 mg/kg 내지 약 250 mg/kg 체중, 보다 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 비-제한 실시양태에서, 1일 투여량은 1일 1회 이상으로 약 1 mg 내지 300 mg, 보다 바람직하게는 약 10 mg 내지 200 mg의 범위일 수 있다. 대상체는 해당 장애의 징후, 증상 또는 원인을 감소 및/또는 완화하거나 또는 생물계의 임의의 다른 목적하는 변경을 초래하는데 요구되는 만큼의 많은 용량으로 투여될 수 있다. 원하는 경우, 제제는 활성 성분의 지속 또는 제어 방출 투여에 적합한 장용 코팅과 함께 제조될 수 있다.
- [0431] 일부 실시양태에서, 예를 들어, 투여량은 약 10 nM, 50 nM, 100 nM, 200 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nM, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 30  $\mu$ M 또는 40  $\mu$ M 이하의 활성 화합물의 혈청 농도를 제공하기 위해 필요한 화합물의 양일 수 있다.
- [0432] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 활성 화합물 및 임의로 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 600 mg의 추가의 활성제를 단위 투여 형태 내에 함유하는 투여 형태로 존재한다. 투여 형태의 예는 적어도 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150,



200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700 또는 750 mg 또는 그 이하의 활성 화합물, 또는 그의 염 또는 전구약물을 포함하는 것이다. 제약 조성물은 또한 목적하는 결과를 달성하는 비에서의, 활성 화합물 및 추가의 활성제의 물비를 포함할 수 있다.

- [0433] 단위 투여 형태는 예를 들어 별개의 양의 제제를 함유하는 포장된 제제, 예컨대 패킷된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플 중의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세트 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 그것은 적절한 수의 이들 중 어느 하나의 포장된 형태일 수 있다.
- [0434] 본 발명의 화합물 및 조성물은 에스트로겐-관련 의학적 장애, 예를 들어, 암의 치료 또는 예방을 위한 방법에 사용될 수 있다. 암은 예를 들어 유방암, 자궁암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 및 폐암일 수 있다. 특히, 유방암은 타목시펜 저항성 유방암 또는 삼중 음성 유방암일 수 있다.
- [0435] 치료 방법은 암 또는 종양의 위험을 예방하거나 감소할 수 있다. 치료 방법은 대상체에서 암 또는 종양의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발할 수 있다.
- [0436] 치료 방법은 타목시펜 저항성 암 또는 종양의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발할 수 있다. 치료 방법은 삼중 음성 유방암의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발할 수 있다.
- [0437] 다른 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 또는 그의 제약 조성물은 보조 요법으로서, 치료 후에 암 또는 종양의 재발을 예방하는데 사용될 수 있다. 한 예에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 또는 그의 제약 조성물은 유방암 치료 후에 추가의 유방암을 예방하거나 유방절제술 및/또는 방사선 치료 후의 여성에서 결절-양성 유방암을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0438] 원하는 경우에, 본원에 기재된 화합물의 다중 용량이 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 대상체에게 본원에 기재된 화합물의 단일 용량이 주어질 수 있다.
- [0439] 본 발명의 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 유익하게는 방사선요법, 화학요법 또는 다른 치료제를 수반하는 임의의 치료 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 유익하게는 자가면역 장애를 표적으로 하는 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0440] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 또는 그의 제약 조성물은 또한 골 건강을 촉진하고 골감소증 또는 골다공증을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0441] 앞서 언급한 것은 하기 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 수 있으며, 실시예는 예시 목적을 위해 제시된 것이고 본 발명의 범주를 제한하는 것을 의도하지 않는다.
- [0442] 한 실시양태에서, "암"은 제어되지 않은 방식으로 증식하는 경향이 있는, 일부 경우에는 전이 (확산)되는 경향이 있는 세포의 비정상적 성장을 지칭한다. 암의 유형은 전이를 동반하거나 또는 동반하지 않는 질환의 임의의 단계에서의 고형 종양 (예컨대, 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 자궁, 림프 조직 (림프종), 난소, 췌장 또는 다른 내분비 기관 (갑상선), 전립선, 피부 (흑색종 또는 기저 세포암)의 것들) 또는 혈액 종양 (예컨대, 백혈병 및 림프종)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0443] 한 실시양태에서, 암 또는 종양은 에스트로겐-매개된다. 대안적 실시양태에서, 암 또는 종양은 에스트로겐-매개되지 않는다. 다양한 실시양태에서, 암 또는 종양은 호르몬-매개되지 않는다. 암의 비제한적 예는 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형/형문근양 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암 (골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 뇌 및 척수 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 배아성 종양, 자궁내막암, 상의모세포종, 상의세포종, 식도암, 종양의 유인 육종 패밀리, 안암, 망막모세포종, 담낭암, 위 (위장) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양 (GIST), 위장 기질 세포 종양, 배세포 종양, 신경교종, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 간세포 (간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양 (내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 버킷 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 림프종, 발렌스트렘 마크로글로불린혈증, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 중피종, 구강암, 만성 골수 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암, 구인두암, 골육종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소 상피암, 난소 배세포 종양, 난소 저 악성 잠재 종양, 췌장암, 유두종증, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간 분화의 송과체 실질 종양,

송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포 (신장) 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 종양의 유잉 육종 패밀리, 육종, 카포시, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연부 조직육종, 편평 세포 암종, 위 (위장) 암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발렌스트룀 마크로글로불린혈증, 윌름스 종양을 포함한다.

[0444] 치료 방법은 암의 위험을 예방하거나 감소할 수 있다. 치료 방법은 대상체에서 암의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발할 수 있다.

[0445] 치료 방법은 타목시펜 저항성 암 또는 종양의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발할 수 있다. 치료 방법은 삼중 음성 유방암의 부분적 또는 완전한 퇴행을 유발할 수 있다.

[0446] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물 예컨대 인간에서 암 또는 종양을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 폐암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 호르몬 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 에스트로겐-감수성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 항-호르몬 치료에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 암은 항-호르몬 치료에 대해 저항성인 에스트로겐-감수성 암 또는 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 항-호르몬 치료에 대해 저항성인 호르몬-감수성 암 또는 호르몬 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 항-호르몬 치료는 타목시펜, 퓌베스트란트, 스테로이드성 아로마타제 억제제 및 비-스테로이드성 아로마타제 억제제로부터 선택되는 적어도 1종의 작용제로의 치료를 포함한다.

[0447] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 항에스트로겐 요법 후 질환 진행을 갖는 폐경후 여성에서 호르몬 수용체 양성 전이성 유방암을 치료하는데 사용된다.

[0448] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 유방 또는 생식관의 호르몬 의존성 양성 또는 악성 질환을 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 양성 또는 악성 질환은 유방암이다.

[0449] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 호르몬 요법에 사용된다.

[0450] 앞서 언급한 것은 하기 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 수 있으며, 실시예는 예시 목적을 위해 제시된 것이고 본 발명의 범주를 제한하는 것을 의도하지 않는다.

[0451] 한 측면에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 뇌, 골 또는 다른 기관으로 전이된 호르몬-관련 암 또는 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 측면의 한 실시양태에서, 호르몬-관련 암은 에스트로겐 매개된다. 또 다른 실시양태에서, 에스트로겐 매개된 암은 유방암, 자궁암, 난소암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 에스트로겐 매개되는 호르몬-관련 암 예를 들어, 유방암, 자궁암, 난소암 또는 자궁내막암을 포함하는 호르몬-관련 암 또는 종양이 뇌, 골 또는 다른 기관으로 전이하는 것을 예방하는데 사용될 수 있다.

#### [0452] 조합 요법

[0453] 한 측면에서, 1종 이상의 본원에 기재된 활성 화합물을 또 다른 활성 화합물과 조합하는 또는 교대로 하는 조합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 숙주 예컨대 인간에서 비정상적 세포 증식 장애의 치료 방법이 제공된다.

[0454] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 제2 활성 화합물은 체크포인트 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 면역조절제이다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 체크포인트 억제제는, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, LAG-3 억제제, TIM-3 억제제 및 T-세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제자 (VISTA) 억제제 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0455] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 수용체에 결합함으로써 PD-1 및 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 이어서 면역 억제를 억제하는 PD-1 억제제이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피달리주맙, AMP-224 (아스트라제네카 및 메드이뮴(MedImmune)), PF-06801591 (화이자(Pfizer)), MEDI0680 (아스트라제네카), PDR001 (노파르티스), REGN2810 (레게네론), SHR-12-1 (장쑤 형뤼 메디슨 컴퍼니(Jiangsu Hengrui Medicine Company) 및 인사이트 코퍼레이션(Incyte Corporation)), TSR-042 (테사로(Tesaro)) 및 PD-

L1/VISTA 억제제 CA-170 (큐리스 인크.(Curis Inc.))으로부터 선택된 PD-1 체크포인트 억제제이다.

- [0456] 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 수용체에 결합함으로써 PD-1 및 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 이어서 면역 억제를 억제하는 PD-L1 억제제이다. PD-L1 억제제는 아벨루맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, KN035 및 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0457] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4에 결합하고, 면역 억제를 억제하는 CTLA-4 체크포인트 억제제이다. CTLA-4 억제제는 이필리무맵, 트레멜리무맵 (아스트라제네카 및 메디슨), AGEN1884 및 AGEN2041 (아제너스(Agenus))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0458] 또 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 LAG-3 체크포인트 억제제이다. LAG-3 체크포인트 억제제의 예는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스킵), GSK2831781 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), IMP321 (프리마 바이오메드(Prima BioMed)), LAG525 (노파르티스) 및 이중 PD-1 및 LAG-3 억제제 MGD013 (마크로제닉스(MacroGenics))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 체크포인트 억제제는 TIM-3 체크포인트 억제제이다. 특정한 TIM-3 억제제는 TSR-022 (테사로)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0459] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 중 하나는 여성 생식기계의 비정상적 조직 예컨대 유방암, 난소암, 신장암, 자궁내막암, 또는 자궁암의 치료를 위한 유효량으로, SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조절제), SERD (선택적 에스트로겐 수용체 하향 조절제), 완전한 에스트로겐 수용체 하향 조절제, 또는 부분적 또는 완전한 에스트로겐 길항제의 또 다른 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 에스트로겐 억제제의 유효량과 조합하여 또는 교대로 투여된다. 부분 항에스트로겐제 예컨대 탈록시펜 및 타목시펜은 자궁 성장의 에스트로겐-유사 자극을 포함한 일부 에스트로겐-유사 효과, 및 또한 일부 경우에 중앙 성장을 실제로 자극하는 유방암 진행 동안의 에스트로겐-유사 작용을 보유한다. 대조적으로, 완전한 항에스트로겐제인 풀베스트란트는 자궁에 대한 에스트로겐-유사 작용이 없으며, 타목시펜-저항성 종양에 효과적이다. 항에스트로겐 화합물의 비제한적 예는 아스트라제네카로 양도된 WO 2014/19176에 제공된다. 항에스트로겐 화합물의 추가의 비제한적 예는 SERM 예컨대 아노르드린, 바제독시펜, 브로파르에스트리올, 클로로트리아니센, 클로미펜 시트레이트, 시클로페닐, 라소폭시펜, 오르멜록시펜, 탈록시펜, 타목시펜, 토레미펜 및 풀베스트란트; 아로마타제 억제제 예컨대 아미노글루테티미드, 테스토라톤, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 파드로졸, 포르메스탄 및 레트로졸; 및 항고나도트로핀 예컨대 류프로렐린, 세트로렐릭스, 알릴에스트레놀, 클로르마디논 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 델마디논 아세테이트, 디드로게스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 노메게스트롤 아세테이트, 노르에티스테론 아세테이트, 프로게스테론 및 스피로노락톤을 포함한다.
- [0460] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물 중 하나는 남성 생식기계의 비정상적 조직 예컨대 전립선암 또는 고환암의 치료를 위한 유효량으로, 선택적 안드로겐 수용체 조절제, 선택적 안드로겐 수용체 하향 조절제 및/또는 분해제, 완전한 안드로겐 수용체 분해제, 또는 부분적 또는 완전한 안드로겐 길항제의 또 다른 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 안드로겐 (예컨대 테스토스테론) 억제제의 유효량과 조합하여 또는 교대로 투여된다. 한 실시양태에서, 전립선암 또는 고환암은 안드로겐-저항성이다. 항안드로겐 화합물의 비제한적 예는 WO 2011/156518 및 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112에 제공된다. 항안드로겐 화합물의 추가의 비제한적 예는 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 시프로테론 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 스피로노락톤, 칸레논, 드로스피레논, 케토코나졸, 토필루타미드, 아비라테론 아세테이트 및 시메티딘을 포함한다.
- [0461] 한 측면에서, 적어도 1종의 추가의 화학요법제와 조합한 본 발명의 화합물의 투여를 포함하는 치료 요법이 제공된다. 본원에 개시된 조합은 비정상적 세포 증식성 장애의 치료에서의 유익하거나, 상가적이거나, 또는 상승작용적 효과를 위해 투여될 수 있다.
- [0462] 구체적 실시양태에서, 치료 요법은 적어도 1종의 키나제 억제제와 조합한 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 적어도 1종의 키나제 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제 또는 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제 또는 그의 조합으로부터 선택된다.
- [0463] 본 발명에 사용될 수 있는 PI3k 억제제는 널리 공지되어 있다. PI3 키나제 억제제의 예는 위트만닌, 데메톡시비리딘, 페리포신, 이텔라리십, 픽틸리십, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, 및 AEZS-136, 두벨리십, GS-9820, GDC-0032 (2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)]-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤조사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117 ((2R)-1-페녹시-2-부타닐 수소 (S)-메틸포스포네이트; 또는 메틸(옥소) {[ (2R)-1-페녹시-2-부타닐]옥시}포스포늄), BYL-719 ((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-

(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘디카르복스아미드), GSK2126458 (2,4-디플루오로-N-(2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드), TGX-221 ((±)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771 (2-메틸-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-6-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 디히드로클로라이드), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모히드록시프로판-1-온), GS-1101 (5-플루오로-3-페닐-2-([S])-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)술폰모일)페닐)-3-메톡시-4 메틸벤즈아미드), BAY80-6946 (2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나즈), AS 252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-히드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온), CZ 24832 (5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-tert-부틸피리딘-3-술폰아미드), 부파를리십 (5-[2,6-디(4-모르폴리닐)-4-피리미디닐]-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딘아민), GDC-0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술폰닐)-1-피페라지닐]메틸]-4-(4-모르폴리닐)티에노[3,2-d]피리미딘), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온 (RG7422로도 공지됨)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(카르복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(히드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모르폴리노-4-옴)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384 (N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디(4-모르폴리닐)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아), LY3023414, BEZ235 (2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판나이트릴), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-디메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)술폰모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), 및 GSK1059615 (5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리덴디온), PX886 ([3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-에닐)아미노]메틸렌]-5-히드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-디메틸-1,4,7-트리옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사히드로인덴노[4,5h]이소크로멘-10-일] 아세테이트 (소놀리십으로도 공지됨))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0464] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PI3K 억제제와 단일 투여 형태로 조합된다.

[0465] 본 발명에 사용하기 위한 BTK 억제제는 널리 공지되어 있다. BTK 억제제의 예는 이브루티닙 (PCI-32765로도 공지됨)(임브루비카(Imbruvica)<sup>TM</sup>)(1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), 디아닐리노피리미딘-기반 억제제 예컨대 AVL-101 및 AVL-291/292 (N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드) (아빌라 테라퓨틱스(Avila Therapeutics) (그 전문이 본원에 포함되는 미국 특허 공개 No 2011/0117073 참조), 다사티닙 ([N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-(6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카르복스아미드], LFM-A13 (알파-시아노-베타-히드록시-베타-메틸-N-(2,5-디브로모페닐) 프로펜아미드), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드], CGI-560 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, CGI-1746 (4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), CNX-774 (4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피롤린아미드), CTA056 (7-벤질-1-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (오노 파마슈티칼스(Ono Pharmaceuticals)), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), QL-47 (1-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[h][1,6]나프티리딘-2(1H)-온), 및 RN486 (6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), 및 BTK 활성을 억제할 수 있는 다른 분자, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Akinleye et al, *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6:59]에 개시된 이들 BTK 억제제를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 BTK 억제제와 단일 투여 형태로 조합된다.

[0466] 본 발명에 사용하기 위한 Syk 억제제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 세르둘라티닙 (4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸술폰닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), 엔토스플레티닙 (6-(1H-인다졸-



6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민), 포스타마티닙 ([6-((5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)메틸 디히드로젠 포스페이트), 포스타마티닙 이나트륨 염 (소듐 6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸 포스페이트), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-디메톡시페닐)-이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일아미노)-니코틴아미드 HCl), R09021 (6-[(1R,2S)-2-아미노-시클로헥실아미노]-4-(5,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-피리다진-3-카르복실산 아마이드), 이마티닙 (글리백; 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-N-(4-메틸-3-{[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)벤즈아미드), 스타우로스포린, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-(p-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복사아미드), PP2 (1-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)-4-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복사아미드), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복사아미드 히드로클로라이드), R112 (3,3'-((5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아잔디일))디페놀), R348 (3-에틸-4-메틸피리딘), R406 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온), YM193306 (문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 7-아자인돌, 피세아타놀, ER-27319 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 화합물 D (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), PRT060318 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 루테올린 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 아피게닌 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 퀘르세틴 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 피세틴 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 미리세틴 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조), 모린 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643] 참조)을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화합하여 Syk 억제제와 단일 투여 형태로 조합된다.

[0467] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 화학요법제는 B-세포 림프종 2 (Bcl-2) 단백질 억제제이다. BCL-2 억제제는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 ABT-199 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]술포닐]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[[4-[[2(R)-4-(디메틸아미노)-1-페닐술포닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]술포닐벤즈아미드), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술포닐)벤즈아미드), GX15-070 (오바토클락스 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄술폰산)), 2-메톡시-안티마이신 A3, YC137 (4-(4,9-디옥소-4,9-디히드로나프토[2,3-d]티아졸-2-일아미노)-페닐 에스테르), 포고신, 에틸 2-아미노-6-브로모-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)-4H-크로멘-3-카르복실레이트, 닐로티닙-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]페닐]-2,3,4-트리히드로ksi-5-[[2-(1-메틸에틸)페닐]메틸]벤즈아미드), 아포고시폴론 (ApoG2), 또는 G3139 (오블리메르센)를 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 1종의 BCL-2 억제제와 단일 투여 형태로 조합된다.

[0468] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 활성 염은 면역요법과 조합될 수 있다. 아래 더욱 상세하게 논의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 화합물을 병에 걸리거나 또는 비정상적으로 증식하는 세포로 지시하는 항체, 방사성 작용제 또는 다른 표적화제에 접합될 수 있다.

[0469] 한 실시양태에서, 추가의 요법은 모노클로날 항체 (MAb)이다. 일부 MAb는 암 세포가 파괴되도록 면역 반응을 자극한다. B 세포에 의해 자연적으로 생산되는 항체와 유사하게, 이들 MAb는 암 세포 표면을 "코팅"하여, 면역계에 의한 그의 파괴를 촉발시킨다. 예를 들어, 베마시주맙은 종양 혈관의 발생을 촉진하는 종양의 미세환경에

서 종양 세포 및 다른 세포에 의해 분비되는 단백질인 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 표적화한다. 베바시주맵과 결합 시에, VEGF는 그의 세포 수용체와 상호작용할 수 없어서, 새로운 혈관의 성장으로 이어지는 신호전달을 막는다. 유사하게, 세톡시맵 및 파니투무맵은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 표적화하고, 트라스투주맵은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER-2)를 표적화한다. 세포 표면 성장 인자 수용체에 결합한 MAb는 표적화된 수용체가 그의 정상적인 성장-촉진 신호를 보내는 것을 막는다. 이들은 또한 종양 세포가 파괴되도록 아포토시스를 촉발하고 면역계를 활성화시킬 수 있다.

[0470]

일부 실시양태에서, 조합물은 다른 화학요법제와 추가로 조합하여 대상체에게 투여될 수 있다. 편리한 경우, 본원에 기재된 조합물은 치료 요법을 단순화하기 위해 또 다른 화학요법제와 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조합물 및 다른 화학요법제는 단일 제제로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 사용은 다른 작용제로의 치료 요법에 조합된다. 이러한 작용제는 타목시펜, 미다졸람, 레트로졸, 보르테조미, 아나스트로졸, 고세렐린, mTOR 억제제, PI3 키나제 억제제, 이중 mTOR-PI3K 억제제, MEK 억제제, RAS 억제제, ALK 억제제, HSP 억제제 (예를 들어, HSP70 및 HSP 90 억제제 또는 그의 조합), BCL-2 억제제, 아포토시스 화합물, MK-2206, GSK690693, 페리포신, (KRX-0401), GDC-0068, 트리시리빈, AZD5363, 호노키올, PF-04691502 및 밀테포신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 AKT 억제제, 니볼루맵, CT-011, MK-3475, BMS936558 및 AMP-514를 포함하나 이에 제한되지는 않는 PD-1 억제제, 또는 P406, 도비티닙, 퀴자르티닙 (AC220), 아무바티닙 (MP-470), 탄두티닙 (MLN518), ENMD-2076 및 KW-2449를 포함하나 이에 제한되지는 않는 FLT-3 억제제, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. mTOR 억제제의 예는 라파마이신 및 그의 유사체, 에베롤리무스 (아피니토르), 템시롤리무스, 리다포롤리무스 (테포롤리무스) 및 시롤리무스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. MEK 억제제의 예는 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일)페닐)아세트아미드, 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복사미드), 피마세르티프/AS703026/MSK1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐)카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아세트아미드-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-숏아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6 카르복사미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸숏파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지안-2-일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복사미드)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. RAS 억제제의 예는 레올리신 및 siG12D LODER를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. ALK 억제제의 예는 크리조티닙, AP26113 및 LDK378을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. HSP 억제제는 겔다나마이신 또는 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG) 및 라디시콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 레트로졸 및/또는 타목시펜과 조합하여 투여된다. 본원에 기재된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 화학요법제는 그의 항신생물성 효과를 위해 세포 주기 활성을 필요로 하지 않는 화학요법제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0471]

한 실시양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 화합물은 이마티닙 메실레이트 (글리벡(Gleevec®)), 다사티닙 (스프라이셀(Sprycel®)), 닐로티닙 (타시그나(Tasigna®)), 보수티닙 (보솔리프(Bosulif®)), 트라스투주맵 (헤르셉틴(Herceptin®)), 페르투주맵 (페르제타(Perjeta™)), 라파티닙 (타이커브(Tykerb®)), 게피티닙 (이레사(Iressa®)), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva®)), 세톡시맵 (에르비투스(Erbitux®)), 파니투무맵 (벡티빅스(Vectibix®)), 반데타닙 (카프렐사(Caprelsa®)), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf®)), 보리노스타트 (졸린자(Zolinza®)), 로미덱스 (이스토닥스(Istodax®)), 백사로텐 (탈그레틴(Targretin®)), 알리트레티노인 (판레틴(Panretin®)), 트레티노인 (베사노이드(Vesanoid®)), 카르필조미 (키프롤리스(Kyprolis™)), 프랄라트렉세이트 (폴로틴(Folotylin®)), 베바시주맵 (아바스틴(Avastin®)), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(Zaltrap®)), 소라페닙 (넥사바르(Nexavar®)), 수니티닙 (수텐트(Sutent®)), 파조파닙 (보트리엔트(Votrient®)), 레고라페닙 (스티바르가(Stivarga®)) 및 카보잔티닙 (코메트릭(Cometriq™))으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는 화학요법제와 조합될 수 있다.

- [0472] 특정 측면에서, 추가의 치료제는 항염증제, 화학요법제, 방사선요법제, 추가의 치료제 또는 면역억제제이다.
- [0473] 적합한 화학요법제는 방사성 분자, 세포독소 또는 세포독성제로도 지칭되며 세포의 생존율에 유해한 임의의 작용제를 포함하는 독소, 및 화학요법 화합물을 함유하는 리포솜 또는 다른 소포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적인 항암 제약 작용제는 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®) 또는 리포솜 빈크리스틴 (마르퀴보 (Marqibo)®), 다우노루비신 (다우노마이신 또는 세루비딘(Cerubidine)®) 또는 독소루비신 (아드리아마이신 (Adriamycin)®), 시타라빈 (시토신 아라비노시드, ara-C, 또는 시토사르(Cytosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파르(Elspar)®) 또는 PEG-L-아스파라기나제 (페가스파르가제 또는 온카스파르(Oncaspar)®), 에토포시드 (VP-16), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-메르캅토피린 (6-MP 또는 푸린톨(Purinethol)®), 메토티렉세이트, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytosan)®), 프레드니손, 텍사메타손 (데카드론), 이마티닙 (글리벡®), 다사티닙 (스프리셀®), 닐로티닙 (타시그나®), 보수티닙 (보슬리프®), 및 포나티닙 (이클루식(Iclusig)™)을 포함한다. 추가의 적합한 화학요법제의 예는 1-데히드로테스토스테론, 5-플루오로우라실, 다카르바진, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 악티노마이신 D, 아드리아마이신, 알킬화제, 알로푸리놀 소듐, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 안트라마이신 (AMC)), 항유사분열제, 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 디아미노 디클로로 백금, 안트라시클린, 항생제, 항대사물, 아스파라기나제, BCG 라이브 (방광내), 베타메타손 인산나트륨 및 베타메타손 아세테이트, 비칼루타미드, 블레오마이신 술페이트, 부술판, 칼슘 류코보린, 칼리케아미신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 로무스틴 (CCNU), 카르무스틴 (BSNU), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 콜키신, 결합형 에스트로겐, 시클로포스파미드, 시클로포스파미드, 시타라빈, 시타라빈, 시토칼라신 B, 시톡산, 다카르바진, 닥티노마이신, 닥티노마이신 (이전에 악티노마이신), 다우노루비신 HCl, 다우노루비신 시트레이트, 테니류킨 디프티록스, 텍사라죽산, 디브로모만니톨, 디히드록시 안트라신 디온, 도세탁셀, 돌라세트론 메실레이트, 독소루비신 HCl, 드로나비놀, 이. 콜라이(*E. coli*) L-아스파라기나제, 에메틴, 에포에틴-α, 에르위니아 (*Erwinia*) L-아스파라기나제, 에스테르화 에스트로겐, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 브로민 화에티딘, 에티닐 에스트라디올, 에티드로네이트, 에토포시드 시트로보롬 인자, 에토포시드 포스페이트, 필그라스티م, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 겐시타빈 HCl, 글루코코르티코이드, 고세렐린 아세테이트, 그라미시딘 D, 그라나세트론 HCl, 히드록시우레아, 이다루비신 HCl, 이포스파미드, 인터페론 α-2b, 이리노테칸 HCl, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔 HCl, 리도카인, 로무스틴, 메이탄시노이드, 메클로레타민 HCl, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란 HCl, 메르캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 메틸테스토스테론, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드 아세테이트, 온단세트론 HCl, 파클리탁셀, 파미드로네이트 이나트륨, 펜토스타틴, 필로카르핀 HCl, 플리카마이신, 카르무스틴 임플란트 포함 폴리페프로산 20, 포르피머 소듐, 프로카인, 프로카르바진 HCl, 프로프라놀롤, 사르그라마스티, 스트렙토조토신, 타목시펜, 탁솔, 테니포시드, 테니포시드, 테스토라톤, 테트라카인, 티오에파 클로람부실, 티오구아닌, 티오에파, 토포테칸 HCl, 토레미펜 시트레이트, 트라스투주맵, 트레티노인, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈 타르트레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0474] 본원에 개시된 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 추가의 치료제는 2-메톡시에스트라디올 또는 2ME2, 피나수네이트, 바탈라닙, 볼로식시맵, 에타라시주맵 (MEDI-522), 실렌기티드, 도비티닙, 피기투무맵, 아타시셉트, 리톡시맵, 알렘투주맵, 알데스류킨, 아틀리주맵, 토실리주맵, 루카투무맵, 다세투주맵, HLL1, huN901-DM1, 아티프리모드, 나탈리주맵, 보르테조미드, 마리조미드, 타네스피마이신, 사퀴나비르 메실레이트, 리토나비르, 넬피나비르 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 마파투무맵, 텍사투무맵, 둘라네르민, 플리티렘신, 탈마피모드, P276-00, 엔자스타우린, 티피파르닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 포말리도미드, 심바스타틴 및 셀레룩시브를 포함할 수 있다.
- [0475] 본 발명의 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 적어도 1종의 면역억제제와 조합될 수 있다. 한 실시양태에서 면역억제제는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄 (Neoral)®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파뮌(Rapamune)®), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 아자티오프린, 캄파트 1H, SIP 수용체 조절제, 예를 들어 핑골리모드 또는 그의 유사체, 항 IL-8 항체, 미코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CellCept)®), OKT3 (오르토클론 OKT3(Orthoclone OKT3)®), 프레드니손, 아트감(ATGAM)®, 티모글로불린(Thymoglobulin)®, 브레퀴나르 소듐, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시시페루구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바(Leflunomide Arav

a)®, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙 (시물렉트(Simulect)®), 다클리주맙 (제나팍스(Zenapax)®), 미조리빈, 메토타렉세이트, 텍사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델(Elidel)®), CTLA4lg, 아바타셉트, 벨라타셉트, LFA3lg, 에타네르셉트 (이뮤엑스사이트(ImmuneXcite)에 의해 엔브렐(Enbrel)®로서 판매됨), 아달리주맙 (휴미라(Humira)®), 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade)®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙 (안테그렌(Antegren)®), 엔리모맙, 가빌리모맙, 골리무맙, 항홍선세포 이뮤노글로불린, 시플리주맙, 알레파셉트, 에팔리주맙, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노틸레이트, 펜부펜, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 아스피린, 및 이부프로펜으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0476] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또 다른 화학요법제와의 치료 전에, 또 다른 화학요법제와의 치료 동안에, 또 다른 화학요법제의 투여 후에, 또는 그의 조합으로 대상체에게 투여된다.

#### [0477] 합성 방법

[0478] 본원에 기재된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 한 비제한적 예에서 개시된 화합물은 반응식을 사용하여 제조될 수 있다.

[0479] 본원에 사용시에 알케닐렌은 달리 나타내지 않는 한 알켄의 시스 및 트랜스 이성질체 둘 다를 포괄할 수 있다. 한 실시양태에서, 이성질체는 시스이다. 바람직한 실시양태에서, 이성질체는 트랜스이다. 한 실시양태에서,  $R_2$ 는  $-C_2-C_6$ 알케닐렌- $COOR_{17}$ 이고, 알켄 기는 시스이다. 바람직한 실시양태에서,  $R_2$ 는  $-C_2-C_6$ 알케닐렌- $COOR_{17}$ 이고, 알켄 기는 트랜스이다.

[0480] 본원에 기재된 화합물의 일부는 키랄 중심을 가질 수 있고, 화합물은 이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 다중 키랄 변수가 본 발명의 화학식에 존재하는 경우, 화학식은 달리 나타내지 않는 한 모든 가능한 부분입체이성질체를 추가로 포괄한다. 예를 들어 2개의 키랄 중심을 갖는 분자에 대해 (R,R), (S,R), (S,S) 및 (R,S). 관련 기술분야의 통상의 기술자는 순수한 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 시스/트랜스 이성질체가 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 광학 활성 물질을 수득하기 위한 방법의 예는 적어도 하기를 포함한다.

[0481] i) 결정의 물리적 분리 - 개별 거울상이성질체의 거시적 결정을 수동으로 분리하는 기술. 이 기술은 별개의 거울상이성질체의 결정이 존재하는 경우에, 즉 물질이 집성체이고 결정이 육안으로 구별되는 경우에 사용될 수 있음;

[0482] ii) 동시 결정화 - 개별 거울상이성질체를 라세미체의 용액으로부터 개별적으로 결정화시키는 기술이며, 후자가 고체 상태의 집성체인 경우에만 가능함;

[0483] iii) 효소적 분해 - 효소를 사용하여 거울상이성질체에 대한 상이한 반응 속도에 의해 라세미체를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기술;

[0484] iv) 효소적 비대칭 합성 - 적어도 1개의 합성 단계가 효소적 반응을 사용하여 목적하는 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 순수한 또는 풍부한 합성 전구체를 수득하는 것인 합성 기술;

[0485] v) 화학적 비대칭 합성 - 키랄 촉매 또는 키랄 보조제를 사용하여 달성될 수 있는, 생성물 내에 비대칭 (즉, 키랄성)을 생성시키는 조건 하에 비키랄 전구체로부터 목적하는 거울상이성질체를 합성하는 합성 기술;

[0486] vi) 부분입체이성질체 분리 - 라세미 화합물을, 개별 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상이성질체적으로 순수한 시약 (키랄 보조제)과 반응시키는 기술. 이어서, 생성된 부분입체이성질체를 이제 보다 구별되는 구조적 차이에 의해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하고, 이후에 키랄 보조제를 제거하여 목적하는 거울상이성질체를 수득함;

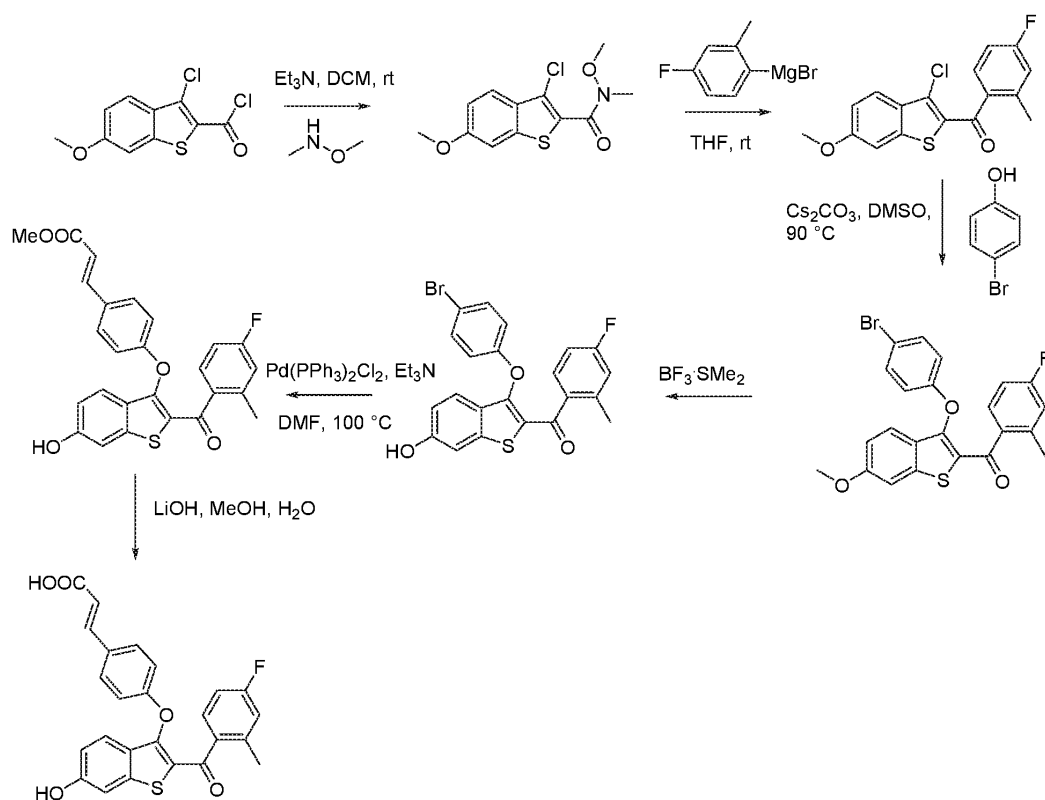
[0487] vii) 1차 및 2차 비대칭 변환 - 라세미체로부터 부분입체이성질체를 평형화시켜 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 용액을 우세하게 생성하거나, 또는 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체를 우선적으로 결정화시켜 결국 원칙적으로 모든 물질이 목적하는 거울상이성질체로부터의 결정질 부분입체이성질체로 전환되도록 평형을 교란하는 기술. 이어서, 목적하는 거울상이성질체를 부분입체이성질체로부터 방출시킴;

[0488] viii) 동역학적 분해 - 이 기술은 동역학적 조건 하에 거울상이성질체와 키랄 비-라세미 시약 또는 촉매의 동등하지 않은 반응 속도에 의한 라세미체의 부분적 또는 완전한 분해 (또는 부분적으로 분해된 화합물의 추가의 분해)의 달성을 지칭함;



- [0489] ix) 비-라세미 전구체로부터의 거울상이성질체특이적 합성 - 목적하는 거울상이성질체를 비-키랄 출발 물질로부터 수득하고, 여기서 입체화학적 완전성은 합성 과정에 걸쳐 손상되지 않거나 또는 단지 최소한으로만 손상되는 합성 기술;
- [0490] x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세미체의 거울상이성질체를 액체 이동상에서 고정상과의 그의 상이한 상호작용에 의해 분리하는 기술 (키랄 HPLC를 통하는 것을 포함). 고정상은 키랄 물질로 만들어질 수 있거나, 또는 이동상은 상이한 상호작용을 일으키는 추가의 키랄 물질을 함유할 수 있음;
- [0491] xi) 키랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체를 휘발시키고 거울상이성질체를 기체 이동상에서 고정된 비-라세미 키랄 흡착제 상을 함유하는 칼럼과의 상이한 상호작용에 의해 분리하는 기술;
- [0492] xii) 키랄 용매를 사용한 추출 - 특정한 키랄 용매 내로의 1종의 거울상이성질체의 우선적 용해에 의해 거울상이성질체를 분리하는 기술;
- [0493] xiii) 키랄 막을 가로지르는 수송 - 라세미체를 막막 장벽과 접촉시켜 배치하는 기술. 장벽은 전형적으로 2종의 혼화성 유체 (1종은 라세미체를 함유함)를 분리시키고, 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력이 막 장벽을 가로지르는 우선적 수송을 야기함. 라세미체의 단지 1종의 거울상이성질체만 통과하도록 하는 막의 비-라세미 키랄 성질의 결과로서 분리가 발생함.
- [0494] xiv) 모의 이동층 크로마토그래피가 한 실시양태에 사용된다. 광범위한 키랄 고정상이 상업적으로 입수가가능하다.

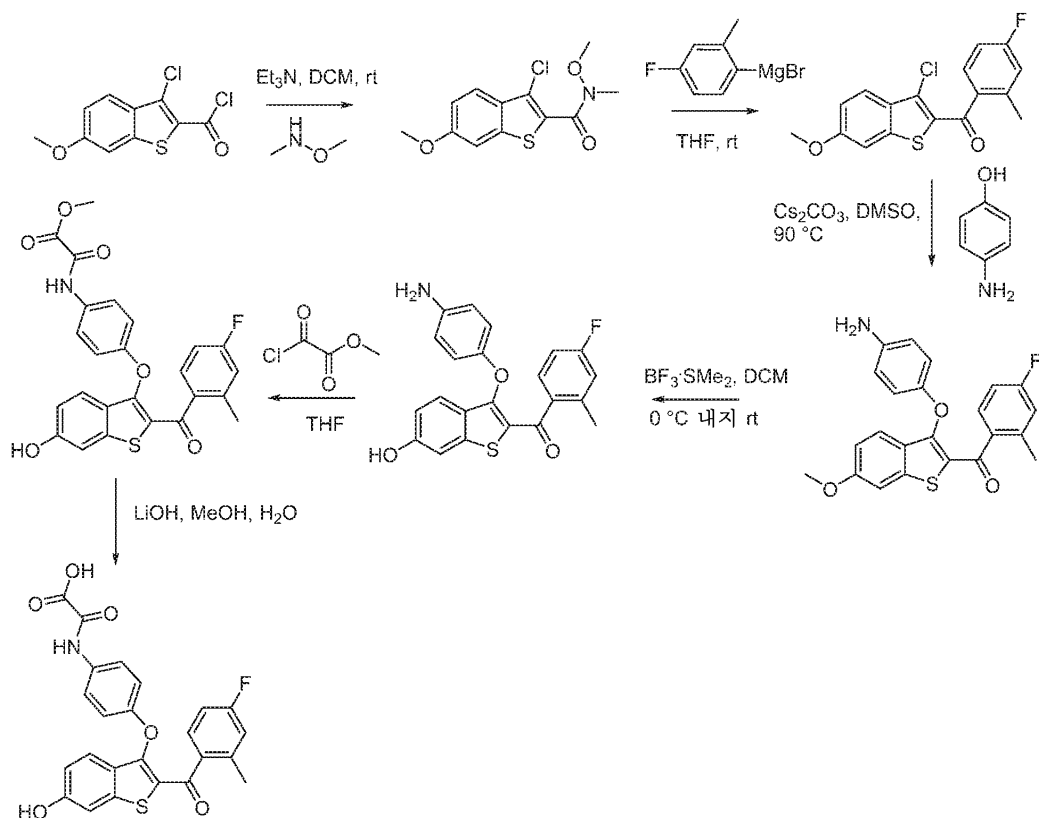
[0495] **일반적 합성 경로 1:**



[0496]

[0497]

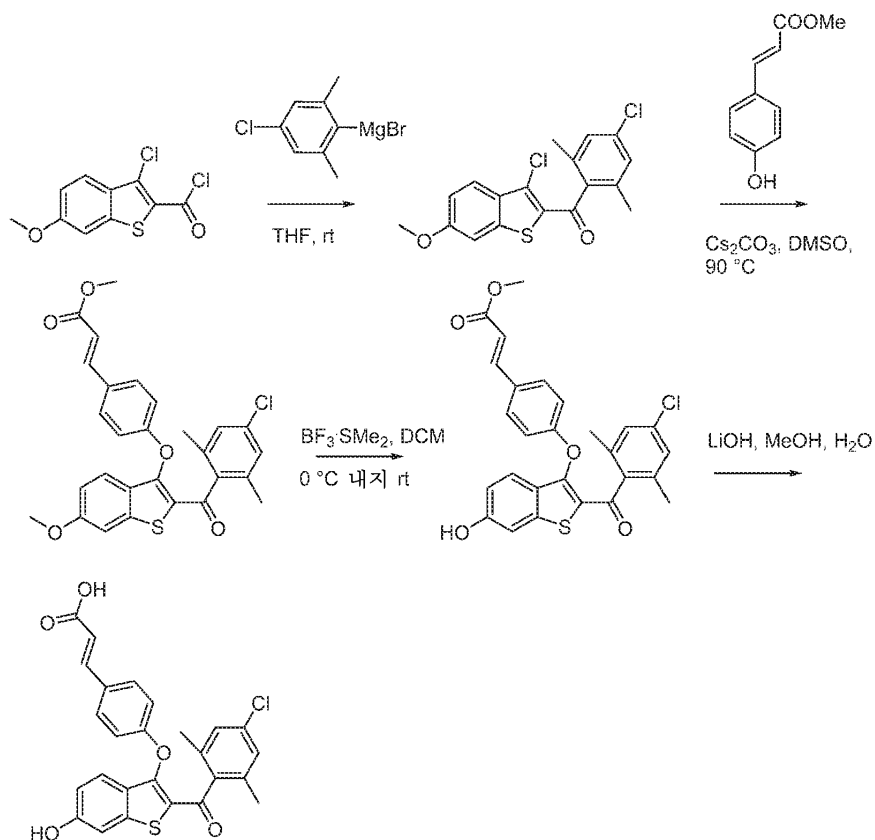
일반적 합성 경로 2:



[0498]

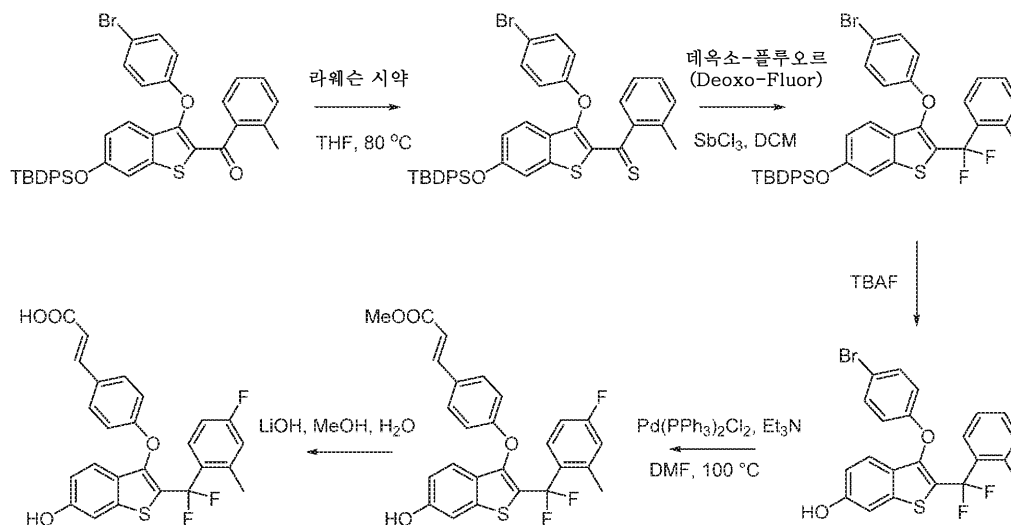
[0499]

일반적 합성 경로 3:



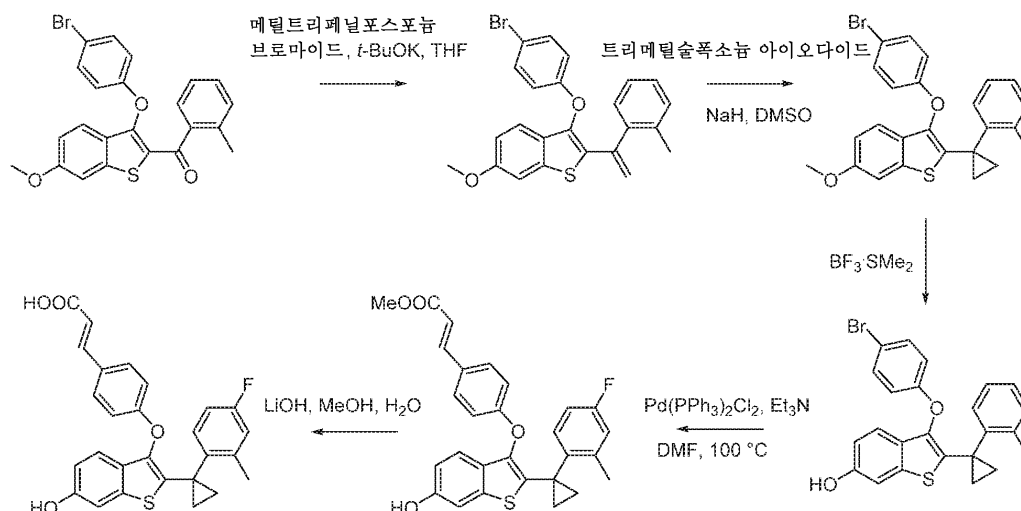
[0500]

[0501] 일반적 합성 경로 4:



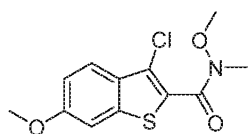
[0502]

[0503] 일반적 합성 경로 5:



[0504]

[0505] 중간체 1: 3-클로로-N,6-디메톡시-N-메틸벤조[b]티오펜-2-카르복사미드



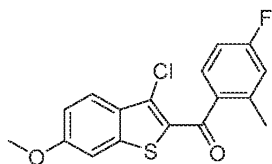
[0506]

[0507] 오븐-건조한 둥근 바닥 플라스크에서, 3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (8.9 g, 34.9 mmol)를 무수 디클로로메탄 50 mL 중에 아르곤 분위기 하에 용해시키고, N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (3.75g, 38.4 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, Et<sub>3</sub>N (17.6g, 174.5 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 TLC가 모든 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 밤새 교반하였다. 반응물을 빙수에 의해 퀀칭하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5% - 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 7.6 g을 백색 고체 (76%)로서 수득하였다.

[0508] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.04, 159.88, 140.35, 130.23,

124.19, 116.09, 104.29, 62.04, 55.87, 33.75.

[0509] **중간체 2: (3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(4-플루오로-2-메틸페닐)메탄론**



[0510]

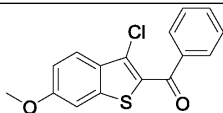
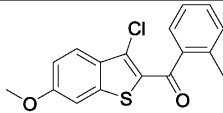
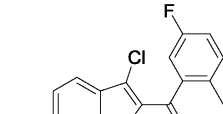
[0511] 아르곤 분위기 하에 THF 중 중간체 (1) (500 mg, 1.75 mmol)의 용액에 (4-플루오로-2-메틸페닐)브로민화마그네슘의 0.5 M 용액 (4 mL, 2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 1 N HCl/빙수로 킨칭하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 1% - 15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 고체 (94%) 550 mg을 수득하였다.

[0512] 하기 중간체는 적절한 그리냐르(Grignard) 시약을 이용하는 유사한 절차에 의해 제조되었다:

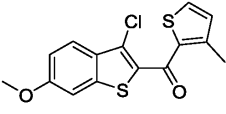
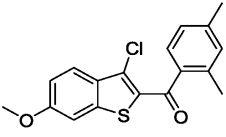
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(4-메톡시페닐)메탄론	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 187.57, 163.95, 160.22, 140.70, 132.50, 132.12, 131.07, 130.63, 124.64, 123.70, 116.54, 113.83, 104.54, 55.91, 55.67.
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2-에틸페닐)메탄론	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 191.07, 160.96, 142.52, 141.85, 139.10, 134.02, 131.67, 130.80, 129.48, 127.86, 125.73,

[0513]



		125.36, 116.86, 104.50, 55.92, 26.38, 15.81.
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.92 - 7.78 (m, 3H), 7.61 (t, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, $J$ = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 188.94, 160.37, 140.96, 138.08, 132.88, 131.76, 131.05, 129.56, 128.34, 124.86, 124.77, 116.59, 104.31, 55.76.
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)( <i>o</i> -톨릴)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.80 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (dd, $J$ = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 191.06, 160.90, 141.81, 139.41, 136.21, 133.86, 131.59, 131.03, 130.72, 127.93, 126.44, 125.77, 125.32, 116.86, 104.45, 55.91, 19.70.
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(5-플루오로-2-메틸페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.81 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 189.59, 161.17, 160.92 (d, $J$ = 245.5 Hz), 142.07, 140.77 (d, $J$ = 6.3 Hz),

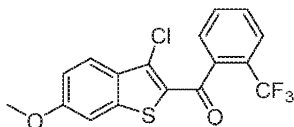
[0514]

		133.30, 132.55 (d, $J = 7.4$ Hz), 131.64 (d, $J = 3.5$ Hz), 131.58, 127.03, 125.48, 117.45 (d, $J = 21.0$ Hz), 117.06, 114.61 (d, $J = 23.0$ Hz), 104.52, 55.95, 18.84.
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(3-메틸티오펜-2-일)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 181.18, 160.26, 146.19, 140.41, 135.96, 132.23, 132.15, 131.81, 130.83, 124.63, 124.02, 116.64, 104.52, 55.89, 16.40.
	(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2,4-디메틸페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

[0515]

[0516]

중간체 3: (3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2-(트리플루오로메틸)페닐)메타논



[0517]

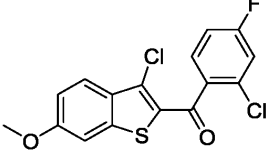
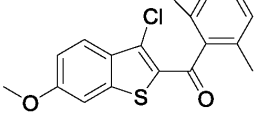
[0518]

아르곤 분위기 하에 THF 중 3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (1.04 g, 4 mmol)의 용액에 (2-(트리플루오로메틸)페닐)브로민화마그네슘의 새로이 제조된 용액 (5 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 1 N HCl/빙수로 킨칭하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 1% - 15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 고체 (19%) 350 mg을 수득하였다.

[0519]

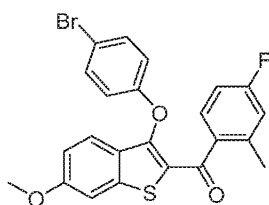
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J = 9.0, 1.9$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.86, 161.27, 142.29, 138.58 (q,  $J = 2.1$  Hz), 133.23, 131.99, 131.49, 130.20, 127.88, 127.75, 127.69 (q,  $J = 32.3$  Hz), 126.89 (q,  $J = 4.5$  Hz), 125.49, 123.70 (q,  $J = 274.0$  Hz), 117.07, 104.41, 55.91.  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -58.46.

[0520] 하기 중간체는 적절한 그리냐르 시약을 이용하는 유사한 절차에 의해 제조되었다:

	<p>(2-클로로-4-플루오로페닐)(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.76 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 1H), 7.43 (dd, <math>J = 8.5, 5.9</math> Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 186.58, 163.57 (d, <math>J = 253.9</math> Hz), 161.19, 142.19, 135.45 (d, <math>J = 3.7</math> Hz), 133.24, 132.81 (d, <math>J = 10.6</math> Hz), 131.39, 130.35 (d, <math>J = 9.4</math> Hz), 127.28, 125.42, 117.63 (d, <math>J = 24.9</math> Hz), 117.03, 114.63 (d, <math>J = 21.6</math> Hz), 104.40, 55.87.</p>
	<p>(3-클로로-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2,6-디메틸페닐)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.79 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 192.58, 161.14, 142.18, 140.22, 134.18, 131.75, 129.31, 127.84, 126.81, 125.55, 116.91, 104.53, 55.91, 19.31.</p>

[0521]

[0522] 화합물 I-4: (3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(4-플루오로-2-메틸페닐)메타논

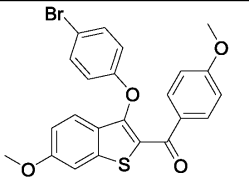
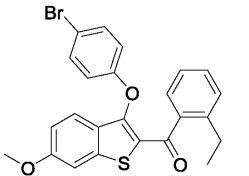


[0523]

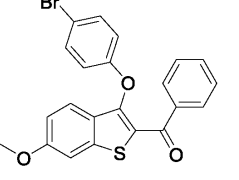
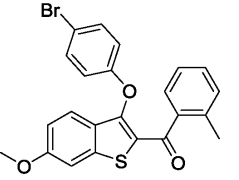
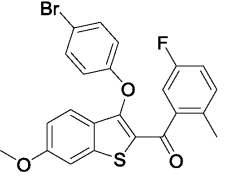
[0524]  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.52g, 4.67 mmol)을 5 mL DMF 중의 중간체 2 (520 mg, 1.56 mmol) 및 4-브로모페놀의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 로 올리고, 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수로 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 1% - 15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 490 mg 백색 고체 (67%)을 수득하였다.

[0525]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.96 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.40 - 6.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.34, 163.72 (d,  $J = 250.2$  Hz), 161.07, 157.45, 148.25, 142.21, 139.63 (d,  $J = 8.6$  Hz), 135.29 (d,  $J = 3.1$  Hz), 132.38, 130.24 (d,  $J = 9.2$  Hz), 126.82, 127.48, 124.57, 117.45 (d,  $J = 21.4$  Hz), 116.74, 116.55, 115.09, 112.19 (d,  $J = 21.7$  Hz), 105.19, 55.89, 19.53 (d,  $J = 1.3$  Hz).

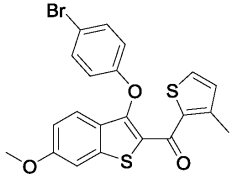
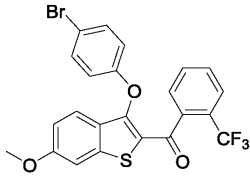
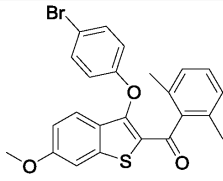
[0526] 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 이용하는 유사한 절차에 의해 제조되었다:

	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(4-메톡시페닐)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.76 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, <math>J</math> = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, <math>J</math> = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, <math>J</math> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 2H), 6.54 (d, <math>J</math> = 9.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 187.33, 163.49, 160.43, 157.45, 146.58, 141.29, 132.47, 131.84, 130.92, 126.71, 125.99, 124.18, 117.46, 116.23, 115.05, 113.43, 105.08, 55.87, 55.64.</p>
	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2-에틸페닐)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.39 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.07 (t, <math>J</math> = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, <math>J</math> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (q, <math>J</math> = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, <math>J</math> = 7.6 Hz, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 190.68, 160.98, 157.30, 148.30, 142.19, 142.15, 138.95, 132.27, 130.35, 128.91, 128.06, 127.55, 126.90, 125.21, 124.66, 116.93, 116.46, 114.91, 105.22, 55.89, 26.21, 15.62.</p>

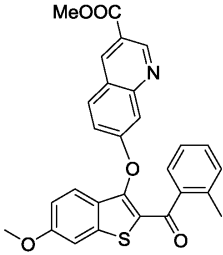
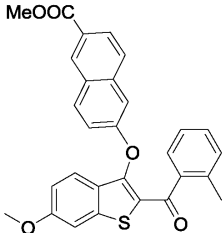
[0527]

	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(페닐)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (t, <math>J = 7.7</math> Hz, 2H), 7.28 (d, <math>J = 2.1</math> Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, <math>J = 8.9, 2.2</math> Hz, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 188.95, 160.72, 157.40, 147.59, 141.76, 138.49, 132.47, 132.40, 129.02, 128.09, 126.72, 125.92, 124.44, 117.33, 116.40, 115.07, 105.10, 55.88.</p>
	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(<i>o</i>-톨릴)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.42 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd, <math>J = 8.9, 2.2</math> Hz, 1H), 6.37 - 6.26 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 190.66, 160.99, 157.45, 148.38, 142.20, 139.30, 135.92, 132.27, 130.63, 130.28, 127.74, 127.63, 126.92, 125.25, 124.60, 116.86, 116.48, 114.92, 105.20, 55.89, 19.36.</p>
	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(5-플루오로-2-메틸페닐)메타논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.41 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.28 (d, <math>J = 2.1</math> Hz, 1H), 7.19 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 2H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.38 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 189.11, 161.19, 160.60 (d, <math>J = 245.3</math> Hz), 157.28, 148.76, 142.47, 140.60 (d, <math>J = 6.3</math> Hz), 132.42, 132.06 (d, <math>J = 7.4</math> Hz), 131.36 (d, <math>J = 3.5</math> Hz),</p>

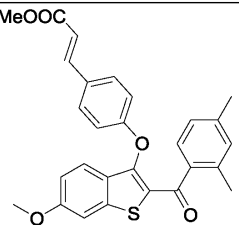
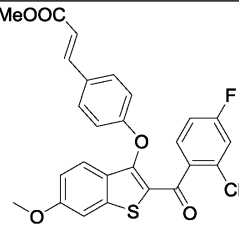
[0528]

		127.15, 126.70, 124.75, 116.90 (d, $J$ = 20.9 Hz), 116.76, 116.64, 115.15, 114.34 (d, $J$ = 23.0 Hz), 105.22, 55.90, 18.56.
	(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(3-메틸티오펜-2-일)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.52 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.99 (dd, $J$ = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, DMSO) $\delta$ 181.10, 160.50, 157.62, 147.31, 145.02, 140.99, 135.76, 132.50, 131.63, 130.84, 126.58, 125.44, 124.19, 117.62, 116.31, 115.25, 104.96, 55.87, 15.94.
	(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2-(트리플루오로메틸)페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.59 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (dd, $J$ = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).
	(3-(4-브로모페녹시)-6-메톡시벤조[b]티오펜-2-일)(2,6-디메틸페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.34 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, $J$ = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 6.34 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 192.08,

[0529]

		160.94, 156.72, 148.28, 142.22, 140.16, 133.71, 131.95, 128.73, 128.49, 127.35, 126.59, 124.67, 116.52, 116.40, 114.74, 105.22, 55.75, 19.18.
	메틸 7-((6-메톡시-2-(2-메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)퀴놀린-3-카르복실레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.29 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.64 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 3H), 6.83 (dd, $J$ = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 190.40, 165.93, 161.07, 160.98, 150.88, 150.81, 147.66, 142.34, 139.30, 138.37, 135.65, 130.48, 130.41, 130.14, 128.07, 127.33, 126.64, 125.14, 124.40, 122.83, 121.83, 118.87, 116.73, 111.31, 105.15, 55.89, 52.53, 19.22.
	메틸 6-((6-메톡시-2-(2-메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)-2-나프토에이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.48 (s, 1H), 7.96 (dd, $J$ = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.77 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, $J$ = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 190.43, 167.05, 160.88,

[0530]

		158.00, 148.20, 142.08, 139.06, 136.21, 135.72, 131.02, 130.70, 130.36, 130.05, 128.52, 127.67, 127.47, 127.05, 126.85, 126.09, 126.02, 125.04, 124.43, 117.70, 116.38, 109.49, 105.09, 55.69, 52.11, 19.06.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((2,4-디메틸벤조일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.57 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (t, $J$ = 8.9 Hz, 3H), 6.96 (dd, $J$ = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 6.47 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 190.48, 167.65, 160.87, 160.01, 147.81, 144.09, 141.92, 140.64, 136.30, 136.22, 131.40, 129.33, 128.91, 128.29, 127.79, 127.05, 125.79, 124.43, 116.48, 116.43, 115.58, 105.11, 55.87, 51.79, 21.47, 19.38.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((2-클로로-4-플루오로벤조일)-6-메톡시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.58 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, $J$ = 8.8 Hz, 3H), 7.20 (dd, $J$ = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, $J$ = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (td, $J$ = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 186.10, 167.53,

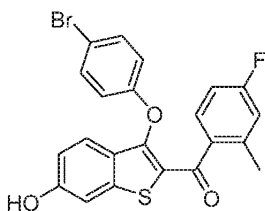
[0531]

		163.16 (d, $J$ = 253.1 Hz), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, $J$ = 3.7 Hz), 132.49 (d, $J$ = 10.6 Hz), 129.79 (d, $J$ = 9.3 Hz), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, $J$ = 24.9 Hz), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, $J$ = 21.6 Hz), 105.22, 55.91, 51.82.
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[0532]



[0533] 화합물 I-5: (3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)(4-플루오로-2-메틸페닐)메타논



[0534]

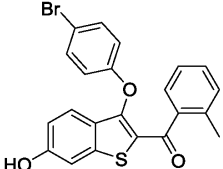
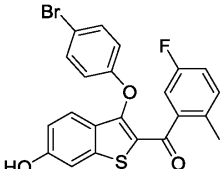
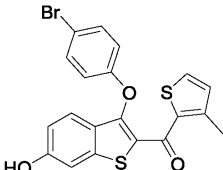
[0535] 화합물 I-4 (480 mg, 1 mmol)를 실온에서 무수 디클로로메탄 10 mL 중에 용해시키고,  $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (1.2 mL, 5 mmol)를 이 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 TLC에 의해 모니터링하면서 출발 물질이 소모될 때까지 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ /빙수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5%-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 390 mg을 백색 분말 (85%)로서 수득하였다.

[0536]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.38 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 6.90 (dd,  $J$  = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.46 - 6.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

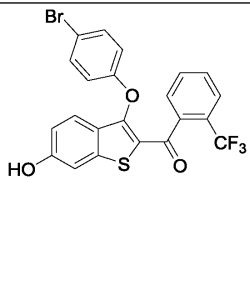
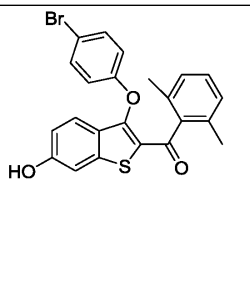
[0537] 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 이용하는 유사한 절차에 의해 제조되었다:

	(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)(4-히드록시페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 아세톤) $\delta$ 7.71 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (dd, $J$ = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H).
	(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)(2-에틸페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 아세톤) $\delta$ 9.25 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.19 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J$ = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.44 (m, 2H), 2.49 (q, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 190.58, 159.88, 158.26, 149.03, 142.77, 142.50, 140.15, 133.10, 130.97, 129.63, 128.13, 128.05, 126.79, 126.01, 125.59, 118.04, 117.20, 115.18, 108.98, 26.72, 15.95.
	(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)(페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.62 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.91 (dd, $J$ = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H). $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, MeOD) $\delta$ 190.76, 160.50, 158.77, 149.54, 143.24, 139.95, 133.47, 133.38, 129.69, 129.14, 126.80, 125.81, 125.53, 118.42, 117.39, 115.88, 108.74.

[0538]

	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일) (o-톨릴)메탄논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 7.36 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 7.09 (t, <math>J</math> = 7.4 Hz, 2H), 6.89 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.32 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 192.45, 160.86, 158.79, 150.45, 143.73, 140.77, 136.58, 133.33, 131.53, 131.27, 128.38, 127.60, 126.95, 126.34, 125.74, 117.99, 117.49, 115.77, 108.88, 19.29.</p>
	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일) (5-플루오로-2-메틸페닐)메탄논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, 아세톤) <math>\delta</math> 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, <math>J</math> = 9.0 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, <math>J</math> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.54 (d, <math>J</math> = 9.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (101 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 189.08, 161.39 (d, <math>J</math> = 243.4 Hz), 160.11, 158.23, 149.48, 143.09, 142.07 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz), 133.24, 132.96 (d, <math>J</math> = 7.6 Hz), 131.83 (d, <math>J</math> = 3.4 Hz), 127.43, 126.60, 125.72, 117.91, 117.34, 117.29 (d, <math>J</math> = 21.3 Hz), 115.39, 114.60 (d, <math>J</math> = 23.2 Hz), 109.04, 18.45.</p>
	<p>(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일) (3-메틸티오펜-2-일) 메탄논</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, 아세톤-<math>\text{d}_6</math>) <math>\delta</math> 9.19 (s, 1H), 7.65 (d, <math>J</math> = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <math>J</math> = 4.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, 아세톤-<math>\text{d}_6</math>) <math>\delta</math> 181.07, 159.40,</p>

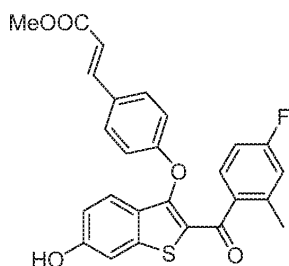
[0539]

		158.68, 147.89, 144.79, 141.57, 136.57, 133.26, 132.38, 131.63, 126.53, 125.63, 124.95, 118.55, 117.13, 115.47, 108.74, 15.70.
	(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)(2-(트리플루오로메틸)페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.58 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.80 (dd, $J$ = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H).
	(3-(4-브로모페녹시)-6-히드록시벤조[b]티오펜-2-일)(2,6-디메틸페닐)메타논	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 아세톤) $\delta$ 9.29 (s, 1H), 7.43 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, $J$ = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 6.46 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, 아세톤) $\delta$ 191.96, 159.98, 157.87, 149.06, 142.90, 141.45, 134.37, 132.90, 129.46, 128.64, 128.13, 126.65, 125.75, 117.72, 117.26, 115.12, 109.12, 19.29.

[0540]

[0541]

화합물 I-6: 메틸 (E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트



[0542]

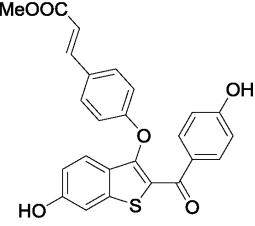
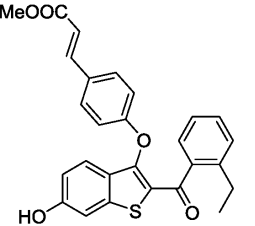
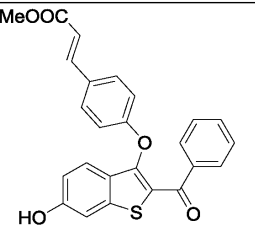
[0543]

밀봉된 튜브에서, 화합물 I-5 (200 mg, 0.46 mmol), 메틸 아크릴레이트 (240mg, 2.76 mmol), 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 을 DMF (2 ml) 및 트리에틸아민 (235 mg, 2.3 mmol) 중에 현탁시켰다. 반응물을 110℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5%-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 170 mg을 백색 분말 (85%)로서 수득하였다.

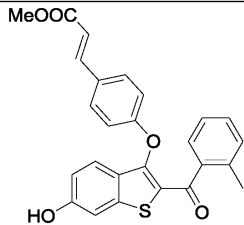
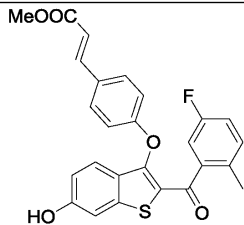
[0544]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m,  $J$  = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.52 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.37 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  191.09, 169.17, 164.95 (d,  $J$  = 248.7 Hz), 161.19, 160.91, 150.13, 145.22, 143.71, 140.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz), 136.86 (d,  $J$  = 3.0 Hz), 131.11 (d,  $J$  = 9.2 Hz), 130.77, 130.47, 127.59, 126.92, 125.70, 118.13 (d,  $J$  = 21.8 Hz), 117.55, 117.48, 116.47, 113.11 (d,  $J$  = 21.9 Hz), 108.89, 52.09, 19.41.

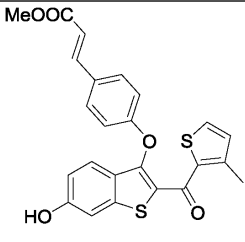
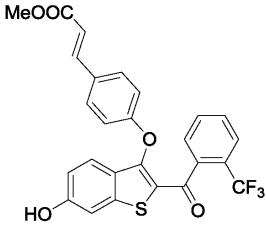
[0545] 하기 화합물은 적절한 출발 물질을 이용하는 유사한 절차에 의해 제조되었다:

	<p>메틸 (<i>E</i>)-3-(4-((6- 히드록시-2-(4- 히드록시벤조일)벤 조[b]티오펜-3- 일)옥시)페닐)아크 릴레이트</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 7.61 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, <math>J</math> = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).</p>
	<p>메틸 (<i>E</i>)-3-(4-((2-(2- 에틸벤조일)-6- 히드록시벤조[b]티 오펜-3- 일)옥시)페닐)아크 릴레이트</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 7.57 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 6H), 7.14 (d, <math>J</math> = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, <math>J</math> = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (d, <math>J</math> = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (q, <math>J</math> = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (t, <math>J</math> = 7.6 Hz, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (101 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 192.46, 169.17, 161.00, 160.81, 150.20, 145.31, 143.66, 142.87, 140.35, 131.30, 130.70, 130.29, 129.89, 128.29, 127.97, 126.89, 126.30, 125.79, 117.47, 117.31, 116.67, 108.90, 52.09, 27.10, 15.96.</p>
	<p>메틸 (<i>E</i>)-3-(4-((2- 벤조일-6- 히드록시벤조[b]티 오펜-3- 일)옥시)페닐)아크</p>	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 10.39 (s, 1H), 7.65 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 4H), 6.93 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, <math>J</math> = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, <math>J</math> = 16.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). <math>^{13}\text{C}</math> NMR (101 MHz, DMSO) <math>\delta</math></p>

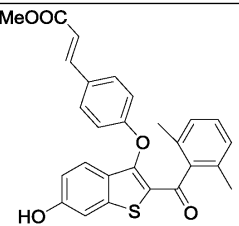
[0546]

	릴레이트	187.95, 166.69, 159.08, 158.90, 147.19, 143.62, 141.00, 138.11, 132.27, 130.10, 128.67, 128.32, 128.03, 124.63, 124.32, 124.29, 116.55, 116.51, 115.66, 108.03, 51.37.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((6-히드록시-2-(2-메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.56 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.6 Hz, 3H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.88 (dd, $J$ = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.46 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, MeOD) $\delta$ 192.43, 169.18, 161.17, 160.84, 150.28, 145.31, 143.69, 140.72, 136.56, 131.51, 131.25, 130.70, 130.31, 128.36, 127.69, 126.95, 126.32, 125.73, 117.49, 117.33, 116.58, 108.90, 52.09, 19.31.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((2-(5-플루오로-2-메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.55 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.26 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, $J$ = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (d, $J$ = 16.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, MeOD) $\delta$ 190.64, 169.15, 161.89 (d, $J$ = 244.5 Hz), 161.01, 160.96, 150.54, 145.21, 143.94, 142.19 (d, $J$ = 6.4 Hz), 133.17 (d, $J$ = 7.5 Hz), 132.14 (d, $J$ =

[0547]

		3.4 Hz), 130.80, 130.47, 127.31, 126.75, 125.87, 117.62 (d, $J = 21.3$ Hz), 117.60, 117.45, 116.49, 114.83 (d, $J = 23.3$ Hz), 108.94, 52.09, 18.49.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((6-히드록시-2-(3-메틸티오펜-2-카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, MeOD) $\delta$ 182.78, 169.15, 161.50, 160.27, 148.90, 145.52, 145.28, 142.40, 136.89, 132.55, 132.19, 130.85, 130.50, 126.82, 125.53, 125.13, 117.39, 117.09, 108.64, 52.09, 15.67.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((6-히드록시-2-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz, MeOD) $\delta$ 188.88, 169.00, 160.87, 160.11, 150.85, 145.06, 143.97, 139.62 (q, $J = 1.9$ Hz), 132.62, 130.84, 130.65, 130.39, 128.51, 127.81 (q, $J = 32.0$ Hz), 127.29, 127.26 (q, $J = 4.5$ Hz), 126.13, 126.02, 125.02 (q, $J = 273.4$ Hz), 117.48, 117.42, 116.64, 109.01,

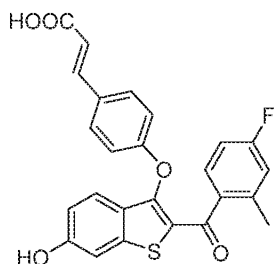
[0548]

		52.10. <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, MeOD) δ -57.84.
	메틸 ( <i>E</i> )-3-(4-((2,6-디메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴레이트	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 3H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 6H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 194.05, 169.17, 160.99, 160.62, 150.45, 145.33, 143.89, 141.52, 134.80, 130.57, 130.30, 129.92, 128.47, 126.75, 125.99, 117.57, 117.27, 116.42, 109.04, 52.10, 19.34.

[0549]

[0550] 실시예 1: 대표적인 화합물의 합성 절차

[0551] (E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 (화합물 1)



[0552]

[0553] 메탄올 (2 ml) 중 화합물 I-6 (75 mg, 0.16 mmol)의 용액에 10% LiOH 용액 (2 ml)을 적가하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하고, TLC가 출발 물질의 소모를 나타내면, 반응물을 1 N HCl/빙수로 킨칭하였다. 10 분 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, C18 크로마토그래피 (물 중 5%-60% 에틸 메탄올)에 의해 정제하여 71 mg을 백색 분말 (99%)로서 수득하였다.

[0554] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, *J* = 253.1 Hz), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, *J* = 3.7 Hz), 132.49 (d, *J* = 10.6 Hz), 129.79 (d, *J* = 9.3 Hz), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, *J* = 24.9 Hz), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, *J* = 21.6 Hz), 105.22, 55.91, 51.82.

[0555] 화합물 2-8 및 11-22를 적절한 출발 물질을 이용하여 화합물 1의 합성과 유사한 절차를 통해 제조하였다. 이들 화합물에 대한 특징화는 아래에 표 1에서 보여진다.

[0556] 화합물 9: 5-((6-히드록시-2-(2-메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)-2-나프토산

[0557] 화합물 4 (100 mg, 0.21 mmol)를 무수 디클로로메탄 3 mL 중에 실온에서 아르곤 분위기 하에 용해시켰다. 용액을 빙수조를 사용하여 냉각시키고, BF<sub>3</sub> · SMe<sub>2</sub> (1 ml, 4.2 mmol)를 적가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 용액을 35°C로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 TLC에 의해 모니터링하면서 출발 물질이 소모될 때까지 교반하고, 이어서 포화 NaHCO<sub>3</sub>/빙수로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유

기 추출물을 합하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 중 5%-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 37 mg 백색 분말 (38%)을 수득하였다.

[0558]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  192.50, 169.84, 160.87, 159.24, 150.50, 143.78, 140.65, 137.54, 136.54, 132.21, 131.70, 131.42, 131.18, 130.09, 128.34, 128.08, 127.69, 127.38, 127.05, 126.27, 125.78, 118.69, 117.51, 110.58, 108.92, 19.19. ESI-HRMS ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 계산치: 455.0953; 실측치, 455.0939.

[0559] **화합물 10: 8-((6-히드록시-2-(2-메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)퀴놀린-3-카르복실산**

[0560] 화합물 24를 화합물 9의 합성 절차에 따라 제조하여 33 mg (57%)을 수득하였다.

[0561]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 6.81 (m, 5H), 1.97 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD, TFA 증기)  $\delta$  192.08, 165.75, 162.47, 161.00, 151.79, 151.11, 149.43, 143.78, 140.53, 140.32, 136.47, 132.26, 131.43, 131.32, 128.29, 127.90, 126.64, 126.32, 125.56, 124.53, 119.98, 117.75, 110.96, 108.96, 19.21. ESI-HRMS ( $m/z$  포함):  $[\text{M} + \text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ 에 대한 계산치: 456.0906; 실측치, 456.0893.

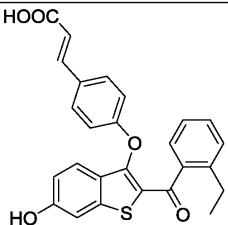


[0562]

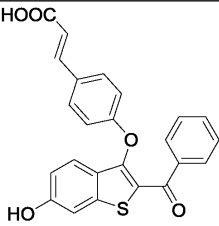
표 1. 화합물 1 - 24의 특징화 및 생물학적 데이터

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
1		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, <i>J</i> = 253.1 Hz), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz), 132.49 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz), 129.79 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, <i>J</i> = 24.9 Hz), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz), 105.22, 55.91, 51.82.	1.0 +/- 0.05	0.4 +/- 0.07
2		<i>(E)</i> -3-(4-((6-히드록시-2-(4-히드록시벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61	3.9 +/- 0.06 (54% Emax)	억제 없음

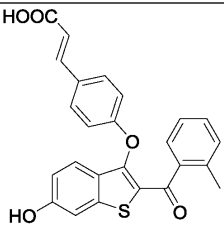
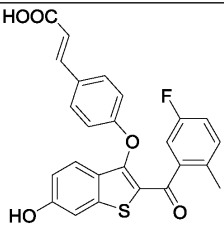
[0563]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) $\delta$ 189.36, 170.39, 163.61, 161.20, 160.04, 148.16, 145.39, 142.57, 132.95, 130.77, 130.74, 130.42, 126.91, 125.84, 125.15, 118.03, 117.20, 117.05, 115.87, 108.68. 24		
3		( <i>E</i> )-3-(4-((2-(2-에틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.47 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). <sup>13</sup> C NMR (101 MHz, MeOD)	1.2 +/- 0.04	0.9 +/- 0.04

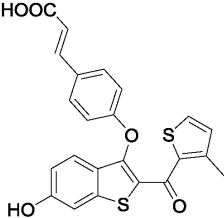
[0564]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		$\delta$ 192.52, 170.42, 160.94, 160.82, 150.26, 145.35, 143.68, 142.88, 140.37, 131.31, 130.64, 130.43, 129.91, 128.29, 127.98, 126.92, 126.31, 125.81, 118.08, 117.47, 116.67, 108.91, 27.10, 15.95.		
4		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-벤조일-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 190.76, 170.39, 161.08, 160.51, 149.38, 145.33, 143.23, 139.90, 133.38, 130.77, 130.47, 129.70, 129.13, 126.82, 125.95, 125.55, 118.13, 117.38, 116.96, 108.75</p>	13 +/- 0.08	2.2 +/- 0.1

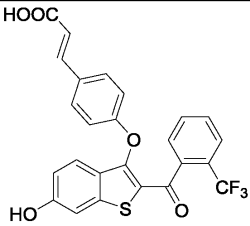
[0565]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
5		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-히드록시-2-(2-메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.0 Hz, 3H), 7.28 - 7.2 (m, 3H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 192.43, 170.39, 161.05, 160.78, 150.29, 145.35, 143.66, 140.66, 136.53, 131.49, 131.22, 130.61, 130.37, 128.35, 127.64, 126.93, 126.29, 125.73, 118.02, 117.47, 116.54, 108.90, 19.32.</p>	1.3 +/- .06	0.9 +/- .09
6		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(5-플루오로-2-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H),</p>	4.7 +/- 0.04	0.7 +/- 0.3

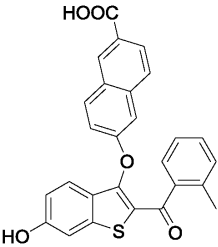
[0566]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		6.89 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) $\delta$ 190.69, 170.37, 161.92 (d, $J = 244.8$ Hz), 161.03, 160.90, 150.60, 145.27, 143.95, 142.21 (d, $J = 6.5$ Hz), 133.18 (d, $J = 7.5$ Hz), 132.15 (d, $J = 3.4$ Hz), 130.74, 130.62, 127.31, 126.78, 125.88, 118.21, 117.63 (d, $J = 21.3$ Hz), 117.59, 116.48, 114.82 (d, $J = 23.3$ Hz), 108.93, 18.48.		
7		( <i>E</i> )-3-(4-((6-히드록시-2-(3-메틸티오펜-2-카르보닐)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD)	12.5 +/- 0.01	2.8 +/- 0.16

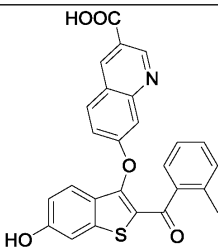
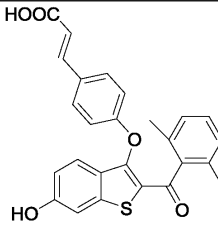
[0567]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		$\delta$ 182.84, 170.46, 161.42, 160.27, 148.95, 145.51, 145.27, 142.41, 136.91, 132.55, 132.20, 130.78, 130.65, 126.84, 125.52, 125.14, 118.24, 117.38, 117.08, 108.63, 15.66.		
8		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-히드록시-2-(2-(트리플루오로메틸)벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤) <math>\delta</math> 7.69 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤) <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 187.60, 167.78, 160.17, 159.68, 149.95, 144.51, 143.23, 139.58, 132.63, 130.73, 130.49, 130.33, 128.38, 127.45, 127.24 (q, <i>J</i> = 31.9 Hz), 127.11 (q, <i>J</i> = 4.6 Hz), 126.14, 125.91, 124.85 (q, <i>J</i> = 273.3 Hz), 118.10, 117.32,</p>	2.7 +/- 0.11 (61% Emax)	1.2 +/- 0.08 (65% Emax)

[0568]

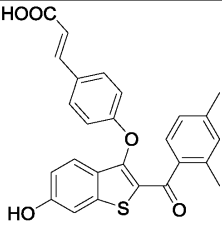
화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		116.51, 109.12.		
9		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 192.50, 169.84, 160.87, 159.24, 150.50, 143.78, 140.65, 137.54, 136.54, 132.21, 131.70, 131.42, 131.18, 130.09, 128.34, 128.08, 127.69, 127.38, 127.05, 126.27, 125.78, 118.69, 117.51, 110.58, 108.92, 19.19. ESI-HRMS (m/z): [M + H] <sup>+</sup> C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S에 대한 계산치: 455.0953; 실측치, 455.0939.	4.8 +/- 0.06	2.4 +/- 0.12

[0569]

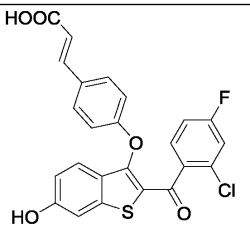
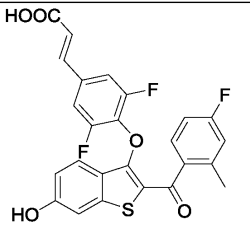
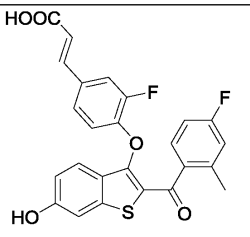
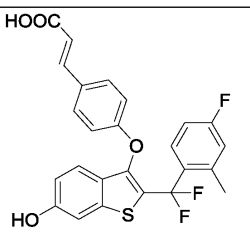
화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
10		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 7.04 - 6.81 (m, 5H), 1.97 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD, TFA 증기 포함) δ 192.08, 165.75, 162.47, 161.00, 151.79, 151.11, 149.43, 143.78, 140.53, 140.32, 136.47, 132.26, 131.43, 131.32, 128.29, 127.90, 126.64, 126.32, 125.56, 124.53, 119.98, 117.75, 110.96, 108.96, 19.21. ESI-HRMS ( <i>m/z</i> ): [M + H] <sup>+</sup> C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S에 대한 계산치: 456.0906; 실측치, 456.0893	32.3 +/- 0.19 (52% Emax)	억제 없음
11		<i>(E)</i> -3-(4-((2-(2,6-디메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 3H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD)	0.5 +/- 0.04	0.1 +/- 0.07

[0570]

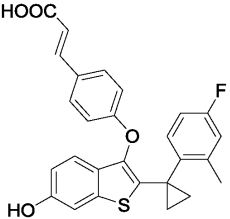
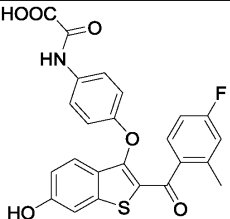


화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		$\delta$ 194.06, 170.40, 160.93, 160.50, 150.47, 145.38, 143.86, 141.47, 134.76, 130.48, 130.35, 129.90, 128.44, 126.74, 125.99, 117.97, 117.55, 116.38, 109.04, 19.35.		
12		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,4-디메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤) <math>\delta</math> 7.58 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤) <math>\delta</math> 190.44, 167.80, 160.72, 159.80, 148.66, 144.67, 142.52, 141.14, 137.47, 136.47, 131.96, 130.35, 130.01, 128.72, 127.86, 126.99, 126.55, 125.39, 117.81, 117.15, 116.34, 108.90, 21.31, 19.33.</p>	0.4 +/- 0.04	0.1 +/- 0.08

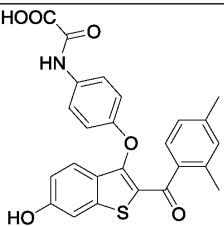
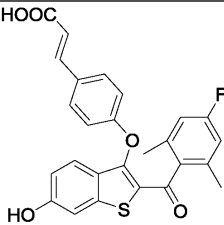
[0571]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
13		(E)-3-(4-((2-(2-클로로-4-플루오로벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 LC-MS M/Z (M-H) <sup>+</sup> : 467.9	2.2 +/- 0.12	0.4 +/- 0.13
14		(E)-3-(3,5-디플루오로-4-((2-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 LC-MS M/Z (M-H) <sup>+</sup> : 483.4	>10	>10
15		(E)-3-(3-플루오로-4-((2-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 LC-MS M/Z (M-H) <sup>+</sup> : 465.4	<10	<10
16		(E)-3-(4-((2-(2-(2,4-디플루오로(4-플루오로-2-메틸페닐)메틸)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산 LC-MS M/Z (M-H) <sup>+</sup> : 469.5	<100	<100

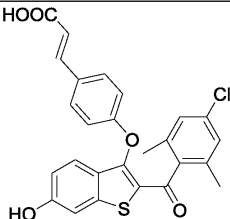
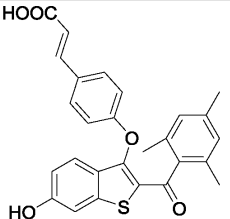
[0572]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
17		<p>(E)-3-(4-((2-(1-(4-플루오로-2-메틸페닐)시클로프로필)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아크릴산</p> <p>LC-MS M/Z (M-H)<sup>+</sup>: 459.5</p>	<100	<100
18		<p>2-((4-((2-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아미노)-2-옥소아세트산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 3H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 191.26, 164.87 (d, J = 248.6 Hz), 160.76, 156.78, 150.82, 143.70, 140.40 (d, J = 8.6 Hz), 136.90, 136.87, 133.35, 131.10 (d, J = 9.1 Hz), 127.30, 127.03, 125.84, 123.09, 118.11 (d, J = 21.7 Hz), 117.38, 116.16, 113.05 (d, J = 21.9 Hz), 108.85, 19.46.</p>	1.7 +/- 0.07 (64% Emax)	억제 없음

[0573]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
19		<p>2-((4-((2-(2,4-디메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아미노)-2-옥소아세트산</p> <p>LC-MS M/Z (M-H)<sup>+</sup>: 460.1</p>	>10	억제 없음
20		<p>(E)-3-(4-((2-(4-플루오로-2,6-디메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐)아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-<i>d</i>6) δ 7.60 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-<i>d</i>6) δ 191.13, 167.89, 163.21 (d, <i>J</i> = 244.9 Hz), 160.08, 149.15, 144.65, 142.99, 137.66, 137.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 130.34, 130.13, 128.63, 126.65, 125.79, 117.89, 117.34, 115.99, 114.64 (d, <i>J</i> = 21.5 Hz), 109.12, 19.34, 19.32.</p>	0.4 +/- 0.03	<0.1

[0574]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
21		<p>(E)-3-(4-((2-(4-클로로-2,6-디메틸벤조일)-6-히드록시벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세톤-<i>d</i>6) δ 7.60 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H).</p> <p><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 아세톤-<i>d</i>6) δ 190.91, 167.77, 160.17, 160.00, 149.30, 144.62, 143.07, 139.99, 136.85, 134.53, 130.26, 130.17, 128.40, 127.88, 126.67, 125.82, 117.94, 117.38, 115.91, 109.13, 19.12.</p>	0.3 +/- 0.04	<0.1
22		<p>(E)-3-(4-((6-히드록시-2-(2,4,6-트리메틸벤조일)벤조[b]티오펜-3-일)옥시)페닐) 아크릴산</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.86</p>	0.5 +/- 0.03	<0.1

[0575]

화합물 #	구조	명칭/물리적 데이터	MCF- 7:5C IC <sub>50</sub> (nM)	MCF- 7WS8 IC <sub>50</sub> (nM)
		<p>(dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 194.48, 160.95, 160.62, 150.30, 145.28, 143.76, 139.89, 138.64, 134.74, 130.39, 130.27, 129.13, 128.72, 126.95, 125.91, 118.20, 117.55, 116.26, 109.00, 21.13, 19.30.</p>		

[0576]

[0577] **검정:**

[0578] **MCF7:WS8의 세포 생존율 및 MCF7:5C의 세포 생존율 (타목시펜 저항성)**

[0579] 세포의 DNA 함량은 형광 DNA 정량화 키트 (cat. 번호 170-2480; 바이오-래드 래버러토리스(Bio-Rad Laboratories), 캘리포니아주 허큘레스)를 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 결정하였다. 간략하게, 웰당 5000개 세포를 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 화합물의 지시된 농도로의 처리를 각 웰에서 동시에 시작하였다. 4일째 또는 6일째에 MCF7:WS8 또는 MCF7:5C 각각에 대해, 플레이트의 세포를 용해시키고, -80℃에서 동결시켰다. 각 웰에서 총 DNA를 측정하기 위해, 플레이트를 실온으로 가온시키고, 웨스트(Hoechst) 염료로 인큐베이션하고, 잘 혼합하였다. 형광을 시너지 H4 하이브리드(Synergy H4 Hybrid) 다중-모드 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 각각의 분석을 위해, 6개의 반복 웰을 사용하고, 적어도 3회의 독립적 실험을 수행하였다.

[0580] **3D 구상체의 세포 생존율**

[0581] 구상체를 코닝(Corning)® 96-웰 투명 흑색 등근 바닥 초저부착 구상체 마이크로플레이트에 웰당 1000개 세포의 농도로 플레이팅하고, 48시간 동안 처리 없이 성장하도록 하였다. 100 µL 배지를 각 웰로부터 제거하고, 100 µL 2X 농도의 처리물을 첨가하였다. 이 절차를 12일 동안 매 2-3일마다 반복하였다. 분석은 플레이팅 후 15 일째에 수행하였다. 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 3D 세포 생존율 검정 프로토콜을 사용하여 구상체의 성장 억제율을 결정하였다. 플레이트 및 시약을 30분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 이 시간 동안, 구상체를 100 µL 배지를 제거하고 PBS로 교체함으로써 2회 PBS로 세척하였다. 이어서, 각 웰로부터 100 µL를 제거하고, 100 µL 셀타이터-글로® 3D 시약으로 대체하고, 구상체를 피펫팅에 의해 파괴하였다. 플레이트를 5분 동안 진탕기에 둔 후, 25분 동안 암실에서 평형화시켰다. 이어서, 각 웰로부터의 125 µL를 백색 96-웰 플레이트로 옮긴 후, 발광을 기록하였다.

[0582] **웨스턴 블롯:**

[0583] 배양된 세포의 전-세포 추출물을 배양 플레이트로부터 긁어낸 후 프로테아제 및 포스파타제 억제제 각테일 (1:50, 둘다 시그마-알드리치로부터 제공됨)을 포함하는 용해 완충제 (200 mmol/L 트리스, 1% 트리톤 X-100, 5 mmol/L EDTA) 중에 제조하였다. 단백질 농도를 브래드포트(Bradford) 방법 (바이오-래드)을 사용하여 측정하였다. 단백질을 변성화 조건 하에 분리하고, 습윤 이동 시스템 (바이오-래드)을 사용하여 니트로셀룰로스 막 (바이오-래드) 상에서 블롯팅하였다. 블롯의 이미지를 슈퍼시그널 웨스트 두라 루미놀(SuperSignal West Dura luminol) 용액 (썸모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))을 사용한 인큐베이션 후에 바이오-래드 케미독(ChemiDoc) 시스템 상에서 획득하였다.

[0584] 상기의 결과는 도 1-4 및 표 2에 나타내었다.

[0585] **표 2. 세포-내 웨스턴 블롯 실험으로부터의 ER 하향조절의 IC<sub>50</sub>**




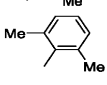
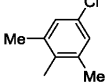
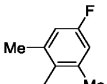
화합물	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>1</b>	0.7
<b>3</b>	1.2
<b>4</b>	5.0
<b>5</b>	1.1
<b>6</b>	1.1
<b>7</b>	4.6

[0586]

[0587] 본 발명의 화합물의 선택을 추가로 그의 에스트로겐 수용체 분해, 에스트로겐 수용체 결합 효능 및 3D 구상체 성장의 억제에 의해 특징화하였다.

[0588] **표 3. ER $\alpha$  분해, E<sub>2</sub> 신호전달의 길항작용, ER $\alpha$  상대 결합 친화도, 및 3D 구상체에 배양된 ER<sup>+</sup> 세포의 성장의**

억제

화합물	R <sub>1</sub>	ER $\alpha$ ICW EC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	ERE 루시페라제 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>b</sup>	MCF-7:ws8 3D 구상체의 % 성장 (비히클과 비교) <sup>c</sup>	ER $\alpha$ 결합 <i>Ki</i> (nM) <sup>d</sup>	RBA % (E <sub>2</sub> 와 비교) <sup>e</sup>
<b>GDN-0810</b>		0.8 ± 0.07	11.1 ± 0.14	15 ± 3.00	0.37 ± 0.1	53.4 ± 15.0
<b>5</b>		1.1 ± 0.05	16.7 ± 0.07	12 ± 0.02	1.29 ± 0.4	15.5 ± 4.2
<b>1</b>		0.71 ± 0.05	8.8 ± 0.11	3.3 ± 0.01	0.65 ± 0.2	30.6 ± 8.7
<b>12</b>		0.92 ± 0.05	4.5 ± 0.07	12 ± 0.01	0.50 ± 0.1	40.3 ± 4.8
<b>11</b>		0.65 ± 0.06	4.2 ± 0.05	14 ± 1.00	2.0 ± 0.2	9.8 ± 0.7
<b>21</b>		0.07 ± 0.13	2.4 ± 0.10	1.3 ± 0.01	0.57 ± 0.1	34.8 ± 6.2
<b>20</b>		0.24 ± 0.16	3.1 ± 0.07	2.1 ± 0.01	0.73 ± 0.2	27.5 ± 7.0

[0589]

[0590]

<sup>a</sup>세포-내 웨스턴 (ICW)을 사용하여 10개 농도에서 측정된 ER 분해의 유도에 대한 효력. <sup>b</sup>ERE-루시페라제 리포터의 길항작용의 효력. <sup>c</sup>DMSO 비히클 대조군에 대한 % 성장으로서 표현되는 SERD 처리 (100 nM) 후의 구상체 성장 억제. 데이터는 평균 및 s.e.m.을 나타냄. <sup>d</sup>식:  $Ki = (Kd[\text{에스트라디올}]/RBA) \times 100$ 에 의해 계산된 결합 친화도, 여기서 에스트라디올에 대한 *Kd*는 0.2 nM임. <sup>e</sup>IC<sub>50</sub> 에스트라디올/IC<sub>50</sub> 화합물 x 100 (RBA, 에스트라디올 = 100%)으로서 표현되는 방사성리간드 변위 검정에 의해 측정되는 상대 결합 친화도 (RBA) 값.

[0591]

마우스 PK 및 동물 데이터

[0592]

0.5시간 및 4시간 (0.5% CMC 현탁액 중 100 mg/kg p.o.)에서의 화합물 1, 5, 11, 12, 20 및 21의 혈장 농도를 측정하여 내분비-저항성 ER+ 유방암의 이소성 이종이식편 마우스 모델에서의 연구를 위한 BT-SERD를 선택하였다 (표 4). 화합물 20 및 21의 경구 생체이용률을 다중 시점에서의 혈장 농도를 측정함으로써 추가로 연구하였다. MCF-7:TAM1 이종이식편 모델을 치료 전 5.5주 동안 발생시키도록 하고, 0.325 cm<sup>2</sup>의 평균 종양 면적을 갖는 6개 치료군으로 무작위화하였다. 타목시펜 (100 mg/kg)은 효과가 전적으로 없었으며, 이는 타목시펜에 대한 이러한 종양발생 TR 유방암 세포주의 예상되는 저항성을 증명한다. 문헌에서 이전에 사용된 100 mg/kg의 용량에서의 GDN-0810은 치료 후 23일째에 21%만큼 종양 크기의 퇴행을 유발하였다. 화합물 12 (100 mg/kg) 또한 GDN-0810과 유사한 종양 퇴행을 유발한 반면 (20일째에 종양 면적 26.7% 감소), 화합물 21은 100 mg/kg의 용량에서 종양 퇴행에서의 최고 효능 (49% 감소)을 나타내었다. 퇴행은 화합물 21에 대해 용량-의존성이었고: 30 mg/kg에서 평균 종양 면적이 27% 감소하였다. 누드 마우스의 유방 지방 패드로의 종양발생 세포의 주사는 개별적 종양 반응의 평가를 가능하게 하는 별개의 유방 종양을 생성하며, 이는 다시 SERD 화합물 21의 효능을 입증한다. 체중 감소는 동물 연구의 과정 동안 관찰되지 않았다.

[0593] 표 4. 경구 투여 후 벤조티오펜 유사체의 혈장 농도

화합물/시간	1 (nM)	11 (nM)	12 (nM)	5 (nM)	21 (nM)	20 (nM)
0.5 h	1238	1006	3874	5575	10183	9723
4 h	145	0.5	432	47	858	164

[0594]

[0595] <sup>a</sup> 모든 화합물은 9:0.5:0.5:90의 물 중 PEG400/PVP/TW80/CMC 중 100 mg/kg으로 경구 위관영양에 의해 투여됨. 데이터는 0.5 h 및 4 h에서의 3마리 마우스의 평균 혈장 농도임.

[0596] 동물 실험

[0597] MCF-7: Tam1 종양을 4-6 주령 난소절제된 무흉선 누드 마우스 (하를란 래보러토리즈(Harlan Laboratories))에서 성장시키고, E2를 이전에 기재한 바와 같이 견갑골 사이에 피하로 이식된 실라스틱 캡슐 (1.0 cm)을 통해 투여하였다. 화합물을 3.5 주 동안 0.5% CMC: PEG-400: 트윈(Tween)-80: PVP (90: 9: 05: 0.5) 용액의 제제 중 매일 100 mg/kg 또는 30 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 종양 단면적을 매주 버니어 캘리퍼스를 사용하여 측정하고, 식 (길이/2) x (폭/2) x  $\pi$ 를 사용하여 계산하였다. 평균 종양 면적을 시간 (주 단위)에 대해 플롯팅하여 종양 성장을 모니터링하였다.

[0598] 세포주 및 배양 조건

[0599] MCF-7:WS8은 이전에 기재하였던 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 10% FBS가 보충된 RPMI-1640 배지를 함유하는 페놀 레드에서 유지된 호르몬-의존성 인간 유방암 세포 클론이다. MCF-7:5C 세포를 이전에 기재한 바와 같이 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 10% 목탄-텍스트란 처리된 태아 소 혈청이 보충된 RPMI 1640 배지 무함유 페놀 레드에서 유지하였다. MCF-7:5C 세포는 AI 저항성 세포로서 역할을 했고, 장기간 에스트로겐 박탈에 의해 MCF-7:WS8 세포로부터 발생되었다.

[0600] 세포 성장 검정

[0601] 세포를 각각의 실험 전 2일 동안 페놀 레드-무함유 배지에서 성장시켰다. 실험일에, 세포를 5000개 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트에 시딩하고, 0.1% (v/v) DMSO, 1nM E<sub>2</sub>, 또는 페놀 레드 무함유 배지에서 제조된 화합물로 처리하였다. 모든 화합물을 DMSO에 용해시키고, 최종 1:1000 희석물이 되도록 배지에 첨가하였다. DNA 함량을 5일째 (WS8) 또는 6일째 (5C)에 퀵스트 33258 염료에 의해 결정하였다. 형광 신호를 시너지 H4 (바이오텍 (BioTek))에 의해 판독하였다.

[0602] 세포-내 웨스턴 분석

[0603] MCF-7:WS8 세포를 2일간 스트리핑한 배지에 유지하고, 2.0 x 10<sup>4</sup> 개 세포/웰을 48시간 동안 투명 바닥 96-웰 흑색 플레이트에서 플레이팅한 후, 24시간 동안 화합물을 첨가하였다. 고정, ESR1 (sc-8002)의 검출 및 분석을 세포-내 웨스턴™ 검정 키트 및 LI-COR 오디세이(ODYSSEY) 적외선 영상화 시스템을 사용하여 LI-COR 제조업체의 프로토콜에 따라 수행하였다. 데이터를 셀태그(CellTag) 700 스테인에 대해 정규화하였다.

[0604] 3D-구상체 성장 검정

[0605] 구상체를 코닝® 96-웰 흑색 투명 둥근 바닥 초저부착 구상체 마이크로플레이트에 1000 세포/웰로 플레이팅하고, 24시간 동안 처리 없이 성장시켰다. 이어서, 구상체를 각 웰로부터 100  $\mu$ L 배지의 제거 후에 2X 처리 배지로 처리하였다. 처리를 14일 동안 매 2-3일마다 반복하였다. 셀타이터-글로® 3D 세포 생존을 검정 프로토콜을 사용하여 구상체의 성장 억제를 결정하였다. 15일째에, 구상체 플레이트 및 시약 (셀타이터-글로® 3D 시약)을 30분 동안 실온이 되도록 하였다. 이 시간 동안, 구상체를 100  $\mu$ L 배지를 제거하고 PBS로 교체함으로써 PBS로 세척하였다. 이어서, 각 웰로부터 100  $\mu$ L를 제거하고, 100  $\mu$ L 시약으로 대체하고, 구상체를 피펫팅에 의해 파괴하였다. 플레이트를 이어서 5분 동안 진탕기에 둔 후, 25분 동안 암실에서 평형화시켰다. 이어서, 각 웰로부터의 125  $\mu$ L를 백색 96-웰 플레이트로 옮긴 후, 백그라운드 판독을 위해 빈 웰을 사용하여 발광을 기록하였다.

[0606] 결합 친화도 연구



[0607] 이전에 보고된 바와 같이, 결합 친화도를 또한 트레이서로서 2 nM [ $^3$ H]에스트라디올 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 매사추세츠주 월섬) 및 전장 정제된 인간 ER $\alpha$  (팬 베라(Pan Vera)/인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스 배드)를 사용하여 경쟁적 방사측정 결합 검정에 의해 측정하였다. RBA 값을 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:  $IC_{50}$  에스트라디올/ $IC_{50}$  화합물 x 100

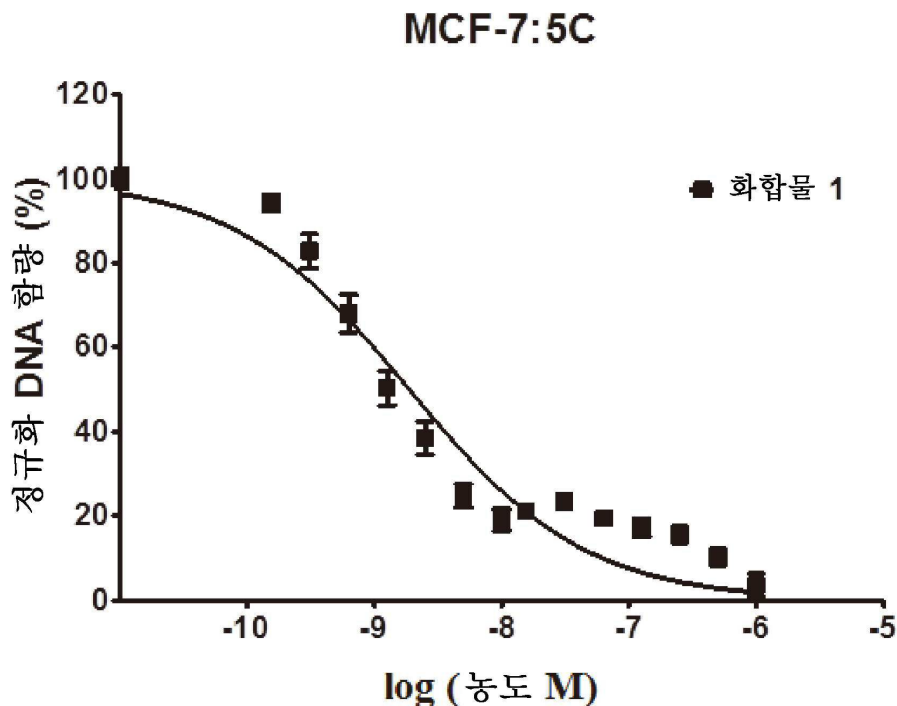
[0608] MCF-7 세포 내 에스트로겐 반응 요소 (ERE) 루시페라제 검정.

[0609] MCF-7:WS8 세포를 처리 전 3일간 스트리핑한 배지에 유지하였다. 세포를 96-웰 플레이트에서  $2 \times 10^4$ 개 세포/웰의 밀도로 플레이트팅하고, 플레이트당 반딧불이 루시페라제의 상류에 크세노푸스 라에비스(*Xenopus laevis*) 비텔로제닌 A2 ERE의 3개의 카피를 함유하는 pERE-루시페라제 플라스미드 5  $\mu$ g 및 레닐라 루시페라제를 코딩하는 cDNA를 함유하는 pRL-TK 플라스미드 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨) 0.5  $\mu$ g으로 공동-형질감염시켰다. 형질감염을 제조업체의 설명서에 따라 Opti-MEM 배지 중 리포팩타민 2000 형질감염 시약 (인비트로젠(Invitrogen))을 사용하여 6시간 동안 수행하였다. 세포를 6시간 후에 시험 화합물로 처리하고, 루시페라제 활성을 시너지 H4 (바이오 텍)를 사용하는 이중 루시페라제 검정 시스템 (프로메가)을 사용하여 처리의 18시간 후에 측정하였다.

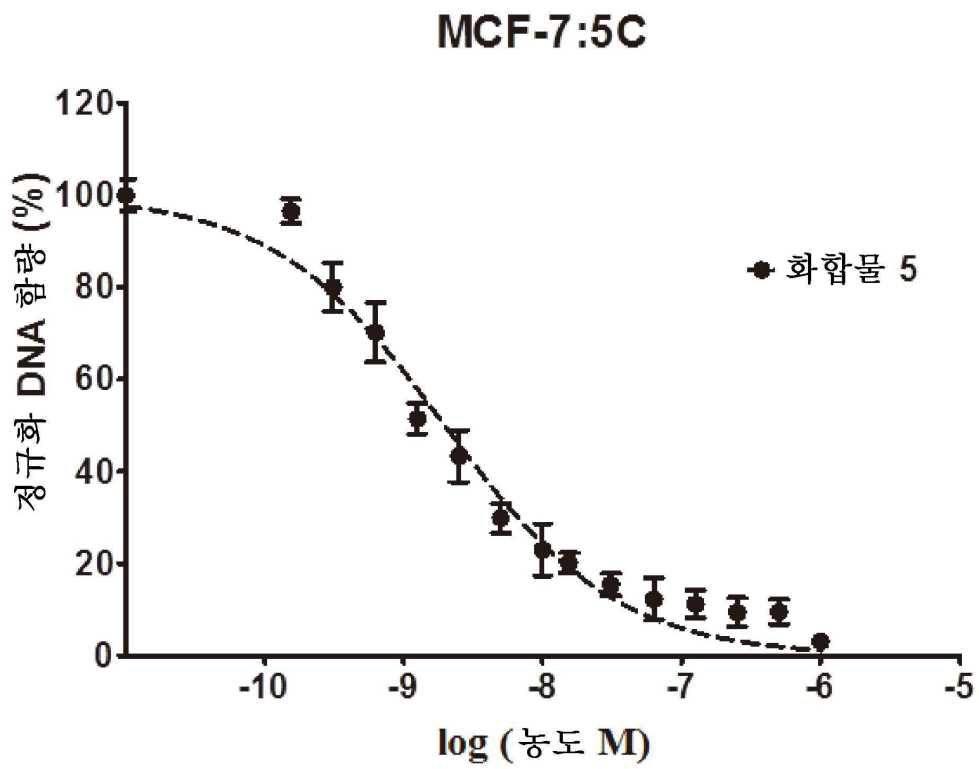
[0610] 본 명세서는 본 발명의 실시양태와 관련하여 기재되었다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기의 청구범위에 기재된 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 것을 인식할 것이다. 단지 특정 대표적인 물질, 방법, 및 이들 물질 및 방법의 측면만이 구체적으로 기재되어 있으나, 다른 물질 및 방법, 및 물질 및 방법의 다양한 특색의 조합은 마치 구체적으로 인용된 바와 같이, 첨부된 청구범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 명세서는 제한적 관점보다는 예시적 관점으로 고려되어야 하며, 이러한 모든 변형은 본 발명의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

## 도면

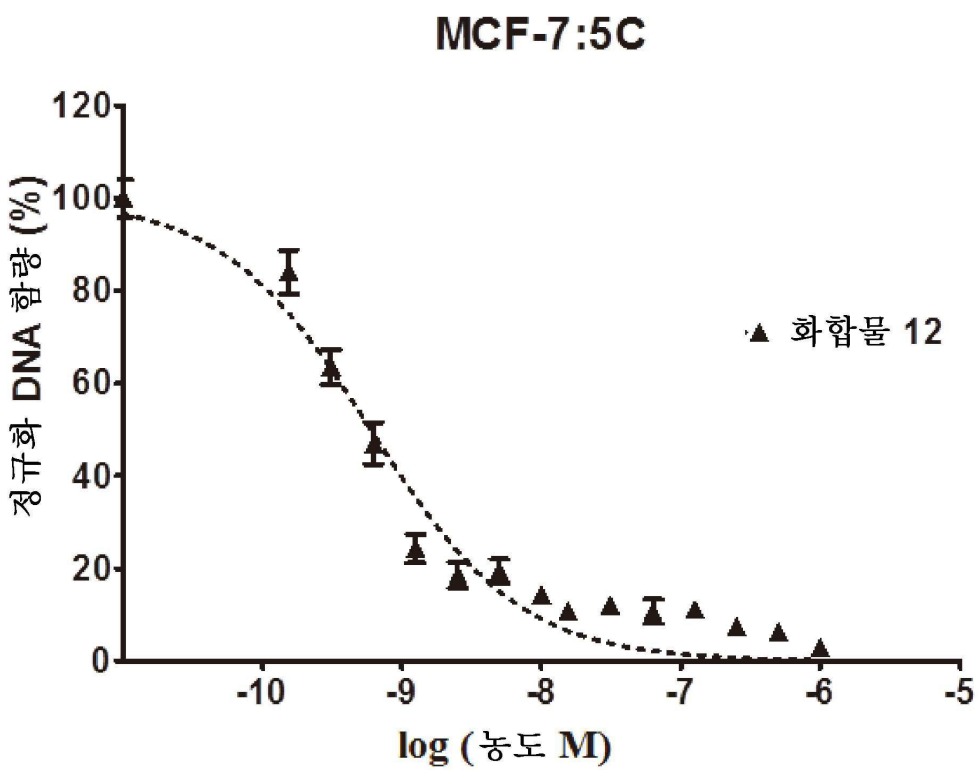
### 도면1a



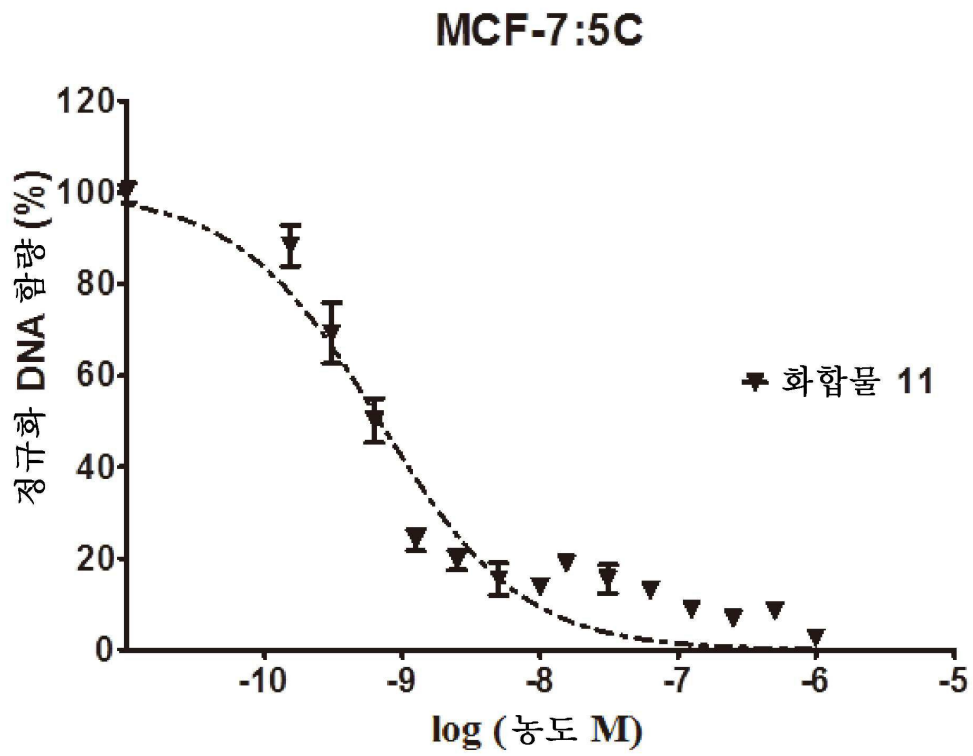
도면1b



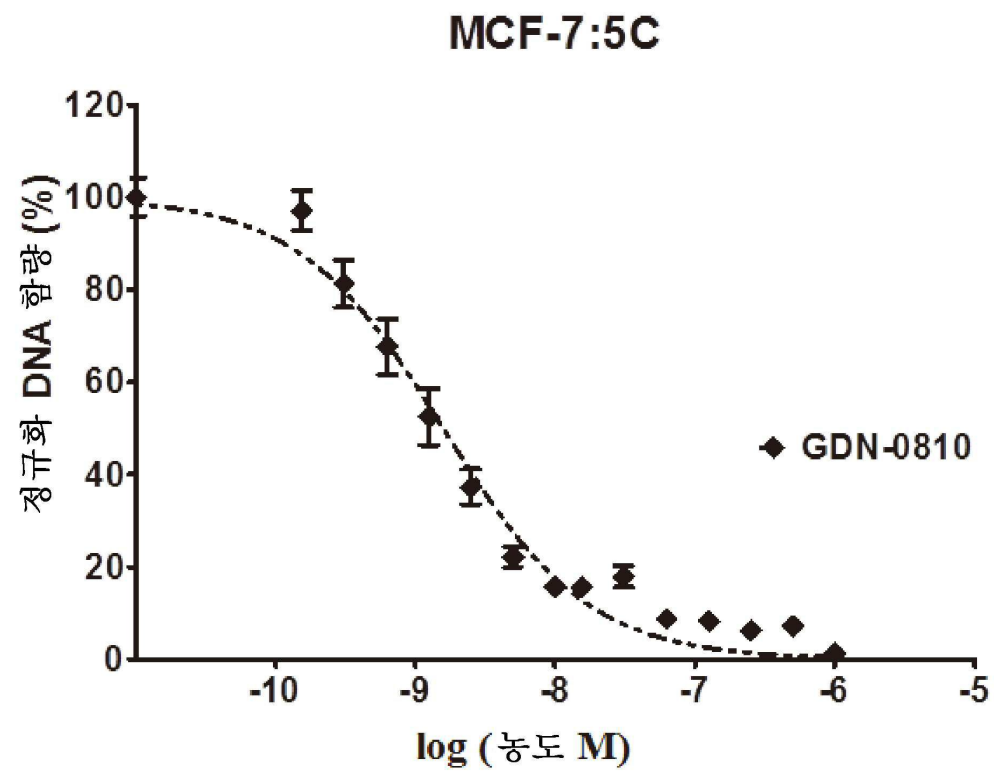
도면1c



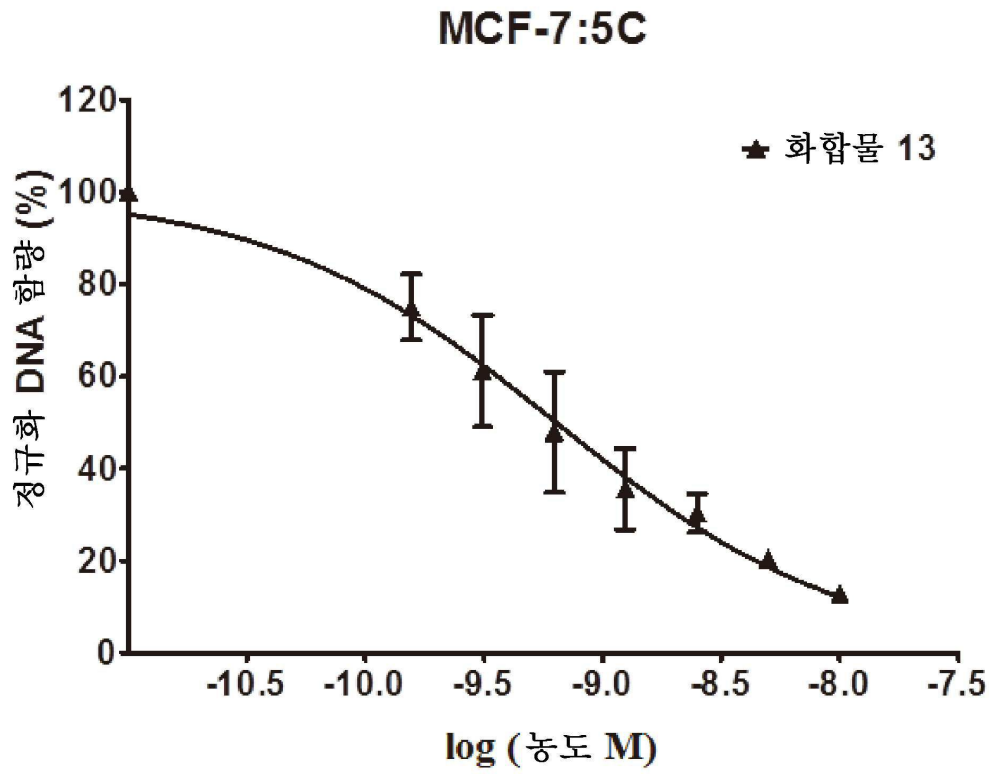
도면1d



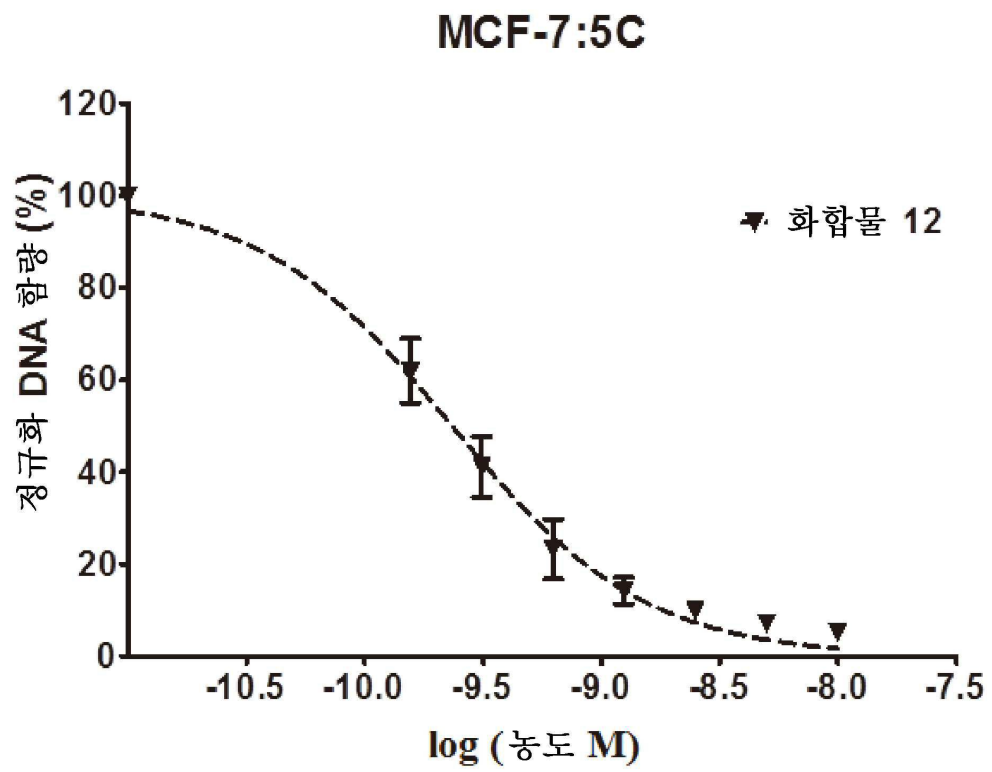
도면1e



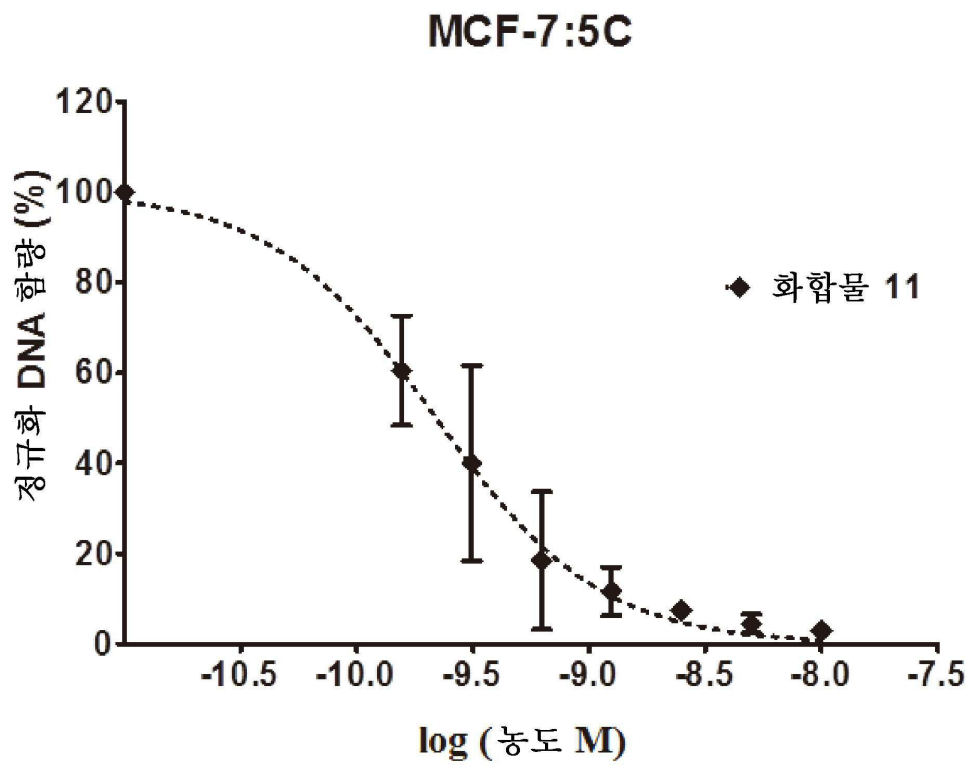
도면2a



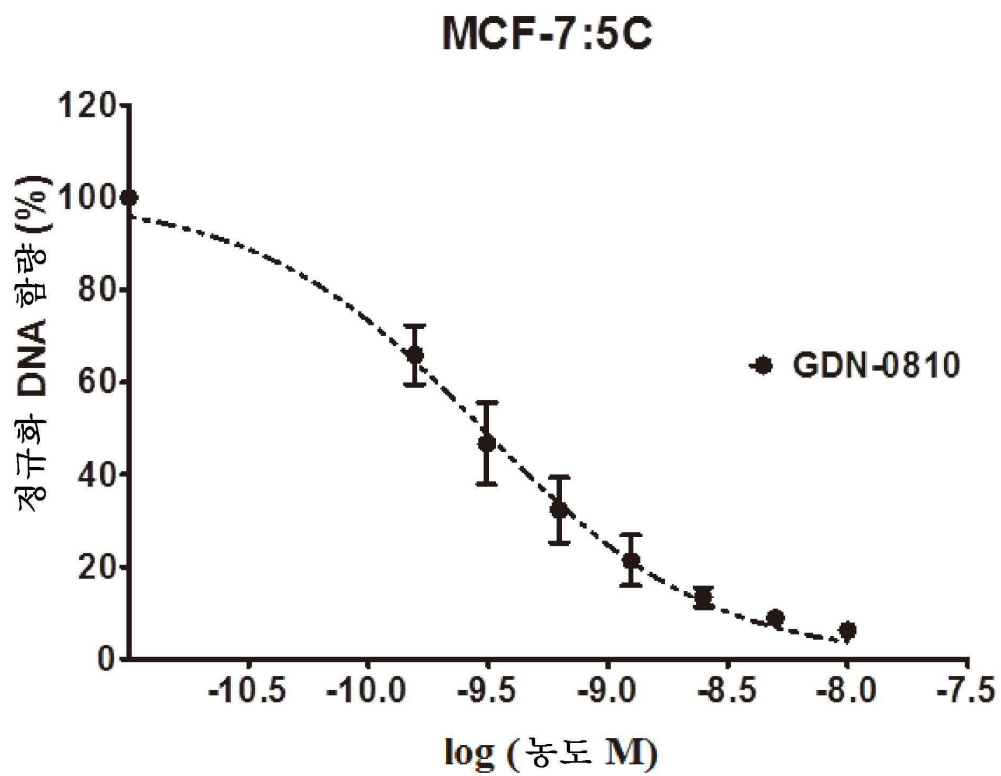
도면2b



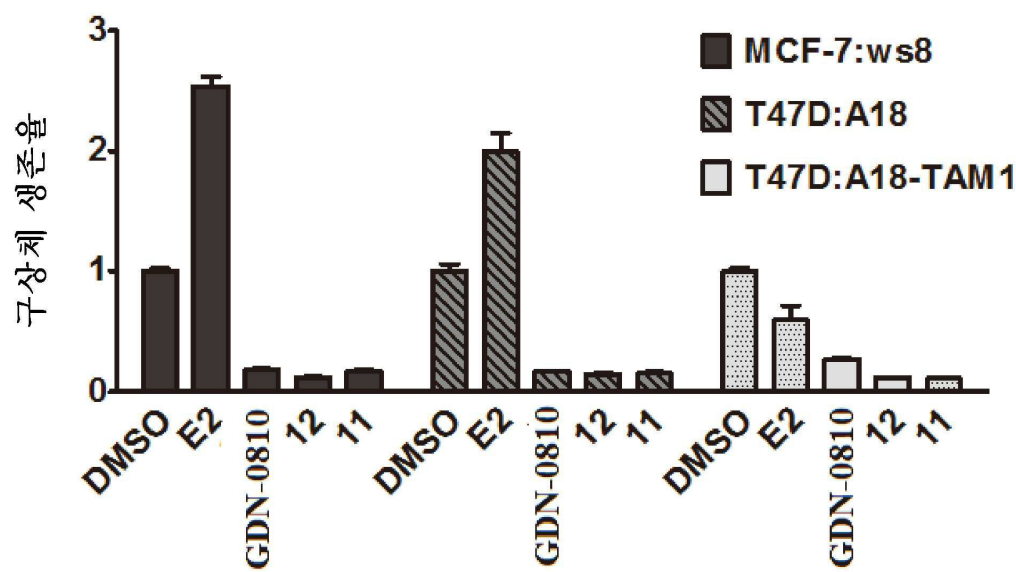
도면2c



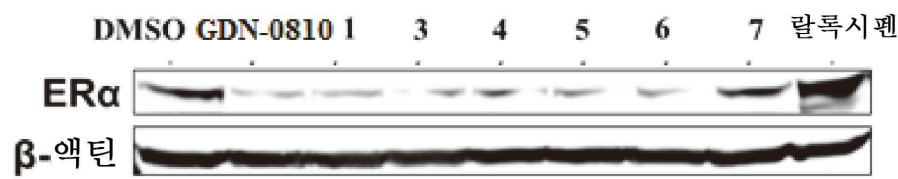
도면2d



도면3

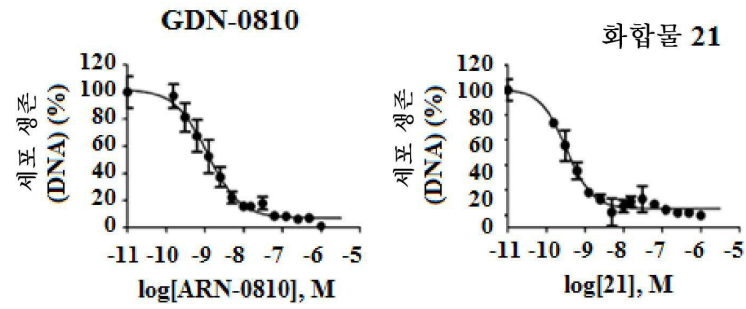


도면4



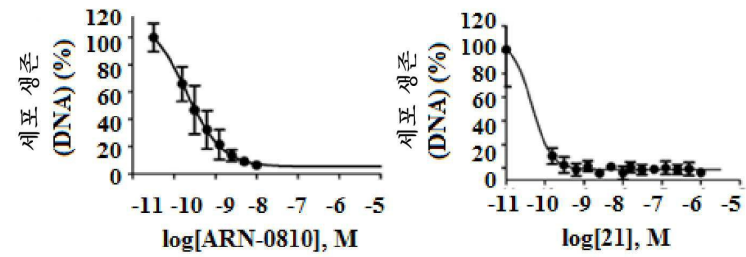
도면5

치료 저항성 세포  
(MCF-7:5C)  
에서의 세포 생존율



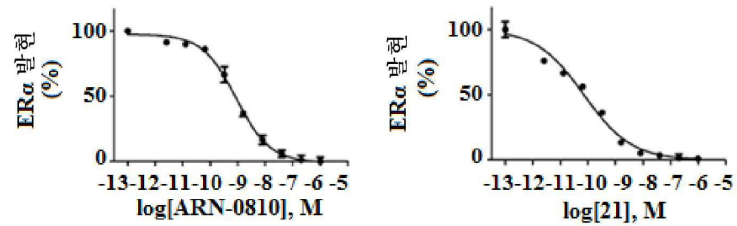
도 5a

치료 감수성 세포  
(MCF-7:WS8)  
에서의 세포 생존율



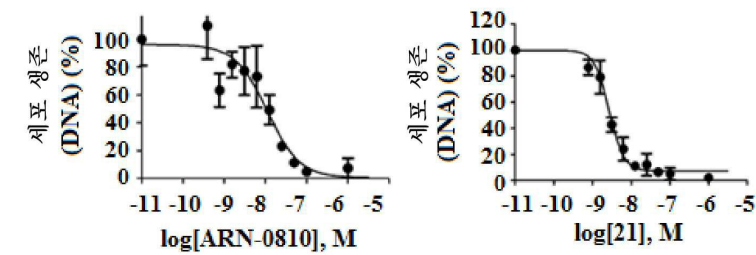
도 5b

ER  
하향조절  
(세포내 웨스턴)



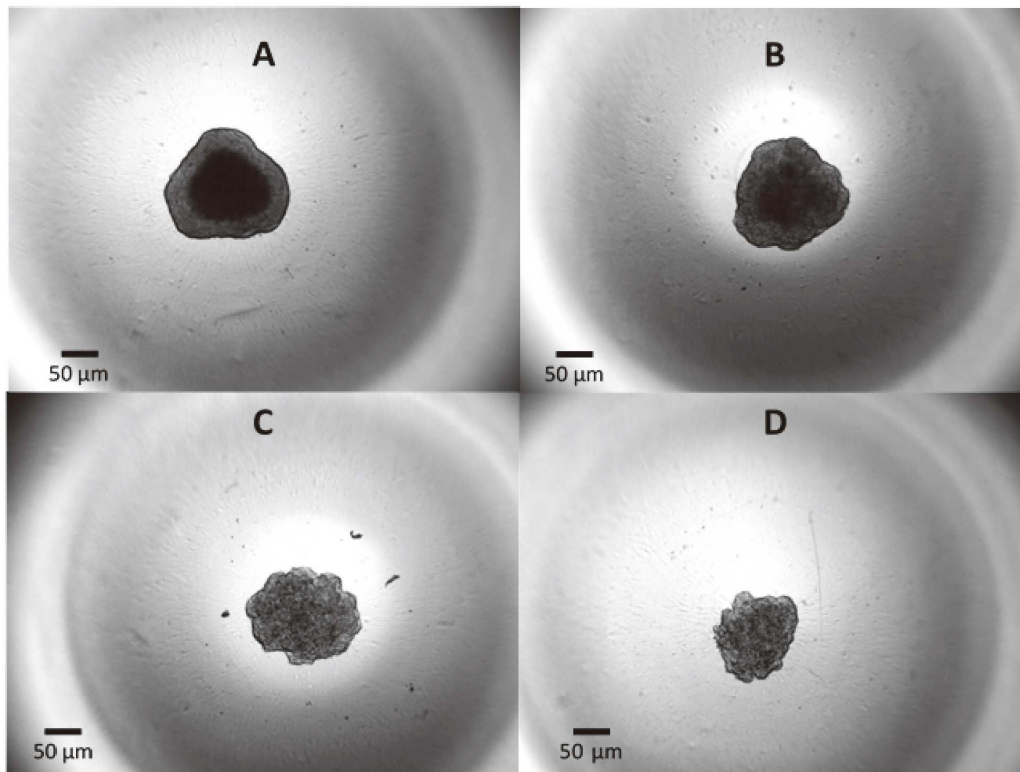
도 5c

ER 길항작용

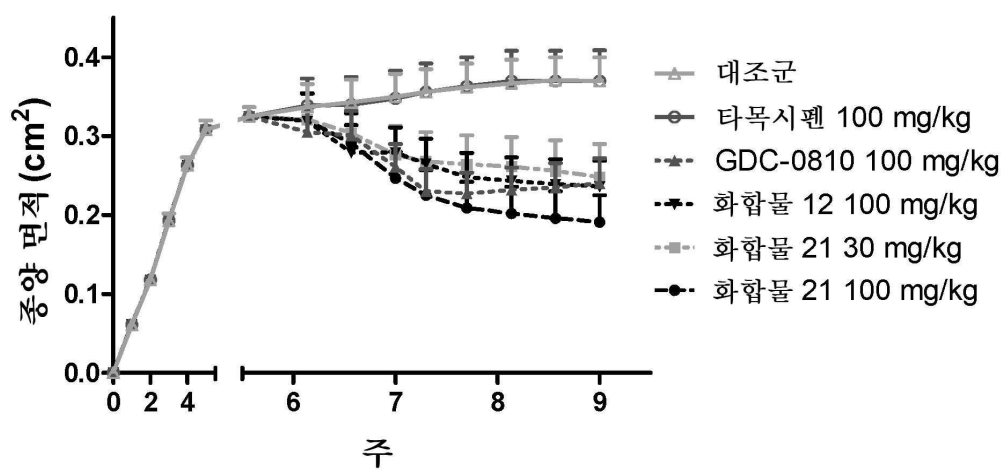


도 5d

도면6

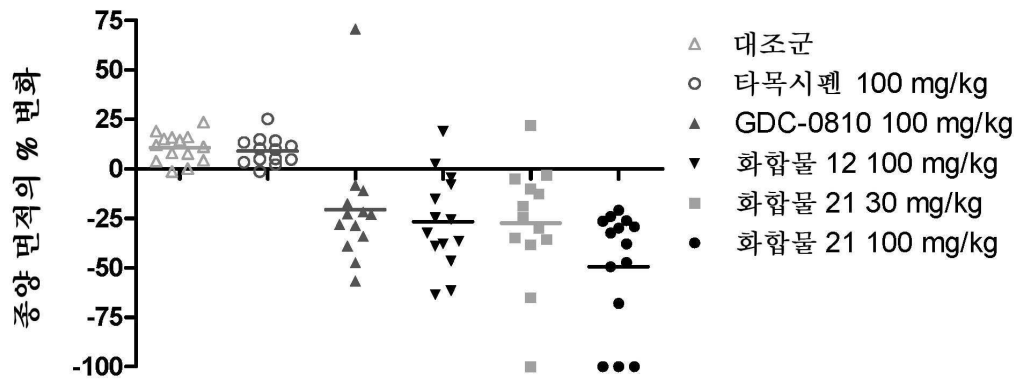


도면7a

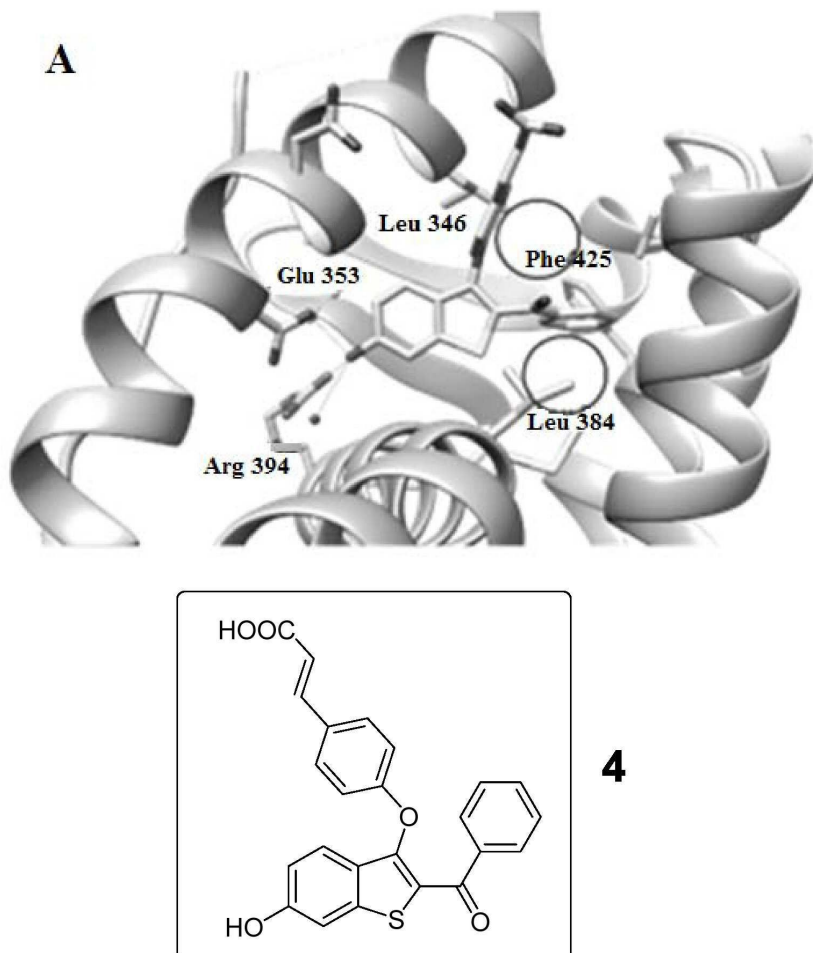




도면7b

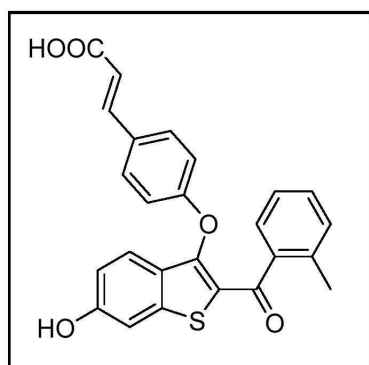
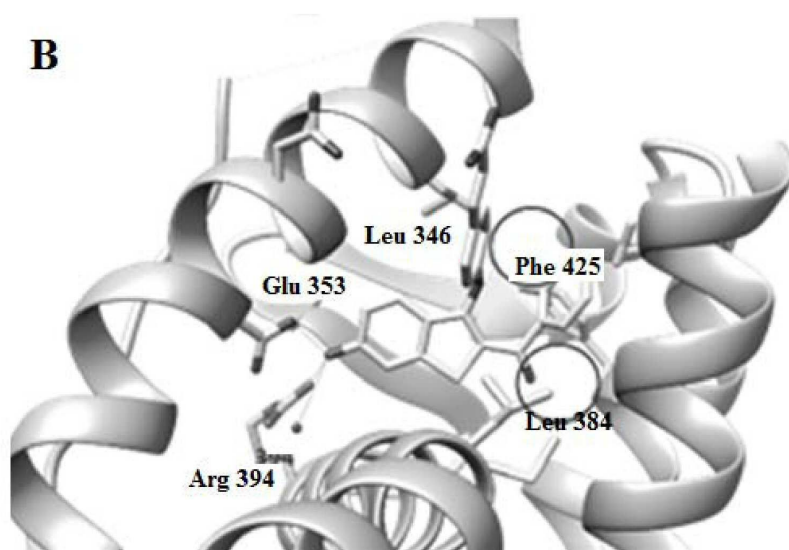


도면8a



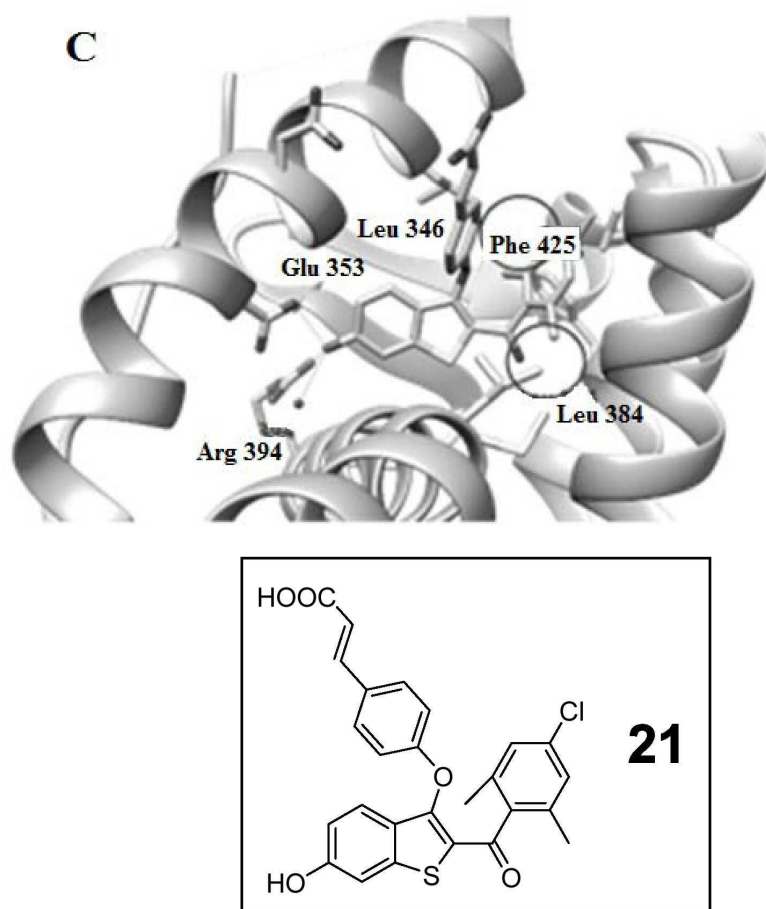
도면 8b

**B**

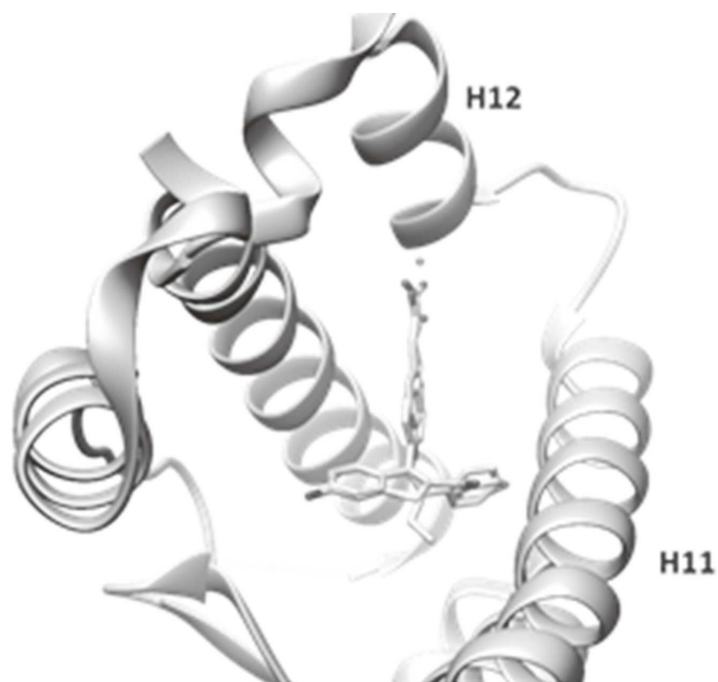


**5**

도면8c



도면9



도면10

