



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0140291
(43) 공개일자 2017년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/08 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) C07D 217/04 (2006.01)
C07D 235/16 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/08 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7033493
(22) 출원일자(국제) 2016년04월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년11월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/028674
(87) 국제공개번호 WO 2016/172358
국제공개일자 2016년10월27일
(30) 우선권주장
62/150,763 2015년04월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
지티엑스, 인코포레이티드
미국 테네시주, 멤피스, 도요타 플라자 175, 7층
(우:38103)
유니버시티 오브 테네시 리서치 파운데이션
미국 테네시주 37996 녹스빌 스위트 211 헨리 스트리트 600
(72) 발명자
나라야난 라메시
미국 38018 테네시주 코르도바 헤링 레인 487
밀러 두에인 디.
미국 38017 테네시주 콜리에빌 포사이스 트레일 1646
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

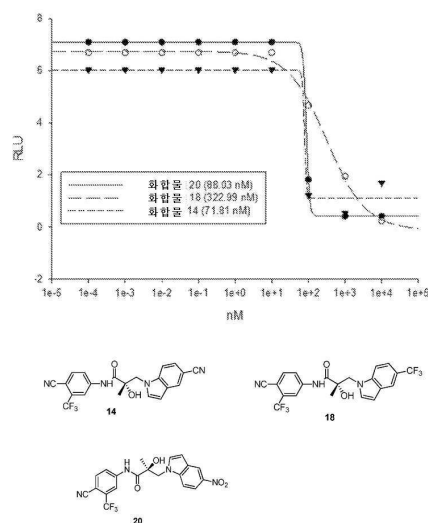
전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 리간드 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 신규한 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 인돌린, 퀴놀론, 아이소퀴놀린, 및 카바졸 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물, 약제학적 조성물 및 전립선암, 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 안드로겐성 탈모 또는 다른 과안드로겐성 피부 질환, 케네디병, 근위축성 측삭경화증(ALS), 및 자궁 섬유종을 치료함에 있어서 이들의 용도 및 대상체에서 병원성 및/또는 내성 돌연변이를 포함하는 안드로겐 수용체-전장(AR-FL), AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 및 AR의 병원성 폴리글루타민(폴리Q) 다형성의 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/405 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
C07D 209/42 (2013.01)
C07D 217/04 (2013.01)
C07D 235/16 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)

(72) 발명자

포누사미 타마라이

미국 38120 테네시주 멤피스 이스트 맥시마 코브
 5370

황 동-진

미국 38002 테네시주 알링턴 존 오크 드라이브
 5162

허 야리

미국 38139 테네시주 저먼타운 던트리스 메도우즈
 2072

파가달라 자야프라카쉬

미국 33433 플로리다주 보카 러톤 미즈너 레인
 8105

듀크 찰스 비.

미국 38117 테네시주 멤피스 그윈 로드 4315

코스 크리스토퍼 씨.

미국 43221 오하이오주 어퍼 알링턴 픽웍 드라이브
 2884

달튼 제임스 티.

미국 48103 미시건주 앤 아머 와그너 우즈 씨티.
 3477

(30) 우선권주장

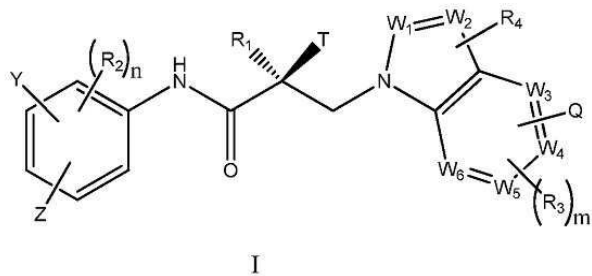
| | | |
|------------|-------------|--------|
| 62/220,057 | 2015년09월17일 | 미국(US) |
| 62/220,187 | 2015년09월17일 | 미국(US) |
| 62/219,859 | 2015년09월17일 | 미국(US) |
| 62/241,532 | 2015년10월14일 | 미국(US) |

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(selective androgen receptor degrader: SARD) 화합물:

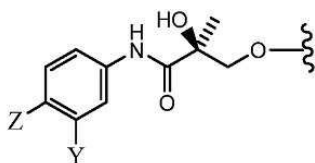


식 중,

W_1 및 W_2 는 각각 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고;

W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 는 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되며;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 중 임의의 하나가 CH라면, H는 선택적으로 각각의 위치에서 R_4 , Q 또는 R_3 로 대체되고, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 중 임의의 하나가 CH가 아니라면, 각각의 위치는 비치환되며;



T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, $NHCOR$ 또는 이고;

Z는 NO_2 , CN, COOH, COR, $NHCOR$ 또는 CONHR이며;

Y는 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN 또는 $C(R)_3$ 이고;

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

R_1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 또는 CF_2CF_3 이고;

R_2 는 수소, 할로젠, CN, NO_2 , COOH, COOR, COR, $NHCOR$, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NR_2 , C_1 - C_{12} -알킬, C_1 - C_{12} -할로알킬, O- C_1 - C_{12} -알킬, O- C_1 - C_{12} -할로알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -페닐, $-CO$ -아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C_3 - C_7 -사이클로알킬이며;

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, CONHR, $NHCSCH_3$, $NHCSCH_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

R_3 은 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는

분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCO_2R$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCNHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

R_4 는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCO_2R$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCNHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

n 은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

m 은 1 내지 3의 정수이다.

제1항에 있어서, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH인, SARD 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, W_2 는 N이고, W_1 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH인, SARD 화합물.

청구항 3

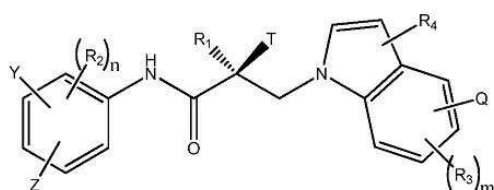
제1항에 있어서, W_3 은 N이고, W_1 , W_2 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH인, SARD 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, $W_1 = N$ 이고, W_2 , W_3 , W_4 , W_5 , W_6 은 CH인, SARD 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 구조로 나타내는, SARD 화합물:



III

청구항 6

제1항에 있어서, Q는 H, NO_2 , COR, 알킬, 알콕시, 아릴, CN, CF_3 , F, Cl, Br 또는 I인, SARD 화합물.

청구항 7

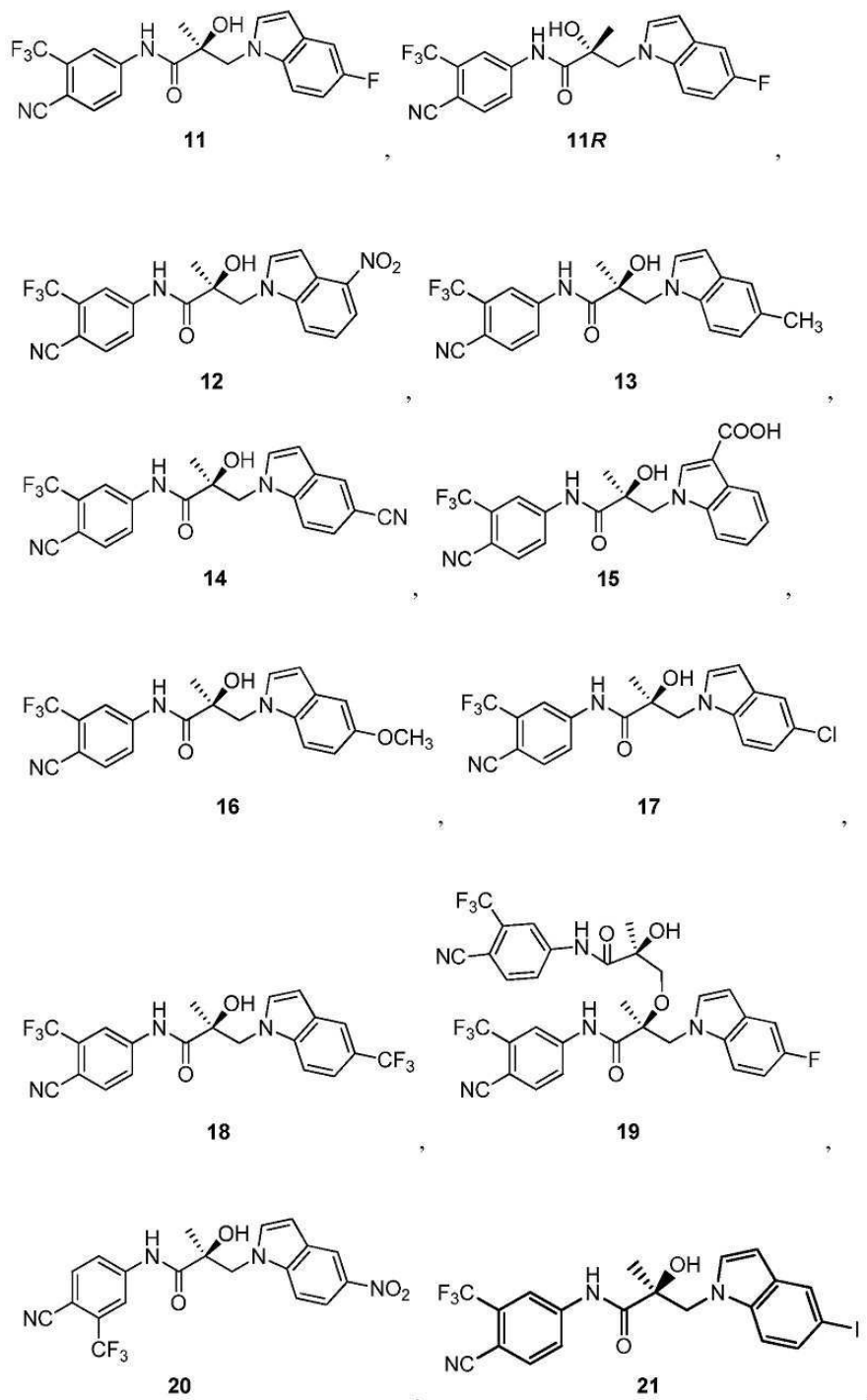
제1항에 있어서, Z는 CN인, SARD 화합물.

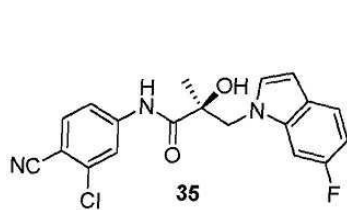
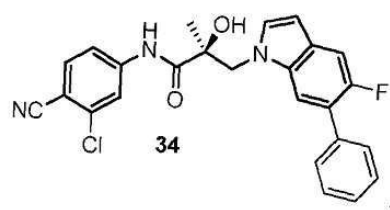
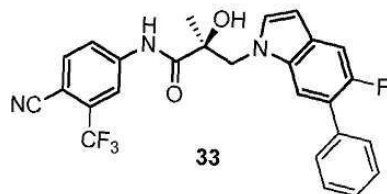
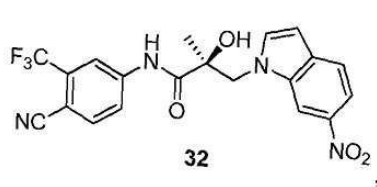
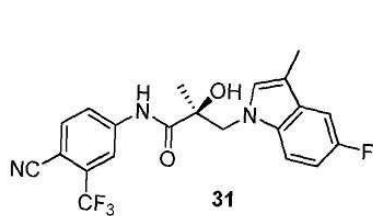
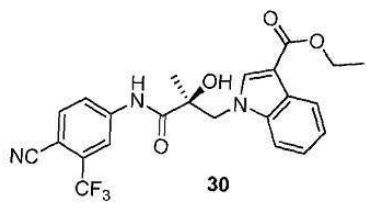
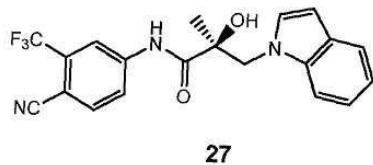
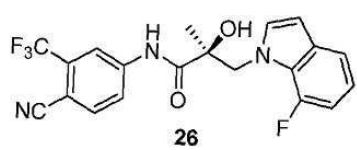
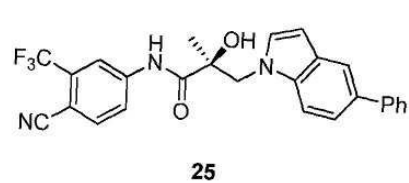
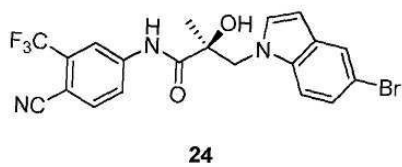
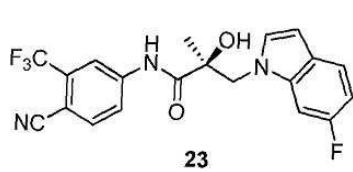
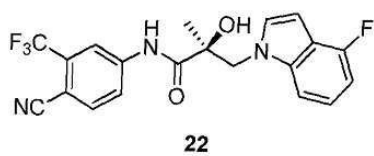
청구항 8

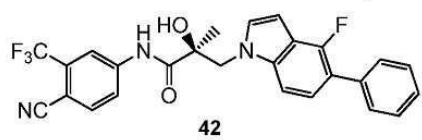
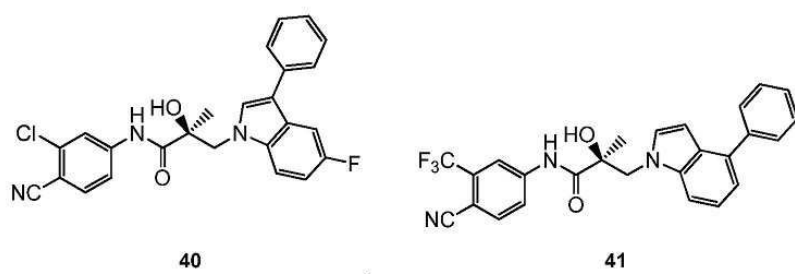
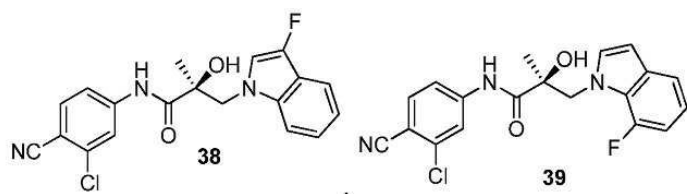
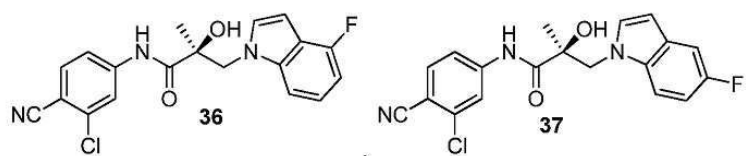
제1항에 있어서, Y는 Cl 또는 CF_3 인, SARD 화합물.

청구항 9

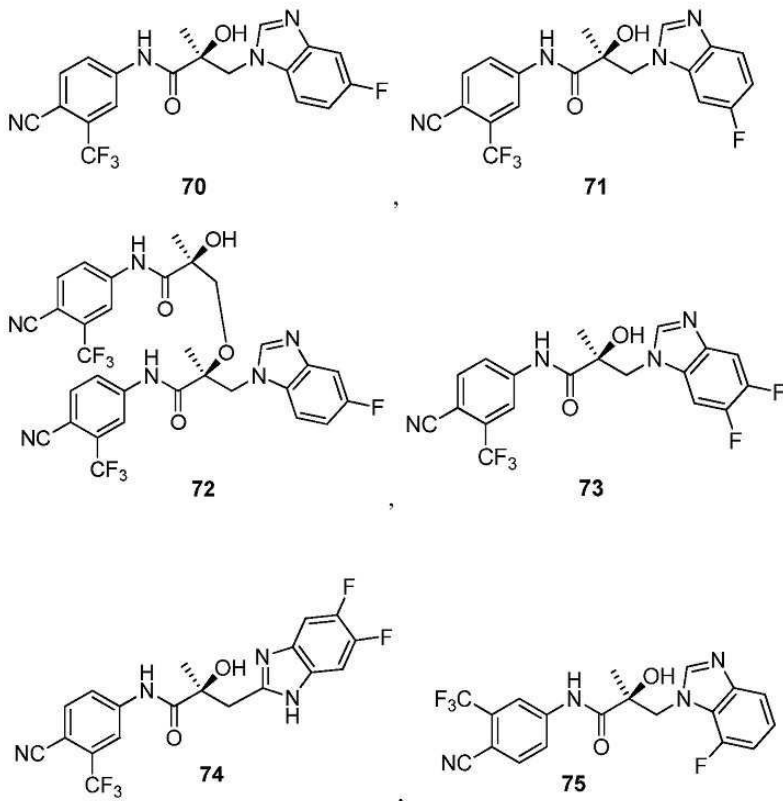
제1항에 있어서, 하기 화합물의 구조로 나타내는, SARD 화합물:



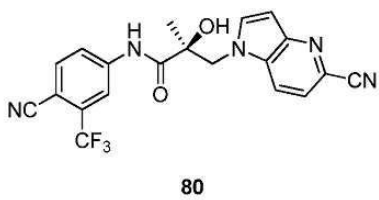




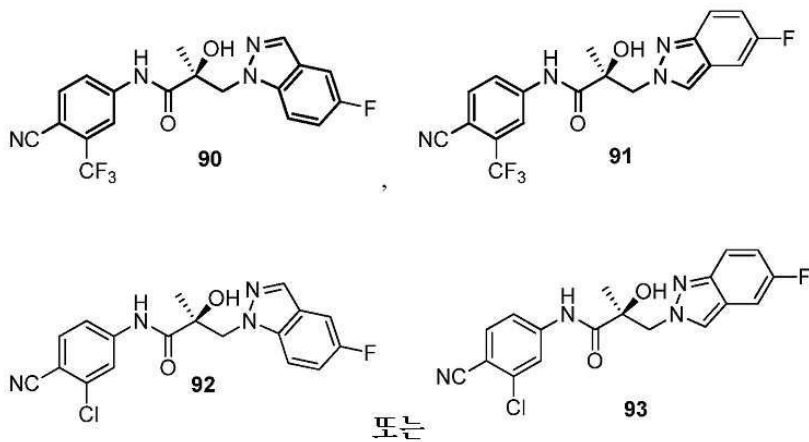
벤즈이미다졸:



피롤로-피리딘:



인다졸:



청구항 10

약제학적 조성물로서, 제1항에 따른 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적

조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 조성물은 국소 용도를 위해 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 로션, 고약, 크림, 연고, 리포솜, 스프레이, 젤, 발포제, 롤러 스틱, 세정 비누 또는 바(bar), 에멀전, 무스, 에어로졸, 샴푸, 또는 이들의 임의의 조합의 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 13

대상체에게 제1항에 따른 치료적 유효량의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암(PCa) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 전립선암은 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 전이성 CRPC(mCRPC), 비-전이성 CRPC(nmCRPC), 고위험 nmCRPC 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 대상체는 안드로겐 박탈 요법(androgen deprivation therapy: ADT)을 추가로 받는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패한, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 암은 안드로겐 수용체 길항제에 의한 치료에 내성이 있는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 상기 대상체에서의 AR, AR-전장(AR-FL), 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이를 지니는 AR-FL, AR-스플라이스 변이체(AR-SV), 또는 이들의 임의의 조합의 수준을 감소시키는, 방법.

청구항 19

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 케네디병을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 20

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 21

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여성의 다모증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 22

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 탈모를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 탈모는 안드로겐성 탈모, 원형 탈모증, 화학요법에 2차적인 탈모, 방사선 요법에 2차적인 탈모, 흉터에 의해 유발된 탈모 또는 스트레스에 의해 유발된 탈모 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 24

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여성에서의 호르몬성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 호르몬성 병태는 조속 사춘기, 조기 사춘기, 월경 곤란, 무월경, 다방성 자궁 증후군, 자궁내막증, 자궁근종, 비정상 자궁출혈, 조기 초경, 섬유아세포 유방 질환, 자궁의 섬유종, 난소상피, 다낭성 난소 증후군, 전자간증, 임신 자간, 조기분만, 월경전 증후군, 및/또는 질건조인, 방법.

청구항 26

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 성적 도착증, 성욕 과도 또는 성도착증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 27

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 안드로겐 정신 이상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 28

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 남성화를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 29

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 안드로겐 무감각 증후군을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 30

동물에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 동물에서의 배란을 증가시키거나, 조절하거나 또는 개선시키는 방법.

청구항 31

대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 암은 유방암, 고환암, 자궁암, 난소암, 비뇨 생식기암, 뇌암, 피부암, 림프종, 간암, 신 세포암, 골육종, 췌장암, 자궁내막암, 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 결장암, 항문주위 선종, 중추신경계암, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 33

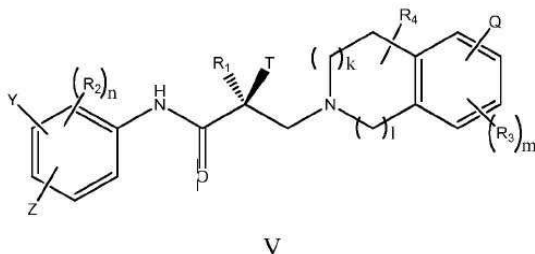
대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 34

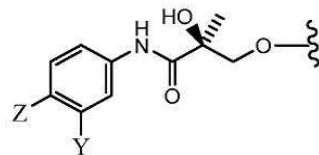
대상체에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 자궁 섬유종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 35

하기 화학식 V의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물:



식 중,



T는 OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR 또는 이며;

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이고;

R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이고;

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃,

NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

R_3 은 수소, F , Cl , Br , I , CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , SH , COOH , COOR , 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $\text{C}(\text{R})_3$, $\text{N}(\text{R})_2$, NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

R_4 는 수소, F , Cl , Br , I , CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , SH , COOH , COOR , 케토(=O), 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $\text{C}(\text{R})_3$, $\text{N}(\text{R})_2$, NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

n 은 1 내지 3의 정수이고;

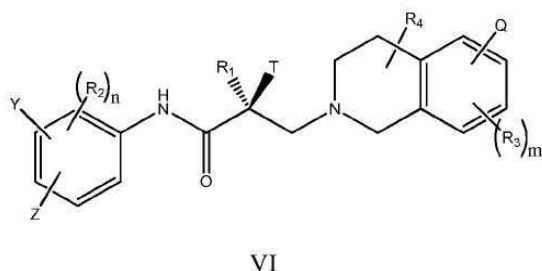
m 은 1 내지 3의 정수이다;

l 은 0 또는 1이며; 그리고

k 는 0, 1 또는 2이다.

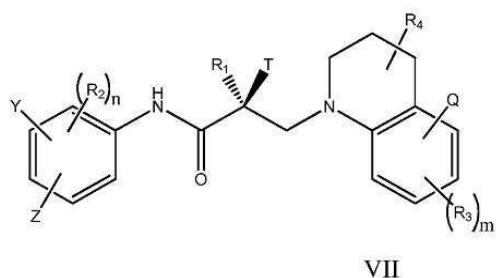
청구항 36

제34항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI의 구조로 나타내는, SARD 화합물:



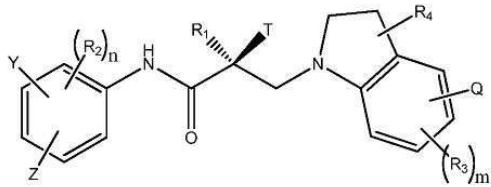
청구항 37

제34항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VII의 구조로 나타내는, SARD 화합물:



청구항 38

제34항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV의 구조로 나타내는, SARD 화합물:



IV

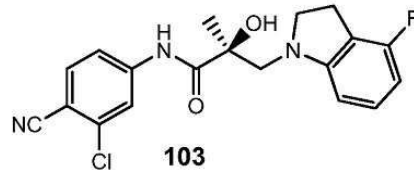
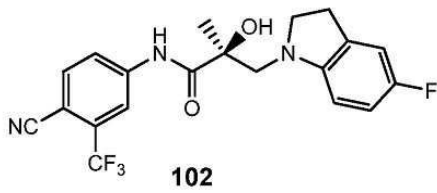
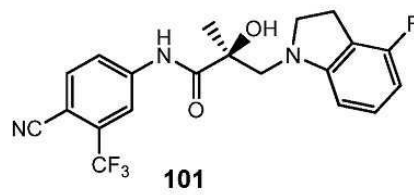
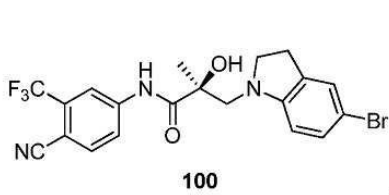
청구항 39

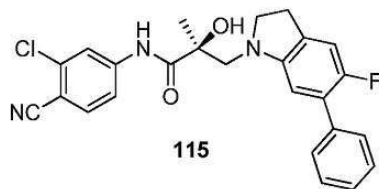
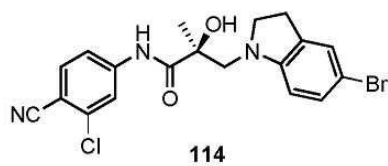
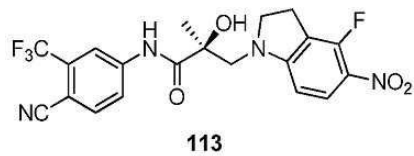
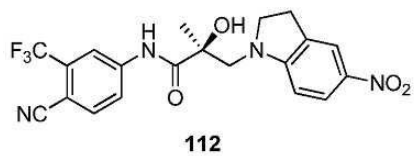
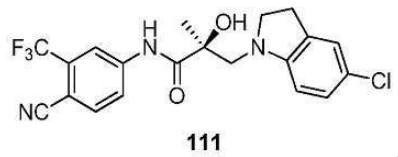
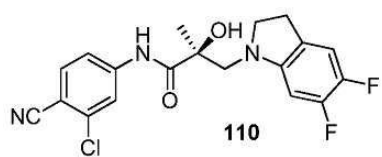
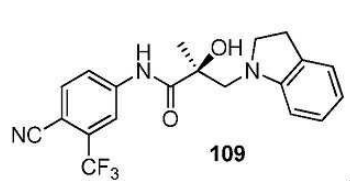
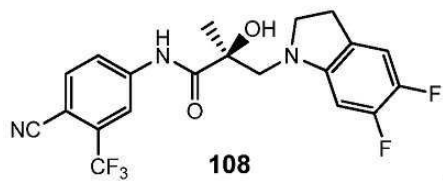
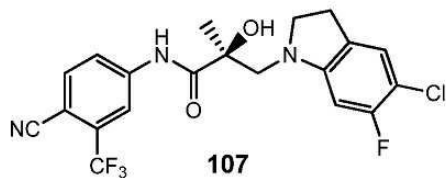
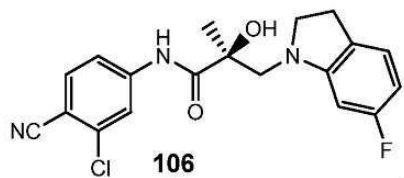
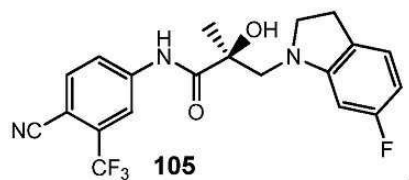
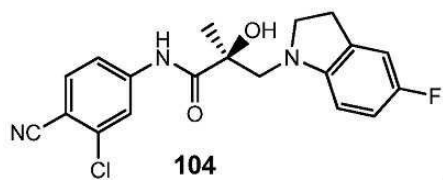
제34항에 있어서, Q는 CN인, SARD 화합물.

청구항 40

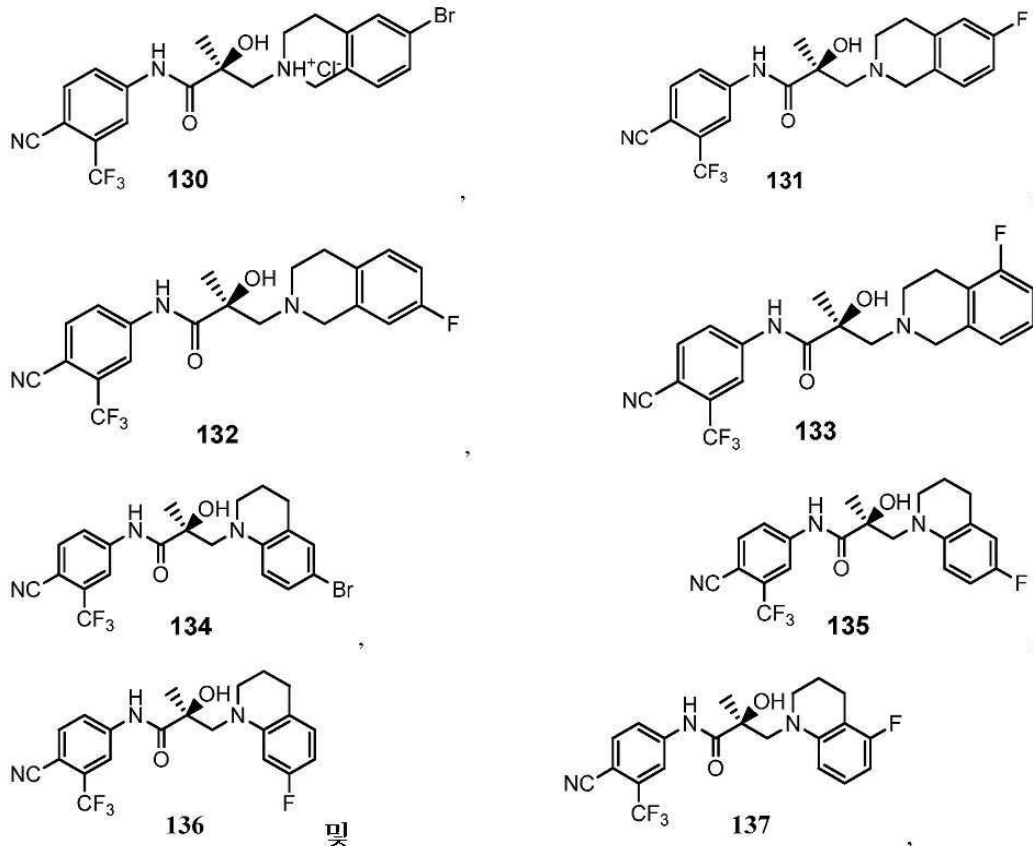
제34항에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조식으로 나타내는, SARD 화합물:

인들린





아이소퀴놀린 및 퀴놀린



청구항 41

제35항의 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 42

제35항에 있어서, 상기 조성물은 국소 용도를 위해 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 로션, 고약, 크림, 연고, 리포솜, 스프레이, 젤, 발포제, 롤러 스틱, 세정 비누 또는 바, 에멀전, 무스, 에어로졸, 샴푸, 또는 이들의 임의의 조합의 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 44

대상체에게 제35항에 따른 치료적 유효량의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암(PCa) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 전립선암은 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 전이성 CRPC(mCRPC), 비-전이성 CRPC(nmCRPC), 고위험 nmCRPC 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 추가로 받는, 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패한, 방법.

청구항 48

제44항에 있어서, 상기 암은 안드로겐 수용체 길항제에 의한 치료에 내성이 있는, 방법.

청구항 49

제44항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 상기 대상체에서의 AR, AR-전장(AR-FL), 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이를 지니는 AR-FL, AR-스플라이스 변이체(AR-SV), 또는 이들의 임의의 조합의 수준을 감소시키는, 방법.

청구항 50

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 케네디병을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 51

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 52

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여성의 다모증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 53

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 탈모를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 탈모는 안드로겐성 탈모, 원형 탈모증, 화학요법에 2차적인 탈모, 방사선 요법에 2차적인 탈모, 흉터에 의해 유발된 탈모 또는 스트레스에 의해 유발된 탈모 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 55

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여성에서의 호르몬성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 호르몬성 병태는 조속 사춘기, 조기 사춘기, 월경 곤란, 무월경, 다방성 자궁 증후군, 자궁내막증, 자궁근종, 비정상 자궁출혈, 조기 초경, 섬유아세포 유방 질환, 자궁의 섬유종, 난소상피, 다낭성 난소 증후군, 전자간증, 임신 자간, 조기분만, 월경전 증후군, 및/또는 질건조인, 방법.

청구항 57

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 성적 도착증, 성욕 과도 또는 성도착증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을

저해하는 방법.

청구항 58

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 안드로겐 정신 이상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 59

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 남성화를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 60

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 안드로겐 무감각 증후군을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 61

동물에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 동물에서의 배란을 증가시키거나, 조절하거나 또는 개선시키는 방법.

청구항 62

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 암은 유방암, 고환암, 자궁암, 난소암, 비뇨 생식기암, 뇌암, 피부암, 림프종, 간암, 신 세포암, 골육종, 췌장암, 자궁내막암, 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 결장암, 항문주위 선종, 중추신경계암, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 64

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

청구항 65

대상체에게 치료적 유효량의 제35항의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 자궁 섬유종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규한 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 인돌린, 퀴놀론, 아이소퀴놀린, 및 카바졸 선택적 안드로겐 수용체 분해제(selective androgen receptor degrader: SARD) 화합물, 약제학적 조성물 및 전립선암, 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 안드로겐성 탈모 또는 기타 과안드로겐성 피부 질환, 케네디병, 근위축성 측삭경화증(ALS), 및 자궁 섬유종을 치료함에 있어서 이들의 용도, 및 대상체에서 병원성 및/또는 내성 돌연변이를

포함하는 안드로겐 수용체-전장(AR-FL), AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 및 AR의 병원성 폴리글루타민(폴리Q) 다형성의 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

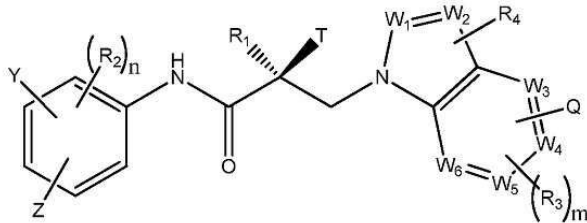
- [0002] 전립선암(PCa)은 미국에서 인간에서 가장 빈번하게 진단되는 비피부성 암 중 하나이며, 미국에서 매년 200,000 회 초과와 새로운 사례 및 30,000건 초과와 사망을 지니는 암 사망의 두 번째로 가장 흔한 원인이다. PCa 치료 시장은 전 세계적으로 15 내지 20%의 연간 비율로 성장하고 있다.
- [0003] 안드로겐-박탈 요법(androgen deprivation therapy: ADT)은 진행된 PCa에 대한 치료의 표준이다. 진행된 전립선암을 지니는 환자는 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 작용제, LHRH 길항제에 의해 또는 양쪽 정소 절제술에 의해 ADT를 겪는다. ADT에 대한 초기 반응에도 불구하고, 질환 진행은 불가피하고, 암은 거세저항성 전립선암(CRPC)으로서 진행된다. 방사선 또는 수술에 의한 1차 치료를 겪는 전립선암이 있는 환자의 30%까지는 1차 치료의 10년 내에 전이성 질환이 진행될 것이다. 1년에 대략 50,000명의 환자는 전이성 CRPC(mCRPC)로 지칭되는 전이성 질환이 진행될 것이다.
- [0004] CRPC가 있는 환자는 12 내지 18개월의 중위 생존을 가진다. 거세저항성에도 불구하고, CRPC는 지속된 성장 동안 안드로겐 수용체(AR) 신호전달 축에 여전히 의존한다. CRPC 재출현에 대한 1차 이유는 다음의 교변의 메커니즘에 의한 AR의 재활성화이다, 예컨대 1) 인트라크라인(intracrine) 안드로겐 합성, 2) 리간드 결합 도메인(ligand binding domain: LBD)을 결여하는 AR 스플라이스 변이체(AR-SV), 3) AR 길항제에 저항하는 잠재력을 지니는 AR-LBD 돌연변이(즉, AR 길항제에 의한 저해에 민감하지 않은 돌연변이체 및 일부 경우에 AR 길항제는 이들 LBD 돌연변이를 보유하는 AR의 작용체로서 작용함); 및 4) 종양 내의 AR 유전자의 증폭.
- [0005] CRPC를 치료함에 있어서 진행되는 중요한 장벽은 LBD를 통해 작용하는 AR 신호전달 저해제, 예컨대 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드 및 아비라테론이 N-말단 도메인(NTD)-의존적 구성적 활성 AR-SV에 의해 유도되는 성장을 저해하지 못한다는 점이다. CRPC 환자에서 엔잘루타마이드 및 아비라테론에 의한 최근의 고 영향 임상 시험은 0%의 AR-V7(우세한 AR-SV) 발현 환자가 치료 중 하나에 반응하였는데, 이는 AR-SV를 표적화하는 차세대 AR 길항제에 대한 필요를 나타낸다는 것을 입증하였다. 추가로, 상당한 수의 CRPC 환자는 아비라테론 또는 엔잘루타마이드에 대해 난치성이 되고, 차세대 AR 길항제에 대한 필요를 강조한다.
- [0006] 현재의 증거는 CRPC 성장이 AR-V7과 같은 LBD를 결여하고, 따라서 통상적인 길항제에 의해 저해될 수 없는 AR-SV를 포함하는 구성적 활성 AR에 의존한다는 것을 입증한다. AR LBD와 별개인 도메인에 대한 결합을 통한 저해 및 분해는 CRPC를 관리하기 위한 교변의 전략을 제공한다.
- [0007] AR을 분해시키는 분자는 성장 인자 또는 신호전달 경로, 또는 무차별 리간드-의존적 AR 활성화를 통한 임의의 의도하지 않은 AR 활성화를 방지한다. 추가로, AR-SV의 구성적 활성화를 저해하는 분자는 CRPC 환자에 대해 확장된 이점을 제공하는 데 극도로 중요하다.
- [0008] 현재 소수의 화학형만이 SARD AZD-3514, ARN-509 및 ASC-J9를 포함하는 AR을 분해하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이들 분자는 그들의 결합 계수보다 훨씬 더 고농도에서 AR을 간접적으로 분해하며, 그들은 최근에 치료-내성 CRPC의 재개에 대한 1차적 이유가 되는 AR-SV를 분해하지 못한다.
- [0009] 본 발명은 강하게(높은 효력 및 효능) 그리고 선택적으로 AR에 (공지된 길항제보다 더 양호하게) 결합하고, AR을 길항하며, AR 전장(AR-FL) 및 AR-SV를 분해시키는 독특한 약리학을 지니는 신규한 AR 길항제를 기재한다. 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 이중 분해 및 AR-SV 저해 작용을 가지며, 따라서 임의의 이용 가능한 CRPC 치료와 별개이다. 이들 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 증식을 위해 AR-FL 및 AR-SV에 의존적인 PCa 및 종양의 성장을 저해한다.
- [0010] SARD는 임의의 다른 길항제로 치료할 수 없는 CRPC를 치료하기 위한 새로운 치료제로서 진화될 가능성을 가진다. 분해성 AR-SV의 이런 독특한 특성은 전립선암에 대한 극도로 중요한 건강상태 결과를 가진다. 지금까지, 한 가지의 분자(EPI-001)만이 (더 낮은 친화도 및 그것이 수용체를 분해하는 것의 불능을 가진다고 하더라도) AR-NTD에 결합하고 AR 기능 및 PCa 세포 성장을 저해하는 것으로 보고된다. 본 발명의 SARD는 또한 AR-NTD에 결합하고, NTD-유도(즉, 리간드 독립적) AR 활성을 저해한다.
- [0011] AR 및 PCa와 페일-세이프(fail-safe) AR 길항제의 결여 사이의 양의 상관관계는 신규한 또는 교변의 메커니즘 및/또는 결합 부위를 통해 AR 기능을 저해하고, 변경된 세포 환경 내에서 길항제 활성을 유발할 수 있는 분자에 대한 필요를 강조한다.

- [0012] 전통적인 항안드로겐, 예컨대 비칼루타마이드 및 플루타마이드는 전립선암에서의 사용에 대해 승인되었다. 후속 연구는 안드로겐-의존적 피부과적 병태, 예컨대 안드로겐성 탈모(남성형 대머리), 심상성 여드름 및 여성의 다모증에서 항안드로겐(예를 들어, 플루타마이드, 스피로놀락톤, 시프로테론 아세테이트, 피나스테라이드 및 클로르마디논 아세테이트)의 효용을 입증하였다. 사춘기전 거세는 피지 생성 및 안드로겐성 탈모를 방지하지만, 이는 테스토스테론의 사용에 의해 반전될 수 있는데, 이는 그의 안드로겐-의존성을 시사한다.
- [0013] AR 유전자는 단축될 때 AR 전사활성화(즉, 과안드로겐혈증)를 증가시킬 수 있는 엑손 1 내의 글루타민 반복부(폴리Q)의 다형성을 가진다. 단축된 폴리Q 다형성은 탈모, 여성의 다모증 및 여드름을 지니는 사람에서 더 통상적인 것으로 발견되었다. 고전적 항안드로겐은 이들 목적에 대해 바람직하지 않은데, 그들이 진피 투약을 통하는 데 비효과적이고, 그들의 장기간 전신 사용이 여성형 유방 및 발기 불능과 같은 뜻밖의 성적 효과의 위험을 상승시키기 때문이다. 추가로, 상기 논의한 CRPC와 유사하게, AR이 다른 호르몬(예를 들어, 에스트로겐 또는 글루코코르티코이드)에 의한 내인성 안드로겐 테스토스테론(T) 및 다이하이드로테스토스테론(DHT) 이외의 다양한 세포인자, 예컨대 성장 인자, 키나제, 보조 활성제 과발현 및/또는 무차별 활성화에 의해 활성화될 수 있기 때문에 리간드-의존적 AR 활성 단독의 저해는 충분하지 않을 수 있다. 결과적으로, 고전적 항안드로겐을 이용하는 AR에 대한 T 및 DHT의 결합 차단은 목적으로 하는 효능을 갖기에 충분하지 않을 수도 있다.
- [0014] 최근에 생겨난 개념은 임의의 전신 항안드로겐에 영향을 미치는 일 없이 피부 또는 다른 조직(들)의 환부에 국소화된 AR을 파괴하기 위한 SARD의 국소 적용이다. 이런 용도를 위해, 피부를 침투하지 않거나 또는 빠르게 전이되는 SARD가 바람직할 것이다.
- [0015] 피부 상처 치유가 안드로겐에 의해 억제될 것으로 입증된 관찰이 이런 접근을 뒷받침한다. 마우스의 거세는 피부 상처 치유를 가속화하는 한편, 상처 내 염증을 약화시킨다. 안드로겐 수준과 피부 치유 및 염증 사이의 음의 상관관계는 부분적으로 고수준의 안드로겐이 본 명세서에 기재된 것과 같은 과안드로겐성 피부과적 병태를 악화시키는 것에 의한 다른 메커니즘을 설명한다. 추가로, 이는 국소 SARD를 이용하는, 당뇨병 궤양 또는 심지어 외상과 같은 상처, 또는 여드름 또는 건선과 같은 염증 성분을 지니는 피부 장애의 치료를 위한 이유를 제공한다.
- [0016] 안드로겐성 탈모는 중년기까지 그리고 80세까지의 90%까지 백인 남성 중 대략 50%에서 생긴다. 미녹시딜(국소 혈관확장제) 및 피나스테라이드(전신 5-알파 환원효소 II형 저해제)는 탈모용으로 FDA 승인되지만, 30 내지 60%에서 약간 내지 보통의 모발 재생으로 치료적 효과를 생성하고 대부분의 탈모만을 저지하는 4 내지 12개월의 치료가 필요하다. 현재 이용 가능한 치료는 느리며, 개체 사이에 크게 다른 제한된 효능을 가지고, 원치않는 성적 부작용을 생성하기 때문에, 안드로겐성 탈모 및 다른 과안드로겐성 피부과적 질환을 치료하기 위한 신규한 접근을 발견하는 데 중요하다.
- [0017] 근위축성 측삭경화증(ALS)은 치명적인 신경퇴행성 질환이다. ALS를 갖는 환자는 연장된 AR 폴리글루타민 반복부를 특징으로 한다. 릴루졸은 ALS 치료를 위한 이용 가능한 약물이지만, 그러나, 단기간의 효과만을 제공한다. ALS 환자의 생존을 연장시키는 약물에 대한 긴급한 필요가 있다. ALS의 유전자 이식 동물은 거세 + 난드로론(작용제) 보충에 비해 거세 및 AR 수준의 감소 시 더 길게 생존하는 것을 나타냈다. 거세는 AR 수준을 감소시키는데, 이는 장기간 생존에 대한 이유일 수 있다.
- [0018] 안드로겐은 자궁 증식을 촉진시킨다. 더 높은 테스토스테론 수준은 자궁 섬유종 위험을 증가시킨다. SARD에 의한 자궁 섬유종의 치료는 자궁 섬유종을 예방 또는 치료하게 한다.
- [0019] 본 명세서에서 본 발명자들은 LBD 및 교번의 결합 및 분해 도메인(BDD; LBD 외부에 위치됨(NTD 내에 위치될 가능성이 있음))에 결합하고, AR을 길항하고, AR을 분해함으로써 리간드-의존적 및 리간드-독립적 AR 활성을 차단시키는 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 인돌린, 퀴놀론, 아이소퀴놀린, 및 카바졸 SARD를 기재한다. 이 신규한 메커니즘은 전신으로(예를 들어, 전립선암에 대해) 또는 국소로(예를 들어, 피부과적 질환) 투약될 때 개선된 효능을 생성한다.
- [0020] X-연관 척추근위축증(SBMA-또한 케네디병으로서 알려짐)은 X 염색체 상의 안드로겐 수용체 유전자 내의 결합으로부터 생기는 근위축증이다. 사지 근위 및 연수 근육 무력은 일부 경우에 혈청에 대한 의존을 포함하는 신체 계약을 초래한다. 돌연변이는 안드로겐 수용체(폴리Q AR)의 N-말단 도메인에 부가된 연장된 폴리글루타민 관을 초래한다. 내인성 안드로겐(테스토스테론 및 DHT)에 의한 이 길게 늘어진 폴리Q AR의 결합 및 활성화는 돌연변이체 안드로겐 수용체의 비폴딩 및 핵 전위를 초래한다. 이 단계들은 발병에 필요하며, 전사활성화 기능의 부분적 상실(즉, 안드로겐 무감각) 및 불량하게 이해되는 신경근 퇴행을 초래한다. 현재, 질환-변형 치료는 없고, 증상 관련 치료만이 있다. 분해를 촉진시키기 위한 세포 메커니즘을 이용함으로써, 즉, SARD의 사용을 통한 독

성의 근위 매개체로서 케네디병의 폴리Q를 표적화하기 위한 노력은 치료적 개입을 위한 조짐을 보인다. 선택적 안드로겐 수용체 분해제, 예컨대 본 명세서에 보고된 것은 다양한 안드로겐 수용체(전장, 스플라이스 변이체, 항안드로겐 내성 돌연변이체는 마찬가지로 폴리Q AR 다형성을 분해할 가능성이 있음)에 결합하고 분해하는 데, 그들은 SBMA의 치료를 위한 유망한 선례라는 것을 나타낸다.

발명의 내용

일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조에 의해 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물을 제공한다:



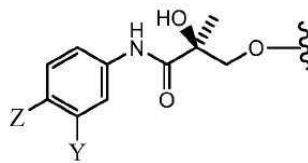
I

식 중,

W_1 및 W_2 는 각각 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고;

W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 는 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되며;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 중 임의의 하나가 CH라면, H는 선택적으로 각각의 위치에서 R_4 , Q 또는 R_3 로 대체되고, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 중 임의의 하나가 CH가 아니라면, 각각의 위치는 비치환되며;



T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, $NHCOR$ 또는 이고;

Z는 NO_2 , CN, COOH, COR, $NHCOR$ 또는 CONHR이며;

Y는 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN 또는 $C(R)_3$ 이고;

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

R_1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 또는 CF_2CF_3 이고;

R_2 는 수소, 할로젠, CN, NO_2 , COOH, COOR, COR, $NHCOR$, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NR_2 , C_1-C_{12} -알킬, C_1-C_{12} -할로알킬, $O-C_1-C_{12}$ -알킬, $O-C_1-C_{12}$ -할로알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -페닐, $-CO$ -아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C_3-C_7 -사이클로알킬이며;

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, CONHR, $NHCSCH_3$, $NHCSCH_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

R_3 은 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페

닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

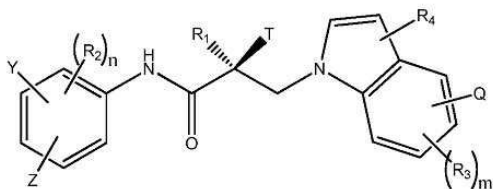
[0035] R_4 는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

[0036] n 은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

[0037] m 은 1 내지 3의 정수이다.

[0038] 다른 실시형태에서, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_2 는 N이고, W_1 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_3 은 N 및 W_1 , W_2 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_1 은 N이고, W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다.

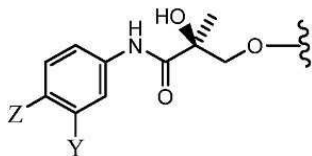
[0039] 다른 실시형태에서, 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 하기 화학식 III의 구조로 나타낸다:



III

[0040]

[0041] 식 중,



[0042] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, $NHCOR$ 또는 이고;

[0043] Z는 NO_2 , CN, COOH, COR, $NHCOR$ 또는 $CONHR$ 이며;

[0044] Y는 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN 또는 $C(R)_3$ 이고;

[0045] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0046] R_1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 또는 CF_2CF_3 이고;

[0047] R_2 는 수소, 할로젠, CN, NO_2 , COOH, COOR, COR, $NHCOR$, $CONHR$, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR , NR_2 , C_1 - C_{12} -알킬, C_1 - C_{12} -할로알킬, O - C_1 - C_{12} -알킬, O - C_1 - C_{12} -할로알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -페닐, $-CO$ -아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C_3 - C_7 -사이클로알킬이며;

[0048] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$,

NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

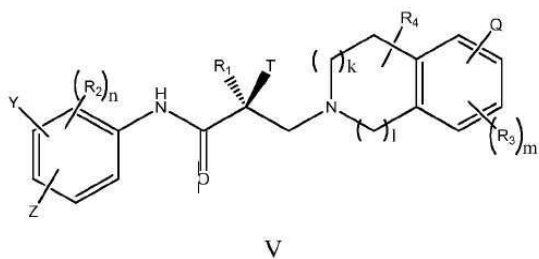
[0049] R_3 은 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $\text{C}(\text{R})_3$, $\text{N}(\text{R})_2$, NHCOCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

[0050] R_4 는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $\text{C}(\text{R})_3$, $\text{N}(\text{R})_2$, NHCOCCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR , NHCSCCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR , COR , OCOR , OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

[0051] n 은 1 내지 3의 정수이며; 그리고

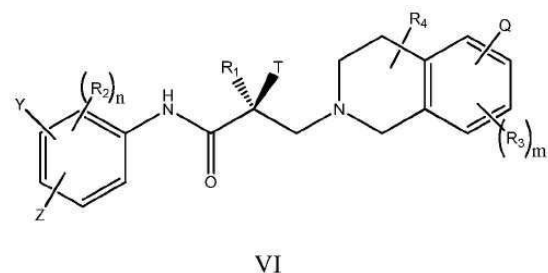
[0052] m 은 1 내지 3의 정수이다.

[0053] 다른 실시형태에서, 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 하기 화학식 V의 구조로 나타낸다:



[0055] 식 중, Z, Y, R, Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T, m 및 n은 화학식 III의 구조로 기재한 바와 같고; I은 0 또는 1이며; 그리고 k는 0, 1 또는 2이다.

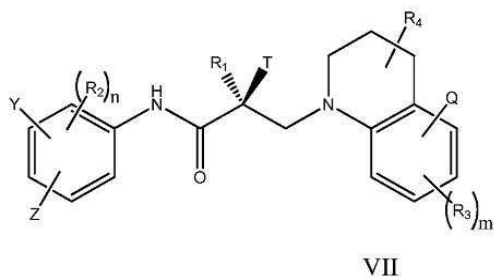
[0056] 다른 실시형태에서, 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 하기 화학식 VI의 구조로 나타낸다:



[0057]

[0058] 식 중, Z, Y, R, Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T, m 및 n은 화학식 III의 구조로 기재한 바와 같다.

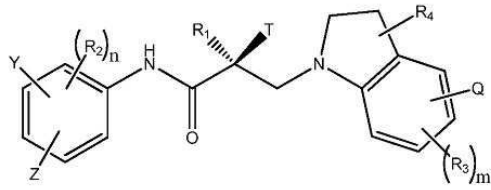
[0059] 다른 실시형태에서, 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 하기 화학식 VII의 구조로 나타낸다:



[0060]

[0061] 식 중, Z, Y, R, Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , T, m 및 n은 화학식 III의 구조에 기재한 바와 같다.

[0062] 다른 실시형태에서, 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 화학식 IV의 구조로 나타낸다:



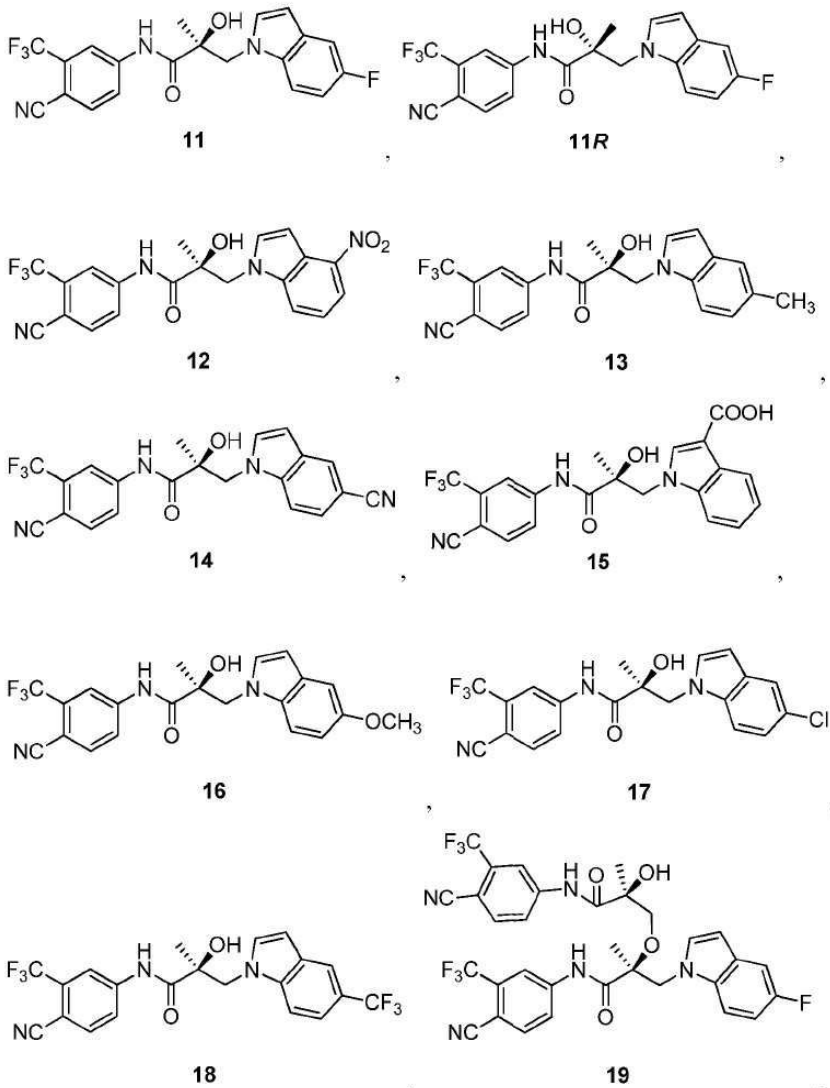
IV

[0063]

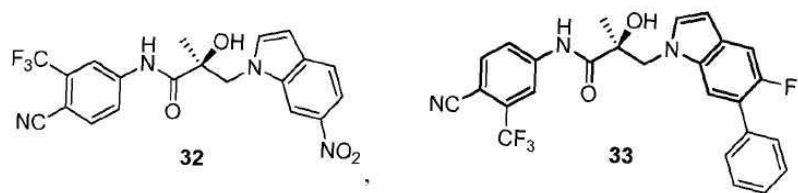
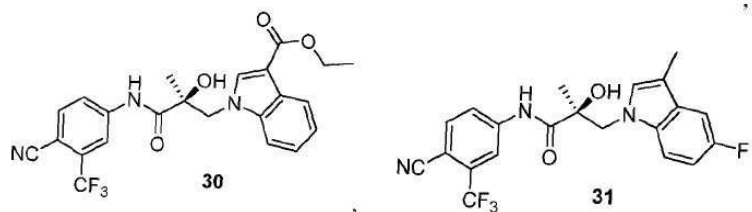
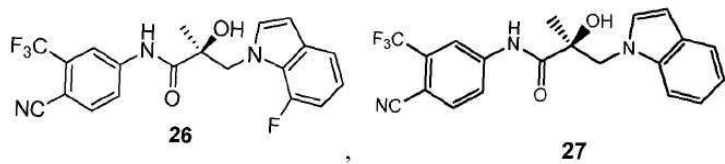
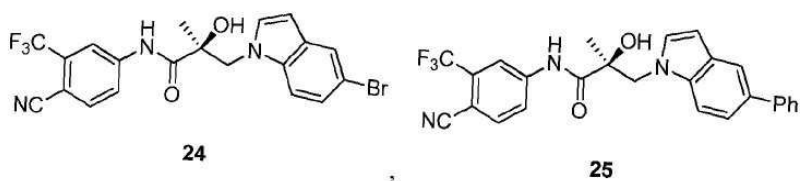
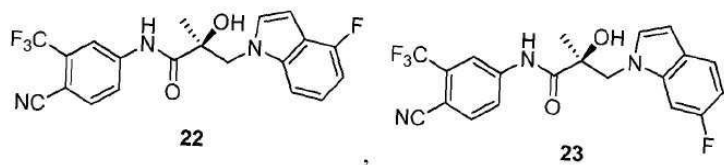
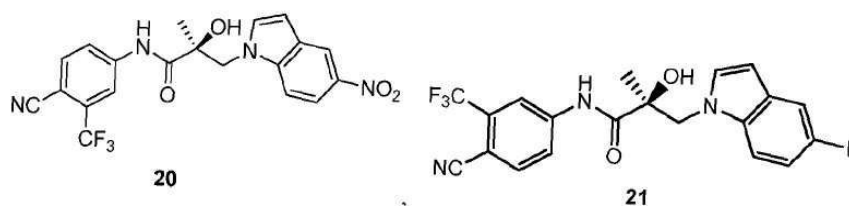
[0064] 식 중, Z, Y, R, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, T, m 및 n은 화학식 III의 구조에 의해 기재한 바와 같다.

[0065] 다른 실시형태에서, 본 발명의 SARD 화합물은 다음의 화합물 중 임의의 하나의 구조로 나타낸다:

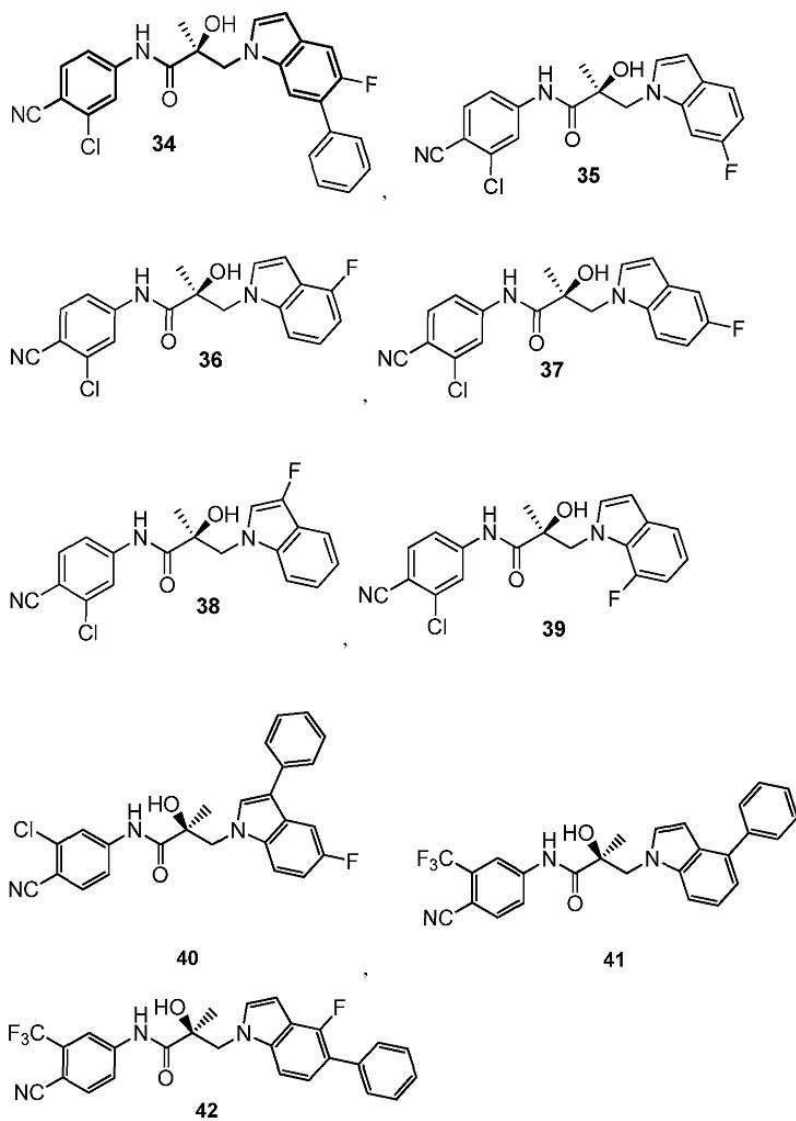
[0066] 인들:



[0067]



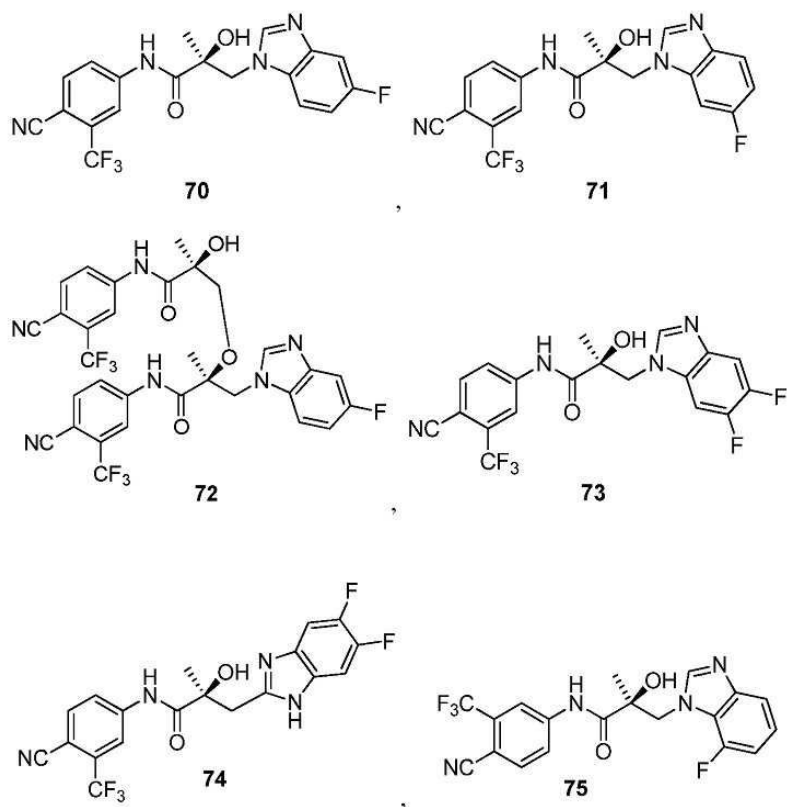
[0068]



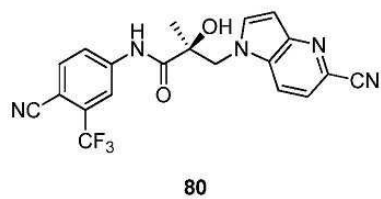
[0069]

[0070]

벤즈이미다졸:



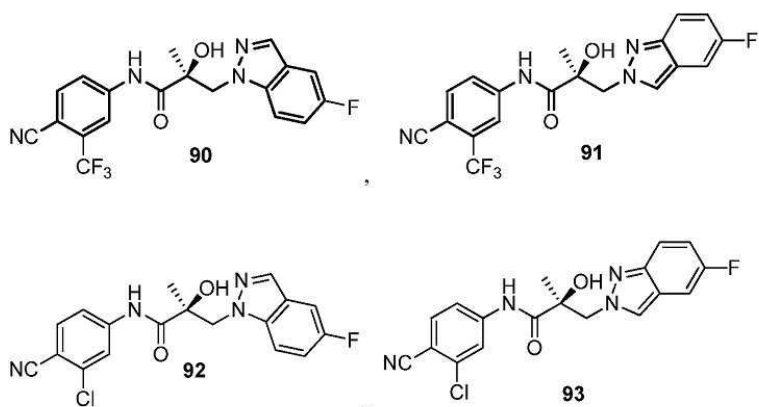
피롤로-피리딘:



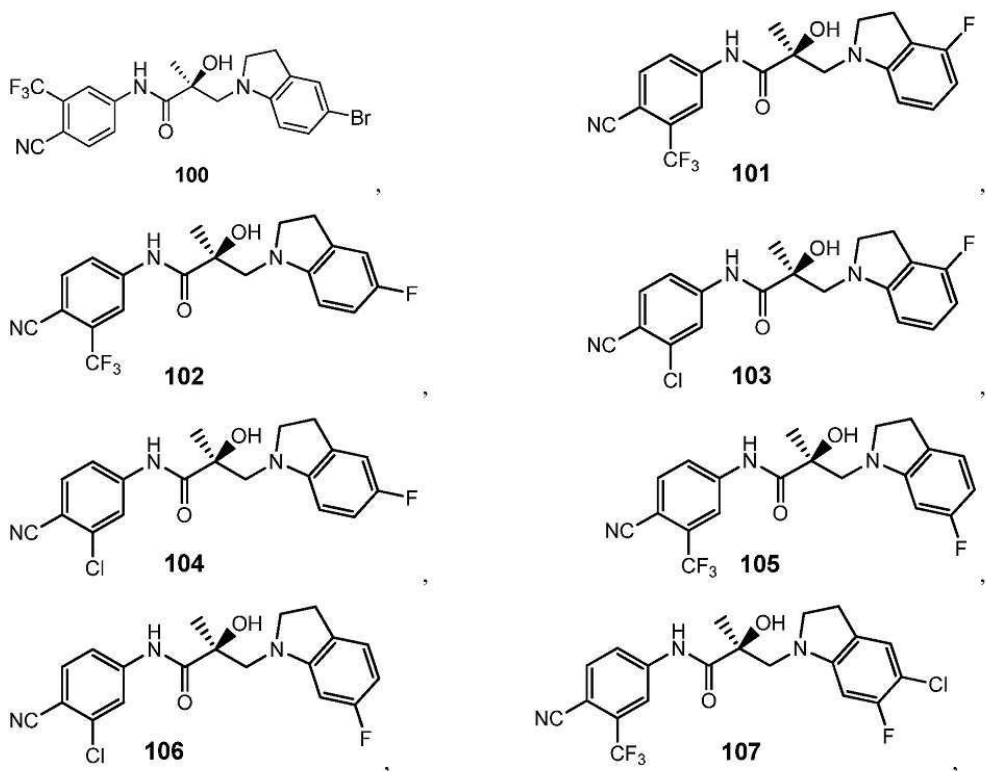
[0071]

[0072]

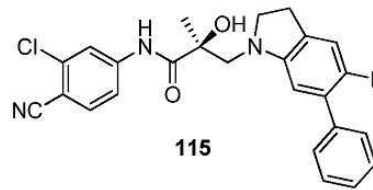
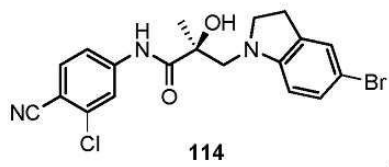
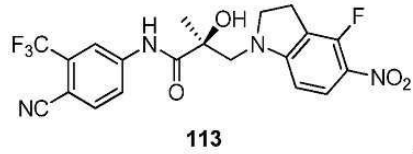
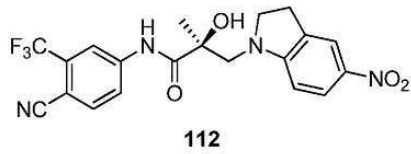
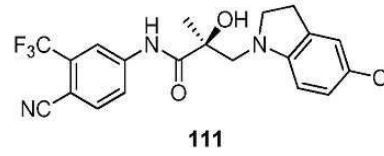
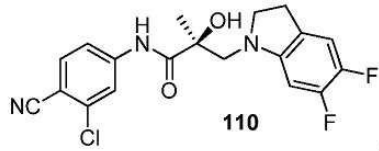
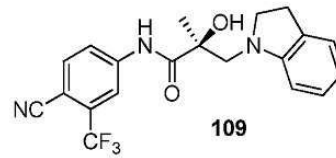
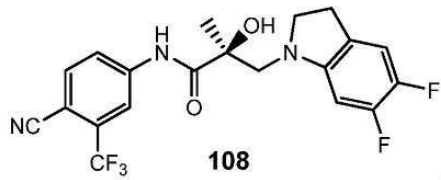
인다졸:



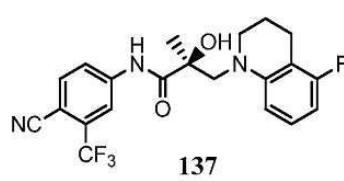
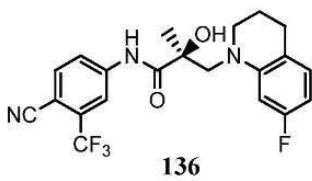
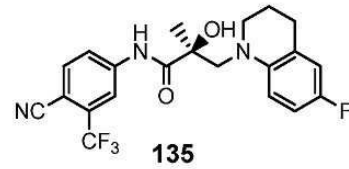
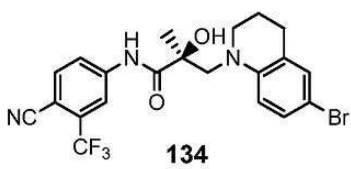
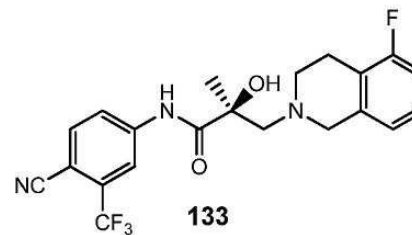
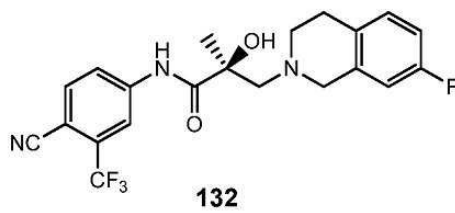
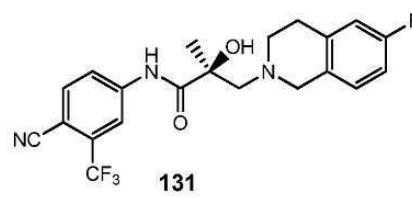
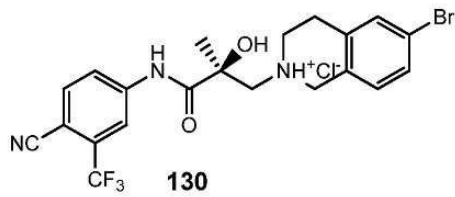
인돌:



[0073]



아이소퀴놀린 및 퀴놀린:



또는

[0074]

[0075]

[0076]

다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 교번의 결합 및 분해 도메인(binding and degradation domain: BDD)을

통해 AR에 결합한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 일부 화합물은 추가로 AR 리간드 결합 도메인(LBD)에 결합한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 분해 활성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 화합물은 추가로 AR-전장(AR-FL) 분해 활성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 화합물은 AR-SV 저해 활성을 나타낸다(즉, AR-SV 길항제이다). 다른 실시형태에서, 화합물은 추가로 AR-FL 저해 활성을 나타낸다(즉, AR-FL 길항제이다). 다른 실시형태에서, 화합물은 이중 AR-SV 분해 및 AR-SV 저해 작용을 가진다. 다른 실시형태에서, 화합물은 추가로 이중 AR-FL 분해 및 AR-FL 저해 작용을 가진다.

[0077] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 SARD 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 국소 용도를 위해 제형화된다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 용액, 로션, 고약, 크림, 연고, 리포솜, 스프레이, 젤, 발포제, 롤러 스틱, 세정 비누 또는 바(bar), 에멀전, 무스, 에어로졸, 샴푸, 또는 이들의 임의의 조합물의 형태이다.

[0078] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 본 발명에 따른 치료적 유효량의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암(PCa) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 전이성 CRPC(mCRPC), 비-전이성 CRPC(nmCRPC), 고위험 nmCRPC 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0079] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행된 전립선암 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 진행된 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

[0080] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 거세 저항성 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

[0081] 다른 실시형태에서, 전립선암은 증식을 위해 AR-SV에 의존한다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 추가로 증식을 위해 AR-FL에 의존한다. 다른 실시형태에서, AR-SV는 AR-V7 또는 ARv567이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 W741L 돌연변이 또는 T877A 돌연변이 또는 다른 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이, 또는 이들의 임의의 조합물을 함유하는 AR에 의존한다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 종양 내의 AR 유전자의 증폭에 의존한다. 다른 실시형태에서, 전립선암이 단일 환자 내의 다중 AR 변이 및/또는 증폭에 의존할 수 있도록 AR의 이질적 발현이 있을 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다. 다른 실시형태에서, 암은 안드로겐 수용체 길항제에 의한 치료에 내성이 있다. 다른 실시형태에서, 안드로겐 수용체 길항제는 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드, 아비라테론, ARN-509, AZD-3514, 갈레테론, ASC-J9, 플루타마이드, 하이드록시플루타마이드, 닐루타마이드, 시프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 스피로놀락톤, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물을 투여하는 것은 상기 환자에서 AR, AR-전장(AR-FL), 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이를 지니는 AR-FL, AR-스플라이스 변이체(AR-SV), 유전자-증폭된 AR, 또는 이들의 임의의 조합의 수준을 감소시킨다.

[0082] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 AR-스플라이스 변이체 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 상기 대상체에서 AR-전장 수준을 감소시킨다. 다른 실시형태에서, 감소는 항안드로겐 내성 돌연변이체, 예컨대 W741L 및 T877A를 포함하는 AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 또는 AR-FL 변이의 분해, 저해, 또는 이중 분해 및 저해 작용에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 추가로 AR-FL의 분해, 저해, 또는 이중 분해 및 저해 작용에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 추가로 종양 내에서 증폭된 AR 유전자로부터 AR의 분해 또는 저해에 의해 달성된다.

- [0083] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 케네디병을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다.
- [0084] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 폴리글루타민(폴리Q) AR 다형체의 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 감소는 상기 폴리글루타민(폴리Q) AR 다형체(폴리Q-AR)의 분해, 저해, 또는 이중 분해 및 저해 작용에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 폴리Q-AR은 짧은 폴리Q 다형체 또는 긴 폴리Q 다형체이다. 다른 실시형태에서, 폴리Q-AR은 짧은 폴리Q 다형체이고, 상기 방법은 추가로 피부 질환을 치료한다. 다른 실시형태에서, 폴리Q-AR은 긴 폴리Q 다형체이고, 상기 방법은 추가로 케네디병을 치료한다.
- [0085] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물; 또는 이들의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다.
- [0086] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물; 또는 이들의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 자궁 섬유종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다.
- [0087] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, (a) 대상체에서의 여드름을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (b) 대상체에서의 피지 생성을 감소시키는 것; (c) 대상체에서의 여성의 다모증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (d) 대상체에서의 탈모를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (e) 여성에서 호르몬성 병태를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (f) 대상체에서의 성적 도착증, 성욕 과도 또는 성도착증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (g) 대상체에서의 안드로젠성 정신 이상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (h) 대상체에서의 남성화를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (i) 대상체에서의 안드로젠 무감각 증후군을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (j) 동물에서 배란을 증가시키거나, 조절하거나 또는 개선시키는 단계; (k) 대상체에서의 암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (l) 근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것; (m) 자궁 섬유종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 것, 또는 이들의 임의의 조합의 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0088] 본 발명에서 고려되는 대상은 특히 본 명세서의 결론 부분에서 지적되고 별도로 청구된다. 그러나 조직화 및 조작 방법 둘 다에 대한 본 발명은 이의 목적, 특징 및 이점과 함께 수반하는 도면을 읽을 때 다음의 상세한 설명을 참고로 하여 가장 잘 이해될 수 있다, 이때:

도 1은 SARD 화합물의 AR 전사활성화의 저해를 도시한 도면: 본 발명의 (a) 14, 18 및 20; (b) 11 및 12; 및 (c) 1123 및 27.

도 2a는 본 발명의 SARD 화합물(11 및 20)을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 보여주는 도면: LNCaP 세포를 1 백만개 세포/웰로 6웰 플레이트에서 플레이트하였다. 세포를 무혈청 조건에서 3일 동안 유지하였다. 세포를 도면에 표시한 바와 같이 처리하고 나서, 채취하고, 단백질을 추출하고 나서, AR에 대해 웨스턴 블롯팅하였다. **도 2b**는 LNCaP 세포 성장에 대한 AR 길항제 및 SARD 11의 효과를 도시한 도면: LNCaP 세포를 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 10,000개 세포/웰로 96 웰 플레이트로 플레이트하였다. 세포를 6일 동안 0.1nM R1881과 조합하여 도면에서 표시한 바와 같이 처리하고, 제3일에 배지를 바꾸었다. 6일의 마지막에, 세포를 고정시키고 나서, 설포로다민 블루 염색에 의해 염색하였다.

도 3은 본 발명의 SARD 화합물(11, 12 및 20)을 이용하는 AR-V7 분해(PC3-AR-V7 세포)를 도시한 도면. PC-3 전

립선암 세포는 AR-V7에 대한 렌티바이러스 작제물로 안정하게 형질감염시킨 혈청이었다. 일단 안정한 세포를 선택하면, 세포를 1백만개 세포/웰로 6 웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 세포를 도면에 표시한 바와 같이 처리하고 나서(μ M), AR 및 액틴에 대해 웨스턴 블롯을 수행하였다. 결과는 SARD가 절단된 형태의 AR, 예컨대 AR-V7을 분해시킬 가능성이 있는 반면, 엔잘루타마이드 또는 ARN-509는 AR-V7 발현 효과가 없다는 것을 나타내는데, 엔잘루타마이드 및 ARN-509와 달리 본 발명의 SARD가 AR-V7 의존적 CRPC를 치료할 수 있다는 것을 시사한다.

도 4는 **20**이 22RV-1 세포에서 AR-FL 및 AR-SV를 분해시켜서, 추가로 AR-SV-유도 CRPC의 처리에서 그들의 사용을 뒷받침한다는 것을 웨스턴 블롯을 통해 보여주는 도면.

도 5는 **11**을 이용하는 LNCaP 세포 내 AR의 SARD 분해를 도시한 도면.

도 6은 (a) ASC-J9, (b) ARN-509 및 (c) **11**을 이용하는 22RV-1 세포 내 AR-FL 및 AR-V7의 SARD 분해를 도시한 도면.

도 7은 LBD를 결여하는 **11**은 AR-NTD-DBD-힌지(A/BCD) AR 작제물의 전사활성화를 저해한다는 것을 도시한 도면. (A) AR A/BCD는 GRE-LUC 리포터 활성을 증가시킨다. 리간드 결합 도메인 또는 빈 벡터를 결여하는 AR A/BCD 작제물을 GRE-LUC 및 CMV-레닐라 LUC와 함께 HEK-293 세포 내로 형질감염시켰다. 형질감염의 48시간 후에, 세포를 채취하고 나서, 루시페라제 분석을 수행하였다. (B) AR A/BCD 활성은 **11**에 의해 저해되었다. 리간드 결합 도메인(LBD)을 결여하는 A/BCD AR 작제물은 GRE-LUC 및 CMV-LUC와 함께 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같은 형질감염의 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. **11**(SARD)은 LBD를 결여하는 작제물의 활성을 저해하여 LBD에 추가로 교변의 부위에 대한 결합을 확인하였다. (C) 및 (D) 비-SARD 길항제 ARN-509 및 엔잘루타마이드는 LBD를 결여하는 이 AR 작제물의 활성을 저해하지 않았는데, 이는 본 발명의 SARD만을 시험한 화합물이 리간드 독립적 AR 활성을 저해하는 능력을 가진다는 것을 시사한다.

도 8은 AR 전사활성화 연구에서 화합물 **11**, **12** 및 **14**를 갈레테론, EPI-001 및 엔잘루타마이드와 비교하는 데이터를 도시한 도면. (A) **11**, **12** 및 **14**, 갈레테론, EPI-001 및 엔잘루타마이드; 및 (B) **11**, 갈레테론, 및 엔잘루타마이드. 본 발명의 SARD는 (AR-FL) 트랜잭션(transaction)을 더 강력하게 저해하였다.

도 9는 **11**이 AR 스플라이스 변이체를 발현시키는 응집성 전립선암(22RV-1)의 종양 성장(AR-V7에 의해 유도된 성장)을 저해한다는 것을 보여주는 도면. (a) **11**이 종양 용적을 상당히 감소시키고, (b) 22RV-1 이종이식 종양 연구에서의 종양 중량인 반면, AR 길항제 엔잘루타마이드는 비히클에 비해 임의의 효과를 갖지 않는다. (c)는 AR-FL 및 AR-V7의 종양 발현 수준이 **11**에 의해 감소되지 않았지만, 엔잘루타마이드에 의해서는 그렇지 않다는 것을 나타내는데, 이는 생체내 활성이 종양 내 AR 분해와 상관관계가 있다는 것을 보여주고; (d)는 이들 동물에서 혈청 PSA가 **11**에 의해 감소되었지만, 이 22RV-1 이종이식 연구에서의 엔잘루타마이드에 의해서는 그렇지 않기 때문에 유전자 발현에서의 생체내 항안드로겐 분위기를 보여준다.

도 10은 비히클에 비해 **11**로 처리한 동물에서 (a) 감소된 종양 용적 및 (b) 중량, 및 (c) 혈청 PSA 수준을 통해, **11**은 LNCaP 종양 이종이식 성장을 저해하였다는 것을 입증한 도면.

도 11은 **27**, **20**, **12**, **23** 및 **32**를 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 도시한 도면. LNCaP 세포를 1백만개 세포/웰로 6웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 무혈청 조건에서 3일 동안 유지시켰다. 세포를 도면에 나타난 바와 같이 처리하고 나서, 채취하고, 단백질을 추출하고 나서, AR에 대해 웨스턴 블롯팅하였다. SARDnm 범위에서, 즉, 그들의 길항제 IC₅₀ 값과 비슷한 농도에서 AR의 선택적 분해(즉, SARD 활성)를 입증하였다. LNCaP 세포는 AR 돌연변이체 T877A를 발현시키는 것으로 알려져 있는데, 이는 내성 부여 돌연변이체 안드로겐 수용체를 분해하는 능력을 입증한다.

도 12는 22RV-1 웨스턴 블롯을 도시한 도면: 22RV-1 세포를 성장 배지(RPMI + 10% FBS)에서 1백만 내지 1백 5십만개의 세포/웰로 6웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 다음날, 배지를 바꾸고 나서, 비히클 또는 용량 반응의 화합물 **20**, **24** 및 **30**으로 처리하였다. 밤새 처리(12 내지 16시간) 후에, 세포를 빙냉 PBS 중에서 세척하고 나서, 1ml PBS를 스크레이핑함으로써 채취하였다. 세포를 펠렛화하고 나서, 단백질을 추출하고, BCA 분석을 이용하여 정량화하고 나서, 동일한 양의 단백질을 SDS-PAGE 상에서 분획화하였다. 단백질을 나일론 막에 전달하고 나서, AR 항체(SCBT로부터의 N20) 및 액틴 항체로 웨스턴 블롯팅하였다. 화합물 **20**, **24** 및 **30**은 22RV-1 세포 내 전장 안드로겐 수용체(AR-FL) 및 절단된 AR(AR-SV)을 분해할 수 있는데, 이는 SARD가 야생형 또는 AR-V7 의존적 전립선암을 극복할 수 있다는 것을 시사한다.

도 13은 **31** 대 갈레테론을 이용하는 LNCaP 세포(상부) 및 22RV-1 세포(하부) 내 분해를 도시한 도면. 도

11(LNCaP) 및 도 12(22RV-1)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, **31**은 갈레테론(임상적 선례 SARD)과 비교하였다. **31**은 LNCaP(T877A 돌연변이를 보유하는 돌연변이체 AR)와 22RV-1(LBD를 결여하는 AR-SV에 성장 의존적) 세포 둘 다에서 SARD 활성을 입증하였지만, 갈레테론은 이들 모델에서 AR 분해를 거의 내지 전혀 입증하지 못하였다.

도 14는 **12** 또는 ARN-509의 용량 반응을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 11(LNCaP)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, **12**에 대한 SARD 활성을 알려진 SARD ARN-509와 비교하였다. **12**는 nM 범위(100 내지 1000nM)에서 활성을 입증한 반면, ARN-509만이 10,000nM에서 활성을 가졌다.

도 15는 **31**을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 12(22RV-1)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, **31**에 대한 SARD 활성은 전장(AR) 및 절단된 스플라이스 변이체(AR-V7) 안드로젠 수용체의 분해로서 입증되었다.

도 16은 **70** 및 **73**을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 11(LNCaP)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 100nM 만큼 낮은 농도에서 **70** 및 **73**에 대한 SARD 활성을 입증하였다. 이는 본 발명의 벤즈이미다졸이 또한 강력한 SARD 활성을 입증한다는 것을 입증한다.

도 17은 SARD가 (C-말단에서 LBD에 추가로) AR의 N-말단 도메인에 결합한다는 것을 시사하는 생물물리학적 데이터를 제시한 도면. AR AF-1과 함께 인큐베이션시켰을 때, 형광 강도에서의 **(a)** 및 **(b)** A 용량-의존적 이동, 즉, 형광소광을 **11**에 의해 관찰하였다. AF-1에서 타이로신 잔기에 대응하는 307nm에서 관찰된 형광 숄더(shoulder)는 **11**까지 이동된다. 전반적인 형광은 또한 **11**에 의해 현저하게 변경된다. **(c)** 나타낸 데이터는 대조군과 **11** 처리 샘플 사이의 형광의 차이(화합물 부재 하의 형광 - 화합물 존재 하의 형광)로서 플롯팅하였고, **11**의 존재 하에 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 누적적으로, 이들 데이터는 **11**과 AR AF-1 사이의 직접적인 상호작용을 시사한다.

도 18은 본 발명의 SARD 화합물(**100**)을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 보여주는 도면. LNCaP 세포를 1백만 개 세포/웰로 6 웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 세포를 무혈청 조건에서 3일 동안 유지시켰다. 세포를 도면에 나타낸 바와 같이 처리하고 나서, 채취하고, 단백질을 추출하고, AR에 대해 웨스턴 블롯팅하였다.

도 19는 **100**, **102**, 및 **130**이 22RV-1 세포 내 AR-FL 및 AR-SV를 분해하였다는 것을 도 12에 대해 상기 기재한 바와 같은 웨스턴 블롯을 통해 보여주는 도면. **100**, **102** 및 **130**은 22RV-1 세포 내 전장 안드로젠 수용체(AR-FL) 및 절단된 AR(AR-SV)을 분해할 수 있는데, 이는 본 발명의 인돌린 및 아이소퀴놀린 SARD가 AR-V7 의존적 전립선 암을 극복할 수 있다는 것을 시사한다.

도 20은 **130** 대 갈레테론을 이용하는, 도 12에 대해 상기 기재한 바와 같은 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. **130**을 갈레테론(임상적 선례 SARD)과 비교하였다. **114**는 갈레테론과 비슷한 22RV-1(LBD를 결여하는 AR 변이체인 AR-SV에 의존적인 성장) 세포 내 SARD 활성을 열거하였다.

도 21은 **135** 및 **102**를 이용하는 LNCaP 세포를 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 11에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, **135** 및 **102**에 대한 SARD 활성을 입증하였다. 이들 화합물은 돌연변이체 AR(T877A)을 부분적으로 내지 완전히 분해시켰는데, 이는 본 발명의 퀴놀린 및 인돌린 SARD, 예컨대 이들이 진행된 전립선 암 및/또는 CRPC에서 유용할 수 있다는 것을 시사한다.

도 22는 **103** 및 **104**를 이용하는 LNCaP 세포 및 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 11(LNCaP) 및 도 12(22RV-1)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, **103** 및 **104**는 LNCaP(T877A 돌연변이를 보유하는 돌연변이체 AR)와 22RV-1(LBD를 결여하는 AR-SV에 성장 의존적) 세포 둘 다에서 SARD 활성을 보여주었다.

도 23은 **130**을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 12에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 화합물 **130**은 적어도 10 μ M 농도에서 SARD 활성을 보여주었다.

도 24는 **134** 및 **130**을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. 도 12에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 화합물 **134** 및 **130**은 각각 적어도 10 μ M 농도에서 SARD 활성을 보여주었다.

도 25는 **101**, **105**, **106**, **107** 및 **108**을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 도시한 도면. 상기 도 11에 대한 방법을 이용하여, **101**, **105**, **106**, **107** 및 **108**은 각각nM 범위에서 AR을 분해하는 능력을 보여주었다.

도 26은 **200** 및 ARN-509를 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 도시한 도면. **200**으로 처리한 LNCaP 세포를 용해시키고 나서, 상기 기재한 바와 같이 웨스턴 블롯 분석을 실시하였다.

도 27은 200 및 202를 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. 200 또는 202로 처리한 22RV-1 세포를 용해시키고 나서, 상기 기재한 바와 같이 웨스턴 블롯 분석을 실시하였다.

도 28은 202를 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 도시한 도면. 202로 처리한 22RV-1 세포를 용해시키고 나서, 상기 기재한 바와 같이 웨스턴 블롯 분석을 실시하였다.

도 29는 본 발명의 SARD 화합물에 대한 전사활성화 데이터, 결합, 및 AR-FL 및 AR-SV 분해를 도시한 도면. (a) 42에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 1015nM) 및 결합(K_i = 86.1nM)을 제공한다. (b) 41에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = >10,000 nM) 및 결합(K_i = 84.3nM)을 제공한다. (c) (1) 132에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 978.1nM) 및 결합(K_i = 353.2nM); (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 분해를 제공한다. (d) (1) 40에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 1032.1 nM) 및 결합(K_i = 134.9nM)을 제공한다. (e) (1) 92에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 946.8nM) 및 결합(K_i = nM); (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 D567es 분해를 제공한다. (f) (1) 39에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 233.8 nM) 및 결합(K_i = 719.9nM); (2) AR 전장 분해를 제공한다. (g) (1) 38에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 318.4nM) 및 결합(K_i = 331.8nM); (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 AR-V7 분해를 제공한다. (h) (1) 11(IC_{50} = 96.4nM) 및 37(IC_{50} = 94.0nM)에 대한 전사활성화 데이터 및 결합(K_i = 252.6nM); (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 분해를 제공한다. (i) (1) 36에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 1142.0nM) 및 결합(K_i = 315.3nM); (2) AR 전장 분해를 제공한다. (j) (1) 115에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 244.4nM) 및 결합(K_i = 71.5nM); (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 AR-V7 분해. (k) (1) 35에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 98.47nM(데이터 미제시)) 및 결합(K_i = 155.7nM); (2) AR 전장 분해를 제공한다. (l) (1) 205에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 1079.1 nM) 및 결합(K_i = 90.7nM), (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 AR-V7 분해를 제공한다. (m) (1) 114에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 834.7nM) 및 결합(K_i = 204.4nM); (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 AR-V7 분해를 제공한다. (n) (1) 204에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = 1025.4nM) 및 결합(K_i = 809.6 nM)을 제공한다. (o) (1) 34에 대한 전사활성화 데이터(IC_{50} = nM) 및 결합(K_i = nM)을 제공한다; (2) AR 전장 분해; 및 (3) AR 스플라이스 변이체 분해를 제공한다.

도 30은 허쉬버거(Hershberger) 분석을 도시한 도면: 마우스(6 내지 7주령)를 비히클 또는 표시된 SARD(100mg/kg/일 1일 2회)로 14일 동안 경구로 처리하였다. 동물을 희생시키고 나서 정량 중량을 기록하고, 제시하였다. 결과: (a) 및 (d) SARD는 다양한 정도의 감소된 정량 중량을 보여주었고, (b)는 체중이 증가되었으며, (c)는 전립선 중량이 감소되었다. 이 거동은 본 발명의 SARD에 의해 발휘된 생체내 항안드로겐 효과와 일치된다.

도 31은 103이 혈장 중의 저수준에도 불구하고 전립선암 종양 성장을 늦추었다는 것을 보여주는 도면. SARD 103은 종양에서 선택적으로 축적되었다. NSG 마우스에 환자-유래 전립선암 이종이식물을 이식하였다. 동물을 14일 동안 처리하고 나서, 종양 용적을 1주 2회 측정하였다. 동물을 희생시키고 나서, 혈청 및 종양으로부터 103을 추출하고, LC-MS/MS 방법을 이용하여 측정하였다. 103은 혈장에서보다 종양 축적을 거의 10배 더 많게 종양에서 선택적으로 축적되었고, 가능하게는 혈장 중에서 저수준의 SARD에도 불구하고 항종양 활성에 대한 설명을 제공한다.

도 32는 103 및 36 으로 처리한 마우스 이종이식 모델에서의 데이터를 도시한 도면. 종양 용적의 변화%는 103 및 36을 이용하여 제시한다. LNCaP 세포를 NSG 마우스에 이식하였다(5백만개 세포/마우스). 일단 종양이 70 내지 200mm³에 도달되면, 동물을 무작위화하고 나서, SARD로 처리하였다(100mg/kg/ 1일 2회). 종양 용적을 정규 간격으로 측정하고 나서, 기준으로부터의 변화%로서 표현하였다. 36은 종양 성장을 상당히 저해하였다.

설명에 단순함 및 명확함을 위해, 도면에 나타난 구성요소는 반드시 일정한 비율로 도시하지 않았다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 일부 구성요소의 치수는 명확함을 위해 다른 구성요소에 비해 과장될 수 있다. 추가로, 적절하게 고려되는 경우, 대응하는 또는 유사한 구성요소를 나타내기 위해 도면 중에서 참조 숫자가 반복될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

다음의 상세한 설명에서, 본 발명의 철저한 이해를 제공하기 위해 수많은 구체적인 상세한 설명이 제시된다. 그

러나, 본 발명은 이들 구체적인 상세한 설명 없이 실행될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 다른 예에서, 잘 공지된 방법, 절차 및 성분은 본 발명을 모호하지 않게 하기 위해 상세한 설명에 기재하지 않았다.

[0090] 안드로겐은 전사 인자의 스테로이드 수용체 슈퍼패밀리의 구성원인 AR에 대한 결합에 의해 세포 내에서 작용한다. 전립선암(PCa)의 성장 및 유지는 순환 안드로겐에 의해 대부분 제어되기 때문에, PCa의 치료는 AR을 표적화하는 요법에 크게 의존한다. 수용체 활성화를 방해하기 위한 AR 길항제, 예컨대 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드 또는 하이드록시플루타마이드에 의한 치료는 과거에 PCa 성장을 감소시키기 위해 성공적으로 사용되었다. 모든 현재 이용 가능한 AR 길항제는 AR에 경쟁적으로 결합하고, 표적 유전자의 전사를 억제하기 위해 NCoR 및 SMRT와 같은 보조억제인자를 동원한다. 그러나, 변경된 세포내 신호전달, AR 돌연변이 및 공활성제의 증가된 발현은 길항제의 기능적 손상 또는 심지어 길항제의 작용제로의 전환을 야기한다. 연구는 AR 내의 W741 및 T877의 돌연변이가 비칼루타마이드 및 하이드록시플루타마이드를 각각 작용제로 전환시킨다는 것을 입증하였다. 유사하게, 증가된 세포내 사이토카인은 AR-반응성 프로모터에 대해 보조억제인자 대신 공활성제를 동원하여, 후속적으로 비칼루타마이드를 작용제로 전환시킨다.

[0091] 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 대한 초기 반응에도 불구하고, PCa 질환 진행은 불가피하며, 암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)으로서 나타난다. 거세 저항성 전립선암(CRPC) 재출현에 대한 1차 이유는 하기와 같은 교번의 메커니즘에 의한 안드로겐 수용체(AR)의 재활성화이다:

- [0092] (a) 인트라크라인 안드로겐 합성;
- [0093] (b) 리간드 결합 도메인(LBD)을 결여하는 AR 스플라이스 변이체(AR-SV)의 발현;
- [0094] (c) 길항제에 내성이 생길 가능성이 있는 AR-LBD 돌연변이;
- [0095] (d) 예를 들어, AR 유전자 증폭 또는 AR 돌연변이에 기인하는 낮은 안드로겐 수준에 대한 AR의 초 민감화(hyper-sensitization);
- [0096] (e) 종양 내에서 AR 유전자의 증폭; 및
- [0097] (f) 공활성제의 과발현.

[0098] 일 실시형태에서, 본 발명은 증식을 위해 병원성 및 내성-부여 돌연변이 및/또는 야생형, 및/또는 AR 스플라이스 변이체(AR-SV)를 포함하는 AR 전장(AR-FL)에 의존적인 전립선암(PCa) 세포 및 종양의 성장을 저해하는, 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다.

[0099] 본 발명에 따르면, "선택적 안드로겐 수용체 분해제" (SARD) 화합물은 증식을 위해 AR-전장(AR-FL) 및/또는 AR 스플라이스 변이체(AR-SV)에 의존적인 PCa 세포 및 종양의 성장을 저해할 수 있는 안드로겐 수용체 길항제이다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 리간드 결합 도메인(LBD)에 결합하지 않는다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR의 N-말단 도메인(NTD)에 결합한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR의 교번의 결합 및 분해 도메인(BDD)에 결합한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR 리간드 결합 도메인(LBD)에 그리고 교번의 결합 및 분해 도메인(BDD)에 결합한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR의 N-말단 도메인(NTD)에 그리고 리간드 결합 도메인(LBD)에 결합한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 N-말단 도메인(NTD)-의존적 구성적 활성 AR-SV에 의해 유도된 성장을 저해할 수 있다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR LBD와 별개인 도메인에 대한 결합을 통해 AR을 저해한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 다른 알려진 AR 길항제(예를 들어, 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드 및 아비라테론)보다 더 강하게 AR을 길항하는 강한(즉, 고도로 효력있고 고도로 효능있는) 선택적 안드로겐 수용체 길항제이다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR-SV를 표적화하는 선택적 안드로겐 수용체 길항제인데, 이는 통상적인 길항제에 의해 저해될 수 없다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 분해 활성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 추가로 AR-전장(AR-FL) 분해 활성을 나타낸다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 저해 활성을 나타낸다(즉, AR-SV 길항제이다). 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 추가로 AR-전장(AR-FL) 저해 활성을 나타낸다(즉, AR-FL 길항제이다). 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 이중 AR-SV 분해 및 AR-SV 저해 작용을 가진다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 추가로 이중 AR-FL 분해 및 AR-FL 저해 작용을 가진다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR-SV를 표적화하는 선택적 안드로겐 수용체 길항제이다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 추가로 AR-FL을 표적화한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR-SV의 구성적 활성화를 저해한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 추가로 AR-FL의 구성적 활성화를 저해한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR-전장(AR-FL) 및 AR 스플라이스 변이체(AR-SV)를 분해하는 선택적 안드로겐 수용체 길항제이다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR LBD와 별개인 도메인에 대한 결합을 통해 AR을 분해한다. 다른 실시형태에서, SARD

화합물은 임의의 이용 가능한 CRPC 치료제와 별개인 이중 분해 및 AR-SV 저해 작용을 가진다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은, 예컨대 교번의 메커니즘에 의한 AR의 재활성화에 의한 AR의 재활성화를 저해한다: 인트라크라인 안드로겐 합성, 리간드 결합 도메인(LBD)을 결합하는 AR 스플라이스 변이체(AR-SV)의 발현 및 길항제에 내성이 생길 가능성이 있는 AR-LBD 돌연변이. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 병원성으로 변경된 세포 환경에 존재하는 재활성화된 안드로겐 수용체를 저해한다.

[0100] AR-스플라이스 변이체(AR-SV)의 비제한적 예는 다음과 같다: AR-V7 및 ARv567es(AR-V12라고도 함). 항안드로겐 내성을 부여하는 AR 돌연변이의 비제한적 예는 다음과 같다: W741L 돌연변이 및 T877A 돌연변이. AR-V7은 LBD를 결합하는 AR의 스플라이스 변이체이다. 이는 구성적 활성이고, 엔도크린 요법에 대해 응집 PCa 및 내성을 초래하는 것으로 입증되었다.

[0101] 일 실시형태에서, 본 발명은 교번의 결합 및 분해 도메인(BDD)을 통해 AR에 결합하는 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, SARD는 추가로 AR 리간드 결합 도메인(LBD)에 결합한다.

[0102] 일 실시형태에서, 본 발명은 AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 저해 활성을 나타내는(즉, AR-SV 길항제인) 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 추가로 AR-전장(AR-FL) 저해 활성을 나타낸다(즉, AR-FL 길항제이다).

[0103] 일 실시형태에서, 본 발명은 AR-스플라이스 변이체(AR-SV) 분해 활성을 나타내는 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물은 추가로 AR-전장(AR-FL) 분해 활성을 나타낸다.

[0104] 일 실시형태에서, 본 발명은 이중 AR-SV 분해 및 AR-SV 저해 작용을 갖는 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, SARD는 추가로 이중 AR-FL 분해 및 AR-FL 저해 작용을 가진다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 이중 AR-SV 및 AR-FL 분해, 및 AR-SV 및 AR-FL 저해 작용을 갖는 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다.

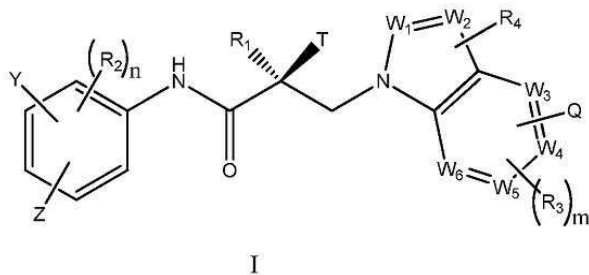
[0105] 일 실시형태에서, 본 발명은 임의의 다른 길항제로 치료될 수 없는 CRPC를 치료하는 데 사용하기 위한 신규한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다.

[0106] 일 실시형태에서, 본 발명은 AR-SV를 분해함으로써 CRPC를 치료하는 데 사용하기 위한 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다.

[0107] 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 신규한 SARD 화합물은 정상적으로 AR 길항제를 작용제로 전환시키는 AR 돌연변이체에서 그들의 길항적 활성을 유지한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR 돌연변이체 W741 및 T877에 대한 그들의 길항적 활성을 유지한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 LBD-표적화된 제제가 효과적이지 않은 변경된 세포 환경 내에서 길항적 활성을 유발한다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 NTD-의존적 AR 활성이 구성적 활성인 변경된 세포 환경 내에서 길항적 활성을 유발한다.

[0108] **선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물**

[0109] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



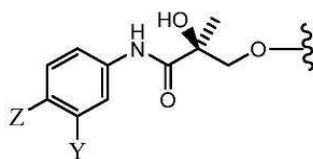
[0110]

[0111] 식 중,

[0112] W₁ 및 W₂는 각각 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고;

[0113] W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 각각 독립적으로 CH 또는 N으로부터 선택되며;

[0114] W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 중 임의의 하나가 CH라면, H는 각각의 위치에서 R_4 , Q 또는 R_3 으로 선택적으로 대체되며, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 중 임의의 하나가 CH라면, 각각의 위치는 비치환되고;



[0115] T는 OH, OR, $-NHCOCH_3$, $NHCOR$ 또는 이거나;

[0116] Z는 NO_2 , CN, COOH, COR, $NHCOR$ 또는 CONHR이며;

[0117] Y는 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN 또는 $C(R)_3$ 이고;

[0118] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0119] R_1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 또는 CF_2CF_3 이고;

[0120] R_2 는 수소, 할로젠, CN, NO_2 , COOH, COOR, COR, $NHCOR$, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NR_2 , C_1-C_{12} -알킬, C_1-C_{12} -할로알킬, $O-C_1-C_{12}$ -알킬, $O-C_1-C_{12}$ -할로알킬, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -페닐, $-CO$ -아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C_3-C_7 -사이클로알킬이며;

[0121] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, CONHR, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0122] R_3 및 R_4 는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, CONHR, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN으로부터 독립적으로 선택되며;

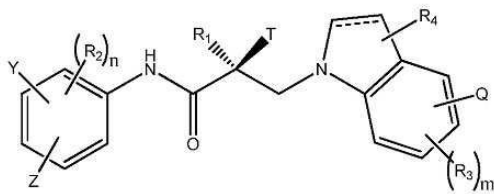
[0123] n은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

[0124] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0125] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 각각 독립적으로 CH이다. 다른 실시형태에서, W_1 은 N이다. 다른 실시형태에서, W_2 는 N이다. 다른 실시형태에서, W_1 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_2 는 CH이다. 다른 실시형태에서, W_3 은 N이다. 다른 실시형태에서, W_4 는 N이다. 다른 실시형태에서, W_5 는 N이다. 다른 실시형태에서, W_6 은 N이다.

[0126] 다른 실시형태에서, W_1 은 N이고, W_1 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_2 는 N이고, W_1 , W_3 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_3 은 N이고, W_1 , W_2 , W_4 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_4 는 N이고, W_1 , W_2 , W_3 , W_5 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_5 는 N이고, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 및 W_6 은 CH이다. 다른 실시형태에서, W_6 은 N이고, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 및 W_5 는 CH이다.

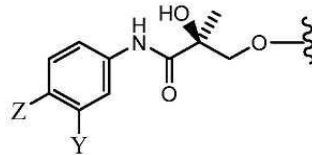
[0127] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 구조로 나타내는 선택적 안드로젠 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



II

식 중,

----- 는 단일 또는 이중 결합이고;



T는 OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR 또는 이며;

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이고;

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이며;

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;

R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이며;

R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이며;

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

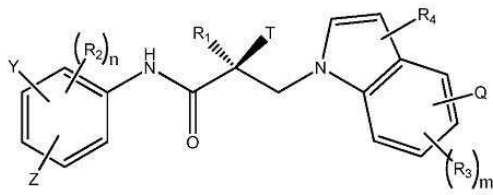
R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

n은 1 내지 3의 정수이며; 그리고

m은 1 내지 3의 정수이다.

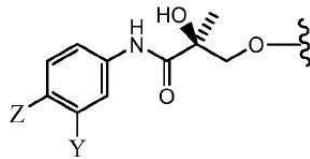
[0142] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



III

[0143]

[0144] 식 중,



[0145] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR 또는 이고;

[0146] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0147] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0148] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;

[0149] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이며;

[0150] R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이고;

[0151] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

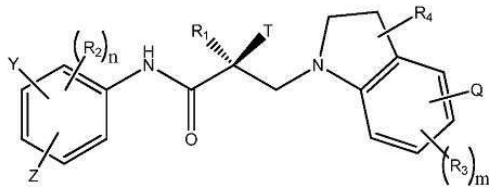
[0152] R₃는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0153] R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

[0154] n은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

[0155] m은 1 내지 3의 정수이다.

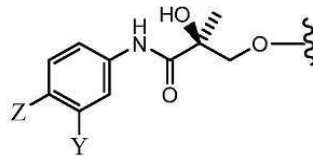
[0156] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



IV

[0157]

[0158] 식 중,



[0159] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR 또는 이고;

[0160] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0161] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0162] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이고;

[0163] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이며;

[0164] R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이고;

[0165] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

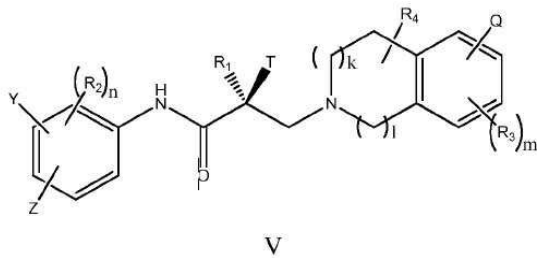
[0166] R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0167] R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

[0168] n은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

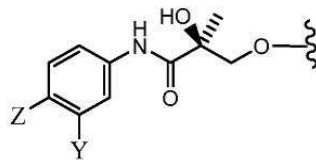
[0169] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0170] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



[0171]

[0172] 식 중,



[0173] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR 또는 이며;

[0174] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0175] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0176] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0177] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이고;

[0178] R₂는 수소, 할로겐, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이고;

[0179] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

[0180] R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0181] R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 케토(=O), 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

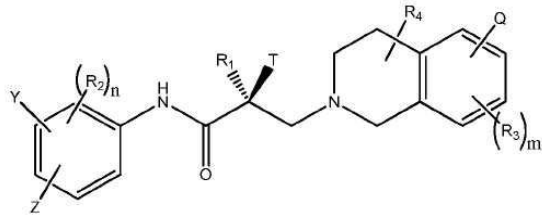
[0182] n은 1 내지 3의 정수이고;

[0183] m은 1 내지 3의 정수이다;

[0184] l은 0 또는 1이며; 그리고

[0185] k는 0, 1 또는 2이다.

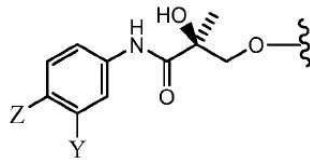
[0186] 일 실시형태에서, 본 발명은 화학식 VI의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



VI

[0187]

[0188] 식 중,



[0189] T는 OH, OR, -NHCOCH₃, NHCOR 또는 이고;

[0190] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0191] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0192] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0193] R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이고;

[0194] R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이며;

[0195] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0196] R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

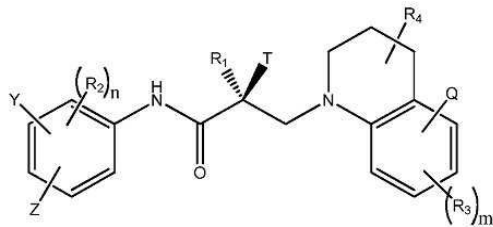
[0197] R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 케토(=O), 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃,

NHCSR, NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0198] n 은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

[0199] m 은 1 내지 3의 정수이다.

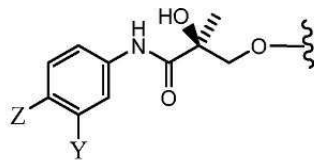
[0200] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 VII의 구조로 나타내는 선택적 안드로젠 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



VII

[0201]

[0202] 식 중,



[0203] T는 OH, OR, $-\text{NHCOCH}_3$, NHCOR 또는 이고;

[0204] Z는 NO_2 , CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0205] Y는 CF_3 , F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)_3 이고;

[0206] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0207] R_1 은 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 또는 CF_2CF_3 이고;

[0208] R_2 는 수소, 할로젠, CN, NO_2 , COOH, COOR, COR, NHCOR , CONHR, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NR_2 , $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -할로알킬, $\text{O-C}_1\text{-C}_{12}$ -알킬, $\text{O-C}_1\text{-C}_{12}$ -할로알킬, $-\text{SO}_2$ -아릴, $-\text{SO}_2$ -페닐, $-\text{CO}$ -아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -사이클로알킬이며;

[0209] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)_3 , N(R)_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR, NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0210] R_3 은 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)_3 , N(R)_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR , NHCONHR , NHCOOR , OCONHR , CONHR, NHCSCH_3 , NHCSCF_3 , NHCSR , NHSO_2CH_3 , NHSO_2R , OR, COR, OCOR, OSO_2R , SO_2R , SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

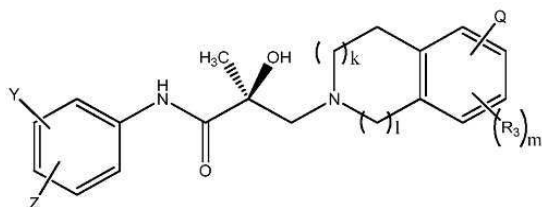
[0211] R_4 는 수소, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , SH, COOH, COOR, 케토(=O), 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환

된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $ONCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

[0212] n은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

[0213] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0214] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



VIII

[0215]

[0216] 식 중,

[0217] Z는 NO_2 , CN , $COOH$, COR , $NHCOR$ 또는 $CONHR$ 이고;

[0218] Y는 CF_3 , F , I , Br , Cl , CN 또는 $C(R)_3$ 이며;

[0219] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F , Cl , Br , I , 알케닐 또는 OH 이고;

[0220] Q는 수소, F , Cl , Br , I , CF_3 , CN , NO_2 , $COOH$, $COOR$, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $ONCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

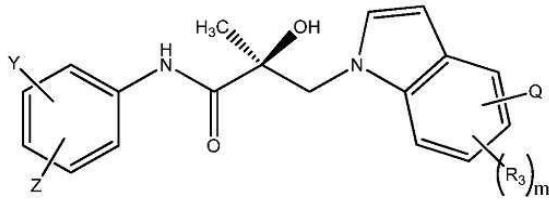
[0221] R_3 은 수소, F , Cl , Br , I , CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , SH , $COOH$, $COOR$, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $ONCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

[0222] m은 1 내지 3의 정수이다;

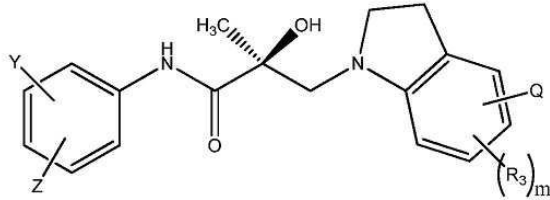
[0223] l은 0 또는 1이며; 그리고

[0224] k는 0, 1 또는 2이다.

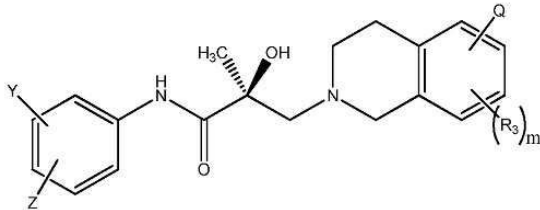
[0225] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IXa, IXb, IXc 또는 IXd의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



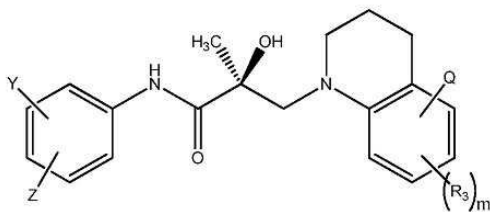
IXa,



IXb,



IXc, 또는



IXd

식 중,

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

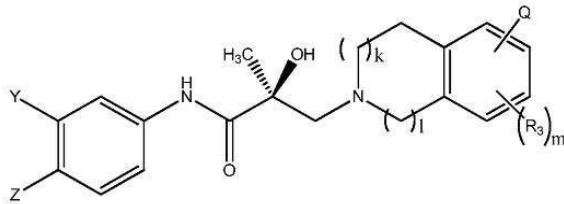
Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬,

$C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며; 그리고

[0234] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0235] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 X의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



X

[0236]

[0237] 식 중,

[0238] Z는 NO_2 , CN , $COOH$, COR , $NHCOR$ 또는 $CONHR$ 이며;

[0239] Y는 CF_3 , F , I , Br , Cl , CN 또는 $C(R)_3$ 이고;

[0240] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , 아릴, 페닐, F , Cl , Br , I , 알케닐 또는 OH 이며;

[0241] Q는 수소, F , Cl , Br , I , CF_3 , CN , NO_2 , $COOH$, $COOR$, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이고;

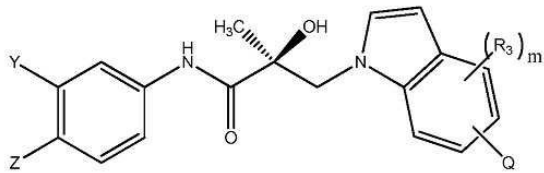
[0242] R_3 은 수소, F , Cl , Br , I , CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , SH , $COOH$, $COOR$, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, $C(R)_3$, $N(R)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$, $NHCOR$, $NHCONHR$, $NHCOOR$, $OCONHR$, $CONHR$, $NHCSCH_3$, $NHCSCF_3$, $NHCSR$, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2R$, OR , COR , $OCOR$, OSO_2R , SO_2R , SR , NCS , SCN , NCO 또는 OCN 이며;

[0243] m은 1 내지 3의 정수이고;

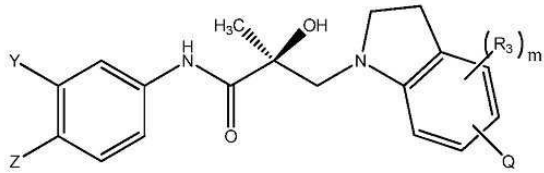
[0244] l은 0 또는 1이며; 그리고

[0245] k는 0, 1 또는 2이다.

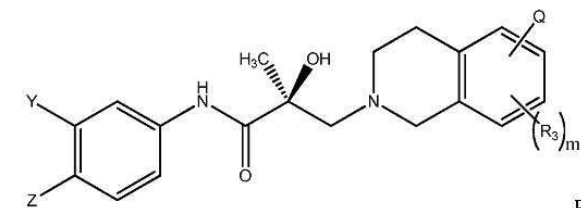
[0246] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIa, XIb, XIc 또는 XIId의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



Xia,

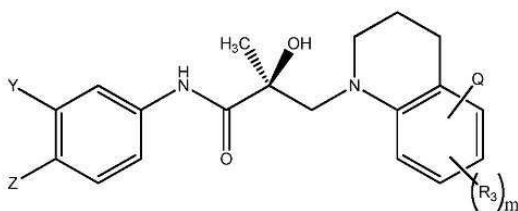


Xlb,



또는

Xlc,



Xld

[0248]

[0249]

식 중,

[0250]

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0251]

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0252]

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0253]

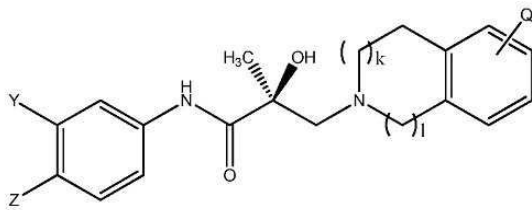
Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCOR, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0254]

R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCOR, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며; 그리고

[0255] m은 1 내지 3의 정수이다.

[0256] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 XII의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



XII

[0257]

[0258] 식 중,

[0259] Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0260] Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

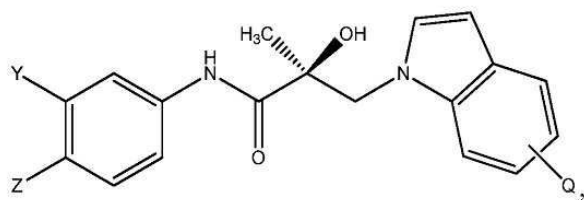
[0261] R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0262] Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCF₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

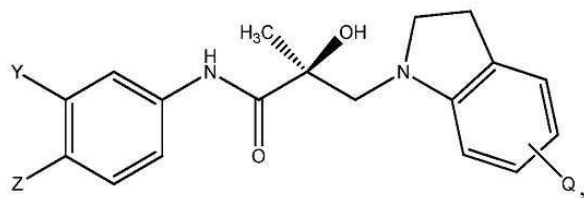
[0263] l은 0 또는 1이며; 그리고

[0264] k는 0, 1 또는 2이다.

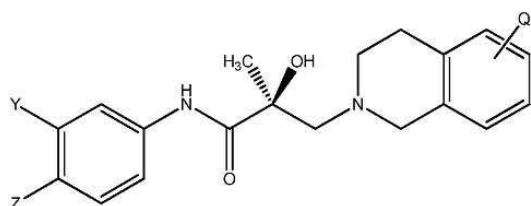
[0265] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIIa, XIIb, XIIc 또는 XIIId의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



XIIIa,

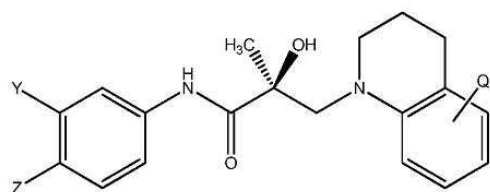


XIIIb,



XIIIc,

또는



XIII d

[0266]

[0267]

식 중,

[0268]

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0269]

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0270]

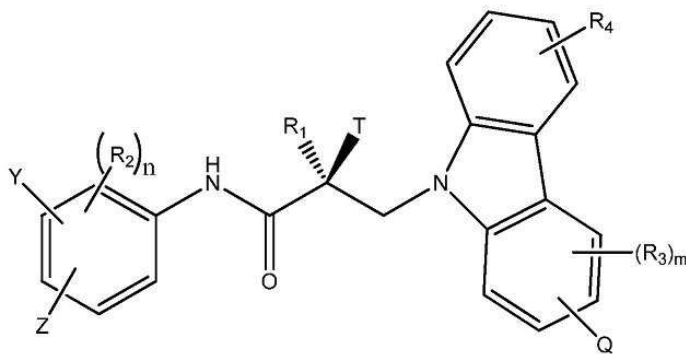
R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며; 그리고

[0271]

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCORF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이다.

[0272]

일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV의 구조로 나타내는 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:



XIV

[0273]

[0274]

식 중,

[0275]

T는 OH, OR, -NHCOCH₃ 또는 NHCOR이고;

[0276]

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0277]

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0278]

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아틸, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0279]

R₁은 CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃ 또는 CF₂CF₃이고;

[0280]

R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아틸, -SO₂-페닐, -CO-아틸, 아틸알킬, 벤질, 아틸 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이며;

[0281]

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0282]

R₃은 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

[0283]

R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0284]

n은 1 내지 3의 정수이며; 그리고

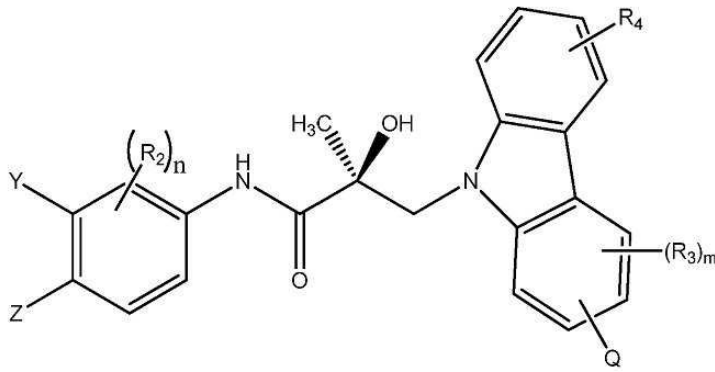
[0285]

m은 1 내지 3의 정수이다.

[0286]

일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 XV의 구조로 나타내는 선택적 안드로젠 수용체 분해제(SARD) 화합물에

관한 것이다:



XV

[0287]

[0288]

식 중,

[0289]

Z는 NO₂, CN, COOH, COR, NHCOR 또는 CONHR이며;

[0290]

Y는 CF₃, F, I, Br, Cl, CN 또는 C(R)₃이고;

[0291]

R은 알킬, 할로알킬, 다이할로알킬, 트라이할로알킬, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, 아릴, 페닐, F, Cl, Br, I, 알케닐 또는 OH이며;

[0292]

R₂는 수소, 할로젠, CN, NO₂, COOH, COOR, COR, NHCOR, CONHR, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, C₁-C₁₂-알킬, C₁-C₁₂-할로알킬, O-C₁-C₁₂-알킬, O-C₁-C₁₂-할로알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-페닐, -CO-아릴, 아릴알킬, 벤질, 아릴 또는 C₃-C₇-사이클로알킬이고;

[0293]

Q는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCORF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

[0294]

R₃는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCORF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이고;

[0295]

R₄는 수소, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, NH₂, SH, COOH, COOR, 알콕시, 할로알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, C(R)₃, N(R)₂, NHCOR, NHCORF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH₃, NHCSCF₃, NHCSR, NHSO₂CH₃, NHSO₂R, OR, COR, OCOR, OSO₂R, SO₂R, SR, NCS, SCN, NCO 또는 OCN이며;

[0296]

n은 1 내지 3의 정수이고; 그리고

[0297]

m은 1 내지 3의 정수이다.

[0298]

일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 수소이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 할로젠이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 F이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q

는 Br이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 Cl이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 I이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 CN이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 NO₂이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 CH₃이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 알콕시이다. 일 실시형태에서, 화학식 I - VI의 화합물의 Q는 OCH₃이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 CF₃이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 선택적으로 치환된 페닐이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Q는 비치환된 페닐이다.

[0299]

일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 수소이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 할로젠이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 F이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 Cl이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 Br이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 I이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 CN이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 COOH이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 NO₂이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 R₃은 CF₃이다.

[0300]

일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 수소이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 할로젠이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 F이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 Cl이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 Br이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 I이다. 일 실시형태에서, 화학식 I - III의 화합물의 R₄는 CN이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 COOH이다. 일 실시형태에서, 화학식 I - III의 화합물의 R₄는 NO₂이다. 일 실시형태에서, 화학식 I - III의 화합물의 R₄는 CF₃이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 메틸이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV, XV의 화합물의 R₄는 COOR이다.

[0301]

일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 CN이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 NO₂이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 COOH이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 COR이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 NHCOR이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 CONHR이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 *파라* 위치이다.

[0302]

일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 CF₃이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 F이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 I이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 Br이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 Cl이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV

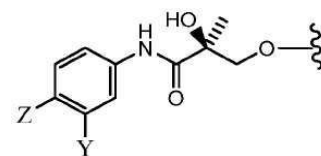
의 화합물의 Y는 CN이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 C(R)₃이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Y는 *메타* 위치이다.

[0303] 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 CN이고, Y는 CF₃이다. 다른 실시형태에서, Z는 NO₂이고, Y는 CF₃이다. 다른 실시형태에서, Z는 NO₂이고, Y는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, Z는 CN이고, Y는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 Z는 *파라* 위치이고, Y는 *메타* 위치이다.

[0304] 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 수소이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 할로겐이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 CN이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 NO₂이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 C₁-C₁₂-알킬이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 R₂는 아릴이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 페닐이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 COOH이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 COOR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 COR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 NHCOR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 CONHR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 OH이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 OR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 SH이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 SR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 NH₂이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 NHR이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 N(R)₂이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 C₁-C₁₂-할로알킬이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 O-C₁-C₁₂-알킬이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 O-C₁-C₁₂-할로알킬이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-III의 화합물의 R₂는 -SO₂-아릴이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 -SO₂-페닐이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 -CO-아릴이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 아릴알킬이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 벤질이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 R₂는 C₃-C₇-사이클로알킬이다.

[0305] 일 실시형태에서, 화학식 I-VII 및 XIV의 화합물의 R₁는 CH₃이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VII 및 XIV의 화합물의 R₁는 CF₃이다.

[0306] 일 실시형태에서, 화학식 I-VII 및 XIV의 화합물의 T는 OH이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VII 및 XIV의 화



합물의 T는 OCH₃이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VII 및 XIV의 화합물의 T는 이다.

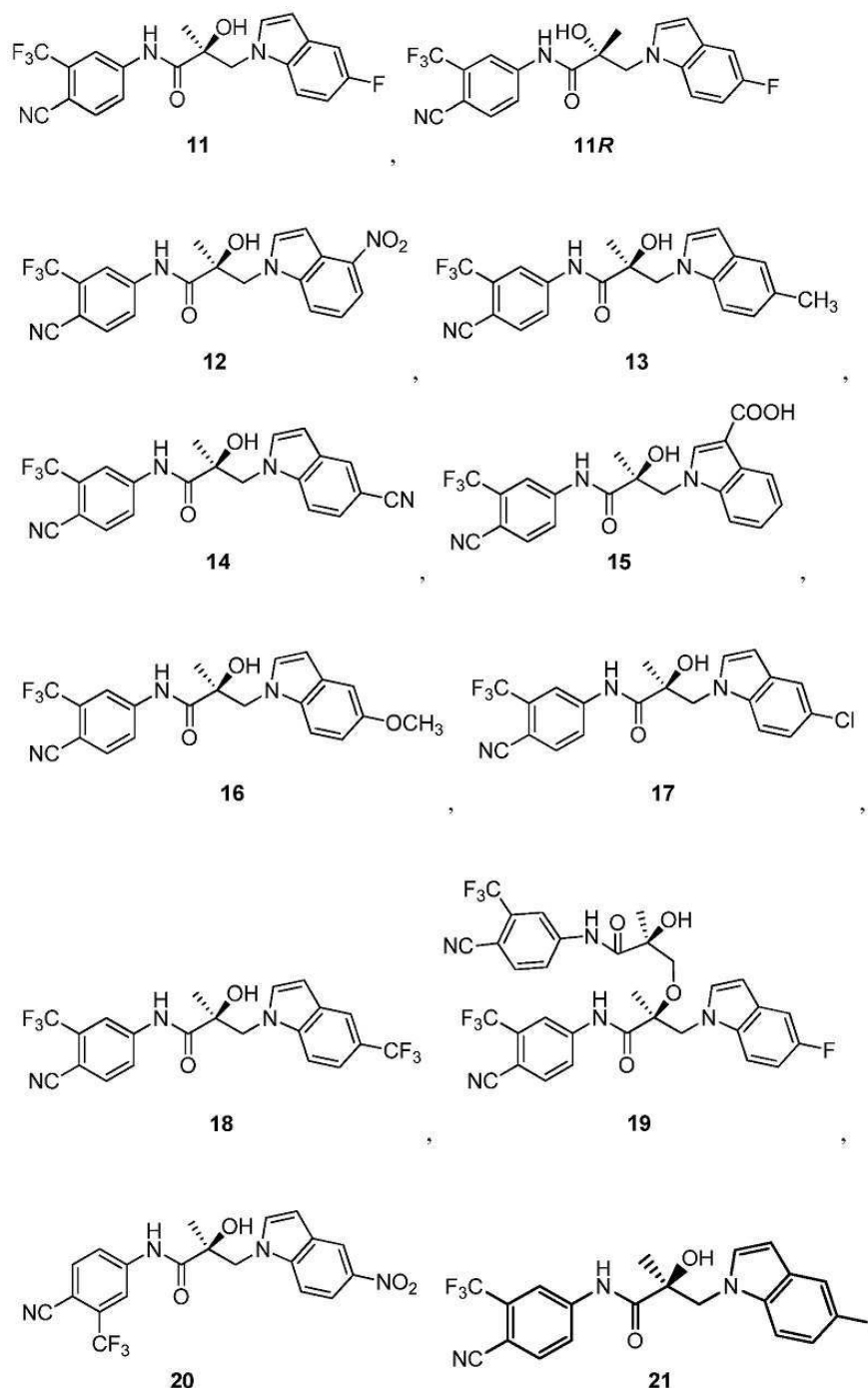
[0307] 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 R은 알킬이다. 다른 실시형태에서, R은 할로알킬이다. 다른 실시형태에서, R은 다이할로알킬이다. 다른 실시형태에서, R은 트라이할로알킬이다. 다른 실시형태에서, R은 CH₂F이다. 다른 실시형태에서, R은 CHF₂이다. 다른 실시형태에서, R은 CF₃이다. 다른 실시형태에서, R은 CF₂CF₃이다. 다른 실시형태에서, R은 아릴이다. 다른 실시형태에서, R은 페닐이다. 다른 실시형태에서, R은 F이다. 다른 실시형태에서, R은 Cl이다. 다른 실시형태에서, R은 Br이다. 다른 실시형태에서, R은 I이다. 다른 실시형태에서, R은 알케닐이다. 다른 실시형태에서, R은 하이드록실(OH)이다.

[0308] 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 m은 1이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 m은 2이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XIV 및 XV의 화합물의 m은 3이다.

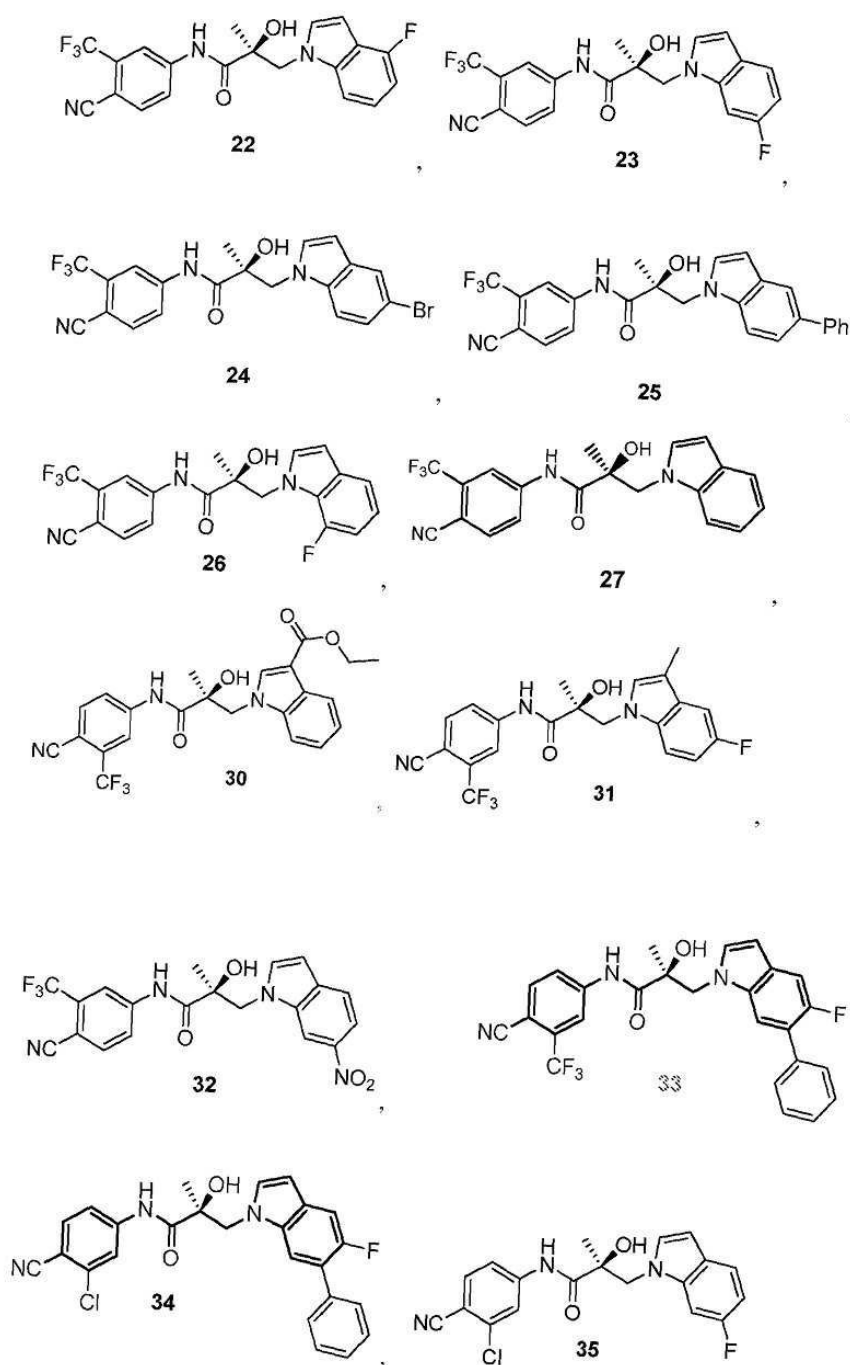
[0309] 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 n은 1이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 n은 2이다. 일 실시형태에서, 화학식 I-VII, XIV 및 XV의 화합물의 m은 3이다.

[0310] 일 실시형태에서, 본 발명은 다음의 구조식으로부터 선택된 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물에 관한 것이다:

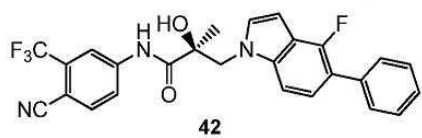
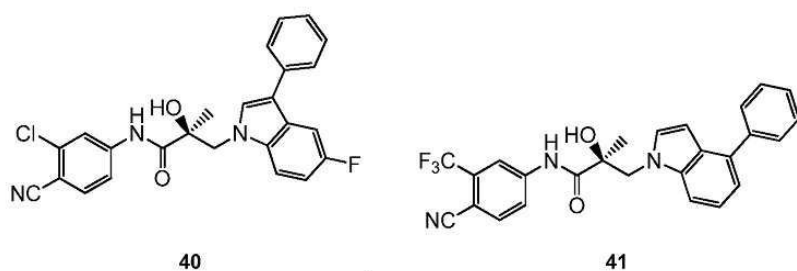
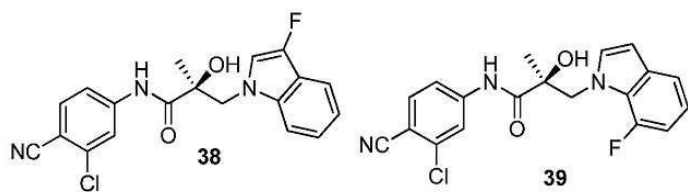
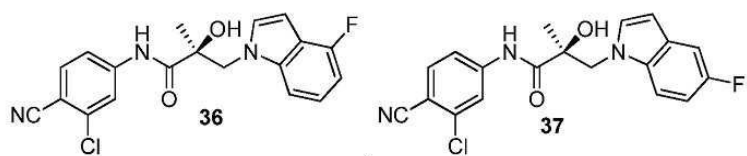
[0311] 인돌:



[0313]



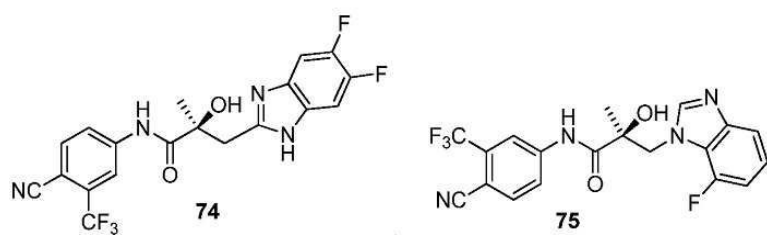
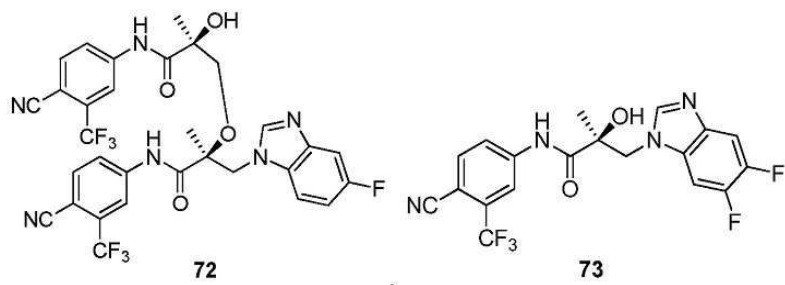
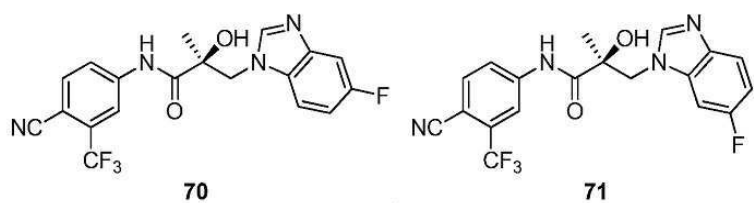
[0314]



[0315]

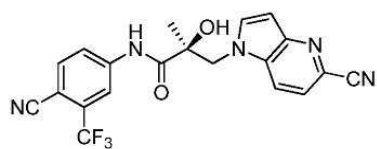
[0316]

벤즈이미다졸:



[0317]

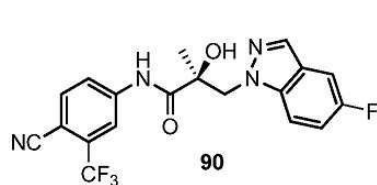
[0318] 피롤로-피리딘:



80

[0319]

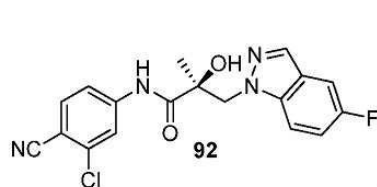
[0320] 인다졸:



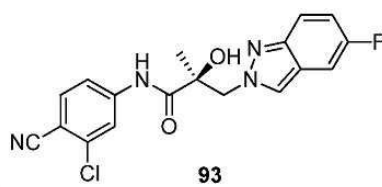
90



91

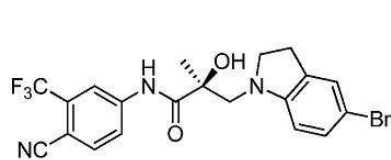


92

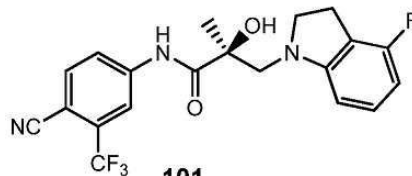


93

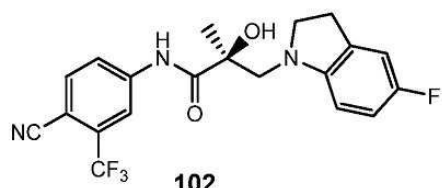
인돌:



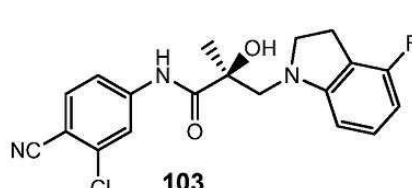
100



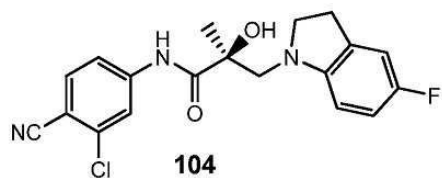
101



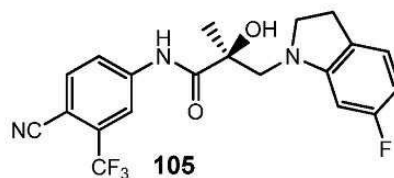
102



103

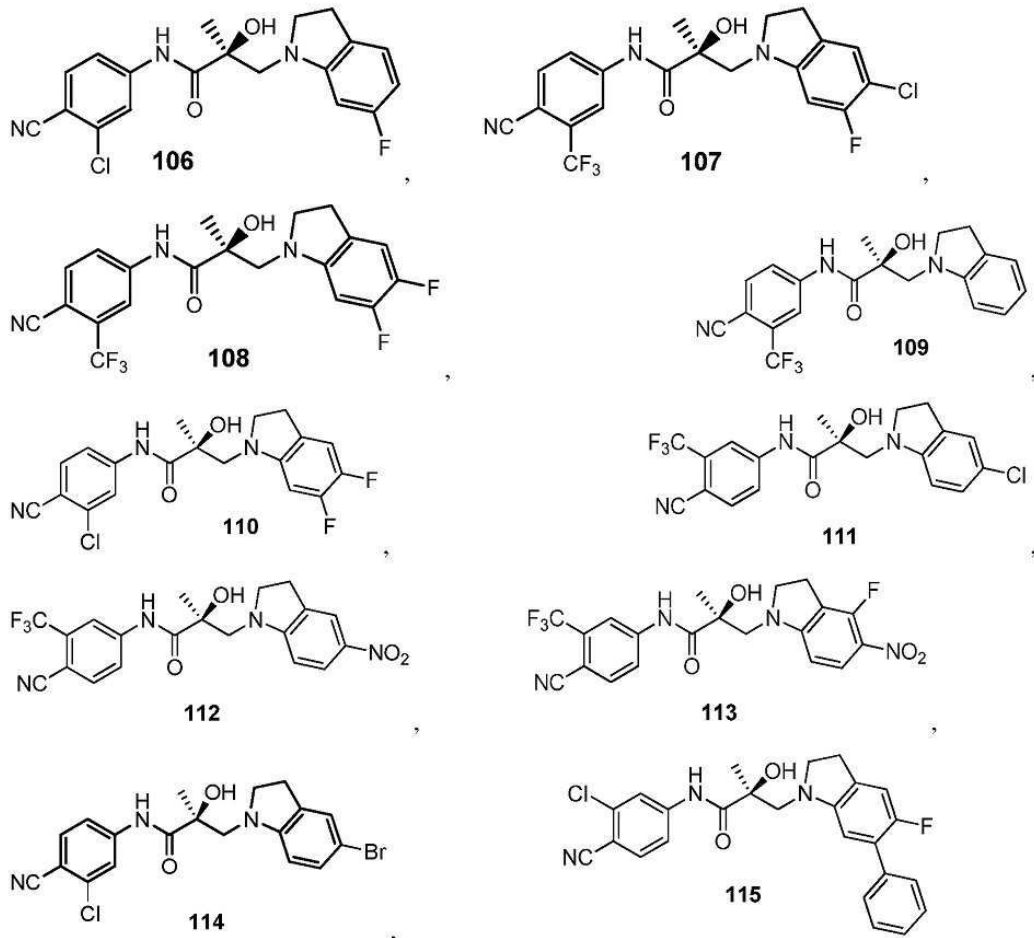


104



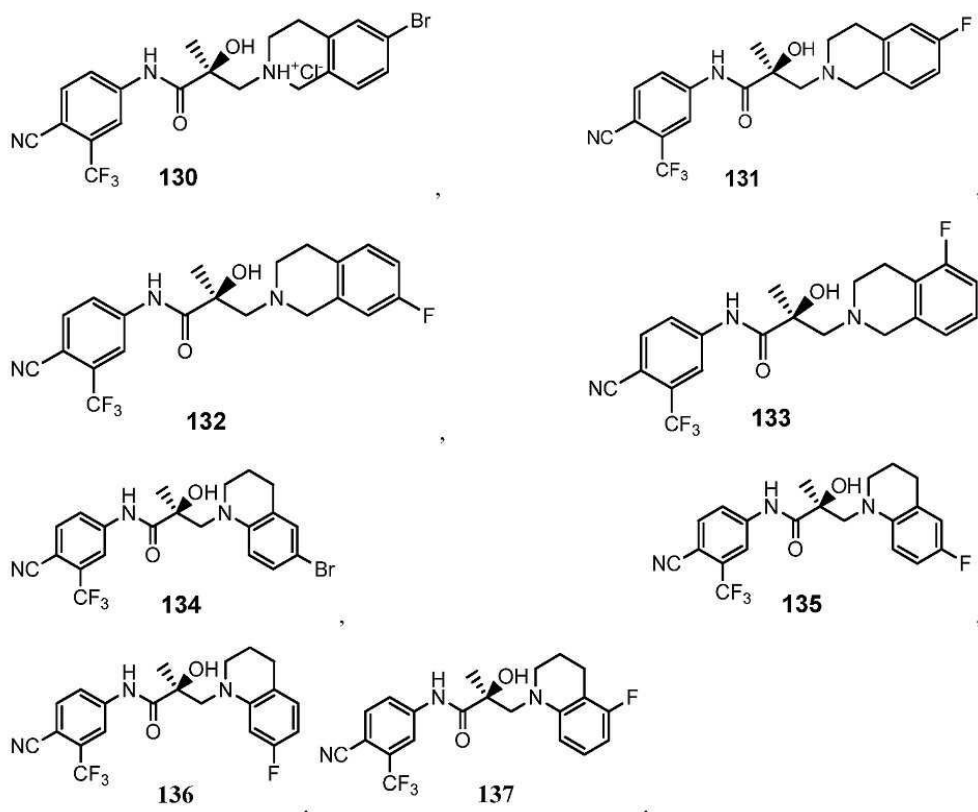
105

[0321]

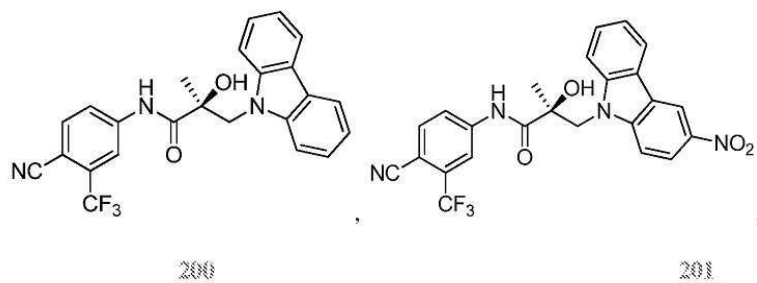


아이소퀴놀린 및 퀴놀린:

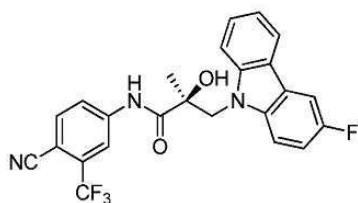
[0322]



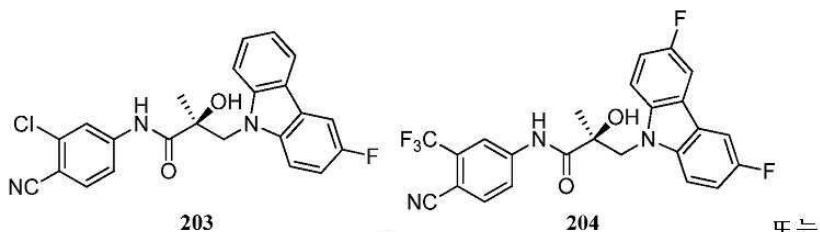
카바졸:



[0323]



202



203

204

또는



205

[0324]

[0325]

용어 "헤테로사이클로알킬" 기는, 일 실시형태에서, 고리의 부분으로서 탄소 원자, 황, 산소, 질소 또는 이들의 임의의 조합물에 추가로 포함하는 사이클로알킬 구조를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 3 내지 12원 고리이다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 6원 고리이다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 5 내지 7원 고리이다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 4 내지 8원 고리이다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 비치환이거나 또는 할로젠, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 카보닐, 아마이드, 알킬아미도, 다이알킬아미도, 사이아노, 나이트로, CO₂H, 아마노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 카복실, 티오 및/또는 티오알킬로 치환될 수 있다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬 고리는 다른 포화 또는 불포화된 사이클로알킬 또는 복소환식 3 내지 8원 고리에 축합될 수 있다. 다른 실시형태에서, 복소환식 고리는 포화 고리이다. 다른 실시형태에서, 복소환식 고리는 불포화 고리이다. 다른 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 피페리딘, 테트라하이드로퓨란, 몰폴린, 피롤리딘 또는 피페라진이다.

[0326]

용어 "사이클로알킬"은 탄소 및 수소 원자를 포함하는 비방향족, 단환식 또는 다환식 고리를 지칭한다. 고리가 그들의 존재에 의해 방향성을 제공하지 않는 한, 사이클로알킬기는 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가질 수 있다. 사이클로알킬기의 예는 (C₃-C₇) 사이클로알킬기, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸, 및 포화 환식 미치 이환식 테르펜 및 (C₃-C₇) 사이클로알케닐기, 예컨대 사이클로프로페닐, 사이클로뷰테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로헵테닐, 및 불포화 환식 및 이환식 테르펜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 사이클로알킬기는 비치환이거나 또는 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 사이클로알킬기는 단환식 고리 또는 이환식 고리이다.

[0327]

용어 "알킬"은, 일 실시형태에서, 직쇄, 분지쇄 및 환식 알킬기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 환식 알킬기는 3 내지 8개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 환식 알킬기는 3 내지 12개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 분지된 알킬은 1 내지 5개의 탄소의 알킬 측쇄로 치환된 알킬이다. 다른 실시형태에서, 분지된 알킬은 1 내지 5개의 탄소의 할로알킬 측쇄로 치환된 알킬이다. 알킬기는 비치환되거나 또는 할로젠, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 카보닐, 아마이드, 알킬아미도, 다이알킬아미도, 나이트로, 아마노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 카복실, 티오 및/또는 티오알킬에 의해 치환될 수 있다.

[0328]

용어 "헤테로알킬"은 상기 나타난 바와 같은 임의의 알킬을 지칭하되, 탄소 중 하나는 산소, 질소, 황, 인

또는 이들의 조합물로 대체된다.

- [0329] "아릴알킬" 기는 아릴에 결합된 알킬을 지칭하되, 알킬 및 아릴은 상기 정의한 바와 같다. 아릴알킬기의 예는 벤질기이다.
- [0330] "알케닐"기는, 다른 실시형태에서, 1개 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄, 분지쇄 및 환식기를 포함하는 불포화 탄화수소를 지칭한다. 알케닐기는 1개의 이중 결합, 2개의 이중 결합, 3개의 이중 결합 등을 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소를 가진다. 다른 실시형태에서, 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소를 가진다. 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, 뷰테닐, 사이클로헥세닐 등이다. 알케닐기는 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 알콕시 카보닐, 아미도, 알킬아미도, 다이알킬아미도, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 카복실, 티오 및/또는 티오알킬에 의해 치환될 수 있다.
- [0331] "아릴" 기는 비치환되거나 또는 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 카보닐, 아미도, 알킬아미도, 다이알킬아미도, 나이트로, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 카복시 또는 티오 또는 티오알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있는 적어도 하나의 탄소환식 방향족기 또는 복소환식 방향족기를 갖는 방향족기를 지칭한다. 아릴 고리의 비제한적 예는 페닐, 나프틸, 피란일, 피롤릴, 피라진일, 피리미딘일, 피라졸릴, 피리딘일, 퓨란일, 티오펜일, 티아졸릴, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴 등이다. 일 실시형태에서, 아릴기는 4 내지 8원 고리이다. 다른 실시형태에서, 아릴기는 4 내지 12원 고리(들)이다. 다른 실시형태에서, 아릴기는 6원 고리이다. 다른 실시형태에서, 아릴기는 5원 고리이다. 다른 실시형태에서, 아릴기는 2 내지 4개의 축합 고리계이다. 다른 실시형태에서, 아릴은 페닐이다.
- [0332] "할로알킬" 기는, 다른 실시형태에서, 하나 이상의 할로젠 원자에 의해, 예를 들어, F, Cl, Br 또는 I에 의해 치환된 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0333] "하이드록실" 기는, 다른 실시형태에서, OH 기를 지칭한다. 본 발명의 화합물에서 T, Q, R₂ R₃ 또는 R₄가 OR일 때, 대응하는 R은 OH가 아니라는 것이 당업자에 의해 이해된다.
- [0334] 일 실시형태에서, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 할로젠, 예컨대 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0335] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및/또는, 그의 유도체, 이성질체, 대사물질, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 수화물, N-옥사이드, 프로드러그, 다형체, 결정 또는 이들의 조합물의 용도를 제공한다.
- [0336] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물의 산 또는 염기와 반응에 의해 생성될 수 있는 화합물의 "약제학적으로 허용 가능한 염"을 사용하게 한다.
- [0337] 본 발명의 방법의 화합물의 아민의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 무기산으로부터 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 아민의 무기염의 예는 중황산염, 붕산염, 브롬화물, 염화물, 헤미설페이트, 하이드로브로메이트, 하이드로클로레이트, 2-하이드록시에틸설포네이트(하이드록시에탄설포네이트), 요오드산염, 요오드화물, 아이소티오네이트, 질산염, 과황산염, 인산염, 황산염, 설파산염, 설파닐산염, 설폰산(알킬설포네이트, 아릴설포네이트, 할로젠 치환된 알킬설포네이트, 할로젠 치환된 아릴설포네이트), 설포네이트 및 티오시아네이트이다.
- [0338] 일 실시형태에서, 아민의 유기염의 예는 유기산의 지방족, 사이클로지방족, 방향족, 아르지방족, 복소환식, 카복실 및 설폰 부류로부터 선택될 수 있고, 이의 예는 아세트산염, 알기닌, 아스파르트산염, 아스코르브산염, 아디프산염, 안트라닐산염, 알긴산염, 알칸 카복실산염, 치환된 알칸 카복실산염, 알긴산염, 벤젠설포네이트, 벤조산염, 중황산염, 뷰티르산염, 중탄산염, 중주석산염, 카복실산염, 시트르산염, 캄페산염, 캄페설폰산염, 사이클로헥실설파산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 칼슘 에데테이트, 칼슘세레이트, 탄산염, 클라블라네이트, 신남산염, 다이카복실산염, 다이글루콘산염, 도데실설포네이트, 다이하이드로염화물, 데카논산염, 에난트산염, 에탄설폰산염, 에데트산염, 에디실산염, 에스테레이트, 에실산염, 퓨마르산염, 폼산염, 플루오라이드, 갈락톤산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 글리콜산염, 글루콘산염, 글루코헵탄산염, 글리세로인산염, 글루세이트, 글리콜알라사닐레이트, 글루타레이트, 글루탐산염, 헤파논산염, 헥사논산염, 하이드록시말레산염, 하이드록시카복실산, 헥실레졸신산염, 하이드록시벤조산염, 하이드록시나프토에이트, 하이드로플루오레이트, 락트산염, 락토바이오네이트, 라우레이트, 말산염, 말레산염, 메틸렌비스(베타-옥시나프토에이트), 말론산염, 만델산염, 메실산염, 메탄 설포네이트, 메틸브롬화물, 메틸질산염, 메틸설포네이트, 말레산 칼륨, 뮤케이트, 모

노카복실산염, 질산염, 나프탈렌설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 납실산염, *N*-메틸글루카민, 옥살산염, 옥탄산염, 올레산염, 파모산염, 페닐아세트산염, 피크르산염, 페닐벤조산염, 피발산염, 프로피온산염, 프탈산염, 펙틴산염, 페닐프로피온산염, 팔미트산염, 판토텐산염, 폴리갈락투론산염, 피루브산염, 퀴산염, 살리실산염, 숙신산염, 스테아르산염, 설파닐산염, 서브아세트산염, 타르타르산염, 테오픈린아세트산염, *p*-톨루엔설포네이트(토실산염), 트라이플루오로아세트산염, 테레프탈산염, 타닌산염, 테오클레이트, 트라이할로아세트산염, 트라이에티오다이드, 트라이카복실레이트, 운테카노에이트 및 발레르산염이다.

[0339] 일 실시형태에서, 카복실산 또는 페놀의 무기산염의 예는 암모늄, 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘을 포함하는 알칼리 금속; 칼슘, 마그네슘, 알루미늄을 포함하는 알칼리 토금속; 아연, 바륨, 콜린, 4차 암모늄으로부터 선택될 수 있다.

[0340] 다른 실시형태에서, 카복실산 또는 페놀의 유기산의 예는 아르기닌, 유기 아민(지방족 유기 아민, 지환식 유기 아민, 방향족 유기 아민을 포함), 벤자틴, *t*-뷰틸아민, 베네타민(*N*-벤질펜에틸아민), 다이사이클로헥실아민, 다이메틸아민, 다이에탄올아민, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 하이드라민, 이미다졸, 라이신, 메틸아민, 메글라민, *N*-메틸-*D*-글루카민, *N,N'*-다이벤질에틸렌다이아민, 니코틴아마이드, 유기 아민, 오르니틴, 피리딘, 피콜리크, 피페라진, 프로카인, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 트라이에틸아민, 트라이에탄올아민, 트라이메틸아민, 트로메타민 및 유레아로볼 선택될 수 있다.

[0341] 일 실시형태에서, 염은 통상적인 수단에 의해, 예컨대 염이 불용성인 경우 용매 또는 배지 중에서 또는 진공에서 제거되는 물과 같은 용매 중에서 생성물의 유리 염기 또는 유리 산을 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기와 반응에 의해 또는 존재하는 염의 이온을 다른 이온 또는 적합한 이온-교환 수지로 교환함으로써 형성될 수 있다.

[0342] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 아민의 염을 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 페놀의 염의 염을 사용하게 한다.

[0343] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV 및/또는 그의 이성질체, 약제학적 생성물, 수화물, 다형체, 또는 이들의 조합물의 유리 염기, 유리 산, 비 하전 또는 비복합체화된 화합물을 사용하게 한다.

[0344] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 이성질체를 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 약제학적 생성물을 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 수화물을 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 다형체를 사용하게 한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 대사물질을 사용하게 한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물 또는, 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 및 XV의 화합물의 이성질체, 대사물질, 약제학적 생성물, 수화물, 다형체의 조합물을 포함하는 조성물을 사용하게 한다.

[0345] 일 실시형태에서, 용어 "이성질체"는 광학 이성질체 및 유사체, 구조적 이성질체 및 유사체, 입체배좌적 이성질체 및 유사체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0346] 일 실시형태에서, 용어 "이성질체"는 SARD 화합물의 광학 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 SARD는 적어도 하나의 카이랄 중심을 포함한다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에서 사용되는 SARD가 존재할 수 있고, 광학적으로 활성인 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 일부 화합물은 또한 다형체를 나타낼 수 있다. 본 발명은 임의의 라세미, 광학적으로 활성, 다형체, 또는 입체이성질체 형태 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 이들 형태는 본 명세서에 기재된 안드로겐-관련 병태의 치료에서 유용한 특성을 가진다는 것이 이해되어야 한다. 일 실시형태에서, SARD는 순수한 (*R*)-이성질체이다. 다른 실시형태에서, SARD는 순수한 (*S*)-이성질체이다. 다른 실시형태에서, SARD는 (*R*) 이성질체와 (*S*) 이성질체의 혼합물이다. 다른 실시형

태에서, SARD는 동일한 양의 (*R*) 이성질체와 (*S*) 이성질체를 포함하는 라세미 혼합물이다. 광학적으로 활성 형태를 제조하는 방법은 (예를 들어, 재결정화 기법에 의해 라세미 형태의 분해에 의해, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 카이랄 합성에 의해, 또는 카이랄 정지상을 이용하는 크로마토그래피 분리에 의해) 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0347] 다른 실시형태에서, 본 발명은 추가로 화합물의 수화물을 포함한다. 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 아미노 치환의 *N*-옥사이드의 사용을 포함한다.

[0348] 일 실시형태에서, 용어 "수화물"은 당업계에 공지된 바와 같은 헤미수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 또는 기타를 지칭한다.

[0349] 본 발명은, 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 대사물질의 용도를 제공한다. 일 실시형태에서, "대사물질"은 대사물질 또는 대사 과정에 의해 다른 물질로부터 생성된 임의의 물질을 의미한다.

[0350] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 실시예 1 내지 4에 따라 제조된다.

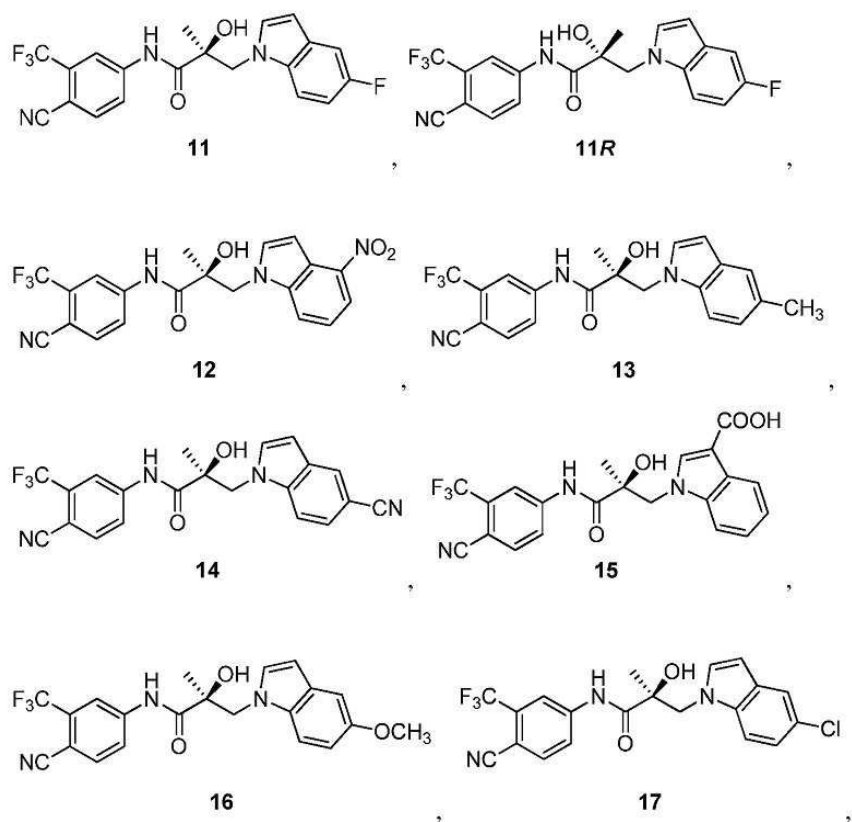
[0351] 선택적 안드로겐 수용체 분해제의 생물학적 활성

[0352] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 상기 기재한 바와 같은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIIId, XIV 또는 XV의 구조로 나타내는 치료적 유효량의 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암(PCa) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 전이성 CRPC(mCRPC), 비-전이성 CRPC(nmCRPC), 고위험 nmCRPC 또는 이들의 임의의 조합이다.

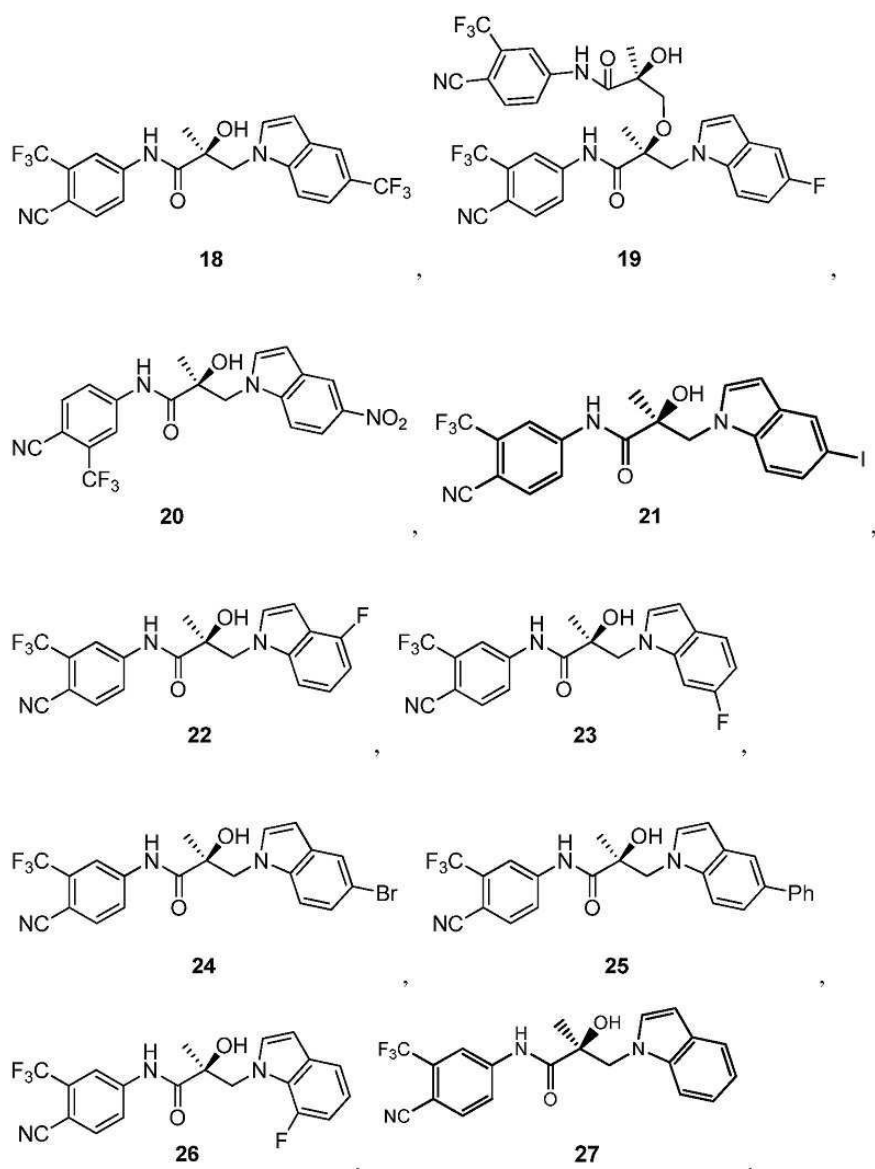
[0353] 다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 전이성 CRPC(mCRPC), 비-전이성 CRPC(nmCRPC), 고위험 nmCRPC 또는 이들의 임의의 조합이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 증식을 위해 AR-FL 및/또는 AR-SV에 의존한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다. 다른 실시형태에서, 다른 실시형태에서, 암은 안드로겐 수용체 길항제에 의한 치료에 내성이 있다. 다른 실시형태에서, 안드로겐 수용체 길항제는 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드, 아비라테론, ARN-509, AZD-3514, 갈레테론, ASC-J9, 플루타마이드, 하이드록시플루타마이드, 닐루타마이드, 시프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 스피로놀락톤, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물을 투여하는 것은 상기 환자에서 AR, AR-전장(AR-FL), 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이를 지니는 AR-FL, AR-스플라이스 변이체(AR-SV), 유전자-증폭된 AR, 또는 이들의 임의의 조합의 수준을 감소시킨다.

[0354] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 다음의 구조로부터 선택된 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암(PCa) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하거나, 또는 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다:

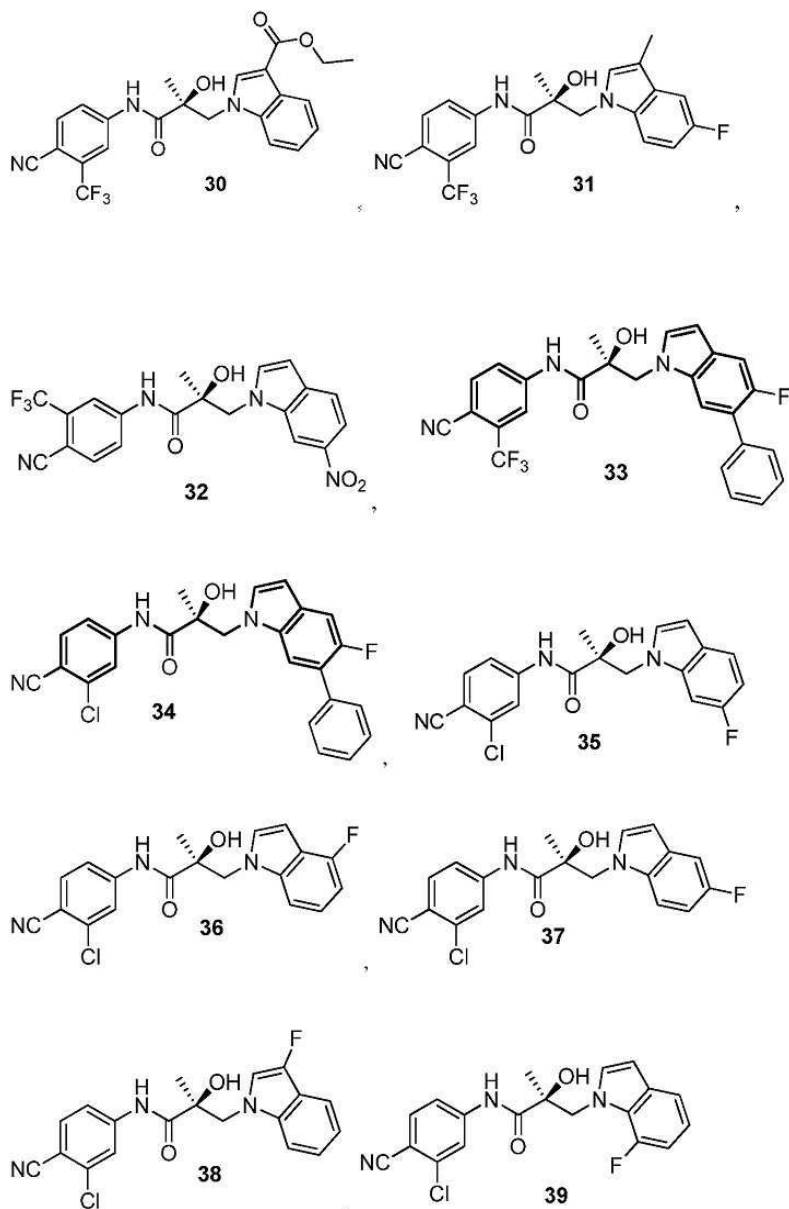
[0355] 인돌:



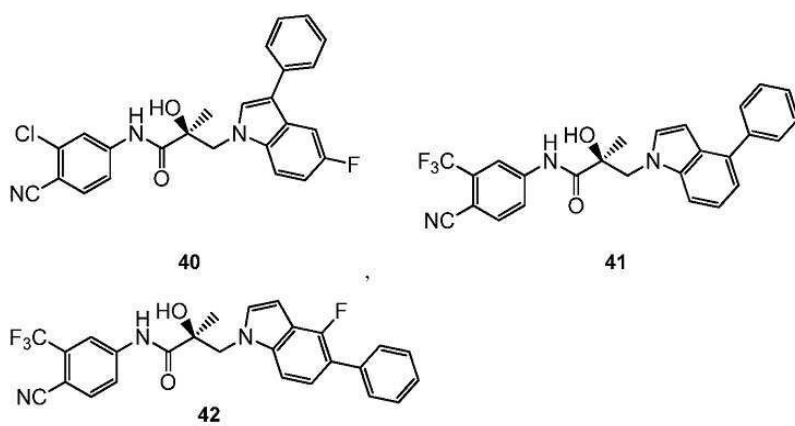
[0356]



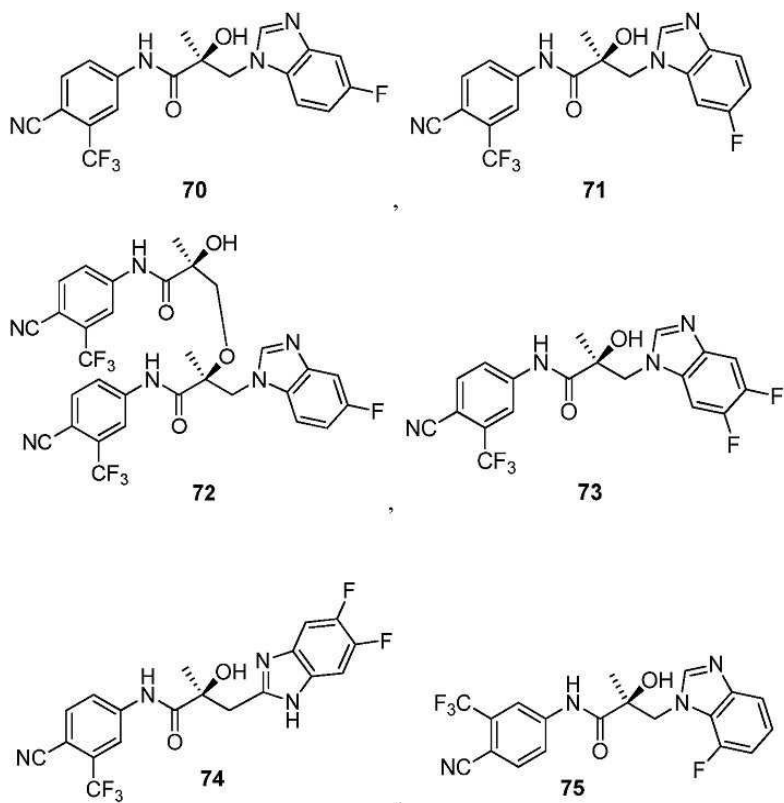
[0357]



[0358]

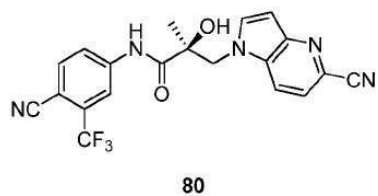


벤즈이미다졸:

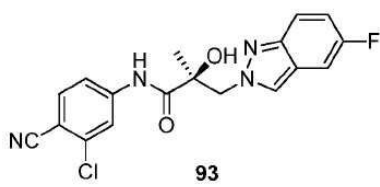
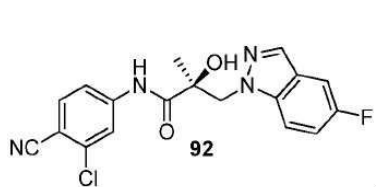
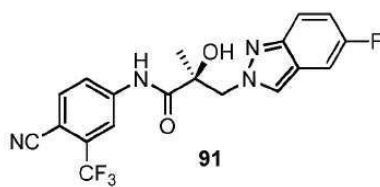
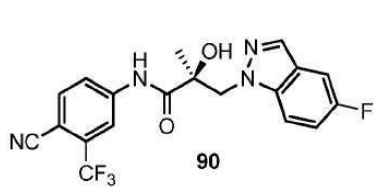


[0359]

피롤로-피리딘 :



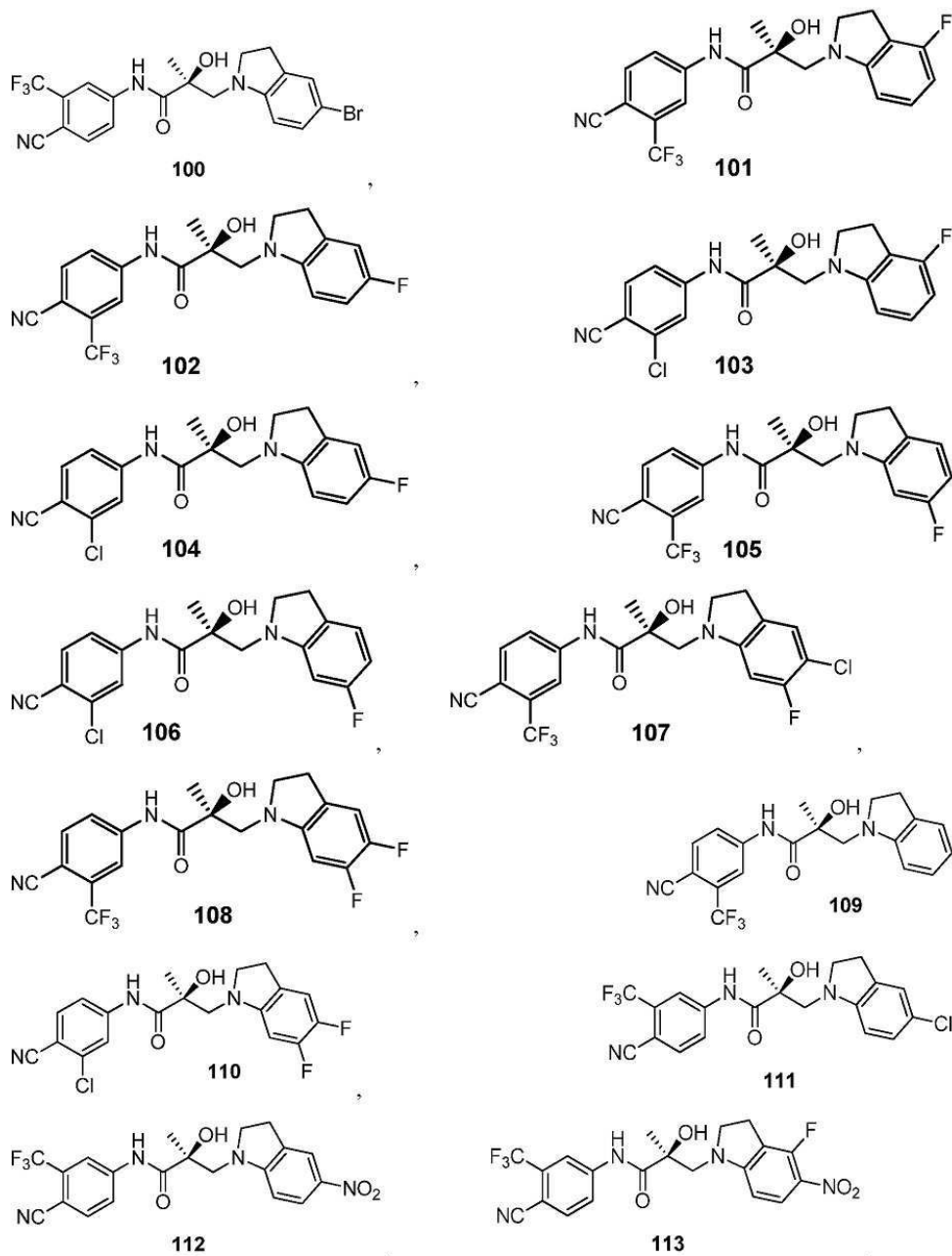
인다졸 :



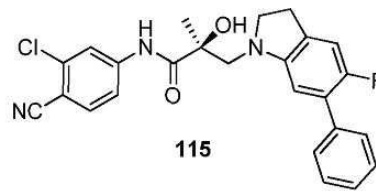
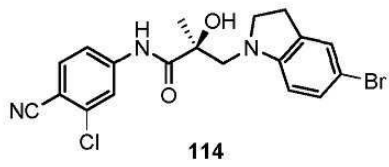
[0360]

[0361]

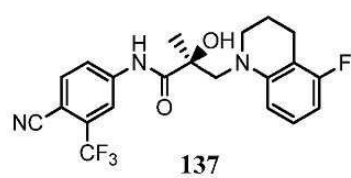
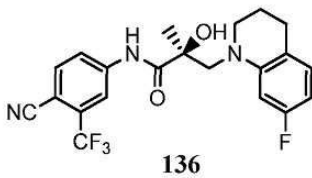
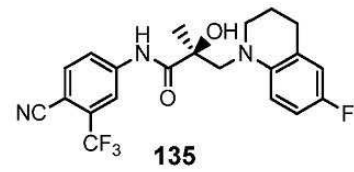
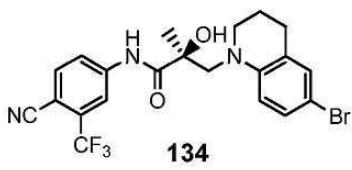
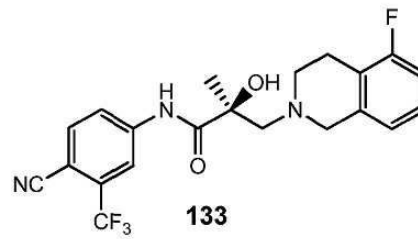
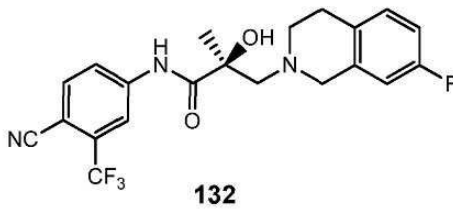
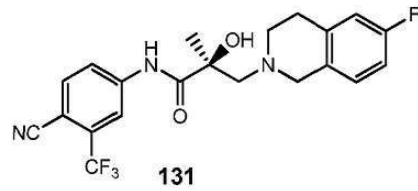
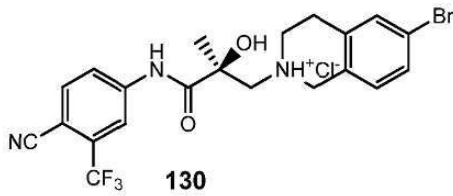
인돌린:



[0362]

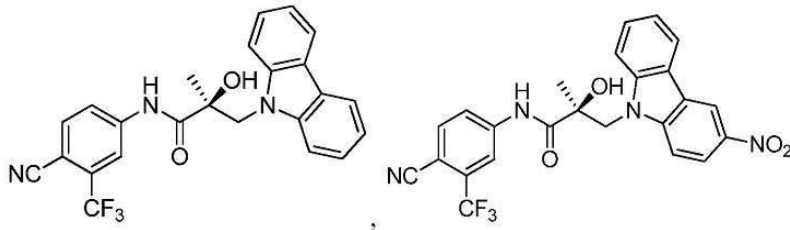


아이소퀴놀린 및 퀴놀린:



카바졸:

[0363]

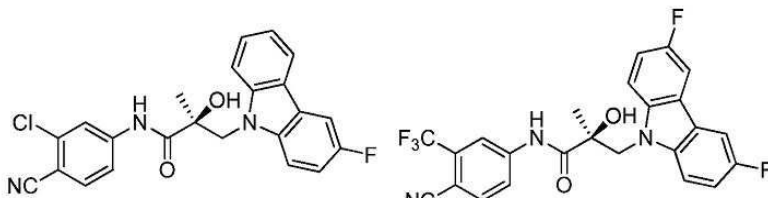


200

201



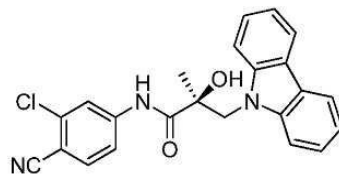
202



203

204

또는



205

[0364]

[0365]

다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 전이성 CRPC(mCRPC), 비-전이성 CRPC(nmCRPC), 고위험 nmCRPC 또는 이들의 임의의 조합이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 증식을 위해 AR-FL 및/또는 AR-SV에 의존한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다. 다른 실시형태에서, 암은 안드로겐 수용체 길항제에 의한 치료에 내성이 있다. 다른 실시형태에서, 암은 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드, 아비라테론, ARN-509, AZD-3514, 갈레테론, ASC-J9, 플루타마이드, 하이드록시플루타마이드, 닐루타마이드, 시프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 스피로놀락톤, 또는 이들의 임의의 조합물에 의한 치료에 내성이 있다. 다른 실시형태에서, 대상체에 화합물을 투여하는 단계는 상기 환자에서 AR, AR-전장(AR-FL), 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이를 지니는 AR-FL, AR-스플라이스 변이체(AR-SV), 유전자-증폭된 AR, 또는 이들의 임의의 조합의 수준을 감소시킨다.

[0366]

일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 전립선암으로 고통 받는 대상체를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 저해하거나, 완화 치료를 제공하거나 또는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 진행된 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 저해하거나, 완화 치료를 제공하거나 또는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 거세 저항성 전립선암(CRPC)으로 고통 받는 대상체를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 저해하거나, 완화 치료를 제공하거나 또는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)으로 고통 받는 대상체를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 저해하거나, 완화 치료를 제공하거나 또는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 비-전이성

거세 저항성 전립선암(nmCRPC)으로 고통 받는 대상체를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 저해하거나, 완화 치료를 제공하거나 또는 생존을 증가시키는 것에 관한 것이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 높은 또는 증가된 전립선 특이항원(PSA) 수준을 가진다.

[0367] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하거나, 또는 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나로 나타낸다.

[0368] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 진행된 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행된 전립선암 및 그의 증상의 진행을 저해하거나, 또는 진행된 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나로 나타낸다.

[0369] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 전이성 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행된 전립선암 및 그의 증상의 진행을 저해하거나, 또는 전이성 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나로 나타낸다.

[0370] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 그의 증상의 진행을 저해하거나, 또는 전이성 전립선암으로 고통 받는 남성 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나로 나타낸다.

[0371] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 SARD 화합물 및/또는 이들 포함하는 조성물은 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 그의 증상의 진행을 저해하거나, 또는 전이성 전립선암으로 고통 받는 남성의 생존을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법을 받는다.

[0372] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "증가하다" 및 "연장하다"는 모두 동일한 의미 및 양을 갖는 것으로 상호 교환적으로 사용될 수 있되, 이들 용어는 일 실시형태에서 시간의 연장을 지칭할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "증가하다", "증가하는", "증가된"은 상호 교환적으로 사용될 수 있고, (크기, 양, 수 또는 강도에서와 같이) 더 크게 진행하는 독립체를 지칭하되, 예를 들어 독립체는 성 호르몬-결합 글로불린(SHBG) 또는 전립선-특이 항원(PSA)이다.

[0373] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 비-전이성 전립선암으로 고통 받는 대상체에서 무 전이 생존(MFS)을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 비-전이성 전립선암은 비-전이성 진행된 전립선암이다. 다른 실시형태에서, 비-전이성 전립선암은 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다.

[0374] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 SARD 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 이중 작용을 제공하기 위해, 예를 들어 전립선암을 치료하고, 전이를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 치료 중인 전립선암은 진행된 전립선암이다. 일 실시형태에서, 치료 중인 전립선암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이

다. 일 실시형태에서, 치료 중인 전립선암은 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 일 실시형태에서, 치료 중인 전립선암은 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다.

- [0375] 거세 저항성 전립선암(CRPC)에 대한 진행에 대해 고위험에 있는 진행된 전립선암이 있는 남성은, 일 실시형태에서, 테스토스테론 농도가 20ng/dL 초과인 ADT 중인 남성 또는 다른 실시형태에서, 출발 ADT의 시작 시 (1) 확인된 글리슨(Gleason) 패턴 4 또는 5 전립선암, (2) 전이성 전립선암, (3) PSA 배가시간 < 3개월, (4) PSA \geq 20ng/mL, 또는 (5) 최종적인 국소 요법(근치적 전립선적출술 또는 방사선 요법) 후 3년 미만 내에 PSA 재발이 있는 진행된 전립선암을 지니는 남성이다.
- [0376] 고위험 비-전이성 거세 저항성 전립선암(고위험 nmCRPC)을 지니는 남성은 대략 18개월 이하의 예상된 무진행 생존을 갖는 빠른 PSA 배가시간을 갖는 것을 포함할 수 있다(문헌[Miller K, Moul JW, Gleave M, *et al.* 2013. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Canc Prost Dis.* Feb; 16:187-192]). 그들의 질환의 이런 상대적으로 빠른 진행은 이들 개체에 대한 신규한 요법의 중요성을 강조한다. 일 실시형태에서, PSA 수준은 고위험 nmCRPC로 고통 받는 대상체에서 8ng/mL 초과이다. 일 실시형태에서, PSA 배가시간은 고위험 nmCRPC로 고통 받는 대상체에서 8개월 미만이다. 다른 실시형태에서, PSA 배가시간은 고위험 nmCRPC로 고통 받는 대상체에서 10개월 미만이다. 일 실시형태에서, 총 혈청 테스토스테론 수준은 고위험 nmCRPC로 고통 받는 대상체에서 20ng/mL 초과이다. 일 실시형태에서, 무혈청 테스토스테론 수준은 고위험 nmCRPC로 고통 받는 대상체에서 고환절제술에서 관찰된 것보다 더 크다.
- [0377] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 전립선암으로 고통 받는 대상체의 무진행 생존 또는 전반적인 생존을 증가시키기 위해 LHRH 작용제 또는 길항제와 병용하여 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 수술적으로 거세된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 화학적으로 거세된다.
- [0378] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 전립선암으로 고통 받는 대상체의 무진행 생존 또는 전반적인 생존을 증가시키기 위해 항-예정사 수용체 1(항-PD-1) 약물(예를 들어, AMP-224, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP-554 등)과 병용하여 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 수술적으로 거세된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 화학적으로 거세된다.
- [0379] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 전립선암으로 고통 받는 대상체의 무진행 생존 또는 전반적인 생존을 증가시키기 위해 항-PD-L1 약물(예를 들어, BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C 등)과 병용하여 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 진행된 전립선암이다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 수술적으로 거세된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 화학적으로 거세된다.
- [0380] 특정 실시형태에서, 전립선암, 진행된 전립선암, CRPC, mCRPC 및/또는 nmCRPC의 치료는 전립선암 관련 증상, 기능 및/또는 생존에서 임상적으로 의미있는 개선을 초래할 수 있다. 임상적으로 의미있는 개선은 암이 전이성이 라면 방사선허적 무진행 생존(rPFS)의 증가, 및 암이 비전이성이 라면 무전이 생존(MFS)의 증가를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0381] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및/또는 이를 포함하는 조성물은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이 있는 남성의 생존을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법을 받는다.
- [0382] 일 실시형태에서, 정상으로 고려되는 전립선 특이항원(PSA) 수준은 연령 의존적이다. 일 실시형태에서, 정상으로 고려되는 전립선 특이항원(PSA) 수준은 남성 대상체의 전립선의 크기에 의존한다. 일 실시형태에서, 2.5 내

지 10ng/ml 범위의 PSA 수준은 "고경계성"으로 고려된다. 다른 실시형태에서, 10ng/ml 초과 PSA 수준은 "높음"으로 고려된다.

[0383] 일 실시형태에서, 변화 속도 또는 "PSA 속도"는 높다. 일 실시형태에서, 0.75/년 초과 변화 속도 또는 "PSA 속도"는 높음으로 고려된다.

[0384] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 SARD 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암, 진행된 전립선암, 전이성 전립선암 또는 거세 저항성 전립선암(CRPC)으로 고통 받는 남성 대상체에서 혈청 전립선 특이 항원(PSA) 수준을 낮추는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나의 구조로 나타난다. 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 SARD 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 높은 또는 증가하는 PSA 수준을 갖는 대상체의 치료에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명은 진행 중인 ADT 또는 ADT의 이력, 수술적 거세에도 불구하고 또는 항안드로겐 및/또는 LHRH 작용제에 의한 치료에도 불구하고 높은 또는 증가하는 PSA 수준을 갖는 대상체의 치료에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 상기 치료는 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나를 사용하게 한다.

[0385] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-III, IXa, XIa, XIIa의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생물을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하거나, 또는 전이성 전립선암이 있는 남성의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11R이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 12이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 13이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 14이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 15이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 16이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 17이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 18이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 19이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 20이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 21이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 22이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 23이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 24이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 25이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 26이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 27이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 30이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 31이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 32이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 33이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 34이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 35이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 36이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 37이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 38이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 39이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 40이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 41이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 42이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 70이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 71이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 72이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 73이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 74이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 75이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 80이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 90이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 91이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 92이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 93이다.

[0386] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 II, IV-VIII, IXb-IXd, X, XIb-XId, XII, XIIb-XIIId의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생물을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하거나, 또는 거세 저항성 전립선암이 있는 남성의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 100이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 101이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 102이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 103이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 104이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 105이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 106이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 107이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 108이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 109이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 110이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 111이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 112이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 113이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 114이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 115이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 130이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 131이

다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 132이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 133이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 134이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 135이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 136이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 137이다.

[0387] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 XIV 또는 XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 거세 저항성 전립선암(CRPC) 및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하거나, 또는 거세 저항성 전립선암이 있는 남성의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 200이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 201이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 202이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 203이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 204이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 205이다.

[0388] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 거세 저항성 전립선암(CRPC)으로 고통 받는 남성 대상체에서 혈청 PSA를 감소시키는 2차 호르몬 요법의 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 거세는 수술적 거세이다.

[0389] 다른 실시형태에서, 상기 기재한 방법에 관해, 전립선암은 증식을 위해 AR-FL 및/또는 AR-SV에 의존한다. 다른 실시형태에서, 암은 안드로겐 수용체 길항제에 의한 치료에 내성이 있다. 다른 실시형태에서, 암은 엔잘루타마이드, 플루타마이드, 비칼루타마이드, 아비라테론, ARN-509, AZD-3514, 갈레테론, ASC-J9, 플루타마이드, 하이드록시플루타마이드, 닐루타마이드, 시프로테론 아세테이트, 케토코나졸, 스피로놀락톤, 또는 이들의 임의의 조합물에 의한 치료에 내성이 있다. 다른 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물의 투여는 대상체에서 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이, AR-스플라이스 변이체(AR-SV), 유전자-증폭된 AR, 또는 이들의 임의의 조합물에 의해 AR, AR-전장(AR-FL), AR-FL 수준을 감소시킨다. 다른 실시형태에서, 거세는 수술적 거세이다. 다른 실시형태에서, 거세는 화학적 거세이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 전이성 암으로 고통 받는 대상체에서 방사선학적 무진행 생존(rPFS)을 증가시킨다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 비-전이성 암으로 고통 받는 대상체에서 무전이 생존(MFS)을 증가시킨다. 일 실시형태에서, 상기 방법은, 예를 들어 전립선암을 치료하고, 전이를 예방하는 이중 작용을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 LHRH 작용제 또는 길항제를 받는다. 다른 실시형태에서, LHRH 작용제는 아세트산류프롤라이드이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 고환 절제술을 받았다. 다른 실시형태에서, 대상체는 높은 또는 증가하는 전립선 특이항원 (PSA) 수준을 가진다. 다른 실시형태에서, 대상체는 전립선암 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT 중인 전립선암 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 총 T의 거세 수준을 지니는 ADT 중인 전립선암 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 진행된 전립선암 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT 중인 진행된 전립선암 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 총 T의 거세 수준을 지니는 ADT 중인 진행된 전립선암 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 CRPC 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT 중인 CRPC 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 총 T의 거세 수준을 지니는 ADT 중인 CRPC 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC) 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT가 유지된 mCRPC 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 총 T의 거세 수준을 지니는 ADT가 유지된 CRPC 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 비-전이성 거세 저항성 전립선암(nmCRPC) 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT가 유지된 nmCRPC 환자이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 총 T의 거세 수준을 지니는 ADT가 유지된 nmCRPC 환자이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 진행된 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 저해한다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 진행된 전립선암의 완화 치료를 제공한다.

[0390] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명에 따른 SARD 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 항안드로겐 내성-부여 AR-LBD 돌연변이, 및/또는 AR-스플라이스 변이체를 이용하여 AR, AR-전장, AR-FL 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 감소는 상기 AR, AR-전장(AR-FL) 및/또는 AR-스플라이스 변이체(AR-SV)의 분해에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 상기 AR, AR-전장(AR-FL) 및/또는 AR-스플라이스 변이체(AR-SV)의 저해에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 이

중 AR-SV/AR-FL 분해 및 AR-SV/AR-FL 저해 작용에 의해 달성된다.

- [0391] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명에 따른 SARD 화합물, 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 AR-스플라이스 변이체 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 대상체에서 AR-전장(AR-FL) 수준을 감소시킨다. 다른 실시형태에서, 감소는 상기 AR-스플라이스 변이체(AR-SV)의 분해에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 추가로 상기 AR-FL의 분해에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 상기 AR-스플라이스 변이체(AR-SV)의 저해에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 추가로 상기 AR-FL의 저해에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 이중 AR-SV 분해 및 AR-SV 저해 작용에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 감소는 이중 AR-FL 분해 및 AR-FL 저해 작용에 의해 달성된다.
- [0392] 일 실시형태에서, "거세 저항성 전립선암으로 고통 받는 대상체"는 안드로겐 박탈 요법(ADT)으로 이미 치료되었고, ADT에 반응하였으며, 현재 혈청 PSA > 2ng/ml 또는 >2ng/ml이고, ADT 중에 달성된 최저점 초과로 25% 증가를 나타내는 대상체를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 상기 용어는 안드로겐 박탈 요법이 유지 중임에도 불구하고 혈청 PSA 진행을 갖는 것으로 진단된 대상체를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 혈청 총 테스토스테론의 거세 수준(<50ng/dl)을 가진다. 다른 실시형태에서, 대상체는 혈청 총 테스토스테론의 거세 수준(<20ng/dl)을 가진다. 다른 실시형태에서, 대상체는 적어도 2주 별도로 2회의 연속적 평가로 상승 혈청 PSA를 가진다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT로 효과적으로 치료되었다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT의 개시 후 혈청 PSA 반응 이력을 가진다. 다른 실시형태에서, 대상체는 ADT로 치료되었고 초기 혈청 PSA 반응을 갖지만, 이제 혈청 PSA >2ng/ml 및 ADT 중에 관찰한 최저점 초과로 25% 증가를 가진다. 일 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 CRPC(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다.
- [0393] 용어 "혈청 PSA 반응"은, 일 실시형태에서, 임의의 시간에 <10ng/ml까지 또는 검출 가능한 수준의 혈청 PSA(<0.2ng/ml) ADT의 개시 전에 혈청 PSA 값의 적어도 90% 감소, 또는 다른 실시형태에서 혈청 PSA 중의 기준으로부터 적어도 50% 감소, 또는 다른 실시형태에서 혈청 PSA 중의 기준으로부터 적어도 90% 감소, 또는 다른 실시형태에서 혈청 PSA 중의 기준으로부터 적어도 30% 감소, 또는 다른 실시형태에서 혈청 PSA 중의 기준으로부터 적어도 10% 감소를 지칭한다.
- [0394] 용어 "혈청 PSA 진행"은 일 실시형태에서, 혈청 PSA 중의 25% 이상의 증가 및 최저점으로부터 2ng/ml 이상의 절대적 증가; 또는 다른 실시형태에서, 혈청 PSA >2ng/ml, 또는 >2ng/ml 및 안드로겐 박탈 요법(ADT)의 개시 후 최저점 초과로 25% 증가까지를 지칭한다.
- [0395] 다른 실시형태에서, 용어 "최저점"은 가장 낮은 PSA 수준을 지칭하는 반면, 환자는 ADT를 겪고 있다.
- [0396] 테스토스테론은 "유리"(즉, 생체 이용 가능하고 비결합됨)로서 또는 "총"(결합되고, 이용 가능하지 않은 단백질 백분율을 포함) 혈청 수준으로서 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, 총 혈청 테스토스테론은 유리 테스토스테론 및 결합 테스토스테론을 포함한다.
- [0397] 본 발명의 방법은 ADT의 형태 및 본 발명의 화합물의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, ADT의 형태는 LHRH 작용제를 포함한다. 다른 실시형태에서, LHRH 작용제는 아세트산류프롤라이드(루프론(Lupron)(등록상표))(미국 특허 제5,480,656호; 미국 특허 제5,575,987호; 미국 특허 제5,631,020호; 미국 특허 제5,643,607호; 미국 특허 제5,716,640호; 미국 특허 제5,814,342호; 미국 특허 제6,036,976호 이들은 모두 본 명세서에 참고로 포함됨) 또는 고세렐린 아세테이트(졸라덱스(Zoladex)(등록상표))(미국 특허 제7,118,552호; 제7,220,247호; 제7,500,964호, 이들은 모두 본 명세서에 참고로 포함됨)를 포함한다. 일 실시형태에서, ADT의 형태는 LHRH 길항제를 포함한다. 다른 실시형태에서, LHRH 길항제는 데가렐릭스를 포함한다. 다른 실시형태에서, LHRH 길항제는 아바렐릭스를 포함한다. 일 실시형태에서, ADT의 형태는 가역적 항안드로겐을 포함한다. 다른 실시형태에서, 항안드로겐은 비칼루타마이드, 플루타마이드, 피나스테라이드, 듀타스테라이드, 엔잘루타마이드, 닐루타마이드, 클로르마디논, 아비라테론 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 일 실시형태에서, ADT의 형태는 양쪽 정소 절제술을 포함한다.
- [0398] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 하나 이상의 ADT의 형태의 조합물 및 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 거세 저항성 전립선암(CRPC)

및 그의 증상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하거나, 또는 거세 저항성 전립선암이 있는 남성의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다.

[0399] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 하나 이상의 ADT의 형태의 조합물 및 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 거세 저항성 전립선암(CRPC)으로 고통 받는 남성 대상체에서 혈청 SPA 수준을 낮추는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다.

[0400] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 항안드로겐 및 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 LHRH 작용제 및 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 항안드로겐, LHRH 작용제 및 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0401] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 치료적 유효량의 리아제 저해제(예를 들어, 아비라테론) 및 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0402] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 위한 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 상기 대상체는 전립선암을 가진다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 일 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 거세 저항성 전립선암(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137 또는 200-205 중 임의의 하나이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다. 다른 실시형태에서, 대상체는 추가로 안드로겐 박탈 요법(ADT)을 받는다.

[0403] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 SARD 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 전립선암을 치료하거나 또는 전립선암의 진행을 지연시키는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 SARD 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 전립선암의 재발을 예방하고/하거나 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 전립선암은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 전이성 CRPC(mCRPC)이다. 일 실시형태에서, CRPC는 비-전이성 거세 저항성 전립선암(nmCRPC)이다. 일 실시형태에서, nmCRPC는 고위험 nmCRPC이다.

[0404] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암, 진행된 전립선암, 거세 저항성 전립선암 또는 전이성 거세 저항성 전립선암 또는 비-전이성 거세 저항성 전립선암 또는 고위험 비 전이성 거세 저항성 전립선암을 갖는 대상체의 생존을 증가시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, LHRH 유사체, 가역적 항안드로겐(예컨대 비칼루타마이드, 플루타마이드, 또는 엔잘루타마이드), 항-에스트로겐, 에스트로겐(예컨대 에스트라다이올, 에티닐 에스트라다이올, 또는 카페사리스), 항암 약물, 5-알파 환원효소 저해제, 방향화효소 저해제, 프로게스틴, 선택적 안드로겐 수용체 조절제(SARM) 또는 다른 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 제제와 병용하여 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 안드로겐 박탈 요법(ADT)에 실패하였다. 일 실시형태에서, 화합물은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0405] 용어 "진행된 전립선암"은 전립선에서 유래되고, 정낭, 골반 림프절 또는 뼈, 또는 신체의 다른 부분을 포함하는 주변 조직과 같이 전립선을 넘어서 넓게 전이된 전이성 암을 지칭한다. 전립선암 병리는 악성도가 증가하는 순서대로 1 내지 5의 글리슨 등급으로 등급화된다. 다른 실시형태에서, 전립선암으로부터 진행성 질환 및/또는 사망의 상당한 위험을 갖는 환자가 정의에 포함되어야 하며, IIB만큼 낮은 질환 등급을 갖는 전립선 캡슐 밖에서 암을 지니는 임의의 환자는 명확하게 "진행된" 질환을 가진다. 다른 실시형태에서, "진행된 전립선암"은 국소로 진행된 전립선암을 지칭할 수 있다.

- [0406] 진행된 전립선암이 있는 남성은 종종 전립선 종양이 성장하게 할 수 있는 남성 성 호르몬인 안드로겐의 생성을 차단하기 위한 치료를 받는다. 그러나, 처음에 항안드로겐 요법에 반응하는 전립선암은 종국적으로 안드로겐 없이 성장하는 능력을 발달시킨다. 이러한 암은 종종 호르몬 무반응성, 안드로겐 독립적 또는 거세 저항성으로서 지칭된다.
- [0407] 일 실시형태에서, 진행된 전립선암은 거세 저항성 전립선암이다.
- [0408] 용어 "거세 저항성 전립선암"(CRPC)은 악화 또는 진행 중인 한편, 환자는 ADT 중이거나 또는 호르몬 무반응성, 호르몬 나이프, 안드로겐 독립적 또는 화학적 또는 수술적 거세 저항성으로 고려되는 테스토스테론, 또는 전립선암을 감소시키기 위한 다른 요법에 남아있는 진행된 전립선암을 지칭한다. 다른 실시형태에서, CRPC는 인트라크라인 안드로겐 합성에 의한 AR 활성화 결과이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 리간드 결합 도메인(LBD)을 결여하는 AR 스플라이스 변이체(AR-SV)의 발현 결과이다. 다른 실시형태에서, CRPC는 길항제에 내성이 생길 가능성이 있는 AR-LBD 돌연변이의 발현 결과이다. 다른 실시형태에서, 거세 저항성 전립선암(CRPC)은 진행 중인 ADT 및/또는 수술적 거세에도 불구하고 발생한 진행된 전립선암이다. 일 실시형태에서, 거세 저항성 전립선암은 전립선 특이항원(PSA)의 증가하거나 또는 더 높은 혈청 수준, 전이, 뼈 전이, 통증, 림프절 침범, 종양 성장에 대해 증가하는 크기 또는 혈청 마커, 예후의 악화되는 진단 마커 또는 환자 병태에 의해 증명되는 바와 같이, 생식샘 자극 호르몬 방출 호르몬 작용제(예를 들어, 류프롤라이드) 또는 길항제(예를 들어, 데가렐릭스), 항안드로겐(예를 들어, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 엔잘루타마이드, 케토코나졸, 아미노글루테타마이드), 화학치료제(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 카바지탁셀, 아드리아마이신, 미톡산트론, 에스트라무스틴, 사이클로포스파마이드), 키나제 저해제(이마티닙(글리벡(Gleevec)(등록상표)) 또는 게피티닙(이레사(Iressa)(등록상표)), 카보잔티닙(코메트릭(Cometriq)(상표명), 또한 XL184)로서 알려짐) 또는 다른 전립선암 요법(예를 들어, 백신(시푸류셀-T(프로벤지(Provenge)(등록상표)), GVAX 등), 허브(PC-SPES) 및 리아제 저해제(아비라테론))에 의한 치료가 계속된, 수술적 거세 전에 환자의 건강 상태가 계속해서 진행되거나 또는 악화되거나 또는 유해하게 영향을 미치는 전립선암으로서 정의된다.
- [0409] 일 실시형태에서, 거세 저항성 전립선암은 호르몬 나이프 전립선암으로서 정의된다.
- [0410] 다수의 초기 전립선암은 성장을 위해 안드로겐이 필요하지만, 진행된 전립선암은 일부 실시형태에서, 안드로겐-독립적, 또는 호르몬 나이프이다. 일 실시형태에서, 거세 저항성 전립선암이 있는 남성에서, 종양 세포는 안드로겐(남성 성 특징의 발달 및 유지를 촉진시키는 호르몬) 없이 성장하는 능력을 가질 수 있다.
- [0411] 일 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법"(ADT) 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 고환 절제술(수술적 거세)에 관한 것이되, 외과의는 고환을 제거한다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 황체 형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 유사체를 투여하는 단계에 관한 것이며: 이들 약물은 고환에 의해 생성되는 테스토스테론의 양을 낮춘다. 미국에서 이용 가능한 LHRH 유사체의 예는 류프롤라이드(루프론(등록상표)), 비아둘(Viadur)(등록상표), 엘리가드(Eligard)(등록상표), 고세렐린(졸라텍스(등록상표)), 트립토텐린(트렐스타(Trelstar)(등록상표)), 및 히스트렐린(반타스(Vantas)(등록상표))을 포함한다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 항안드로겐을 투여하는 것에 관한 것이며: 항-안드로겐은 임의의 안드로겐을 사용하는 신체의 능력을 차단한다. 고환 절제술 후에 또는 LHRH 유사체에 의한 치료 동안 조차, 소량의 안드로겐이 여전히 부신에 의해 생성된다. 항안드로겐 약물의 예는 엔잘루타마이드(엑스탄티(Xtandi)(등록상표)), 플루타마이드(유렉신(Eulexin)(등록상표)), 비칼루타마이드(카소덱스(Casodex)(등록상표)) 및 닐루타마이드(닐란드론(Nilandron)(등록상표))을 포함한다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 황체 형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 길항제, 예컨대 아바렐릭스(플레낙시스(Plenaxis)(등록상표)) 또는 데가렐릭스(피르마곤(Firmagon)(등록상표))(진행된 전립선암을 치료하기 위해 2008년에 FDA에 의해 사용이 승인됨)를 투여하는 것에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 5 α -환원효소 저해제, 예컨대 피나스테라이드(프로스카(Proscar)(등록상표)) 및 듀타스테라이드(아보다트(Avodart)(등록상표))를 투여하는 것에 관한 것이며: 5 α -환원효소 저해제는 테스토스테론을 더 활성인 안드로겐인 5 α -다이하이드로테스토스테론(DHT)으로 전환시키는 신체의 능력을 차단한다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 테스토스테론 생합성의 저해제, 예컨대 케토코나졸(니조랄(Nizoral)(등록상표))을 투여하는 것에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 에스트로겐, 예컨대 다이에틸stil베스트롤, 에티닐 에스트라다이올, 카페사리스, 또는 17 β -에스트라다이올을 투여하는 것에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 용어 "안드로겐 박탈 요법" 또는 "전통적인 안드로겐 박탈 요법"은 17 α -하이드록실라제/C17,20 리아제(CYP17A1) 저해제, 예컨대 아비라테론(자이티가(Zytiga)(등록상표))를

투여하는 것에 관한 것이다.

- [0412] 일 실시형태에서, 본 발명은 항안드로겐-내성 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 생존을 증가시키거나 또는 항안드로겐 내성 전립선암을 저해하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 항안드로겐은 비칼루타마이드, 하이드록시플루타마이드, 플루타마이드, 또는 엔잘루타마이드이다.
- [0413] 일 실시형태에서, 본 발명은 아비라테론-내성 전립선암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 생존을 증가시키거나 또는 아비라테론 내성 전립선암을 저해하는 방법을 제공한다.
- [0414] 일 실시형태에서, 상기 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 예방적 뿐만 아니라 장애 소관 치료를 포함한다. 용어 "감소시키는", "억제하는" 및 "저해하는"은 질환, 장애 또는 병태의 발생률, 중증도 또는 병리를 줄이거나 또는 감소시키거나, 다른 실시형태에서, 또는 지연시키거나, 다른 실시형태에서 감소시키거나, 다른 실시형태에서, 그들의 통상적으로 이해되는 의미를 가진다. 실시형태에서, 용어 치료는 질환, 장애 또는 병태와 관련된 증상의 지연된 진행, 연장된 관해, 감소된 발생률 또는 개선을 지칭한다. 일 실시형태에서, 상기 용어 "치료하는", "감소시키는", "억제하는" 또는 "저해하는"은 표시된 질환, 장애 또는 병태와 관련된 이환율, 사망률, 또는 이들의 조합의 감소를 지칭한다. 일 실시형태에서, 용어 "진행"은 범위 또는 중증도의 증가, 진전, 성장 또는 악화되는 것을 지칭한다. 용어 "재발"은, 다른 실시형태에서, 관해 후에 질환의 복귀를 의미한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 치료 방법은 질환의 중증도, 또는 다른 실시형태에서, 질환과 관련된 증상을 감소시키거나, 또는 다른 실시형태에서, 질환 동안 발현된 바이오마커의 수준을 감소시킨다.
- [0415] 근위축(MA)은 근육의 소모 또는 축소 및 근육량의 감소를 특징으로 한다. 예를 들어, 후-소아마비 MA는 후-소아마비 증후군(PPS)의 부분으로서 생기는 근육 위축이다. 위축은 무력, 근육 피로 및 통증을 포함한다.
- [0416] 다른 유형의 MA는 X-연관 척추근위축증(SBMA--또한 케네디병으로서 알려짐)이다. 이 질환은 X 염색체 상의 안드로겐 수용체 유전자 내 결함으로부터 생기고, 남성에서만 영향을 미치며, 후기 청소년 내지 성인에서 개시된다. 사지 근위 및 연수 근육 무력은 일부 경우에 휠체어에 대한 의존을 포함하는 신체 제약을 초래한다. 돌연변이는 안드로겐 수용체(폴리Q AR)의 N-말단 도메인에서 폴리글루타민 관을 초래한다. 내인성 안드로겐(테스토스테론 및 DHT)에 의한 폴리Q AR의 결합 및 활성화는 돌연변이체 안드로겐 수용체의 비폴딩 및 핵 전위를 초래한다. 이 단계들은 발병에 필요하며, 전사활성화 기능의 부분적 상실(즉, 안드로겐 무감각) 및 불량하게 이해되는 신경근 퇴행을 초래한다. 현재, 질환-변형 치료는 없고, 증상 관련 치료만이 있다. 분해를 촉진시키기 위한 세포 메커니즘을 이용함으로써, 독성의 근위 매개체로서 케네디병의 폴리Q를 표적화하기 위한 노력은 치료적 개입을 위한 조짐을 보인다. 선택적 안드로겐 수용체 분해제, 예컨대 본 명세서에 보고된 것은 다양한 안드로겐 수용체(전장, 스플라이스 변이체, 항안드로겐 내성 돌연변이체는 마찬가지로 폴리Q AR 다형성을 분해할 가능성이 있음)에 결합하고 분해하는 데, 그들은 SBMA의 치료를 위한 유망한 선례라는 것을나타낸다. 이 검토는 SBMA의 마우스 모델에서 말초 폴리Q AR 항-센스 요법이 질환을 구한다는 관찰에 의해 뒷받침된다(*Cell Reports* 7, 774-784, May 8, 2014).
- [0417] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 케네디병을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0418] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "안드로겐 수용체 관련 병태" 또는 "안드로겐 민감성어 질환 또는 장애"는 병리가 안드로겐 수용체의 활성화에 의존하는 것으로 조절되는 병태, 질환 또는 장애이다. 안드로겐 수용체는 신체의 대부분의 조직에서 발현되지만, 그러나 특히 전립선 및 피부에서 과발현된다. ADT는 여러 해 동안 전립선암 치료의 중심이었었고, SARD는 또한 다양한 전립선암, 양성 전립선 비대증, 전립선비대증 및 전립선의 다른 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0419] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 양성 전립선 비대증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

- [0420] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선비대증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0421] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 과증식성 전립선 장애 및 질환을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0422] 피부 상에서 AR의 효과는 성 이형태성 및 10대 내지 성인 초기에 공통적인 사춘기 관련 피부 문제에서 명확하다. 사춘기의 과안드로겐혈증은 말단모 성장, 피지 생성을 자극하고, 남성 10대에 대해 여드름, 심상성 여드름, 지루, 과도한 피지, 화농성한선염, 여성의 다모증, 다모증, 과다모증, 안드로겐성 탈모, 남성형 대머리, 및 기타 피부과적 병폐의 성향을 나타낸다. 항안드로겐은 이론적으로는 논의한 과안드로겐 피부과적 질환을 예방하여야 하지만, 그들은 독성, 성적 부작용 및 국소로 적용될 때 효능의 결여에 의해 제한된다. 본 발명의 SARD는 리간드-의존적 및 리간드-독립적 AR 활성화를 강하게 저해하고, 혈청 중에서 짧은 생물학적 반감기를 갖는데, 이는 본 발명의 국소로 제형화된 SARD가 전신 부작용의 위험 없이 여드름, 지루성 피부염, 및/또는 여성의 다모증에 의해 영향받는 면적에 적용될 수 있었다는 것을 시사한다.
- [0423] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여드름을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0424] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 심상성 여드름을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0425] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 지루를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0426] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 지루성 피부염을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0427] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 화농성한선염을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0428] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 여성의 다모증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-

27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

- [0429] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 다모증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0430] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 과다모증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0431] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 탈모를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0432] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및/또는 조성물은 탈모, 탈모, 안드로겐성 탈모, 원형 탈모증, 화학요법에 2차적인 탈모, 방사선 요법에 2차적인 탈모, 흉터에 의해 유발된 탈모 또는 스트레스에 의해 유발된 탈모에 적용하기 위해 또는 이들을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, "탈모", 또는 "탈모"는 남성형 대머리의 가장 통상적인 유형으로서 대머리를 지칭한다. 대머리는 전형적으로 두피 상에서 부분적 탈모에 의해 시작되고, 때때로 완전한 대머리 및 심지어 모발의 상실로 진행된다. 탈모는 남성과 여성 둘 다에 영향을 미친다.
- [0433] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 안드로겐성 탈모를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0434] 본 발명의 SARD는 또한 여성에서의 호르몬성 병태의 치료, 예컨대 조숙한 사춘기, 조기 사춘기, 월경 곤란, 무월경, 다방성 자궁 증후군, 자궁내막증, 자궁근종, 비정상 자궁출혈, 조기 초경, 섬유아세포 유방 질환, 자궁의 섬유종, 난소상피, 다낭성 난소 증후군, 전자간증, 임신 자간, 조기분만, 월경전 증후군, 및 질건조에서 유용할 수 있다.
- [0435] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 과-안드로겐성 질환(예를 들어 다낭성 난소 증후군(PCOS))을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0436] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 조숙 사춘기 또는 조기 사춘기를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0437] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 월경 곤란 또는 무월경을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

- [0438] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 다방성 자궁 증후군, 자궁내막증, 자궁근종 또는 비정상 자궁출혈을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0439] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 섬유아세포 유방 질환, 자궁의 섬유종, 난소상피 또는 다낭성 난소 증후군을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0440] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 전자간증, 임신 자간, 조기분만, 월경전 증후군 또는 질긴조를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0441] 본 발명의 SARDS는 또한 동물에서 성적 도착증, 성욕 과도, 성도착증, 안드로겐 정신이상, 남성화, 안드로겐 무감각 증후군(AIS), 예컨대 완전한 AIS(CAIS) 및 부분적 AIS(PAIS)의 치료 및 배란 개선에서의 효용을 발견할 수 있다.
- [0442] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 성적 도착증, 성욕 과도, 또는 성도착증을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0443] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 안드로겐 정신인상을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0444] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 남성화를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0445] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 안드로겐 무감각 증후군을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다. 일 실시형태에서, 안드로겐 무감각 증후군은 완전한 안드로겐 무감각 증후군이다. 다른 실시형태에서, 안드로겐 무감각 증후군은 부분적 안드로겐 무감각 증후군이다.
- [0446] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 동물에서의 배란을 증가시키거나, 조절하거나 또는 개선시키는 방

법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

- [0447] 본 발명의 SARD는 또한 호르몬-의존적 암, 예컨대 전립선암, 유방암, 고환암, 난소암 및 비뇨 생식기암 등의 치료에 유용할 수 있다. 추가로, 국소 또는 전신 SARD 투여는 전립선 상피내 종양(prostatic intraepithelial neoplasia: PIN) 및 비정형 소형 파리 증식(atypical small acinar proliferation: ASAP)과 같은 호르몬 의존성 암의 전구체의 치료에 유용할 수 있다.
- [0448] 일 실시형태에서, 본 발명은 AR 관련 고형 종양을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 종양은 간세포 암종이다. 다른 실시형태에서, 종양은 방광암이다. 혈청 테스토스테론은 HCC의 발생과 양의 관계가 있을 수 있다. 역학적, 실험적 관찰 및 특히 여성보다 남성이 실질적으로 더 높은 방광암의 위험에 있다는 사실에 기반하여, 안드로겐 및/또는 AR은 또한 방광암 개시에서 어떤 역할을 한다.
- [0449] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0450] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 고환암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0451] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 자궁암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0452] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 난소암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0453] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 비뇨 생식기암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.
- [0454] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물의 국소 또는 전신을 포함하는, 전립선암의 전구체를 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137 또는 200-205 중 임의의 하나이다. 일 실시형태에서, 전립선암의 전구체는 전립선 상피내 종양(PIN)이다. 다른 실시형태에서, 전립선암의 전구체는 비정형 소형 파리 증식(ASAP)이다.
- [0455] 본 발명의 SARD는 또한 유방, 뇌, 피부, 난소, 방광, 림프종, 간, 신장, 췌장, 자궁내막, 폐(예를 들어, NSCLC) 결장, 항문주위 선종, 골육종, CNS, 흑색종 등과 같은 AR을 함유하는 다른 암을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0456] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의

임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 뇌암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0457] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 피부암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0458] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 난소암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0459] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방광암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0460] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 림프종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0461] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 간암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0462] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 신세포암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0463] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 골육종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0464] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 자궁내막암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75,

80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0465] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 폐암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0466] 일 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다.

[0467] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 중추신경계암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0468] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 결장암을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0469] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 흑색종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0470] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 근위축성 측삭경화증(ALS)을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0471] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 자궁 섬유종을 치료하거나, 억제하거나, 발생률을 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 진행을 저해하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0472] 일 실시형태에서, 본 발명은 상처로 고통 받는 대상체를 치료하거나, 대상체에서 상처의 발생률을 감소시키거나, 또는 상처의 중증도를 경감하거나, 또는 상처의 치유를 향상시키거나 또는 촉진시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다.

[0473] 일 실시형태에서, 본 발명은 화상으로 고통 받는 대상체를 치료하거나, 대상체에서 화상의 발생률을 감소시키거나, 또는 화상의 중증도를 경감하거나, 또는 화상의 치유를 향상시키거나 또는 촉진시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나이다. 상처 및/또는 궤양은 정상적으로는 피부로부터 또는 점막 표면 상에서 또는 기관 내 경색의 결과로서 돌출된 것으로 발견된다. 상처는 연조직 결함 또는 병변의 또는 근본적인 병태의 결과일 수 있다. 일 실시형태에서, 용어 "상처"는 조직 구조의 정상적인 완전성의 붕괴에 의한 신체 손상을 의미한다. 상기 용어는 또한 용어 "아픔", "병변", "괴사" 및 "궤양"을 포함하는 것으

로 의도된다. 일 실시형태에서, 용어 "아픔"은 피부 또는 점막의 임의의 병변을 지칭하고, 용어 "궤양"은 괴사 조직의 붕괴에 의해 생성된 기관 또는 조직 표면의 국소 결함, 또는 발굴을 지칭한다. 병변은 일반적으로 임의의 조직 결함을 지칭한다. 괴사는 감염, 손상, 염증 또는 경색으로부터 초래된 죽은 조직과 관련된다. 이들 모두는 임의의 치유가 개시되기 전 또는 심지어 수술적 절개와 같은 특정 상처가 만들어지기 전(예방적 치료) 단계를 포함하는 치유 과정에서 임의의 특정 단계에서의 임의의 상처를 나타내는 용어 "상처"에 의해 포함된다.

[0474] 본 발명에 따라 예방되고/되거나 치료될 수 있는 상처의 예는, 예를 들어, 무균 상처, 타박상, 절상, 열창, 비-관통상(즉, 피부의 붕괴는 없지만, 근본적인 구조에 대한 손상이 있는 상처), 개방상, 관통상, 천공창, 자창, 감염창, 피하 상처 등이다. 아픔의 예는 욕창, 구각미란, 크롭 통증, 입술 발진, 압력궤양 등이다. 궤양의 예는, 예를 들어, 소화성 궤양, 십이지장 궤양, 위궤양, 통풍성 궤양, 당뇨병성 궤양, 고혈압성 허혈성 궤양, 정체성 궤양, 하퇴 궤양(정맥 궤양), 설하 궤양, 점막하 궤양, 증상성 궤양, 영양장애성 궤양, 열대성 궤양, 성병성 궤양(예를 들어, 임질(요도염, 자궁목점막염 및 직장염을 포함함)에 의해 야기)이다. 본 발명에 따라 성공적으로 치료될 수 있는 상처 또는 아픔과 관련된 병태는 화상, 탄저병, 파상풍, 가스 괴저병, 성홍열, 단독, 수모창, 모낭염, 전염성 농 또는 수포성농가진 등이다. 종종 용어 "상처" 및 "궤양"과 "상처"와 "아픔"의 사용 사이의 특정 중복이 있으며, 더 나아가, 상기 용어는 종종 무작위로 사용된다. 따라서 상기 언급한 바와 같이, 본 내용에서 용어 "상처"는 용어 "궤양", "병변", "아픔" 및 "경색"을 포함하고, 용어는 달리 표시되지 않는 한 무비판적으로 사용된다.

[0475] 본 발명에 따라 치료될 상처의 종류는 또한 하기를 포함한다: i) 일반적 상처, 예를 들어, 수술, 외상, 감염, 허혈, 열, 화학물질 및 수포성 상처; ii) 구강에 특이적인 상처, 예를 들어, 발치 후 상처, 특히 낭종 및 농양의 치료와 관련된 근관치료 상처, 궤양 및 박테리아, 바이러스 또는 자가면역적 기점의 병변, 기계적, 화학적, 열적, 감염성 및 태선모양 상처; 헤르페스 궤양, 단순성 포진, 급성 괴사성 치육염 및 구강 작열감 증후군이 구체적 예임; 및 iii) 피부 상의 상처, 예를 들어, 신생물, 화상(예를 들어, 화학적, 열적), 병변(박테리아, 바이러스, 자가면역), 물림 및 수술적 절개. 상처를 분류하는 다른 방법은 다음과 같다: i) 수술적 절개, 약간의 찰과상 및 약간의 물림에 기인하는 작은 조직 상실, 또는 ii) 상당한 조직 상실. 후자의 그룹은 허혈성 궤양, 압력궤양, 누공, 열상, 중증의 물림, 열 화상 및 공여 부위 상처(연조직 및 경조직에서) 및 경색을 포함한다.

[0476] 본 발명의 다른 양상에서, 예방되고/되거나 치료될 상처는 무균 상처, 경색, 타박상, 절상, 열창, 비-관통상, 개방 상처, 관통상, 천공창, 자창, 감염창 및 피하 상처로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0477] 본 발명과 관련된 중요성이 있는 다른 상처는 허혈성 궤양, 압력궤양, 누공, 중증의 물림, 열 화상 및 공여 부위 상처와 같은 상처이다.

[0478] 허혈성 궤양 및 압력궤양은 정상적으로는 매우 느리게 단지 치유된 상처이고, 특히 이러한 경우에 개선된 그리고 더 빠른 치유는 물론 환자에 대한 큰 중요성을 가진다. 더 나아가, 이러한 상처로 고통 받는 환자의 치료에 수반되는 비용은 치유가 개선되고 더 빠르게 일어날 때에 현저하게 감소된다.

[0479] 공여 부위 상처는, 예를 들어, 신체의 일부분으로부터, 예를 들어 이식과 관련하여 신체의 다른 부분으로의 경조직의 제거와 관련하여 생기는 상처이다. 이러한 작업으로부터 초래된 상처는 매우 통증이 있으며, 따라서 개선된 치유가 가장 가치있다.

[0480] 용어 "피부"는 피부의 상피층 및 피부 표면이 다소 손상된 경우에 또한 진피층 아래를 포함하는 매우 넓은 의미로 사용된다. 각질층 외에, 피부의 상피층은 외부(상피) 층이며, 피부의 더 깊은 결합 조직층은 신경 및 최종 감각 기관을 포함하는 진피로 불린다.

[0481] 피부는 신체의 가장 노출된 부분이기 때문에, 예를 들어, 파열, 베임, 찰과상, 화상 및 동상 또는 다양한 질환으로부터 생기는 손상과 같은 다양한 종류에 특히 민감하다. 더 나아가, 많은 피부가 종종 사고로 파괴된다. 그러나, 피부의 중요한 장벽 및 생리적 기능에 기인하여, 피부의 완전함은 개체의 웰빙에 중요하고, 임의의 파괴 또는 파열은 그의 지속적 존재를 보호하기 위해 신체에 의해 대부분 충족되는 위협을 나타낸다.

[0482] 피부 상의 손상 외에, 손상은 또한 모든 종류의 조직(즉, 연조직 및 경조직)에서 존재할 수 있다. 점막 및/또는 피부를 포함하는 연조직 상의 손상은 본 발명과 관련하여 특히 적절하다.

[0483] 피부 상의 또는 점막 상의 상처 치유는 피부 또는 점막의 복구 또는 재생 중 하나를 초래하는 일련의 단계들을 겪는다. 최근 수십년에, 재생 및 복구는 생길 수 있는 2가지 유형의 치유로서 구별되었다. 재생은 상실 조직의 구조 및 기능이 완전히 재개되는 생물학적 과정으로서 정의될 수 있다. 반면에 복구는 파괴된 조직의 연속성이

상실된 조직의 구조 및 기능을 복제하지 않는 새로운 조직으로 회복되는 생물학적 과정이다.

- [0484] 복구를 통한 대다수의 상처 치유는 형성된 새로운 조직이 본래의 조직(흉터 조직)과 달리 구조적으로 그리고 화학적으로 형성된다는 것을 의미한다. 조직 복구의 초기 단계에서, 거의 항상 수반되는 하나의 과정은 조직 손상 면적에서 일시적 결합 조직의 형성이다. 이 과정은 섬유아세포에 의한 새로운 세포의 콜라겐 기질의 형성에 의해 시작된다. 이어서, 이 새로운 세포의 콜라겐 기질은 최종 치유 과정 동안 결합 조직에 대한 지지체이다. 최종 치유는 대부분의 조직에서 결합 조직을 포함하는 흉터 형성이다. 재생 특성, 예를 들어, 피부 및 뼈를 갖는 조직에서, 최종 치유는 본래의 조직의 재생을 포함한다. 이 재생 조직은 빈번하게는 또한 일부 흉터 특징, 예를 들어, 치유된 골절의 비후를 가진다.
- [0485] 정상 환경 하에서, 신체는 피부 장벽 또는 점막의 완전함을 회복하기 위해 손상된 피부 또는 점막을 치유하기 위한 메커니즘을 제공한다. 심지어 약간의 파열 또는 상처에 대한 복구 과정은 몇 시간 및 며칠 내지 몇주의 장시간의 기간이 걸릴 수 있다. 그러나, 폐양에서, 치유는 매우 느릴 수 있고, 상처는 장기간의 시간, 즉 몇 개월 또는 심지어 몇년 동안 지속될 수 있다.
- [0486] 화상은 감소된 테스토스테론 수준과 관련되며, 성선기능저하증은 지연된 상처 치유와 관련된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 본 발명에 따른 SARD의 투여를 통해 상처 또는 화상으로 고통 받고 있는 대상체를 치유하는 것을 제공한다. 일 실시형태에서, SARD는 화상 또는 상처의 해결을 촉진시키거나, 또는 다른 실시형태에서, 화상 또는 상처의 치유 과정에 참여하거나, 또는 다른 실시형태에서, 화상 또는 상처의 2차적 합병증을 치료한다.
- [0487] 일 실시형태에서, 화상 또는 상처 치료는 상처 치유의 프로모터인, 표피성장인자(EGF), 형질전환성장인자- α (TGF- α), 혈소판유래성장인자(PDGF), 섬유아세포 성장 인자(FGF)(산성 섬유아세포 성장인자(α -FGF) 및 염기성 섬유아세포 성장인자(β -FGF)를 포함), 형질전환성장인자- β (TGF- β) 및 인슐린 유사 성장 인자(IGF-1 및 IGF-2), 또는 이들의 임의의 조합물과 같은 추가적인 성장 인자의 사용을 추가로 포함한다.
- [0488] 상처 치유는 상처 인장 강도, 하이드록시프롤린 또는 콜라겐 함량, 프로콜라겐 발현, 및 제-상피화를 포함하는 당업계에서 공지된 다수의 절차에 의해 측정될 수 있다. 예로서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 SARD는 1일 당 약 0.1 내지 1mg의 투약량으로 경구로 또는 국소로 투여된다. 치료적 효과는 상처 치유 향상에서의 유효성으로서 측정된다. 향상된 상처 치유는 치유 시간의 감소, 콜라겐 밀도의 증가, 하이드록시프롤린의 증가, 합병증의 감소, 인장 강도의 증가 및 흉터 조직의 증가된 세포질과 같은 공지된 기법에 의해 측정될 수 있다.
- [0489] 일 실시형태에서, 용어 "치료하는" 및 그의 포함된 양상은 표시된 질환, 장애 또는 병태를 지니는 대상체, 또는 일부 실시형태에서 표시된 질환, 장애 또는 병태의 성향이 있는 대상체에 대한 투여를 지칭한다. 용어 "에 대한 성향이 있는"은 특히, 표시된 질환의 발생률, 중증도 등의 경향 또는 통계학적 증가와 관련된 유전자 프로파일 또는 가족 관계를 지칭하는 것으로 고려되어야 한다. 일부 실시형태에서, 용어 "에 대한 성향이 있는"은 특히, 표시된 질환의 증가된 위험과 관련된 라이프스타일을 지칭하는 것으로 고려되어야 한다. 일부 실시형태에서, 용어 "에 대한 성향이 있는"은 특히 표시된 질환과 관련된 바이오마커의 존재를 지칭하는 것으로 고려되어야 하며, 예를 들어 암에서, 용어 암에 대한 "성향이 있는"은 표시된 암에 대한 전암성 전구체의 존재를 포함할 수 있다.
- [0490] 일부 실시형태에서, 용어 "발병을 감소시키는"은 조직 손상, 또는 특정 질환, 장애 또는 병태와 관련된 기관 손상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 다른 실시형태에서, 용어 "발병을 감소시키는"은 문제가 되고 있는 관련된 질환, 장애 또는 병태의 발생률 또는 중증도를 감소시키는 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 다른 실시형태에서, 용어 "발병을 감소시키는"은 표시된 관련 질환, 장애 또는 병태의 수, 또는 그와 관련된 증상의 감소를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0491] **약제학적 조성물**
- [0492] 일부 실시형태에서, 본 발명은 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 사용 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적 조성물"은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 "치료적 유효량"의 활성 성분, 즉, 본 발명의 화합물을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "치료적 유효량"은 주어진 조건 및 투여 요법에 대한 치료적 효과를 제공하는 해당량을 지칭한다.
- [0493] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "투여하는 단계"는 대상체를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 투여는 시험관내, 즉 시험 관내, 또는 생체내, 즉 살아있는 유기체, 예를 들어 인간의 세포 또는 조직에서 달성될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명은 남성 대상체에게 본 발명의 화합

물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 여성 대상체에게 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0494] 본 발명은, 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적 생성물을 제공한다. 용어 "약제학적 생성물"은, 다른 실시형태에서, 약제학적 용도(약제학적 조성물), 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 용도에 적합한 조성물(약제학적 조성물)을 지칭한다.
- [0495] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제형의 활성 성분으로서 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 예를 들어, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV, XV의 화합물 또는 그의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적 생성물, 다형체, 수화물 또는 이들의 임의의 조합물의 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0496] 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 데 적합한 다양한 제형을 제조하기 위한 절차를 기재하는 수많은 표준 참고 문헌을 이용 가능하다. 잠재적 제형 및 제제의 예는, 예를 들어, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (현재의 판); Pharmaceutical 투약 형태: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) 현재의 판, published by Marcel Dekker, Inc.]뿐만 아니라 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (현재의 판)]에 포함된다.
- [0497] 투여 방식 및 투여 형태는 주어진 치료 용도에 바람직하고 효능있는 화합물 또는 조성물의 치료적 양에 밀접하게 관련된다.
- [0498] 본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해, 예컨대 경구, 비경구, 혈관내, 체장내, 경점막, 경피, 점막내, 비강내, 정맥내, 진피내, 피하, 설하, 복강내, 심실내, 두개내, 질내, 흡입에 의해, 직장, 종양내 또는 조성물이 조직에 전달될 수 있는 임의의 수단(예를 들어, 바늘 또는 카테터)에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 국소 투여는 진피, 눈 또는 점막 표면에 대한 적용에 대해 바람직할 수 있다. 다른 투여 방법은 흡기 또는 에어로졸 제형을 통한다. 추가로, 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 신체 표면에 국소로 투여될 수 있고, 따라서 국소 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 적합한 국소 제형은 겔, 연고, 크림, 로션, 점적 등을 포함한다. 국소 투여를 위해, 본 발명의 화합물 또는 그들의 생리적으로 용인되는 유도체, 예컨대 염, 에스터, N-옥사이드 등이 제조되고, 약제학적 담체와 함께 또는 약제학적 담체 없이 생리적으로 허용 가능한 희석제 중에서 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 적용된다.
- [0499] 적합한 투약 형태는 경구, 직장, 설하, 점막, 비강, 눈, 관절내, 동맥내, 지주막하, 기관지, 림프액, 및 자궁내 투여, 및 활성 성분의 전신 전달을 위한 다른 투약 형태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 적용에서, 경구 투여에 적합한 제형이 바람직하다. 일부 적용에서, 국소 투여에 적합한 제형이 바람직하다.
- [0500] **국소 투여:** 전형적인 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 X의 화합물은 국소로 투여된다. 국소 투여는 특히 여성의 다모증, 탈모, 여드름 및 과도한 피지에 적합하다. 용량은 다르지만, 일반적 가이드라인으로서, 화합물은 약 0.01 내지 50w/w%, 더 전형적으로는 약 0.1 내지 10w/w%의 양으로 피부과적으로 허용 가능한 담체 중에 존재할 것이다. 전형적으로, 피부과적 제제는 환부에 1일 1 내지 4회로 도포될 것이다. "피부과적으로 허용 가능한"은 피부 또는 모발에 도포될 수 있고, 작용 부위까지 약물이 분산되도록 허용하는 담체를 지칭한다. 더 구체적으로는, 안드로겐 수용체의 저해 또는 안드로겐 수용체의 분해가 바람직한 부위를 지칭한다.
- [0501] 추가 실시형태에서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 탈모, 특히 안드로겐성 탈모를 완화시키기 위해 국소로 사용된다. 안드로겐은 모발 성장과 탈모 둘 다에 대해 엄청난 효과를 가진다. 대부분의 신체 부위, 예컨대 턱수염 및 치골 피부에서, 안드로겐은 모발 주기의 성장기(생장기)를 연장시키고, 모낭 크기를 증가시킴으로써 모발 성장을 자극한다. 두피 상의 모발 성장은 안드로겐이 필요하지 않지만, 역설적으로, 안드로겐은 성장기의 지속기간에 그리고 모공 크기에서 진행형 감소가 있는 유전의 성향이 있는 개체에서의 두피 상의 벗겨짐(안드로겐성 탈모)에 대해 필수적이다. 안드로겐성 탈모는 또한 남성에서 보이는 패턴화를 나타내기보다는 보통 미만성 탈모로서 존재하는 여성에서 통상적이다.
- [0502] 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 안드로겐성 탈모를 완화시키기 위해 가장 전형적으로 사용될 것이지만, 본발명은 본 구체적 병태로 제한되지 않는다. 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 임의의 유형의 탈모를 완화하기 위해 사용될 수 있다. 비-안드로겐성 탈모의 예는 원형 탈모증, 방사선요법 또는 화학요법에 기인하는 탈모, 흉터 탈모, 스트레스 관련 탈모 등을 포함한다. 본 출원에서 사용되는 바와 같은 "탈모"는 두피 상에서의 부분적 또는 완전한 탈

모를 지칭한다.

- [0503] 따라서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 두피 및 모발 상에 국소로 도포되어 대머리를 예방하거나 또는 완화한다. 추가로, 두피 상에서 모발의 성장 또는 재생장을 유도하거나 또는 촉진시키기 위해 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물이 국소로 도포될 수 있다.
- [0504] 본 발명의 추가 실시형태에서, 이러한 모발 성장이 요망되지 않는 면적에서의 모발의 성장을 방지하기 위해 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물이 국소로 도포된다. 한 번의 이러한 사용은 여성의 다모증을 완화시킬 것이다. 여성의 다모증은 전형적으로 모발이 없는 면적(즉, 여성 얼굴)에서의 과도한 모발 성장이다. 이러한 부적절한 모발 성장은 여성에서 가장 통상적으로 생기며, 빈번하게는 폐경기인 것으로 보인다. 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물의 국소 투여는 이런 병태를 완화시켜 이런 부적절한, 또는 원치않는 모발 성장의 감소 또는 제거를 야기할 것이다.
- [0505] 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 또한 피지 생성을 국소로 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 피지는 트라이글리세라이드, 왁스 에스터, 지방산, 스테롤 에스터 및 스쿠알렌으로 구성된다. 피지는 피지선의 설포세포에서 생성되고, 이들 세포가 노화됨에 따라 축적된다. 성숙 시, 설포세포는 용해되어 피지를 내강관 내로 방출하고, 따라서 피부 표면 상에 침착될 수 있다.
- [0506] 일부 개체에서, 과량의 피지가 피부 상에 분비된다. 이는 다수의 유해한 결과를 가질 수 있다. 피지는 여드름의 원인물질인 프로피온박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)에 대한 1차 먹이 공급원이기 때문에 여드름을 악화시킬 수 있다. 이는 피부가 전형적으로 미용적으로 매력 없는 것으로 고려되는 지성 외관을 갖도록 야기할 수 있다.
- [0507] 피지 형성은 성장 인자 및 안드로젠을 포함하는 다양한 호르몬에 의해 조절된다. 안드로젠이 피지선 상에서 그들의 영향을 발휘하는 세포 및 분자 메커니즘은 완전히 설명되지 않았다. 그러나, 임상 경험은 영향 안드로젠이 피지를 생성한다는 것을 기록한다. 피지 생성은 안드로젠 수준이 그들의 최고치에 있을 때인 사춘기 동안 상당히 증가된다. 따라서, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 피지 분비를 저해하고, 따라서 피부 표면 상에서 피지의 양을 감소시킨다. 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 다양한 피부 질환, 예컨대 여드름 또는 지루성 피부염을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0508] 과도한 피지 생성과 관련된 질환을 치료하는 것에 추가로, 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 또한 미용적 효과를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 일부 소비자들은 그들이 과반응성 피지선으로 고통 받고 있다고 믿는다. 그들은 그들의 피부가 지성이고, 따라서 매력적이지 않다는 것을 느낀다. 이들 개체는 그들의 피부 상에서 피지의 양을 감소시키기 위해 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물을 이용할 수 있다. 피지 분비를 감소시키는 것은 이러한 병태로 고통받는 개체에서 유성 피부를 완화시킬 것이다.
- [0509] 본 발명의 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 전형적으로 국소로 투여될 것이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 국소는 피부 및/또는 모발에 대한 직접적인 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물(및 선택적 담체)의 도포를 지칭한다. 본 발명에 따른 국소 조성물은 용액, 로션, 고약, 크림, 연고, 리포솜, 스프레이, 겔, 폼(foam), 롤러 스틱, 및 피부에 일상적으로 사용되는 임의의 다른 제형의 형태일 수 있다.
- [0510] 따라서, 추가 실시형태는 상기 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV에 대응하는 화합물 중 적어도 하나를 포함하는, 미용적 또는 약제학적 조성물, 특히 피부과 조성물에 관한 것이다. 이러한 피부과 조성물은 피부과적으로 허용 가능한 담체, 및 더 전형적으로는 0.1 내지 5 w/w%의 화합물과 혼합된 0.001% 내지 10% w/w%의 화합물을 함유할 것이다. 이러한 조성물은 전형적으로 1일 1 내지 4회로 도포될 것이다. 이러한 제형을 준비하기 위한 방법의 논의를 위해 독자는 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mark Publishing Co., Easton, PA]에 주목한다.
- [0511] 본 발명에 따른 조성물은 또한 세정 비누 또는 바(bar)를 구성하는 고체 제제로 이루어질 수 있다. 이들 조성물은 보통의 방법에 따라 제조된다.
- [0512] 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물은 또한 수성, 알코올성 또는 수성-알코올성 용액의 형태로 또는 크림, 겔, 에멀전 또는 무스의 형태로, 또는 대안적으로는 압력 하에 추진제

를 또한 포함하는 에어로졸 조성물의 형태로 모발에 대해 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 모발 관리 조성물, 특히 샴푸, 헤어 세팅 로션, 트리팅 로션(treating lotion), 스타일링 크림 또는 젤, 염료 조성물, 탈모 예방을 위한 로션 또는 젤 등일 수 있다. 본 발명에 따른 피부과적 조성물 중에서 다양한 구성성분의 양은 고려되는 분야에서 통상적으로 사용되는 것이다.

- [0513] 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIIId, XIV 또는 XV의 화합물을 함유하는 의약 및 미용료는 전형적으로는 소매 유통을 위해 포장될 것이다(즉, 제조물품). 이러한 물품은 라벨링되고, 환자에게 제품을 사용하는 방법을 설명하는 방식으로 포장될 것이다. 이러한 설명서는 치료될 병태, 치료의 지속기간, 투약 스케줄 등을 포함할 것이다.
- [0514] 항안드로겐, 예컨대 피나스테라이드 또는 플루타마이드는 안드로겐 활성을 감소시키거나 또는 일정한 정도로 피부 내 안드로겐 작용을 차단시키는 것으로 나타났지만, 바람직하지 않은 전신 효과로 고통 받는다. 대안의 접근은 환부에 선택적 안드로겐 수용체 분해제(SARD) 화합물을 국소로 도포하는 것이다. 일 실시형태에서, 이러한 SARD 화합물은 AR 활성의 강력하지만, 국소의 저해를 나타낼 것이다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 AR 활성의 강력하지만 국소의 분해를 나타낼 것이다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 대상체의 전신 순환으로 침투하지 않는다. 다른 실시형태에서, SARD 화합물은 혈액 내로 유입 시 빠르게 대사되어 전신 노출을 제한한다.
- [0515] 이러한 약제학적 투약 형태를 제조하기 위해, 활성 성분은 통상적인 약제학적 조제 기법에 따라 약제학적 담체와 혼합될 수 있다. 담체는 투여를 위해 요망되는 제제의 형태에 따라서 매우 다양한 형태를 취할 수 있다.
- [0516] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제"는 당업자에게 잘 공지되어 있다. 담체 또는 희석제는 고체 제형을 위한 고체 담체 또는 희석제, 액체 제형을 위한 액체 담체 또는 희석제 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0517] 고체 담체/희석제는 검, 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 전호화 전분), 당(예를 들어, 락토스, 만니톨, 수크로스, 텍스트로스), 셀룰로스 물질(예를 들어, 미정질 셀룰로스), 아크릴레이트(예를 들어, 폴리메틸아크릴레이트), 탄산칼슘, 산화마그네슘, 탈크 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0518] **경구 또는 비경구 투여:** 경구 투약 형태로 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 보통의 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 따라서, 액체 경구 제제, 예컨대 현탁액, 엘릭시르 및 용액에 대해, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 포함한다. 고체 경구 제제, 예를 들어, 분말, 캡슐 및 정제에 대해, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립제, 율활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 투여에서의 그들의 용이함에 기인하여, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투약 단위 형태를 나타낸다. 원한다면, 정제는 표준 기법에 의해 당 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.
- [0519] 비경구 제형에 대해, 담체는 보통 다른 성분, 예를 들어 용해성을 돕거나 또는 보존을 위해 포함될 수 있는 성분을 통해 멸균수를 포함할 것이다. 주사용 용액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우에 적절한 안정제가 사용될 수 있다.
- [0520] 일부 적용에서, "백터화된" 형태로, 예컨대 리포솜 또는 다른 캡슐화제 매질 중의 활성제의 캡슐화에 의해 또는 활성제의 고정제에 의해, 예를 들어 적합한 생체분자, 예컨대 단백질, 리포단백질, 당단백질 및 다당류로부터 선택된 것 상에서의 공유 결합, 킬레이트화 또는 결합 배위에 의해 활성제를 이용하는 것이 유리할 수 있다.
- [0521] 경구 투여에 적합한 제형을 이용하는 본 발명의 치료 방법은 별개의 단위, 예컨대 캡슐, 사쇄, 정제 또는 로젠지로서 제공될 수 있으며, 각각은 사전 결정된 양의 활성 성분, 예를 들어 분말 또는 과립을 함유한다. 선택적으로, 수성 리큐어 또는 비수성 액체 중의 현탁액, 예컨대 시럽, 엘릭시르, 에멀전 또는 드래프트(draught)가 사용될 수 있다.
- [0522] 정제는 선택적으로 1종 이상의 부수적 성분과 함께 압축 또는 물딩 또는 습식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 선택적으로, 예를 들어 결합제, 붕해제, 율활제, 비활성 희석제, 표면 활성제 또는 발염제와 혼합되는 자유 유동 성분인 활성 화합물과 함께 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 적합한 담체와 분말 활성 화합물의 혼합물을 포함하는 물딩 정제는 적합한 기계에서 물딩에 의해 제조될 수 있다.
- [0523] 시럽은 당, 예를 들어 수크로스의 농축 수용액에 활성 화합물을 첨가함으로써 제조될 수 있으며, 이것에 또한 임의의 부수적 성분(들)이 첨가될 수 있다. 이러한 부수적 성분(들)은 향미제, 적합한 보존제, 당의 결정화를 지연시키기 위한 제제, 및 임의의 다른 성분, 예컨대 폴리하이드록시 알코올, 예를 들어 글리세롤 또는 솔비톨의 용해도를 증가시키는 제제를 포함할 수 있다.

- [0524] 비경구 투여에 적합한 제형은 바람직하게는 수용인의 혈액과 등장성(예를 들어, 생리 식염수 용액)인 활성 화합물의 멸균 수성 제제를 포함할 수 있다. 이러한 제형은 현탁제 및 증점제 및 리포솜 또는 화합물을 혈액 성분 또는 하나 이상의 기관에 표적화하도록 설계된 다른 마이크로미립자 시스템을 포함할 수 있다. 제형은 단위 용량 또는 다회 용량 형태로 제조될 수 있다.
- [0525] 비경구 투여는 전신 전달의 임의의 적합한 형태를 포함할 수 있다. 투여는, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 척추강내, 근육내, 피하, 근육내, 복내(예를 들어, 복강내) 등일 수 있고, 주입 펌프(외부 또는 이식 가능) 또는 목적으로 하는 투여 양상에 적절한 임의의 다른 적합한 수단에 의해 달성될 수 있다.
- [0526] 비강 및 다른 점막 스프레이 제형(예를 들어 흡입 형태)은 보존제 및 등장제와 함께 활성 화합물의 정제된 수용액을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 바람직하게는 비강 또는 다른 점막에 적합한 pH 및 등장 상태로 조절된다. 대안적으로, 그들은 기체 담체 중에서 현탁된 미세하게 분할된 고체 분말 형태일 수 있다. 이러한 제형은 임의의 적합한 수단 또는 방법에 의해, 예를 들어, 네블라이저, 분무기, 정량 흡입기 등에 의해 전달될 수 있다.
- [0527] 직장 투여를 위한 제형은 적합한 담체, 예컨대 코코아 버터, 수소화된 지방 또는 수소화된 지방 카복실산을 지니는 좌약으로서 제공될 수 있다.
- [0528] 경피 제형은 요변성 또는 젤라틴 담체, 예컨대 셀룰로스 매질, 예를 들어, 메틸 셀룰로스 또는 하이드록시에틸 셀룰로스 중에 활성제를 혼입시킴으로써 제조될 수 있고, 얻어진 제형은 이어서 착용자의 피부와 피부 접촉에서 고정되기에 적합한 경피 장치 내에 패키징된다.
- [0529] 앞서 언급한 성분에 추가로, 본 발명의 제형은 추가로, 예를 들어, 희석제, 완충제, 향미제, 결합제, 붕해제, 표면 활성제, 증점제, 윤활제, 보존제(항산화제를 포함) 등으로부터 선택된 1종 이상의 부속 성분(들)을 포함할 수 있다.
- [0530] 본 발명의 제형은 즉시 방출, 지속 방출, 지연-개시 방출 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 방출 프로파일을 가질 수 있다.
- [0531] 본 발명은 이의 일부 실시형태에서 "본 발명의 화합물"로 지칭되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 임의의 실시형태를 포함한다는 것이 이해될 것이다.
- [0532] 포유류, 특히 인간에 대한 투여를 위해, 의사는 실제 투약량 및 치료의 지속기간을 결정할 것인데, 이는 개체에 대해 가장 적합하고, 특정 개체의 연령, 체중 및 반응에 따라 다를 수 있다는 것이 예상된다.
- [0533] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 다양한 투약량으로 본 발명의 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1일 당 1 내지 3000 mg의 투약량으로 투여된다. 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1 내지 10mg/일, 3 내지 26mg/일, 3 내지 60mg/일, 3 내지 16mg/일, 3 내지 30mg/일, 10 내지 26mg/일, 15 내지 60mg, 50 내지 100mg/일, 50 내지 200mg/일, 100 내지 250mg/일, 125 내지 300mg/일, 20 내지 50mg/일, 5 내지 50mg/일, 200 내지 500mg/일, 125 내지 500mg/일, 500 내지 1000mg/일, 200 내지 1000mg/일, 1000 내지 2000mg/일, 1000 내지 3000mg/일, 125 내지 3000mg/일, 2000 내지 3000mg/일, 300 내지 1500mg/일 또는 100 내지 1000mg/일의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 25mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 40mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 50mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 67.5mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 75mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 80mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 100mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 125mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 250mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 300mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 500mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 600mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1000mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1500mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 2000mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 2500mg/일의 투약량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 3000mg/일의 투약량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 **11-27**, **30-42**, **11R**, **70-75**, **80**, **90-93**, **100-115**, **130-137**, 또는 **200-205** 중 하나이다.
- [0534] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 다양한 투약량으로 본 발명의 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 3mg의 투약량으로 투여된다. 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 10mg, 30

mg, 40mg, 50mg, 80mg, 100mg, 120mg, 125mg, 200mg, 250mg, 300mg, 450mg, 500mg, 600mg, 900mg, 1000mg, 1500mg, 2000mg, 2500mg 또는 3000mg의 투약량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물은 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 하나이다.

[0535] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 다양한 투약량으로 본 발명의 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 0.1mg/kg/일의 투약량으로 투여된다. 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 0.2 내지 30mg/kg/일, 또는 0.2mg/kg/일, 0.3mg/kg/일, 1mg/kg/일, 3mg/kg/일, 5mg/kg/일, 10mg/kg/일, 20mg/kg/일, 30mg/kg/일, 50mg/kg/일 또는 100mg/kg/일 사이의 투약량으로 투여된다.

[0536] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 화학식 I-VIII, IXa-IXd, X, XIa-XId, XII, XIIIa-XIIId, XIV 또는 XV의 화합물 또는 화합물 11-27, 30-42, 11R, 70-75, 80, 90-93, 100-115, 130-137, 또는 200-205 중 임의의 하나를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0537] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 고체 투약 형태이다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제이다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 캡슐이다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 용액이다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경피 패치이다.

[0538] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물의 용도는 당업자에 의해 이해될 바와 같이 대상체에서 목적으로 하는 반응을 저해하거나, 억제하거나, 향상시키거나 또는 자극함에 있어서 효용을 가질 것이다. 다른 실시형태에서, 조성물은 추가로 추가적인 활성 성분을 포함할 수 있으며, 이의 활성은 본 발명의 화합물이 투여되는 특정 용도에 대해 유용하다.

[0539] 포유류, 특히 인간에 대한 투여를 위해, 의사는 실제 투약량 및 치료의 지속기간을 결정할 것인데, 이는 개체에 대해 가장 적합하고, 특정 개체의 연령, 체중 및 반응에 따라 다를 수 있다는 것이 예상된다.

[0540] 일부 실시형태에서, 본 발명의 임의의 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 형태 또는 실시형태로 본 발명의 화합물을 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 임의의 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 형태 또는 실시형태로 본 발명의 화합물로 이루어질 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 형태 또는 실시형태로 본 발명의 화합물로 본질적으로 이루어질 것이다. 일부 실시형태에서, 용어 "포함하다"는 표시된 활성제, 예컨대 본 발명의 화합물의 포함뿐만 아니라 약제학적 산업에 공지된 바와 같은 다른 활성제의 포함, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 유효제, 안정제 등의 포함을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "본질적으로 이루어진"은 유일한 활성 성분이 표시된 활성 성분이지만, 그러나 제형의 안정화, 보존 등을 위해 다른 화합물이 포함될 수 있고, 그러나 표시된 활성 성분의 치료적 효과에는 직접적으로 연루되지 않는 조성물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "본질적으로 이루어진"은 활성 성분의 방출을 용이하게 하는 성분을 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "이루어진"은 활성 성분 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 조성을 지칭한다.

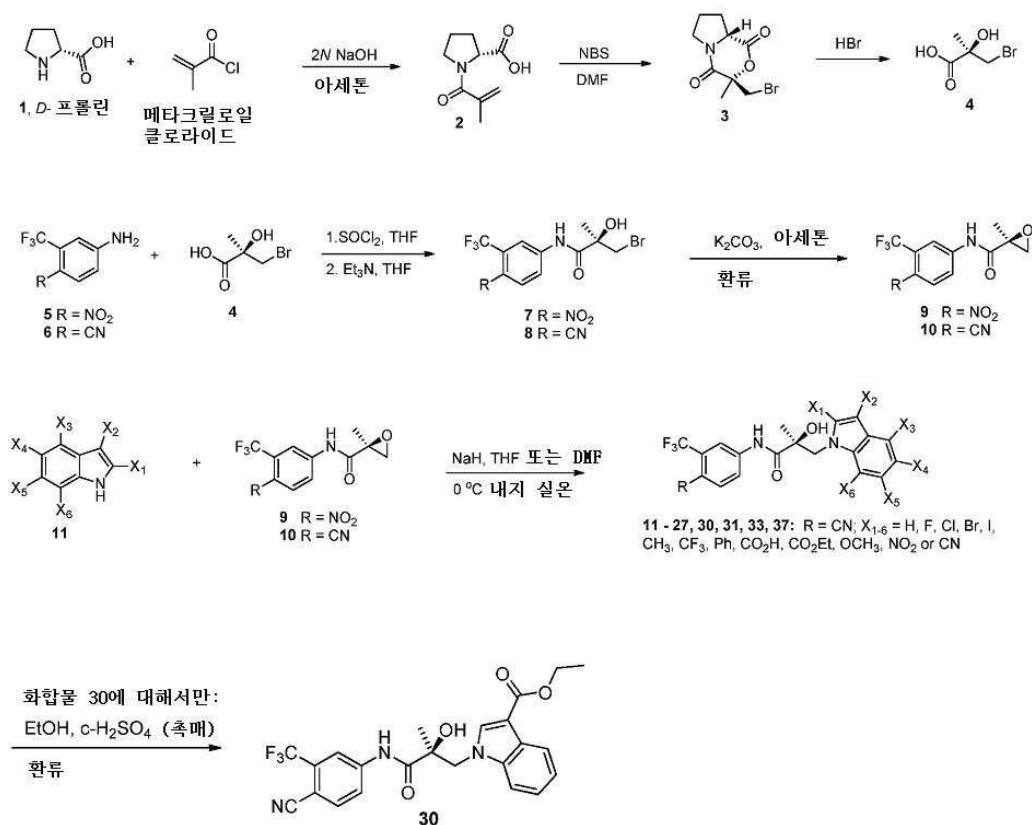
[0541] 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 화합물의 임의의 용도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 사용될 수 있고, 본 발명의 실시형태를 나타낸다는 것이 이해되어야 한다. 일 실시형태에서, 화합물은 유리 염기, 유리 산, 비 하전 또는 비 복합체화된 화합물이다.

[0542] 다음의 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 더 완전하게 예시하기 위해 제공한다. 그들은 그러나 결코 본 발명의 광범위한 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0543] 실시예

[0544] 실시예 1

[0545] 본 발명의 인돌/피롤로-피리딘 SARD 화합물의 합성



반응식 1.

[0546]

[0547] (2R)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카복실산 (2).

[0548]

D-프롤린(14.93g, 0.13mol)을 71ml의 2 N NaOH 중에 용해시키고 나서, 빙욕에서 냉각시켰다. 얻어진 알칼리성 용액을 아세톤(71ml)으로 희석시켰다. 메타크릴로일 클로라이드(13.56g, 0.13mol) 및 2 N NaOH 용액(71ml)의 아세톤 용액(71ml)을 D-프롤린 빙욕 내에서 D-프롤린의 수용액에 40분에 걸쳐 동시에 첨가하였다. 메타크릴로일 클로라이드의 첨가 동안 혼합물의 온도를 10 내지 11°C에서 유지시켰다. 교반(3시간, 실온(RT))후에, 혼합물을 진공에서 35 내지 45°C의 온도에서 증발시켜 아세톤을 제거하였다. 얻어진 용액을 에틸 에터로 세척하고 나서, 진한 HCl을 이용하여 pH 2로 산성화시켰다. 산성 혼합물을 NaCl를 이용하여 포화시키고 나서, EtOAc로 추출하였다 (100ml \times 3). 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 셀라이트(Celite)(등록상표)를 통해 여과시키고, 진공에서 증발시켜 무색 오일로서 조질의 생성물을 제공하였다. 에틸 에터 및 헥산으로부터의 오일의 재결정화로 무색의 결정으로서 16.2 g(68%)의 목적으로 하는 화합물을 얻었다: mp 102.1 내지 103.4°C(Marhefka, C. A.; Moore, B. M., 2nd; Bishop, T. C.; Kirkovsky, L.; Mukherjee, A.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. Homology modeling using multiple molecular dynamics simulations and docking studies of the human androgen receptor ligand binding domain bound to testosterone and nonsteroidal ligands. *J Med Chem* **2001**, 44, 1729-40: mp 102.5-103.5°C); 이 화합물의 NMR 스펙트럼은 표제 화합물의 2가지의 회전이성질체의 존재를 입증하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 제1 회전이성질체에 대해 d 5.28 (s) 및 5.15 (s), 제2 회전이성질체에 대해 5.15 (s) 및 5.03 (s)(회전이성질체 둘 다에 대해 전체적으로 2H, 비닐 CH₂), 제1 회전이성질체에 대해 4.48-4.44, 제2 회전이성질체에 대해 4.24-4.20 (m)(회전이성질체 둘 다에 대해 전체적으로 1H, 카이랄 중심에서 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12 (1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); 주요 회전이성질체에 대해 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) d 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5: 소수의 회전이성질체에 대해 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, MeOH); C₉H₁₃NO₃에

대한 분석 계산치: C 59.00, H 7.15, N 7.65. 실측치: C 59.13, H 7.19, N 7.61.

[0549] **(3*R*,8*aR*)-3-브로모메틸-3-메틸-테트라하이드로-피롤로[2,1-*c*][1,4]옥사진-1,4-다이온(3).**

[0550] 100ml의 DMF 중의 NBS 용액(23.5g, 0.132mol)을 실온에서 아르곤 하에 70ml의 DMF 중의 (2*R*)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카복실산(2)(16.1g, 88mmol)의 교반 용액에 적가하고나서, 얻어진 혼합물을 3일 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 나서, 황색 고체를 침전시켰다. 고체를 수 중에서 현탁시키고 나서, 밤새 실온에서 교반시키고, 여과 후, 건조시켜 18.6 g(81%)(대략 34%로 건조시켰을 때 더 적은 중량)의 표제 브로모락톤 (3)을 황색 고체로서 제공하였다: mp 158.1-160.3°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.69 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, 카이랄 중심에서 CH), 4.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂ 및 CH), 1.56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.3, 163.1, 83.9, 57.2, 45.4, 37.8, 29.0, 22.9, 21.6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +124.5° (c = 1.3, 클로로폼); C₉H₁₂BrNO₃에 대한 분석 계산치: C 41.24, H 4.61, N 5.34. 실측치: C 41.46, H 4.64, N 5.32.

[0551] **(2*R*)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산(4).**

[0552] 300ml의 24% HBr 중의 브로모락톤(3)(18.5g, 71mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류에서 가열하였다. 얻어진 용액을 염수(200ml)로 희석시키고 나서, 에틸 아세테이트로 추출하였다(100ml × 4). 합한 추출물을 포화 NaHCO₃(100ml × 4)으로 세척하였다. 수용액을 진한 HCl을 이용하여 pH = 1로 산성화시키고, 결국, 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다(100ml × 4). 합한 유기 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 셀라이트(Celite)(등록 상표)를 통해 여과시키고, 진공에서 증발 건조시켰다. 톨루엔으로부터의 재결정화로 무색의 결정으로서 10.2 g(86%)의 목적으로 하는 화합물을 얻었다: mp 110.3-113.8°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.63 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me); IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +10.5° (c = 2.6, MeOH); C₄H₇BrO₃에 대한 분석 계산치: C 26.25, H 3.86. 실측치: C 26.28, H 3.75.

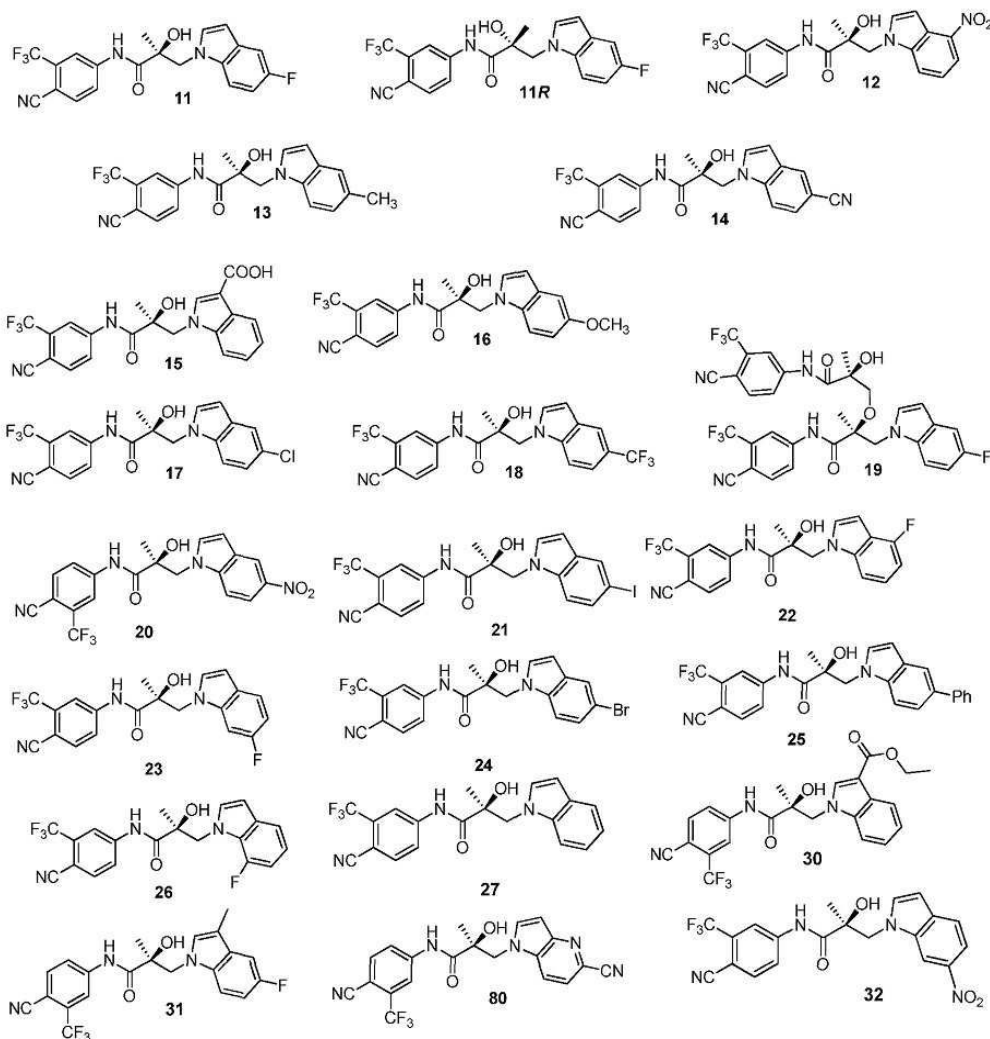
[0553] **(2*R*)-3-브로모-*N*-[4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(8).**

[0554] 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 아르곤 분위기 하에 300ml의 THF 중에서 (2*R*)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산(4)(51.13g, 0.28mol)의 냉각 용액(4°C 미만)에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 조건 하에 3시간 동안 교반시켰다. 이것에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고 나서, 동일 조건 하에서 20분 동안 교반시켰다. 20분 후에, 5-아미노-2-사이아노벤조트라이플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400ml의 THF를 첨가하고, 이어서 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 고체를 제공하고, 이를 300ml의 H₂O로 처리하고 나서, EtOAc로 추출하였다(2 × 400ml). 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300ml) 및 염수(300ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 고체를 제공하고 CH₂Cl₂/EtOAc (80:20)를 이용하는 칼럼 크로마토그래피로부터 정제하여 고체를 제공하였다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화시켜 밝은 황색 고체로서 55.8g(73.9%)의 (2*R*)-3-브로모-*N*-[4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(8)를 제공하였다. M.p. 134.0-136.5°C; ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산 질량: 349.99, [M - H]⁻ 349.0.

[0555] 상이한 치환체로 합성한 화합물의 구조: (*R*)- 또는 (*S*)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(치환된-1*H*-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(11-27, 11*R*, 30-32, 및 80).

[0556] 화합물 11-27, 11*R*, 30-32, 및 80을 반응식 1 또는 반응식 2 또는 실시예 2에 나타난 바와 같은 일반 절차에 의해 제조하였다. 출발물질로서 *D*-프롤린 대신에 *L*-프롤린을 이용한 것을 제외하고 다른 화합물과 동일한 절차에

의해 **11R**을 합성하였다. 그리고 또한, **11**의 합성 생성물로부터 **19**를 부산물로서 단리시켰다.



화합물 11-27, 11R, 30-32, 및 80의 일반적 합성 절차.

단계 1. THF 중의 (*S*)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복사마이드(**10**): 60ml 아세톤 중의 하이드록실브로마이드 **8** (1.0g, 2.84mmol) 및 탄산칼륨(790mg, 5.70mmol)의 혼합물을 30분 동안 환류로 가열하였다. TLC에 의해 모니터링하여 출발 브로마이드 **8**의 목적으로 하는 에폭사이드 **10**으로의 완전한 전환 후에, 용매를 감압 하에 증발시켜 황색의 잔사를 제공하였고, 이를 20ml의 무수 EtOAc에 부었다. 용액을 셀라이트(Celite)(등록상표) 패드를 통해 여과시켜 K₂CO₃ 잔사를 제거하고 나서, 감압 하에 축합시켜 에폭사이드 **10**의 황색 고체를 제공하고, 이를 5ml의 무수 THF 중에서 용해시켜 THF 중의 에폭사이드 **10** 용액을 제조하였다. 얻어진 용액을 분석 없이 다음 반응물로서 직접 사용하였다.

단계 2. 광유 중의 60% 분산물의 NaH(228mg, 5.7mmol)를 드로핑 깔때기를 구비한 100ml의 건조시킨 2구 둥근 바닥 플라스크 내로 30ml의 무수 THF 용액 중에 첨가하고 나서, 치환된 인돌/피롤로-피리딘(2.84mmol)을 빙욕 내 아르곤 분위기 하에 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 용액을 빙수욕에서 30분 동안 교반시켰다. 에폭사이드 **10**(THF 중의 2.84mmol)의 제조 용액을 빙수욕에서 아르곤 분위기 하에 드로핑 깔때기를 통해 플라스크 내로 첨가하고 나서, 실온에서 밤새 교반시켰다. 1ml의 H₂O(화합물 **15**에 대한 경우에서 1*N* HCl)를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 축합시키고, 이어서, 50ml의 EtOAc 내로 분산시키고 나서, 50ml(× 2) 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 증발 건조시켰다. 용리액으로서 EtOAc/헥산을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 혼합물을 정제하고, 이어서, 축합된 화합물을 EtOAc/헥산 중에서 재결정화시켜 표적 생성물 **11-27, 11R, 30-32, 및 80** 중 임의의 하나를 제공하였다.

(*S*)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5-플루오로-1*H*-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마

이드(11): 수율 68%; 흰색 고체. MS (ESI): 404.0 [M - H]⁻; 428.2 [M + Na]⁺; mp 147.5-148.9°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.77 (bs, 1H, NH), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.49 (bs, 1H, OH), 1.61 (s, 3H).

[0562]

(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(4-나이트로-1H-인돌-1-일)프로판아마이드(12): 수율 41%; 황색 고체; mp 152.9-154.8°C; MS (ESI): 430.9 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (bs, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 4.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.43 (bs, 1H, OH), 1.63 (s, 3H).

[0563]

(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(5-메틸-1H-인돌-1-일)프로판아마이드(13): 수율 59%; 황색 고체; mp 148.6-150.2°C; MS (ESI): 400.0 [M - H]⁻; 424.2 [M + Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72 (bs, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 21.2, 3.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.51 (s, 1H, OH), 1.60 (s, 3H).

[0564]

(S)-3-(5-사이아노-1H-인돌-1-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(14): 수율 54%; 흰색 고체; MS (ESI): 411.0 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.85 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.94 (bs, 1H, OH), 1.64 (s, 3H).

[0565]

(S)-1-(3-((4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-하이드록시-2-메틸-3-옥소프로필)-1H-인돌-3-카복실산 (15): 수율 31%; 밝은 황색 고체; MS (ESI): 429.9 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.10 (bs, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.62 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H, OH), 1.61 (s, 3H).

[0566]

(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-3-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)-2-메틸프로판아마이드(16): 수율 53%; 갈색 고체; MS (ESI): 416.0 [M - H]⁻; 418.2 [M + H]⁺; 440.2 [M + Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74 (bs, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (bs, 1H, OH), 1.62 (s, 3H).

[0567]

(S)-3-(5-클로로-1H-인돌-1-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(17): 수율 62%; 흰색 고체; MS (ESI): 420.0 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.85 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.52 (bs, 1H, OH), 1.61 (s, 3H).

[0568]

(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-인돌-1-일)프로판아마이드(18): 수율 57%; 흰색 고체; MS (ESI): 453.9 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.80 (bs, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H, OH), 1.61 (s, 3H).

[0569]

(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-((S)-3-((4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-하이드록시-2-메틸-3-옥소프로필)-3-(5-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-메틸프로판아마이드(19): 흰색 고체; MS (ESI): 673.9 [M - H]⁻; 698.2 [M + Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.14 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.76 (s, 1H, OH), 1.69 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

[0570] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(5-나이트로-1H-인돌-1-일)프로판아마이드(20): 수율 47%; 황색 고체; MS (ESI): 431.0 [M - H]⁻; ¹H NMR (아세톤-d₆, 400 MHz) δ 9.68 (bs, 1H, NH), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H, OH), 4.66 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H).

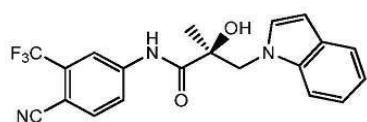
[0571] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-3-(5-요오도-1H-인돌-1-일)-2-메틸프로판아마이드(21): 수율 48%; MS (ESI) 511.9 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.71 (bs, 1H, NH), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.44 (bs, 1H, OH), 1.61 (s, 3H).

[0572] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(4-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(22): 수율 48%; MS (ESI) 511.9 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.71 (bs, 1H, NH), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.44 (bs, 1H, OH), 1.61 (s, 3H).

[0573] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(23): 수율 48%; 흰색 고체; MS (ESI) 404.0 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.79 (bs, 1H, NH), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.56 (bs, 1H, OH), 1.65 (s, 3H).

[0574] (S)-3-(5-브로모-1H-인돌-1-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(24): 수율; 71%; MS (ESI) 465.1 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.73 (bs, 1H, NH), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.60 (bs, 1H, OH), 1.65 (s, 3H).

[0575] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-3-(1H-인돌-1-일)-2-메틸프로판아마이드(27):



27

[0576]

[0577] 수율 55%; 밝은 갈색 고체; MS (ESI) 358.9 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (bs, 1H, NH), 7.96 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.50 (bs, 1H, OH), 1.54 (s, 3H).

[0578] 15로부터 30의 제조:

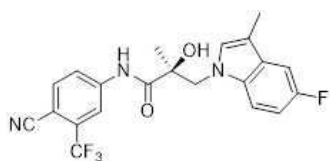
[0579] (S)-에틸 1-(3-((4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-하이드록시-2-메틸-3-옥소프로필)-1H-인돌-

3-카복실레이트 (30)

[0580] 10ml의 무수 에탄올 중의 카복실산 **15**(200mg, 0.46mmol) 용액에 아르곤 분위기 하에 촉매적 양의 c-H₂SO₄를 적가 하였다. 용액을 30분 동안 환류로 가열하고 나서, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 나서, EtOAc 중에서 분산시키고, 이어서, 물로 세척하였다. 얻어진 용액을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고 나서, 용리액으로서 EtOAc/헥산(1/2, v/v)을 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[0581] 수율; 92% ; MS (ESI) m/z 458.1 [M - H]⁻; 482.4 [M + Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (bs, 1H, NH), 8.00 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H, OH), 4.23-4.11 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

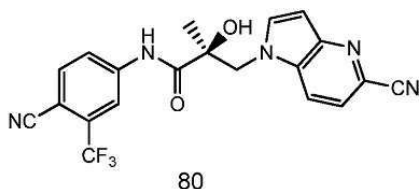
[0582] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(31)



[0583]

[0584] 수율; 64% ; MS (ESI) m/z 418.1 [M - H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (bs, 1H, NH), 7.86 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

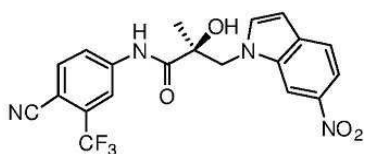
[0585] (S)-3-(5-사이아노-1H-피콜로[3,2-b]피리딘-1-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(80)



[0586]

[0587] 수율; 67%; MS (ESI) m/z 412.1 [M - H]⁻; 436.1 [M + Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆) δ 9.84 (bs, 1H, NH), 8.31 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.64 (bs, 1H), 4.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H).

[0588] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(6-니트로-1H-인돌-1-일)프로판아마이드(32):

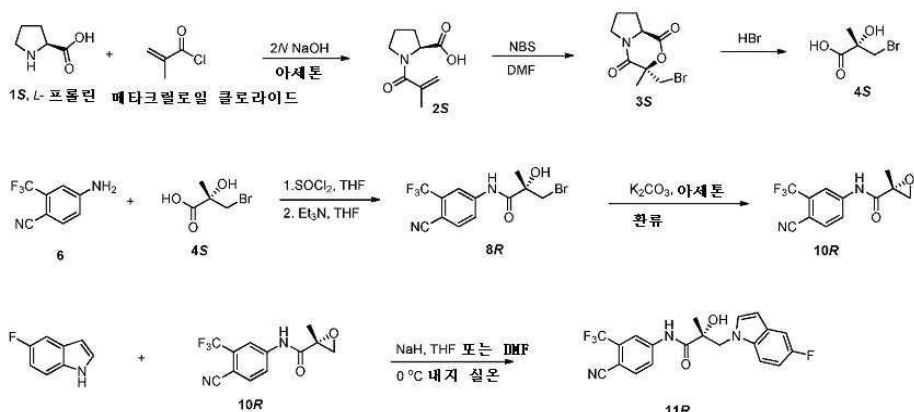


[0589]

[0590] 수율; 31%; MS (ESI) m/z 431.1 [M - H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (bs, 1H, NH), 8.53 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H, OH), 1.74 (s, 3H).

[0591] (R)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마

이드(**11R**): 출발물질로서 *D*-프롤린 대신에 *L*-프롤린을 이용한 것을 제외하고 다른 화합물과 동일한 절차에 의해 **11R**을 합성하였다.



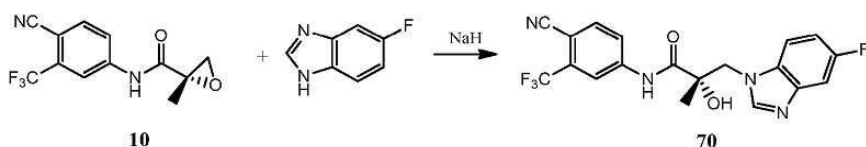
반응식 2:

광유 중의 60% 분산물의 NaH(228mg, 5.7mmol)를 드로핑 깔때기를 구비한 100ml의 건조시킨 2구 둥근 바닥 플라스크 내로 20ml의 무수 THF 용매 중에 첨가하였다. 5-플루오로인돌(390mg, 2.84mmol)을 빙수욕 내 아르곤 분위기 하에 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 용액을 빙수욕에서 30분 동안 교반시켰다. 에폭사이드 **10R**(THF 중의 2.84mmol)을 빙수욕에서 아르곤 분위기 하에 드로핑 깔때기를 통해 플라스크 내로 첨가하고 나서, 실온에서 밤새 교반시켰다. 1ml의 H₂O를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 축합시키고, 이어서, 50ml의 EtOAc 내로 분산시키고 나서, 50ml(\times 2) 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 증발 건조시켰다. 용리액으로서 EtOAc/헥산을 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 혼합물을 정제하고, 이어서, 축합된 화합물을 EtOAc/헥산 중에서 재결정화시켜 표적 생성물 **11R**을 제공하였다.

수율 69%; 흰색 고체. MS (ESI): 404.1 [M - H]⁻; 428.1 [M + Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.69 (bs, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (dt, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.51 (bs, 1H, OH), 1.54 (s, 3H).

실시예 2

본 발명의 벤즈이미다졸 및 인다졸 SARD 화합물의 합성

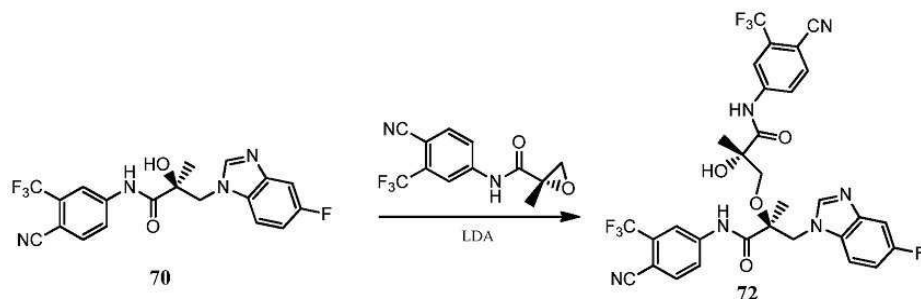


(*S*)-*N*-(4-사이아노-3-트라이플루오로메틸-페닐)-3-(5-플루오로-벤조이미다졸-1-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아마이드(C₁₈H₁₄F₄N₄O₂)(**70**):

아르곤 분위기 하에 빙수욕에서 냉각시킨 무수 THF(10ml) 중의 5-플루오로-1*H*-벤조이미다졸(0.50g, 0.00367mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.44g, 0.011mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. (*S*)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복시아마이드(1.29g, 0.00367mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 밤새 실온에서 교반시켰다. 물에 의해 반응을 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 용리액으로서 염화메틸렌 및 메탄올(19:1)을 이용하는 실리코겔 칼럼에 의해 생성물을 정제하여 백색 고체로서 0.17 g의 목적으로 하는 화합물을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, ArH), 8.16-8.05 (m, 3H, ArH), 7.62-7.56 (m, 1H, ArH), 7.44 (dd, *J* = 9.60 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.04 (dd, *J* = 9.60 Hz, *J* = 2.4

Hz, 1H, ArH), 6.49 (s, 1H, OH), 4.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH), 4.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH), 1.47 (s, 3H, CH₃). 질량(ESI, 음성): 404.8[M-H]⁻; (ESI, 양성): 429.0[M+Na]⁺.



[0602]

[0603]

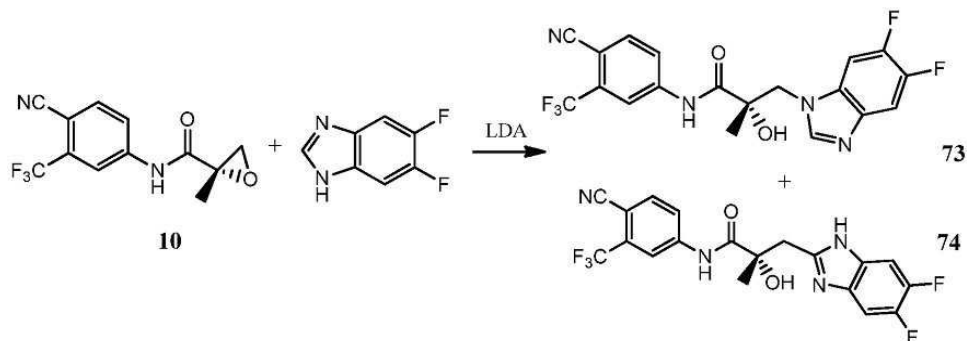
(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-((S)-3-((4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-2-하이드록시-2-메틸-3-옥소프로폭시)-3-(5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-메틸프로판아마이드(C₃₁H₂₃F₇N₆O₄) (72).

[0604]

용리액으로서 염화메틸렌 및 메탄올(19:1)을 이용하는 실리콘겔 칼럼에 의해 이 부산물을 정제하여 황색 고체로서 50mg의 표제 화합물을 얻었다.

[0605]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, NH), 8.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, ArH), 8.33-8.30 (m, 1H, ArH), 8.11-7.86 (m, 6H, ArH), 7.54-7.52 (m, 1H, ArH), 7.35-7.33 (m, 1H, ArH), 6.77-6.73 (m, 1H, ArH), 6.31 (s, 1H, OH), 4.66-4.63 (m, 1H, CH), 4.50-4.44 (m, 1H, CH), 3.83-3.82 (m, 1H, CH), 3.66-3.64 (m, 1H, CH), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃). 질량(ESI, 음성) : 675.0[M-H]⁻; (ESI, 양성): 699.3[M+Na]⁺.



[0606]

[0607]

아르곤 분위기 하에 드라이아이스 아세톤 욕에서 냉각시킨 무수 THF(10ml) 중의 5,6-다이플루오로-1H-벤조이미다졸(0.23g, 0.00148mol) 용액에 LDA(THF 중의 2.0M, 1.11ml, 0.0022mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복사아마이드(0.40g, 0.00148mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 염화메틸렌 및 메탄올(19:1)을 이용하는 실리콘겔 칼럼에 의해 정제하여 백색 고체로서 목적으로 하는 화합물을 얻었다.

[0608]

(S)-N-(4-사이아노-3-트라이플루오로메틸-페닐)-3-(5,6-다이플루오로-벤조이미다졸-1-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아마이드(C₁₉H₁₃F₅N₄O₂) (73)

[0609]

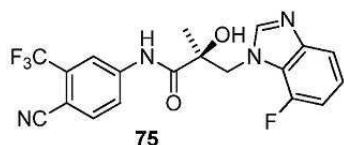
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H, NH), 8.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 8.21 (s, 1H, ArH), 8.14 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.43-7.40 (m, 1H, ArH), 7.26-7.19 (m, 1H, ArH), 6.51 (s, 1H, OH), 4.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH), 4.41(d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH), 1.42

(s, 3H, CH₃). 질량(ESI, 음성): 422.7 [M-H]⁻; (ESI, 양성): 447.0 [M+Na]⁺.

[0610] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5,6-다이플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(C₁₉H₁₃F₅N₄O₂) (74)

[0611] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H, NH), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.17 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH), 8.07 (d, J = 8.4Hz, 1H, ArH), 7.44-7.41 (m, 1H, ArH), 7.21-7.14 (m, 1H, ArH), 6.54 (s, 1H, OH), 4.62 (d, J = 14.4Hz, 1H, CH), 4.52 (d, J = 14.4Hz, 1H, CH), 1.41 (s, 3H, CH₃). 질량(ESI, 음성): 422.7[M-H]⁻; (ESI, 양성): 447.0[M+Na]⁺.

[0612] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(C₁₉H₁₄F₄N₄O₂) (75)

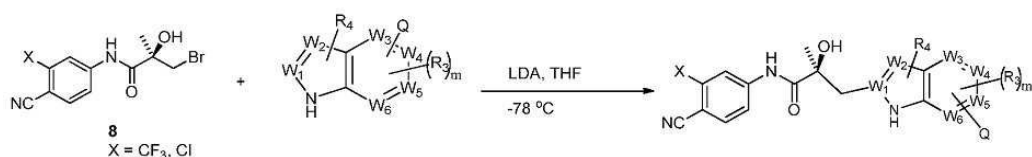


[0613]

[0614] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10ml) 중의 7-플루오로-벤즈이미다졸(0.30g, 0.0022mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.132g, 0.00331mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. (R)-3-브로모-N-(4-사이아노-3-트라이플루오로메틸-페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(0.77g, 0.0022mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 염화메틸렌 및 메탄올(19:1)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.18 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0615] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H, NH), 8.39 (d, J = 2.0Hz, 1H, ArH), 8.21 (dd, J = 8.8Hz, J = 2.0Hz, 1H, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, J = 8.8Hz, 1H, ArH), 7.46 (d, J = 8.0Hz, 1H, ArH), 7.16-7.10 (m, 1H, ArH), 7.05-7.00 (m, 1H, ArH), 6.52 (s, 1H, OH), 4.64-4.56 (m, 2H, CH), 1.35 (s, 3H, CH₃). 질량(ESI, 음성): 404.8[M-H]⁻.

[0616] 인다졸 SARD의 합성:



[0617]

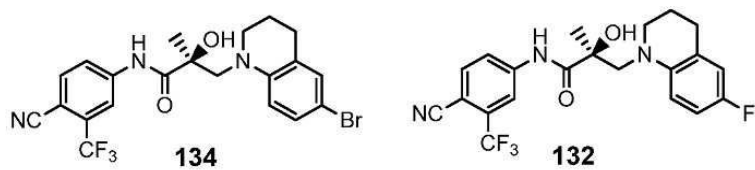
[0618] 아르곤 분위기 하에 드라이 아이스 아세톤 욕에서 냉각시킨 무수 THF(10ml) 중의 치환된-1H-인다졸(0.00148mol; 예를 들어, 90에 대해 5-플루오로-1H-인다졸)의 용액에 LDA(THF 중의 2.0 M, 1.11ml, 0.0022mol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복사아마이드(0.40g, 0.00148mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 염화메틸렌 및 메탄올(19:1)을 이용하는 실리카겔에 의해 정제하여 백색 고체로서 목적으로 하는 화합물을 얻었다.

[0619] 실시예 3

[0620] 본 발명의 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 및 인돌린 SARD 화합물의 합성

[0621]

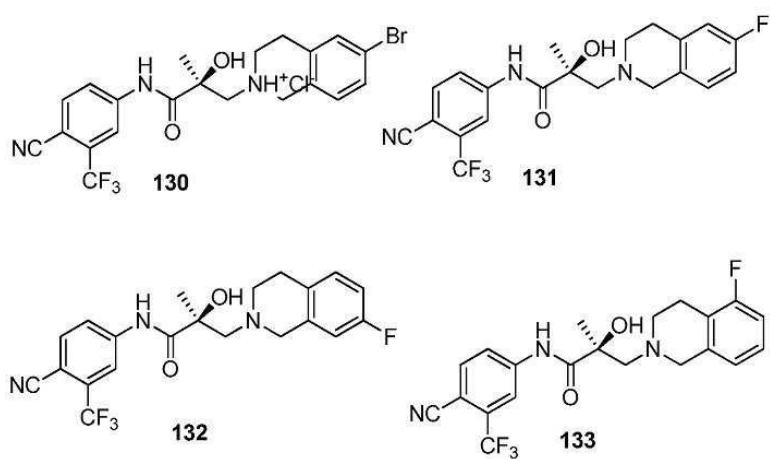
퀴놀린 화합물



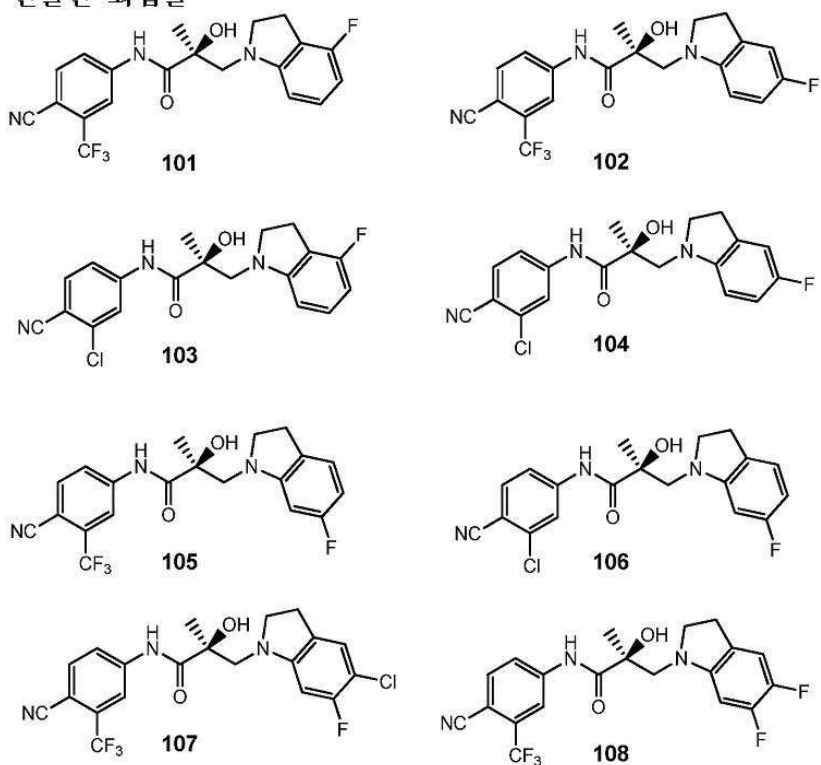
[0622]

[0623]

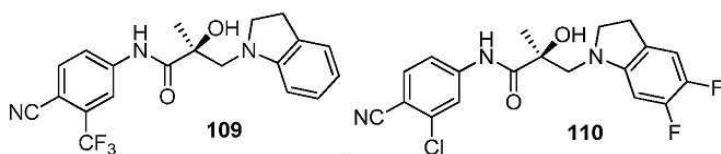
아이소퀴놀린 화합물



인돌린 화합물



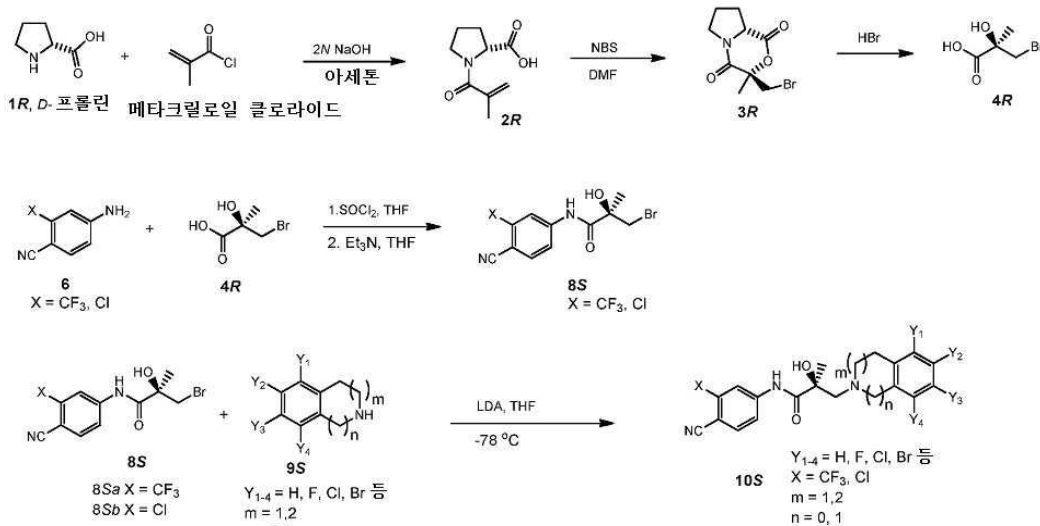
[0624]



[0625]

[0626]

일반 절차: 방법 A: 인돌린, 퀴놀린 및 아이소퀴놀린 유도체의 합성을 위한 일반 반응식



[0627]

[0628]

반응식 1.

[0629]

(2R)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카복실산(2R).

[0630]

D-프롤린(**1R**)(14.93g, 0.13mol)을 71ml의 2 N NaOH 중에 용해시키고 나서, 빙욕 내에서 냉각시키고; 얻어진 알칼리성 용액을 아세톤(71ml)으로 희석시켰다. 메타크릴로일 클로라이드(13.56g, 0.13mol)의 아세톤 용액(71ml) 및 2 N NaOH 용액(71ml)을 40분에 걸쳐 빙욕 내에서 D-프롤린의 수용액에 동시에 첨가하였다. 혼합물의 온도를 메타크릴로일 클로라이드의 첨가 동안 10 내지 11°C에서 유지하였다. 교반 후에(3시간, 실온(RT)), 혼합물을 진공에서 35 내지 45°C의 온도에서 증발시켜 아세톤을 제거하였다. 얻어진 용액을 에틸 에터로 세척하고 나서, 진한 HCl을 이용하여 pH 2로 산성화시켰다. 산성 혼합물을 NaCl를 이용하여 포화시키고 나서 EtOAc로 추출하였다(100 ml × 3). 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과시키고, 진공에서 증발시켜 무색 오일로서 조질의 생성물을 제공하였다. 에틸 에터 및 헥산으로부터의 오일의 재결정화로 무색의 결정으로서 16.2g(68%)의 목적으로 하는 화합물을 얻었다: mp 102.1 내지 103.4°C(Marhefka, C. A.; Moore, B. M., 2nd; Bishop, T. C.; Kirkovsky, L.; Mukherjee, A.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. Homology modeling using multiple molecular dynamics simulations and docking studies of the human androgen receptor ligand binding domain bound to testosterone and nonsteroidal ligands. *J Med Chem* **2001**, 44, 1729-40) mp 102.5 내지 103.5°C; 이 화합물의 NMR 스펙트럼 표제 화합물의 2가지의 회전 이성질체의 존재를 입증하였다.

[0631]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 제1 회전 이성질체에 대해 δ 5.28 (s) 및 5.15 (s), 제2 회전 이성질체에 대해 5.15 (s) 및 5.03 (s)(회전 이성질체 둘 다에 대해 전체적으로 2H, 비닐 CH₂), 제1 회전 이성질체에 대해 4.48-4.44, 제2 회전 이성질체에 대해 4.24-4.20 (m)(회전 이성질체 둘 다에 대해 전체적으로 1H, 카이랄 중심에서 CH), 3.57-3.38 (m, 2H, CH₂), 2.27-2.12 (1H, CH), 1.97-1.72 (m, 6H, CH₂, CH, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 주요 회전 이성질체에 대해 173.3, 169.1, 140.9, 116.4, 58.3, 48.7, 28.9, 24.7, 19.5; 소수의 회전 이성질체에 대해 174.0, 170.0, 141.6, 115.2, 60.3, 45.9, 31.0, 22.3, 19.7; IR (KBr) 3437 (OH), 1737 (C=O), 1647 (CO, COOH), 1584, 1508, 1459, 1369, 1348, 1178 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +80.8° (c = 1, MeOH); C₉H₁₃NO₃에 대한 분석 계산치: C 59.00, H 7.15, N 7.65. 실측치: C 59.13, H 7.19, N 7.61.

[0632] (3*R*,8*aR*)-3-브로모메틸-3-메틸-테트라하이드로-피롤로[2,1-*c*][1,4]옥사진-1,4-다이온(3*R*).

[0633] 100mℓ의 DMF 중의 NBS의 용액(23.5g, 0.132mol을 실온에서 아르곤 하에 70mℓ의 DMF 중의 (2*R*)-1-메타크릴로일피롤리딘-2-카복실산(2*R*)(16.1g, 88mmol)의 교반 용액에 적가하고 나서, 얻어진 혼합물을 3일 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 나서, 황색 고체를 침전시켰다. 고체를 수 중에서 현탁시키고 나서, 밤새 실온에서 교반시키고, 여과 후, 건조시켜 황색 고체로서 18.6g(81%)(대략 34%로 건조시켰을 때 더 작은 중량)의 표제 브로마톤(3*R*)을 제공하였다: mp 158.1-160.3℃;

[0634] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.69 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, 카이랄 중심에서 CH), 4.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_a), 3.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CHH_b), 3.53-3.24 (m, 4H, CH₂), 2.30-2.20 (m, 1H, CH), 2.04-1.72 (m, 3H, CH₂ 및 CH), 1.56 (s, 2H, Me); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) d 167.3, 163.1, 83.9, 57.2, 45.4, 37.8, 29.0, 22.9, 21.6; IR (KBr) 3474, 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1448, 1377, 1360, 1308, 1227, 1159, 1062 cm⁻¹; [α]_D²⁶ +124.5° (c = 1.3, 클로로폼); C₉H₁₂BrNO₃에 대한 분석 계산치: C 41.24, H 4.61, N 5.34. 실측치: C 41.46, H 4.64, N 5.32.

[0635] (2*R*)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산 (4*R*)

[0636] 300mℓ의 24% HBr 중에서 브로마톤(3*R*)(18.5g, 71mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류에서 가열하였다. 얻어진 용액을 염수(200mℓ)로 희석시키고 나서, 에틸 아세테이트로 추출하였다(100mℓ × 4). 합한 추출물을 포화 NaHCO₃(100mℓ × 4)로 세척하였다. 수용액을 진한 HCl을 이용하여 pH = 1로 산성화시키고, 결국, 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다(100mℓ × 4). 합한 유기 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 셀라이트를 통해 여과시키고, 진공에서 증발 건조시켰다. 톨루엔으로부터의 재결정화로 무색의 결정으로서 10.2 g(86%)의 목적으로 하는 화합물을 얻었다: mp 110.3-113.8℃;

[0637] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.63 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_a), 3.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHH_b), 1.35 (s, 3H, Me);

[0638] IR (KBr) 3434 (OH), 3300-2500 (COOH), 1730 (C=O), 1449, 1421, 1380, 1292, 1193, 1085 cm⁻¹;

[0639] [α]_D²⁶ +10.5° (c = 2.6, MeOH);

[0640] C₄H₇BrO₃에 대한 분석 계산치: C 26.25, H 3.86. 실측치: C 26.28, H 3.75.

[0641] (2*R*)-3-브로모-*N*-[4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(8*S*, X=CF₃).

[0642] 아르곤 분위기 하에 300mℓ의 THF 중의 (2*R*)-3-브로모-2-하이드록시-2-메틸프로판산(4*R*)(51.13g, 0.28mol)의 냉각 용액(4℃ 미만)에 염화티오닐(46.02g, 0.39mol)을 적가하였다. 얻어진 혼합물을 동일 조건 하에 3시간 동안 교반시켰다. 이것에 Et₃N(39.14g, 0.39mol)을 첨가하고 나서, 동일 조건 하에서 20분 동안 교반시켰다. 20분 후에, 5-아미노-2-사이아노벤조트라이플루오라이드(40.0g, 0.21mol), 400mℓ의 THF를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 고체를 제공하고, 이를 300mℓ의 H₂O로 처리하고 나서, EtOAc(2 × 400mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액(2 × 300mℓ) 및 염수(300mℓ)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시켜 고체를 제공하고, 이를 CH₂Cl₂/EtOAc(80:20)를 이용하는 칼럼 크로마토그래피로부터 정제하여 고체를 제공하였다. 이 고체를 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하여 55.8g(73.9%)의 (2*R*)-3-브로모-*N*-[4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(8*S*, X=CF₃)를 연황색 고체로서 제공하였다. M.p. 134.0-136.5℃.

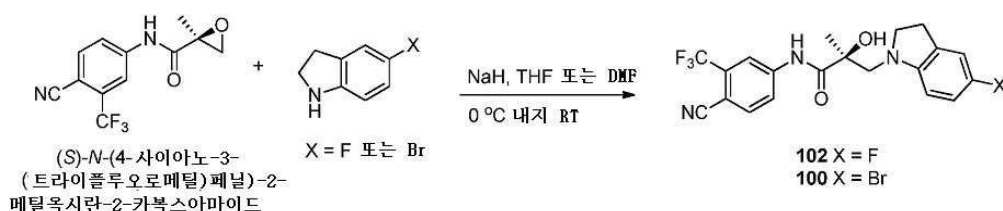
[0643] ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 1.66 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 1H, OH), 3.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.04 (bs, 1H, NH). 계산 질량: 349.99, [M - H]⁻ 349.0.

[0644] 인돌린, 퀴놀린 및 아이소퀴놀린 유도체의 제조를 위한 일반적 절차(마지막 단계):

[0645] THF 중의 LDA 용액의 제조. 무수 5ml의 THF 중의 새로 증류한 다이아이소프로필아민(0.14ml, 1.2mmol)의 교반 용액에 -78℃에서 아르곤 분위기 하에 *n*-부틸리튬(0.53ml, 1.32mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액) 용액을 첨가하였다. LDA의 제조 용액 또는 2.0 M LDA를 0℃로 서서히 가온시키고 나서, 10분 동안 교반시키고, -78℃로 다시 냉각시켰다.

[0646] LDA 용액에 5ml의 THF 중의 **9S**(1.0mmol) 용액을 20분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반시키고 나서, 포화 NH₄Cl의 첨가에 의해 중단시켰다. 용액을 감압 하에 농축시키고 나서, 과량의 EtOAc 내로 분산시키고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 농축시키고 나서, 얻어진 고체를 EtOAc/헥산 또는 DCM/헥산으로부터 재결정화하여 목적으로 하는 화합물 **10S**를 제공하였다. 모액을 농축시키고 나서, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 추가적인 **10S**를 제공하였다.

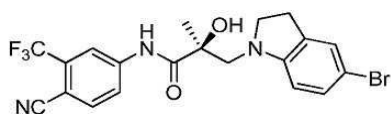
[0647] 인돌린 화합물의 제조를 위한 대안의 절차(마지막 단계):



[0648]

[0649] 팜유 중의 60% 분산물의 NaH(61mg, 1.5mmol)를 드로핑 깔때기를 구비한 50ml의 건조시킨 2구 둥근 바닥 플라스크 내로 5ml의 무수 THF 용매 중에 첨가하였다. 5-플루오로인돌린 또는 5-브로모인돌린(1.48mmol)을 빙수욕 내 아르곤 분위기 하에 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 용액을 빙수욕에서 30분 동안 교반시켰다. 옥시란: (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복사마이드(THF 중의 1.48mmol)의 제조 용액을 빙수욕 내 드로핑 깔때기를 통해 아르곤 분위기 하에 플라스크 내로 첨가하고 나서, 실온에서 밤새 교반시켰다. 1ml의 H₂O를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 축합시키고, 이어서, 20ml의 EtOAc 내로 분산시키고 나서, 20ml (×2) 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 나서, 증발 건조시켰다. 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/헥산 40% 용매, SiO₂)로 정제하고 나서, 목적으로 하는 생성물 **100** 또는 **102**를 얻었다.

[0650] (S)-3-(5-브로모인돌린-1-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드 (**100**):



[0651]

[0652] 수율 45%; 밝은 갈색 고체; MS (ESI) 466.3 [M - H]⁻; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.17 (bs, 1H, NH), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.48 (bs, 1H, OH), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.34 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

[0653] (S)-3-(6-브로모-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(**134**). 수율; 62%; MS (ESI) m/z 481.6 [M - H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (bs, 1H, NH), 8.00 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

[0654] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(4-플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(**101**). 수율; 68%; MS (ESI) m/z 406.0 [M - H]⁻; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (bs, 1H, NH), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.47

(t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.53 (bs, 1H, OH), 3.50 (m, 1H), 3.40 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.57 (s, 3H).

[0655] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5-플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(102). 수율; 75%; MS (ESI) m/z 406.0 $[M - H]^-$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (bs, 1H, NH), 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.75 (bs, 1H, OH), 3.64 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.30 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

[0656] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(6-플루오로-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(135). 수율; 42%; MS (ESI) m/z 420.0 $[M - H]^-$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (bs, 1H, NH), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.82 (bs, 1H, OH), 3.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.16-2.70 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

[0657] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(6-플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(131). 수율; 43%; MS (ESI) m/z 419.9 $[M - H]^-$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (bs, 1H, NH), 8.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.17 (s, 1H, OH), 1.46 (s, 3H).

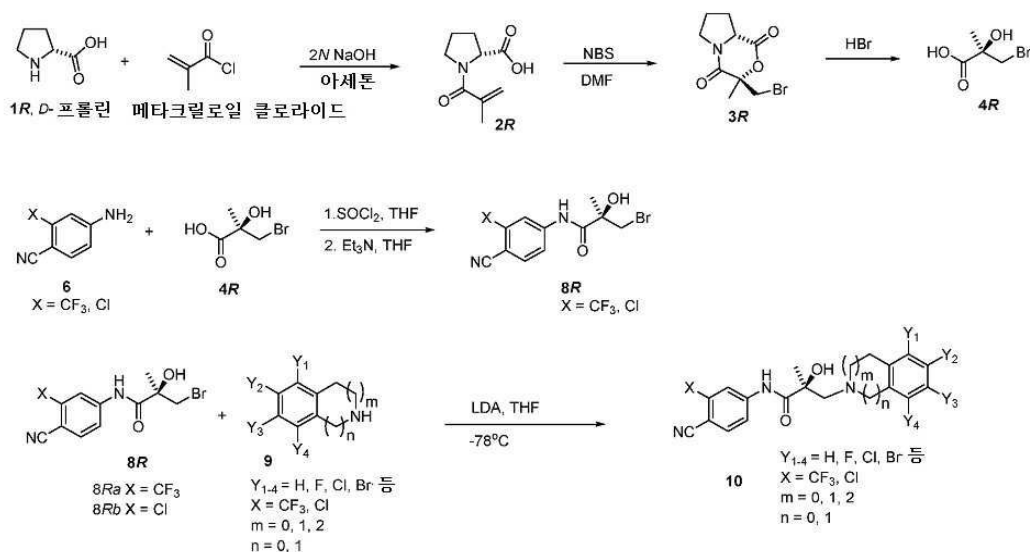
[0658] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(6-플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(105). 수율; 70%; MS (ESI) m/z 405.9 $[M - H]^-$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (bs, 1H, NH), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.52 (bs, 1H, OH), 3.47 (m, 1H), 3.41 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

[0659] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(7-플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(132). 수율; 69%; MS (ESI) 420.0 $[M - H]^-$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (bs, 1H, NH), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 5H), 2.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H).

[0660] 실시예 4

[0661] 본 발명의 SARD 화합물의 합성

[0662] 방법 A. 인돌린, 퀴놀론 및 아이소퀴놀린 유도체의 제조를 위한 일반적 반응식



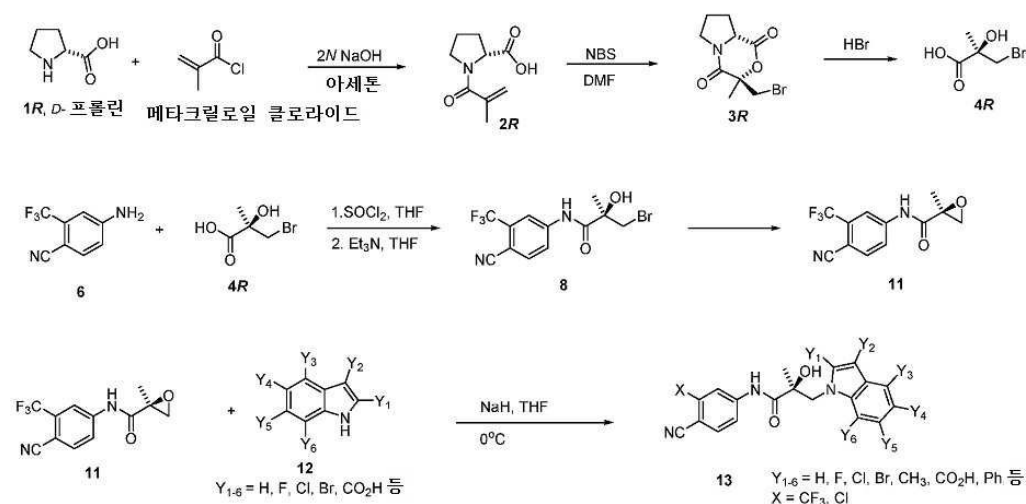
[0663]

[0664]

THF 중의 LDA 용액의 제조: 무수 5ml의 THF 중의 새로 증류한 다이아이소프로필아민(0.14ml, 1.2mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기 하에 -78°C에서 *n*-부틸리튬의 용액(0.53ml, 1.32mmol, 헥산 중의 2.5M 용액)을 첨가하였다. LDA 또는 상업적 2.0 M LDA의 제조 용액을 0°C로 10분 동안 서서히 가온시키고 나서, 교반시키고, -78°C로 다시 냉각시켰다. LDA 용액에 5ml의 THF 중의 9의 용액(1.0mmol)을 20분 동안 적가하였다. THF 중의 8R을 드로핑 깔때기를 통해 아르곤 분위기 하에서 -78°C에서 적가하였다. 동일한 온도에서 반응 혼합물을 30분 동안 교반시키고 나서, 포화 NH₄Cl의 첨가에 의해 중단시켰다. 용액을 감압 하에 농축시켜 과량의 EtOAc 내로 분산시키고 나서, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 농축시키고 나서, 얻어진 고체를 EtOAc/헥산 또는 DCM/헥산으로부터 재결정화하여 설계된 화합물 10을 제공하였다. 모액을 농축시키고 나서, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 10을 추가로 제공하였다.

[0665]

방법 B. 인돌 및 카바졸의 제조



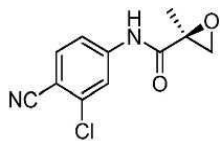
[0666]

[0667]

광유 중의 60% 분산물의 NaH(228mg, 5.7mmol)를 드로핑 깔때기를 구비한 100ml의 건조시킨 2구 둥근 바닥 플라스크 내로 20ml의 무수 THF 용매 중에 첨가하였다. 빙수욕에서 아르곤 분위기 하에 인돌(12, 2.84mmol)을 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 용액을 빙수욕에서 30분 동안 교반시켰다. 빙수욕에서 아르곤 분위기 하에 에폭사이드 11(THF 중의 2.84mmol)을 드로핑 깔때기를 통해 플라스크 내로 첨가하고 나서, 실온에서 밤새 교반시켰다. 1ml의 H₂O를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 축합시키고, 이어서, 50ml의 EtOAc 내로 분산시키고 나서, 50ml (×2) 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시켰다, 증발 건조시켰다. 혼합물을 EtOAc/헥산의 용리액으로 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이어서, 축합된 화합물을 EtOAc/헥산 중에서 재결정화시켜 표적 생

성물 13을 제공하였다.

[0668] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-2-메틸옥시란-2-카복사마이드(에폭사이드 중간체)



[0669] 수율 98%;

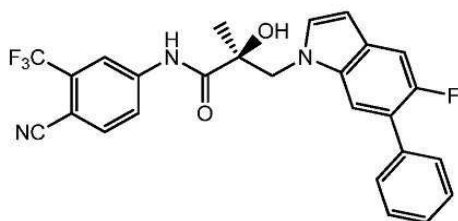
[0671] 밝은 갈색 고체;

[0672] MS (ESI) m/z 235.4 $[M - H]^-$;

[0673] 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 400 MHz) H] idH), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 1.67 (s, 3H).

[0674] 인돌 유도체

[0675] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5-플루오로-6-페닐-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(33)



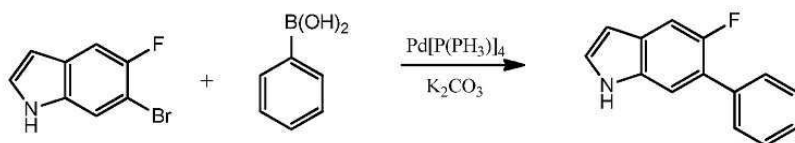
[0676] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10mℓ) 중의 5-플루오로-6-페닐-1H-인돌(0.37g, 0.00175mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.11g, 0.00263mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복사마이드(0.47g, 0.002175mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 회백색 거품으로서 0.83 g(98%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0678] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.49-7.31 (m, 7H, ArH), 6.42 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, ArH), 6.35 (s, 1H, OH), 4.61 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH), 4.35 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH), 1.46 (s, 3H, CH₃).

[0679] 질량(ESI, 음성): 479.9 $[M-H]^-$; (ESI, 양성): 504.1 $[M+Na]^+$.

[0680] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로-6-페닐-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(34)

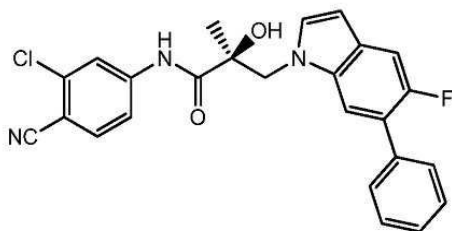
[0681] 5-플루오로-6-페닐-1H-인돌(C₁₄H₁₀FN)



[0682]

[0683] 20mℓ의 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터(DME) 중의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)[Pd(PPh₃)₄], 0.54g, 0.467mmol]의 현탁액에 6-브로모-5-플루오로인돌(1.00g, 4.67mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 아르곤

하에 15분 동안 교반시켰다. 2 내지 3ml의 에탄올 중의 페닐보론산(0.57g, 4.67mmol)의 용액을 첨가하고 나서, 혼합물을 동일한 조건 하에 10분 동안 교반시켰다. 2ml의 물 중의 탄산칼륨(0.97g, 7.01mmol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 3 내지 4시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응의 마지막을 TLC에 의해 확인한 후에, 반응물을 염수에 의해 희석시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:3)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 밝은 갈색 고체로서 0.90 g(92% 수율)의 표제 화합물을 얻었다.+



[0684]

[0685]

아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10ml) 중의 5-플루오로-6-페닐-1H-인돌(0.20g, 0.000947 mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.076g, 0.00189mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. (R)-3-브로모-N-(4-사이아노-3-클로로-페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(0.30g, 0.000947mol)을 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.26 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0686]

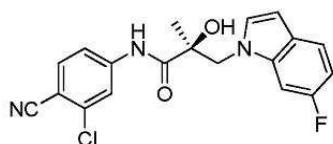
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H, NH), 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.74 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, *J* = 6.4Hz, 1H, ArH), 7.51-7.44 (m, 4H, ArH), 7.39-7.32 (m, 3H, ArH), 6.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, ArH), 6.33 (s, 1H, OH), 4.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH), 4.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH), 1.45(s, 3H, CH₃).

[0687]

질량(ESI, 음성): 445.8[M-H]⁻; (ESI, 양성): 470.0[M+Na]⁺.

[0688]

(S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(6-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(35)



[0689]

[0690]

방법 B

[0691]

수율 67%;

[0692]

흰색 고체;

[0693]

MS (ESI) *m/z* 376.9 [M - H]⁻;

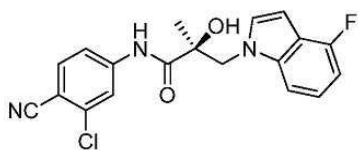
[0694]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.67 (bs, 1H, NH), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.61 (bs, 1H, OH), 1.60 (s, 3H);

[0695]

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -120.03.

[0696] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(4-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(36)



[0697]

[0698] 방법 B

[0699] 아르곤 분위기 하에 광유 중의 60% 분산물의 NaH(228mg, 5.70mmol)를 드로핑 깔때기를 구비한 100ml의 건조시킨 2구 둥근 바닥 플라스크 내로 20ml의 무수 THF 용매 중에 첨가하고 나서, 10ml의 무수 THF 중의 4-플루오로인돌 (390mg, 2.84mmol) 용액을 빙수욕에서 아르곤 분위기 하에 용액에 첨가하고, 이어서, 얻어진 용액을 빙수욕에서 교반시켰다. 30분 후에, 플라스크 내로, (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-2-메틸옥시란-2-카복스아마이드(THF 중의 2.84mmol) 용액을 빙수욕에서 드로핑 깔때기를 통해 아르곤 분위기 하에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 1ml의 H₂O를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 축합시키고, 이어서, 50ml의 EtOAc 내로 분산시키고 나서, 50ml(×2) 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고 나서, 증발 건조시켰다. 혼합물을 용리액으로서 EtOAc/헥산을 이용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서, 축합된 화합물을 EtOAc/헥산 중에서 재결정화시켜 표적 생성물인 36을 제공하였다.

[0700] 수율 73%;

[0701] 흰색 고체;

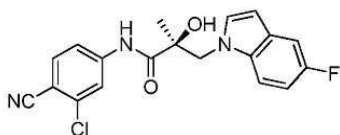
[0702] MS (ESI) m/z 369.9 [M - H]⁻; HRMS (ESI) m/z C₁₉H₁₆ClFN₃O₂에 대한 계산치: 372.0915. 실측치: 372.0915 [M + H]⁺;

[0703] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64 (bs, 1H, NH), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.64 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.48 (bs, 1H, OH), 1.60 (s, 3H);

[0704] ¹³C NMR (아세톤-*d*₆, 100 MHz) δ 174.8, 158.1, 155.7, 144.3, 141.5 (d, J = 11.0 Hz), 137.2, 135.5, 130.7, 122.4 (d, J = 7.0 Hz), 121.0, 119.3, 118.0 (d, J = 22.0 Hz), 116.6, 107.9 (t, J = 5.0 Hz), 104.4 (d, J = 19.0 Hz), 97.7, 77.6, 55.0, 24.2.

[0705] ¹⁹F NMR (CDCl₃, 비결합) δ -121.78.

[0706] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(37)



[0707]

[0708] 방법 B

[0709] 수율 79%;

[0710] 흰색 고체;

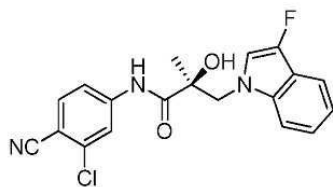
[0711] MS (ESI) m/z 371.0 [M - H]⁻; HRMS (ESI) m/z C₁₉H₁₆ClFN₃O₂에 대한 계산치: 372.0915. 실측치: 372.0922 [M + H]⁺;

[0712] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (bs, 1H, NH), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-

7.34 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.22 (dt, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.49 (bs, 1H, OH), 1.60 (s, 3H);

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -124.52.

(*S*)-*N*-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(3-플루오로-1*H*-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(38)



방법 B

수율 68%;

Mp 168.9-170.1°C;

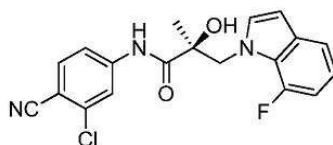
밝은 갈색 고체;

MS (ESI) m/z 369.8 $[\text{M} - \text{H}]^-$; LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 372.0915. 실측치: 372.0910 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.66 (bs, 1H, NH), 7.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H, OH), 1.59 (s, 3H).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -173.91

(*S*)-*N*-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(7-플루오로-1*H*-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(39)



방법 B

수율 73%;

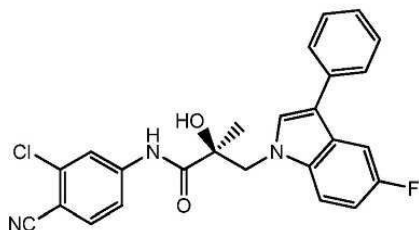
흰색 고체;

MS (ESI) m/z 370.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.60 (bs, 1H, NH), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.46 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 1.61 (s, 3H);

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -133.54.

[0731] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로-3-페닐-1H-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(40)



[0732]

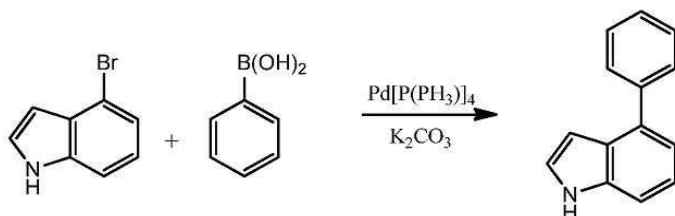
[0733] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10ml) 중의 5-플루오로-3-페닐-1H-인돌(0.50g, 0.002267 mol) 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.24g, 0.005918mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. (R)-3-브로모-N-(4-사이아노-3-클로로-페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(0.75g, 0.002267mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2 내지 1:1)를 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.43 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0734] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H, NH), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.86-7.79 (m, 2H, ArH), 7.64 (s, 1H, ArH), 7.62-7.58 (m, 1H, ArH), 7.55-7.52 (m, 2H, ArH), 7.50 (dd, J = 10.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.43-7.40 (m, 2H, ArH), 7.26-7.22 (m, 1H, ArH), 7.03-6.98 (m, 1H, ArH), 6.37 (s, 1H, OH), 4.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH), 4.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH), 1.46 (s, 3H, CH₃).

[0735] 질량(ESI, 음성): 446.8[M-H]⁻; (ESI, 양성): 448.1248[M+H]⁺.

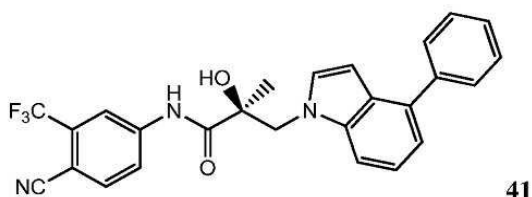
[0736] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(4-페닐-1H-인돌-1-일)프로판아마이드 (41)

[0737] 페닐-1H-인돌 (C₁₄H₁₁N)



[0738]

[0739] 40ml의 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터(DME) 중의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)[Pd(PPh₃)₄], 1.179g, 1.0212mmol]의 현탁액에 4-브로모-인돌(2.00g, 10.202mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 15분 동안 아르곤 하에 실온에서 교반시켰다. 4.5ml의 에탄올 중의 페닐보론산(1.24g, 10.202mmol) 용액을 첨가하고 나서, 혼합물을 동일한 조건 하에 10분 동안 교반시켰다. 3.5ml의 물 중의 탄산칼륨 (2.16g, 15.306mmol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 3 내지 4시간 동안 환류로 가열하였다. 반응의 마지막을 TLC에 의해 확인한 후에, 반응물을 염수에 의해 희석시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:3 내지 2:1)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 황색 오일로서 1.67g(84.8% 수율)의 표제 화합물을 얻었다.



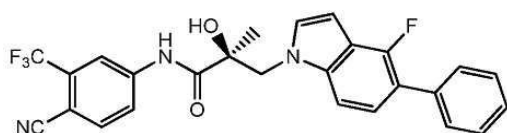
[0740]

[0741] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10mℓ) 중의 4-페닐-1*H*-인돌(0.42g, 0.002173mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.22g, 0.005434mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. (S)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복시아마이드(0.76g, 0.002173mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 회백색 고체로서 0.69g(69%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0742] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.18 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.60-7.54 (m, 3H, ArH), 7.49-7.45 (m, 2H, ArH), 7.38-7.34 (m, 2H, ArH), 7.18-7.14 (m, 1H, ArH), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, ArH), 6.35 (s, 1H, OH), 4.58 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH), 4.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH), 1.45 (s, 3H, CH₃).

[0743] 질량(ESI, 양성): 464.1536[M+H]⁺; 486.1351[M+Na]⁺.

[0744] (S)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(4-플루오로-5-페닐-1*H*-인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(42)



[0745]

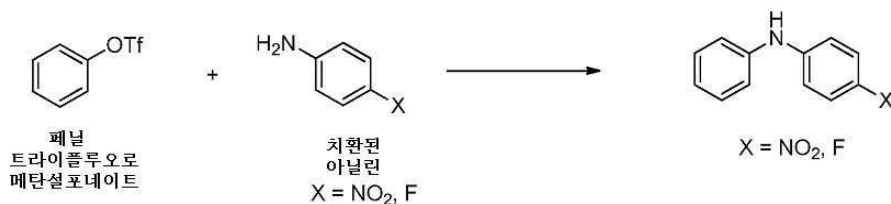
[0746] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10mℓ) 중의 4-플루오로-5-페닐-1*H*-인돌(0.33g, 0.00156mol) 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.16g, 0.00391mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다. (S)-*N*-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복시아마이드(0.55g, 0.00156mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 회백색 고체로서 0.47 g(63%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0747] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H, NH), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.17 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.51-7.40 (m, 5H, ArH), 7.36-7.32 (m, 2H, ArH 및 인돌-H), 7.17-7.13 (m, 1H, ArH), 6.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, ArH), 6.38 (s, 1H, OH), 4.60 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH), 4.38 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH), 1.45 (s, 3H, CH₃).

[0748] 질량(ESI, 음성): [M-H]⁻; (ESI, 양성): 482.1490[M+H]⁺; 504.1310[M+Na]⁺.

[0749] 카바졸

[0750] 방법 A 및 B: 카바졸의 제조



[0751]

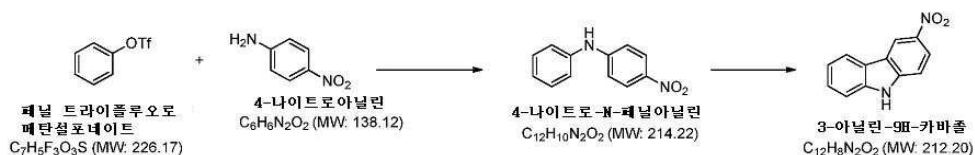
[0752] 방법 A(비 마이크로웨이브): 50mℓ의 톨루엔 중의 페닐 트라이플루오로메탄설포네이트(500mg, 2.21mmol), 팔라듐 아세테이트(II)(50mg, 0.22mmol), (±) 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(317mg, 0.66mmol) 및 탄산 세슘(1.09g, 3.31mmol)의 혼합물을 아르곤을 이용하여 비활성화시켰다. 이어서, 치환된 아닐린(2.43mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 110℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서,

셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 CH_2Cl_2 및 물로 희석시킨다. 상을 분리시키고 나서, 수성상을 CH_2Cl_2 를 이용하여 2회 재추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 용매를 증발시켰다.

[0753] **방법 B(마이크로웨이브):** 5mL의 톨루엔 중의 페닐 트라이플루오로메탄설포네이트(200mg, 0.88mmol), 팔라듐 아세테이트(II)(20mg, 0.09mmol), (±) 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(64mg, 0.13mmol) 및 탄산세슘(430mg, 1.32mmol) 및 치환된 아닐린 (0.97mmol) 혼합물을 캡이 있는 용기 내에 장입시켰다. 반응 용기를 마이크로웨이브 내 반응기 블록에 넣었다. 300 W로 110℃에서 30분의 프로그램 가능한 마이크로웨이브 조사 주기 및 25분의 팬 냉각을 실행하였다(조사 시간, 30분). 혼합물을 둥근 바닥 플라스크에 옮겨서 감압 하에 농축시키고, EtOAc에 붓고 나서, 이를 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 용리액으로서 EtOAc/헥산(6/1, v/v)을 이용하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 진한 갈색 오일로서 표적 생성물(대략 89%)을 생성하였다.

[0754] **4-플루오로-N-페닐 아닐린:** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.24 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 4H), 6.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.57 (bs, 1H, NH).

[0755] **3-나이트로-9H-카바졸**



[0756]

[0757] 50mL의 톨루엔 중의 페닐 트라이플루오로메탄설포네이트(500mg, 2.21mmol), 팔라듐 아세테이트(II)(50mg, 0.22mmol), (±) 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(317mg, 0.66mmol) 및 탄산세슘(1.09g, 3.31mmol)의 혼합물을 아르곤으로 비활성화시켰다. 이어서, 4-나이트로아닐린 (331mg, 2.43mmol)을 첨가하고 나서, 혼합물을 110℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나서, 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 CH_2Cl_2 및 물로 희석시켰다. 상을 분리시키고 나서, CH_2Cl_2 를 이용하여 수성상을 2회 재추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 나서, 얻어진 용액을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용리액으로서 EtOAc/헥산을 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(1/6, v/v)에 의해 정제하여 4-나이트로-N-페닐아닐린을 제공하였다. 아닐린(450mg, 2mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23mg, 0.1mmol), K_2CO_3 (30mg, 0.2mmol), 및 피발산(408mg, 4mmol)을 유리 시험관에 넣었다. 캡핑하지 않은 시험관을 오일욕에 넣고 나서, 혼합물을 표시 온도에서 공기 하에 교반시켰다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고 나서, 포화 Na_2CO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고 나서, EtOAc/헥산의 용리액으로서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-나이트로-9H-카바졸을 제공한다.

[0758] **(S)-3-(9H-카바졸-9-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(200)**

[0759] **방법 B:** 수율 88%; MS (ESI) m/z 436.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$;

[0760] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.82 (bs, 1H, NH), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.24-7.23 (m, 2H), 4.80 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 15.2 Hz, 1H) 2.57 (s, 1H, OH), 1.69 (s, 3H).

[0761] **(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-(3-나이트로-9H-카바졸-9-일)프로판아마이드 (201)**

[0762] **방법 B:** MS (ESI) m/z 481.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$

[0763] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.01 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H, NH), 8.39 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48-7.22 (m, 3H), 4.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H) 2.62 (s, 1H, OH), 1.70 (s, 3H).

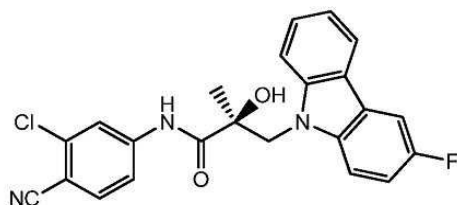
[0764] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(3-플루오로-9H-카바졸-9-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(202)

[0765] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10mℓ) 중의 4-플루오로-카바졸(0.20g, 0.00108mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.09g, 0.00216mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. (R)-3-브로모-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(0.38g, 0.00108mol)을 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 염화메틸렌을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.36g(73.5%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0766] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H, NH), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ArH), 8.12-8.09 (m, 2H, ArH), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.95 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H, ArH), 7.64 (s, 1H, ArH), 7.37 (dt, J = 9.2 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.20 (td, J = 9.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.34 (s, 1H, OH), 4.70 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH), 4.55 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH), 1.52 (s, 3H, CH₃).

[0767] 질량(ESI, 음성): 453.9 [M-H]⁻; (ESI, 양성): 478.1 [M+Na]⁺.

[0768] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(3-플루오로-9H-카바졸-9-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(203)



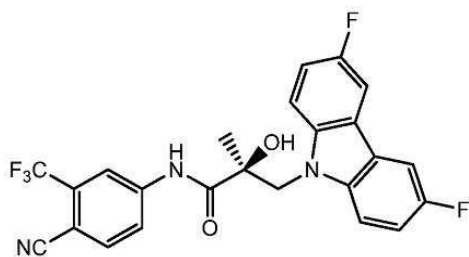
[0769]

[0770] 아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(5mℓ) 중의 3-플루오로-카바졸(0.10g, 0.00054mol) 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.033g, 0.00081mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. (R)-3-브로모-N-(4-사이아노-3-클로로-페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(0.17g, 0.00054mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 헥산 및 에틸 아세테이트(2:1)를 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.22 g(98%)의 표제 화합물을 얻었다/니들스.

[0771] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H, NH), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.96 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.80 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.69-7.66 (m, 2H, ArH), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.24 (dt, J = 9.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.34 (s, 1H, OH), 4.70 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH), 4.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH), 1.52(s, 3H, CH₃).

[0772] 질량(ESI, 음성): 420.1[M-H]⁻; (ESI, 양성): 444.1[M+Na]⁺.

[0773] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(3,6-다이플루오로-9H-카바졸-9-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(204)



[0774]

[0775]

아르곤 분위기 하에 빙수욕 중에서 냉각시킨 무수 THF(10mℓ) 중의 3,6-다이플루오로카바졸(0.20g, 0.00098mol)의 용액에 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산물, 0.06g, 0.001476mol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 3 시간 동안 교반시켰다. (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-메틸옥시란-2-카복스아마이드(0.266g, 0.00098mol)를 상기 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 물로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 나서, MgSO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 백색 고체로서 0.40 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0776]

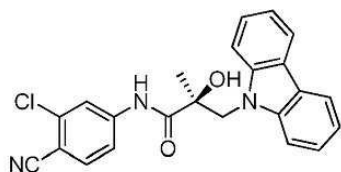
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H, NH), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, ArH), 8.11 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.96 (d, *J* = 2.4Hz, 1H, ArH), 7.68-7.65 (m, 2H, ArH), 7.27-7.22 (m, 2H, ArH), 6.36 (s, 1H, OH), 4.72 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH), 4.54 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH), 1.53 (s, 3H, CH₃).

[0777]

질량(ESI, 음성): 471.9[M-H]⁻; (ESI, 양성): 496.1[M+Na]⁺.

[0778]

(S)-3-(9H-카바졸-9-일)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(205)



방법 B

수율 77%;

[0779]

[0780]

방법 B

[0781]

수율 77%;

[0782]

MS (ESI) *m/z* 402.3 [M - H]⁻;

[0783]

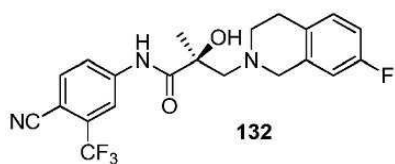
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (bs, 1H, NH), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.65 (bs, 1H, OH), 1.66 (s, 3H).

[0784]

아이소퀴놀린

[0785]

(S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(7-플루오로-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(132)



[0786]

[0787] 방법 A

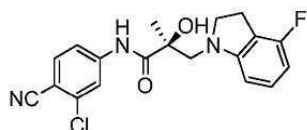
[0788] 수율 69%;

[0789] MS (ESI) m/z 420.0 $[M - H]^-$;

[0790] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (bs, 1H, NH), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 5H), 2.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H).

[0791] 인돌린 유도체

[0792] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(4-플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(103)



[0793]

[0794] THF 중의 LDA 용액의 제조.

[0795] 무수 5mL의 THF 중의 새로 증류한 다이아이소프로필아민(0.14mL, 1.2mmol)의 교반 용액에 *n*-부틸리튬의 용액을 (0.53mL, 1.32mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액) -78°C에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다.

[0796] 드로핑 깔때기를 구비한 100mL의 건조시킨 2구 둥근 바닥 플라스크 내로 아르곤 분위기 하에, THF 중에서 LDA의 제조 용액 또는 상업적 2.0 M LDA 용액(1.2mmol, 알드리치(Aldrich))을 플라스크에 넣고, 이어서, 10mL의 무수 THF 중의 4-플루오로인돌린(1.0mmol)을 -78°C에서 아르곤 분위기 하에 LDA 용액에 적가하였다. 용액을 10분 동안 교반시키고 나서, 0°C로 가온시키고, -78°C로 다시 냉각시켰다. 용액에 (R)-3-브로모-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드의 용액(THF 중의 1.0mmol)을 아르곤 분위기 하에 -78°C에서 드로핑 깔때기를 통해 첨가하고 나서, 실온으로 점진적으로 가온시키고, 밤새 교반시켰다. 이어서, 0.5mL의 포화 NH_4Cl 의 첨가에 의해 중단시켰다. 용액을 감압 하에 용적을 감소시켜 과량의 EtOAc 내로 분산시키고, 이어서, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 용액을 농축시키고 나서, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)에 의해 정제하거나 EtOAc/헥산(또는 DCM/헥산)으로부터 재결정화하여 설계한 화합물인 573을 제공하였다.

[0797] 수율 71%;

[0798] 흰색 고체;

[0799] MS (ESI) m/z 372.0 $[M - H]^-$;

[0800] HRMS (ESI) m/z $C_{19}H_{18}ClFN_3O_2$ 에 대한 계산치: 374.1072. 실측치: 374.1072 $[M + H]^+$;

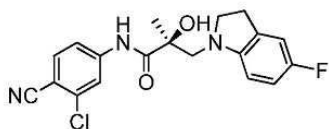
[0801] $[\alpha]_D^{20} -173^\circ$ (c 1.0, CH_3OH);

[0802] 1H NMR (아세톤- d_6 , 400 MHz) δ 9.84 (bs, 1H, NH), 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.21 (bs, 1H, OH), 3.66 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

[0803] ^{13}C NMR (아세톤- d_6 , 100 MHz) δ 175.9, 160.6 (d, $J = 239.7$ Hz), 160.6 (d, $J = 9.3$ Hz), 144.6, 137.3, 135.6, 129.9 (d, $J = 8.7$ Hz), 120.8, 119.2, 116.7, 114.8 (d, $J = 21.7$ Hz), 107.8, 105.1 (d, $J = 21.0$ Hz), 104.1 (d, $J = 8.0$ Hz), 77.8, 60.4, 56.7, 25.4, 24.3.

[0804] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 비결합) δ 118.95.

[0805] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(104)



[0806]

[0807] 방법 A

[0808] 수율; 68%;

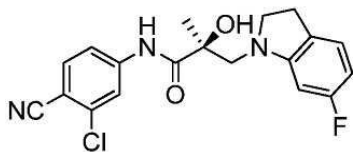
[0809] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (bs, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.56 (bs, 1H, OH), 3.42 (m, 1H), 3.30 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.54 (s, 3H).

[0810] MS (ESI) m/z 372.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$;

[0811] $[\alpha]_D^{20} -202^\circ$ (c 1.0, CH_3OH)

[0812] ^{19}F NMR (CDCl_3 , 비결합) δ 125.35.

[0813] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(6-플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(106)



[0814]

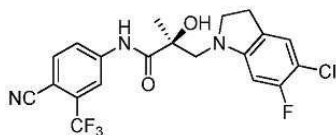
[0815] 방법 A

[0816] 수율 76%;

[0817] MS (ESI) m/z 372.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$;

[0818] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (bs, 1H, NH), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.49 (bs, 1H, OH), 3.47 (m, 1H), 3.38 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

[0819] (S)-3-(5-클로로-6-플루오로인돌린-1-일)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(107)



[0820]

[0821] 방법 A

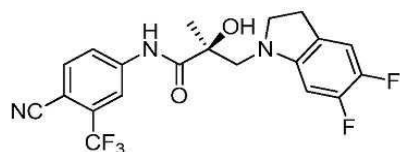
[0822] 수율; 47%

[0823] MS (ESI) m/z 440.3 $[\text{M} - \text{H}]^-$;

[0824] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (bs, 1H, NH), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.52-3.42 (m,

2H), 3.38 (s, 1H, OH), 3.21 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 3H).

[0825] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5,6-다이플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(108)



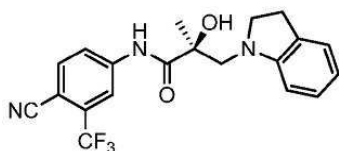
[0826] 방법 A

[0827] 수율; 59%

[0828] MS (ESI) m/z 423.9 [M - H]⁻

[0829] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (bs, 1H, NH), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 1H, OH), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

[0830] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-2-하이드록시-3-(인돌린-1-일)-2-메틸프로판아마이드(109)



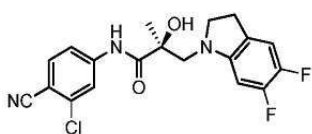
[0831] 방법 A

[0832] 수율 69%;

[0833] MS (ESI) m/z 387.8 [M - H]⁻;

[0834] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (bs, 1H, NH), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.78 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$, 1H), 3.77 (bs, 1H, OH), 3.66 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

[0835] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5,6-다이플루오로인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(110)



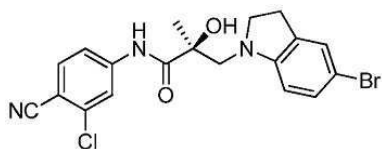
[0836] 방법 A

[0837] 수율 64%;

[0838] MS (ESI) m/z 390.0 [M - H]⁻;

[0839] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (bs, 1H, NH), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.46 (s, 1H, OH), 3.44 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

[0843] (S)-3-(5-브로모인돌린-1-일)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(114)



[0844]

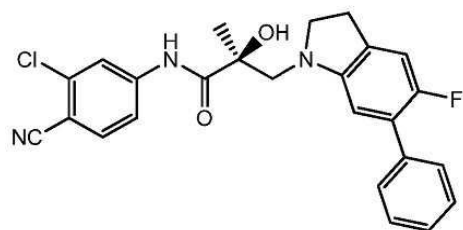
[0845] 방법 A

[0846] 수율 54%;

[0847] MS (ESI) m/z 433.6 $[M - H]^-$;

[0848] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (bs, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 14.4$, 1H), 3.47 (bs, 1H, OH), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.32 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 14.4$, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

[0849] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로-6-페닐인돌린-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(115)



[0850]

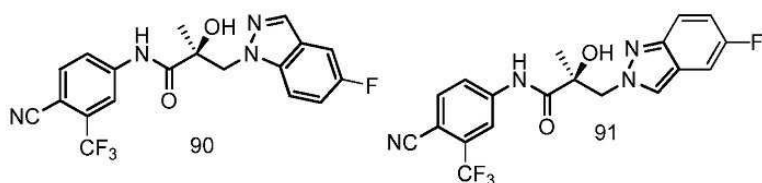
[0851] 빙수욕 중에서 냉각시킨 5mL의 빙초산 중의 (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로-6-페닐인돌-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(34, 0.185g, 0.000413mol)의 용액에 아르곤 분위기 하에 사이아노보로하이드라이드나트륨(THF 중의 1.0 M, 0.62mL, 0.00124mol)을 적가하였다. 첨가 후에, 얻어진 반응 혼합물을 밤새 실온에서 아르곤 하에 교반시켰다. 반응을 수성 NH_4Cl 용액으로 중단시키고 나서, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 2회 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고 나서, 여과 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산(1:2)을 이용하는 실리카겔 칼럼에 의해 정제하여 황색 거품으로서 0.17 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0852] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.29 (s, 1H, NH), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.92-7.84 (m, 2H, ArH), 7.45-7.34 (m, 5H, ArH), 6.95 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, ArH), 6.02 (s, 1H, OH), 3.61 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 4.50 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH), 3.40 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH), 4.19 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH), 2.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3).

[0853] 질량(ESI, 음성): $[M-H]^-$; (ESI, 양성): 450.1394 $[M+H]^+$.

[0854] 인다졸 유도체

[0855] (S)-N-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-3-(5-플루오로-1H-인다졸-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(90, 91)



[0856]

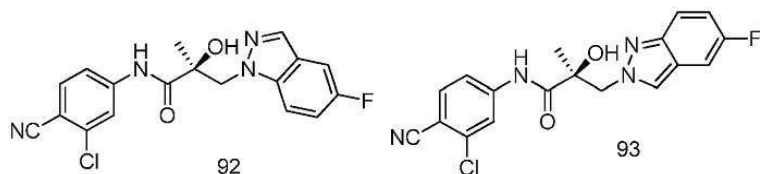
[0857] 방법 B

[0858] 수율; 67%

[0859] MS (ESI) 405.1 [M - H]⁻

[0860] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (bs, 1H, NH), 8.05-7.88 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.62-7.13 (m, 4H), 6.72 (bs, OH, 0.56H), 6.15 (s, OH, 0.44H), 4.94 (d, J = 13.6 Hz, 0.56H), 4.95 (d, J = 14.2 Hz, 0.46H), 4.52 (d, J = 13.6 Hz, 0.56H), 4.43 (d, J = 14.2 Hz, 0.46H), 1.53 (s, 3H).

[0861] (S)-N-(3-클로로-4-사이아노페닐)-3-(5-플루오로-1H-인다졸-1-일)-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드(92, 93)



[0862]

[0863] 방법 B

[0864] 수율; 74%

[0865] MS (ESI) 370.8 [M - H]⁻

[0866] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (bs, 1H, NH), 7.99 (s, 0.56H), 7.95 (s, 0.46H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 0.46H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 0.54H), 7.64-7.45 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.63 (s, OH, 0.46H), 6.04 (s, OH, 0.54H), 4.92 (d, J = 13.6 Hz, 0.46H), 4.92 (d, J = 14.0 Hz, 0.54H), 4.50 (d, J = 13.6 Hz, 0.46H), 4.40 (d, J = 14.0 Hz, 0.54H), 1.58 (s, 3H).

[0867] 실시예 5

[0868] 인돌 기반 SARD의 안드로겐 수용체 결합, 전사활성화, 및 대사

[0869] 리간드 결합 분석

[0870] 목적: AR-LBD에 대한 SARD 결합 친화도를 결정하는 것.

[0871] 방법: hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 재조합 AR-LBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 몰리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중에서 [³H]미볼레론(매사추세츠주 월섬에 소재한 퍼킨엘머(PerkinElmer))과 합하여 [³H]미볼레론의 평형 해리 상수(Kd)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 단백질을 고농도의 비표지 미볼레론과 함께 또는 이것 없이 [³H]미볼레론 농도를 증가시키면서 4℃에서 18시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 Kd를 결정하였다.

[0872] 증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10⁻¹² 내지 10⁻²M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [³H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된 AR-LBD 복합체를 단리시키고 나서, 세척하고, 섬광 각테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 Ki로서 표현한다.

[0873] wt 및 돌연변이체 AR에 대한 전사활성화 분석

[0874] 목적: 알려진 AR-LBD 돌연변이체(즉, W741L 또는 T877A)를 운반하는 AR 야생형(wt) 또는 AR의 안드로겐-유도 전사활성화에 대한 SARD의 효과를 결정하는 것.

[0875] 방법: 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS 중의 24웰 플레이트의 125,000개 세포/웰로 HEK-293 세포를 플레이팅하였다. optiMEM 배지에서 리포펙타민 형질감염 시약을 이용하여 0.25μg GRE-LUC, 10ng CMV-레닐라 LUC, 및 50ng CMV-hAR(wt) 또는 CMV-hAR(W741L) 또는 CMV-hAR(T877A)으로 세포를 형질감염시켰다. 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS로 형질감염 24시간 후에 배지를 바꾸고, 다양한 약물의 용량 반응으로 처리하였다(표 1: 11-18, 20-27,

30, 31, 33, 70-74)(1 pM 내지 10 μ M). SARD 및 길항제를 0.1nM R1881과 조합하여 처리하였다. 바이오텍 (Biotek) 시너지 4 플레이트 리더 상에서의 처리 24시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 반딧불이 루시페라제 값을 레닐라 루시페라제 값에 대해 정규화시켰다. 도 1a 내지 도 1c에 대해, 상기 방법의 다음의 변형을 사용하였다:

[0876] 페놀 레드 없이 DMEM + 5% csFBS 중에서 60,000개 세포/웰로 24 웰 플레이트에서 HEK 세포를 플레이팅하였다. 밤새 인큐베이션시킨 후에, 배지를 OptiMEM(0.25mL)으로 바꾸었다. 모든 웰을 0.25 μ g GRE-LUC, 5ng CMV-레닐라 LUC, 및 25ng CMV-hAR로 형질감염시켰다. 형질감염 24시간 후에, 페놀 레드 없이 배지를 1mL의 DME + 5% csFBS로 대체하였다. 형질감염 24시간 후에, 세포를 20, 18 및 14(도 1a), 12 및 11(도 1b), 11, 27, 및 23(도 1c), 34-42(도 29a, 도 29b, 도 29d, 도 29e, 도 29f, 도 29g, 도 29h, 도 29i, 도 29k, 도 29o)로 처리하고 나서, 형질감염 후 48시간에 채취하고 나서, 반딧불이 및 레닐라 루시페라제 분석을 수행하였다.

[0877] 전사활성화. HEK-293 세포를 DME+5% csFBS 중에서 24웰 플레이트의 웰 당 120,000개 세포로 플레이팅하였다. 0.25 μ g GRE-LUC, 0.01 μ g CMV-LUC(레닐라 루시페라제) 및 25ng의 AR과 함께 리포펙타민(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠(Invitrogen))을 이용하여 세포를 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같이 형질감염 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 4모수 로지스틱 곡선으로부터 얻은 IC50으로서 데이터를 나타낸다.

[0878] 본 발명의 화합물을 이용하는 AR 분해

[0879] 목적: AD1 세포, LNCaP(T877A AR) 또는 22RV-1(전장 AR 및 절단 스플라이스 변이체 AR (AR-V7)) 세포주에서 SARD 화합물에 의한 AR 분해의 효능 및 효력을 결정하는 것.

[0880] 방법: 이하의 실시예 6 참조.

[0881] 시험 화합물의 대사 안정성 결정(시험관내 CL_{int}):

[0882] I상 대사

[0883] 분석을 0.5mL의 최종 용적에서 2회 중복하여 행하였다. 시험 화합물(1 μ M)을 0.5mg/mL 간 마이크로솜 단백질을 함유하는 100mM Tris-HCl, pH 7.5에서 37°C에서 10분 동안 사전인큐베이션시켰다. 사전 인큐베이션 후에, 1mM NADPH(37°C에서 사전 인큐베이션)의 첨가에 의해 반응을 시작하였다. 인큐베이션을 3회 중복하여 수행하고 나서, 다양한 시점(0, 5, 10, 15, 30 및 60분)에 100 μ L 분취액을 제거하고 나서, 100 μ L의 아세트나이트릴 함유 내부 표준을 이용하여 중단시켰다. 샘플을 교반시켜 혼합하고, 4000rpm에서 10분 동안 원심분리시켰다. 상청액을 96 웰 플레이트에 옮기고 나서 LC-MS/MS 분석을 위해 제출하였다. 대조군으로서, NADPH의 부재 하에 행하는 샘플 인큐베이션을 포함시켰다. PCR%(남아있는 모 화합물%)로부터, 화합물 소실 속도(기울기)를 결정하고 나서, 시험관내 CL_{int}(μ L/분/mg 단백질을) 계산하였다.

[0884] I상 및 II상 경로에서 대사 안정성

[0885] 이 분석에서, 시험 화합물을 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션시키고 나서, 약물의 소실을 발견 등급 LC-MS/MS를 이용하여 결정하였다. II상 대사 경로(글루쿠론화)를 자극하기 위해, UDPGA 및 알라메티신을 분석에 포함시켰다.

[0886] LC-MS/MS 분석: MDS/Sciex 4000 Q-Trap(상표명) 질량분석기를 지니는 애질런트 1100 HPLC 로 이루어진 LC-MS/MS 시스템을 이용하여 연구 중인 화합물의 분석을 수행하였다. C₁₈ 가드 카트리지 시스템(4.6mm ID 칼럼에 대한 시큐리티가드(SecurityGuard)(상표명) ULTRA 카트리지 UHPLC, 페노메넥스(Phenomenex))에 의해 보호된 C₁₈ 분석 칼럼(알티마(상표명), 2.1 X 100mm, 3 μ m)을 이용하여 분리를 달성하였다. 이동상은 채널 A(95% 아세트나이트릴 + 5% 물 + 0.1% 폼산) 및 채널 C (95% 물 + 5% 아세트나이트릴 + 0.1% 폼산)로 이루어지고, 0.4mL/분의 유속으로 전달된다. 아세트나이트릴 및 물의 용적비를 각각의 분석물에 대해 최적화하였다. 커튼 가스, 충돌 가스, 네블라이저 가스 및 각각의 화합물에 대해 최적화된 보조 가스, 및 공급원 온도 550°C를 이용하여 다중 반응 모니터링(Multiple reaction monitoring: MRM) 스캔을 하였다. -4200 V(음의 방식)의 이온 분무 전압(IS)을 이용하여 분자 이온을 형성하였다. 디클러스터링 전위(Declustering potential: DP), 유입 전위(entrance potential: EP), 충돌 에너지(collision energy: CE), 생성물 이온 질량 및 셀 배출 전위(cell exit potential: CXP)를 각각의 화합물에 대해 최적화하였다.

표 1

AR 결합, AR 전사활성화의 저해, AR 분해 및 SARD 의
시험관내 대사 안정성:

| | | 전사 활성화 (+0.1 nM R1881; R1881 EC ₅₀ =0.11 nM | | | SARD 활성 (도면 번호) | T _{1/2} (분) CL _{int} (μ l/분/mg) |
|---------|---------------------|---|-----------------------|-----------------------|--------------------|--|
| | 결합 | Wt. | W741L | T877A | | |
| 화합물 | K _i (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | | |
| DHT | 1 | - | - | - | | |
| 비칼루타마이드 | 545.5 | 248.2 | - | 557 | | |
| 엔칼루타마이드 | 205.2 | 216.3 | 939 | 331.94 | | |
| ARN-509 | - | 297.0 | 1939.41 | 390.50 | | |
| ASC-J9 | - | 1008.0 | 3487.68 | 2288.16 | | |
| 11 | 57.8 | 50.9 | 13.68 | 48.47 | 2A, 3, 5, 6C | 12.35 분 56.14 mL/분 kg |
| 11R | - | 351.21 | - | - | | |
| 12 | 314.22 | 103.34 | | | 11, 14 | 37.27 18.6 |
| 13 | 625.01 | - | | | 3 | |

[0887]

| | | | | | | |
|----|---------|---|--|--|---------------------|----------------|
| 14 | 223.74 | 71.81 (부분적) | | | | 15.97 43.4 |
| 15 | >10,000 | - | | | | 29.79 23.28 |
| 16 | 489.88 | 2285.14 | | | | |
| 17 | 80.43 | | | | | |
| 18 | 416.03 | 335.98 | | | | 21.07 32.9 |
| 20 | 432.69 | 88.03 | | | 2A, 3, 4, 11, 12 | 19.27 35.97 |
| 21 | 293.84 | 984.52 | | | | 20.37 34.02 |
| 22 | 419.35 | 126.73 | | | | 36.32 19.08 |
| 23 | 212.49 | 85.10 | | | 11 | 22.39 30.96 |
| 24 | 315.84 | 917.68 | | | 12 | 17.02 40.73 |
| 27 | 2079.94 | 63.69 | | | 11 | 13.66 50.75 |
| 30 | 995.23 | 971.78 (동일한 실험에서 UT-155 38nM) | | | 12 | 25.78 26.89 |

[0888]

| | | | | | | |
|----|---------|--------|--|--|--------|----------------|
| 31 | 547.27 | 157.41 | | | 13, 15 | 21.77 31.84 |
| 33 | >10,000 | 684.64 | | | | |
| 70 | 530.72 | 299.78 | | | 16 | |
| 72 | - | 1016 | | | | |
| 32 | 46.58 | 57.76 | | | | 13.48 51.43 |
| 73 | 724.07 | 998.56 | | | 16 | |
| 74 | 1399.69 | 720.61 | | | | |

[0889]

[0890]

본 발명의 다수의 화합물의 시험관내 짧은 반감기($t_{1/2}$) 및 높은 대사 클리어런스(CL_{int}) 값은, 피부에 침투된다

고 하더라도, 전신 부작용의 위험을 제한하는 안드로겐 피부 장애의 국소 치료에 바람직할 수 있는 빠른 혈장 클리어런스를 시사한다.

표 2

[0891]

| 본 발명의 SARD 화합물의 결합 친화도 | | |
|------------------------|---------------------|------------------|
| 화합물 | K _i (nM) | 상대적 결합 친화도 (RBA) |
| DHT | 8.88 6.62 | 1.00 |
| 12 | 817.3 | 0.011 |
| 11 | 57.8 | 0.152 |
| 11R | 333.07 | 0.027 |
| 14 | 179.77 | 0.049 |
| 15 | 663.05 | 0.010 |

[0892]

도 1a 내지 도 1c 및 도 29a 내지 도 29o 및 표 1 내지 표 3은 시험한 모든 다른 AR 길항제(비칼루타마이드, 엔잘루타마이드, ARN-509, 및 ASC-J9)보다 본 발명의 다수의 SARD가 시험관내에서 더 높은 AR 결합 친화도(표 참조) 및 더 강력한 AR 길항작용을 가진다는 것을 나타낸다(표 1, 2 및 3 및 도면 및 상기 언급한 도면 및 표). 추가로 화합물 **11**은 시험한 공지된 항안드로겐과 달리 시험한 2가지 내성 돌연변이체에서 고도로 강력한 길항제 활성을 보유하였다(표 1).

표 3

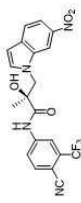

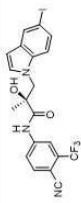
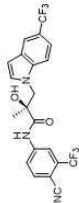
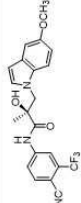
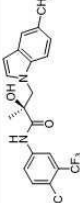
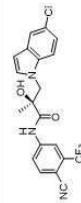
AR 결합, AR 전사활성화의 저해, AR 분해 및 SARD의 대사 안정성

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/Wt. | | SARD 활성 | | DMFK (MLM) Ty2 Clint |
|-----------|----|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | | | Ki (nM) (DIT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1, 10 uM에서의 전장 저해% | 10 uM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 에노보삼 | | 3.44 | 20.21 | ~20 | | | |
| R-비칼루타마이드 | | 2.57 | 508.84 | 248.2 | | | |
| 엔칼루타마이드 | | 4.56 | 3641.29 | 216.3 | | | |
| ARN-509 | | 3.47 | 1452.29 | | 0 | 0 | |
| | | 2.57 | 87.67 | - | | | |
| | | 1.86 | 407.08 | | | | |
| 27 | | 3.31 | 2079.94 | 63.69 | 13.89 | | 13.66 50.75 |

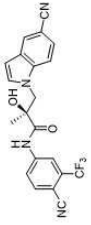
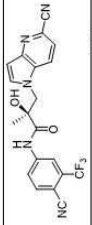
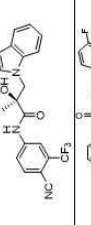
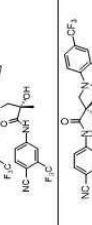
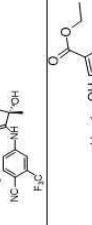
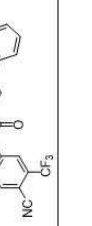
[0893]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/μt. | | SARD 활성 | | DMPC (MLM) T _{1/2} Clint |
|------------|----|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 μM에서의 관장 저해% | 10 μM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 22 | | 3.47 | 419.35 | 126.73 | 54.81 | | 36.32 19.08 |
| 11 | | 3.47 | 267.39 | 85.10 | 65-83 | 60-100 | 12.35 56.14 |
| 11R | | 3.47 | >10000 | 589.84 | 83 | | |
| 23 | | 3.47 | 212.49 | 85.10 | 0.100 | | 22.39 30.96 |
| 12 | | 3.34 | 314.22 | 103.34 | 43.100 | | 37.27 18.6 |
| 20 | | 3.34 | 432.69 | 88.03 | 45.100 | 78 | 19.27 35.97 |

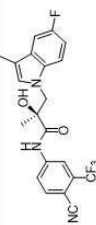
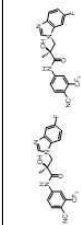
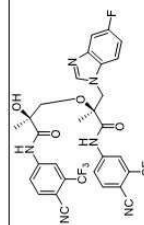
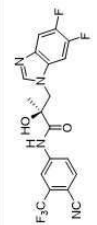
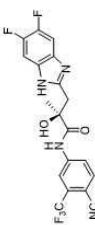
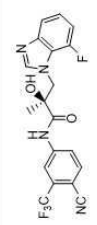
[0894]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/Wt. | | SARD 활성 | | DMPE (MLE) T _{1/2} Clint |
|-----------|---|-------------------------------|--|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | | K _i (nM) (DH _T =1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 nM에서의 전장 저해% | 10 nM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 32 |  | 3.34 | 46.58 | 57.76 | 0.100 | | 13.48 51.43 |
| 24 |  | 4.14 | 315.84 | 917.68 | | 0 | 17.02 40.73 |
| 21 |  | 4.67 | 293.84 | 984.52 | | 13 | 20.37 34.02 |
| 18 |  | 4.23 | 416.03 | 335.98 | 74.79 | 47 | 21.07 32.9 |
| 16 |  | 3.18 | 489.88 | 2285.14 | | | |
| 13 |  | 3.80 | 625.01 | - | 52.86 | | |
| 17 |  | 3.87 | 80.43 | 545.48 | 0.0 | | |

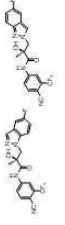
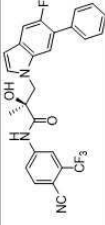
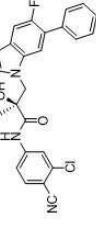
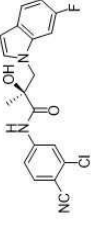
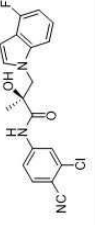
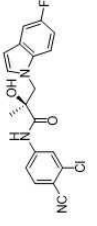
[0895]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/WT. | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) T _{1/2} Clint |
|-----------|---|-------------------------------|-----------------------|--|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DIT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 μM에서의 전장 저해% | 10 nM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 14 |  | 3.34 | 223.74 | 71.81 (부분적) 1018.73 (작용제) | | | 15.97 43.4 |
| 80 |  | 2.85 | >10,000 | 684.64 | | | |
| 15 |  | 2.87 | >10,000 | - | | | 29.79 23.28 |
| 19 |  | 5.33 | | - | | | |
| |  | 6.09 | | - | | | |
| 30 |  | 3.47 | 995.23 | 971.78 (동일한 실험에서 UT-155- 38nM) | | | 25.78 26.89 |

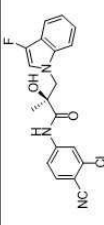
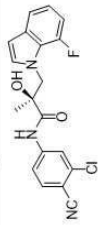
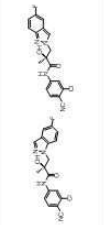
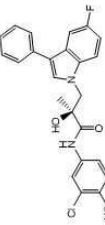
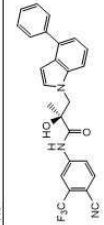
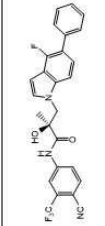
[0896]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/aff. | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) T _{1/2} Clint |
|--------------|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DIT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 nM에서의 전강 저해% | 10 nM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 31 |  | 3.95 | 547.27 | 157.41 | | | 21.77 31.84 |
| 70, 71 (혼합물) |  | 2.70 | 530.72 | 299.78 | 50 | | 48.58 14.27 |
| 72 |  | 4.56 | - | 1016 | | | |
| 73 |  | 2.86 | 724.07 | 998.56 | 7.68 | | |
| 74 |  | 3.50 | 1399.69 | 720.61 | | | |
| 75 |  | 2.70 | >1000 | 973.15 | 14 | | |

[0897]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합 / wt. % | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) $T_{1/2}$ Clint |
|------------------------|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | | | Ki (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 nM에서의 전장 저해% | 10 nM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 90, 91 (혼합물) |  | 3.08, 3.45 | 806.67 | 851.94 | 0 | 8 | |
| 33 |  | 5.14 | 124.66 | 214.66 | 54 | 22 | 15.43 44.94 |
| 34 |  | 4.78 | 132.94 또 29o 참조 | 202.67 또 29o 참조 | 55 | 41 | 9.131 75.91 |
| 35 |  | 3.10 | 155.74 또 29k 참조 | 98.47 | 65.80 | 0 | |
| 36 |  | 3.10 | 315.32 또 29i 참조 | 141.99 또 29i 참조 | 71 | 41 | 11.77 58.8 |
| 37 |  | 3.10 | 252.58 또 29h 참조 | 94.33 또 29h 참조 | 81 | 30 | |

[0898]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/WT. | | SARD 활성 | | DMPK (MLD) T _{1/2} Clint |
|-------------------------|---|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DIT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 uM에서의 전장 저해% | 10 nM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 38 |  | 3.10 | 331.79 도 29g 참조 | 44.50 도 29g 참조 | 68 (100 nM) | 62 | 9.291 74.6 |
| 39 |  | 3.10 | 719.81 도 29f 참조 | 233.8 도 29f 참조 | 40 | 45 | |
| 92, 93 (혼합물) |  | 2.72, 3.08 | 결합 없음 도 29e 참조 | 946.84 도 29e 참조 | 40 | 80 | |
| 40 |  | 4.78 | 134.88 도 29d 참조 | 1032.14 도 29d 참조 | 0 | 0 | |
| 41 |  | 4.98 | 84.32 도 29b 참조 | >10000 도 269 참조 | 0 | 0 | |
| 42 |  | 5.14 | 86.18 도 29a 참조 | 1015.12 도 29a 참조 | 0 | 0 | |

[0899]

표 4

인물계 SARD 의 간 마이크로졸 데이터

| 화합물 ID | MLM | | HLM | | RLM | | DLM | |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt |
| 27 | 13.66 | 50.75 | | | | | | |
| 22 (4-F) | 36.32 | 19.08 | | | | | | |
| 11 (5-F) | 14.35 | 48.30 | 14.62 | 47.40 | | | | |
| 23 (6-F) | 22.39 | 30.96 | | | | | | |
| 12 (4-NO ₂) | 37.27 | 18.60 | | | | | | |
| 20 (5-NO ₂) | 19.27 | 35.97 | 17.97 | 38.57 | | | | |
| 32 (6-NO ₂) | 13.48 | 51.43 | | | | | | |

[0900]

| 화합물 ID | MLM | | HLM | | RLM | | DLM | |
|------------------------------------|-------|-------|-------|---------|------|-------|------|-------|
| | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt |
| 24 (5-Br) | 17.02 | 40.73 | | | | | | |
| 21 (5-I) | 29.39 | 20.37 | | | | | | |
| 18 (5-CF ₃) | 37.71 | 18.38 | | | | | | |
| 14 (5-CN) | 15.97 | 43.40 | | | | | | |
| 15 (3-CO ₂ H) | 29.78 | 23.28 | | | | | | |
| 30 | 25.78 | 26.89 | 13.77 | 0.05034 | | | | |
| 70, 71 | 48.58 | 14.27 | 16.36 | 42.37 | | | | |
| 33 | 15.43 | 44.94 | 7.31 | 94.82 | | | | |

[0901]

| 화합물 ID | MLM | | HLM | | RLM | | DLM | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| | T1/2 | Clint | T1/2 | Clint | T1/2 | Clint | T1/2 | Clint |
| 34 | | | 9.131 | 75.91 | 15.50 | 58.87 | | |
| 38 | 9.291 | 74.6 | 6.611 | 104.9 | | | | |
| 36 | 11.77 | 58.8 | 12.66 | 54.7 | | | | |

실시예 6

인돌린, 퀴놀론 및 아이소퀴놀린계 SARD의 안드로겐 수용체 결합 및 전사활성화, AR 분해, 및 시험관내 대사 리간드 결합 분석

목적: AR-LBD에 대한 SARD 결합 친화도를 결정하는 것.

방법: hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 재조합 ARLBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 몰리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중의 [³H]미볼레론 (매사추세츠주 월섬에 소재한 퍼킨엘머)과 조합하여 [³H]미볼레론의 평형 해리 상수(Kd)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 고농도의 비표지 미볼레론과 함께 그리고 이것 없이 4℃에서 18시간 동안 [³H]미볼레론의 농도를 증가시키면서 단백질을 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 Kd를 결정하였다.

증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10^{-12} 내지 10^{-2} M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [³H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT(등록상표) 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된

AR-LBD 복합체를 단리시키고 나서, 세척하고, 섬광 카테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 K_i 로 표시한다.

[0909] 전사활성화 분석-wt 및 돌연변이체 AR

[0910] 목적: 알려진 AR-LBD 돌연변이체(즉, W741L 또는 T877A)를 운반하는 AR 야생형(wt) 또는 AR의 안드로겐-유도 전사활성화에 대한 SARD 효과를 결정하는 것.

[0911] 방법: 페놀 레드 없이 DMEM + 5% csFBS 중에서 24 웰 플레이트의 125,000개 세포/웰에서 HEK-293 세포를 플레이트하였다. optiMEM 배지에서 리포펙타민 형질감염 시약을 이용하여 0.25 μ g GRE-LUC, 10ng CMV-레닐라 LUC 및 50ng CMV-hAR(wt) 또는 CMV-hAR(W741L) 또는 CMV-hAR(T877A)로 세포를 형질감염시켰다. 형질감염 24시간 후에 배지를 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS로 바꾸었고, 다양한 약물의 용량 반응(1 pM 내지 10 μ M)으로 처리하였다. SARD 및 길항제를 0.1nM R1881과 조합하여 처리하였다. 바이오텍 시너지 4 플레이트 판독기 상에서 처리 24시간 후에 루시퍼라제 분석을 수행하였다. 반딧불이 루시퍼라제 값을 레닐라 루시퍼라제 값에 대해 정규화시켰다. (표 3)

[0912] 플라스미드 작제물 및 일시적 형질감염.

[0913] 전사활성화 연구를 위해 CMV 벡터 골격 내로 클로닝한 인간 AR을 사용하였다. DME + 5% csFBS 중의 24웰 플레이트의 웰 마다 120,000개 세포로 HEK-293 세포를 플레이트하였다. 0.25 μ g GRE-LUC, 0.01 μ g CMV-LUC(레닐라 루시퍼라제) 및 25 ng의 AR과 함께 리포펙타민(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠)을 이용하여 세포를 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같이 형질감염 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시퍼라제 분석을 수행하였다. 4모수 로지스틱 곡선으로부터 얻은 IC_{50} 으로서 데이터를 나타낸다.

[0914] 리간드 결합 분석.

[0915] hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 재조합 ARLBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 몰리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중의 [3 H]미볼레론(매사추세츠주 윌섬에 소재한 퍼킨엘머)과 조합하여 [3 H]미볼레론의 평형 해리 상수(K_d)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 고농도의 비표지 미볼레론과 함께 그리고 이것 없이 4°C에서 18시간 동안 [3 H]미볼레론의 농도를 증가시키면서 단백질을 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 K_d 를 결정하였다.

[0916] 증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10^{-12} 내지 10^{-4} M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [3 H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT(등록상표) 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된 AR-LBD 복합체를 단리시키고 나서, 세척하고, 섬광 카테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 K_i 로 표시한다.

[0917] LNCaP 유전자 발현 분석.

[0918] 방법: 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96 웰 플레이트의 15,000개 세포/웰에서 LNCaP 세포를 플레이트하였다. 플레이트 48시간 후에, 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 24시간 후에, 세포 대 ct 시약을 이용하여 RNA를 단리시키고 나서, cDNA를 합성하고, taqman 프라이머 및 프로브를 이용하는 실시간 rtPCR(ABI 7900)에 의해 다양한 유전자의 발현을 측정하였다. 유전자 발현 결과를 GAPDH에 대해 정규화시켰다.

[0919] LNCaP 성장 분석.

[0920] 방법: 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96 웰 플레이트의 10,000개 세포/웰에서 LNCaP 세포를 플레이트하였다. 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 3일 후에, 세포를 다시 처리하였다. 처리 6일 후에, 세포를 고정시키고 나서, SRB 분석에 의해 세포 생존도를 측정하였다.

[0921] LNCaP 또는 AD1 분해.

[0922] 방법: 전장 AR을 발현시키는 LNCaP 또는 AD1 세포를 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰에서 플레이트하였다. 플레이트 24시간 후에, 배지를 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서, 이 배지에서 2일 동안 유지하였다. 배지를 다시 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서,

세포를 0.1nM R1881와 조합하여 SARD(1nM 내지 10 μ M)로 처리하였다. 24시간의 처리 후에, 세포를 차가운 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회의 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈(SantaCruz)로부터의 AR N-20 항체 및 시그마(Sigma)로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.

[0923] **22RV1 및 D567es 분해.**

[0924] **방법:** 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰로 AR 스플라이스 변이체를 발현시키는 22RV1 및 D567es 세포를 플레이트하였다. 플레이트 24시간 후에, 배지를 바꾸고 나서, 처리하였다. 처리 24 내지 30시간 후에, 세포를 찬 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회의 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마(Sigma)로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.

[0925] **22RV1 성장 및 유전자 발현.**

[0926] **방법:** SRB 분석에 의해 앞서 기재한 바와 같이 세포 성장을 평가하였다. 세포를 완전한 혈청 중에서 96웰 플레이트에서 플레이트하고 나서, 3일 후 배지 교환하면서 6일 동안 처리하였다. RPMI + 10% FBS 중에서 10,000개 세포/웰로 96웰 플레이트에서 플레이트한 22RV1 세포에서 유전자 발현 연구를 수행하였다. 플레이트 24시간 후에, 세포를 3일 동안 처리하고 나서, 유전자 발현 연구를 앞서 기재한 바와 같이 수행하였다.

[0927] **시험 화합물의 대사 안정성(시험관내 CL_{int})의 결정:**

[0928] **I상 대사**

[0929] 분석을 0.5ml의 최종 용적으로 2회 중복해서 행하였다(n=2). 0.5mg/ml 간 마이크로솜 단백질을 함유하는 100mM 트리스-HCl, pH 7.5 중에서 10분 동안 37°C에서 시험 화합물(1 μ M)을 사전인큐베이션시켰다. 사전 인큐베이션 후에, 1mM NADPH(37°C에서 사전인큐베이션)의 첨가에 의해 반응을 시작하였다. 인큐베이션을 3회 중복하여 수행하고 나서, 다양한 시점(0, 5, 10, 15, 30 및 60분)에 100 μ l 분취액을 제거하고 나서, 100 μ l의 아세트나이트릴 함유 내부 표준을 이용하여 중단시켰다. 샘플을 교반시켜 혼합하고, 4000rpm에서 10분 동안 원심분리시켰다. 상청액을 96 웰 플레이트에 옮기고 나서 LC-MS/MS 분석을 위해 제출하였다. 대조군으로서, NADPH의 부재 하에 행하는 샘플 인큐베이션을 포함시켰다. PCR%(남아있는 모 화합물%)로부터, 화합물 소실 속도(기울기)를 결정하고 나서, 시험관내 CL_{int} (μ l/분/mg 단백질)를 계산하였다.

[0930] **I상 및 II상 경로에서의 대사 안정성**

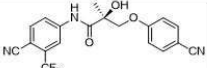
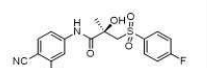
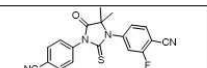
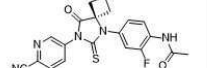
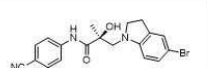
[0931] 이 분석에서, 시험 화합물을 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션시키고 나서, 약물의 소실을 발견 등급 LC-MS/MS를 이용하여 결정하였다. II상 대사 경로(글루쿠론화)를 자극하기 위해, UDPGA 및 알라메티신을 분석에 포함시켰다.

[0932] **LC-MS/MS 분석:**

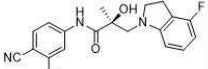
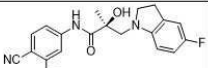
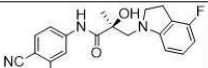
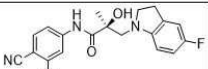
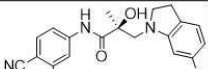
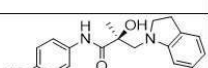
[0933] MDS/Sciex 4000 Q-Trap(상표명) 질량분석기를 지나는 애질런트 1100 HPLC 로 이루어진 LC-MS/MS 시스템을 이용하여 연구 중인 화합물의 분석을 수행하였다. C₁₈ 가드 카트리지 시스템(4.6mm ID 칼럼에 대한 시큐리티가드(SecurityGuard)(상표명) ULTRA 카트리지 UHPLC, 페노메넥스(Phenomenex))에 의해 보호된 C₁₈ 분석 칼럼(알티마(상표명), 2.1 X 100mm, 3 μ m)을 이용하여 분리를 달성하였다. 이동상은 채널 A(95% 아세트나이트릴 + 5% 물 + 0.1% 폼산) 및 채널 C(95% 물 + 5% 아세트나이트릴 + 0.1% 폼산)로 이루어지고, 0.4ml/분의 유속으로 전달된다. 아세트나이트릴 및 물의 용적비를 각각의 분석물에 대해 최적화하였다. 커튼 가스, 충돌 가스, 네블라이저 가스 및 각각의 화합물에 대해 최적화된 보조 가스, 및 공급원 온도 550°C를 이용하여 다중 반응 모니터링(Multiple reaction monitoring: MRM) 스캔을 하였다. -4200 V(음의 방식)의 이온 분무 전압(IS)을 이용하여 분자 이온을 형성하였다. 디클러스터링 전위(DP), 유입 전위(EP), 충돌 에너지(CE), 생성물 이온 질량 및 셀 배출 전위(CXP)를 각각의 화합물에 대해 최적화하였다.

표 5

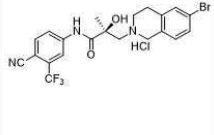
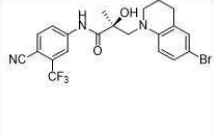
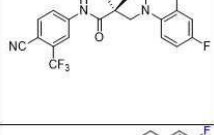
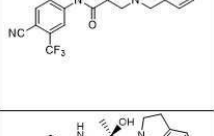
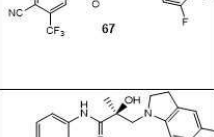
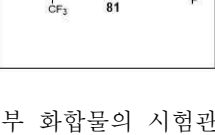
AR 결합, AR 전사활성화의 저해, AR 분해 및 SARD의 시험관내 대사 안정성

| 화합물 ID | 구조 | 결합/Wt | | SARD 활성 (추정 중위 효과(nM)) | DMPK (MLM) T _{1/2} (분) CL _{int} (μl/분/mg) |
|---------------------------|--|----------------|-----------------------|------------------------------|--|
| | | Ki (nM) | IC ₅₀ (nM) | | |
| 에노보삼 |  | 8.385 | ~20 | | |
| <i>R</i> - 비칼루타마 이드 |  | 211.12 | 248.2 | - | |
| 엔잘루타마이 드 |  | 678.9 | 216.3 | - | |
| ARN-509 |  | >1000 | | + | |
| 100 |  | 23.17 34.16 | 530.95 | 10-100 (도 18 및 도 19) | 66.87 분 10.38 μl/분/mg |

[0934]

| | | | | | |
|------------|---|--------|--------|-----------------------------|--------------------------|
| 101 |  | 83.1 | 58.96 | 100-500 (도 25) | 25.06 분 27.67 μl/분/mg |
| 102 |  | 126.8 | 26.28 | 100-500 (도 19 및 도 21) | 55.14 분 12.57 μl/분/mg |
| 103 |  | 382.44 | 126.13 | 10000 (도 22) | |
| 104 |  | 326.14 | 130.37 | 10-100 (도 22) | 29.16 분 23.77 μl/분/mg |
| 105 |  | 273.04 | 38.74 | (도 25) | |
| 106 |  | 489.95 | 36.45 | (도 25) | |

[0935]

| | | | | | |
|------------|--|---------|---------|--|-------------------------------|
| 130 |  | 1530.58 | 420.07 | 1000-5000 (도 19, 도 20, 도 23 및 도 24) | 161.7 분 4.286 μ l/분/mg |
| 134 |  | 201.98 | 573.98 | 5000-10000 (도 7) | 38.25 분 18.12 μ l/분/mg |
| 135 |  | 3112.73 | 867.48 | 10-100 nM (도 43) | 15.25 분 45.45 μ l/분/mg |
| 131 |  | 398.63 | 1002.73 | - | 25.42 분 27.27 μ l/분/mg |
| 107 |  | 67.65 | 74.65 | (도 25) | |
| 108 |  | 114.84 | 100.55 | (도 25) | |

[0936]

[0937]

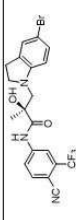
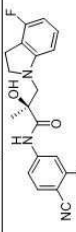
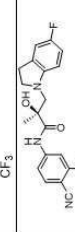
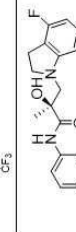
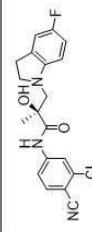
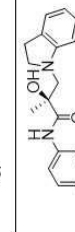
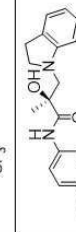
본 발명의 일부 화합물의 시험관내 짧은 반감기($t_{1/2}$) 및 높은 대사 클리어런스(CL_{int}) 값은, 피부에 침투된다고 하더라도, 전신 부작용의 위험을 제한하는 안드로겐 피부 장애의 국소 치료에 바람직할 수 있는 해당 화합물에 대한 빠른 혈장 클리어런스를 시사한다. 다른 화합물은 시험관내에서 상대적으로 긴 반감기 및 낮은 대사 클리어런스값을 입증하는데, 이는 이들 화합물이 전신 항안드로겐 효과를 갖는데 필수적인, 예컨대 전립선암을 치료하는 데 필수적인 전신 노출을 달성할 수 있다는 것을 시사한다.

표 6

AR 결합, AR 전사활성화의 저해, AR 분해 및 SARD 의 대사 안정성

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 대지 +5.6) | 결합/Wh. | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) T _{1/2} Clint |
|-----------|----|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 uM에서의 전장 저해% | 10 uM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 에노보삼 | | 3.44 | 20.21 | ~20 | | | |
| R-비칼루타마이드 | | 2.57 | 508.84 | 248.2 | | | |
| 엔잘루타마이드 | | 4.56 | 3641.29 | 216.3 | | | |
| ARN-509 | | 3.47 | 1452.29 | | 0 | 0 | |
| DJ-I-223 | | 2.57 | 87.67 | - | | | |
| DJ-VI-5E | | 1.86 | 407.08 | | | | |

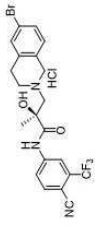
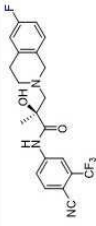
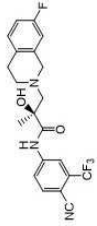
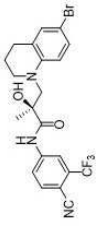
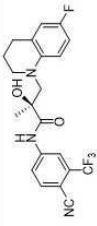
[0938]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/Wt. | | SARD 활성 | | DMPK (HLM) $t_{1/2}$ Clint |
|--------|--|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | | | Ki (nM) (DIT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 uM에서의 전장 저해% | 10 uM에서의 S.V. (22RY1) 저해% | |
| 100 |  | 4.62 | 197.67 | 530.95 | 60 | 41 | 66.87 10.38 |
| 101 |  | 3.95 | 169.86 | 58.96 | 61 | 5 | 25.06 27.67 |
| 102 |  | 3.95 | 807.22 | 137.04 | 95 | 63 | 55.14 12.57 |
| 103 |  | 3.59 | 382.44 | 126.13 | 58 | 71 | 15 46.22 |
| 104 |  | 3.59 | 326.14 | 130.37 | 47.69 | 15 | 29.16 23.77 |
| 105 |  | 3.95 | 273.04 | 38.74 | 60 | 30 | |
| 105106 |  | 3.59 | 489.95 | 36.45 | 99 | 12 | |

[0939]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/비. | | SARD 활성 | | DMPK (HLA) T _{1/2} Clint |
|--------|----|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|
| | | | K _i (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 uM에서의 관상 저해% | 10 uM에서의 S.V. (22RV1) 저해% | |
| 107 | | 4.51 | 67.65 | 작음 | 30-48 | 0 | |
| 108 | | 4.11 | 114.84 | 100.55 | 54 | 36 | |
| 109 | | 3.80 | >1000 | 142.13 | 84 | 45 | |
| 110 | | 3.75 | 251.94 | 31.71 | 79 | 40 | |
| 114 | | 4.25 | 204.36 도 261 참조 | 834.68 도 261 참조 | 37.84 | 0 | 17.35 39.36 |
| 115 | | 5.27 | 71.48 도 261 참조 | 244.43 도 261 참조 | 93 (100 nM) | 90 | 21.37 32.44 |

[0940]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/위. | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) T _{1/2} Clint |
|------------|---|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|
| | | | K _i (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 uM에서의 전장 저해% | 10 uM에서의 S.V. (22RT1) 저해% | |
| 130 |  | 4.28 | 1530.58 | 420.07 | 70.78 | 65 | 161.7 4.286 |
| 131 |  | 3.61 | 398.63 | 1002.73 | | 24 | 25.42 27.27 |
| 132 |  | 3.61 | 353.19 도 26c 참조 | 978.91 도 26c 참조 | 0 | 60 | |
| 134 |  | 5.04 | 201.98 | 573.98 | | | 38.25 18.12 |
| 135 |  | 4.37 | 3112.73 | 867.48 | | 21 | 15.25 45.45 |

[0941]

표 7

인돌린계 SAND 의 간 마이크로졸 데이터

| 화합물 ID | MLM | | HLM | | RLM | | DLM | |
|------------------|-------|-------------------|-------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|
| | T1/2 | Cl _{int} | T1/2 | Cl _{int} | T1/2 | Cl _{int} | T1/2 | Cl _{int} |
| 102 (5F-인돌린) | 55.14 | 0.01257 | | | | | | |
| 100 (5Br-인돌린) | 66.87 | 10.38 | 64.84 | 0.01069 | | | | |
| 102 | 28.13 | 24.64 | 17.71 | 39.13 | | | | |
| 101 | 25.06 | 27.67 | | | | | | |
| 135 | 15.21 | 45.57 | 7.54 | 91.94 | | | | |
| 131 | 25.42 | 27.27 | 6.553 | 105.8 | | | | |

[0942]

| 화합물 ID | MLM | | HLM | | RLM | | DLM | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt | T1/2 | ClInt |
| 104 | 29.16 | 23.77 | 24.7 | 28.06 | 3.33 | 208 | 49.44 | 14 |
| 103 | 15 | 46.22 | 20.07 | 34.54 | 2.09 | 330 | 42.8 | 16.19 |
| 114 | | | 17.35 | 39.96 | 6.084 | 113.9 | | |
| 115 | 21.37 | 32.44 | 11.77 | 58.87 | | | | |

실시예 -7

본 발명의 화합물(인들)을 이용하는 AR 분해

LNCaP 유전자 발현 분석

목적: LNCaP 세포 내 AR-표적 유전자 발현에 대한 SARD의 효과를 결정하는 것.

방법: 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96웰 플레이트의 15,000개 세포/웰로 LNCaP 세포를 플레이트팅하였다. 플레이트팅 48시간 후에, 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 16 내지 24시간 후에, 세포 대 ct 시약을 이용하여 RNA를 단리시키고 나서, cDNA를 합성하고, taqman 프라이머 및 프로브를 이용하는 실시간 rtPCR(ABI 7900)에 의해 다양한 유전자의 발현을 측정하였다. 유전자 발현 결과를 GAPDH에 대해 정규화하였다.

LNCaP 성장 분석

목적: LNCaP 세포 성장에 대한 SARD 효과를 결정하는 것.

방법: 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96웰 플레이트의 10,000개 세포/웰로 LNCaP 세포를 플레이트팅하였다. 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 3일 후에, 세포를 다시 처리하였다. 처리 6일 후에 세포를 고정시키고, SRB 분석에 의해 세포 생존도를 측정하였다.

LNCaP 분해 분석

- [0953] **목적:** LNCaP 세포 내 AR 발현에 대한 SARD의 효과를 결정하는 것.
- [0954] **방법:** 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰로 LNCaP 세포를 플레이트팅하였다. 플레이트팅 24시간 후에, 배지를 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸었고, 이 배지에서 2일 동안 유지하였다. 배지를 다시 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서, 세포를 0.1nM R1881과 조합하여 SARD(1nM 내지 10 μ M)로 처리하였다. 16 내지 20시간의 처리 후에, 세포를 차가운 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.
- [0955] **22RV-1 분해 분석**
- [0956] **목적:** 22RV-1 세포 내 AR 전장 및 스플라이스 변이체 발현에 대한 SARD 효과를 결정하는 것.
- [0957] **방법:** 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰로 22RV-1 세포를 플레이트팅하였다. 플레이트팅 24시간 후에, 배지를 바꾸고 나서, 처리하였다. 처리 16 내지 20시간 후에, 세포를 차가운 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.
- [0958] **도 2a는 11 및 20을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 제공한다.** LNCaP 세포를 1백만개 세포/웰로 6웰 플레이트에서 플레이트팅하였다. 세포를 무혈청 조건에서 3일 동안 유지하였다. 세포를 도면에 표시한 바와 같이 처리하고 나서, 채취하고, 단백질을 추출하고 나서, AR에 대해 웨스턴 블롯팅하였다. 11은nM 범위에서, 즉, 그의 길항제 IC₅₀ 값과 비슷한 농도에서 AR의 선택적 분해를 입증하였다. LNCaP 세포는 AR 돌연변이체 T877A를 발현시키는 것으로 알려져 있는데, 이는 내성을 부여하는 돌연변이체 안드로겐 수용체를 분해하는 능력을 입증한다.
- [0959] **도 2b는 LNCaP 세포 성장에 대한 AR 길항제 및 SARD의 효과를 도시한 도면:** LNCaP 세포를 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 10,000개 세포/웰로 96 웰 플레이트로 플레이트팅하였다. 세포를 제3일에 배지를 바꾸어서 6일 동안 0.1nM R1881과 조합하여 도면에서 표시한 바와 같이 처리하였다. 6일의 마지막에, 세포를 고정시키고 나서, 셀프로다민 블루 염색에 의해 염색하였다. 11은 엔잘루타마이드 및 ARN-509와 비교할 때 1 및 10 μ M에서 LNCaP 세포에서의 더 강력한 항증식 활성을 입증하였다.
- [0960] **도 3은 1 μ M 및 10 μ M에서 11, 12 및 20을 이용하는 AR-V7 분해(PC3-AR-V7 세포)를 제공한다.** PC-3 전립선암 세포는 AR-V7에 대한 렌티바이러스 작제물로 안정하게 형질감염시킨 혈청이었다. 일단 안정한 세포를 선택하면, 세포를 1백만개 세포/웰로 6 웰 플레이트에서 플레이트팅하였다. 세포를 도면에 표시한 바와 같이 처리하고 나서 (μ M), AR 및 액틴에 대해 웨스턴 블롯을 수행하였다. 결과는 SARD가 절단된 형태의 AR을 분해시킬 가능성이 있는 반면, 엔잘루타마이드 또는 ARN-509는 AR-V7 발현 효과가 없다는 것을 나타낸다.
- [0961] **본 발명의 SARD 화합물은 22RV-1 세포에서 AR-SV를 분해한다**
- [0962] **도 4 - 22RV-1 웨스턴 블롯:** 22RV-1 세포를 성장 배지(RPMI + 10% FBS)에서 1백만 내지 1백 5십만개 세포/웰로 6웰 플레이트에서 플레이트팅하였다. 다음날, 배지를 바꾸고 나서, 비히클 또는 20의 용량 반응으로 처리하였다. 밤새 처리(12 내지 16시간) 후에, 세포를 빙냉 PBS 중에서 세척하고 나서, 1ml PBS 중에서 스크레이핑함으로써 채취하였다. 세포를 펠렛화하고 나서, 단백질을 추출하고, BCA 분석을 이용하여 정량화하고 나서, 동일한 양의 단백질을 SDS-PAGE 상에서 분획화하였다. 단백질을 나일론 막에 옮기고 나서, AR 항체(SCBT로부터의 N20) 및 액틴 항체로 웨스턴 블롯팅하였다. 20은 22RV-1 세포 내 전장 안드로겐 수용체(AR-FL) 및 절단된 AR(AR-SV)을 분해시킬 수 있는데, 이는 SARD가 AR-V7 의존적 전립선암(예를 들어, CRPC)을 극복할 수 있다는 것을 시사한다. 11은 AR-FL을 분해하였지만, LNCaP 세포 내 액틴(도 5) 및 22RV-1 세포 내 AR-FL 및 AR-SV는 분해시키지 않았다(도 6). 도 6은 11이 nM 농도에서 AR-FL 및 AR-V7을 분해시킨 반면(도 6c), ARN-509가 둘 중 하나를 분해시키지 않았다는 것을 나타낸다(도 6b). ASC-J9는nM 범위에서 일부 분해를 나타내지만, μ M 농도는 AR을 분해시키지 못 하였다(도 6a). 11은 또한 LNCaP 세포에서의 AR-의존적 유전자 발현, 22RV-1 세포에서의 AR의 전사활성화 및 세포 유형 둘 다에서의 세포 성장을 저해하였다(표 8 및 표 9). 누적적으로, 이들 관찰은 본 발명의 SARD가 돌연변이체 ARs, AR-FL 및/또는 AR-SV에 의존하는 전립선암에서 유용할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0963] **도 11은 27, 20, 12, 23 및 32를 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 제공한다.** LNCaP 세포를 1백만개 세포/웰로

6웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 무혈청 조건에서 3일 동안 유지시켰다. 세포를 도면에 나타낸 바와 같이 처리하고 나서, 채취하고, 단백질을 추출하고 나서, AR에 대해 웨스턴 블롯팅하였다. SARDnM 범위에서, 즉, 그들의 길항제 IC₅₀ 값과 비슷한 농도에서 AR의 선택적 분해(즉, SARD 활성)를 입증하였다. LNCaP 세포는 AR 돌연변이체 T877A를 발현시키는 것으로 알려져 있는데, 이는 내성 부여 돌연변이체 안드로겐 수용체(즉, 진행된 전립선암 및 CRPC)를 분해하는 능력을 입증한다.

[0964] **도 12: 22RV-1 웨스턴 블롯:** 22RV-1 세포를 성장 배지(RPMI + 10% FBS)에서 1백만 내지 1백 5십만개의 세포/웰로 6웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 다음날, 배지를 바꾸고 나서, 비히클 또는 용량 반응의 화합물 **20**, **24** 및 **30**으로 처리하였다. 밤새 처리(12 내지 16시간) 후에, 세포를 냉 PBS 중에서 세척하고 나서, 1ml PBS를 스크레이핑함으로써 채취하였다. 세포를 펠렛화하고 나서, 단백질을 추출하고, BCA 분석을 이용하여 정량화하고 나서, SDS-PAGE 상에서 동일한 양을 분획하였다. 단백질을 나일론 막에 옮기고 나서, AR 항체(SCBT로부터의 N20) 및 액틴 항체를 이용하여 웨스턴 블롯팅하였다. **20**, **24** 및 **30**은 22RV-1 세포에서의 전장 안드로겐 수용체(AR-FL) 및 절단된 AR(AR-V7)을 분해시킬 수 있는데, 이는 SARD가 AR-V7 의존적 전립선암(즉, CRPC)을 극복할 수 있다는 것을 시사한다.

[0965] **도 13은 31** 대 갈레테론을 이용하는 LNCaP 세포 및 22RV-1 세포에서의 분해를 제공한다. 상기 열거한 방법에 의해 실험을 수행하였다. SARD **31**의 용량 반응은 LNCaP 및 22RV-1 세포주에서 전장 AR을 분해하는 능력을 입증한 반면, 갈레테론은 세포주 중 하나에서 AR을 실질적으로 분해할 수 없었다.

[0966] **도 14는 12** 대 ARN-509를 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 제공한다. **12**와 ARN-509는 둘 다 LNCaP 세포에서 AR을 분해하는 능력을 입증하였지만, 그러나 **12**는 1 μM 범위에서 활성을 입증한 반면, ARN-509만이 10 μM에서 활성을 가졌다.

[0967] **도 15는 31**을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 제공한다. **31**은 액틴 수준에 영향을 미치는 10 μM로 22RV-1 세포에서 AR-FL 및 AR-SV를 분해하는 능력(즉, 선택적 AR 분해)을 입증하였다.

[0968] **도 16은 70** 및 **73**을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 제공한다. 도 11(LNCaP)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 100nM 만큼 낮은 농도에서 **70** 및 **73**에 대한 SARD 활성을 입증하였다. 이는 본 발명의 벤즈이미다졸이 또한 강력한 SARD 활성을 입증한다는 것을 입증한다.

[0969] 이들 SARD 활성 설명은 본 발명의 화합물이 다양한 AR 변이체를 분해할 수 있고, 따라서 안드로겐-의존적이든 또는 안드로겐-독립적이든 AR-축 활성을 저해하는 능력을 제공하여야 한다는 것을 시사한다. AR의 분해는 돌연변이체 AR의 무차별 활성화의 가능성, 신호 도입 및 키나제 활성화와 같은 세포내 과정에 의한 활성화를 제공하고; SARD가 또한 과안드로겐 피부 장애(단축된 폴리Q) 또는 케네디병(연장된 폴리Q)에서 폴리Q 다형성을 분해하여, 영향받은 조직(각각 피부 및 신경근 시스템) 내 AR을 파괴함으로써 질환 유형 중 하나를 치료하는 이유를 제공하여야 한다는 것을 시사한다.

표 8

[0970]

| LNCaP PCa 세포의 성장 및 유전자 발현의 저해 | | | |
|-------------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|
| | 유전자 발현 | | 성장 |
| 화합물 | IC ₅₀ (nM) | | IC ₅₀ (nM) |
| | PSA | TPRSS2 | |
| 비칼루타마이드 | 783.7 | 831.4 | |
| 엔잘루타마이드 | 384.4 | 72.3 | 872 |
| 화합물 11 | 5.0 | 13.1 | 271 |
| ARN-509 | 169.7 | 517.1 | 994 |
| ASC-J9 | >10,000 | >10,000 | 1064 |

표 9

[0971]

| 22RV-1의 AR-전사활성화 및 성장에 대한 SARD의 효과 | | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 전사활성화 | 성장 |
| 화합물 | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) |
| 비칼루타마이드 | 3133.52 | >10,000 |

| | | |
|---------------|---------|---------|
| 엔잘루타마이드 | 101.87 | >10,000 |
| 화합물 11 | 420.62 | 1041 |
| ARN-509 | 64.54 | >10,000 |
| ASC-J9 | 1026.91 | >10,000 |

[0972] 실시예 8

[0973] 본 발명의 인돌린, 퀴놀린, 또는 아이소퀴놀린 SARD 화합물을 이용하는 AR 분해

[0974] 플라스미드 작제물 및 일시적 형질감염.

[0975] 전사활성화 연구를 위해 CMV 벡터 골격 내로 클로닝시킨 인간 AR을 사용하였다. DME + 5% csFBS 중에서 24웰 플레이트의 웰 당 120,000개 세포로 HEK-293 세포를 플레이팅하였다. 0.25 μ g GRE-LUC, 0.01 μ g CMV-LUC(레닐라 루시페라제) 및 25ng의 AR과 함께 리포펙타민(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠)을 이용하여 세포를 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같이 형질감염 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 4모수 로지스틱 곡선으로부터 IC₅₀으로서 데이터를 나타낸다.

[0976] 리간드 결합 분석.

[0977] hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 제조합 ARLBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 몰리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중의 [³H]미볼레론(매사추세츠주 윌섬에 소재한 퍼킨엘머)과 조합하여 [³H]미볼레론의 평형 해리 상수(K_d)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 고농도의 비표지 미볼레론과 함께 그리고 이것 없이 4℃에서 18시간 동안 [³H]미볼레론의 농도를 증가시키면서 단백질을 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 K_d를 결정하였다.

[0978] 증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10⁻¹² 내지 10⁻⁴M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [³H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT(등록상표) 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된 AR-LBD 복합체를 단리시키고 나서, 세척하고, 섬광 각테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 K_i로서 표현한다.

[0979] LNCaP 유전자 발현 분석.

[0980] **방법:** 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96 웰 플레이트의 15,000개 세포/웰에서 LNCaP 세포를 플레이팅하였다. 플레이팅 48시간 후에, 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 24시간 후에, 세포 대 ct 시약을 이용하여 RNA를 단리시키고 나서, cDNA를 합성하고, taqman 프라이머 및 프로브를 이용하는 실시간 rtPCR(ABI 7900)에 의해 다양한 유전자의 발현을 측정하였다. 유전자 발현 결과를 GAPDH에 대해 정규화시켰다.

[0981] LNCaP 성장 분석.

[0982] **방법:** 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96 웰 플레이트의 10,000개 세포/웰에서 LNCaP 세포를 플레이팅하였다. 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 3일 후에, 세포를 다시 처리하였다. 처리 6일 후에, 세포를 고정시키고 나서, SRB 분석에 의해 세포 생존도를 측정하였다.

[0983] LNCaP 또는 AD1 분해.

[0984] **방법:** 전장 AR을 발현시키는 LNCaP 또는 AD1 세포를 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰에서 플레이팅하였다. 플레이팅 24시간 후에, 배지를 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서, 이 배지에서 2일 동안 유지하였다. 배지를 다시 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서, 세포를 0.1nM R1881와 조합하여 SARD(1nM 내지 10 μ M)로 처리하였다. 24시간의 처리 후에, 세포를 차가운 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회의 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.

[0985] 22RV1 및 D567es 분해.

- [0986] 방법: 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰로 AR 스포라이스 변이체를 발현시키는 22RV1 및 D567es 세포를 플레이팅하였다. 플레이팅 24시간 후에, 배지를 바꾸고 나서, 처리하였다. 처리 24 내지 30시간 후에, 세포를 찬 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회의 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.
- [0987] **22RV1 성장 및 유전자 발현.**
- [0988] **방법:** SRB 분석에 의해 앞서 기재한 바와 같이 세포 성장을 평가하였다. 세포를 완전한 혈청 중에서 96웰 플레이트에서 플레이팅하고 나서, 3일 후 배지 교환하면서 6일 동안 처리하였다. RPMI + 10% FBS 중에서 10,000개 세포/웰로 96웰 플레이트에서 플레이팅한 22RV1 세포에서 유전자 발현 연구를 수행하였다. 플레이팅 24시간 후에, 세포를 3일 동안 처리하고 나서, 유전자 발현 연구를 앞서 기재한 바와 같이 수행하였다.
- [0989] **결과:**
- [0990] 도 18은 ARN-509에 비교하여 100을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 제공한다. LNCaP 세포를 1백만개 세포/웰로 6 웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 세포를 무혈청 조건에서 3일 동안 유지시켰다. 세포를 도면에 나타낸 바와 같이 처리하고 나서, 채취하고, 단백질을 추출하고, AR에 대해 웨스턴 블롯팅하였다. 100은nM 범위에서, 즉, 그의 길항제 IC₅₀ 값과 비슷한 농도에서 AR의 선택적 분해(즉, SARD 활성)를 입증한 반면, ARN-509만이 시험한 가장 높은 농도에서 SARD 활성을 입증하였다. LNCaP 세포는 AR 돌연변이체 T877A를 발현시키는 것으로 알려져 있는데, 이는 항안드로겐 내성 부여 돌연변이체 안드로겐 수용체를 분해하는 본 발명의 화합물의 능력을 입증한다.
- [0991] 도 19는 100, 102, 및 130이 22RV-1 세포 내 AR-FL 및 AR-SV를 분해하였다는 것을 보여준다. 성장 배지(RPMI + 10% FBS)에서 1백만 내지 1백 5십만개 세포/웰로 22RV-1 세포를 6웰 플레이트에서 플레이팅하였다. 다음날, 배지를 바꾸고 나서, 비히클 또는 100, 102 및 130의 용량 반응으로 처리하였다. 밤새 처리(12 내지 16시간) 후에, 세포를 빙냉 PBS 중에서 세척하고 나서, 1mL PBS 중에서 스크레이핑함으로써 채취하였다. 세포를 펠렛화하고 나서, 단백질을 추출하고, BCA 분석을 이용하여 정량화하고 나서, 동일한 양의 단백질을 SDS-PAGE 상에서 분획화하였다. 단백질을 나일론 막에 옮기고 나서, AR 항체(SCBT로부터의 N20) 및 액틴 항체를 이용하여 웨스턴 블롯팅하였다. 87, 43 및 35는 22RV-1 세포에서 전장 안드로겐 수용체(AR-FL) 및 절단된 AR(AR-SV)을 분해시킬 수 있는데, 이는 SARD가 AR-V7 의존적 전립선암을 극복할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0992] 도 20은 130 대 갈레테론을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 제공한다. 도 18 (22RV-1)에 대한 범례에서 기재한 방법을 이용하여, 130을 갈레테론(임상적 선례 SARD)과 비교하였다. 130은 갈레테론과 비슷한 22RV-1(LBD를 결여하는 AR 변이체인 AR-SV에 의존적인 성장) 세포 내 SARD 활성을 열거하였다.
- [0993] 도 21은 135 및 102를 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해를 제공한다. 도 1에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 135 및 102에 대한 SARD 활성을 입증하였다. 이들 화합물은 돌연변이체 AR(T877A)을 부분적으로 내지 완전히 분해시켰는데, 이는 본 발명의 퀴놀린 및 인돌린 SARD, 예컨대 이들이 진행된 전립선암 및/또는 CRPC에서 유용할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0994] 도 22는 103 및 104를 이용하는 LNCaP 세포 및 22RV-1 세포에서의 분해를 제공한다. 도 1(LNCaP) 및 도 2(22RV-1)에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 103 및 104는 LNCaP(T877A 돌연변이를 보유하는 돌연변이체 AR)와 22RV-1(LBD를 결여하는 AR-SV에 성장 의존적) 세포 둘 다에서 SARD 활성을 보여주었다.
- [0995] 도 23은 130을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 제공한다. 도 19에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 화합물 130은 적어도 10 μM 농도에서 SARD 활성을 보여주었다.
- [0996] 도 24는 134 및 130을 이용하는 22RV-1 세포에서의 분해를 제공한다. 도 19에 대한 범례에 기재한 방법을 이용하여, 화합물 134 및 130은 각각 적어도 10 μM 농도에서 SARD 활성을 보여주었다.
- [0997] 도 25는 500,000개 세포/웰로 6웰 플레이트에 플레이팅한 101, 105, 106, 107 및 108을 이용하는 LNCaP 세포에서의 분해가 2일 동안 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 유지되었다는 것을 제공한다. 24시간 동안 0.1nM R1881과 조합하여 상기 나타낸 바와 같이 세포를 처리하였다. 처리 24시간 후에 세포를 채취하고 나서, 단백질을 추출하고, AR 항체(Santacruz AR N-20) 및 액틴 항체를 이용하여 웨스턴 블롯팅하였다. 101, 105, 106, 107

및 108은 각각nM 범위에서 AR을 분해하는 능력을 보여주었다.

[0998] 이들 SARD 활성 설명은 본 발명의 화합물이 다양한 AR 변이체를 분해할 수 있고, 따라서 안드로겐-의존적이든 또는 안드로겐-독립적이든 AR-촉 활성을 저해하는 능력을 제공하여야 한다는 것을 시사한다. AR의 분해는 돌연 변이체 AR의 무차별 활성화의 가능성, 신호 도입 및 키나제 활성화와 같은 세포내 과정에 의한 활성화를 제공하고; SARD가 또한 과안드로겐 피부 장애(단축된 폴리Q) 또는 케네디병(연장된 폴리Q)에서 폴리Q 다형성을 분해하여, 영향받은 조직(각각 피부 및 신경근 시스템) 내 AR을 파괴함으로써 질환 유형 중 하나를 치료하는 이유를 제공하여야 한다는 것을 시사한다. 추가로, 시험관내 대사 안정성의 범위를 관찰하였는데, 이는 국소 투여(전신 노출이 제한되도록 짧은 반감기) 또는 전신(예를 들어, 경구; 상대적으로 긴 반감기가 필요함) 투여 중 하나의 가능성을 시사한다.

[0999] 실시예 9

[1000] SARD(인들)은 리간드 독립적 AR 전사를 저해한다

[1001] 화합물 11은 리간드 결합 도메인을 결여하는 AR-NTD-DBD-헨지(A/BCD) AR 작제물에서 전사활성화를 저해한다(도 7). (A.) AR A/BCD은 GRE-LUC 리포터 활성을 증가시켰다. 리간드 결합 도메인 또는 빈 벡터를 결여하는 AR A/BCD 작제물을 GRE-LUC 및 CMV-레닐라 LUC와 함께 HEK-293 세포 내로 형질감염시켰다. 형질감염 48시간 후에, 세포를 채취하고 나서, 루시페라제 분석을 수행하였다. (B. 내지 D.) AR A/BCD 활성은 11에 의해 저해되었다. 리간드 결합 도메인(LBD)을 결여한 AR A/BCD 작제물을 GRE-LUC 및 CMV-LUC와 함께 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같이 형질감염 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 11(SARD)은 LBD를 결여하는 작제물의 활성을 저해하여 LBD에 추가로 교번의 부위에 대한 결합을 확인하였다. 비-SARD 길항제 ARN-509 및 엔잘루타마이드는 LBD를 결여하는 이런 AR 작제물의 활성을 저해하지 않았는데, 이는 SARD가 LBD 밖에 위치한 대안의 결합 및 분해 도메인(BDD)을 통해 리간드 독립적 AR 활성을 저해할 수 있다는 것을 시사한다.

[1002] 실시예 10

[1003] 결합 및 전사활성화에서 SARD와 임상 후보의 비교

[1004] 플라스미드 작제물 및 일시적 형질감염. 전사활성화 연구를 위해 CMV 벡터 골격 내로 클로닝시킨 인간 AR을 사용하였다. DME + 5% csFBS 중에서 24 웰 플레이트의 웰 당 120,000개 세포로 HEK-293 세포를 플레이팅하였다. 0.25 μ g GRE-LUC, 0.02 μ g CMV-LUC(레닐라 루시페라제) 및 25 ng의 AR과 함께 리포펙타민(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠)을 이용하여 세포를 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같이 형질감염 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 4모수 로지스틱 곡선으로부터 얻은 IC₅₀으로서 데이터를 나타낸다.

[1005] 도 8a는 전사활성화 연구에서 11, 12 및 14를 갈레테론, EPI-001, 및 엔잘루타마이드와 비교하는 데이터를 제공한다. 도 8b는 전사활성화 연구에서 11을 갈레테론 및엔잘루타마이드와 비교하는 데이터를 보여준다. 결과는 본 발명의 SARD 화합물이 시험관내 DHT 활성화된 AR 전사활성화의 저해에서 갈레테론 및 엔잘루타마이드보다 더 강력하다는 것을 보여준다.

[1006] 리간드 결합 분석. hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 재조합 ARLBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 폴리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중의 [³H]미볼레론(매사추세츠주 윌섬에 소재한 퍼킨엘머)과 조합하여 [³H]미볼레론의 평형 해리 상수(K_d)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 고 농도의 비표지 미볼레론과 함께 그리고 이것 없이 4℃에서 18시간 동안 [³H]미볼레론의 농도를 증가시키면서 단 백질을 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 K_d를 결정하였다.

[1007] 증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10⁻¹² 내지 10⁻⁴M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [³H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT(등록상표) 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된 AR-LBD 복합체를 단리시키고 나서, 세척하고, 섬광 각테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 K_i로서 표현한다. 표 10은 본 발명의 SARD 화합물이 AR 결합 분석 연구에서 갈레테론 및 엔잘루타마이드보다 적어도

대략 8 내지 10배 더 단단하게 결합된다는 것을 나타낸다.

표 10

[1008]

| 화합물 | 결합 (Ki) nM |
|---------|------------|
| 11 | 62.7 |
| 14 | 47.9 |
| 12 | 72.9 |
| 갈레테론 | 922.8 |
| 엔잘루타마이드 | 678.9 |
| EPI-001 | 결합하지 않음 |

[1009]

실시예 11

[1010]

화합물 11은 AR 스플라이스 변이체를 발현시키는 공격적 전립선암의 종양 성장을 저해한다

[1011]

이종이식 실험. NOD SCID 감마(NSG) 마우스(n=8 내지 10)를 우리 당 5마리 동물로서 수용하고 나서, 수돗물 및 상업적 래트 사료(할란 테클라드(Harlan Teklad) 22/5 설치류 규정식 - 8640)에 자유로운 접근을 허용하였다. 이전에 공개된 바와 같이 세포주 이종이식을 수행하였다(Narayanan *et al.*, 2010; Yepuru *et al.*, 2013). 무손상 마우스에서 LNCaP 종양을 성장시킨 한편, 거세 마우스에서 22RV-1 종양을 성장시켰다. 일단 종양 크기가 100 mm³에 도달되면, 동물을 무작위화하고 나서, 비히클 대조군(폴리에틸렌 글리콜: DMSO 9:1 비) 또는 **11**(50mg/kg/일 s.c.)로 처리하였다. 종양 용적을 식 길이*폭*폭*0.5236을 이용하여 종양 용적을 계산하였다. 실험의 마지막에, 동물을 희생시키고, 종양을 수집하고 나서, 칭량하고, 추가 분석을 위해 저장하였다. 혈액을 수집하고 나서, 혈청을 분리시키고, ELISA를 이용하여 혈청 PSA를 측정하였다.

[1012]

모든 실험을 3회 수행하고 나서, 각각의 시험관내 실험을 3회 중복해서 수행하였다. JMP-Pro 소프트웨어(SAS; 노스캐롤라이나주 캐리에 소재)를 이용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 2개 그룹만을 포함하는 실험을 단순 t-검정에 의해 분석하는 한편, 2개 초과인 그룹을 포함하는 실험을 일원 ANOVA 다음에 적절한 사후 검정에 의해 분석하였다.

[1013]

화합물 11을 이용하는 22RV-1 이종이식 연구: **11**은 LNCaP 및 22RV-1 세포 내의 AR-FL과 AR-SV를 둘 다 분해하였기 때문에, 22RV-1 및 LNCaP 이종이식 연구에서 분자를 평가하였다. **도 9a 내지 도 9b**는 화합물 **11**이 AR 스플라이스 변이체를 발현시키는 공격적 전립선암의 종양 성장을 저해하였다는 것을 나타낸다. 22RV-1은 임의의 현재 이용 가능한 치료에 대해 비반응성인 고도로 공격적인 종양 모델이다. 본 발명의 SARD 화합물인 **11**은 대략 50%만큼 그의 성장을 제한하였다. 연구 3 내지 4주에 부작용은 관찰되지 않았다. **도 9c**는 **11**이 22RV-1 이종이식물에서 AR-FL과 AR-V7을 둘 다 분해한 반면, 엔잘루타마이드는 이들 이종이식물에서 AR 중 하나의 분해를 보이지 않았다는 것을 보여주었다. **도 9d**는 **11**(그러나 엔잘루타마이드는 아님)이 이종이식물 보유 동물에서 혈청 PSA를 억제하여, 이들 종양에서 **11**이 AR 유전자 발현을 억제하였다는 것을 입증한다는 것을 보여주었다. 이는 **11**(그러나 엔잘루타마이드는 아님)이 AR-V7을 분해함으로써 22RV-1 세포(예를 들어, AR-V7 의존적 성장)에 존재하는 항안드로겐 내성을 극복하여, 이들 종양에서 안드로겐 톤의 상당한 억제를 초래한다는 것을 보여주었다. 이는, 특히 전신 노출이 개선될 수 있다면, SARD, 예컨대 **11**이 CRPC 환자에 대해 임상적 이점을 가진다는 개념의 증거를 제공한다.

[1014]

도 10a 내지 도 10c는 **11**이 LNCaP 종양 이종이식 성장을 저해하였다는 것을 나타낸다. **도 10c**에 나타낸 바와 같이, 혈청 PSA 수준은 75% 초과만큼 저해되었다.

[1015]

실시예 12

[1016]

SARD는 AR-AF1에 결합한다

[1017]

AR의 AF1 내에 2개의 트립토판 잔기 및 12개까지의 타이로신 잔기가 있다. 이는 본래의 정상상태 형광 방출 스펙트럼을 이용하는 이 도메인의 폴딩 특성의 연구를 허용한다. 287nm에서의 여기는 타이로신과 트립토판 잔기를 둘 다 여기시킨다. 트립토판에 대한 최대 방출(λ_{max})은 용매에 대한 노출에 민감하다. 천연 오스모라이트 TMAO의 존재 하에서, 특징적 '청색 이동'이 있는데, 이는 트립토판 잔기가 더 적은 용매에 노출된 것, 및 폴리펩타이드 폴드로서 트립토판에 대한 증가된 에너지 전달이 있기 때문에 타이로신에 대한 솔더의 상실(~307nm)과 일치된다. 화합물(에노보삼(음성 대조군), 및 **17**)이 AF-1과 상호작용하고/하거나 이 도메인의 폴딩을 변경시키는

지의 여부를 시험하기 위해, 정상상태 형광은 AR-AF1 단독 또는 TMAO(3 M) 또는 유레아(4 또는 6 M)의 존재에 의해 각각의 화합물에 대해 측정되었다. 1 μ M의 AR-AF1 및 5 μ M의 개개 화합물을 사용하였고, 방출 스펙트럼을 측정하기 전에 적어도 30분 동안 사전 인큐베이션시켰다. 완충제 단독 또는 필요하다면 TMAO/유레아/화합물이 있는 완충제에 대해 방출 스펙트럼을 모두 보정하였다. **도 17a 내지 도 17c**는 SARD가 (C-말단에서 LBD에 추가로) AR의 N-말단 도메인에 결합한다는 것을 시사하는 생물물리학적 데이터를 제공한다. **도 17a**: AR AF-1과 함께 인큐베이션시켰을 때, **11**에 의한 형광 강도의 용량 의존적 이동. AF-1에서 타이로신 잔기에 대응하는 307 nm에서 관찰된 형광 숄더(shoulder)는 **11**까지 이동된다. 전반적인 형광은 또한 **11**에 의해 현저하게 변경된다. **도 17c**: 좌측 패널에 나타난 데이터는 대조군과 **11** 처리 샘플 사이의 형광의 차이(화합물 부재 하의 형광 - 화합물 존재 하의 형광)로서 플롯팅하였고, **11**의 존재 하에 용량 의존적 증가가 관찰되었다.

[1018] 형광 신호의 변화에 대한 절반의 최대 포화도에 기반하여(λ_{max} 242nm에서), AR-AF1에 대한 결합 상수는 **KD=1.34 \pm 0.32 μ M**이 되는 것으로 계산하였다(n=3, 평균 \pm SEM).

[1019] 1 μ M AR-AF1을 287nm에서 여기 후에 증가하는 농도의 화합물 **11**(15 μ M까지) 및 정상 상태 형광 방출 없이 또는 이들과 함께 사전 인큐베이션시키고 나서, 300 내지 400nm에서 측정하였다. 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Epps et al (1999) *J. Pharm* **51**, 41-48, Rawel et al (2006) *Mol. Nutr. Food Res.* **50**, 705-713 및 Wang et al (2011) *Mol. Endocr.* **25**, 2041-2053]에 의해 기재된 바와 같은 데이터를 분석하였다.

[1020] **실시예 13**

[1021] **카바졸 기반 SARD의 안드로겐 수용체 결합 및 전사활성화**

[1022] **리간드 결합 분석**

[1023] **목적**: AR-LBD에 대한 SARD 결합 친화도를 결정하는 것.

[1024] **방법**: hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 재조합 ARLBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 몰리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중의 [3 H]미볼레론(매사추세츠주 윌섬에 소재한 퍼킨엘머)과 조합하여 [3 H]미볼레론의 평형 해리 상수(K_d)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 고농도의 비표지 미볼레론과 함께 그리고 이것 없이 4°C에서 18시간 동안 [3 H]미볼레론의 농도를 증가시키면서 단백질을 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 K_d 를 결정하였다.

[1025] 증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10^{-12} 내지 10^{-2} M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [3 H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT(등록상표) 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된 AR-LBD 복합체를 분리시키고 나서, 세척하고, 섬광 각테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 K_i 로서 표현한다(표 1).

[1026] **wt 및 돌연변이체 AR에 대한 전사활성화 분석**

[1027] **목적**: 알려진 AR-LB 돌연변이체(즉, W741L 또는 T877A)을 운반하는 AR 야생형(wt) 또는 AR의 안드로겐-유도 전사활성화에 대한 SARD의 효과를 결정하는 것.

[1028] 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS 중에서 24 웰 플레이트의 125,000개 세포/웰에서 HEK-293 세포를 플레이트팅하였다. optiMEM 배지에서 리포펙타민 형질감염 시약을 이용하여 0.25 μ g GRE-LUC, 10ng CMV-레닐라 LUC 및 50ng CMV-hAR(wt) 또는 CMV-hAR(W741L) 또는 CMV-hAR(T877A)로 세포를 형질감염시켰다. 형질감염 24시간 후에 배지를 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS로 바꾸었고, 다양한 약물의 용량 반응(표 11: 화합물 **200-205**)(1pM 내지 10 μ M)으로 처리하였다. SARD 및 길항제를 0.1nM R1881과 조합하여 처리하였다. 바이오텍 시너지 4 플레이트 판독기 상에서 처리 24시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 반딧불이 루시페라제 값을 레닐라 루시페라제 값에 대해 정규화시켰다.

[1029] **전사활성화 분석-wt 및 돌연변이체 AR**

[1030] **목적**: 알려진 AR-LBD 돌연변이체를 운반하는 AR의 안드로겐-유도 전사활성화에 대한 SARD의 효과를 결정하는 것.

- [1031] 방법: 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS 중에서 24 웰 플레이트의 125,000개 세포/웰에서 HEK-293 세포를 플레이트팅하였다. optiMEM 배지에서 리포펙타민 형질감염 시약을 이용하여 0.25 μ g GRE-LUC, 10ng CMV-레닐라 LUC 및 50ng CMV-hAR/W741L-AR/T877A-AR로 세포를 형질감염시켰다. 형질감염 24시간 후에 배지를 페놀 레드 없이 DME + 5% csFBS로 바꾸었고, 다양한 약물의 용량 반응(1pM 내지 10 μ M)으로 처리하였다. SARD 및 길항제를 0.1nM R1881과 조합하여 처리하였다. 바이오텍 시너지 4 플레이트 판독기 상에서 처리 24시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 반딧불이 루시페라제 값을 레닐라 루시페라제 값에 대해 정규화시켰다. (표 11)
- [1032] **본 발명의 화합물을 이용하는 AR 분해**
- [1033] 시험 화합물의 대사 안정성의 결정(시험관내 CL_{int}):
- [1034] **I상 대사**
- [1035] 분석을 0.5ml의 최종 용적으로 2회 중복해서 행하였다(n=2). 0.5mg/ml 간 마이크로솜 단백질을 함유하는 100mM 트리스-HCl, pH 7.5 중에서 10분 동안 37°C에서 시험 화합물(1 μ M)을 사전인큐베이션시켰다. 사전 인큐베이션 후에, 1mM NADPH(37°C에서 사전인큐베이션)의 첨가에 의해 반응을 시작하였다. 인큐베이션을 3회 중복하여 수행하고 나서, 다양한 시점(0, 5, 10, 15, 30 및 60분)에 100 μ l 분취액을 제거하고 나서, 100 μ l의 아세트나이트릴 함유 내부 표준을 이용하여 중단시켰다. 샘플을 교반시켜 혼합하고, 4000rpm에서 10분 동안 원심분리시켰다. 상청액을 96 웰 플레이트에 옮기고 나서 LC-MS/MS 분석을 위해 추출하였다. 대조군으로서, NADPH의 부재 하에 행하는 샘플 인큐베이션을 포함시켰다. PCR%(남아있는 모 화합물%)로부터, 화합물 소실 속도(기울기)를 결정하고 나서, 시험관내 CL_{int}(μ l/분/mg 단백질을) 계산하였다.
- [1036] **I상 및 II상 경로에서의 대사 안정성**
- [1037] 이 분석에서, 시험 화합물을 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션시키고 나서, 약물의 소실을 발견 등급 LC-MS/MS를 이용하여 결정하였다. II상 대사 경로(글루쿠론화)를 자극하기 위해, UDPGA 및 알라메티신을 분석에 포함시켰다.
- [1038] **LC-MS/MS 분석:**
- [1039] MDS/Sciex 4000 Q-Trap(상표명) 질량분석기를 지니는 애질런트 1100 HPLC 로 이루어진 LC-MS/MS 시스템을 이용하여 연구 중인 화합물의 분석을 수행하였다. C₁₈ 가드 카트리지 시스템(4.6mm ID 칼럼에 대한 시큐리티가드 (SecurityGuard)(상표명) ULTRA 카트리지 UHPLC, 페노메넥스(Phenomenex))에 의해 보호된 C₁₈ 분석 칼럼(알티마 (상표명), 2.1 X 100mm, 3 μ m)을 이용하여 분리를 달성하였다. 이동상은 채널 A(95% 아세트나이트릴 + 5% 물 + 0.1% 폼산) 및 채널 C (95% 물 + 5% 아세트나이트릴 + 0.1% 폼산)로 이루어지고, 0.4ml/분의 유속으로 전달된다. 아세트나이트릴 및 물의 용적비를 각각의 분석물에 대해 최적화하였다. 커튼 가스, 충돌 가스, 네블라이저 가스 및 각각의 화합물에 대해 최적화된 보조 가스, 및 공급원 온도 550°C를 이용하여 다중 반응 모니터링(Multiple reaction monitoring: MRM) 스캔을 하였다. -4200 V(음의 방식)의 이온 분무 전압(IS)을 이용하여 분자 이온을 형성하였다. 디클러스터링 전위(DP), 유입 전위(EP), 충돌 에너지(CE), 생성물 이온 질량 및 셀 배출 전위(CXP)를 각각의 화합물에 대해 최적화하였다.

표 11

AR 결합, AR 전사활성화의 저해, AR 분해 및 SARD의 시험관내 대사 안정성:

| | | 전사 활성화 (+0.1 nM R1881; R1881 EC ₅₀ =0.11 nM) | | | T _{1/2} (분) CL _{int} (μL/분/mg) |
|-----------|---------------------|--|-----------------------|-----------------------|---|
| | 결합 | Wt. | W741L | T877A | |
| 화합물 | K _i (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | |
| DHT | 1 | - | - | - | |
| R-비칼루타마이드 | 545.5 | 248.2 | - | 557 | |
| 엔잘루타마이드 | 205.2 | 216.3 | 930 | 331.94 | |
| ARN-509 | - | 297.0 | 1939.41 | 300.50 | |
| ASC-J9 | - | 1008.0 | 3487.68 | 2288.16 | |
| 200 | 728.59 | 871.21 | | | 41.77 분 16.6 mL/분/kg |
| 201 | 506.94 | 237.91 | | | 89.68 분 7.729 mL/분/kg |
| 202 | | | | | |

[1040]

[1041]

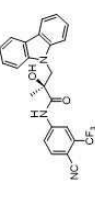
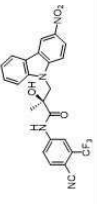
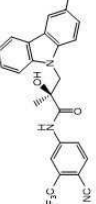
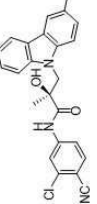
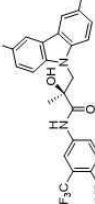
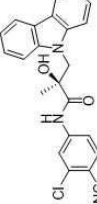
본 발명의 시험관내 화합물 200 내지 202의 상대적으로 긴 반감기(t_{1/2}) 및 낮은 대사 클리어런스(CL_{int}) 값은 본 발명의 질환, 예컨대 전립선암, 유방암, 케네디병, 및 다양한 안드로겐-의존적 질환의 전신 치료에 바람직한 경구 생체이용가능성 및 혈청 내 안정성을 시사한다.

표 12

AR 결합, AR 전사활성화의 저해, AR 분해 및 SARD의 시험관내 대사 안정성.

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/Wt. | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) t _{1/2} Clint |
|-----------|----|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1,10 uM에서의 견장 저해% | 10 uM에서의 S.V. (22RVD) 저해% | |
| 에노보삼 | | 3.44 | 20.21 | ~20 | | | |
| R-비칼루타마이드 | | 2.57 | 508.84 | 248.2 | | | |
| 엔잘루타마이드 | | 4.56 | 3641.29 | 216.3 | | | |
| ARN-509 | | 3.47 | 1452.29 | | 0 | 0 | |
| | | 2.57 | 87.67 | - | | | |
| | | 1.86 | 407.08 | | | | |

[1042]

| 화합물 ID | 구조 | Log P (-0.4 내지 +5.6) | 결합/Wt. | | SARD 활성 | | DMPK (MLM) T _{1/2} Clint |
|--------|---|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------|---|
| | | | Ki (nM) (DHT=1 nM) | IC ₅₀ (nM) | 1.10 uM에서의 긴장-저해% | 10 uM에서의 S.V. (228V1) 저해% | |
| 200 |  | 4.36 | 728.59 | 871.21 | 48 | 60 | 41.77 16.6 |
| 201 |  | 4.40 | 506.94 | 237.91 | 33 | | 89.68 7.729 |
| 202 |  | 4.52 | 193.80 | 991.15 | 20 | 29 | 39.94 17.35 |
| 203 |  | 4.16 | 248.54 | 1242.96 | 38 | 0 | |
| 204 |  | 4.68 | 809.64 도 29m 참조 | 1025.41 도 29m 참조 | 51 | | |
| 205 |  | 4.00 | 90.68 도 29k 참조 | 1079.11 도 29k 참조 | 19.87 | 87 | |

[1043]

표 13

간 마이크로졸 데이터

| 화합물 ID | MLM | | HLM | | RLM | | DLM | |
|----------------|-------|-------|-------|---------|------|-------|------|-------|
| | T1/2 | Clint | T1/2 | Clint | T1/2 | Clint | T1/2 | Clint |
| 200 (5-카바졸) | 95.9 | 0.72 | | | | | | |
| 201 | 89.68 | 7.729 | 61.38 | 0.01129 | | | | |
| 202 | 39.94 | 17.35 | 14.28 | 48.54 | | | | |

[1044]

[1045] 실시예 14

[1046] 본 발명의 화합물을 이용하는 AR 분해

[1047] LNCaP 분해 분석

[1048] 목적: LNCaP 세포에서 AR 발현에 대한 SARD 효과를 결정하는 것. **플라스미드 작제물 및 일시적 형질감염.**

[1049] 전사활성화 연구를 위해 CMV 벡터 골격 내로 클로닝시킨 인간 AR을 사용하였다. DME + 5% csFBS 중에서 24 웰 플레이트의 웰 당 120,000개 세포로 HEK-293 세포를 플레이팅하였다. 0.25 μ g GRE-LUC, 0.01 μ g CMV-LUC(레닐라 루시페라제) 및 25 ng의 AR과 함께 리포펙타민(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠)을 이용하여 세포를 형질감염시켰다. 도면에 나타난 바와 같이 형질감염 24시간 후에 세포를 처리하고 나서, 형질감염 48시간 후에 루시페라제 분석을 수행하였다. 4모수 로지스틱 곡선으로부터 얻은 IC₅₀으로서 데이터를 나타낸다.

[1050] 리간드 결합 분석.

- [1051] hAR-LBD(633-919)를 pGex4t.1 내로 클로닝시켰다. 대규모 GST-태그된 AR-LBD를 준비하고 나서, GST 칼럼을 이용하여 정제하였다. 재조합 ARLBD를 완충제 A(10mM 트리스, pH 7.4, 1.5mM 2나트륨 EDTA, 0.25M 수크로스, 10mM 몰리브덴산나트륨, 1mM PMSF) 중의 [3 H]미볼레론(매사추세츠주 웰섬에 소재한 퍼킨엘머)과 조합하여 [3 H]미볼레론의 평형 해리 상수(K_d)를 결정하였다. 전체 그리고 비특이적 결합을 결정하기 위해 고농도의 비표지 미볼레론과 함께 그리고 이것 없이 4℃에서 18시간 동안 [3 H]미볼레론의 농도를 증가시키면서 단백질을 인큐베이션시켰다. 이어서, 비특이적 결합을 총 결합으로부터 차감하여 특이적 결합을 결정하고 하나의 부위의 포화가 있는 리간드 결합 곡선에 대한 비선형 회귀로 미볼레론의 K_d 를 결정하였다.
- [1052] 증가하는 농도의 SARD 또는 DHT(범위: 10^{-12} 내지 10^{-4} M)를 상기 기재한 조건을 이용하여 [3 H]미볼레론 및 AR LBD와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 바이오겔HT(등록상표) 수산화인회석을 이용하여 리간드 결합된 AR-LBD 복합체를 단리시키고 나서, 세척하고, 섬광 각테일을 첨가한 후에 섬광 계수로 계수화하였다. 값을 K_i 로서 표현한다.
- [1053] **LNCaP 유전자 발현 분석.**
- [1054] 방법: 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96 웰 플레이트의 15,000개 세포/웰에서 LNCaP 세포를 플레이트하였다. 플레이트 48시간 후에, 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 24시간 후에, 세포 대 ct 시약을 이용하여 RNA를 단리시키고 나서, cDNA를 합성하고, taqman 프라이머 및 프로브를 이용하는 실시간 rtPCR(ABI 7900)에 의해 다양한 유전자의 발현을 측정하였다. 유전자 발현 결과를 GAPDH에 대해 정규화시켰다.
- [1055] **LNCaP 성장 분석.**
- [1056] 방법: 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS 중에서 96 웰 플레이트의 10,000개 세포/웰에서 LNCaP 세포를 플레이트하였다. 세포를 SARD의 용량 반응으로 처리하였다. 처리 3일 후에, 세포를 다시 처리하였다. 처리 6일 후에, 세포를 고정시키고 나서, SRB 분석에 의해 세포 생존도를 측정하였다.
- [1057] **LNCaP 또는 AD1 분해.**
- [1058] 방법: 전장 AR을 발현시키는 LNCaP 또는 AD1 세포를 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰에서 플레이트하였다. 플레이트 24시간 후에, 배지를 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서, 이 배지에서 2일 동안 유지하였다. 배지를 다시 페놀 레드 없이 RPMI + 1% csFBS로 바꾸고 나서, 세포를 0.1nM R1881와 조합하여 SARD(1nM 내지 10 μ M)로 처리하였다. 24시간의 처리 후에, 세포를 차가운 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회의 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.
- [1059] **22RV1 및 D567es 분해.**
- [1060] 방법: 성장 배지(RPMI + 10% FBS) 내 6웰 플레이트의 750,000 내지 1,000,000개 세포/웰로 AR 스플라이스 변이체를 발현시키는 22RV1 및 D567es 세포를 플레이트하였다. 플레이트 24시간 후에, 배지를 바꾸고 나서, 처리하였다. 처리 24 내지 30시간 후에, 세포를 찬 PBS로 세척하고 나서, 채취하였다. 3회의 냉동-해동 주기로 염-함유 용해 완충제를 이용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 추정하고 나서, 5마이크로그램의 총 단백질을 SDS-PAGE 상에 장입하고, 분획화하고 나서, PVDF 막에 옮겼다. 산타크루즈로부터의 AR N-20 항체 및 시그마로부터의 액틴 항체를 이용하여 막을 프로빙하였다.
- [1061] **22RV1 성장 및 유전자 발현.**
- [1062] 방법: SRB 분석에 의해 앞서 기재한 바와 같이 세포 성장을 평가하였다. 세포를 완전한 혈청 중에서 96웰 플레이트에서 플레이트하고 나서, 3일 후 배지 교환하면서 6일 동안 처리하였다. RPMI + 10% FBS 중에서 10,000개 세포/웰로 96웰 플레이트에서 플레이트한 22RV1 세포에서 유전자 발현 연구를 수행하였다. 플레이트 24시간 후에, 세포를 3일 동안 처리하고 나서, 유전자 발현 연구를 앞서 기재한 바와 같이 수행하였다.
- [1063] **결과:**
- [1064] 도 26은 LNCaP 세포에서의 ARN-509에 대한 1의 AR 분해를 제공한다. 상기 기재한 방법에 의한 웨스턴 블롯 분석은 LNCaP 세포에서 100nM 및 10 μ M에서 돌연변이체 AR(즉, T877A)을 분해시키는 200의 능력을 보여주는 반면,

ARN-509은 단지 10 μ M에서 분해되는데, 이는 SARD, 예컨대 200이 항안드로겐 내성-부여 돌연변이체 AR에 의해 성장이 유도된 것(즉, 진행된 전립선암 및 CRPC)을 포함하는 전립선 암에서 임상적 효용을 가질 것이라는 것을 시사한다.

[1065] **도 27 및 도 28**은 22RV-1 세포에서의 200 및 201에 의한 AR 및 AR-V7 분해를 제공한다. 200은 22RV-1 세포에서 전장 안드로겐 수용체(AR-FL) 및 절단된 AR(AR-V7)을 분해시킬 수 있는데, 이는 SARD가 AR-V7 의존적 전립선암(즉, CRPC)을 극복할 수 있다는 것을 시사한다. 비교에 의해, 201은 22RV-1 세포에서 저수준의 분해를 입증하였다.

[1066] 이들 SARD 활성은 본 발명의 화합물이 다양한 AR 변이체를 분해시킬 수 있고, 따라서 안드로겐-의존적이든 또는 안드로겐-독립적이든 AR-축 활성을 저해하는 능력을 제공하여야 한다는 것을 시사한다. AR의 분해는 돌연변이체 AR의 무차별 활성화의 가능성, 신호 도입 및 키나제 활성화와 같은 세포내 과정에 의한 활성화를 제공하고; SARD가 또한 과안드로겐 피부 장애(단축된 폴리Q) 또는 케네디병(연장된 폴리Q)에서 폴리Q 다형성을 분해하여, 영향받은 조직(각각 피부 및 신경근 시스템) 내 AR을 파괴함으로써 질환 유형 중 하나를 치료하는 이유를 제공하여야 한다는 것을 시사한다.

[1067] **실시예 15**

[1068] **SARD에 의한 추가적인 연구**

[1069] *PCa 유전자 발현 및 세포 성장:*

[1070] 1% csFBS로 보충한 각각의 배지에서 또는 완전한 혈청에서 96웰 플레이트의 웰 마다 10,000개 세포로 PCa 세포(LNCaP 및 22RV1)를 플레이팅할 것이다. 세포를 3일 동안 유지하고, SARD로 또는 대조군 단독 또는 0.1nM R1881(1% csFBS)과 조합하여 처리할 것이다. RNA를 단리시키고 나서, 세포 대 ct 키트(라이프 테크놀로지스(Life Technologies))를 이용하여 세포를 준비하였다. ABI 7900 실시간 PCR 기계 상에서 TaqMan 프라이머 프로브 혼합을 이용하여 다양한 안드로겐-조절 유전자의 발현을 측정할 것이다. 개개 유전자의 발현을 18S rRNA 수준으로 정규화시킬 것이다.

[1071] 1% csFBS로 보충한 각각의 배지에서 또는 완전한 혈청에서 96웰 플레이트의 웰 마다 10,000개 세포로 PCa 세포를 플레이팅할 것이다. 세포를 SARD 단독으로 또는 0.1nM R1881과 조합하여 처리할 것이다. 셀로다민 블루 시약을 이용하여 세포 생존도를 측정할 거시다. 대조군으로서, AR-음성 PC3 세포를 유사하게 처리하여 SARD의 임의의 비특이적 성장 저해 특성의 부재를 보장하였다.

[1072] *전임상 설치류 약동학(PK) 연구:*

[1073] 다양한 제형 내 SARD의 PK 매개변수를 적절하다면 래트 및 마우스에서 결정할 것이다. 대략 250그램의 스프레그-돌리 래트를 5개의 그룹으로 무작위화하고 나서, 카테터를 경정맥 내로 수술로 이식할 것이다. 회복 기간 후에, 래트에 시험 화합물을 투여하고 나서, 250 μ l의 정맥 혈액을 정맥내 용량에 대해 투여 후 0, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1440 및 2880분 또는 비정맥내 용량에 대해 투여 후 0, 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 480, 720, 1440 및 2880분에 혈액을 카테터로부터 연속으로 샘플링할 것이다. 마우스에 대해, 대략 20그램 C57BL/6 마우스는 3마리/시점/투여경로로 그룹화할 것이다. 정맥내 용량의 투여 후에, 마우스를 희생시키고 나서, 정맥내 투약 후 0, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1440 및 2880분에 또는 비정맥내 용량에 대한 투약 후 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 480, 720, 1440, 2880분에 심장 천자에 의해 혈액을 수집하였다. 샘플을 적절한 항응고제 함유 관에서 수집하고, LC-MS-MS 분석을 혈장을 위해 준비할 것이다. 포닉스 윈놀린(Phoenix WinNonlin)을 이용하는 비구획 분석을 통해 적절한 PK 매개변수를 추정할 것이다.

[1074] *PCa 이종이식 연구:*

[1075] 이종이식 실험에서 Nod Scid γ (NSG)/누드마우스(6 내지 8주령)를 사용할 것이다. 간략하게, 배지(10%FBS 보충 배지) 내 1:1 LNCaP 또는 22RV-1 세포의 혼합물:매트리젤 혼합물을 수컷 NSG 마우스에 피하로 이식할 것이다. 이식될 세포수는 세포 유형에 의존할 것이다. 고순환 안드로겐을 갖는 수컷 누드 마우스에서 또는 호르몬 순환을 간소화하기 위해 그리고 동물 사이의 가변성을 감소시키기 위해 DHT로 보충한 거세 동물에서 종양을 이식할 것이다. CRPC 모델에 대해, VCaP 종양이 100mm³에 도달되었을 때 동물을 거세하고, 종양을 CRPC로서 재성장시킬 것이다. 일단 종양이 200mm³에 도달되고, 비히클 또는 각각의 SARD로 매일 처리된다면 동물을 그룹으로 무작위화할 것이다. 종양 용적을 매주 3회 측정하고, 동물을 연구의 마지막에 희생시킬 것이다. 희생 시, 종양을 칭량하고 나서, 추가 조직학적 및 분자 생물학적 분석을 위해 저장할 것이다. 길이×폭×폭×0.5236을 이용하여 종양

용적을 계산할 것이다.

실시예 16

SARD의 생체내 연구

허쉬버거 분석: 마우스(6 내지 7주령)를 비히클 또는 표시된 SARD(100mg/kg/일 1일 2회)로 14일 동안 경구로 처리하였다. 동물을 희생시키고 나서, 정낭 주중량을 기록하고, 나타내었다.

결과: SARD 11, 34, 37, 38, 103 및 115는 정낭 성장의 상이한 수준의 저해를 입증하였다. 103은 가장 큰 효과의 SV(도 30a 및 도 30d), 전립선(도 30C)을 가졌고, 또한 체중 효과를 가졌다(도 30bB).

또한 이종이식 연구에서 SARD를 연구하였다. 103은 혈장 중에서 매우 낮은 수준에도 불구하고 환자 유래(도 31) 및 마우스(도 32) 이종이식물에서의 낮은 효능 수준을 보여주었다.

표 14

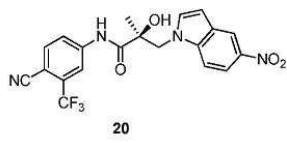
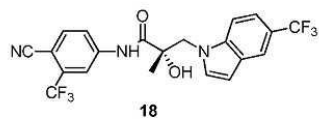
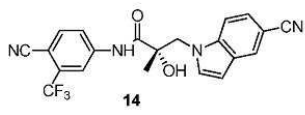
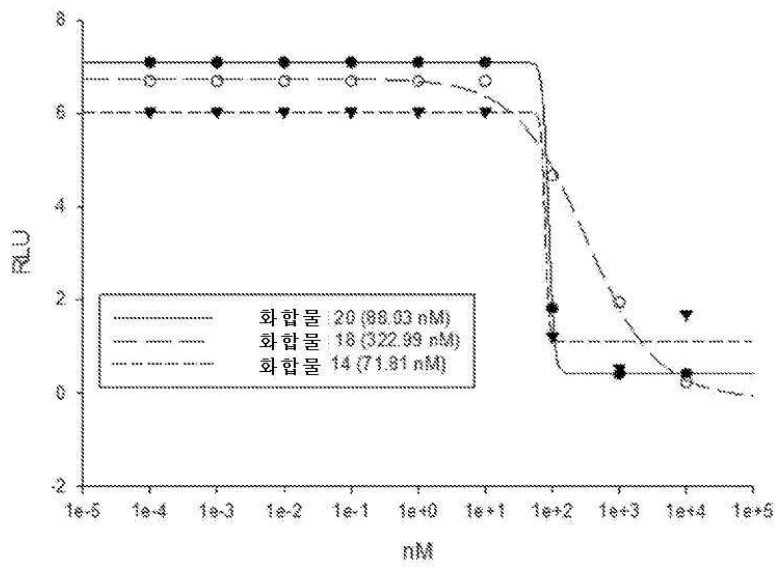
| | |
|-----------------------|-------------------|
| SARD는 혈장 및 종양에서 검출된다. | |
| | 103 농도(nM) |
| | |
| | |
| 혈장 샘플 #768 | 3.81 |
| 혈장 샘플 #769 | 18.4 |
| | |
| | |
| 종양 샘플 #768 | 142 |
| 종양 샘플 #769 | 282 |
| | |
| 교정 곡선 | |
| 범위 | 1.95-2000Nm |
| R^2 | 0.9957 |
| 회귀 | 2차 |
| 가중치 | $1/x^2$ |

그러나, 예상치 못하게 103은 종양 내에서 추적되어 그의 활성을 가능하게 설명하는 것으로 나타났다(상기 차트 참조). SARD는 종양에서 선택적으로 추적된다: NSG 마우스에 환자-유래 전립선암 이종이식물을 이식하였다. 동물을 14일 동안 처리하고 나서, 종양 용적을 1주 2회로 측정하였다. 동물을 희생시키고, 혈청 및 종양으로부터 103을 추출하고 나서, LC-MS/MS 방법을 이용하여 측정하였다.

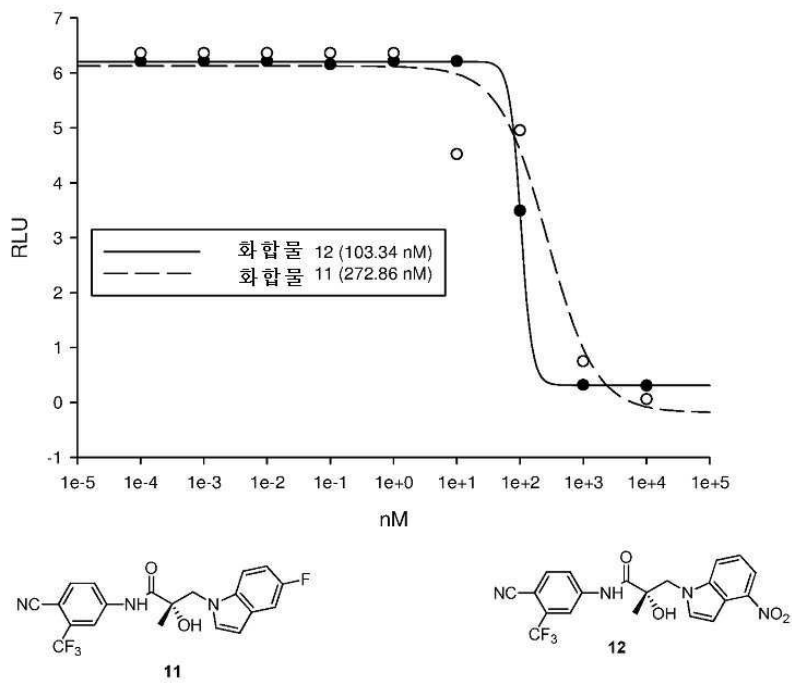
103은 혈장 중에서보다 거의 10배 더 많은 종양 추적으로 종양에서 선택적으로 추적된다. (도 31). 103은 종양 이종이식물에서 약한 활성을 갖지만, 36은 종양 성장의 현저한 저해를 보여주었다.

도면

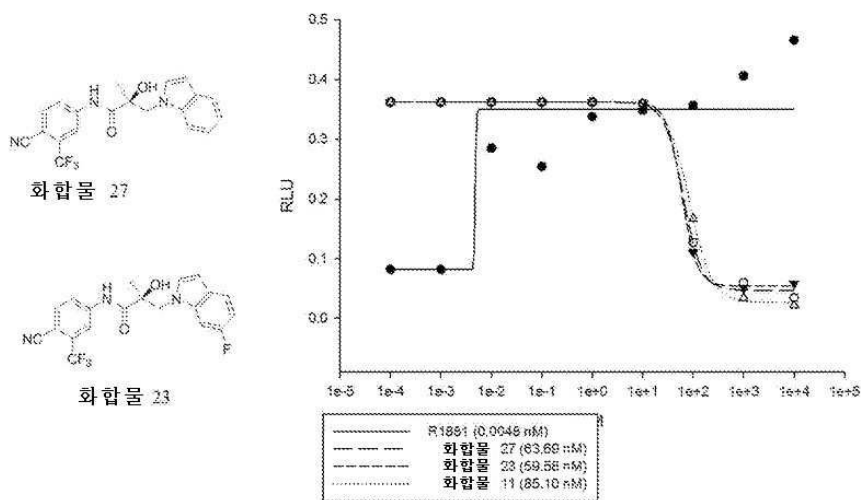
도면1a



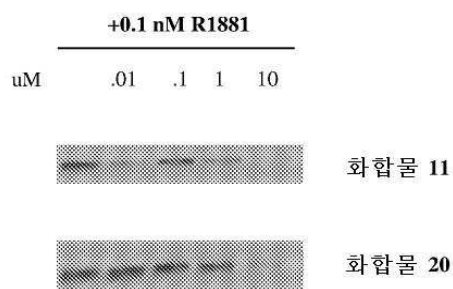
도면1b



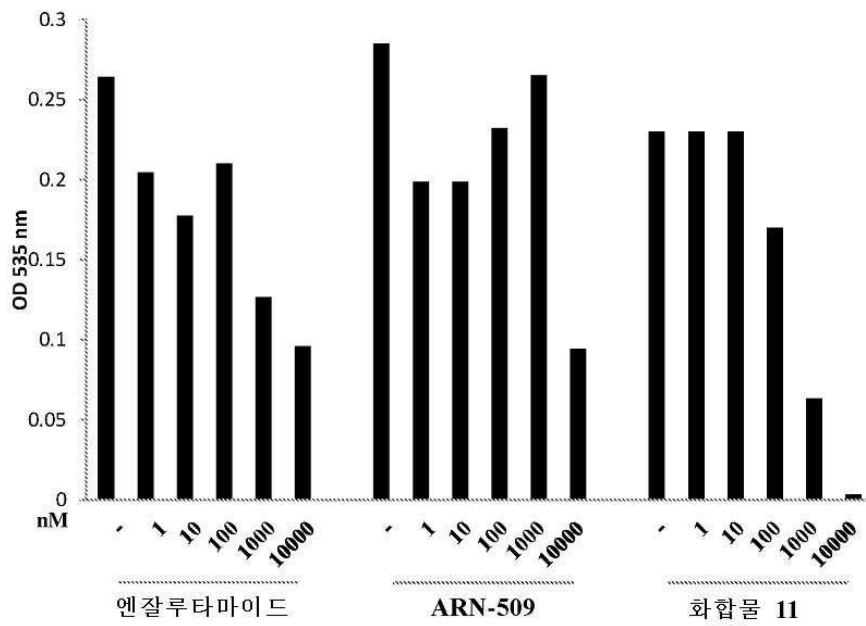
도면1c



도면2a

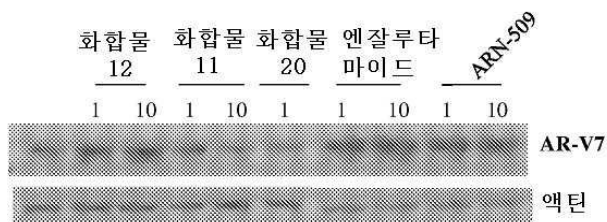


도면2b



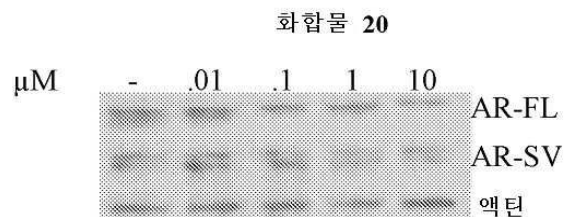
도면3

AR-V7 분해 (PC3-AR-V7 세포)

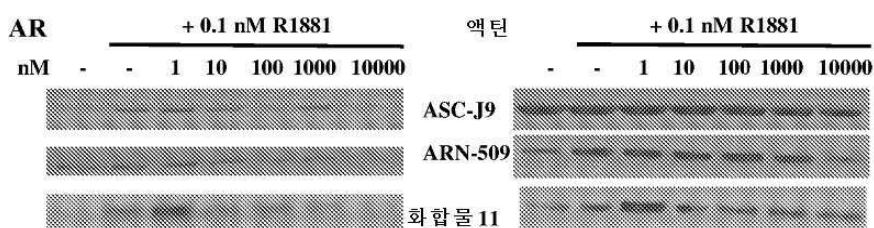


도면4

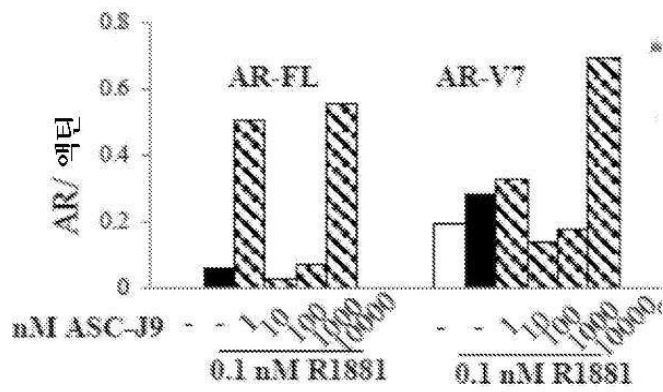
22RV-1 웨스턴



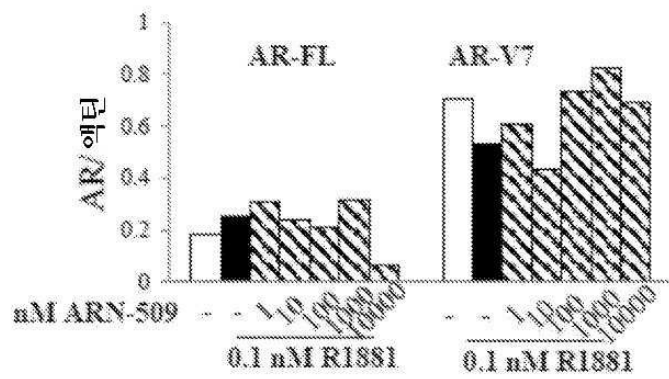
도면5



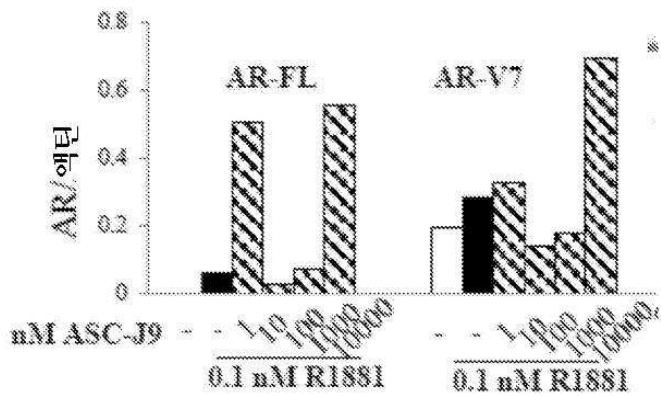
도면6a



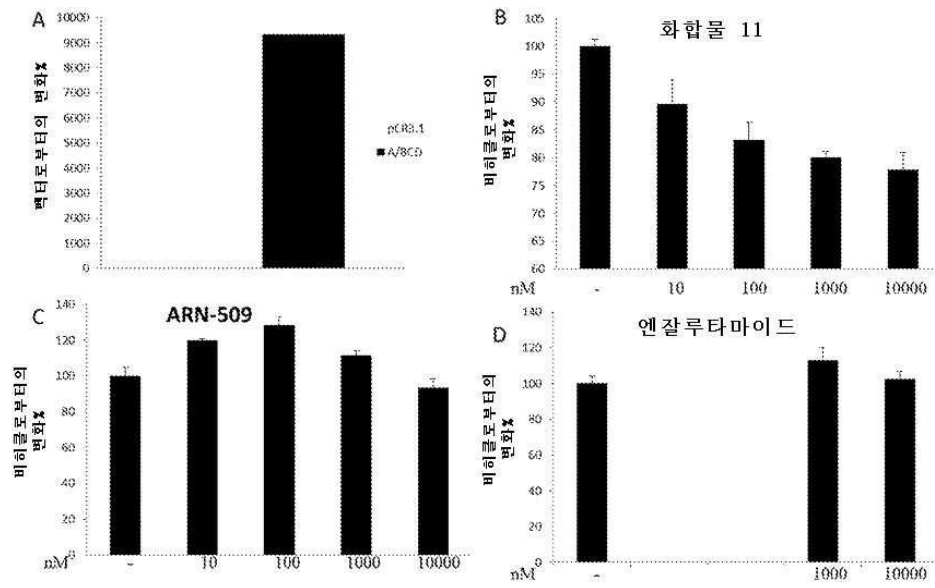
도면6b



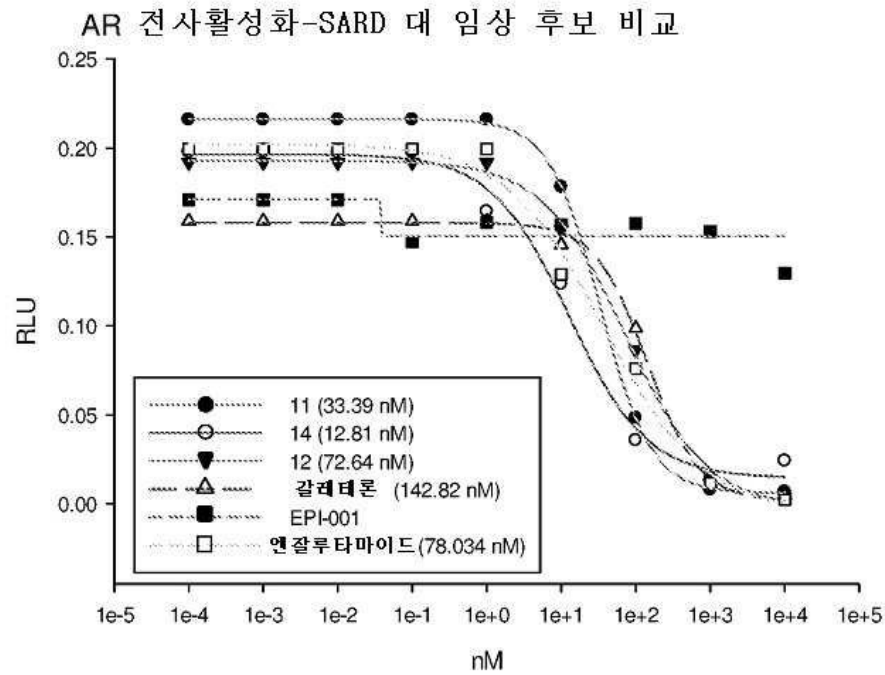
도면6c



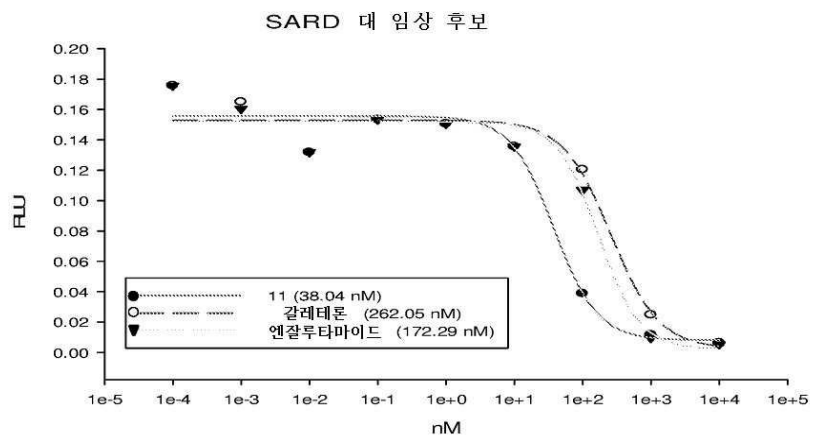
도면7



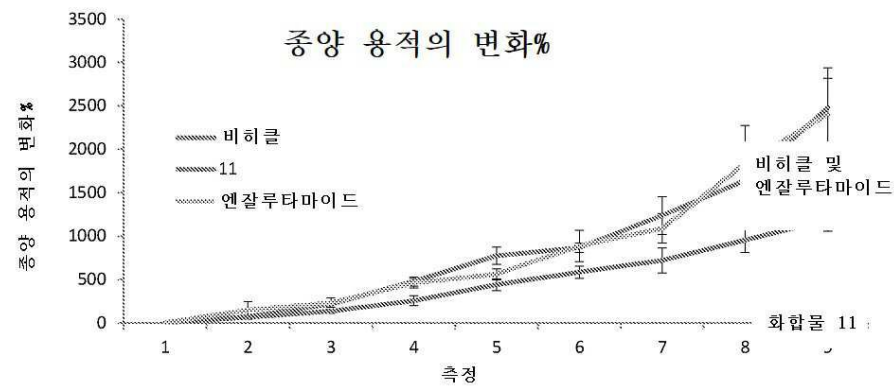
도면8a



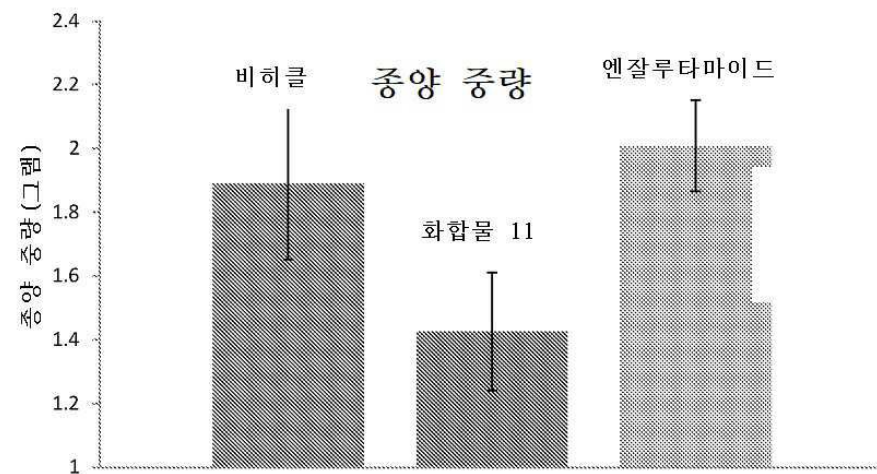
도면8b



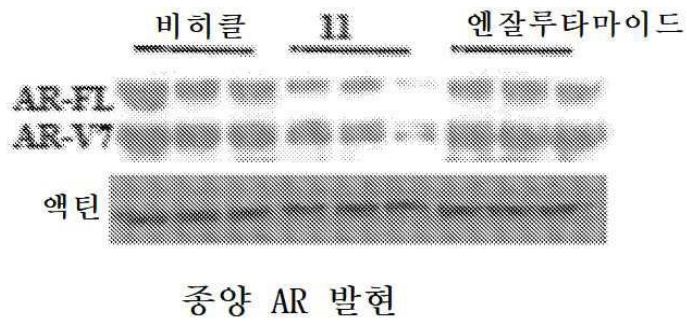
도면9a



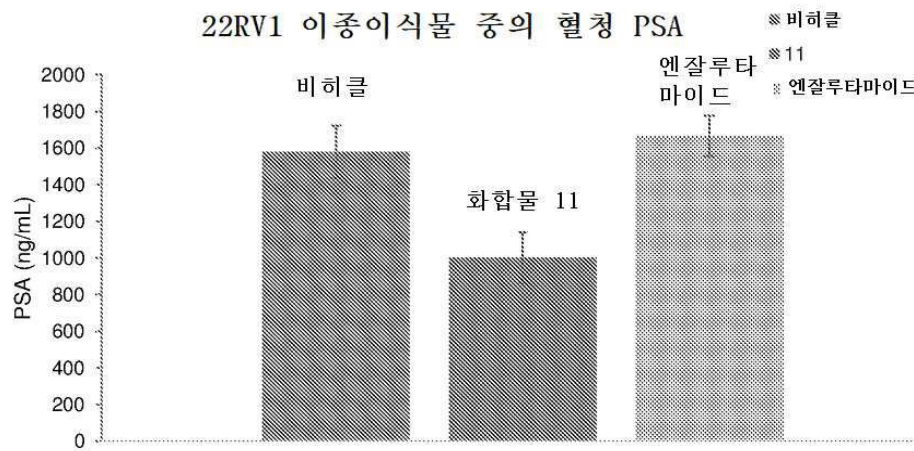
도면9b



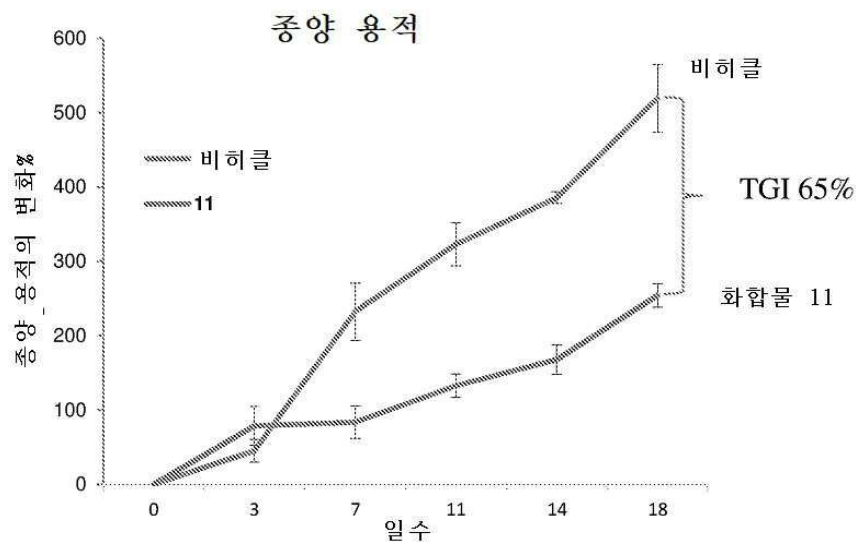
도면9c



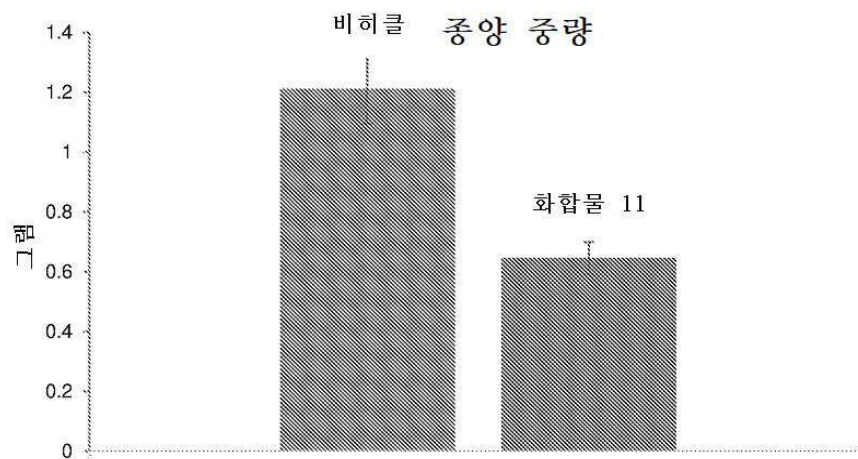
도면9d



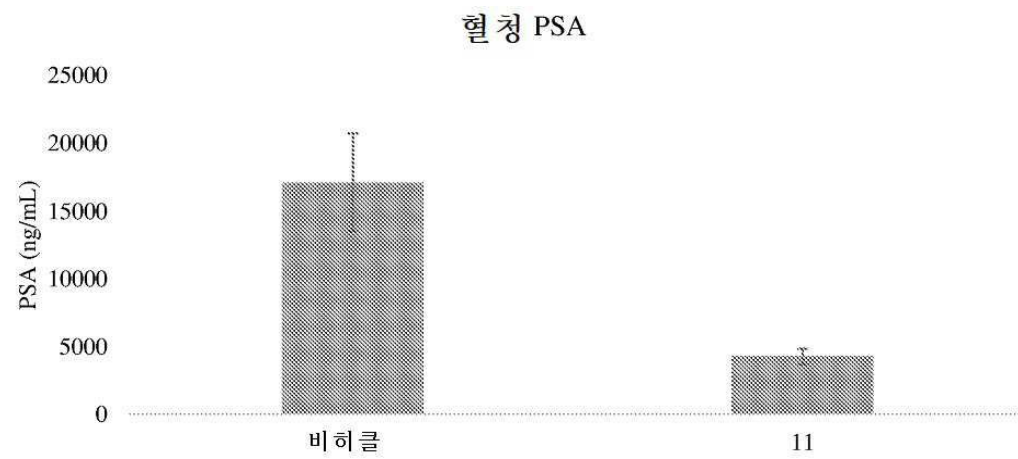
도면10a



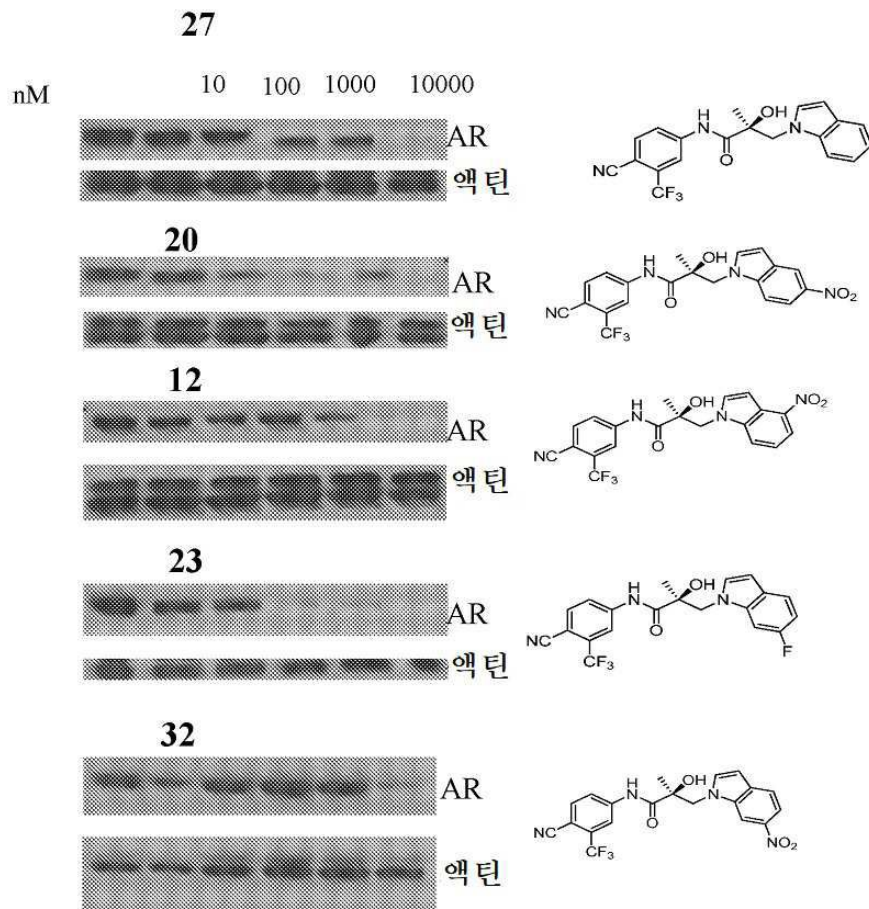
도면10b



도면10c

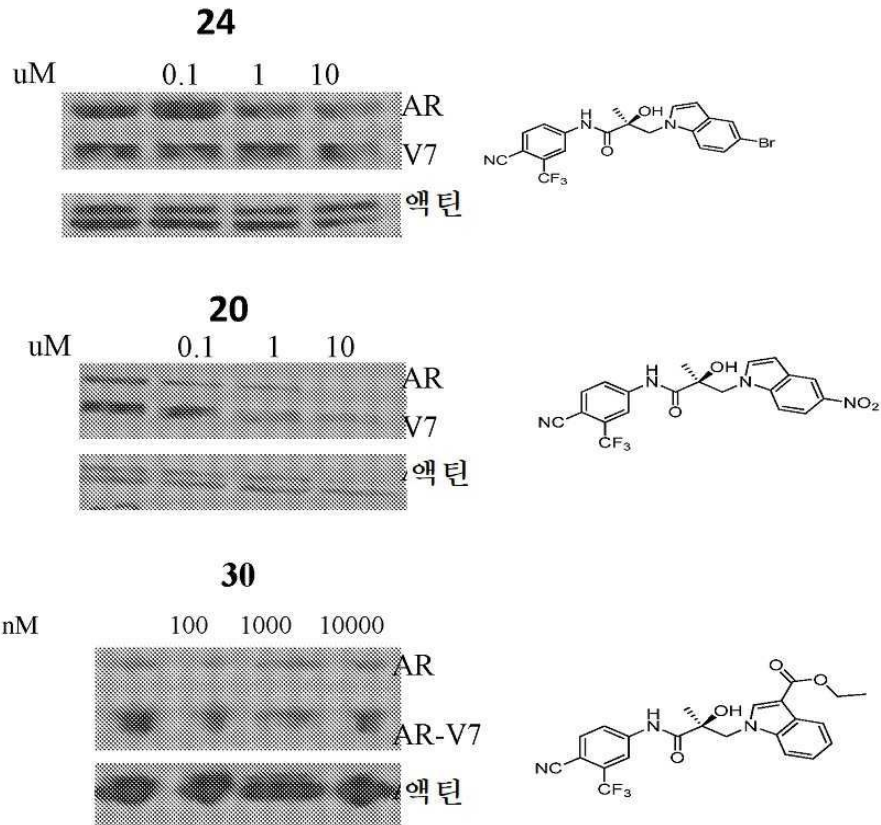


도면11



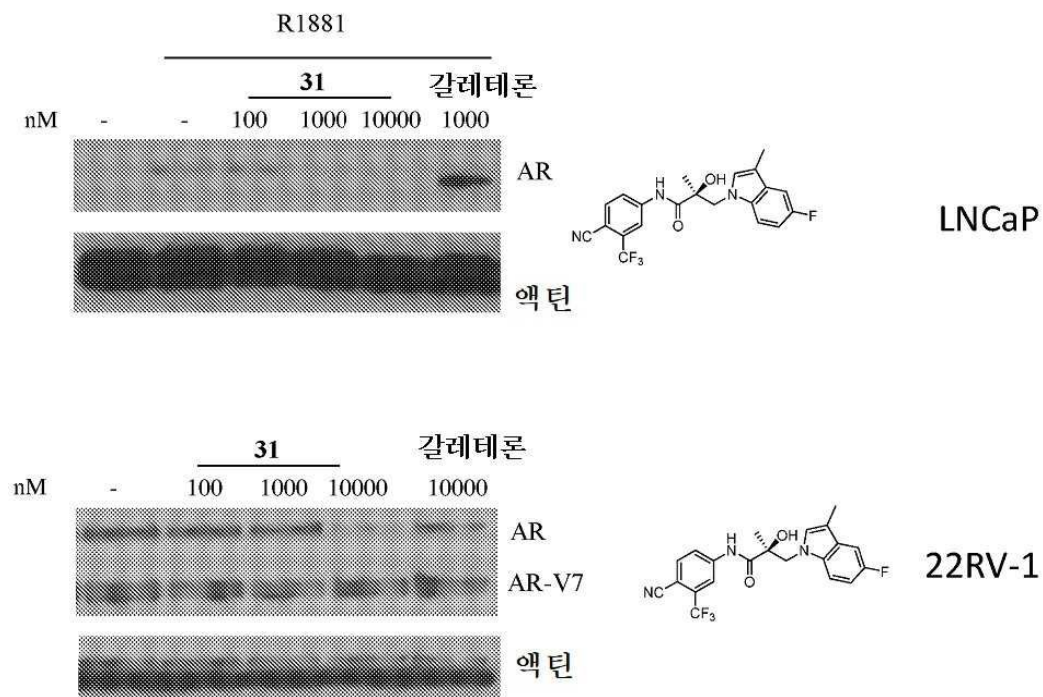
모든 이들 데이터를 LNCaP 세포에서 생성하였다

도면12

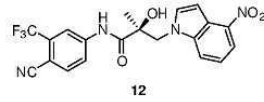
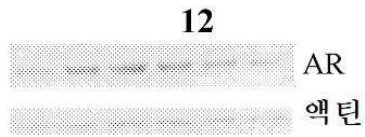
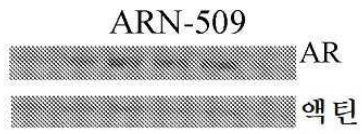


모든 이들 데이터를 22RV-1 세포에서 생성하였다

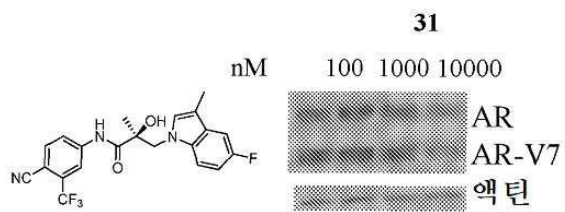
도면13



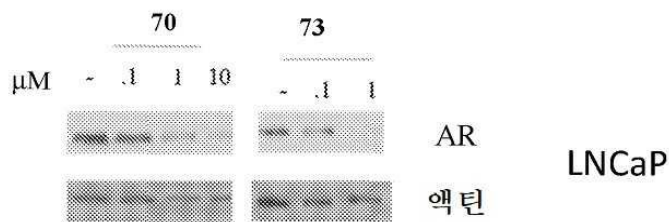
도면14



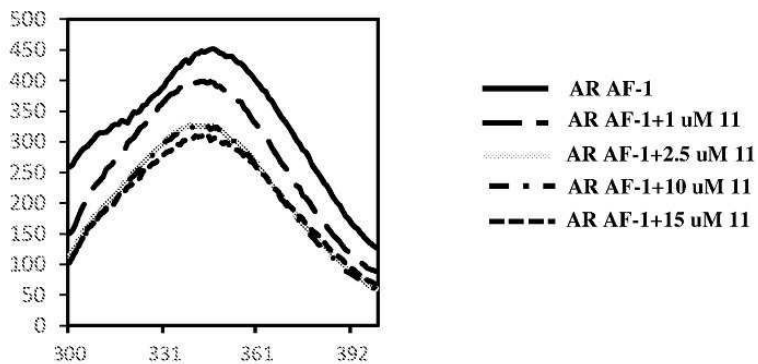
도면15



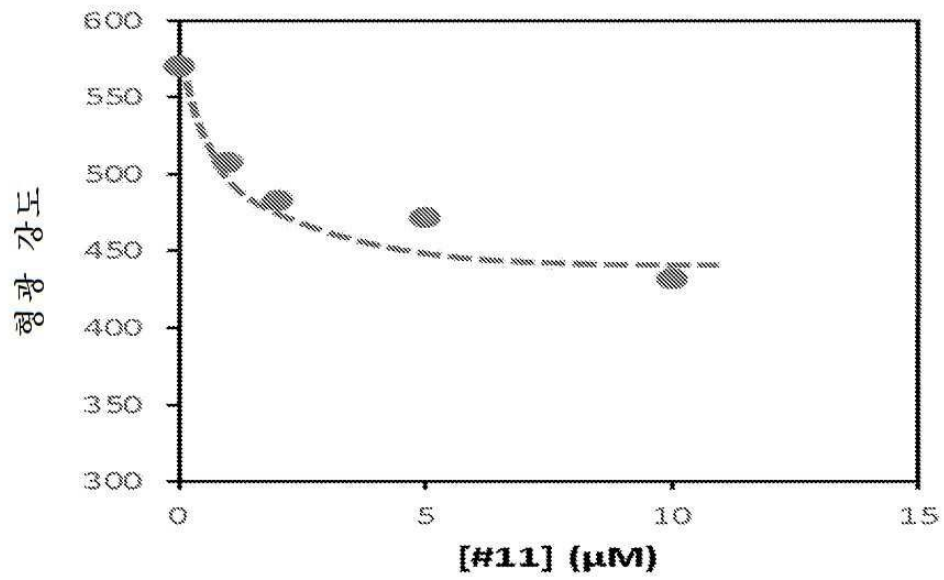
도면16



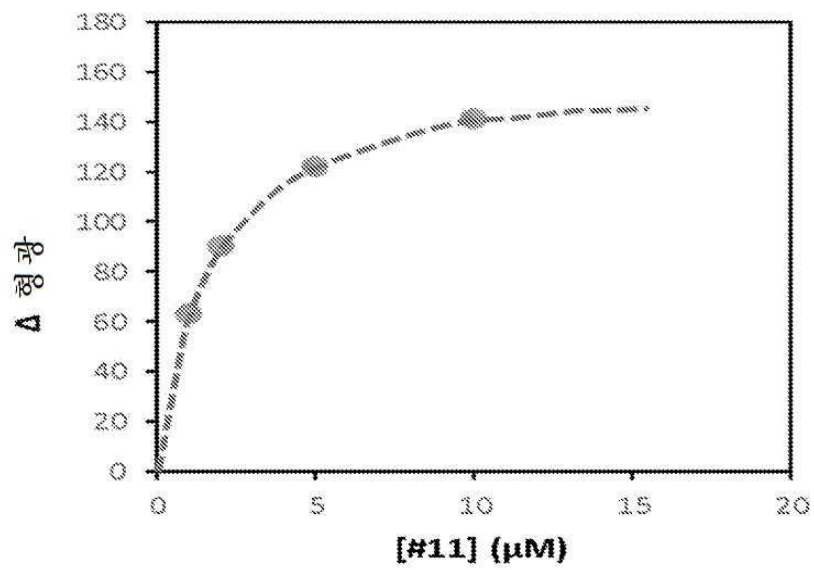
도면17a



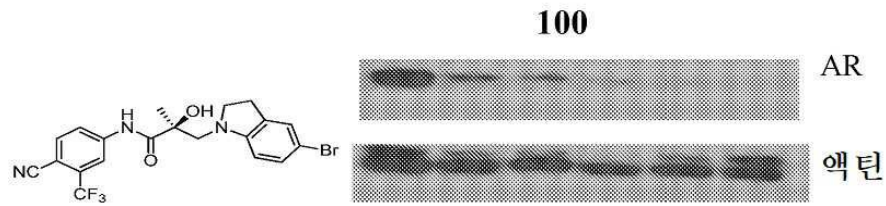
도면17b



도면17c



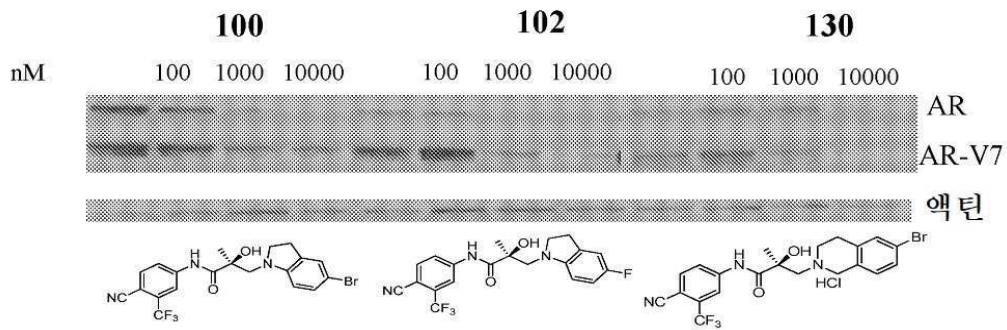
도면18



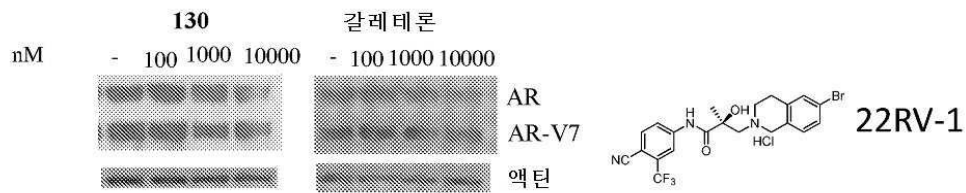
ARN-509



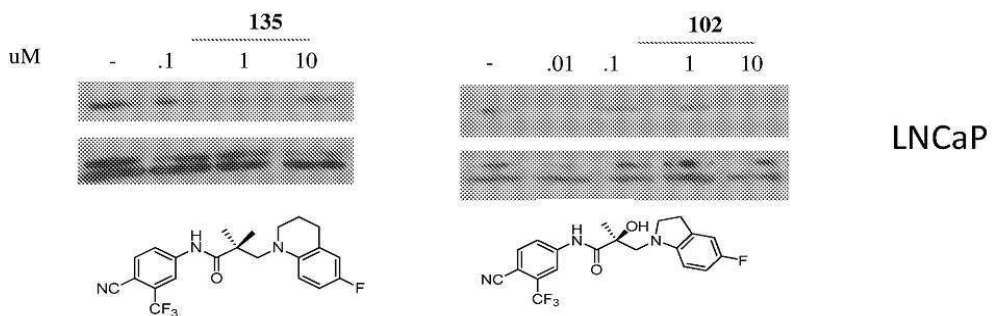
도면19



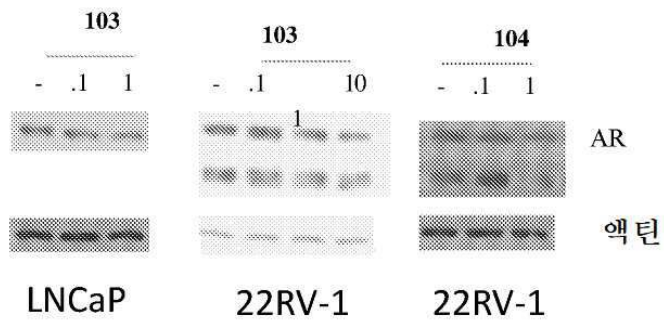
도면20



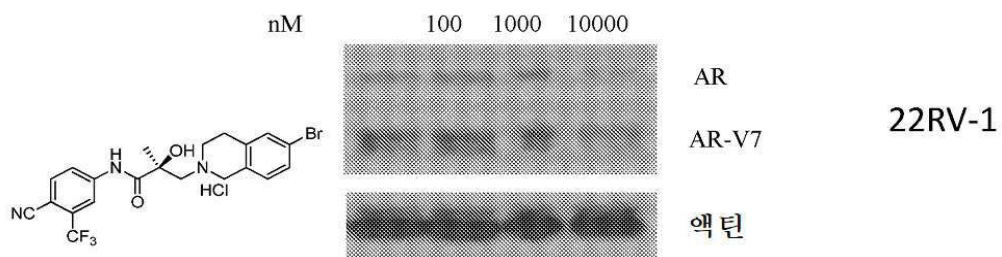
도면21



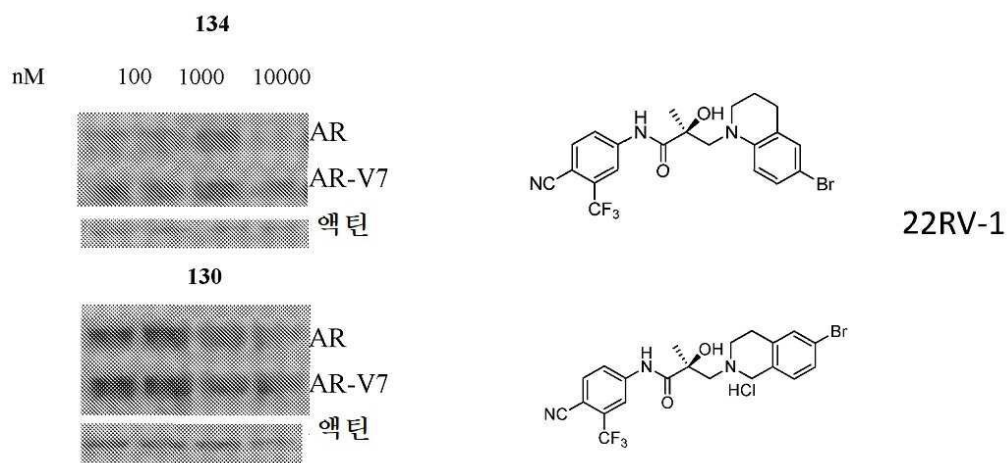
도면22



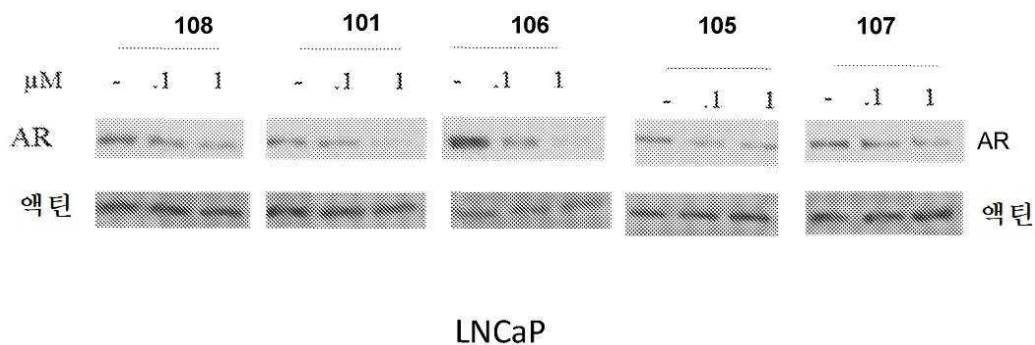
도면23



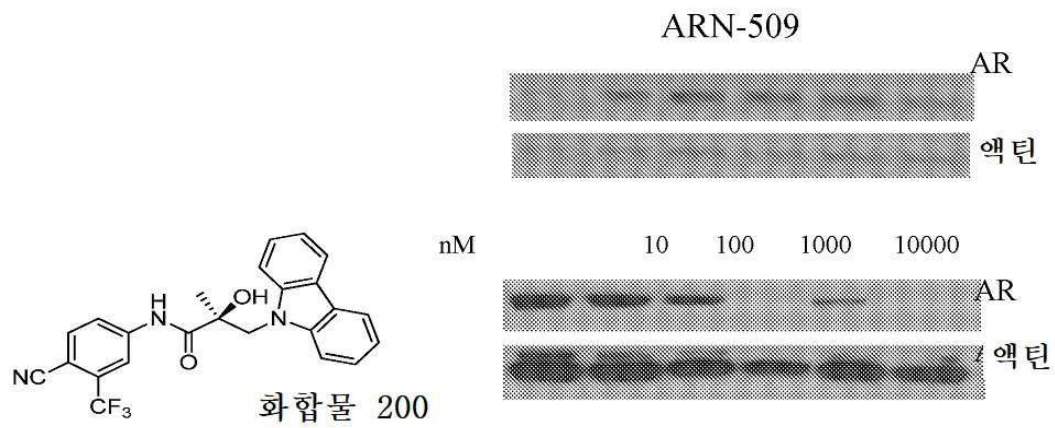
도면24



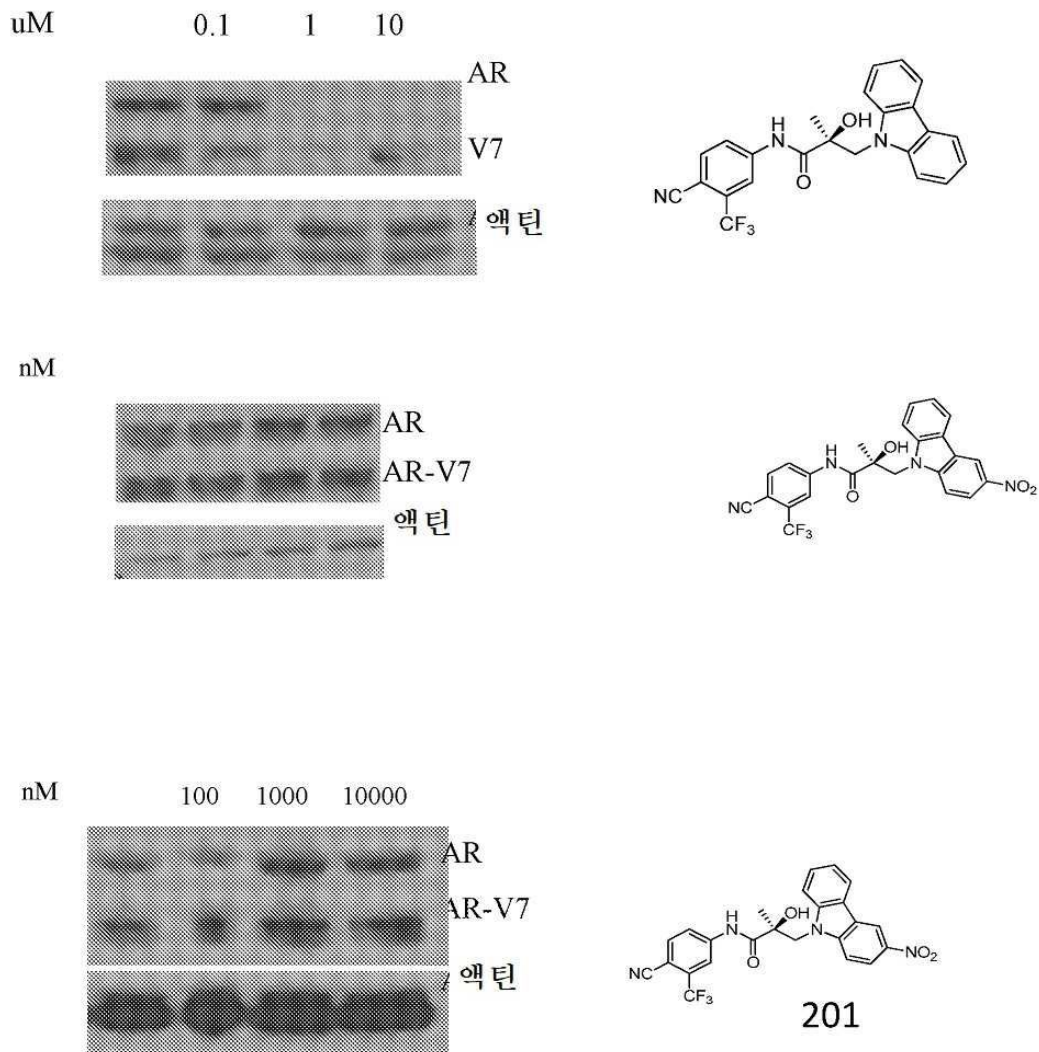
도면25



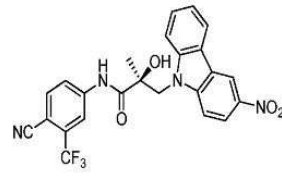
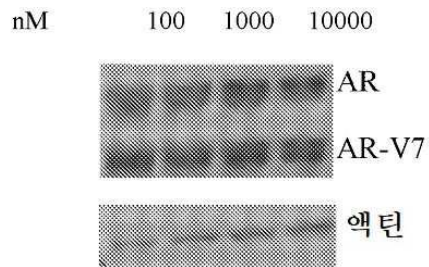
도면26



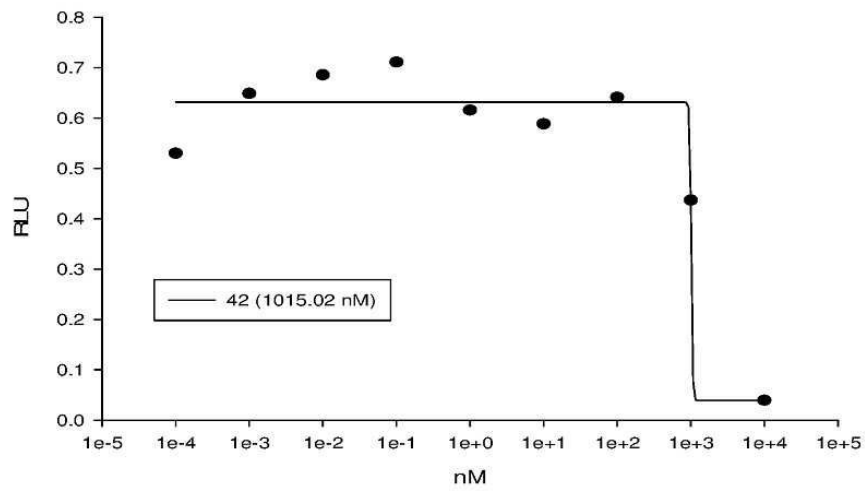
도면27



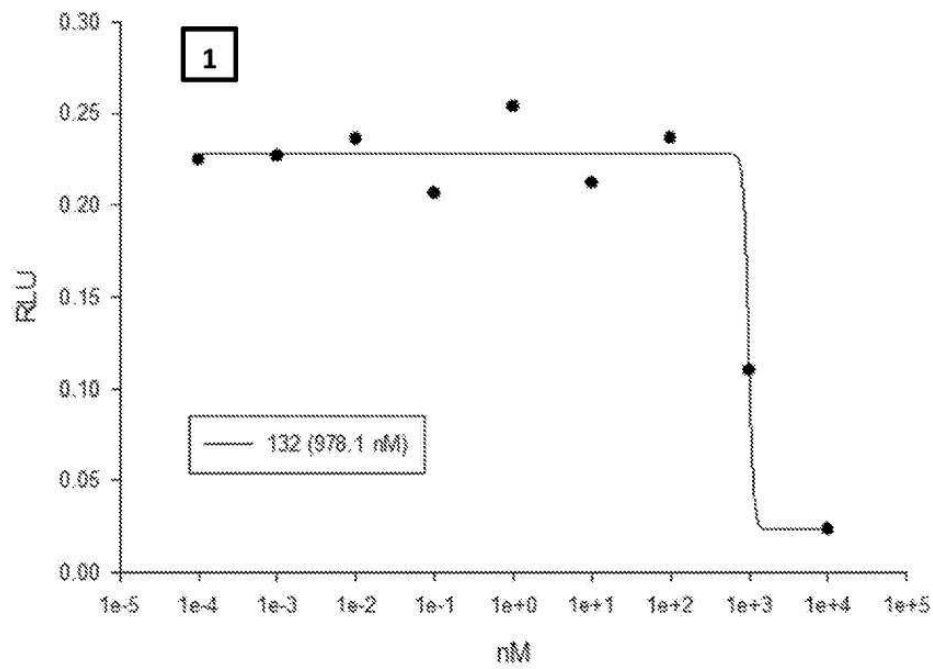
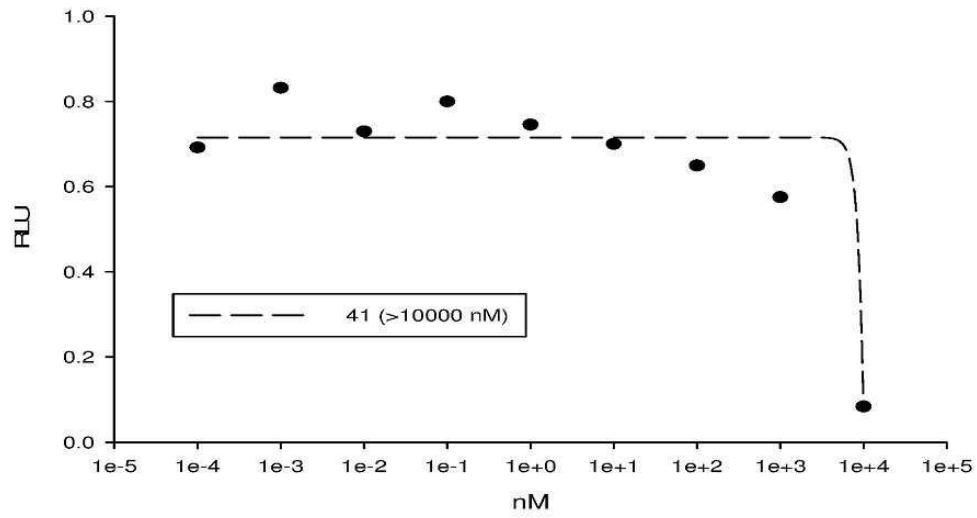
도면28



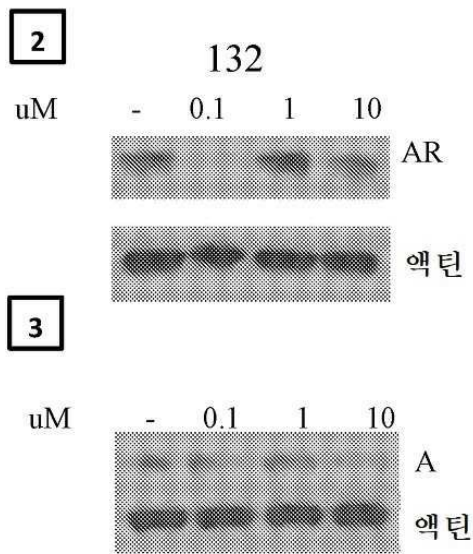
도면29a



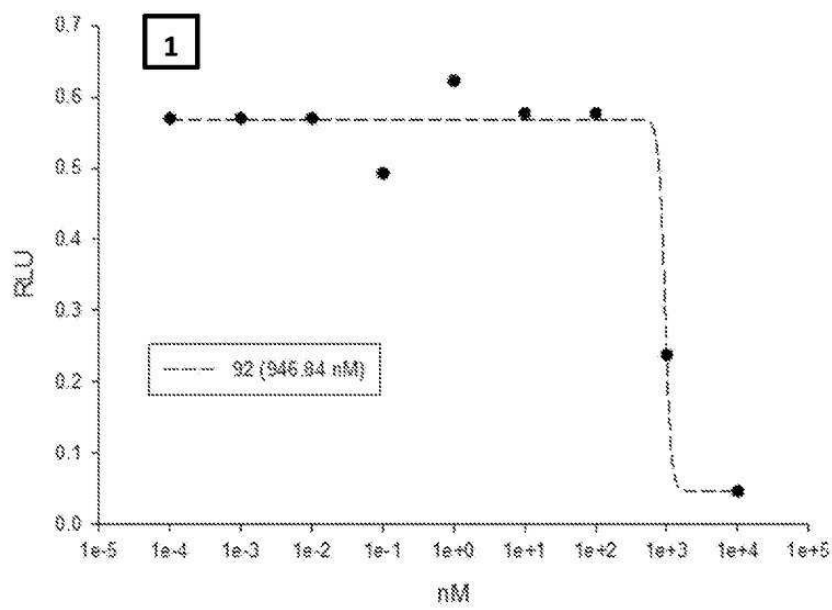
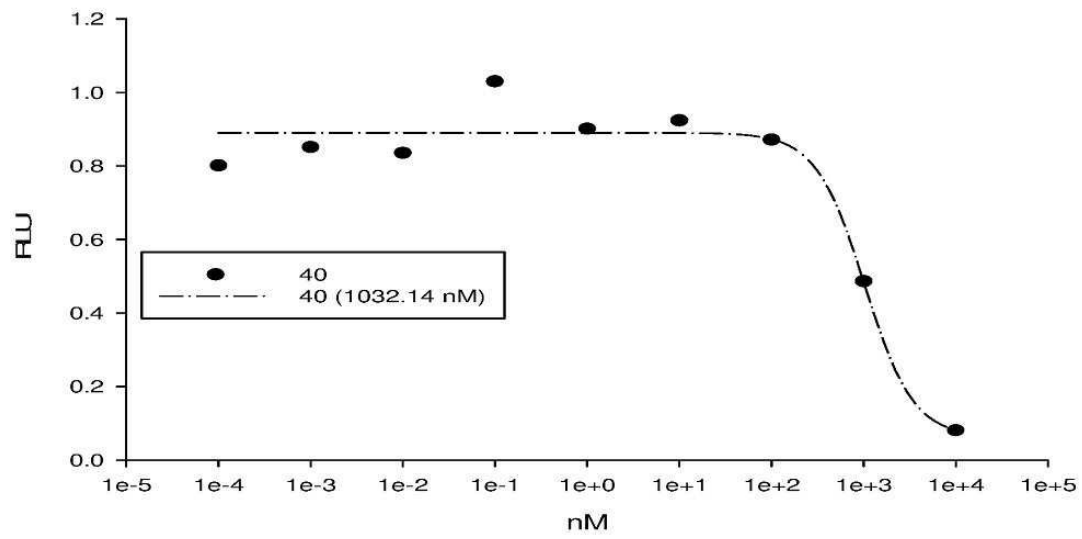
도면29b



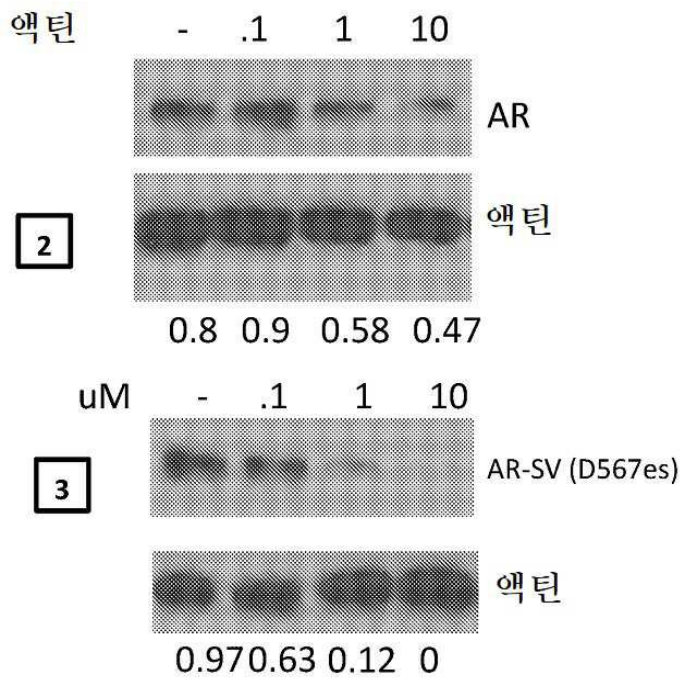
도면29c



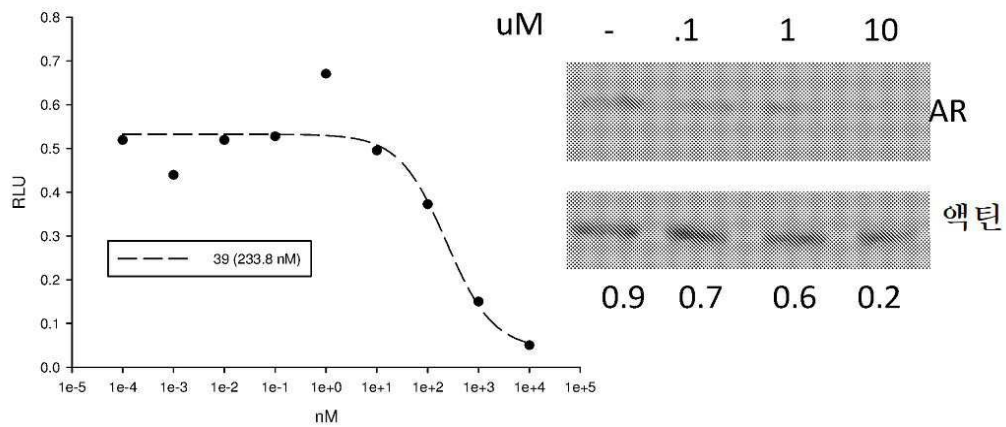
도면29d



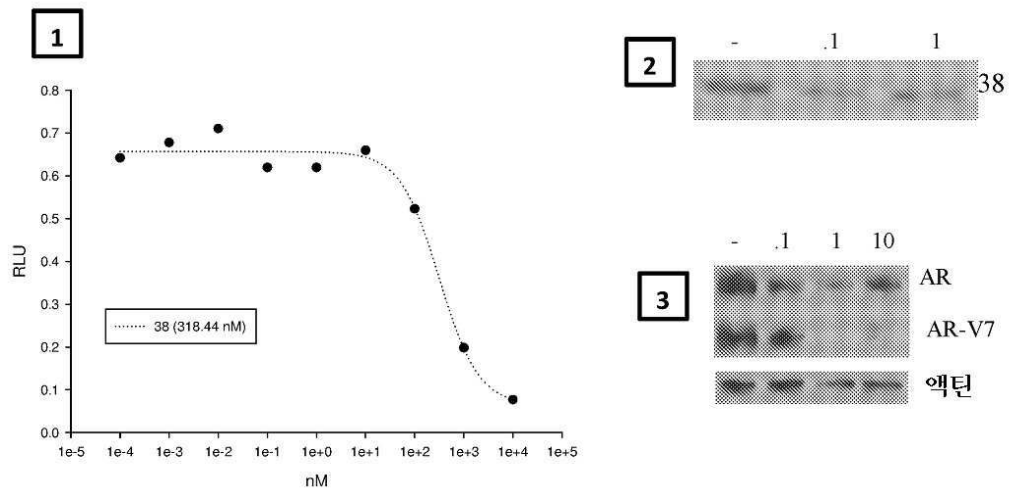
도면29e



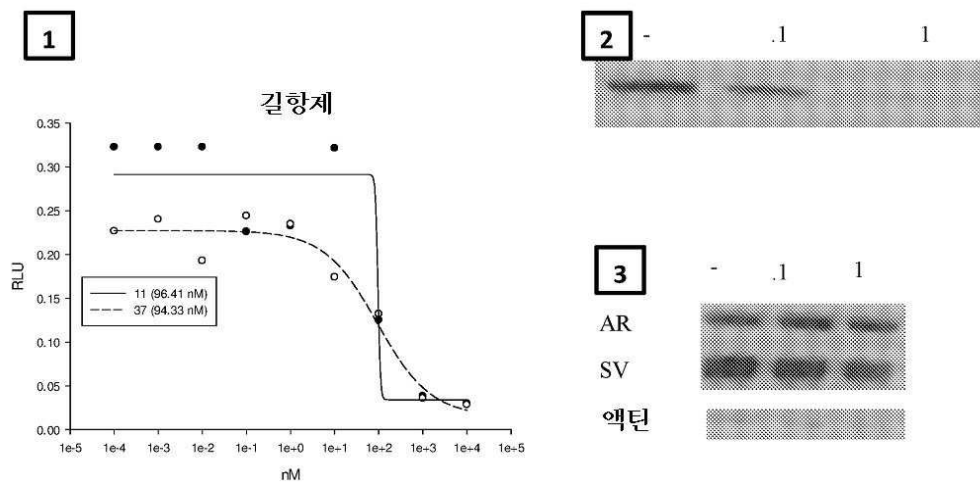
도면29f



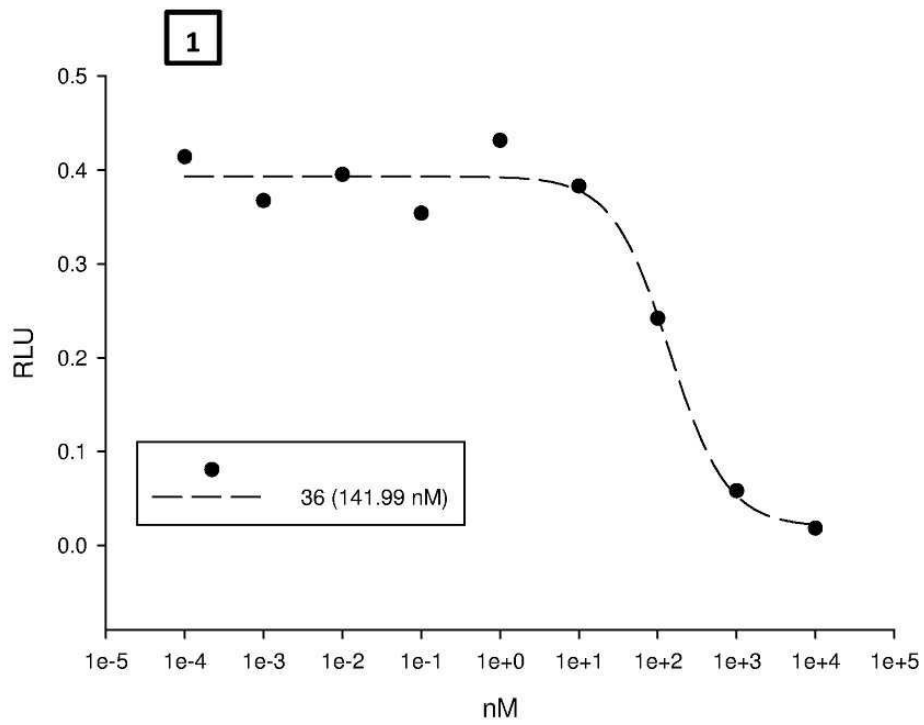
도면29g



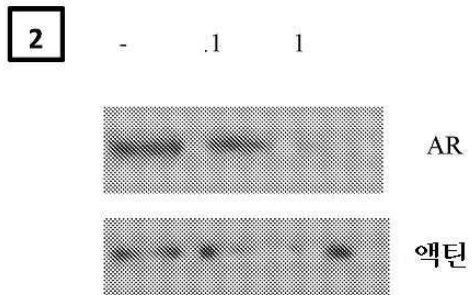
도면29h



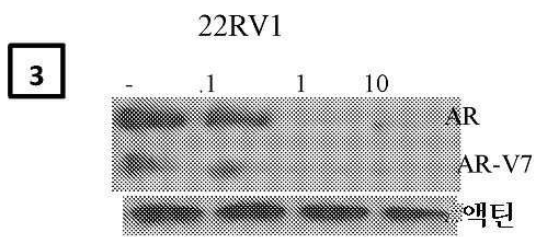
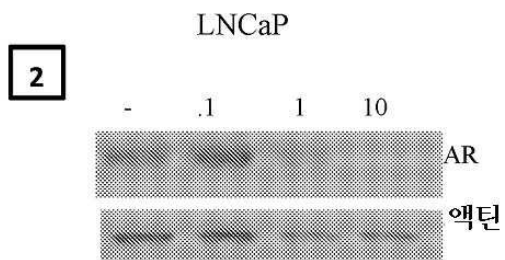
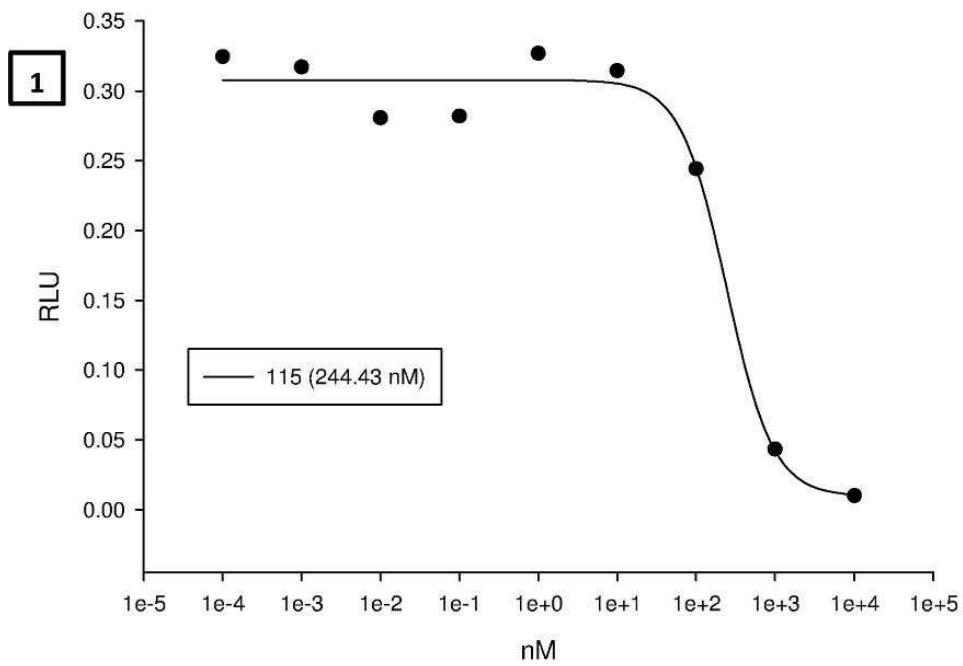
도면29i



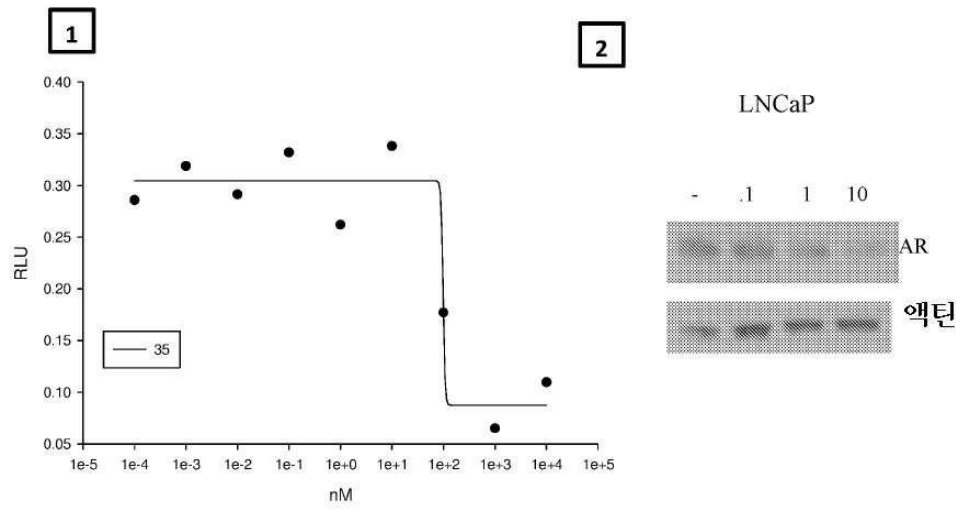
LNCaP



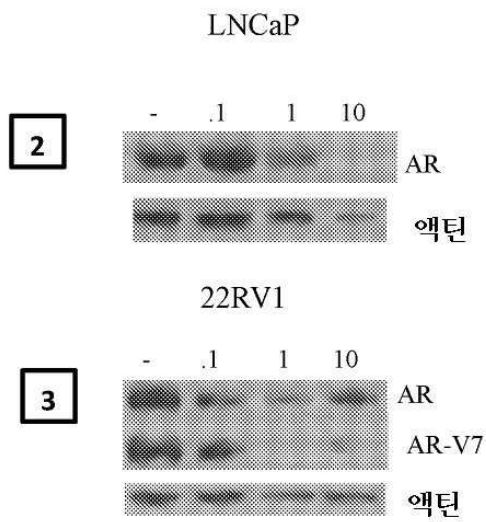
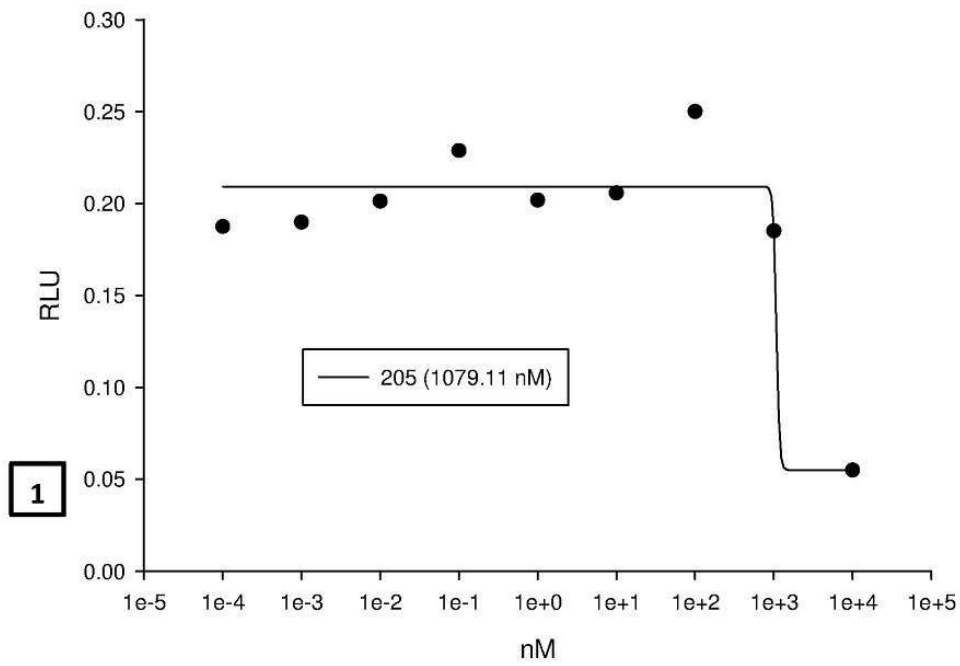
도면29j



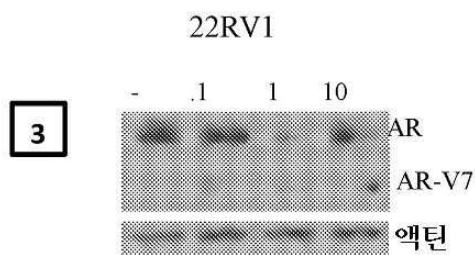
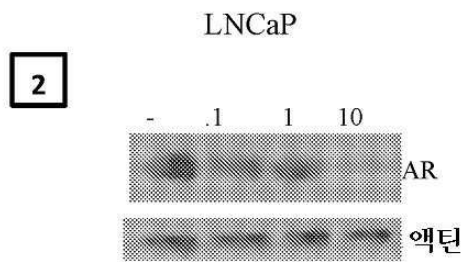
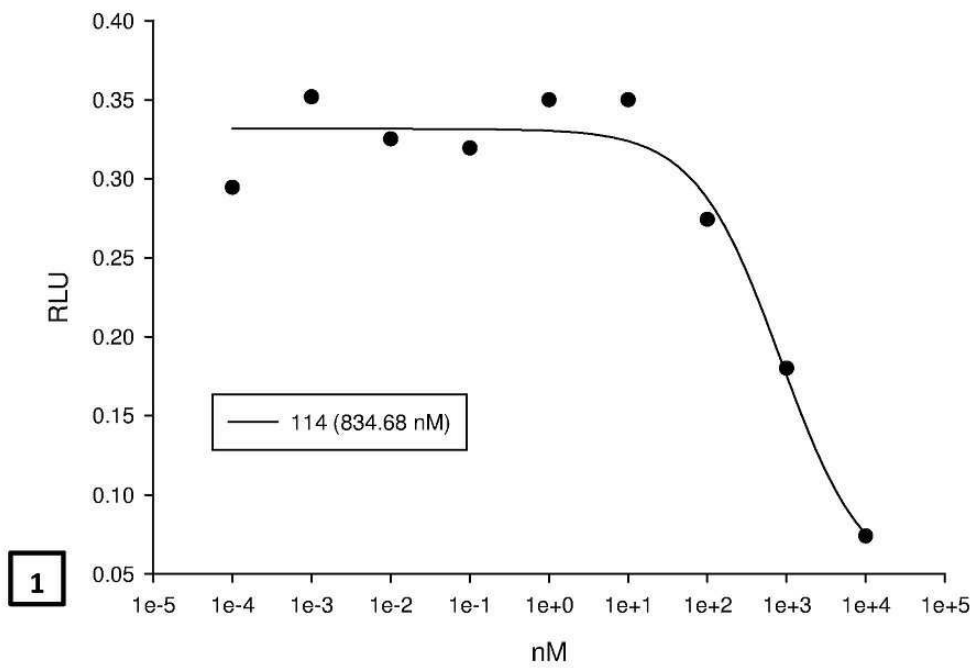
도면29k



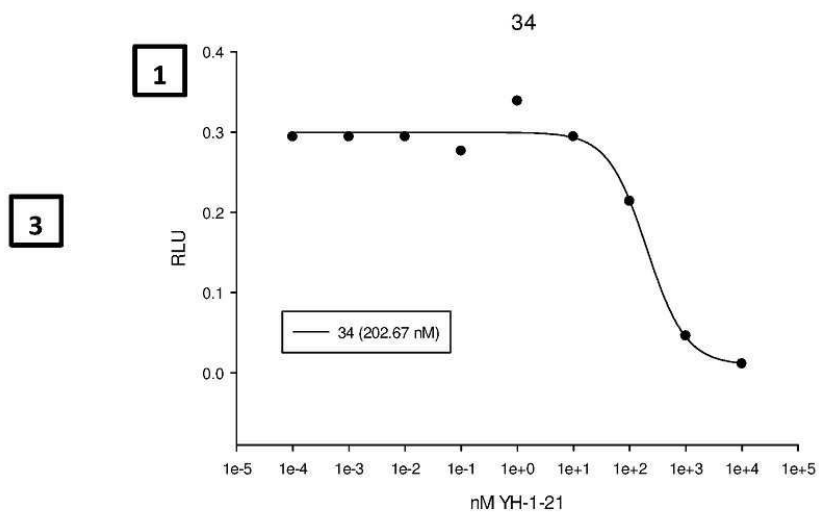
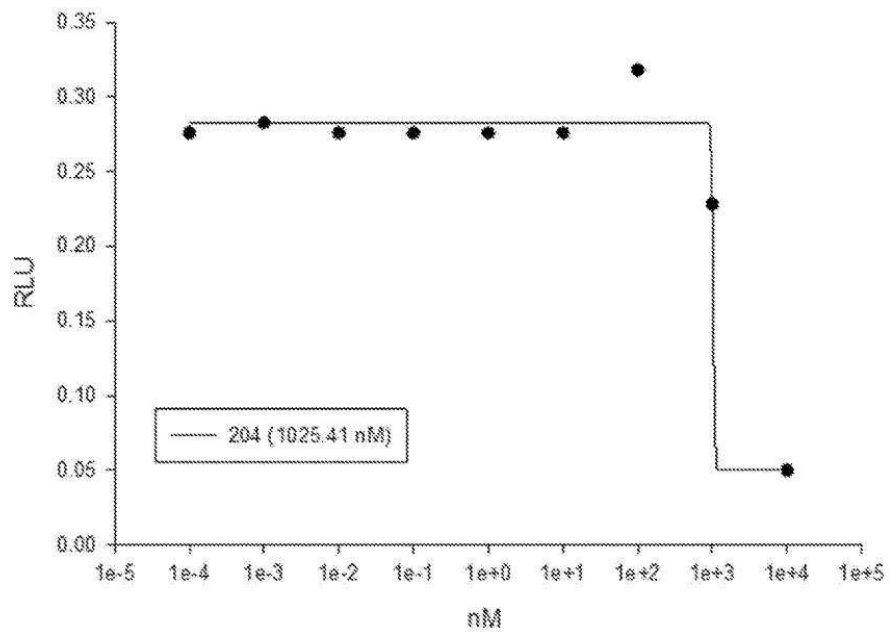
도면291



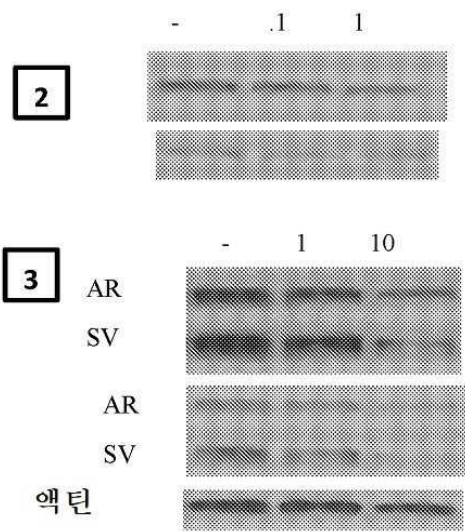
도면29m



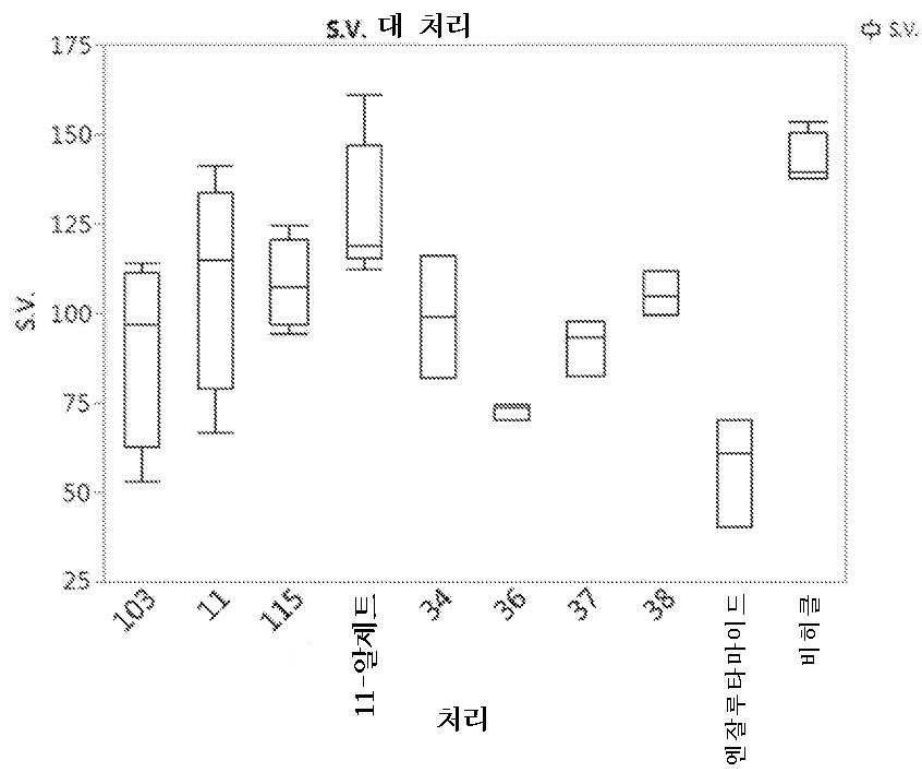
도면29n



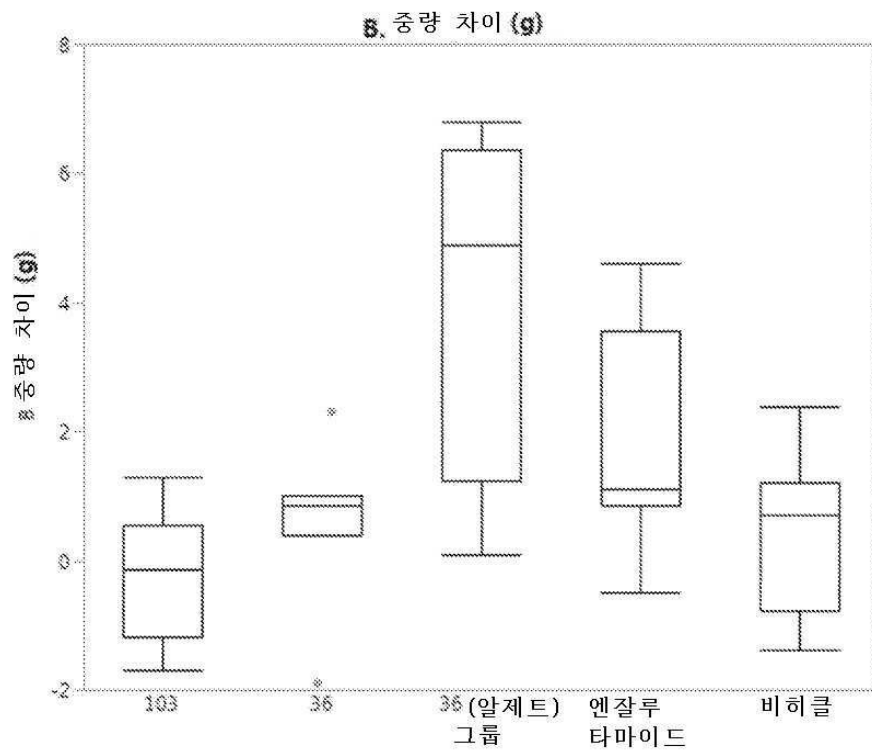
도면29o



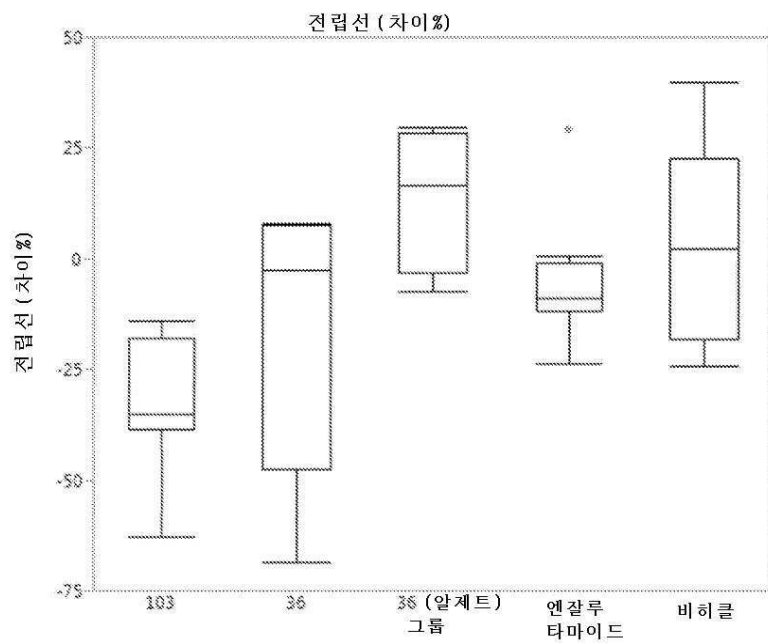
도면30a



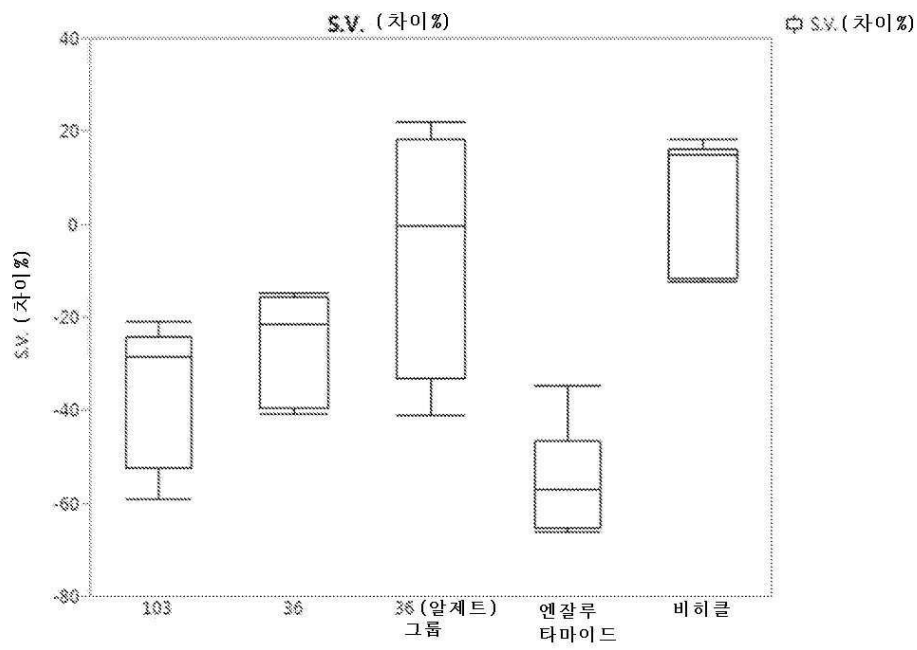
도면30b



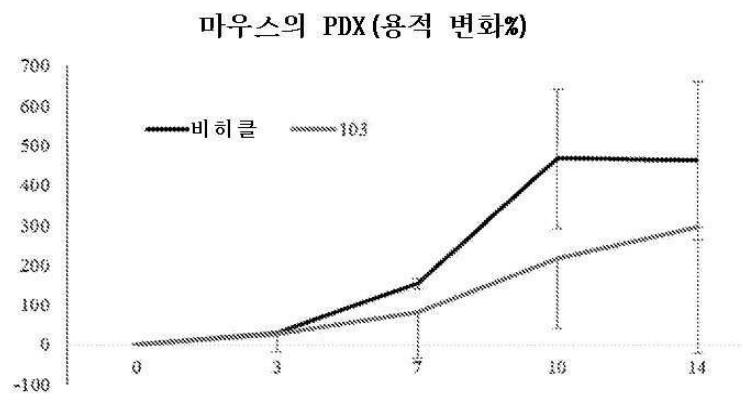
도면30c



도면30d



도면31



도면32

