



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월08일

(11) 등록번호 10-2727636

(24) 등록일자 2024년11월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 215/68 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07C 215/30 (2006.01) *C07C 215/60* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 215/68 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7010470
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월13일
 심사청구일자 2021년09월03일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월10일
- (65) 공개번호 10-2020-0051777
- (43) 공개일자 2020년05월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2018/052594
- (87) 국제공개번호 WO 2019/053426
 국제공개일자 2019년03월21일
- (30) 우선권주장
 1714734.9 2017년09월13일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2009502733 A*
 JP57169450 A*
 US04863959 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 아트로기 에이비
 스웨덴, 171 65 솔나, 톰테보다배겐 6
- (72) 발명자
 펠크만, 벤자민
 스웨덴, 스톡홀름 에스이-113 52, 도벤스가탄 85
 뱅트손, 토레
 스웨덴, 벡스홀름 185 94, 가돌리니트바겐 10.
- (74) 대리인
 특허법인이지

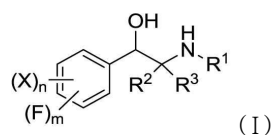
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이진홍

(54) 발명의 명칭 플루오로페닐 베타-히드록시에틸아민 및 과혈당증의 치료에서의 이의 용도

(57) 요약

본 명세서에는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



(식 중, n, m, X, R¹, R² 및 R³은 상기 설명에 제공된 바와 같은 의미를 가짐).

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

C07C 215/30 (2013.01)

C07C 215/60 (2013.01)

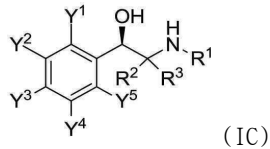
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 IC의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물이며:



여기서:

식 중, Y^1 , Y^4 , Y^5 는 각각 H를 나타내고;

Y^2 및 Y^3 중 하나는 F를 나타내고, 다른 하나는 H를 나타내고;

R^1 은 C_{4-5} 알킬을 나타내고; 및

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H를 나타내고,

상기 알킬기는 직쇄, 분지쇄, 및/또는 사이클릭 또는 부분 사이클릭일 수 있고, 및

상기 화합물은 적어도 90%의 거울상이성질체 과잉(e.e.)으로 존재하고,

상기 사용은 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP)의 유의한 방출이 없는 것인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 사용하기 위한 약제학적 조성물로,

상기 화학식 IC의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

(*R*)-2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올;

(*R*)-2-(부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올;

(*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올;

(*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올;

(*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올;

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올; 및

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올,

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료는 선택적으로 중증 인슐린 저항성(SIR)을 나타내는 환자를 특징으로 하는, 제2형 당뇨병인, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 중증 인슐린 저항성(SIR)을

나타내는 환자이거나 이러한 환자를 특징으로 하는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 랩슨-멘덴할 증후군(Rabson-Mendenhall syndrome), 도노휴 증후군(Donohue's syndrome)(레프리코니즘(leprechaunism)), A형 및 B형 인슐린 저항성 증후군, HAIR-AN(안드로겐과잉증(hyperandrogenism), 인슐린 저항성, 및 흑색 가시세포증(acanthosis nigricans)) 증후군, 말단거대증 및 지방이상증(lipodystrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

키트 부분(kit-of-part)으로서,

(a) 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화합물, 및 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 및

(b) 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제

를 포함하고, 여기서, 구성성분 (a) 및 (b)는 각각, 다른 것과 함께 투여되기에 적합한 형태로 제공되는, 키트 부분.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물과 조성물 및 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애, 예컨대, 제2형 당뇨병 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 β_2 -아드레날린작용성 수용체의 활성화를 통해서 병태, 예컨대, 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 신규 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 중요하게는, 이러한 화합물은, 상당한 cAMP 방출을 통해서 이의 효과를 발휘하지 않기 때문에 유리한 부작용 프로파일을 갖는다고 생각된다.

배경기술

[0002] 본 명세서에 명백하게 사전 공개된 문헌의 열거 또는 논의는 반드시 해당 문헌이 최신 기술의 일부이거나 일반 지식이라고 인정하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0003] 과혈당증 또는 고혈당은 혈장에서 과도한 양의 글루코스가 순환하는 병태이다. 치료하지 않으면, 과혈당증은 심각한 문제가 되어 케톤산증과 같은 생명을 위협하는 병태로 발전할 수 있다. 예를 들어, 만성 과혈당증은 심장 손상을 유발할 수 있으며, 관상 동맥 심장 질환이 없거나 심부전 병력이 없는 대상체에서 심장 마비 및 사망과 밀접한 관련이 있다. 당뇨병 및 중증 인슐린 저항성(severe insulin resistance)을 비롯한 과혈당증의 다양한 원인이 있다.

[0004] 중증 인슐린 저항성(SIR)은 환자가 인슐린에 대해서 매우 낮은 수준의(또는 극단적인 경우, 유의하지 않은) 반응을 경험하는 병태이다. 랍슨-멘덴홀 증후군(Rabson-Mendenhall syndrome), 도노휴 증후군(Donohue's syndrome)(레프리코니즘(leprechaunism)), A형 및 B형 인슐린 저항성 증후군, HAIR-AN(안드로겐과잉증(hyperandrogenism), 인슐린 저항성, 및 흑색 가시세포증(acanthosis nigricans)) 증후군, 말단거대증 및 지방 이상증(lipodystrophy)을 비롯한, SIR을 특징으로 하는 몇몇 증후군이 존재한다. 이러한 병태 대부분은 인슐린 수용체 유전자의 돌연변이와 같은 유전적 원인을 갖는다. 도노휴 증후군, 랍슨-멘덴홀 증후군 및 A형 인슐린 저항성 증후군에 대한 유병률은 100,000명당 약 50 내지 1의 보고 사례로 다양하다고 보고되어 있다. 그러나, 일부 질환은 심각하고, 극히 희귀하기 때문에, 많은 환자들이 특히 저개발국가에서 이들이 사망하기 전에 진단받지 못할 가능성이 있다. 따라서, 이러한 증후군을 갖는 환자의 정확한 수는 평가하기가 어렵다.

[0005] SIR 환자에서 과혈당증 치료에 대한 현재 표준은 메트포르민 또는 인슐린 보충제와 같은 인슐린 수용체 민감성에 영향을 미치는 약물이 보충된 조절 식이이다. 그러나, 특히 인슐린 수용체 유전자의 돌연변이에 의해 야기된 장애의 경우, 이러한 치료는 충분히 효과적이지 않으며 궁극적으로 실패로 판명된다.

[0006] 당뇨병은 제1형(또는 인슐린-의존성 당뇨병) 및 제2형(인슐린 비의존성 당뇨병)의 2가지의 별개의 질병으로 구성되며, 이들 둘 다 글루코스 항상성의 기능 이상을 포함한다. 제2형 당뇨병은 전세계 4억 명 이상에게 영향을 미치며, 그 수가 급격히 증가하고 있다. 제2형 당뇨병의 합병증은 심각한 심혈관 문제, 신부전, 말초 신경병증, 실명 및 질환의 말기 단계에서, 심지어는 사지의 상실 및 궁극적으로 사망을 포함한다. 제2형 당뇨병은 골격근 및 지방 조직에서의 인슐린 저항성을 특징으로 하며, 현재 확실한 치료법은 존재하지 않는다. 현재 사용되는 대부분의 치료법은 기능이상 인슐린 신호전달을 치료하거나 또는 간으로부터의 글루코스 생산을 저해하는 데 중점을 두고 있지만, 이러한 치료법 중 다수는 몇몇 단점 및 부작용을 갖는다. 따라서, 제2형 당뇨병을 치료하기 위한 신규 인슐린 비의존적 방법을 확인하는 데 큰 관심이 있다.

[0007] 제2형 당뇨병에서, 인슐린-신호전달 경로는 말초 조직, 예컨대, 지방 조직 및 골격근에서 둔화된다. 제2형 당뇨병을 치료하는 방법은 전형적으로 생활습관 변화, 뿐만 아니라 글루코스 항상성을 조절하기 위한 인슐린 주사 또는 경구 의약을 포함한다. 질병의 말기 단계에서 제2형 당뇨병을 갖는 사람은 '베타-세포 부전', 즉, 높은 혈당 수준에 반응한 인슐린 방출 무능력으로 발달한다. 질환의 말기 단계에서, 환자는 종종 당뇨병을 관리하기 위한 경구 의약과 조합하여 인슐린 주사를 필요로 한다. 또한, 가장 일반적인 약물은 인슐린 경로의 하향조절 또는 탈감작 및/또는 지방 조직, 간 및 골격근에서의 지질 혼입 축진을 비롯한 부작용을 갖는다. 따라서, 이러한 부작용을 포함하지 않는 제2형 당뇨병을 비롯한 대사 질환 치료하기 위한 신규 방법을 식별하는 데 큰 관심이 있다.

[0008] 식사 후, 혈당이 증가하면 췌장으로부터 인슐린 분비가 촉진된다. 인슐린은 혈당 수준의 정상화를 매개한다. 글루코스 대사에 대한 인슐린의 중요한 효과는 골격근 및 지방세포로의 글루코스 흡수의 촉진 및 간에서의 글리코겐 저장의 증가를 포함한다. 골격근 및 지방 세포는 식후 상태에서 인슐린-매개 된 글루코스 흡수 및 이용을 담당하여, 글루코스 대사에 매우 중요한 부위가 된다.

- [0009] 인슐린 수용체로부터의 하류의 신호전달 경로는 상세하게 이해하기 어려웠다. 간략하면, 인슐린에 의한 글루코스 흡수의 제어는 인슐린 수용체(IR), 인슐린 수용체 기질(IRS), 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)의 활성화 및 이에 따른 포스포타이로시딘 (3,4,5)-트리스포스페이트(PIP3), 라파마이신의 포유동물 표적(라파마이신의 기계론적 표적, mTOR), Akt/PKB(Akt) 및 TBC1D4 (AS160)의 자극을 포함하며, 이는 원형질막으로의 글루코스 수송체 4(GLUT4)의 전좌로 이어진다. Akt 활성화는 GLUT4 전좌에 필수적이라고 간주된다.
- [0010] 골격근은 포유동물의 체중의 주요 부분을 차지하고, 전신 글루코스의 조절에 중요한 역할을 하며, 이는 전신 글루코스 처리의 최대 85%를 담당한다는 것을 주목해야 한다. 골격근의 글루코스 흡수는 몇몇 세포내 및 세포외 신호에 의해서 조절된다. 인슐린은 가장 널리 연구된 매개자이지만, 다른 것이 또한 존재한다. 예를 들어, AMP 활성화 키나제(AMPK)는 세포에서 에너지 센서로 기능하며, 이것은 글루코스 흡수 및 지방산 산화를 증가시킬 수 있다. 골격근이 글루코스 항상성에 갖는 큰 영향으로 인해서, 추가 기전이 존재한다는 것은 타당하다. 제2형 당뇨병의 유병률 증가에 비추어, 근육 세포에서 글루코스 흡수를 증가시키는 새로운 인슐린 비의존적 기전을 찾아서 특성규명하는 것이 큰 관심의 대상이다.
- [0011] 혈당 수준은 인슐린과 카테콜아민에 의해 조절될 수 있지만, 다른 자극에 반응하여 체내에서 방출된다. 혈당 수준 상승(예를 들어, 식후)에 반응하여 인슐린이 방출되는 반면, 에피네프린 및 노르에피네프린은 운동, 감정 및 스트레스와 같은 다양한 내부 및 외부 자극에 반응하여 그리고 조직 항상성을 유지하기 위해 방출된다. 인슐린은 글루코스 섭취, 글리코겐 및 트리글리세리드 형성을 포함하여 성장에 관여하는 많은 과정을 자극하는 단백동화 호르몬이며, 카테콜아민은 주로 이화 작용을 한다.
- [0012] 인슐린 및 카테콜아민은 일반적으로 반대 효과가 있지만, 골격근에서 포도당 섭취에 대해 유사한 작용을 하는 것으로 밝혀져있다(Nevzorova *et al.*, *Br. J. Pharmacol*, **137**, 9, (2002)). 특히, 카테콜아민은 아드레날린작용성 수용체를 통해 글루코스 섭취를 자극하여(Nevzorova *et al.*, *Br. J. Pharmacol*, **147**, 446, (2006); Hutchinson, Bengtsson *Endocrinology* **146**, 901, (2005)) 근육 세포에 에너지가 풍부한 기질을 공급하는 것으로 보고되어 있다. 따라서, 인간을 포함한 포유동물에서, 아드레날린작용성 시스템 및 인슐린 시스템은 상이한 상황에서 골격근의 에너지 요구를 조절하기 위해 독립적으로 작용할 수 있을 것이다. 인슐린은 또한, 조직으로의 지질 혼입의 자극과 같은 바람직하지 않은 효과를 촉진하는 일부를 비롯한 다수의 단백동화 과정을 자극하여, 예를 들어, 비만으로 이어지기 때문에, 예를 들어, 아드레날린작용성 수용체(AR)의 자극에 의해서, 다른 수단에 의한 글루코스 흡수를 자극할 수 있는 것이 유리할 것이다.
- [0013] 모든 AR은 세포막에 위치되고, 세포의 N-말단, 그 다음 3개의 세포내 루프(IL-1 내지 IL-3) 및 3개의 세포외 루프(EL-1 to EL-3)에 의해서 연결된 7개의 막관통 α -헬릭스(TM-1 내지 TM-7), 및 마지막으로 세포내 C-말단을 특징으로 하는 G 단백질-커플링된 수용체(GPCR)이다. 뚜렷한 발현 패턴 및 약리학적 프로파일을 갖는 3가지 상이한 부류의 AR이 존재한다: α_1 -, α_2 - 및 β -AR. α_1 -AR은 α_{1A} , α_{1B} 및 α_{1D} 아형을 포함하는 반면, α_2 -AR은 α_{2A} , α_{2B} 및 α_{2C} 로 나뉜다. β -AR은 아형 β_1 , β_2 및 β_3 로 나뉘는데, 이들 중 β_2 -AR은 골격근 세포에서 주요 아이소폼이다. AR은 고전적인 2차 메신저, 예컨대, 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 포스포리파제 C(PLC)를 통해서 신호를 전달하는 G 단백질 커플링된 수용체(GPCR)이다.
- [0014] 골격근에서 AR의 하류에서 발생하는 많은 효과는 cAMP 수준의 증가, PLC 활성화 및 칼슘 수준과 같은 고전적인 2차 메신저 신호에 기인한다. 고전적인 2차 메신저와 관련된 자극은 상이한 조직에 다수의 효과를 갖는다. 예를 들어, 그것은 심장 박동수, 혈류, 폐의 공기 흐름 및 간으로부터의 글루코스 방출을 증가시키는데, 이것 모두는 AR이 제2형 당뇨병 치료로 간주되어야 하는 경우 유해하거나 또는 원치 않는 부작용으로 간주될 수 있다. 고전적인 AR 효능제의 부작용은 예를 들어, 빈맥, 심계항진, 진전(tremor), 땀, 불안 및 혈액 중의 글루코스 수준 증가(간으로부터의 포도당 생산)이다. 따라서 원치 않는 부작용을 자극하지 않으면서, 말초 조직에서 글루코스 흡수를 증가시키기 위해서, 이러한 고전적인 2차 메신저, 예컨대, cAMP를 활성화시키지 않고 AR을 활성화시킬 수 있는 것이 유리할 것이다.
- [0015] 글루코스 흡수는 대부분의 세포 내로의 글루코스 흡수를 매개하는 촉진성 글루코스 수송체(facilitative glucose transporter: GLUT)를 통해서 주로 자극된다. GLUT는 농도 구배를 따라서 혈장막 상에서 글루코스 및/또는 프룩토스의 수송을 매개하는 수송체 단백질이다. 기질 특이성 및 조직 발현에 따라서 3개의 부류(클래스 I, 클래스 II 및 클래스 III)로 나뉜 GLUT1-14라고 명명된 GLUT 패밀리의 14개의 구성원이 존재한다. GLUT1 및 GLUT4는 가장 집중적으로 연구된 아이소폼이며, GLUT2 및 GLUT3과 함께 글루코스를 주로 수송하는 클래스 I에 속한다(프룩토스를 수송하는 클래스 II와 대조적임). GLUT1은 도처에서 발현되며, 기저 글루코스 수송을 담당한다. GLUT4는 말초 조직, 예컨대, 골격근, 심장근 및 지방 조직에서만 발현된다. GLUT4는 또한 예를 들어, 뇌,

신장 및 간에서 발현되는 것으로 보고되어 있다. GLUT4는 인슐린 자극 글루코스 흡수에 관련된 주요 아이소폼이다. 인슐린 신호전달이 글루코스 흡수를 증가시키는 기전은 주로 세포내 저장으로부터 혈장막으로의 GLUT4 전좌를 통한 것이다. GLUT4 전좌는 β_2 -아드레날린작용성 수용체의 자극에 의해서 유도된다고 공지되어 있다.

[0016] 따라서, 포유동물에서 글루코스 항상성 또는 글루코스 흡수의 이상조절과 관련된 병태, 예컨대, 제2형 당뇨병의 가능한 치료는 혈장막으로의 GLUT4 전좌로 이어지는 β_2 -아드레날린작용성 수용체의 활성화 및 전신 글루코스 항상성의 정상화로 이어지는 골격근으로의 글루코스 흡수의 촉진을 포함한다. 또한, 치료가 cAMP를 통한 신호전달에 관여하지 않는 것이 이로울 것인데, 그 이유는 이것이 유리한 부작용 프로파일로 이어질 것이기 때문이다.

[0017] 말초 혈관 장애의 치료에 사용되고 있는 혈관확장제 4-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)페놀은 초기에 혈당을 증가시키는 것으로 밝혀져 있고, 당뇨병 및 당뇨병 전증에서는 금기되었다(문헌[Unger, H., *Zeitschrift fur die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete*, **16**, 742 (1961)] 참고).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

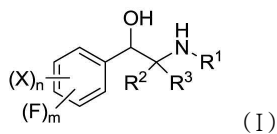
[0018] 본 발명자들은 본 발명에 이르러서 놀랍게도 β_2 -아드레날린작용성 수용체에서 효능제로서 작용하는 특정 플루오로 치환된 β -히드록시에틸아민이 골격근에서 글루코스 흡수를 증가시키는 것을 발견하였다.

[0019] 또한, 본 발명자들은 이러한 효과가 유의한 cAMP 방출을 통해서 매개되지 않아서, 전통적인 β_2 -아드레날린작용성 효능제에서 인지되는 일반적으로 설명되는 부작용(예를 들어, 빈맥, 심계항진, 진전, 땀, 불안 등) 중 다수가 감소될 수 있다는 것을 발견하였다.

[0020] 의약에서의 이러한 화합물의 사용은 고혈당 수준을 특징으로 하는 병태(즉, 과혈당증), 예컨대, 제2형 당뇨병의 치료를 위한 유망한 전략을 나타낸다.

[0021] 본 발명의 화합물

[0022] 본 발명의 제1 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되며:



[0024] (식 중, R^1 은 하나 이상의 할로에 의해서 선택적으로 치환된 C_{4-12} 알킬을 나타내고;

[0025] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 할로에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬을 나타내거나;

[0026] 또는 R^2 와 R^3 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 할로 및 하나 이상의 할로에 의해서 선택적으로 치환된 C_1 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0027] 각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, R^a , $-CN$, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^d$, $-S(O)_pR^e$ 또는 $-S(O)_qN(R^f)R^g$ 를 나타내고;

[0028] R^a 는 G로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0029] 각각의 R^b , R^c , R^d , R^e , R^f 및 R^g 는 독립적으로 H 또는 G로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나;

[0030] 또는 대안적으로 R^b 와 R^c 및/또는 R^f 와 R^g 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 이러한 고리는 선택적으로 할로, 하나 이상의 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬 및 =O로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

- [0031] G는 할로, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{OR}^{\text{c}1}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{d}1}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{q}}\text{N}(\text{R}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{f}1}$ 또는 $=\text{O}$ 를 나타내고;
- [0032] 각각의 $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$, $\text{R}^{\text{d}1}$, $\text{R}^{\text{e}1}$ 및 $\text{R}^{\text{f}1}$ 은 독립적으로 H 또는 하나 이상의 할로에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내거나;
- [0033] 또는 대안적으로 $\text{R}^{\text{a}1}$ 와 $\text{R}^{\text{b}1}$ 및/또는 $\text{R}^{\text{e}1}$ 과 $\text{R}^{\text{f}1}$ 은 함께 연결되어, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 선택적으로 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 이러한 고리는 선택적으로 할로, 하나 이상의 할로에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬 및 $=\text{O}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환되고;
- [0034] m은 1 내지 5를 나타내고;
- [0035] n은 0 내지 4를 나타내며;
- [0036] 단, m과 n의 합은 5이하여야 하고;
- [0037] 각각의 p는 독립적으로 0, 1 또는 2를 나타내고;
- [0038] 각각의 q는 독립적으로 나타내고 1 또는 2를 나타냄);
- [0039] 이러한 화합물(약제학적으로 허용 가능한 염 포함)은 본 명세서에서 "본 발명의 화합물"이라고 지칭될 수 있다.
- [0040] 의심의 여지를 피하기 위해, 당업자는 본 발명의 특정 양태의 화합물에 대한 본 명세서에서의 언급(예컨대 본 발명의 제1 양태, 예를 들어, 화학식 I의 화합물)은 모든 실시형태 및 이의 특정 특징에 대한 언급을 포함할 것이며, 실시형태 및 특정 특징은 실시형태를 형성하도록 조합될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0041] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당업자가 보편적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0042] 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 이러한 염은 종래의 수단에 의해, 예를 들어 선택적으로 용매 내에서 또는 염이 불용성인 매질 내에서, 유리 산 또는 유리 염기 형태의 본 발명의 화합물과 1 당량 이상의 적절한 산 또는 염기의 반응 및 뒤이어 표준 기술을 사용한(예를 들어 진공내에서, 동결-건조에 의해 또는 여과에 의해) 상기 용매 또는 상기 매질의 제거에 의해 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대-이온을 또 다른 반대-이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.
- [0043] 언급될 수 있는 특정 산 부가염으로는, 카르복실레이트 염(예를 들어 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 이소부티레이트, 헵타노에이트, 데카노에이트, 카프레이트, 카프틸레이트, 스테아레이트, 아크틸레이트, 카프로에이트, 프로피올레이트, 아스코르베이트, 시트레이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, α -히드록시부티레이트, 락테이트, 타르트레이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 디니트로벤조에이트, *o*-아세톡시벤조에이트, 살리실레이트, 니코티네이트, 이소니코티네이트, 신나메이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 히푸레이트, 프탈레이트 또는 테레프탈레이트 염), 할라이드 염(예를 들어 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 염), 설포네이트 염(예를 들어 벤젠설포네이트, 메틸-, 브로모- 또는 클로로-벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 프로판설포네이트, 히드록시에탄설포네이트, 1- 또는 2-나프탈렌-설포네이트 또는 1,5-나프탈렌디설포네이트 염) 또는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 또는 니트레이트 염 등이 있다.
- [0044] 언급될 수 있는 특정 염기 부가염은 알칼리 금속(예컨대 Na 및 K 염), 알칼리 토금속(예컨대 Mg 및 Ca 염), 유기 염기(예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 라이신) 및 무기 염기(예컨대 암모니아 및 알루미늄 히드록사이드)를 이용하여 형성된 염을 포함한다. 보다 특히, 언급될 수 있는 염기 부가염은 Mg, Ca, 가장 특히 K 및 Na 염을 포함한다.
- [0045] 의심할 바 없이, 본 발명의 제1 양태의 화합물은 고체로서 존재할 수 있고, 따라서 본 발명의 범위는 이의 모든 비정질, 결정질 및 부분 결정질 형태를 포함하고, 오일로서도 존재할 수 있다. 본 발명의 제1 양태의 화합물은

결정질 및 부분 결정질 형태로 존재하는 경우, 이러한 형태는 용질을 포함할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 제1 양태의 화합물은 또한, 용액에 존재할 수 있다.

[0046] 본 발명의 제1 양태의 화합물은 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서 각각의 개별 이중 결합에 대하여 *E* (반대쪽(*entgegen*)) 및 *Z* (같은쪽(*zusammen*)) 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0047] 본 발명의 제1 양태의 화합물은 또한, 호변이성을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성 형태 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0048] 본 발명의 제1 양태의 화합물은 또한, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 광학이성 및/또는 부분입체이성(diastereoisomerism)을 나타낼 수 있다. 부분입체이성질체는 종래의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정을 사용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체이성질체(즉, 거울상이성질체)는 종래의 기술, 예를 들어 분별 결정 또는 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미체 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 분리될 수 있다. 대안적으로, 요망되는 광학 이성질체는 라세미화 또는 에피머화를 유발하지 않을 조건 하에 적절한 광학적 활성 출발 물질로부터(즉, '카이랄 풀(pool)' 방법), 후속적으로 적합한 단계에서 제거될 수 있는 '카이랄 보조물'과 적절한 출발 물질의 반응에 의해, 예를 들어 호모카이랄산을 이용한 유도체화(즉, 동적 분할(dynamic resolution)를 비롯한 분할)에 의해; 뒤이어 종래의 수단, 예컨대 크로마토그래피에 의한 부분입체이성 유도체의 분리에 의해, 또는 모두 당업자에게 공지된 조건 하에 적절한 카이랄 시약 또는 카이랄 촉매와의 반응에 의해 수득될 수 있다. 모든 입체이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0049] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 할로 및/또는 할로젠기에 대한 지칭은 각각 독립적으로, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도(예를 들어, 플루오로(F) 및 클로로(Cl))를 지칭할 것이다.

[0050] 다르게 명시되지 않는 한, 본 명세서에 정의된 C_{1-z} 알킬기(여기서, z 는 이 범위의 상한임)는 직쇄일 수 있거나, 충분한 수(즉, 최소 3개)의 탄소 원자가 존재하는 경우 분지쇄, 및/또는 사이클릭일 수 있다(따라서 C_{3-z} -사이클로알킬기를 형성함). 충분한 수(즉, 최소 4개)의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한 부분 사이클릭일 수 있다. 언급될 수 있는 부분 사이클릭 알킬기는 사이클로프로필메틸 및 사이클로헥실메틸을 포함한다. 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 경우, 이러한 기는 또한, 멀티사이클릭(예를 들어 비사이클릭(bicyclic) 또는 트리사이클릭) 또는 스피로사이클릭일 수 있다. 이러한 알킬기는 또한 포화될 수 있거나, 충분한 수(즉, 최소 2개)의 탄소 원자가 존재하는 경우 불포화될 수 있다(예를 들어, C_{2-z} 알켄일 또는 C_{2-z} 알킨일기를 형성함). 언급될 수 있는 특정 알킬기는 포화 알킬기를 포함한다.

[0051] 의심할 바 없이, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 헤테로원자에 대한 지칭은, 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 이들의 일반적인 의미를 가질 것이다. 언급될 수 있는 특정 헤테로원자는 인, 셀레늄, 텔루륨, 규소, 붕소, 산소, 질소 및 황(예를 들어 산소, 질소 및 황)을 포함한다.

[0052] 의심할 바 없이, 폴리사이클릭(예를 들어 비사이클릭 또는 트리사이클릭)기(예를 들어, 사이클로알킬기의 맥락에서 이용될 때)에 대한 지칭은, 이러한 고리를 직쇄로 전환시키기 위해 적어도 2개의 절단(scission)이 필요할 고리 시스템을 지칭할 것이며, 이때, 이러한 절단의 최소 수는 정의된 고리의 수에 상응한다(예를 들어 용어 비사이클릭은 고리를 직쇄로 전환시키기 위해 최소 2개의 절단이 필요할 것임을 가리킬 수 있음). 의심할 바 없이, 용어 비사이클릭(예를 들어, 알킬기의 맥락에서 이용될 때)은, 2-고리 시스템의 제2 고리가 제1 고리의 2개의 인접 원자들 사이에서 형성된 기를 지칭할 수 있고, 2개의 비-인접 원자가 알킬렌기 의해 연결되며 이후에 이러한 기는 가교된 것으로 지칭될 수 있는 기를 지칭할 수도 있다.

[0053] 본 발명은 또한, 자연상에서 통상적으로 확인되는 원자 질량 또는 질량수(또는 자연상에서 가장 풍부하게 확인되는 것)와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체되는 사실을 제외하고는, 본 명세서에 인용된 것과 동일한 본 발명의 동위 원소-표지 화합물을 포괄한다. 본 명세서에서 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위 원소는 본 발명의 화합물의 범위 내에서 고려된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한, 중수소화된(deuterated) 화합물, 즉, 하나 이상의 수소 원자가 수소 동위 원소 중수소에 의해 대체된 화합물을 포함한다.

[0054] 의심할 바 없이, 본 발명의 화합물에서 2개 이상의 치환기의 정체성(identity)이 동일할 수 있는 경우, 각각의 치환기의 실제 정체성은 어떤 방식으로든 상호의존적이지 않다. 예를 들어, 2개 이상의 X기가 존재하는 상황에서, 이들 X기는 동일하거나 상이할 수 있다. 유사하게는, 2개 이상의 X기가 존재하고 각각이 할로를 나타내는

경우, 할로기는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, 1개 초과 R^a 가 존재하고 각각 독립적으로 하나 이상의 G기에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 경우, 각각의 G의 정체성은 어떤 방식으로든 상호의존적이지 않다.

[0055] 당업자는, 본 발명의 주제인 본 발명의 화합물이 안정한 화합물을 포함함을 이해할 것이다. 즉, 본 발명의 화합물은 예를 들어 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지의 단리에서 생존할 정도로 충분히 강력한 화합물을 포함한다.

[0056] 본 발명의 모든 실시형태 및 본 명세서에 언급된 특정 특징은 본 발명의 개시내용으로부터 벗어나지 않으면서 단독으로, 또는 본 명세서에 언급된 임의의 다른 실시형태 및/또는 특정 특징과 조합하여(따라서 본 명세서에 개시된 바와 같은 더 많은 특정 실시형태 및 특정 특징을 기재함) 취해질 수 있다.

[0057] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, R^1 은 하나 이상의 할로에 의해서 선택적으로 치환된 C_{4-10} 알킬, 예컨대, 하나 이상의 할로에 의해서 선택적으로 치환된 C_{4-8} 알킬을 나타낸다.

[0058] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, R^1 은 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{4-10} 알킬, 예컨대, 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{4-8} 알킬을 나타낸다.

[0059] 보다 특별한 실시형태에서, R^1 은 C_{4-10} 알킬, 예컨대, C_{4-8} 알킬을 나타낸다.

[0060] 추가 실시형태에서, R^1 은 C_{4-7} 알킬(예를 들어, C_{4-5} 알킬)을 나타낸다. 예를 들어, R^1 은 C_4 알킬(예를 들어, 선형 C_4 알킬) 또는 C_5 알킬(예를 들어, 분지형 C_5 알킬)을 나타낼 수 있다.

[0061] 특정 실시형태에서, R^1 이 C_{4-12} 알킬(예를 들어, C_{4-7} 알킬, 예컨대, C_{4-5} 알킬)을 나타내는 경우, 필수 -NH- 기에 결합된 탄소는 비분지형이고, 예를 들어, $-CH_2-$ 모이어티로 표현된다.

[0062] 대안적인 실시형태에서, R^1 이 C_{4-12} 알킬(예를 들어, C_{4-7} 알킬, 예컨대, C_{4-5} 알킬)을 나타내는 경우, 필수 -NH- 기에 결합된 탄소는 분지형이고, 예를 들어, $-CH(CH_3)-$ 모이어티로 표현된다.

[0063] 언급될 수 있는 특정 R^1 기는 알킬기(예를 들어, C_{4-10} 알킬, 예컨대, C_{4-8} 알킬)가 선형인 것(예를 들어, n -부틸, n -헥실 또는 n -옥틸)을 포함한다.

[0064] 언급될 수 있는 추가의 특정 R^1 기는 알킬기(예를 들어, C_{4-10} 알킬, 예컨대, C_{4-8} 알킬 또는 특별하게는 C_{4-6} 알킬)가 선형인 것(예를 들어, n -부틸, n -헥실 또는 n -옥틸, 예컨대, n -부틸), 분지형인 것(예를 들어, t -부틸, 네오펜틸 또는 2-메틸-펜타닐) 또는 사이클릭/부분-사이클릭인 것(예를 들어, 메틸 사이클로부틸 또는 메틸 사이클로프로필)을 포함한다.

[0065] 언급될 수 있는 보다 더 특별한 R^1 기는 알킬기가 C_{4-12} 알킬(예를 들어, C_{4-7} 알킬, 예컨대, C_{4-5} 알킬)을 나타내고, 여기서 필수 -NH- 기에 결합된 탄소는 예를 들어, $-CH(R^4)-$ 모이어티(여기서, R^4 는 C_{1-2} 알킬(예를 들어, 메틸)을 나타냄)로 표현되는 하나의 치환체에 의해서 치환된 것을 포함하며, 여기서 R^1 은 2-펜틸을 나타낸다.

[0066] 특정 실시형태에서, R^1 은 n -부틸, $tert$ -부틸 또는 2-펜틸을 나타낸다.

[0067] 특정 실시형태에서, R^1 은 2-펜틸을 나타낸다.

[0068] 언급될 수 있는 추가 실시형태에서, R^1 은 n -부틸, $tert$ -부틸, 2-펜틸, 2-메틸-펜트-2-일, 1-메틸 사이클로부틸, 1-메틸 사이클로프로필 또는 네오펜틸을 나타낸다.

[0069] 특별한 실시형태에서 R^1 은 $tert$ -부틸을 나타내지 않는다.

[0070] 의심을 피하기 위해서, 특정 실시형태에서 R^1 은 *tert*-부틸을 나타낸다.


[0071] 특별한 실시형태에서, R^1 은 하기 구조의 기(즉, 하위구조)를 나타내고:



[0073] 식 중,

[0074] R^x , R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-11} 알킬(예를 들어, C_1 알킬)을 나타내거나;

[0075] 또는 대안적으로 R^x 와 R^z 는 함께 연결되어, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 이러한 고리는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 당업자는 (예를 들어, 이의 모든 실시형태를 포함하여, 화학식 I의 화합물에서 필수 N 원자에 대한)  로 종결되는 결합이 부착점을 나타낸다는 것을 이해할 것이다.

[0077] 의심을 피하기 위해서, 당업자는 여기서 R^1 은 R^x , R^y 및 R^z 기를 보유하는 하위구조로 표현되고, R^x , R^y 및 R^z 기에 존재하는 탄소의 총합은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 본 명세서(이의 모든 실시형태 포함)에 정의된 바와 같이, 상응하는 R^1 기에 존재하는 것을 초과할 수 없다는 것을 이해할 것이다.

[0078] 의심을 피하기 위해서, R^1 을 나타내는 구조의 부분을 형성하는 기(예를 들어, R^x , R^y 및 R^z , 및 이들이 부착되는 탄소)는 R^1 에 대해서 본 명세서에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0079] 추가의 특정 실시형태에서, R^1 은 하기를 나타낼 수 있고:



[0081] 식 중, R^x , R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 H 또는 적절한 경우 C_{1-11} 알킬을 나타낸다.

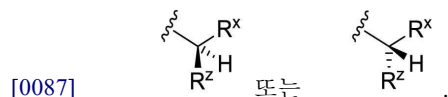
[0082] 보다 특별한 실시형태에서, R^1 은 하기를 나타낼 수 있고;



[0084] 식 중, R^x 및 R^z 는 각각 독립적으로 H 또는 적절한 경우 C_{1-11} 알킬(예를 들어, *n*-프로필)을 나타낸다. 특별한 실시형태에서, R^x 및 R^z 가 H가 아닌 경우, 이들은 동일할 수 있다.

[0085] 대안적인 실시형태에서, R^x 및 R^z 가 H가 아닌 경우, 이것은 상이할 수 있다(예를 들어, R^x 는 프로필일 수 있고, R^z 는 메틸일 수 있고, 즉, R^1 은 2-펜틸일 수 있다).

[0086] 이러한 예에서, 당업자는 R^x 및 R^z 에 대한 탄소가 입체 중심이고, 따라서 R^1 이 하기와 같이 도시될 수 있음을 인식할 것이다:



[0088] 당업자는, R^x 또는 R^z 가 (당업자에 의해서 이해되는 바와 같은, 칸-인골드-프레로그 시스템(Cahn-Ingold-Prelog

system)에 따라서) 더 높은 우선 순위에 지정되는지에 따라서, 이러한 입체중심이 (*R*) 또는 (*S*) 입체배열인 것으로 지칭될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0089] 이러한 특별한 실시형태에서, R^x 및 R^z 는 각각 독립적으로 C_{1-11} 알킬을 나타낼 수 있고, 여기서 R^x 는 R^z 보다 더 큰 알킬기이다(즉, 상기 알킬기를 형성하는 더 많은 수의 탄소 원자를 갖는다). 예를 들어, 이러한 실시형태에서 R^z 는 C_{1-2} 알킬을 나타낼 수 있고, R^x 는 C_{3-10} 알킬을 나타낼 수 있다.

[0090] 이러한 특별한 실시형태에서, R^1 은 하기 구조식의 기이고:



[0092] 예컨대, 여기서, R^z 는 C_{1-2} 알킬을 나타낼 수 있고, R^x 는 C_{3-8} 알킬을 나타낼 수 있다.

[0093] 특별한 이러한 실시형태에서:

[0094] R^z 는 메틸을 나타내고/나타내거나; (예를 들어, 나타내고)

[0095] R^x 는 *n*-프로필을 나타낸다.

[0096] 이러한 대안적인 실시형태에서, R^1 은 하기 구조식의 기이고:



[0098] 예컨대, 여기서, R^z 는 C_{1-2} 알킬을 나타낼 수 있고, R^x 는 C_{3-8} 알킬을 나타낼 수 있다.

[0099] 특별한 이러한 대안적인 실시형태에서:

[0100] R^z 는 메틸을 나타내고/나타내거나; (예를 들어, 나타내고)

[0101] R^x 는 *n*-프로필을 나타낸다.

[0102] 추가의 대안적인 실시형태에서, R^1 은 하기를 나타낼 수 있고:



[0104] 여기서, R^x 는 H 또는 C_{3-9} 알킬, 예컨대, *n*-프로필을 나타낸다(즉, R^1 은 *n*-부틸일 수 있다).

[0105] 당업자는 알킬기에 적용되는 경우 접두사 "*n*-", "*sec*-" 및 "*tert*-" 가 "*일반*", "*2차*" 및 "*3차*"를 나타낸다는 것을 이해할 것이다. 용어 "*일반*"은 분자의 나머지 부분에 대한 기의 부착점이 탄소 사슬의 단부에서 탄소 원자를 통과하여 탄소 원자가 하나의 다른 탄소 원자에 결합되는 선형 알킬기를 나타낸다. 용어 "*2차*"는 알킬기에 대한 분자의 나머지 부분의 부착점이 탄소 사슬의 단부에 인접한 탄소 원자를 통과하여 탄소 자체가 2개의 다른 탄소 원자에 결합되는 것을 나타낸다. 용어 "*3차*"는 분자의 나머지 부분에 대한 알킬기의 부착점이 3개의 다른 탄소 원자에 결합된 탄소 원자를 통과함을 나타낸다.

[0106] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬(예를 들어, 메틸)을 나타낸다.

[0107] 본 발명의 제1 양태의 추가 실시형태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸(예를 들어, 메틸)을 나타낸다.

- [0108] 보다 특별한 실시형태에서, R^2 는 H를 나타내고, R^3 은 H 또는 메틸을 나타낸다.
- [0109] 추가의 보다 특별한 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 H를 나타낸다.
- [0110] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3을 나타낸다. 예를 들어, m은 1 또는 2를 나타낼 수 있다.
- [0111] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, m이 3을 나타내는 경우, F 원자는 2-, 3- 및 4-위치 또는 3-, 4-, 5-위치에 위치된다.
- [0112] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, m이 2를 나타내는 경우, F 원자는 2- 및 4-위치, 또는 3- 및 4-위치, 또는 3- 및 5-위치(예를 들어, 3- 및 4-위치)에 위치된다.
- [0113] 추가 실시형태에서, m이 2를 나타내는 경우, F 원자는 2- 및 3-위치, 2- 및 4-위치, 또는 3- 및 4-위치, 또는 3- 및 5-위치에 위치된다.
- [0114] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, m이 1을 나타내는 경우, F 원자는 3- 또는 4- 위치(예를 들어, 3-위치)에 위치된다.
- [0115] 예를 들어, 당업자는 특정 실시형태에서, m이 2를 나타내는 경우, F 원자는 3- 및 4-위치에 위치되고, m이 1을 나타내는 경우, F 원자는 3- 또는 4- 위치(예를 들어, 3-위치)에 위치된다는 것을 이해할 것이다.
- [0116] 추가 실시형태에서, m이 1을 나타내는 경우, F 원자는 2-, 3- 또는 4- 위치(예를 들어, 3-위치)에 위치된다.
- [0117] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3을 나타내고, 각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, R^a , -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ 또는 OR^d를 나타내고, R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, R^b, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타낸다.
- [0118] 예를 들어, 각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, R^a , -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ 또는 OR^d를 나타낼 수 있고, R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, R^b, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 F 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타낸다.
- [0119] 추가 실시형태에서, 각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, R^a , -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ 또는 -OR^d를 나타낼 수 있고, 여기서 R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, R^d는 H 또는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타낸다.
- [0120] 보다 특별한 실시형태에서, 각각의 X는 독립적으로 Cl, R^a , -N(R^b)R^c, -CN 또는 -OH를 나타내고, 여기서 R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬(예를 들어, C₁₋₂ 알킬)을 나타내고(예를 들어, R^a 는 -CH₃, -CHF₂ 또는 -CF₃(예를 들어, -CF₃)를 나타내고), R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타낸다(예를 들어, R^c는 -C(O)CH₃를 나타낸다).
- [0121] 보다 더 특별한 실시형태에서, 각각의 X는 독립적으로 Cl, R^a , -N(R^b)R^c 또는 -OH를 나타내고, 여기서 R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₂ 알킬을 나타내고(예를 들어, R^a 는 -CHF₂ 또는 -CF₃(예를 들어, -CF₃)를 나타내고), R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 H 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타낸다(예를 들어, R^c는 -C(O)CH₃를 나타낸다).

- [0122] 추가의 특정 실시형태에서, 각각의 X는 독립적으로 Cl, R^a , $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-CF_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고, 여기서 R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬을 나타낸다.
- [0123] 더 추가의 특정 실시형태에서, 각각의 X는 독립적으로 Cl, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-CF_3$ 또는 $-OH$ 를 나타낸다. 추가 실시형태에서, 각각의 X는 독립적으로 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$, 예컨대, $-NH_2$ 또는 $-NHC(O)CH_3$ (예를 들어, $-NH_2$)를 나타낸다.
- [0124] 본 발명의 화합물의 일부 실시형태에서, n은 0, 1 또는 2(예를 들어 1 또는 2, 예를 들어, 1)를 나타낸다.
- [0125] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, n 0, 1 또는 2(예를 들어, 0 또는 1)를 나타낸다.
- [0126] 본 발명의 화합물의 특정 실시형태에서, n은 1을 나타낸다.
- [0127] 본 발명의 화합물의 대안적인 실시형태에서, n은 0을 나타낸다.
- [0128] 특정 실시형태에서, 여기서 n은 2를 나타내고, 각각의 X는 독립적으로 Cl, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-CF_3$ 또는 $-OH$ 를 나타낸다. 추가의 특정 실시형태에서, 여기서 n은 2를 나타내고, 각각의 X는 독립적으로 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타낸다. 이러한 실시형태에서, X기는 필수 벤젠 고리의 2- 및 3-위치, 또는 2- 및 4-위치 또는 3- 및 5-위치(예를 들어, 2- 및 3-위치)에 위치될 수 있다.
- [0129] 특정 실시형태에서, 여기서 n은 1을 나타내고, X는 Cl, R^a , $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고, 여기서 R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬(예를 들어, CF_3)을 나타낸다. 추가의 특정 실시형태에서, 여기서 n은 1을 나타내고, X는 Cl, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타낸다. 특별한 실시형태에서, 여기서 n을 1을 나타내고, X는 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타낸다. 이러한 실시형태에서, X기는 필수 벤젠 고리의 3-, 4- 또는 5-위치에 위치될 수 있다. 이러한 추가의 실시형태에서, X기는 또한(또는 대신에) 필수 벤젠 고리의 2-위치에 위치될 수 있다.
- [0130] 특정 실시형태에서, 여기서 n은 1을 나타내고, X는 $-NH_2$ 또는 $-NHC(O)CH_3$ (예를 들어, $-NH_2$)를 나타낸다. 이러한 실시형태에서, X기는 필수 벤젠 고리의 3- 또는 4-위치에 위치될 수 있다. 이러한 추가의 실시형태에서, X기는 필수 벤젠 고리의 2- 또는 3-위치(예를 들어, 2개의 위치)에 위치될 수 있다.
- [0131] 특정 실시형태에서, 여기서 n은 1을 나타내고, X는 $-OH$ 를 나타낸다. 이러한 실시형태에서, X기는 필수 벤젠 고리의 3-, 4- 또는 5-위치에 위치될 수 있다. 이러한 추가의 실시형태에서, X기는 필수 벤젠 고리의 2- 또는 3-위치(예를 들어, 2개의 위치)에 위치될 수 있다.
- [0132] 언급될 수 있는 특정 실시형태에서, n이 2 이상인 경우(즉, 하나를 초과하는 X 치환체가 존재하는 경우), 하나 이하의 X는 $-N(R^b)R^c$ 및 $-OR^d$ (특별하게는 여기서 R^b , R^c 및 R^d 는 H를 나타냄)로부터 선택된 기를 나타낼 수 있다.
- [0133] 추가 실시형태에서:
- [0134] m은 1 또는 2(예를 들어, 1)를 나타내고;
- [0135] n은 1을 나타내고;
- [0136] X는 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고;
- [0137] 특별하게는 여기서 F 원자는 필수 벤젠 고리의 2-, 3-, 4- 또는 5-위치에 위치되고;
- [0138] 특별하게는 여기서 X기는 필수 벤젠 고리의 3-, 4- 및 5-위치에 존재한다.
- [0139] 언급될 수 있는 특정 실시형태에서, m과 n의 합은 2를 초과하지 않는다.
- [0140] 추가 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 여기서 필수 벤젠 고리는 2-, 3-, 5- 및 6-위치에서 비치환된다. 예를 들어, 특정 실시형태에서 필수 벤젠 고리는 5- 및 6-위치에서 비치환된다.

- [0141] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0142] m은 1을 나타내고;
- [0143] F 원자는 필수 벤젠 고리의 3- 또는 4-위치(예를 들어, 3-위치)에 위치되고;
- [0144] n은 0을 나타낸다.
- [0145] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0146] m은 1을 나타내고;
- [0147] F 원자는 필수 벤젠 고리의 3-위치에 위치되고;
- [0148] n은 1을 나타내고;
- [0149] X는 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고;
- [0150] X기는 필수 벤젠 고리의 4- 또는 5-위치에 존재한다.
- [0151] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0152] m은 1을 나타내고;
- [0153] F 원자는 필수 벤젠 고리의 4-위치에 위치되고;
- [0154] n은 1을 나타내고;
- [0155] X는 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고;
- [0156] X기는 필수 벤젠 고리의 3-위치에 존재한다.
- [0157] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0158] m은 2를 나타내고;
- [0159] F 원자는 필수 벤젠 고리의 3- 및 5-위치에 위치되고;
- [0160] n은 0을 나타낸다.
- [0161] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0162] m은 2를 나타내고;
- [0163] F 원자는 필수 벤젠 고리의 3- 및 4-위치에 위치되고;
- [0164] n은 0을 나타낸다.
- [0165] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0166] m은 2를 나타내고;
- [0167] F 원자는 필수 벤젠 고리의 2- 및 4-위치에 위치되고;
- [0168] n은 1을 나타내고;
- [0169] X는 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고;
- [0170] X기는 필수 벤젠 고리의 3-위치에 존재한다.
- [0171] 예를 들어, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0172] R^1 은 *n*-부틸을 나타내고;
- [0173] R^2 및 R^3 은 H를 나타내고;
- [0174] m은 1을 나타내고;

- [0175] F 원자는 필수 벤젠 고리의 4-위치에 위치되고;
- [0176] n은 1을 나타내고;
- [0177] X는 -NH₂를 나타내고, 그것이 부착되는 페닐기 상의 3-위치에 존재한다.

[0178] 유사하게, 특별한 실시형태에서:

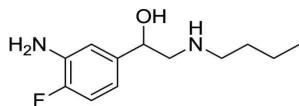
[0179] R¹은 *tert*-부틸을 나타내고;

[0180] R² 및 R³은 H를 나타내고;

[0181] m은 1을 나타내고;

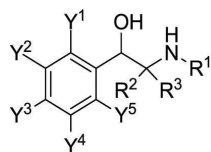
[0182] F 원자는 필수 벤젠 고리의 3-위치에 위치된다.

[0183] 의심을 피하기 위해서, R¹이 *n*-부틸을 나타내고, R² 및 R³이 H를 나타내고, m이 1을 나타내고, F 원자가 필수 벤젠 고리의 4-위치에 존재하고, n이 1을 나타내고, X가 -NH₂를 나타내고, 필수 벤젠 고리 상의 3-위치에 존재하는 경우, 화학식 I의 화합물은 하기와 같이 도시될 수 있다:



[0184]

[0185] 본 발명의 화합물의 추가의 특정 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IA의 화합물이다:



[0186] (IA)

[0187] (식 중, R¹, R² 및 R³은 본 명세서(의심을 피하기 위해서, 이의 모든 실시형태 포함)에 정의된 바와 같고, Y¹, Y², Y³, Y⁴ 및 Y⁵는 각각 독립적으로 H, F 또는 X를 나타내고, 여기서 X는 본 명세서(의심을 피하기 위해서, 이의 모든 실시형태 포함)에 정의된 바와 같되,

[0188] 단, Y¹ 내지 Y⁵ 중 적어도 하나는 F를 나타냄).

[0189] 특정 실시형태에서, 화학식 IA의 화합물이 제공되며, 여기서,

[0190] Y¹ 및 Y⁵는 각각 독립적으로 H 또는 F를 나타내고;

[0191] Y², Y³ 및 Y⁴는 각각 독립적으로 H, F, R^a, -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ 또는 -OR^d를 나타내고; R^a는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, R^b, R^c 및 R^d는 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 F 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내되,

[0192] 단, Y¹ 내지 Y⁵ 중 적어도 하나는 F를 나타낸다.

[0193] 특별한 실시형태에서, 화학식 IA의 화합물이 제공되며, 여기서 Y¹ 및 Y³은 F를 나타낸다(예를 들어, 여기서 Y²는 X, 예컨대, -NH₂ 또는 -NHC(O)CH₃를 나타내고, Y⁴ 및 Y⁵는 H를 나타낸다).

[0194] 추가 실시형태에서, 화학식 IA의 화합물이 제공되며, 여기서 Y²는 F를 나타낸다(예를 들어, 여기서 Y³은 X, 예컨대, -NH₂를 나타내고, Y¹, Y⁴ 및 Y⁵는 H를 나타내거나, 또는 여기서 Y¹, Y³, Y⁴ 및 Y⁵는 H를 나타낸다).

[0195] 추가 실시형태에서, 화학식 IA의 화합물이 제공되며, 여기서 Y², Y³, Y⁴ 및 Y⁵, 또는 Y² 및 Y³ 중 어느 하나는 F

를 나타내고, Y^1 내지 Y^5 중 나머지는 H를 나타낸다.

[0196] 특정 실시형태에서, 화학식 IA의 화합물이 제공되며, 여기서 Y^2 또는 Y^3 중 하나 또는 둘 다(예를 들어, 하나)는 Cl, F 및 -OH(예를 들어, Cl 또는 F, 예컨대, F)로부터 선택된 기를 나타내고, Y^1 내지 Y^5 중 나머지는 H를 나타낸다.

[0197] 특별한 실시형태에서:

[0198] Y^1 및 Y^5 는 각각 H 또는 F를 나타내고;

[0199] Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H, F, R^a , -CN, $-N(R^b)R^c$, 또는 -OH를 나타내고, 여기서 R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬을 나타내고(예를 들어, R^a 는 $-CH_3$, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$ 를 나타낼 수 있고), R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내되(예를 들어, R^c 는 $-C(O)CH_3$ 를 나타낼 수 있되),

[0200] 단, Y^1 내지 Y^5 중 1개 또는 2개는 F를 나타낸다.

[0201] 추가의 특정 실시형태에서:

[0202] Y^1 및 Y^5 는 각각 H를 나타내고;

[0203] Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H, F, $-N(R^b)R^c$, -CN 또는 -OH를 나타내고, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내되(예를 들어, R^c 는 $-C(O)CH_3$ 를 나타낼 수 있되),

[0204] 단, Y^2 , Y^3 및 Y^4 중 1개 또는 2개는 F를 나타낸다.

[0205] 보다 특별한 실시형태에서:

[0206] Y^1 및 Y^5 는 각각 독립적으로 H 또는 F를 나타내고;

[0207] Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H, F, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 -OH를 나타내고,

[0208] 단, Y^2 , Y^3 및 Y^4 중 1개 또는 2개는 F를 나타낸다.

[0209] 대안적인 실시형태에서:

[0210] Y^1 은 H 또는 F를 나타내고;

[0211] Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 F, R^a , -CN, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ 또는 $-OR^d$ 를 나타내고; R^a 는 하나 이상의 F에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고, R^b , R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 H 또는 하나 이상의 F 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고,

[0212] Y^5 는 H를 나타내되,

[0213] 단, Y^1 내지 Y^4 중 하나는 F를 나타낸다.

[0214] 추가의 대안적인 실시형태에서:

[0215] Y^1 은 H 또는 F를 나타내고;

[0216] Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, $-N(R^b)R^c$ 또는 -OH를 나타내고, R^b 및 R^c 는 각각 독립적으로 H 또는 =O에 의해서 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내고,

- [0217] Y^5 는 H를 나타내되,
- [0218] 단, Y^1 내지 Y^4 중 하나는 F를 나타낸다.
- [0219] 추가의 보다 특별한 실시형태에서:
- [0220] Y^1 은 H 또는 F를 나타내고;
- [0221] Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H, F, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고;
- [0222] Y^5 는 H를 나타내되,
- [0223] 단, Y^1 내지 Y^4 중 하나는 F를 나타낸다.
- [0224] 추가의 보다 특별한 실시형태에서:
- [0225] Y^1 , Y^2 및 Y^5 는 각각 H를 나타내고;
- [0226] Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H, F, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내되,
- [0227] 단, Y^1 내지 Y^4 중 하나는 F를 나타낸다.
- [0228] 추가의 보다 특별한 실시형태에서:
- [0229] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^5 는 H를 나타내고;
- [0230] Y^4 는 F를 나타낸다.
- [0231] 추가의 보다 특별한 실시형태에서:
- [0232] Y^1 , Y^2 , Y^4 및 Y^5 는 H를 나타내고;
- [0233] Y^3 은 F를 나타낸다.
- [0234] 대안적인 실시형태에서:
- [0235] Y^1 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 는 H를 나타내고;
- [0236] Y^2 는 F를 나타낸다.
- [0237] 보다 대안적인 실시형태에서:
- [0238] Y^1 및 Y^5 는 각각 H를 나타내고;
- [0239] Y^2 및 Y^4 는 각각 독립적으로 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타내고,
- [0240] Y^3 은 F를 나타낸다.
- [0241] 추가의 보다 대안적인 실시형태에서:
- [0242] Y^1 및 Y^5 는 각각 H를 나타내고;
- [0243] Y^2 및 Y^4 는 각각 독립적으로 H 또는 F를 나타내고;
- [0244] Y^3 은 $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ 또는 $-OH$ 를 나타낸다.
- [0245] 특정 실시형태에서:

- [0246] Y^1 및 Y^3 은 각각 F를 나타내고;
- [0247] Y^2 는 $-NH_2$ 또는 $-NHC(O)CH_3$ 를 나타내고;
- [0248] Y^4 및 Y^5 는 각각 H를 나타낸다.
- [0249] 추가의 특정 실시형태에서:
- [0250] Y^1 , Y^3 및 Y^5 는 H를 나타내고;
- [0251] Y^2 및 Y^4 는 각각 F를 나타낸다.
- [0252] 대안적인 특정 실시형태에서:
- [0253] Y^1 , Y^4 및 Y^5 는 H를 나타내고;
- [0254] Y^2 및 Y^3 은 각각 F를 나타낸다.
- [0255] 당업자는 언급될 수 있는 특정 X기(및 이의 위치 및 수, 예컨대, 식 IA의 화합물에서 Y^1 내지 Y^5 기에 상응할 수 있음)가 본 명세서에 제공된 실시예에 존재하는 것을 포함한다는 것을 이해할 것이다.
- [0256] 유사하게, 당업자는 언급될 수 있는 특정 R^1 , R^2 및 R^3 기가 본 명세서에 제공된 실시예에 존재하는 것을 포함한다는 것을 이해할 것이다.
- [0257] 예를 들어, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서:
- [0258] R^1 은 m -부틸 또는 사이클로프로필메틸을 나타내고;
- [0259] R^2 및 R^3 은 H를 나타내고;
- [0260] m 은 1을 나타내고;
- [0261] n 은 0을 나타내고;
- [0262] F 원자는 그것이 부착되는 페닐기 상의 4-위치에 존재한다(즉, 화학식 IA의 화합물에서, Y^1 , Y^2 , Y^4 및 Y^5 는 H를 나타내고, Y^3 은 -F를 나타낸다).
- [0263] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태의 대안적인 예에서:
- [0264] R^1 은 m -부틸 또는 사이클로프로필메틸을 나타내고;
- [0265] R^2 및 R^3 은 H를 나타내고;
- [0266] m 은 1을 나타내고;
- [0267] n 은 0을 나타내고;
- [0268] F 원자는 그것이 부착되는 페닐기 상의 3-위치에 존재한다(즉, 화학식 IA의 화합물에서, Y^1 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 는 H를 나타내고, Y^2 는 -F를 나타낸다).
- [0269] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태의 추가 예에서:
- [0270] R^1 은 t -부틸을 나타내고;
- [0271] R^2 및 R^3 은 H를 나타내고;
- [0272] m 은 1을 나타내고;
- [0273] n 은 0을 나타내고;

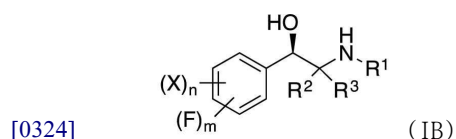
- [0274] F 원자는 그것이 부착되는 페닐기 상의 3-위치에 존재한다(즉, 화학식 IA의 화합물에서, Y^1 , Y^3 , Y^4 및 Y^5 는 H를 나타내고, Y^2 는 -F를 나타낸다).
- [0275] 언급될 수 있는 본 발명의 제1 양태의 특정 화합물은 본 명세서에 제공된 실시예의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 따라서, 언급될 수 있는 화학식 I의 화합물은 하기를 포함한다:
- [0276] 2-(부틸아미노)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0277] 2-(부틸아미노)-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0278] 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0279] N-(3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드
- [0280] 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0281] 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0282] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0283] 화학식 I의 보다 특별한 화합물은 하기를 포함한다:
- [0284] 2-(부틸아미노)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0285] 2-(부틸아미노)-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0286] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0287] 화학식 I의 특별한 특정 화합물은 하기를 포함한다:
- [0288] 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0289] N-(3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드
- [0290] 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0291] 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0292] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0293] 언급될 수 있는 화학식 I의 특정 화합물은 하기를 포함한다:
- [0294] 2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0295] 2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0296] 2-(부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0297] 2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0298] 1-(4-플루오로페닐)-2-((펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올
- [0299] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0300] 언급될 수 있는 화학식 I의 추가 화합물은 하기를 포함한다:
- [0301] 1-(3-플루오로페닐)-2-((2-메틸펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올
- [0302] 2-(tert-부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0303] 2-(부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0304] 2-(tert-부틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0305] 2-(부틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0306] 2-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀
- [0307] 2-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀

- [0308] 1-(3-플루오로페닐)-2-((1-메틸사이클로부틸)아미노)에탄-1-올
- [0309] 1-(3-플루오로페닐)-2-((1-메틸사이클로프로필)아미노)에탄-1-올
- [0310] 5-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0311] 5-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0312] 3-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0313] 3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0314] 1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올
- [0315] 1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0316] 1-(3-플루오로페닐)-2-(네오펜틸아미노)에탄-1-올
- [0317] 1-(3-플루오로페닐)-2-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아미노)에탄-1-올
- [0318] 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올
- [0319] 2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-올
- [0320] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0321] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제1 양태의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 따라서 광학이성 및/또는 부분입체이성을 나타낼 수 있다. 더욱이, 이러한 광학 및/또는 부분입체이성 질체는 본 명세서에 기재된 바와 같이, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예를 들어, 제2형 당뇨병)의 치료에서 증가된 유용성을 나타낼 수 있는 것을 발견하였다.

[0322] 본 발명의 제1 양태의 특별한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 당업자가 이해하는 바와 같이 필수 -OH기로 치환된 탄소가 (R) 입체배열로 존재한다.

[0323] 따라서, 특별한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IB의 화합물이다:



[0325] (식 중, n, X, R¹, R² 및 R³은 본 명세서에 정의된 바와 같음(즉, 모든 실시형태 및 특정 특징 및 이들의 조합을 비롯한 본 발명의 제1 양태에 기재된 바와 같음)).

[0326] 특별한 실시형태에서, 화학식 IB의 화합물이 제공되며, 여기서

[0327] m은 1을 나타내고;

[0328] n는 0을 나타내고;

[0329] R¹은 C₄₋₈ 알킬(예를 들어, C₄ 알킬, 예컨대, n-부틸)을 나타내고/나타내거나; (예를 들어, 나타내고)

[0330] R² 및 R³ 둘 다는 H를 나타낸다.

[0331] 보다 특별한 실시형태에서, 화학식 IB의 화합물이 제공되며, 여기서

[0332] n은 1을 나타내고, F 원자는 페닐기의 4-위치에 존재하고;

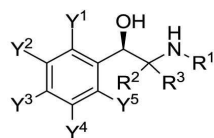
[0333] R¹은 C₄₋₈ 알킬(예를 들어, C₄ 알킬, 예컨대, n-부틸)을 나타내고;

[0334] R² 및 R³ 둘 다는 H를 나타낸다.

[0335] 언급될 수 있는 특별한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물에서 필수 -OH기는 (R) 입체배열로 존재한다.

[0336] 보다 더 특별한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물(또는 화학식 IA 또는 IB의 화합물)은 하기 화학식 IC의 화합

물이다:



(IC)

[0337]

[0338]

(식 중, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에 기재된 바와 같음(즉, 모든 실시형태 및 특정 특징 및 이들의 조합을 비롯한 본 발명의 제1 양태에 기재된 바와 같음)).

[0339]

예를 들어, 화학식 IC의 화합물이 제공되며, 여기서

[0340]

Y^1 , Y^4 및 Y^5 는 각각 H를 나타내고;

[0341]

Y^2 및 Y^3 중 하나는 F를 나타내고, 나머지는 H를 나타내고;

[0342]

R^1 은 C_{4-5} 알킬을 나타내고/나타내거나;

[0343]

R^2 및 R^3 둘 다는 H를 나타낸다.

[0344]

본 명세서에 기재된 바와 같이, 언급될 수 있는 본 발명의 제1 양태의 특정 화합물은 본 명세서에 제공된 실시예의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 따라서, 언급될 수 있는 화학식 IB 또는 IC의 화합물은 하기를 포함한다:

[0345]

(*R*)-2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올

[0346]

(*R*)-2-(부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올

[0347]

(*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올

[0348]

(*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0349]

(*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0350]

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0351]

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0352]

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0353]

화학식 I의 보다 특별한 화합물(예를 들어, 화학식 IB 또는 IC의 화합물)은 하기를 포함한다:

[0354]

(*R*)-2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올

[0355]

(*R*)-2-(부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올

[0356]

(*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올

[0357]

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0358]

화학식 I의 특별한 특정 화합물은 하기를 포함한다:

[0359]

(*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0360]

(*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0361]

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0362]

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0363]

및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

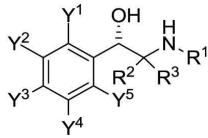
[0364]

언급될 수 있는 화학식 I의 추가 화합물(예를 들어, 화학식 IB 또는 IC의 화합물)은 하기를 포함한다:

[0365]

(*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-((2-메틸펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

- [0366] (*R*)-2-(tert-부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0367] (*R*)-2-(부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올
- [0368] (*R*)-2-(tert-부틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0369] (*R*)-2-(부틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올
- [0370] (*R*)-2-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀
- [0371] (*R*)-2-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀
- [0372] (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-((1-메틸사이클로부틸)아미노)에탄-1-올
- [0373] (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-((1-메틸사이클로프로필)아미노)에탄-1-올
- [0374] (*R*)-5-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0375] (*R*)-5-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0376] (*R*)-3-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0377] (*R*)-3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀
- [0378] (*R*)-1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올
- [0379] (*R*)-1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올
- [0380] (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(네오펜틸아미노)에탄-1-올
- [0381] (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아미노)에탄-1-올
- [0382] (*R*)-1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올
- [0383] (*R*)-2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-올
- [0384] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0385] 언급될 수 있는 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기로 이루어진 목록으로부터 선택된 화합물이 아니다:
- [0386] (*R*)-2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올; 및
- [0387] (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-((-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올.
- [0388] 언급될 수 있는 추가 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기로 이루어진 목록으로부터 선택된 화합물이 아니다:
- [0389] (*R*)-2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올; 및
- [0390] (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-((-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올,
- [0391] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0392] 당업자는, 화학식 I의 화합물의 특정 입체이성질체(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 IB 및 화학식 IC의 화합물로 나타내는 바와 같이, 여기서 필수 -OH기에 의해서 치환된 탄소는 (*R*) 입체배열로 존재함)에 대한 언급이 상응하는 반대 입체이성질체(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 경우, 여기서 필수 -OH기에 의해서 치환된 탄소는 (*S*) 입체배열로 존재함)가 실질적으로 없이 존재하는 특정 입체이성질체를 지칭할 것이라는 것을 이해할 것이다.
- [0393] 예를 들어, 상응하는 반대 입체이성질체(즉, (*S*) 입체배열)가 실질적으로 없이 존재하는 화학식 IC의 화합물에 대한 언급은 하기에 도시된 바와 같은 상응하는 화합물의 실질적인 부재를 지칭할 것이다.



[0394]

[0395]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 다른 입체이성질체(예를 들어, 상응하는 반대 입체이성질체)의 실질적인 부재에 대한 언급은 목적하는 입체이성질체(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 경우, 화학식 IB 및 화학식 IC의 화합물로 나타내는 바와 같이, 여기서 필수 -OH기에 의해서 치환된 탄소는 (R) 입체배열로 존재함)가 나머지 입체이성질체(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 경우, 여기서 필수 -OH기에 의해서 치환된 탄소는 (S) 입체배열로 존재함)에 비해서 적어도 80%(예를 들어, 적어도 90%, 예컨대, 적어도 95%)의 순도로 존재하는 것을 지칭할 것이다. 대안적으로, 이러한 예에서, 화합물은 다른 입체배열(즉, (S) 입체배열)의 화합물이 실질적으로 없이 존재하는 것으로 제시될 수 있고, 이것은 관련 입체배열의 화합물이 적절한 경우, 적어도 90%(예컨대, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 특별하게는, 적어도 99%, 예를 들어 적어도 99.9%)의 거울상이성질체 과잉(e.e.) 또는 부분입체이성질체 과잉(d.e.)으로 존재하는 것을 나타낼 수 있다.

[0396]

의심을 피하기 위해서, 정의된 위치에 특정 입체화학을 갖는 것으로 지칭된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 경우, 필수 -OH기에 의해서 치환된 탄소는 (R) 입체배열로 존재함)은 또한 하나 이상의 다른 위치에 입체화학을 가질 수 있고, 따라서 이러한 위치에서 입체화학과 관련하여 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0397]

의학적 용도

[0398]

본 명세서 상에서 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 및 따라서 이를 포함하는 조성물 및 키트는 약제로서 유용하다.

[0399]

따라서, 본 발명의 제2 양태에 따르면, 약제로서 사용하기 위한(또는 의약으로서 사용하기 위한), 본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 화합물(모든 실시형태 및 특정 특징을 포함하여 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화합물)이 제공된다.

[0400]

의심을 피하기 위해서, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화합물에 대한 언급은 화학식 I의 화합물(이의 모든 실시형태 포함) 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급을 포함할 것이다.

[0401]

본 명세서에 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애를 치료하는 데 있어서 특별한 용도를 가질 수 있다.

[0402]

따라서, 본 발명의 제3 양태에서, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한, 상기 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 제1 양태의 화합물이 제공된다.

[0403]

본 발명의 대안적인 제3 양태에서, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.

[0404]

본 발명의 추가의 대안적인 제3 양태에서, 하기를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0405]

의심을 피하기 위해서, 용어 "과혈당증"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 이를 경험하는 대상체의 혈장에 과도한 양의 글루코스가 순환하는 병태를 지칭하는 것으로 당업자에게 이해될 것이다. 특히, 이는 약 10.0 mmol/L 초과(예컨대, 약 11.1 mmol/L 초과, 예를 들어, 약 15 mmol/L 초과)의 혈당 수준을 갖는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)를 지칭할 수 있지만, 이는 또한 연장된 시간 기간(예를 들어, 24시간 초과, 예컨대, 48시간 초과) 동안 약 7 mmol/L 초과(예를 들어, 인간 대상체)를 지칭할 수 있다.

[0406]

당업자는 특정 병태의 치료(또는 유사하게 그 병태를 치료하는 것)에 대한 언급이 의학 분야에서 이의 정상적인 의미를 취할 것이라는 것을 이해할 것이다. 특히, 이러한 용어는 병태와 연관된 하나 이상의 임상 증상의 중증도의 감소를 달성하는 것을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 제2형 당뇨병의 경우, 이 용어는 혈당 수준의 감소를 달성하는 것을 지칭할 수 있다. 특별한 실시형태에서 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 병태를 치료하는 경우에, 이 용어는 혈당 수준의 감소(예를 들어, 약 10.0 mmol/mL 이하로(예를 들어, 약 4.0 mmol/L 내지 약 10.0 mmol/L의 범위의 수준으로), 예컨대, 약 7.5 mmol/mL 이하로(예를 들어, 약 4.0 mmol/L 내지 약 7.5

mmol/L의 범위의 수준으로) 또는 약 6 mmol/mL 이하로(예를 들어, 약 4.0 mmol/L 내지 약 6.0 mmol/L의 범위의 수준으로))를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.

- [0407] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 환자에 대한 언급은 포유동물(예를 들어 인간) 환자를 포함하여 치료를 받는 살아 있는 대상체를 지칭할 것이다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 치료는 포유동물(예를 들어, 인간)에 대한 것이다.
- [0408] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 치료적 유효량은 치료 받는 환자에게 치료적 효과를 부여하는 화합물의 양을 지칭할 것이다. 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커에 의해 측정 가능함) 또는 주관적(즉, 대상체는 효과의 조짐(indication) 및/또는 느낌을 제공함)일 수 있다.
- [0409] 본 발명의 제1 양태의 화합물이 이와 같이 약리학적 활성을 가질 수 있더라도, 본 발명의 화합물의 소정의 약제학적으로-허용 가능한(예를 들어 "보호되는") 유도체가 존재할 수 있거나 제조될 수 있으며, 상기 유도체는 이러한 활성을 갖고 있지 않을 수 있으나 비경구 또는 경구 투여된 후 체내에서 대사되어 본 발명의 화합물을 형성할 수 있다. 따라서, 이러한 화합물(어느 정도의 약리학적 활성을 가질 수 있되, 단, 이러한 활성은 이들 화합물이 대사되어 바뀌는 활성 화합물의 활성보다 다소 낮음)은 본 발명의 화합물의 "전구약물"로서 기재될 수 있다.
- [0410] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 전구약물에 대한 지칭은 장관(enteral) 또는 비경구 투여(예를 들어 경구 또는 비경구 투여) 후, 본 발명의 화합물을 예정된 시간 내에 실험적으로-검출 가능한 양으로 형성하는 화합물을 포함할 것이다. 본 발명의 제1 양태의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0411] 의심을 피하기 위해서, 본 발명의 제1 양태의 화합물은, 이들 화합물이 약리학적 활성을 갖고 있으며, 및/또는 경구 또는 비경구 투여 후 체내에서 대사되어 약리학적 활성을 갖는 화합물을 형성하기 때문에 유용하다. 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제1 양태의 화합물은 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용하고, 이 용어는 (본 명세서에 정의된 바와 같이) 당업자에 의해서 쉽게 이해될 것이다.
- [0412] 특별한 실시형태에서, 치료는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(이것은 또한 병태 또는 질환으로서 지칭될 수 있음)에 대한 것이다.
- [0413] 특별한 실시형태에서 본 발명의 화합물(즉, 화학식 I의 화합물, 이의 모든 실시형태 포함)은 제2형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 것이다(또는 본 명세서에 기재된 바와 같은, 이러한 치료를 위한 의약의 제조에 유용하거나 이러한 치료를 위한 방법에 유용함).
- [0414] 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 장애는 제2형 당뇨병, 예컨대, 유아의 성인 발병 당뇨병(maturity-onset diabetes in the young: MODY), 성인에서의 케톤증 유발 당뇨병, 성인형 잠복성 자가면역 당뇨병(latent autoimmune diabetes of adults: LADA) 및 임신성 당뇨병으로 이루어진 목록으로부터 선택된 하위 유형의 제2형 당뇨병이다.
- [0415] 추가의 특정 실시형태에서, 제2형 당뇨병의 치료는 비-비만 환자에 대한 것이다.
- [0416] 의심을 피하기 위해서, 당업자는 30 초과와 체질량 지수(BMI)를 갖는 환자가 비만이라고 간주됨을 이해할 것이다.
- [0417] 특별한 실시형태에서, 치료는 제2형 당뇨병의 발달 위험이 있는 환자에서 과혈당증에 대한 것일 수 있고, 이러한 병태는 당뇨병 전증으로서 정의될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 (예를 들어, 당뇨병 전증 환자에서) 제2형 당뇨병의 예방에 유용할 수 있다.
- [0418] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 예방(prevention)(및 유사하게 예방하는)은 질환 또는 장애의 예방법(prophylaxis)에 대한 언급(및 그 반대의 경우도 마찬가지임)을 포함한다. 이와 같이, 예방에 대한 언급은 또한 예방법에 대한 언급일 수 있고 그 반대일 수 있다. 특히, 이러한 용어는 병태가 발달할 환자(또는 건강한 대상체)의 가능성의 감소(예를 들어, 적어도 10% 감소, 예컨대, 적어도 20%, 30% 또는 40% 감소, 예를 들어, 적어도 50% 감소)를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0419] 보다 특별한 실시형태에서, 제2형 당뇨병은 환자가 종종 인슐린 저항성(SIR)을 나타내는 것을 특징으로 한다.
- [0420] 추가 실시형태에서, 치료는 제1형 당뇨병을 갖는 환자에서 과혈당증에 대한 것일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 제1형 당뇨병에서 과혈당증의 치료에 유용할 수 있다.

- [0421] 당업자는 본 발명의 화합물이 인슐린 생성 장애가 있는 환자, 예를 들어 낭포성 섬유증이 있는 환자에서 과혈당증을 치료하는데 유용할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 추가 실시형태에서, 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 낭포성 섬유증 관련 당뇨병이다.
- [0422] 언급될 수 있는 특별한 실시형태에서, 과혈당증을 특징으로 하는 장애는 중증 인슐린 저항성(SIR)이고(또는 이를 특징으로 하고), 이것은 전형적으로 대상체가 정상, 또는 일부 경우에 증가된 인슐린 생산을 갖지만, 상당히 감소된 인슐린 감도를 갖는 장애를 지칭하는 것으로 당업자에게 이해될 수 있다. 특정 예에서, 이러한 환자는 비-비만(예를 들어, 건강한 체중)일 수 있다. 따라서, 특별한 실시형태에서, 이러한 치료는 비만인 것으로 정의되지 않은 환자(예를 들어, 건강한 체중인 것으로 정의된 환자)에서 수행된다.
- [0423] 예를 들어, SIR은 특별하게는 30kg/m^2 미만의 BMI를 갖는 개체에서, 150 pmol/L 초과와 공복 인슐린 및/또는 $1,500\text{ pmol/L}$ 초과와 글루코스 내성 시험에 대한 최대 인슐린을 갖는 상기 환자에 기초하여 환자에서 식별될 수 있다(달리는 환자는 정상 글루코스 내성을 가질 수 있음).
- [0424] 보다 구체적으로, SIR은 인슐린의 존재에 대해 유의한 반응을 갖지 않는 환자를 특징으로 할 수 있고, 이는 인슐린 수용체의 기능에서의 결함(예를 들어, 유전적 결함)에 기인할 수 있다.
- [0425] SIR을 특징으로 할 수 있는 특정 장애는 랍슨-멘덴탈 증후군, 도노후 증후군(레프리카니즘), A형 및 B형 인슐린 저항성 증후군, HAIR-AN(안드로겐과잉증, 인슐린 저항성, 및 흑색 가시세포증) 증후군, 말단거대증 및 지방이상증을 포함한다.
- [0426] SIR을 특징으로 할 수 있는 보다 특별한 장애는 도노후 증후군 및 A형 인슐린 저항성 증후군, 보다 더 특별하게는, 랍슨-멘덴탈 증후군을 포함한다.
- [0427] 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 화합물을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의 (즉, 추가적인/다른) 치료(들)를 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명의 화합물로의 치료는 제2형 당뇨병의 치료를 위한 다른 수단, 예컨대, 당업자에게 공지된 바와 같은 제2형 당뇨병의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제로의 치료, 예컨대, 식이를 변화시키고/거나 운동 요법을 수행하는 것을 환자에게 요구하는 것을 포함하는 요법 및/또는 체중 감소를 촉진시키도록 설계되는 수술 절차(예컨대, 위 밴드 수술)와 조합될 수 있다.
- [0428] 특히, 본 발명의 화합물로의 치료는,
- [0429] (i) 혈당 수준을 감소시킬 수 있고/있거나;
- [0430] (ii) 인슐린 증감제이고/이거나;
- [0431] (iii) 인슐린 분비를 향상시키는(이들 모두는 본 명세서 하기에 기재됨)
- [0432] 1종 이상의(예를 들어, 1종의) 추가 화합물(즉, 치료제)과 조합하여 (예를 들어, 이것으로 또한 치료 중인 환자에서) 수행될 수 있다.
- [0433] 대안적인 실시형태에서, 본 발명의 제1 양태의 화합물(즉, 본 발명의 화합물)은 비-알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)의 치료에 유용할 수 있다.
- [0434] 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 간에서 트리글리세리드 형태의 과도한 지방 축적(지방증)(조직학적으로 간세포의 5% 초과와 축적으로 지정됨)으로 정의된다. 이것은 선진국에서 가장 흔한 간 질환이며(예를 들어, 미국 성인의 약 30 %에 영향을 미침) 대부분의 환자는 무증상이다. 치료하지 않으면, 이 병태는 점진적으로 악화되어, 결국 간경변으로 이어질 수 있다. NAFLD는 비만 환자에서 특히 유세하고, 약 80%가 이 질환을 앓고 있다고 생각된다.
- [0435] NAFLD 환자의 하위군(예를 들어, 미국 성인의 2 내지 5%)은 과도한 지방 축적 이외에 간 세포 손상과 염증을 나타낸다. 비-알코올성 지방간염(NASH)으로 지정된 이러한 병태는 알코올성 지방간염과 조직학적으로 거의 구분될 수 없다. NAFLD에서 보이는 단순한 지방증은 단기 이환율 또는 사망률과 직접적으로 관련이 없지만, 이러한 병태의 NASH로의 진행은 간경변, 간부전 및 간세포 암종의 위험을 극적으로 증가시킨다. 실제로 NASH는 현재 선진국에서 간경변의 주요 원인 중 하나인 것으로 여겨지고 있다(잠복성 간경변 포함).
- [0436] NASH의 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았으며 모든 환자에서 거의 동일하지는 않다. 그것은 인슐린 저항성, 비만, 대사 증후군(이것은 제2형 진성 당뇨병, 인슐린 저항성, 복부(몸통) 비만, 고지혈증, 낮은 고밀도 지단백질

(HDL) 콜레스테롤, 고중성지방혈증 및 고혈압에 관련된 질환을 포함함)에 대부분 밀접하게 관련된다. 그러나, 이러한 병태의 모든 환자가 NASH를 갖는 것은 아니며 NASH를 가진 모든 환자가 이러한 병태 중 하나를 앓는 것은 아니다. 그럼에도 불구하고, NASH는 간경변, 간부전 및 간세포 암종으로 이어지는 잠재적으로 치명적인 병태임을 고려할 때, 효과적인 치료법에 대한 명확한 필요성이 존재한다.

- [0437] 특별한 실시형태에서 본 발명의 화합물(즉, 화학식 I의 화합물, 이의 모든 실시형태 포함)은 비-알코올성 지방간 질환의 치료에 사용하기 위한 것이다(또는 본 명세서에 기재된 바와 같은, 이러한 치료를 위한 의약의 제조에 유용하거나 이러한 치료를 위한 방법에 유용함).
- [0438] 트리글리세리드 지방이 간 세포에 축적되는 과정을 지방증(즉, 간 지방증)이라고 지칭한다. 당업자는 "지방증"이라는 용어가 세포 내에서 지방(즉, 지질)의 비정상적인 보유를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 치료 또는 예방은 지방증을 특징으로 하는 지방간 질환에 대한 것이다.
- [0439] 지방증 동안, 과도한 지질은 세포의 세포질을 대체하는 소포에 축적된다. 시간이 지남에 따라, 소포는 핵을 왜곡시키기에 충분히 커질 수 있으며, 그러한 병태는 거대수포성 지방증으로 알려져 있다. 달리, 이러한 병태는 미세수포성 지방증(microvesicular steatosis)으로 지칭될 수 있다. 지방증은 경증의 경우 무해하지만; 간에 지방이 많이 쌓이면 건강에 심각한 문제가 발생할 수 있다. 지방증과 관련된 위험 인자에는 당뇨병, 단백질 영양실조, 고혈압, 비만, 무산소증, 수면 무호흡증 및 세포내 독소의 존재가 포함된다.
- [0440] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 지방간 질환은 알코올 또는 대사 증후군(예를 들어, 당뇨병, 고혈압, 비만 또는 이상지질혈증)과 가장 일반적으로 관련된다. 따라서, 근본적인 원인에 따라서, 지방간 질환은 알코올 관련 지방간 질환 또는 비 알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 진단될 수 있다.
- [0441] 알코올과 관련이 없는 지방간 질환과 관련된 특정 질환 또는 병태는 당뇨병, 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 베타 지단백혈증, 글리코겐 저장 질환, 웨버-크리스찬병(Weber-Christian disease), 임신 중 급성 지방간 및 지방이 영양증과 같은 대사 병태를 포함한다. 지방간 질환과 관련된 다른 비-알코올 관련 요인으로는 영양 실조, 전체 비경구 영양, 심한 체중 감소, 재공급 증후군, 공장 유도 우회, 위 우회, 다낭성 난소 증후군 및 게실증을 포함한다.
- [0442] 본 발명의 화합물은 알코올과 관련이 없는 지방간 질환으로 지칭될 수 있는 NAFLD의 치료 또는 예방에 특히 유용한 것을 발견하였다. "알코올과 관련되지 않은" 지방간 질환이 진단될 수 있으며, 여기서 환자의 알코올 소비는 주요 원인 인자로 간주되지 않는다. "알코올과 관련되지 않은" 지방간 질환을 진단하기 위한 전형적인 역치는 여성 대상체의 경우 20 g 미만, 남성 대상체의 경우 30 g 미만의 1일 소비이다.
- [0443] 치료하지 않은 상태로 방치하면, 지방간 질환을 앓고 있는 대상체는 간 염증(간염)을 경험할 수 있다. 이 염증의 가능한 원인 중 하나는 간 세포의 막에 대한 지질 과산화 손상일 수 있다고 추정되었다. 지방간의 염증은 다수의 심각한 상태로 이어질 수 있으므로 염증이 발생하기 전에 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 특정 실시형태에서, 치료 또는 예방은 염증과 연관된 NAFLD에 대한 것이다.
- [0444] 비-알코올성 지방간염(NASH)은 NAFLD의 가장 공격적인 형태이며 과도한 지방 축적(지방증)이 간 염증을 동반하는 상태이다. 진행되면, NASH는 간에서 흉터 조직(섬유증) 및 결국 간경변의 발달로 이어질 수 있다. 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 특히 간 염증을 동반하는 경우 NAFLD의 치료 또는 예방에 유용한 것을 발견하였다. 본 발명의 화합물은 또한 NASH의 치료 또는 예방에 유용하다. 따라서, 본 발명의 제1 양태의 추가 실시형태에서, 치료 또는 예방은 비-알코올성 지방간염(NASH)에 대한 것이다.
- [0445] 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 화합물을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의 (즉, 추가적인/다른) 치료(들)를 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명의 화합물로의 치료는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지방간 질환의 치료를 위한 다른 수단, 예컨대, 당업자에게 공지된 바와 같은 지방간 질환의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제로의 치료, 예컨대, 식이를 변화시키고/거나 운동 요법을 수행하는 것을 환자에게 요구하는 것을 포함하는 요법 및/또는 체중 감소를 촉진시키도록 설계되는 수술 절차(예컨대, 위 밴드 수술)와 조합될 수 있다.
- [0446] 특히, 본 발명의 화합물을 사용한 치료는 간에서 지방(예를 들어, 트리글리세리드) 수준을 감소시킬 수 있는 1종 이상(예를 들어, 1종)의 추가 화합물(즉, 치료제)과 조합하여 (예를 들어, 이것으로 치료 중인 환자에서) 수행될 수 있다.

- [0447] 지방간 질환의 치료에 대한 언급은 간 세포에서 지방(예를 들어, 트리글리세리드 수준)의 치료적으로 유의한 감소(예컨대, 적어도 5 중량%의 감소, 예를 들어, 적어도 10%, 또는 적어도 20% 또는 심지어는 25%의 감소)를 달성하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0448] 약제학적 조성물
- [0449] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제1 양태의 화합물(즉, 본 발명의 화합물)은 약제로서 유용하다. 이러한 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 공지된 약제학적 조성물/제형에 의해 투여될 수 있다.
- [0450] 본 발명의 제4 양태에서, 본 발명의 제2 양태 또는 제3 양태에 정의된 바와 같은 화합물 및 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0451] 당업자는, 특정 용도를 위한 본 발명의 제1 양태의 화합물(및 유사하게는, 본 발명의 화합물과 관련된 용도 및 사용 방법)에 대한 본 명세서의 지칭이 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에도 적용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0452] 본 발명의 제5 양태에서, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화합물 및 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 보조제, 희석제 및/또는 담체를 포함하는, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(본 명세서에 정의된 바와 같이, 예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0453] 본 발명의 대안적인 제5 양태에서, 본 명세서에 정의된 바와 같이, 비-알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0454] 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 화합물이 전신으로 및/또는 국소로(즉, 특정 부위에서) 작용할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0455] 당업자는 본 발명의 제1 내지 제5 양태에 기재된 화합물 및 조성물이 약제적으로 허용 가능한 투여 형태로, 통상적으로 경구로, 정맥 내로, 피하로, 협측으로, 직장으로, 피부로, 비강으로, 기관으로(tracheally), 기관지(bronchially), 설하로, 비강 내로, 국소적으로, 임의의 다른 비경구적 경로 또는 흡기를 통해 투여될 것임을 이해할 것이다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 경구 투여를 위한 정제, 캡슐 또는 엘릭서, 직장 투여를 위한 좌제, 비경구 또는 근육 내 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액 등의 형태의 제형을 포함할 것이다. 대안적으로, 특히 본 발명의 화합물이 국소적으로 작용하는 경우, 약제학적 조성물은 국소 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0456] 따라서, 본 발명의 제4 및 제5 양태의 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐, 경구로 또는 주사에 의해 취해질 액체 형태, 좌제, 크림, 젤, 포말, 흡입제(예컨대 비강 내로 적용됨)를 포함하여, 약제학적으로 허용 가능한 투여 형태로, 또는 국소 투여에 적합한 형태로 제공된다. 의심을 피하기 위해서, 이러한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 고체(예를 들어, 고체 분산액), 액체(예를 들어, 용액) 또는 미셀의 형태와 같은 다른 형태로 존재할 수 있다.
- [0457] 예컨대, 경구 투여를 위한 약제학적 제형의 제조에서, 화합물은 고체, 분말화된 성분 예컨대 락토스, 사카로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 또는 다른 적합한 성분뿐만 아니라, 붕해제 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 왁스와 혼합될 수 있다. 이어서, 혼합물은 과립으로 가공되거나 정제로 압축될 수 있다.
- [0458] 연질 젤라틴 캡슐은 하나 이상의 활성 화합물(예를 들어, 본 발명의 제1 및 따라서 제 2 및 제3 양태의 화합물 및 선택적으로 추가의 치료제의 화합물)을 함유하는 캡슐과 함께, 예를 들어 식물성 유지, 지방, 또는 연질 젤라틴 캡슐을 위한 다른 적합한 비히클을 포함할 수 있다. 유사하게, 경질 젤라틴 캡슐은 락토스, 사카로스, 솔비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로스 유도체 또는 젤라틴과 같은 고형 분말 성분과 조합하여 이러한 화합물을 함유할 수 있다.
- [0459] 직장 투여용 투여 단위는 (i) 중성 지방 기재와 혼합된 화합물을 함유하는 좌제의 형태로; (ii) 식물성 오일, 파라핀 오일, 또는 젤라틴 직장 캡슐을 위한 다른 적합한 비히클과의 혼합물 중에 활성 물질을 함유하는 젤라틴 직장 캡슐의 형태; (iii) 기성의(ready-made) 미세 관장기 형태; 또는 (iv) 투여 직전에 적합한 용매 중에서 재구성될 건조 미세 관장 제형의 형태로 투여될 수 있다.
- [0460] 경구 투여를 위한 액체 제제는 화합물(들) 및 당 또는 당 알코올로 구성된 제형의 잔류물 및 에탄올, 물, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 시럽 또는 현탁액, 예를 들어 용액 또는 현

탁액의 형태로 제조될 수 있다. 원한다면, 이러한 액체 제제는 착색제, 향료, 사카린 및 카르복시 메틸 셀룰로스 또는 기타 증점제를 함유할 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 또한 사용하기 전에 적합한 용매로 재구성되는 건조 분말의 형태로 제조될 수 있다.

[0461] 비경구 투여용 용액은 약제학적으로 허용 가능한 용매 중의 화합물의 용액으로서 제조될 수 있다. 이들 용액은 또한 안정화 성분 및/또는 완충 성분을 함유할 수 있으며, 앰플 또는 바이알의 형태로 단위 용량으로 분배된다. 비경구 투여용 용액은 또한 사용하기 전에 즉시 적절한 용매로 재구성되는 건조 제제로 제조될 수 있다.

[0462] 당업자는, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로-허용 가능한 염이 다양한 용량으로(예를 들어, 본 명세서 상기에 기재된 바와 같은 제형으로서) 투여될 수 있으며, 이때 적합한 용량은 당업자에 의해 쉽게 결정됨을 이해할 것이다. 경구, 폐 및 국소 투여량(및 피하 투여량, 그렇지만 이들 피하 투여량이 상대적으로 더 낮을 수 있음)은 약 0.01 $\mu\text{g/kg}$ 체중/일(day)($\mu\text{g/kg/일}$) 내지 약 200 $\mu\text{g/kg/일}$, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10 $\mu\text{g/kg/일}$, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5.0 $\mu\text{g/kg/일}$ 의 범위일 수 있다. 예를 들어, 경구 투여되는 경우, 이러한 화합물을 이용한 치료는 전형적으로 약 0.01 μg 내지 약 2000 mg, 예를 들어 약 0.1 μg 내지 약 500 mg, 또는 1 μg 내지 약 100 mg(예를 들어 약 20 μg 내지 약 80 mg)의 활성 성분(들)을 함유하는 제형의 투여를 포함할 수 있다. 정맥 내로 투여되는 경우, 가장 바람직한 투여량은 일정한 속도의 주입 동안 약 0.001 내지 약 10 $\mu\text{g/kg/시간}$ 의 범위일 것이다. 유리하게는, 치료는 이러한 화합물 및 조성물을 1일 1회 용량으로 투여하는 것을 포함할 수 있거나, 총 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할된 용량(예를 들어 본 명세서에 기재된 용량을 참조로 1일 2회, 예컨대 1일 2회 10 mg, 20 mg, 30 mg 또는 40 mg, 또는 1일 2회 10 μg , 20 μg , 30 μg 또는 40 μg 의 용량)으로 투여될 수 있다.

[0463] 어떤 경우든지, 당업자(예를 들어, 의사)는 개별 환자에게 가장 적합할 실제 투여량을 결정할 수 있을 것이며, 상기 투여량은 투여 경로, 치료되는 질환의 유형 및 중증도, 뿐만 아니라 치료받는 특정 환자의 종(species), 연령, 체중, 성별, 신장 기능, 간 기능 및 반응에 따라 달라지는 경향이 있다. 상기-언급된 투여량은 평균 사례를 예시하는 것이며; 당연히게도, 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 유리한(merited) 개별 경우가 존재할 수 있으며, 이 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[0464] 상기 본 명세서에 기재된 바와 같이, 당업자는, 본 발명의 제1 양태의 화합물을 이용한 치료가 동일한 질환에 대한 추가의 (즉, 추가적인/다른) 치료(들)를 포함할 수 있음(즉, 함께 조합될 수 있음)을 이해할 것이다. 특히, 본 발명의 화합물로의 치료는 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(본 명세서에 정의된 바와 같음, 예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료를 위한 다른 수단, 예컨대, 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(본 명세서에 정의된 바와 같음, 예컨대, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 치료제와 조합될 수 있다.

[0465] 본 발명의 제4 및 제5 양태의 특별한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 추가(즉, 다른) 치료제를 추가로 포함할 수 있다.

[0466] 보다 특별한 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료제는 당업자에게 공지된 바와 같은 제2형 당뇨병의 치료를 위한 작용제, 예컨대, 메트포르민, 설폰닐우레아(예를 들어, 카르부타미드, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 톨부타미드, 글리피지드, (글루코트론), 글리클라지드, 글리벤클라미드, 글리부리드(Micronase), 글리보르누리드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리클로피라미드, 글리메피리드(Amaryl), 글리미프림, JB253 또는 JB558), 티아졸리딘디온(예를 들어, 피오글리타존, 로지글리타존(Avandia), 로베글리타존(Duvie) 및 트로글리타존(Rezulin)), 디펩티딜 펩티다제-4 저해제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 테네글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 제미글립틴, 두토글립틴 및 오마리글립틴), SGLT2 저해제(예를 들어, 다파글리플로진, 에파글리플로진, 카나글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 서글리플로진, 에타보네이트, 레모글리플로진, 에타보네이트 및 에투글리플로진) 및 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1) 유사체이다.

[0467] 당업자는 치료제의 조합이 또한 조합 생성물로서 기재될 수 있고/있거나 키트 부분(kit-of-part)으로서 제공될 수 있음을 이해할 것이다.

[0468] 본 발명의 제6 양태에서, 조합 생성물이 제공되며, 조합 생성물은

[0469] (A) 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화합물; 및

[0470] (B) 1종 이상의 추가 치료제를 포함하고,

[0471] 여기서, 각각의 구성성분 (A) 및 (B)는 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는

담체와 혼합되어 제형화된다.

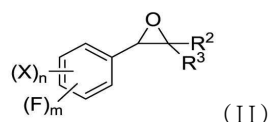
- [0472] 본 발명의 제7 양태에서, 키트 부분이 제공되며, 상기 키트 부분은
- [0473] (a) 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화합물, (또는 이를 포함하는 약제학적 조성물) 또는 본 발명의 제4 또는 제5 양태에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물; 및
- [0474] (b) 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합된 1종 이상의 다른 치료제를 포함하고,
- [0475] 여기서, 구성성분 (a) 및 (b)는 각각, 다른 것과 함께 투여되기에 적합한 형태로 제공된다.
- [0476] (예를 들어, 본 발명의 제6 및 제7 양태의) 특별한 실시형태에서, 추가 치료제는 당업자에게 공지된 바와 같은 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예를 들어, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용한 치료제(예컨대, 본 명세서에 기재된 것)이다.
- [0477] 예를 들어, 본 발명의 제4 내지 제7 양태의 특별한 실시형태에서, 추가 치료제는
- [0478] (i) 혈당 수준을 감소시킬 수 있고/있거나;
- [0479] (ii) 인슐린 증감제이고/있거나;
- [0480] (iii) 인슐린 분비를 향상시킬 수 있는 작용제이고,
- [0481] 이러한 작용제는 당업자에 의해서 용이하게 식별될 것이고, 특히, 상업적으로 입수 가능한 치료제(예를 들어, 하나 이상의 국가에서 마케팅 허가의 대상, 예를 들어 유럽 또는 미국 마케팅 허가의 대상인 작용제)를 포함한다.
- [0482] 당업자는 혈당 수준을 감소시킬 수 있는 치료제에 대한 언급은 관련 화합물로의 치료 이전의 혈당 수준과 비교할 때 혈당 수준을 적어도 10%(예컨대, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%, 예를 들어 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80%, 예를 들어, 적어도 90%) 감소시킬 수 있는 화합물을 지칭할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0483] 본 발명의 제6 및 제7 양태의 대안적인 실시형태에서, 추가 치료제는 비-알코올성 지방간 질환(예컨대, NASH)의 치료 또는 예방을 위한 작용제이고, 이러한 작용제는 당업자에 의해서 용이하게 식별될 것이고, 특히, 상업적으로 입수 가능한 치료제(예를 들어, 하나 이상의 국가에서 마케팅 허가의 대상, 예를 들어 유럽 또는 미국 마케팅 허가의 대상인 작용제)를 포함한다.
- [0484] 화합물/조성물의 제조
- [0485] 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물/제형, 조합 생성물 및 키트는 표준 및/또는 허용된 약제학적 관행에 따라 제조될 수 있다.
- [0486] 따라서 본 발명의 추가의 양태에서, 본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물/제형을 제조하는 공정이 제공되며, 상기 공정은 본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다.
- [0487] 본 발명의 추가의 양태에서, 본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 조합 생성물 또는 키트 부분을 제조하는 공정이 제공되며, 상기 공정은 본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 과혈당증 또는 과혈당증을 특징으로 하는 장애(예를 들어, 제2형 당뇨병)의 치료에 유용한 다른 치료제, 및 적어도 하나의 약제학적으로-허용 가능한 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다.
- [0488] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 회합시킨다라는 지칭은, 2개의 구성성분이 서로 함께 투여되기에 적합하게 되도록 만들어진다는 것을 의미할 것이다.
- [0489] 따라서, 2개의 구성성분을 서로 "회합시킴"으로써 본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 키트 부분을 제조하는 공정과 관련하여, 본 발명자들은 키트 부분의 2개의 구성성분이:
- [0490] (i) 개별 제형으로서(즉, 서로 독립적으로) 제공될 수 있으며, 이들 개별 제형은 후속적으로 조합 요법에서 서로 함께 사용되도록 연관되거나;
- [0491] (ii) 조합 요법에서 서로 함께 사용되기 위해 "조합 팩"의 개별 구성성분으로서 함께 포장되고 제공될 수 있

음을 포함한다.

[0492] 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화합물(즉, 본 발명의 화합물)은 당업자에게 잘 공지된 기술에 따라, 예컨대 본 명세서 하기에 제공된 실시예에 기재된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0493] 예를 들어, 본 발명의 제1 양태에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 본 발명의 제2 양태에 정의된 바와 같은, 화합물의 제조에 사용될 수 있음)의 제조 방법이 제공되며, 이 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0494] (i) 하기 화학식 II의 화합물을 선택적으로 당업자에게 공지된 적합한 용매의 존재 하에서 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계:

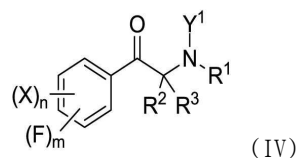


[0496] (식 중, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^2 및 R^3 은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같음)

[0497] H_2N-R^1 (III)

[0498] (식 중, R^1 은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같음);

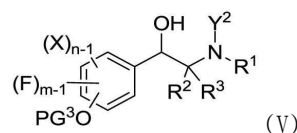
[0499] (iia) 하기 화학식 IV의 화합물을 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 환원제(예컨대, $NaBH_4$ 또는 $LiAlH_4$, 또는 적합한 카이랄 환원제)와 반응시키거나 또는 적합한 촉매(예컨대, 카이랄 촉매 또는 첨가제)의 존재 하에서의 수소화에 의해서 반응시키는 단계:



[0501] (식 중, m , n , X , R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같고, Y^1 은 H 또는 PG^1 을 나타내고, PG^1 은 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기(예를 들어, $-C(O)OtBu$ 또는 $-SO_2CH_3$)임);

[0502] (iib) 화학식 IB의 화합물(및 유사하게, 화학식 IC의 화합물)의 경우, 상기 본 명세서에 정의된 바와 같지만 Y^1 은 PG^1 을 나타내고, PG^1 은 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기(예를 들어, $-C(O)OtBu$)인 화학식 IV의 화합물을 수소 또는 적합한 수소 주개(donor)(예컨대, 포름산)의 존재 하에서, 선택적으로 염기(예를 들어, Et_3N)의 존재 하에서 그리고 적합한 용매(예컨대, CH_2Cl_2)의 존재 하에서 적합한 촉매(예컨대, (1S, 2S)-(+)-N-(4-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌 디아민과 $[Ru(\text{시텐})Cl_2]_2$ 간의 착물)의 존재 하에서 반응시키는 단계;

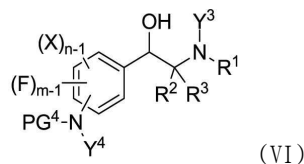
[0503] (iii) 적어도 하나의 X가 존재하고, -OH를 나타내는 화합물의 경우, 하기 화학식 V의 화합물을 당업자에게 공지된 조건 하에서(예를 들어, 벤질의 경우에 수소 및 적합한 촉매 또는 적합한 산의 존재 하에서; 알킬, 예컨대, 메틸의 경우, BBr_3 , HBr 또는 알킬 설퍼드의 존재 하에서) 탈보호시키는 단계:



[0505] (식 중, m , n , R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같고, Y^2 은 H 또는 PG^2 을 나타내고, PG^2 은 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기를 나타내고, PG^3 은 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기(예를 들어, 벤질 또는 알킬, 예컨대, 메틸)를 나타냄);

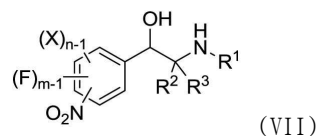
[0506] (iv) 적어도 하나의 X가 존재하고, NH_2 또는 $NHC(O)CH_3$ 를 나타내는 화합물의 경우, 하기 화학식 VI의 화합물을 당업자에게 공지된 조건(예를 들어, Boc의 경우, 적합한 산(예를 들어, 트리플루오로아세트산 또는 HCl)의

존재) 하에서 탈보호시키는 단계:



(식 중, m , n , X , R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같고, Y^3 은 H 또는 PG^5 를 나타내고, PG^5 는 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기를 나타내고, Y^4 는 H, $C(O)CH_3$ 또는 PG^6 을 나타내고, PG^6 은 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기를 나타내고, PG^4 는 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 보호기(예를 들어, 카르바메이트 보호기(예컨대, *tert*-부틸옥시카르보닐(Boc), 플루오렌일메틸옥시카르보닐(Fmoc) 및 카르복시벤질(Cbz) 및 아마이드 보호기(예컨대, 아세틸 및 벤조일)를 나타냄. PG^4 , PG^5 (존재하는 경우) 및 PG^6 (존재하는 경우)은 각각 동일한 보호기를 나타낼 수 있고, 따라서 단일 조건 세트 하에서 탈보호될 수 있음);

(v) 적어도 하나의 X 가 존재하고, NH_2 를 나타내는 화합물의 경우, 하기 화학식 VII의 화합물을 당업자에게 공지된 조건 하에서 (예를 들어, 수소화, 예컨대, 수소 기체 및 당업자에게 공지된 바와 같은 적합한 촉매(예를 들어, Pd-C, PtO_2 , 라니-니켈)를 사용한 수소화, 산성 매질(예를 들어, AcOH) 중의 Fe 또는 Zn, 적합한 촉매와 보로히드리드(예를 들어, $NaBH_4$ 및 라니-니켈), 또는, 작용제, 예컨대, $SnCl_2$, $TiCl_3$, SmI_2 등에 의해서) 환원시키는 단계를 포함한다:



(식 중, m , n , X , R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 본 명세서에 정의된 바와 같음). 당업자는 필수 -OH 및 / 또는 $-NHR^1$ 기와 같은 특정 작용기가 반응 동안 1회 이상 보호(및 탈보호)될 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이며, 이러한 보호(및 탈보호)는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

화학식 II, III, IV, V VI 및 VII의 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 본 명세서에 기재된 공정과 유사하게 또는 적절한 시약 및 반응 조건을 사용하여 이용 가능한 출발 물질(예를 들어, 적절하게 치환된 벤즈알데히드, 스티렌 또는 펜아실 브로마이드(또는 펜아실클로라이드 등))로부터 표준 기술에 따라 종래의 합성 절차에 의해 수득될 수 있다. 이러한 측면에서, 당업자는 그 중에서도 문헌["*Comprehensive Organic Synthesis*" by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991]을 참조할 수 있다. 이용될 수 있는 추가의 참조는 문헌["*Science of Synthesis*", Volumes 9-17 (Hetarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006]을 포함한다.

본 명세서 상기에 정의된 바와 같은 치환기 X , R^1 , R^2 및 R^3 은, 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 상기 기재된 공정 후에 또는 공정 동안에 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 1회 이상 변형될 수 있다. 이러한 방법의 예로는, 치환, 환원, 산화, 탈수소화, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 가수분해, 에스테르화, 에테르화, 할로젠화 및 질화가 있다. 전구체 기는 반응 순서 동안 어느 때고 이러한 상이한 기로, 또는 화학식 I에 정의된 기로 변할 수 있다. 당업자는 또한, 문헌["*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*" by A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 및/또는 "*Comprehensive Organic Transformations*" by R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999]을 참조할 수 있다.

이러한 화합물은 이들의 반응 혼합물로부터 단리되고, 필요하다면 당업자에게 공지된 바와 같은 종래의 기술을 사용하여 정제될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 제조하는 공정은 최종 단계로서, 본 발명의 화합물의 단리 및 선택적으로 정제(예를 들어, 화학식 I 또는 IA의 화합물의 단리 및 선택적으로 정제)를 포함할 수 있다.

당업자는 특정 입체화학을 갖는 화학식 I의 화합물(예를 들어 화학식 IB 및 IC의 화합물)이 본 명세서에 기재된 방법에서 필요한 입체화학을 갖는 적합한 출발 물질을 반응시킴으로써 제공될 수 있음을 이해할 것이다.

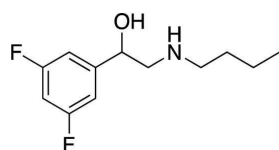
- [0516] 예를 들어, 화학식 IB 및 IC의 화합물은 상기 본 명세서에 기재된 방법에서 단계 (i) 또는 단계 (iii)에 기재된 바와 같은 방법에서 요구되는 입체화학을 갖는 화합물을 반응시킴으로써 제공될 수 있다.
- [0517] 추가로, 당업자는 요구되는 입체화학을 갖는 적합한 출발 물질(예컨대, 화학식 IB 및 IC의 화합물의 제조에 대해서 요구되는 바와 같이, 필수 산소로 치환된 탄소가 (R) 입체배열인 화학식 II 및 V의 적합한 화합물)은 상기 본 명세서에서 단계 (iib)에 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0518] 당업자는, 상기 및 하기에 기재된 방법에서, 중간 화합물의 작용기가 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 작용기의 보호 및 탈보호는 상기-언급된 반응식에서 반응 이전에 또는 이후에 수행될 수 있다.
- [0519] 보호기는 당업자에게 잘 공지되고 하기에 기재된 바와 같은 기술에 따라 적용되고 제거될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 보호된 화합물/중간체(intermediate)은 표준 탈보호 기술을 사용하여 비보호된(unprotected) 화합물로 화학적으로 전환될 수 있다. 수반되는 화학의 유형은 보호기의 필요성 및 유형, 뿐만 아니라 합성을 달성하기 위한 순서를 지시할 것이다. 보호기의 사용은 문헌["*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)]에 충분히 기재되어 있다.
- [0520] 본 명세서에 기재된 화합물(특히, 본 발명의 제1, 따라서 제2 및 제3 양태에 정의된 바와 같은 화합물)은, 이들 화합물이 상기-언급된 적응증(indication)에 사용하기 위한 것이든 또는 그렇지 않은 간에, 선행 기술에서 공지된 화합물보다 효과적이고/이거나, 독성이 덜하고/하거나, 더 오래 작용하고/하거나, 더 강력하고/하거나, 더 적은 부작용을 초래하고/하거나, 더 쉽게 흡수될 수 있고/있거나, 더 양호한 약물동력학적 프로파일(예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 청소율)을 가지고/가지거나 다른 유용한 약물학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다. 특히, 이러한 화합물은, 이들 화합물이 *생체내에서* 더 효과적이고/이거나 유리한 특성을 나타낸다는 이점을 가질 수 있다.
- [0521] 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 본 명세서에 기재된 화합물은 골격근 세포에서 증가된 글루코스 흡수를 허용하는, β_2 -아드레날린작용성 수용체의 강력한 효능제인 것으로 생각된다.
- [0522] 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 cAMP 생산을 유도하지 않는(또는 단지 최소한의 효과) β_2 -아드레날린작용성 수용체의 효능제인 것으로 생각된다. 이것은 다른 치료로 인한 것보다 낮은 수준의 부작용으로 골격근 세포에서 증가된 글루코스 흡수를 허용한다고 생각된다. 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물을 혈당 수준을 감소시킬 수 있는 치료제와 조합하면 효과적인 조합 요법을 제공하는 것으로 생각된다.
- [0523] 또한, 본 발명의 화합물은 특히 대사(예를 들어, 1차 통과 대사(first-pass metabolism)), 즉, 약제가 생물 변형되어 배설을 보조하는 과정에 내성일 수 있다.
- [0524] **실시예**
- [0525] 본 발명은 하기 실시예에 의해서 예시된다.
- [0526] 화학 물질 및 시약은 상업적 공급 업체로부터 입수했으며 달리 명시하지 않는 한 수령 한대로 사용하였다. 수분민감성 시약을 포함하는 모든 반응은 질소 또는 아르곤의 양압 하에서 오븐 또는 화염 건조된 유리 제품에서 수행되었다.
- [0527] **약어**
- [0528] 약어는 당업자에게 공지될 것이다. 특히, 다음과 같은 약어가 사용될 수 있다:
- [0529] AcOH 아세트산
- [0530] aq 수성
- [0531] atm 대기압
- [0532] Boc₂O 디-*tert*-부틸디카르보네이트
- [0533] DIPEA *N,N*-디이소프로필에틸아민
- [0534] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0535] DMF 디메틸포름아미드

[0536]	DMSO	디메틸설폭시드
[0537]	eq	당량
[0538]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0539]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0540]	iPrOH	이소프로판올
[0541]	MeCN	아세토니트릴
[0542]	MeOH	메탄올
[0543]	Pd-C	탄소 상의 팔라듐
[0544]	rt	실온
[0545]	sat	포화
[0546]	TFA	트리플루오로아세트산
[0547]	THF	테트라히드로푸란

[0548] 실시예 화합물

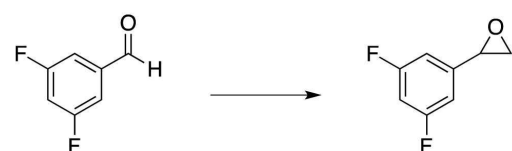
[0549] (주어질 수 있는 임의의 실험 상세 사항에 의해 상충되지 않는 한, 및/또는 문맥상 명확하지 않는 한) 그래프에 도시된 바와 같은 화합물의 구조와 명명법 사이에 불일치가 존재하는 경우, 주도하는 것은 상기 화합물의 구조이다.

[0550] 실시예 1: 2-(부틸아미노)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-올



[0551]

[0552] (a) 2-(3,5-디플루오로페닐)옥시란



[0553]

[0554] DMSO(6 mL) 중의 트리메틸설포늄 아이오다이드(413 mg, 2.02 mmol)의 용액을 THF(6 mL) 중의 NaH(2.1 mmol, Et₂O로 세척함으로써 광유 중의 60% NaH 84 mg으로부터 제조됨)의 얼음 냉각된 현탁액에 적가하였다. 얼음 냉각된 혼합물을 30분 동안 교반하고, THF(2.45 mL) 중의 3,5-디플루오로벤즈알데히드(250 mg, 1.76 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 냉각조를 제거하고 rt에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, Et₂O로 추출하였다. 합한 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축하여 부제 화합물(257 mg, 1.65 mmol, 94%)을 제공하였고 이것을 임의로 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

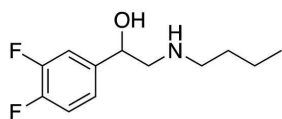
[0555] (b) 2-(부틸아미노)-1-(3,5-디플루오로페닐)에탄-1-올

[0556] 2-(3,5-디플루오로페닐)옥시란(100 mg, 0.64 mmol), *n*-부틸아민(158 μ L, 1.60 mmol) 및 MeOH(1 mL)의 혼합물을 6시간 동안 환류 하에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(98 mg, 0.43 mmol, 67%).

[0557] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (tt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 3H), 1.52 - 1.27 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.2

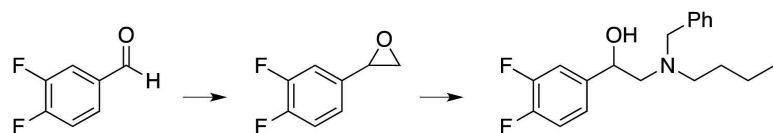
Hz, 3H).

[0558] 실시예 2: 2-(부틸아미노)-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-올



[0559]

[0560] (a) 2-(벤질(부틸)아미노)-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-올



[0561]

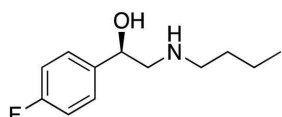
[0562] 3,4-디플루오로벤즈알데히드 및 *N*-벤질부틸아민으로부터 실시예 1, 단계 (a) 및 (b)에서의 절차에 따라서 부제 화합물을 제조하였다.

[0563] (b) 2-(부틸아미노)-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-올

[0564] 2-(벤질(부틸)아미노)-1-(3,4-디플루오로페닐)에탄-1-올(70 mg, 0.22 mmol), 10% Pd-C(23.3 mg, 0.022 mmol) 및 AcOH(2 mL)의 혼합물을 6.5 atm에서 rt에서 2시간 동안 수소화하고, 셀라이트로 여과하고, 농축하였다. NaHCO₃(aq, sat)를 잔류물에 첨가하고, 이것을 Et₂O로 추출하였다. 합한 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 농축하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(30 mg, 0.13 mmol, 60%).

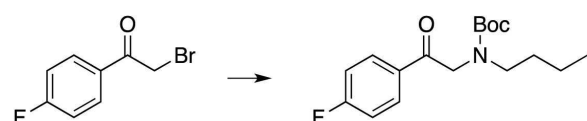
[0565] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.19 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 4.67(dd, *J*=9.2, 3.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J*=12.2, 3.6 Hz, 1H), 2.86-2.69 (br s, 2H overlapping), 2.74-2.58 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.35 (h, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3Hz, 3H)

[0566] 실시예 3: (*R*)-2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올



[0567]

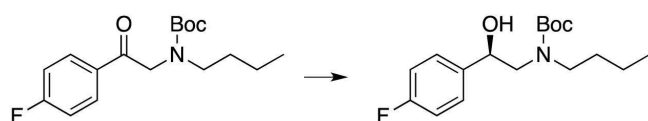
[0568] (a) *tert*-부틸 부틸(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)카르바메이트



[0569]

[0570] 0°C에서 CH₂Cl₂(4 mL) 중의 4-플루오로벤조일 브로마이드(300 mg, 1.38 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 *n*-부틸아민(205 μL, 2.07 mmol), DIPEA(239 μL, 1.38 mmol) 및 CH₂Cl₂(1 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, Boc₂O(3.4 mL, 15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(270 mg, 0.87 mmol, 63%).

[0571] (b) *tert*-부틸 (*R*)-부틸(2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트

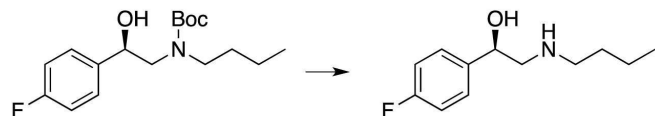


[0572]

[0573] (*S,S*)-*N*-(*p*-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에탄디아민(클로로)(*p*-시멘)루테늄(II)(16.4 mg, 0.026 mmol)(문헌 [Kawamoto, A.M. and Wills, M., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1916 (2001)]에 기재된 바와 같이 제조됨)을 포름산

/Et₃N(5:2, 2 mL) 중의 *tert*-부틸 부틸(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)카르바메이트(200 mg, 0.65 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 64시간 동안 교반하고, H₂O(15 mL) 및 CH₂Cl₂(15 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기상을 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(164 mg, 0.53 mmol, 82%).

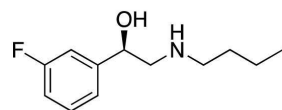
(c) (*R*)-2-(부틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-올



물(1.5 mL) 중의 NaOH(421 mg, 10.5 mmol)의 용액을 EtOH(1.5 mL) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-부틸(2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트(164 mg, 0.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밀폐된 바이알에서 120℃로 16시간 동안 가열하였다. 냉각 후, HCl(1M, aq)로 pH를 6으로 조정하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고(Na₂SO₄), 농축하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(64 mg, 0.30 mmol, 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 5.40 (dd, *J* = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 12.5, 10.5 Hz, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

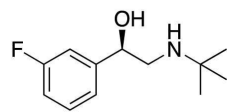
실시예 4: (*R*)-2-(부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올



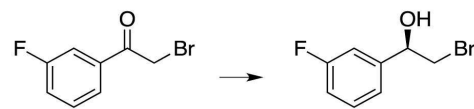
3-플루오로페닐아실 브로마이드로부터 실시예 3에서의 절차에 따라서 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 7.00 - 6.82 (br s, 3H), 4.93 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3Hz, 3H).

실시예 5: (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올

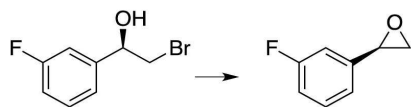


(a) (*R*)-2-브로모-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올



rt에서 보란(THF 중의 1 M, 0.68 mL, 0.68 mmol)을 (*R*)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘(톨루엔 중의 1 M, 0.85 mL, 0.85 mmol) 및 THF(0.8 mL)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 rt에서 교반하고, THF(1.9 mL) 중의 3-플루오로페닐아실 브로마이드(185 mg, 0.85 mmol)의 용액을 적가하였다(0.09 mL/min). 6시간 후 rt에서, MeOH(10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 농축하였다. 크로마토그래피에 의한 정제는 부제 화합물을 제공하였다(150 mg, 0.68 mmol, 80%).

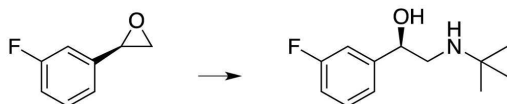
[0587] (b) (R)-2-(3-플루오로페닐)옥시란



[0588]

[0589] rt에서 MeOH(6.8 mL) 중의 (R)-2-브로모-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올(145 mg, 0.66 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(137 mg, 0.99 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 추출물을 농축하여 부제 화합물(70 mg, 0.51 mmol, 77%)을 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0590] (c) (R)-2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)에탄-1-올

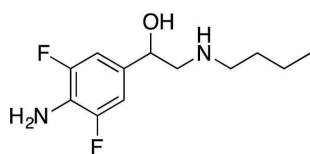


[0591]

[0592] (R)-2-(3-플루오로페닐)옥시란(30 mg, 0.22 mmol), tert-부틸아민(66 mg, 0.90 mmol) 및 MeOH(0.2 mL)의 혼합물을 환류 하에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하고, Et₂O 중에 용해시켰다. Et₂O/헵탄(1:3)을 첨가하고, 용액을 -20℃에서 밤새 유지시켰다. 형성된 고체를 수집하여 표제 화합물을 제공하였다(25 mg, 0.12 mmol, 54%).

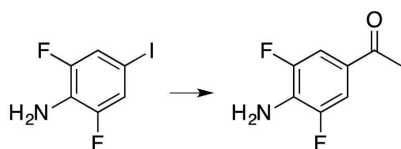
[0593] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H).

[0594] 실시예 6: 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올



[0595]

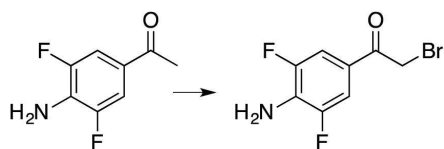
[0596] (a) 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)에탄-1-올



[0597]

[0598] rt에서 PdCl₂(MeCN)₂(102 mg, 0.39 mmol)를 3,6-디플루오로-4-아이오도아닐린(2.00 g, 7.84 mmol), ZnO(830 mg, 10.2 mol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(3.79 g, 11.8 mmol), Et₃N(0.37 mL, 2.67 mmol) 및 DMSO(20 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 주변 분위기에서 16시간 동안 교반하였다. 또 다른 부분의 Et₃N(0.37 mL, 2.67 mmol)을 첨가하고, 가열을 3시간 동안 계속하였다. 혼합물을 냉각하고, Et₂O로 희석하고, H₂O로 세척하였다. 상을 분리하고, 수성층을 Et₂O로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(270 mg, 1.58 mmol, 20%)

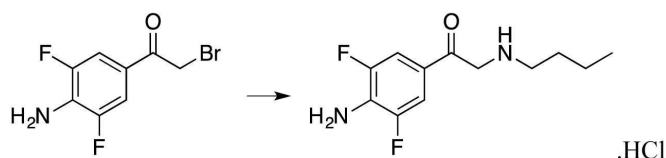
[0599] (b) 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올



[0600]

[0601] 브로민(0.16 mL, 3.15 mmol) 및 CHCl_3 (10 mL)의 혼합물을 환류 하에서 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)에탄-1-온(270 mg, 1.58 mmol) 및 CHCl_3 (15 mL)의 혼합물에 30분에 걸쳐서 첨가하였다. 환류에서 15분 후, 혼합물을 냉각하고, 농축하였다. 잔류물을 THF(6 mL)중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. THF(9 mL) 중의 디에틸포스포이트(0.22 mL, 1.74 mmol) 및 Et_3N (0.24 mL, 1.74 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 서서히 첨가하여 rt에 도달하였고, rt에서 17시간 교반하고, 농축하였다. 얼음/물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(250 mg, 1.00 mmol, 63%).

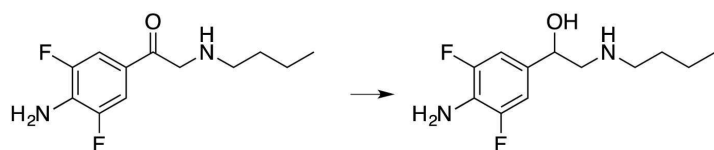
[0602] (c) 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-온 염산염



[0603]

[0604] rt에서 DIPEA(83 μL , 0.48 mmol), 그 다음 *n*-부틸아민(47 μL , 0.48 mmol)을 CHCl_3 (1 mL) 중의 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온(100 mg, 0.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 1시간 동안 가열하고, HCl(1 M in Et_2O , 560 μL , 0.56 mmol)을 첨가할 때 40 내지 50°C까지 냉각시켰다. 혼합물을 rt까지 냉각하고, 고체를 수집하여 부제 화합물(44 mg, 0.16 mmol, 40%)을 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0605] (d) 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올

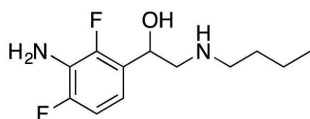


[0606]

[0607] NaOH(1 M, 약 0.15 mL)를 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-온 염산염(40 mg, 0.14 mmol), MeOH(0.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL)의 혼합물에 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. H_2O 중의 NaBH_4 (10.9 mg, 0.29 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 MeOH를 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 Et_2O (1 mL) 중에 용해시켰다. 펜탄(5 mL)을 첨가하고, 고체를 수집하여 부제 화합물(20 mg, 0.082 mmol, 57%)을 제공하였다.

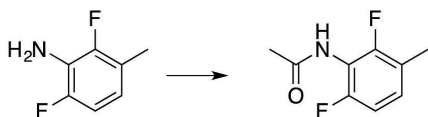
[0608] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89-6.80 (m, 2H), 4.54 (dd, $J=8.8$, 3.4 Hz, 1H), 3.75-3.60 (br s, 2H), 2.84 (dd, $J=12.1$, 3.4 Hz, 1H), 2.70-2.57 (m, 3H), 2.73-2.03 (br s, 2H, overlapping), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0609] 실시예 7: 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올



[0610]

[0611] (a) *N*-(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)아세트아미드

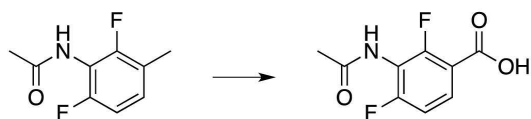


[0612]

[0613] 2,6-디플루오로-3-메틸아닐린(4 g, 27.9 mmol) 및 아세트산 무수물(5.3 mL)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가

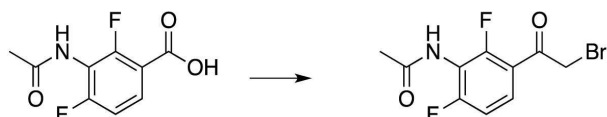
열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 크로마토그래피에 의한 정제는 부제 화합물을 제공하였다(5.1 g, 27.5 mmol, 99%).

(b) 3-아세트아미도-2,4-디플루오로벤조산



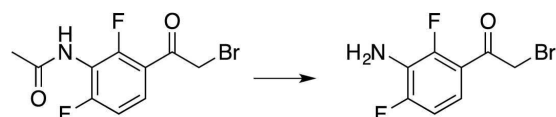
70°C 에서 KMnO_4 (10.7 g, 67.7 mmol)를 *N*-(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)아세트아미드(2.5 g, 13.5 mmol), 피리딘(20 mL) 및 H_2O (70 mL)의 혼합물에 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 10시간 동안 가열하고, 셀라이트 패드를 통해서 고온인 채로 여과시키고, 패드를 뜨거운 H_2O 로 세척하였다. 여과액을 rt까지 냉각하고, 농축하고, HCl (aq, 6 M)로 조심스럽게 산성화시켰다. 혼합물을 빙조에서 냉각하고, 여과하였다. 고체를 차가운 H_2O 로 세척하고, 건조하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(2.1 g, 9.76 mmol, 72%).

(c) *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드



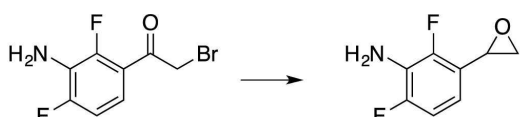
3-아세트아미도-2,4-디플루오로벤조산(1.1 g, 5.11 mmol), SOCl_2 (8 mL) 및 CH_2Cl_2 (20 mL)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, 농축하고, 진공에서 건조하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (60 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴디아조메탄(5.1 mL, 10.2 mmol)을 0°C 에서 적가하였다. 혼합물을 4시간에 걸쳐 rt가 되게 하고 0°C 까지 냉각하였다. HBr (AcOH 중의 33%, 2.8 mL)을 적가하였다. 혼합물을 2.5시간에 걸쳐 rt가 되게 하고, CH_2Cl_2 로 희석하고, NaHCO_3 (aq, sat) 및 NH_4Cl (aq, sat)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 농축하여 정량적 수율의 부제 화합물을 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

(d) 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온



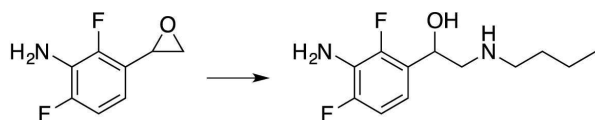
rt에서 HBr (aq, 48%, 0.05 mL)을 *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드(70 mg, 0.24 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 100°C 까지 가열하고, 40분 동안 그 온도에서 교반하고, 냉각하고, H_2O 에 부었다. 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 합한 추출물을 H_2O , NaHCO_3 (aq, sat), 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하였다. 농축은 부제 화합물을 제공하였다(50 mg, 0.20 mmol, 83%).

(e) 2,6-디플루오로-3-(옥시란-2-일)아닐린



0°C 에서 NaBH_4 (3.78 mg, 0.10 mmol)를 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온(50 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH (1 mL) 및 K_2CO_3 (41.5 mg, 0.30 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반하고, 농축하였다. 물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 합한 추출물을 H_2O , 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 중성 알루미나를 통해서 여과하였다. 농축은 부제 화합물을 제공하였다(20 mg, 0.12 mmol, 58%).

[0626] (f) 1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올

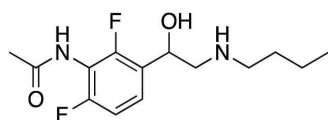


[0627]

[0628] 2,6-디플루오로-3-(옥시란-2-일)아닐린(30 mg, 0.18 mmol), *n*-부틸아민(12.8 mg, 0.18 mmol) 및 EtOH(0.9 mL)의 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(22 mg, 0.09 mmol, 51%).

[0629] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90 - 6.72 (m, 2H), 4.97 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 3H), 1.52 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0630] 실시예 8: *N*-(3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드

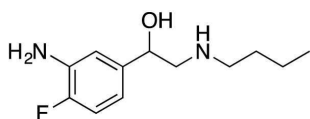


[0631]

[0632] 실시예 7, 단계 (e) 및 (f)에서의 절차에 따라서 *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드(실시예 7, 단계 (c) 참고)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

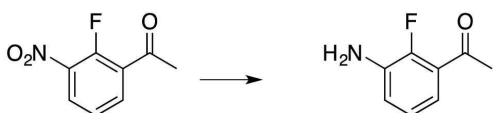
[0633] ^1H NMR (400 MHz, $\text{THF}-d_6$): δ 8.69 (br s, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 2.76 (ddd, J = 8.4, 4.8, 3.6 Hz 1H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.48 - 1.29 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0634] 실시예 9: 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올



[0635]

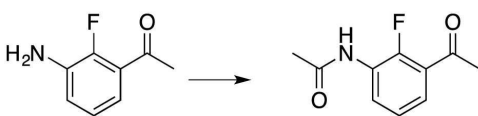
[0636] (a) 3-아미노-2-플루오로아세트페논



[0637]

[0638] 55℃에서 Fe 분말(595 mg, 10.6 mmol), 그 다음 H_2O (1.2 mL) 중의 NH_4Cl (570 mg, 10.6 mmol)을 2-플루오로-3-니트로아세트페논의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 2.5시간 동안 가열하고, rt까지 냉각하고, 셀라이트로 여과하였다. NaHCO_3 (aq, sat)를 여과액에 첨가하고, 이어서 이것을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 헥산으로 추출하고, 추출물을 농축하여 부제 화합물을 제공하였다(350 mg, 2.28 mmol, 84%).

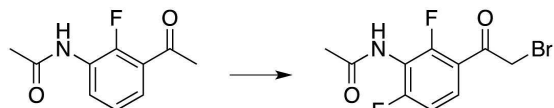
[0639] (b) *N*-(3-아세틸-2-플루오로페닐)아세트아미드



[0640]

[0641] 3-아미노-2-플루오로아세트페논으로부터 실시예 7, 단계 (a)에서의 절차에 따라서 부제 화합물을 제조하였다.

[0642] (c) *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드



[0643]

[0644] rt에서 CuBr(652 mg, 2.92 mmol)을 EtOAc(4.8 mL) 중의 *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드(380 mg, 1.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 환류 하에서 가열하고, 냉각하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 중성 알루미나를 통해서 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(135 mg, 0.49 mmol, 25%).

[0645] (d) 1-(4-아미노-3,5-디플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올

[0646] 실시예 7, 단계 (d), (e) 및 (f)에서의 절차에 따라서 *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0647] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 4.58 (dd, *J* = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.86 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 1.51 - 1.30 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

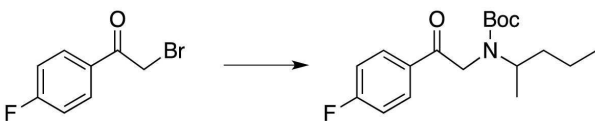
[0648] 실시예 10 및 11: (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올 및

[0649] (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올



[0650]

[0651] (a) *tert*-부틸 (2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)(펜탄-2-일)카르바메이트



[0652]

[0653] 0°C에서 CH₂Cl₂(6.6 mL) 중의 4-플루오로페닐 브로마이드(500 mg, 2.31 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 CH₂Cl₂(1.6 mL) 중의 2-아미노펜탄 (301 mg, 3.46 mmol) 및 DIPEA(298 mg, 2.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. CH₂Cl₂(6 mL) 중의 Boc₂O(1.26 g, 5.76 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 농축 및 크로마토그래피에 의한 정제는 부제 화합물을 제공하였다(520 mg, 1.61 mmol, 70%).

[0654] (b) (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올 및

[0655] (*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올

[0656] 실시예 3, 단계 (b)에서의 절차, 그 다음 크로마토그래피 분리 및 실시예 3, 단계 (c)에서의 절차에 따른 개별 Boc-보호된 중간체의 가수분해를 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

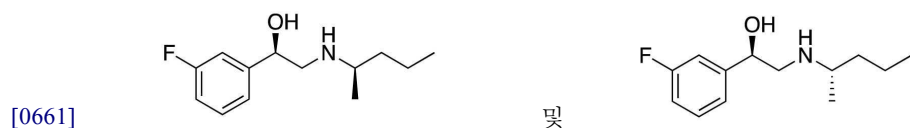
[0657] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0658] 및

[0659] 7.42 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.40 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 5H),

0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0660] 실시예 12 및 13: (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*R*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올 및 (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(((*S*)-펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올



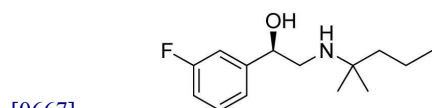
[0662] 실시예 10 및 11에 따라서 3-플루오로페닐아실 브로마이드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0663] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 3H), 1.47 - 1.26 (m, 4H), 1.07 (dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz, 3H), 0.93 - 0.89 (m, 3H).

[0664] 및

[0665] 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 5H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

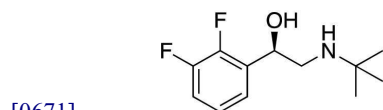
[0666] 실시예 14: (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-((2-메틸펜탄-2-일)아미노)에탄-1-올



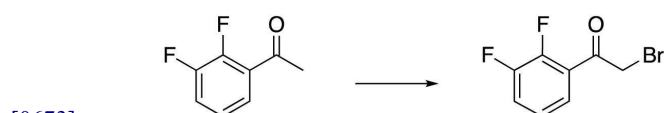
[0668] (*R*)-2-(3-플루오로페닐)옥시란(40 mg, 0.29 mmol), 2-메틸펜탄-2-아민 염산염(80 mg, 0.58 mmol), DIPEA(0.1 mL, 0.58 mmol) 및 MeOH(0.3 mL)의 혼합물을 환류 하에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하고, Et_2O /헥산(1:4)으로부터 결정화하여 표제 화합물을 제공하였다(10 mg, 0.042 mmol, 14%).

[0669] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 4.85 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 2.99 (dd, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 12.2, 9.4$ Hz, 1H), 1.48 - 1.27 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0670] 실시예 15: (*R*)-2-(*tert*-부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올

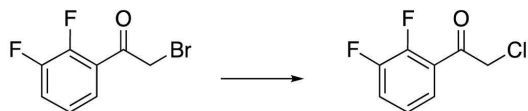


[0672] (a) 2-브로모-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올



[0674] rt에서 트리메틸페닐암모늄 트리브로마이드(1.59 g, 4.22 mmol)를 CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 2,3-디플루오로아세트페논(0.60 g, 3.84 mmol)의 교반되는 용액에 나누어 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반하고, CH_2Cl_2 로 희석하고, 물에 부었다. 층을 분리하고, 수성상을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(0.80 g, 3.40 mmol, 89%).

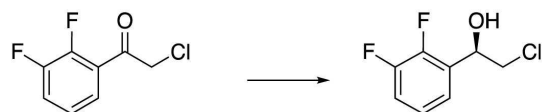
[0675] (b) 2-클로로-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-온



[0676]

[0677] rt에서 NaCl(aq., sat, 4 mL)을 THF(10 mL) 중의 2-브로모-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-온 (600 mg, 2.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밀폐된 관에서 70℃에서 16시간 동안 가열하고, 냉각하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL) 및 염수로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(350 mg, 1.84 mmol, 72%).

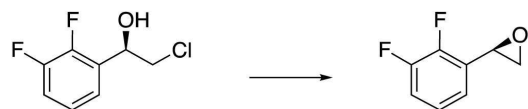
[0678] (c) (R)-2-클로로-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올



[0679]

[0680] RhClCp*[(1*S*,2*S*)-*p*-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH₂]/HCl.Et₃N(WO 2008/054155에 기재된 바와 같이 디클로로(펜타메틸사이클로펜타디엔일)로듐(III) 이량체, (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-(4-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌 디아민 및 Et₃N으로부터 제조됨) (20.4 mg, 26 μmol)을 THF(10 mL) 중의 2-클로로-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-온(500 mg, 2.62 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 포름산/Et₃N(5:2, 1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 80분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 2회 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(420 mg, 2.18 mmol, 83%, ee = 88%).

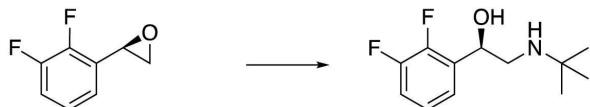
[0681] (d) (R)-2-(2,3-디플루오로페닐)옥시란



[0682]

[0683] 0℃에서 NaOH(aq, 1 M, 5.9 mL, 5.9 mmol)를 iPrOH(4 mL) 중의 (R)-2-클로로-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올 (380 mg, 1.97 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 Et₂O로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성상을 Et₂O로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 조심스럽게 농축하였다. 생성물은 휘발성이고, 물질은 부제 화합물과 iPrOH의 약 1:1 혼합물이었으며, 이것을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0684] (e) (R)-2-(tert-부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올

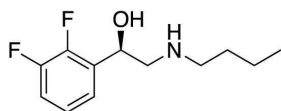


[0685]

[0686] (R)-2-(2,3-디플루오로페닐)옥시란(200 mg, 1.28 mmol, iPrOH 함유) 및 *tert*-부틸아민(0.30 mL, 2.8 mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하였다. 잔류물을 Et₂O/헵탄(3+10 mL)으로 -20℃에서 처리하고, 고체를 수집하고 차가운 Et₂O/헵탄으로 세척하여 표제 화합물을 제공하였다(135 mg, 0.59 mmol, 46%, ee = 88%).

[0687] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 12.0, 3.7, 1.1 Hz, 1H), 3.0-2.0 (br s 2H), 2.55 (ddd, J = 12.1, 8.4, 0.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H).

[0688] 실시예 16: (R)-2-(부틸아미노)-1-(2,3-디플루오로페닐)에탄-1-올

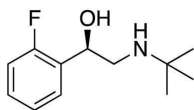


[0689]

[0690] (R)-2-(2,3-디플루오로페닐)옥시란(200 mg, 1.28 mmol, iPrOH 함유) 및 *n*-부틸아민(2.5 mL, 25.6 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 100℃에서 1시간 동안 가열하고, 잔류물을 농축하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(220 mg, 0.96 mmol, 75%).

[0691] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 5.01 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.40 (br s, 2H), 2.74-2.57 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[0692] 실시예 17: (R)-2-(tert-부틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올

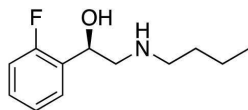


[0693]

[0694] 실시예 15, 단계 (f)에서의 절차에 따라서 (R)-2-(2-플루오로페닐)옥시란 및 *tert*-부틸아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0695] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (m, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.97 - 7.05 (ddd, J = 10.5, 8.1, 1.3Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 11.9, 3.8, 0.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 1H), 1.85 - 2.57 (bs, 2H), 1.12 (s, 9H)

[0696] 실시예 18: (R)-2-(부틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)에탄-1-올

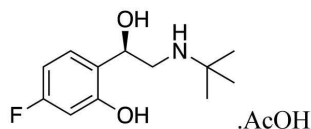


[0697]

[0698] 실시예 16에서의 절차에 따라서 (R)-2-(2-플루오로페닐)옥시란 및 *n*-부틸아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

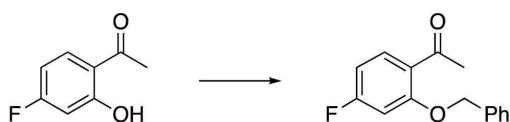
[0699] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 10.6, 8.1, 1.3Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 12.2, 3.6, 1.1 Hz, 1H), 2.80 - 2.54 (m, 3H), 2.52 - 2.09 (bs, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0700] 실시예 19: (R)-2-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀 아세테이트



[0701]

[0702] (a) 1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)에탄-1-올

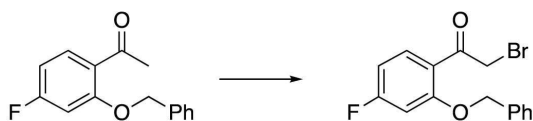


[0703]

[0704] 4-플루오로-2-히드록시아세토펜(319 mg, 2.07 mmol), 벤질브로마이드(0.29 mL, 2.48 mmol), K_2CO_3 (572 mg, 4.14 mmol) 및 아세톤(12 mL)의 혼합물을 rt에서 24시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류

물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(501 mg, 2.05 mmol, 99%).

(b) 1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온



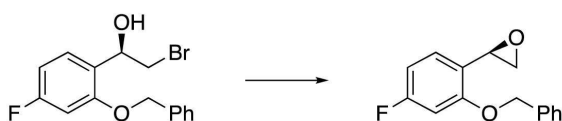
rt에서 브로민(0.12 mL, 2.30 mmol)을 Et₂O(20 mL) 중의 1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)에탄-1-온 (562 mg, 2.30 mmol)의 혼합물에 나누어 첨가하였다. 30분 후, 또 다른 부분의 브로민(0.06 mL, 1.15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, THF(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각하고, 디에틸포스파이트(0.30 mL, 2.30 mmol) 및 Et₃N(0.32 mL, 2.30 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 rt에서 60분 동안 교반하였다. 얼음을 혼합물에 첨가하고, 이것을 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(700 mg, 2.17 mmol, 94%).

(c) (R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올



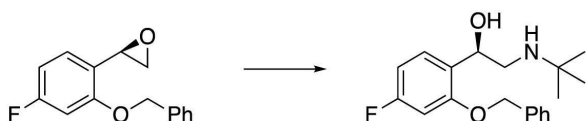
실시에 5, 단계 (a)에서의 절차에 따라서 1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온으로부터 부제 화합물을 제조하였다.

(d) (R)-2-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)옥시란



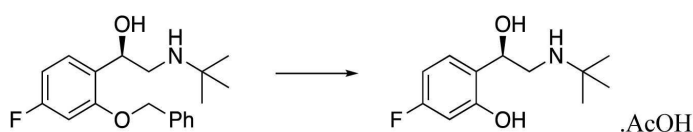
실시에 5, 단계 (b)에서의 절차에 따라서 (R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올로부터 부제 화합물을 제조하였다.

(e) (R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올



(R)-2-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)옥시란(190 mg, 0.78 mmol), *n*-부틸아민(0.180 mL, 1.71 mmol) 및 MeOH(0.6 mL)의 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(135 mg, 0.42 mmol, 55%).

(f) (R)-2-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀 아세테이트

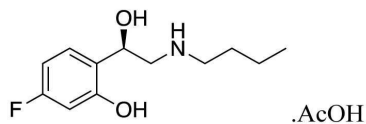


(R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올(157 mg, 0.49 mmol), Pd-C(10%, 52.6 mg, 0.05 mmol) 및 AcOH(4 mL)의 혼합물을 6 bar에서 2시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하였다. 물질을 MeOH 중의 AcOH(1%) 중에 용해시키고, Et₂O를 첨가하였다. 혼합물을 -20℃에서 2일 동안 유지시키고, 고체를 수집하고, Et₂O로 세척하여 표제 화합물을 제공

하였다(60 mg, 0.21 mmol, 42%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.65 (m, 2H), 5.21 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 12.7, 9.4 Hz, 1H), 1.94 (s, OH), 1.41 (s, 9H).

실시예 20: (R)-2-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀 아세테이트

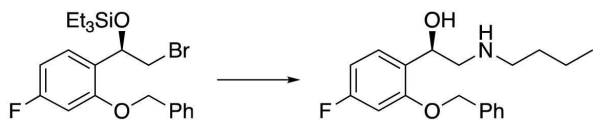


(a) (R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에톡시)트리에틸실란



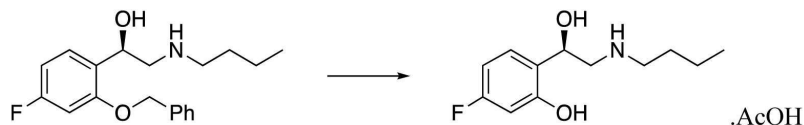
5℃에서 클로로트리에틸실란(0.12 mL, 0.73 mmol)을 (R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올 (215 mg, 0.66 mmol)(실시예 19, 단계 (c) 참고), 이미다졸(58.5 mg(0.86 mmol) 및 DMF(5 mL)의 혼합물에 한 번에 첨가하였다. 온도가 15℃에 도달하였고, 혼합물을 1시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 혼합물을 석유 에테르로 희석하고, H₂O로 3회 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 부제 화합물을 제공하였다(270 mg, 0.61 mmol, 93%).

(b) (R)-N-(2-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-((트리에틸실릴)옥시)에틸)부탄-1-아민



(R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-브로모에톡시)트리에틸실란(270 mg, 0.61 mmol), *n*-부틸아민(0.30 mL, 3.07 mmol) 및 디옥산(2 mL)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 또 다른 부분의 *n*-부틸아민 (0.30 mL, 3.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 105℃로 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, H₂O 및 Et₂O를 첨가하였다. 유기층을 수집하고, NH₄Cl(aq, sat), NaHCO₃(aq, sat) 및 염수로 3회 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 THF(3 mL) 중에 용해시키고, 트리부틸암모늄플루오라이드(THF 중의 1 M, 0.74 mL, 0.74 mmol)를 5℃에서 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 20분 동안 교반하고, 냉각하고, H₂O 및 Et₂O를 첨가하였다. 유기층을 수집하고 H₂O(aq, sat) 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(94 mg, 0.30 mmol, 48%).

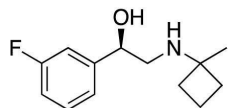
(c) (R)-2-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-5-플루오로페놀 아세테이트



실시예 19 단계 (f)에서의 절차에 따라서 (R)-1-(2-(벤질옥시)-4-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.40 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 5.26 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 12.9, 8.7 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (tt, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 1.41 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0733] 실시예 21: (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-((1-메틸사이클로부틸)아미노)에탄-1-올

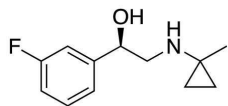


[0734]

[0735] (R)-2-(2-플루오로페닐)옥시란(130 mg, 0.94 mmol), (1-메틸사이클로부틸)아민 염산염(298 mg, 2.45 mmol), DIPEA(0.33 mL, 1.88 mmol) 및 iPrOH(0.5 mL)의 혼합물을 70°C에서 3시간 동안, 냉각하고, NaHCO₃(aq., sat)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 건조하고(Na₂CO₃), 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(60 mg, 0.27 mmol, 29%).

[0736] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.1, 8.7 Hz, 1H), 2.5-2.0 (br s, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.28 (s, 3H).

[0737] 실시예 22: (R)-1-(3-플루오로페닐)-2-((1-메틸사이클로프로필)아미노)에탄-1-올

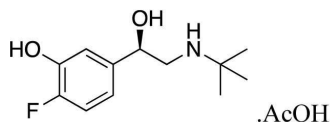


[0738]

[0739] 실시예 21에 따라서 (R)-2-(2-플루오로페닐)옥시란 및 (1-메틸사이클로프로필)아민 염산염으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0740] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.735 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 12.1, 8.7 Hz, 1H), 2.6-2.0 (br s, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.70 - 0.53 (m, 2H), 0.48 - 0.33 (m, 2H).

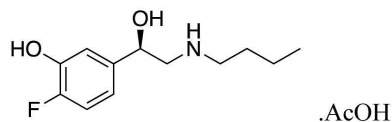
[0741] 실시예 23: (R)-5-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀 아세테이트



[0742]

[0743] ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 3.2, 9.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

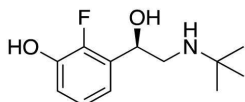
[0744] 실시예 24: (R)-5-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀 아세테이트



[0745]

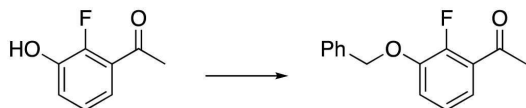
[0746] ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.25 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 4.98 (dd, J = 4.0, 9.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

[0747] 실시예 25: (R)-3-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀



[0748]

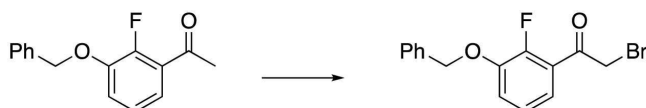
[0749] (a) 1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온



[0750]

[0751] 실시예 20, 단계 (a)에서의 절차에 따라서 4-플루오로-2-히드록시아세토펜 및 벤질브로마이드로부터 부제 화합물을 제조하였다.

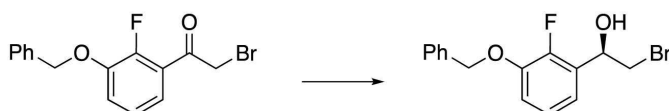
[0752] (b) 1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온



[0753]

[0754] rt에서 브로민(0.13 mL, 2.45 mmol) 및 Et₂O(2 mL)의 혼합물을 1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)에탄-1-온(599 mg, 2.45 mmol) 및 Et₂O(18 mL)의 혼합물에 적가하였다. 10분 후, 혼합물을 NaHSO₄(aq., sat) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(600 mg, 1.86 mmol, 76%).

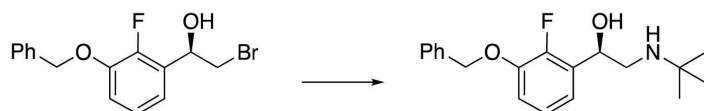
[0755] (c) (R)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올



[0756]

[0757] 실시예 5, 단계 (a)에서의 절차에 따라서 1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-온으로부터 부제 화합물을 제조하였다.

[0758] (d) (R)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올



[0759]

[0760] rt에서 NaOH(18.45 mg, 0.46 mmol)를 (R)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올 (150 mg, 0.46 mmol), tert-부틸아민(0.49 mL, 4.61 mmol) 및 MeOH(0.2 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하고, rt까지 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(120 mg, 0.38 mmol, 82%).

[0761] (e) (R)-3-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀

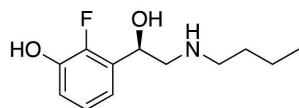


[0762]

[0763] rt에서 Et₃SiH(0.60 mL, 3.78 mmol)를 (R)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올 (120 mg, 0.38 mmol), Pd-C(10%, 80.5 mg, 0.08 mmol) 및 MeOH(1 mL)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 rt에서 10분 동안 교반하고, 셀라이트로 여과하고, 농축하고, 크로마토그래피에 의해서 정제하였다. 물질을 Et₂O로 배산시켜 표제 화합물을 제공하였다(56 mg, 0.25 mmol, 65%).

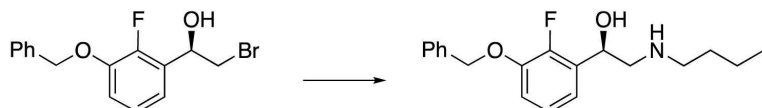
[0764] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 9.7, 3.3Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 12.0, 3.3, 0.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 12.0, 9.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H).

[0765] 실시예 26: (*R*)-3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀



[0766]

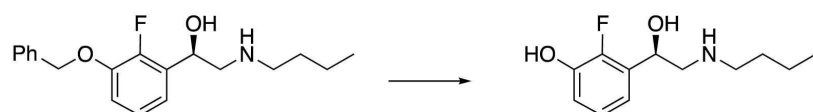
[0767] (a) (*R*)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올



[0768]

[0769] 실시예 25, 단계 (d)에서의 절차에 따라서 (*R*)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-브로모에탄-1-올로부터 부제 화합물을 제조하였다.

[0770] (b) (*R*)-3-(2-(부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페놀

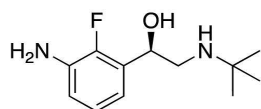


[0771]

[0772] 실시예 25, 단계 (e)에서의 절차에 따라서 (*R*)-1-(3-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0773] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.43 (br s, 3H), 2.92 (dd, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H), 2.72 - 7.59 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[0774] 실시예 27: (*R*)-1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(*tert*-부틸아미노)에탄-1-올



[0775]

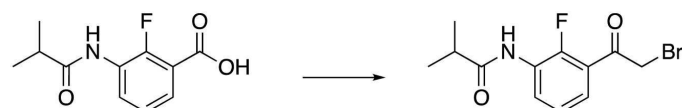
[0776] (a) 2-플루오로-3-이소부티르아미도벤조산



[0777]

[0778] 3-아미노-2-플루오로벤조산(2.00 g; 12.9 mmol), 이소부티르산 무수물(4.3 mL, 25.8 mmol) 및 CH_2Cl_2 의 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 농축하였다. 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 부제 화합물을 제공하였다(1.24 g, 5.51 mmol, 43%).

[0779] (b) *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2-플루오로페닐)이소부티르아미드

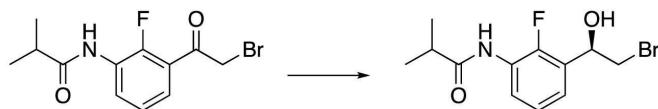


[0780]

[0781] 2-플루오로-3-이소부티르아미도벤조산(300 mg, 1.33 mmol), SOCl_2 (1.9 mL) 및 디옥산(3 mL)의 혼합물을 50°C에서 12시간 동안 가열하고, 농축하고, 진공 하에서 건조하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (15 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴 디아조메탄(1.33 mL, 2.66 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하고, 0°C까지 냉각하였다. HBr (AcOH 중의 33%, 0.91 mL)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, rt에서 2시간

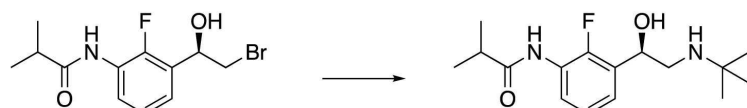
동안 교반하였다. pH 약 7까지 $\text{NaHCO}_3(\text{aq, sat})$ 를 첨가하였다. 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 부제 화합물을 제공하였다(0.22 mg, 0.73 mmol, 55%).

(c) (*R*)-*N*-(3-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-플루오로페닐)이소부티르아미드



실시예 5, 단계 (a)에서의 절차에 따라서 *N*-(3-(2-브로모아세틸)-2-플루오로페닐)이소부티르아미드로부터 부제 화합물을 제조하였다.

(d) (*R*)-*N*-(3-(2-(*tert*-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페닐)이소부티르아미드



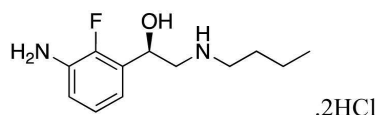
(*R*)-*N*-(3-(2-브로모-1-히드록시에틸)-2-플루오로페닐)이소부티르아미드(240 mg, 0.79 mmol), *tert*-부틸아민(0.83 mL, 7.89 mmol), NaOH(31.6 mg, 0.79 mmol) 및 *i*PrOH(0.60 mL, 7.89 mmol)의 혼합물을 65°C로 3시간 동안 가열하고, rt까지 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(180 mg, 0.61 mmol, 77%).

(e) (*R*)-1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올 이염산염

(*R*)-*N*-(3-(2-(*tert*-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2-플루오로페닐)이소부티르아미드(55 mg, 0.19 mmol) 및 HCl(1 M, aq, 1 mL)의 혼합물을 85°C에서 3시간 동안 가열하고, 농축하고, 건조하여 표제 화합물을 제공하였다(50 mg, 0.17 mmol, 90%). ee = 94%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.94 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dddd, J = 14.7, 9.4, 7.2, 1.8 Hz, 2H), 5.05 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

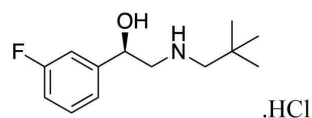
실시예 28: (*R*)-1-(3-아미노-2-플루오로페닐)-2-(부틸아미노)에탄-1-올 이염산염



단계 (d)에서 *n*-부틸아민 및 MeOH를 사용하여 실시예 27에서의 절차에 따라서 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.62 (td, J = 7.4, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 1.72 (tt, J = 7.9, 6.5 Hz, 2H), 1.42 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

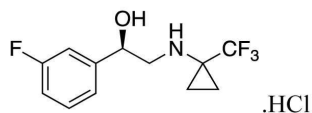
실시예 29: (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-(네오펜틸아미노)에탄-1-올 염산염



(*R*)-2-(3-플루오로페닐)옥시란(60 mg, 0.43 mmol) 및 네오펜틸아민(379 mg, 4.34 mmol)의 혼합물을 밤새 75°C로 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 Et₂O(5 mL) 중에 용해시키고, HCl(Et₂O 중의 2 M, 0.17 mL, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 고체를 수집하고 건조하여 표제 화합물을 제공하였다(92 mg, 0.35 mmol, 81%).

[0798] ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.50-7.44 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 13.2, 10.0 Hz, 1H), 3.05, 3.00 (ABq, J AB=12.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H).

[0799] 실시예 30: (*R*)-1-(3-플루오로페닐)-2-((1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아미노)에탄-1-올 염산염

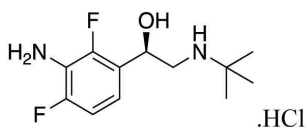


[0800]

[0801] (*R*)-2-(3-플루오로페닐)옥시란(60 mg, 0.43 mmol) 및 1-트리플루오로메틸-1-사이클로프로필아민(54 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을 밤새 75°C에서 가열하였다. 또 다른 부분의 1-트리플루오로메틸-1-사이클로프로필아민(54 mg, 0.43 mmol) 및 DMF(0.33 mL)를 첨가하고, 가열을 계속하였다. H_2O (77 μL , 4.3 mmol) 및 1-트리플루오로메틸-1-사이클로프로필아민(54 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고, 가열을 3일 동안 계속하였고, 매일 1-트리플루오로메틸-1-사이클로프로필아민(54 mg, 0.43 mmol)의 분획을 첨가하였다. [1-트리플루오로메틸-1-사이클로프로필아민의 총량은 (326 mg, 2.60 mmol)이었음]. 혼합물을 농축하고, Et_2O (2 mL) 중에 용해시켰다. HCl (Et_2O 중의 2 M, 0.21 mL, 0.43 mmol)을 첨가하고, 고체를 수집하고, 건조하여 표제 화합물을 제공하였다(20 mg, 67 μmol , 15%).

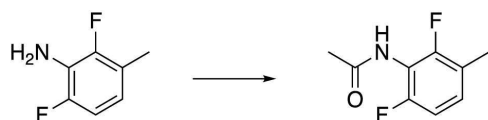
[0802] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.33-3.25 (m, 1H, overlapping with CD_3OD), 1.65 - 1.44 (m, 4H).

[0803] 실시예 31: (*R*)-1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(*tert*-부틸아미노)에탄-1-올 염산염



[0804]

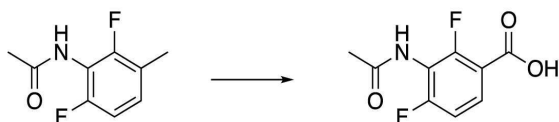
[0805] (a) *N*-(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)아세트아미드



[0806]

[0807] 실시예 6, 단계 (a)에서의 절차에 따라서 2,6-디플루오로-3-메틸아닐린로부터 부제 화합물을 제조하였다.

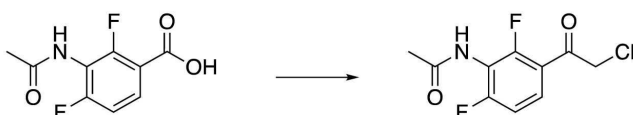
[0808] (b) 3-아세트아미도-2,4-디플루오로벤조산



[0809]

[0810] 실시예 7, 단계 (b)에서의 절차에 따라서 *N*-(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)아세트아미드로부터 부제 화합물을 제조하였다.

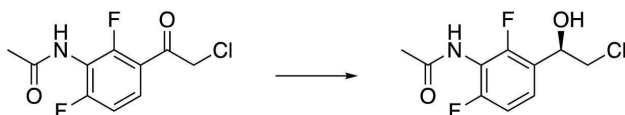
[0811] (c) *N*-(3-(2-클로로아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드



[0812]

[0813] 3-아세트아미도-2,4-디플루오로벤조산(250 mg, 1.16 mmol) 및 SOCl_2 (2.6 mL)의 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 가열하고, 냉각하였다. 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 농축하였다. 톨루엔을 첨가한 후 농축하는 절차를 3회 반복하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 트리메틸실릴 디아조메탄(1.16 mL, 2.32 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 18시간에 걸쳐 rt가 되게 하고 0°C까지 냉각하였다. HCl(디옥산 중의 4 M, 1.45 mL, 5.81 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 rt가 되게 하고, EtOAc로 희석하고, Na_2CO_3 (aq, sat)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 부제 화합물을 제공하였다(198 mg, 0.80 mmol, 69%).

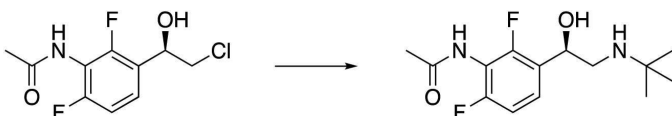
[0814] (d) (R)-N-(3-(2-클로로-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드



[0815]

[0816] $\text{RhCl}(\text{P}^*)[(1S,2S)\text{-}p\text{-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}_2]/\text{HCl} \cdot \text{Et}_3\text{N}$ (WO 2008/ 054155에 기재된 바와 같이, 디클로로(펜타메틸 사이클로펜타디엔일)로듐(III) 이량체, (1S, 2S)-(+)-N-(4-톨루엔설포닐)-1,2-디페닐에틸렌 디아민 및 Et_3N 으로부터 제조됨)(5.02 mg, 0.0065 mmol)을 DMF(2.7mL) 중의 N-(3-(2-클로로아세틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드(160 mg, 0.65 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 포름산/ Et_3N (5:2, 0.90 mL)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 /헥산으로 재결정화하여 부제 화합물을 제공하였다(101 mg, 0.41 mmol, 63%, ee = 97%).

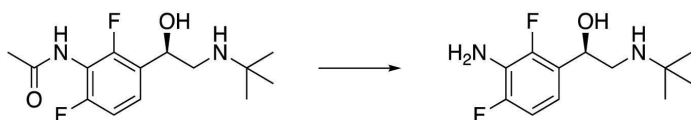
[0817] (e) (R)-N-(3-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드



[0818]

[0819] 실시예 25, 단계 (d)에서의 절차에 따라서 (R)-N-(3-(2-클로로-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드로부터 부제 화합물을 제조하였다.

[0820] (f) (R)-1-(3-아미노-2,4-디플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄-1-올 염산염

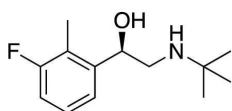


[0821]

[0822] NaOH(aq, 10%, 0.52 mL)를 EtOH(0.52 mL) 중의 (R)-N-(3-(2-(tert-부틸아미노)-1-히드록시에틸)-2,6-디플루오로페닐)아세트아미드(52 mg, 0.18 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 75°C에서 20시간 동안 가열하였다. EtOH를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Et_2O 중에 용해시켰다. HCl(Et_2O 중의 2 M, 0.13 mL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 고체를 수집하고 건조하여 표제 화합물을 제공하였다(32 mg, 0.11 mmol, 63%).

[0823] ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.11 - 7.01 (m, 2H), 5.29 - 5.15 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0824] 실시예 32: (R)-2-(tert-부틸아미노)-1-(3-플루오로-2-메틸페닐)에탄-1-올



[0825]

- [0826] *N,N'*-비스[(11bS)-3,5-디히드로-3,5-디메틸-4-옥시도-4*H*-디나프토[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]디아자포스페핀-4-일]-*N,N'*-디메틸-1,5-헵탄디아민(15 mg, 18 μmol) 및 새로 증류된 SiCl₄(45.6 μL, 0.40 mmol)를 -78℃에서 CH₂Cl₂(0.34 mL) 중의 3-플루오로-2-메틸벤즈알데히드(50 mg, 0.36 mmol)에 첨가하였다. CH₂Cl₂(0.34 mL) 중의 *tert*-부틸이소시아니드(49.1 μL, 0.43 mmol)의 용액을 4시간에 걸쳐서 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. BH₃NH₃(22.3 mg, 0.72 mmol)를 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 혼합물 1시간 동안 rt에서 교반하고, CH₂Cl₂(2.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 조심스럽게[기체 분출] Na₂CO₃(aq, 10%, 5 mL)에 첨가하고, rt에서 30분 동안 교반하고, 셀라이트로 여과하였다. 고체를 CH₂Cl₂(5 mL)로 세척하고, 수성상을 수집하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기상을 건조하고(Na₂SO₄), 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 제공하였다(53 mg, 0.24 mmol, 65%).
- [0827] ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).
- [0828] 생물학적 실시예
- [0829] L6- 근모세포를 10% 우태아 혈청, 2 mM L-글루타민, 50 U/ml 페니실린, 50 μg/ml 스트렙토마이신 및 10 mM HEPES가 보충된 4,5 g/l의 글루코스를 함유하는 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium: DMEM)에서 성장시켰다. 세포를 24-웰 플레이트에 ml당 1x 10⁵개 세포로 플레이팅하였다. 90% 컨플루언스에 도달한 후, 세포를 7일 동안 2% FBS를 함유하는 배지에서 성장시켰는데, 이 때 세포는 근관으로 분화하였다.
- [0830] 생물학적 실시예 1: 글루코스 흡수
- [0831] 분화된 L6- 근모세포를 0,5% 지방산 무함유 BSA를 함유하는 배지 중에서 밤새 혈청 결핍시키고, 최종 농도 1x10⁻⁵로 효능제로 자극시켰다. 1시간 40분 후, 세포를 따뜻한 글루코스 무함유 배지 또는 PBS로 세척하고, 또 다른 부분의 효능제를 글루코스 무함유 배지에 첨가하였다. 20분 후, 세포를 추가로 10분 동안 50 nM ³H-2- 테 옥시- 글루코스에 노출시키고, 그 다음 얼음 냉각된 글루코스 무함유 배지 또는 PBS 중에서 세척하고, 0,2 M NaOH 중에서 1시간 동안 60℃에서 용해시켰다. 세포 용해물을 섬광 완충제(scintillation buffer(Emulsifier Safe, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)))와 혼합하고, 방사능을 β-카운터(Tri- Carb 2800TR, 퍼킨 엘머)에서 검출하였다. 각각의 화합물의 활성도를 이소프로테레놀의 활성도와 비교하였다. 화합물이 이소프로테레놀의 활성도의 75%를 초과하는 활성도를 나타내는 경우, 그 활성도를 +++로 표시하고, 활성도가 75 내지 50%인 경우, 그 활성도를 ++로 표시하고; 활성도가 50 내지 25%인 경우, 그 활성도를 +로 표시하고; 활성도가 25% 미만인 경우, 그 활성도를 -로 표시한다.
- [0832] 생물학적 실시예 2: 세포내 cAMP 수준의 측정
- [0833] 분화된 세포를 밤새 혈청 결핍시켰고, 자극 완충제(1% BSA, 5 mM HEPES 및 1 mM IBMX가 보충된 HBSS, pH 7,4) 중에서 1x10⁻⁵의 최종 농도로, 효능제로 15분 동안 자극하였다. 이어서, 배지를 흡인시키고, 반응을 종결시키기 위해서, 100 μL의 95% EtOH을 24-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 밤새 -20℃에서 유지시켰다. EtOH을 증발시키고, 500 μL의 용해 완충액(1% BSA, 5 mM HEPES 및 0,3% Tween-20, pH 7,4)을 각각의 웰에 첨가하고, 그 다음 -80℃에서 30분 동안 유지시키고, 이어서 -20℃에서 유지시켰다. 세포내 cAMP 수준을 알파 스크린 cAMP 키트(퍼킨 엘머로부터의 6760635D)를 사용하여 검출하였다. 각각의 화합물의 활성도를 이소프로테레놀의 활성도와 비교하였다. 화합물이 이소프로테레놀의 활성도의 75%를 초과하는 활성도를 나타내는 경우, 그 활성도를 +++로 표시하고, 활성도가 75 내지 50%인 경우, 그 활성도를 ++로 표시하고; 활성도가 50 내지 25%인 경우, 그 활성도를 +로 표시하고; 활성도가 25% 미만인 경우, 그 활성도를 -로 표시한다.

[0834] 생물학적 실시예 1 및 실시예 2에 기재된 검정을 사용하여 하기 결과를 수득하였다.

화합물 실시예 번호	생물학적 실시예 1	생물학적 실시예 2
1	++	-
2	++	-
3	+	-
4	+++	-
5	+++	-
6	+++	+++
7	+++	-
8	+	-
9	++	-
10	++	-
11	+	-
12	+++	-
13	++	-
14	+++	-
15	+++	+
16	+++	-
17	++	-
18	+++	-
19	++	-
20	+++	-
21	+++	+
22	+++	-
23	+++	++
24	+++	-
25	++	++
26	+++	+
27	+++	+
28	++	-
29	+	-
30	++	-
31	+++	-
32	+++	-

[0835]