



등록특허 10-2409651



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월16일  
(11) 등록번호 10-2409651  
(24) 등록일자 2022년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 43/23* (2006.01) *A61K 31/09* (2006.01)  
*A61K 31/10* (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)  
*A61K 31/5375* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 233/60* (2006.01)  
*C07D 295/088* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07C 43/23* (2013.01)  
*A61K 31/09* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7033112
- (22) 출원일자(국제) 2017년04월18일  
 심사청구일자 2020년04월16일
- (85) 번역문제출일자 2018년11월15일
- (65) 공개번호 10-2019-0011240
- (43) 공개일자 2019년02월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2017/000083
- (87) 국제공개번호 WO 2017/177307  
 국제공개일자 2017년10월19일
- (30) 우선권주장  
 62/323,196 2016년04월15일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 WO2015031984 A1\*  
 WO2012139039 A2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

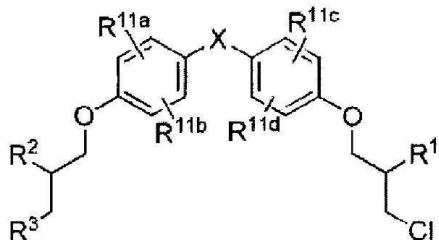
전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 서희민

(54) 발명의 명칭 비스페놀 유도체 및 안드로겐 수용체 활성도 조절제로서의 이의 용도

**(57) 요약**

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 제공된다:



(I)

식 중, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup> 및 X는, 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 안드로겐 수용체 활성도의 조절, 암의 영상 진단 및 치료제를 위한 이러한 화합물의 용도, 그리고 전립선암을 비롯하여 치료를 필요로 하는 대상체의 치료 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/10* (2013.01)  
*A61K 31/4164* (2013.01)  
*A61K 31/5375* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 233/60* (2013.01)  
*C07D 295/088* (2013.01)

(72) 발명자

**지안 쿤종**

캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이6티 2씨6 밴쿠버 멜  
파 레인 2510

**마우지 나스린 알.**

캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5지 4피4 버나비 컬  
애비뉴 203-3421

**왕 준**

캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이3에스 0피2 서리 로  
즈마리 헤이츠 크레센트 3542

**바누엘로스 카르멘 아드리아나**

캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이6와이 3지9 리치몬  
드 모팻 로드 69-7151

**양 유-치**

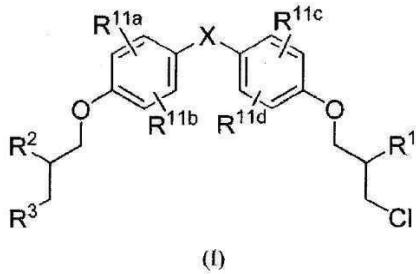
캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이3엔 5이4 버나비 사  
우스포인트 드라이브 #40-6878

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 구조 (I)를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체:



여기서,

X는  $-S(O)_n-$  또는  $-C(R^8R^9)-$ 이고;

$R^1$ 은 H, 하이드록실 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이며;

$R^2$ 는 하이드록실 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이고;

$R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)R^{13}$ ,  $-N(C(=O)R^{13})_2$ ,  $-NHS(O)_nR^5$ ,  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ ,  $-N(C_1-C_6\text{ 알킬})(S(O)_nR^5)$ ,  $-S(O)_nR^5$ ,  $-N_3$ , 아릴, 카보사이클릴, 퓨란, 티오펜, 다이옥산, 다이티안, 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴이되, 상기 헤�테로아릴 또는 상기 헤�테로사이클릴은 각각 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 포함하며;

$R^5$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 또는 아릴이고;

$R^6$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I,  $^{123}I$ , 하이드록실, 옥소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킬일,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_6-C_{12}$  아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의  $R^6$ 은 할로겐,  $^{123}I$ ,  $^{18}F$ , 하이드록실,  $-OS(O)_2-$ 아릴,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일, 또는  $C_2-C_6$  알킬일 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

$R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이며;

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 H, 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이고;

$R^{13}$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며; 그리고

n은 0, 1, 또는 2이고;

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 1개는 메틸 F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 2개는 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 인, 화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 임의의 2개는 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이고, 그리고

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 나머지 2개는 각각 H이인, 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고; 그리고  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 인, 화합물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, Cl, 또는 Br인, 화합물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Cl인, 화합물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고; 그리고  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 인, 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, Cl, 또는 Br인, 화합물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Cl인, 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, X는  $-S(O)_2-$ 인, 화합물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, X인  $-C(R^8R^9)-$ 이고 그리고  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_3$  알킬인, 화합물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 메틸인, 화합물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 하이드록실 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 인, 화합물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 하이드록실인, 화합물.

#### 청구항 15

제13항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다  $-OC(=O)R^{13}$ 인, 화합물.

#### 청구항 16

제13항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다  $-OC(=O)R^{13}$ 이되,  $R^{13}$ 은 메틸인, 화합물.

#### 청구항 17

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 H인, 화합물.

### 청구항 18

삭제

### 청구항 19

삭제

### 청구항 20

삭제

### 청구항 21

삭제

### 청구항 22

삭제

### 청구항 23

삭제

### 청구항 24

제1항에 있어서,  $R^3$ 은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴이되, 상기 헤�테로아릴 또는 상기 헤�테로사이클릴은 각각 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 포함하는, 화합물.

### 청구항 25

제1항에 있어서,  $R^3$ 은 피롤, 퓨란, 티오펜, 피라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 이미다졸, 티아졸, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 티아다이아졸, 옥사졸, 트라이아졸, 아이소티아졸, 옥사진, 트라이아진, 아제핀, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 다이옥산, 몰폴린, 다이티안, 티오몰폴린, 피페라진 및 테트라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 26

제1항에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)R^{13}$ ,  $-N(C(=O)R^{13})_2$ ,  $-NHS(O)_nR^5$ ,  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ ,  $-N(C_1-C_6\text{ 알킬})(S(O)_nR^5)$  또는  $-S(O)_nR^5$ 인, 화합물.

### 청구항 27

제26항에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4\text{ 알킬})$ ,  $-N[(C(=O)(C_1-C_4\text{ 알킬})]_2$ ,  $-NHS(O)_n(C_1-C_3\text{ 알킬})$ ,  $-N[C(=O)(C_1-C_4\text{ 알킬})][(S(O)_n(C_1-C_3\text{ 알킬})]$ ,  $-N[C_1-C_6\text{ 알킬}][S(O)_n(C_1-C_3\text{ 알킬})]$ , 또는  $-S(O)_n(C_1-C_3\text{ 알킬})$ 인, 화합물.

### 청구항 28

제1항에 있어서, 각각의  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4\text{ 알킬}$ 인, 화합물.

### 청구항 29

제28항에 있어서, 각각의  $R^{13}$ 은 메틸, 에틸,  $n$ -프로필,  $i$ -프로필,  $n$ -부틸,  $tert$ -부틸,  $i$ -부틸, 또는

sec-부틸인, 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 -OH 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되,  $R^{13}$ 은 메틸인, 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되,  $R^{13}$ 은 메틸인, 화합물.

청구항 32

삭제

청구항 33

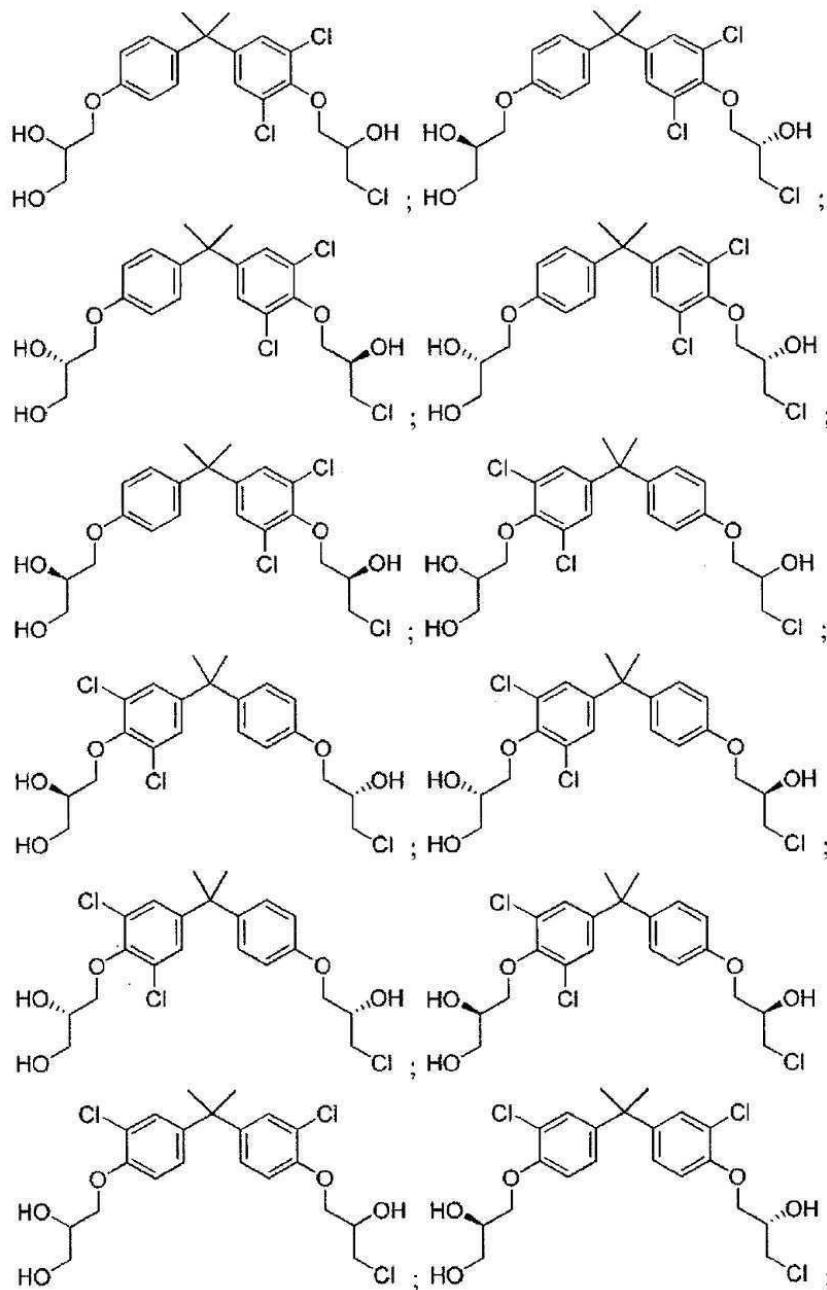
삭제

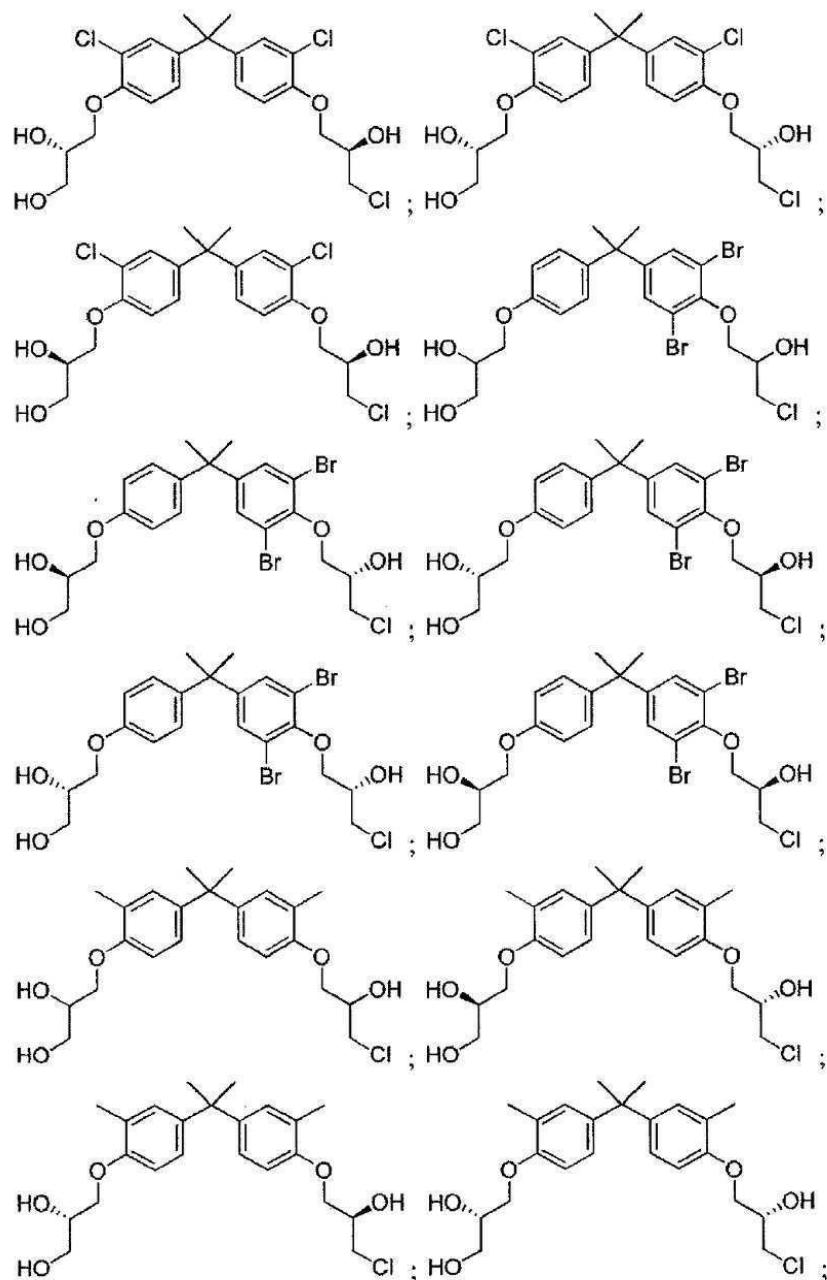
청구항 34

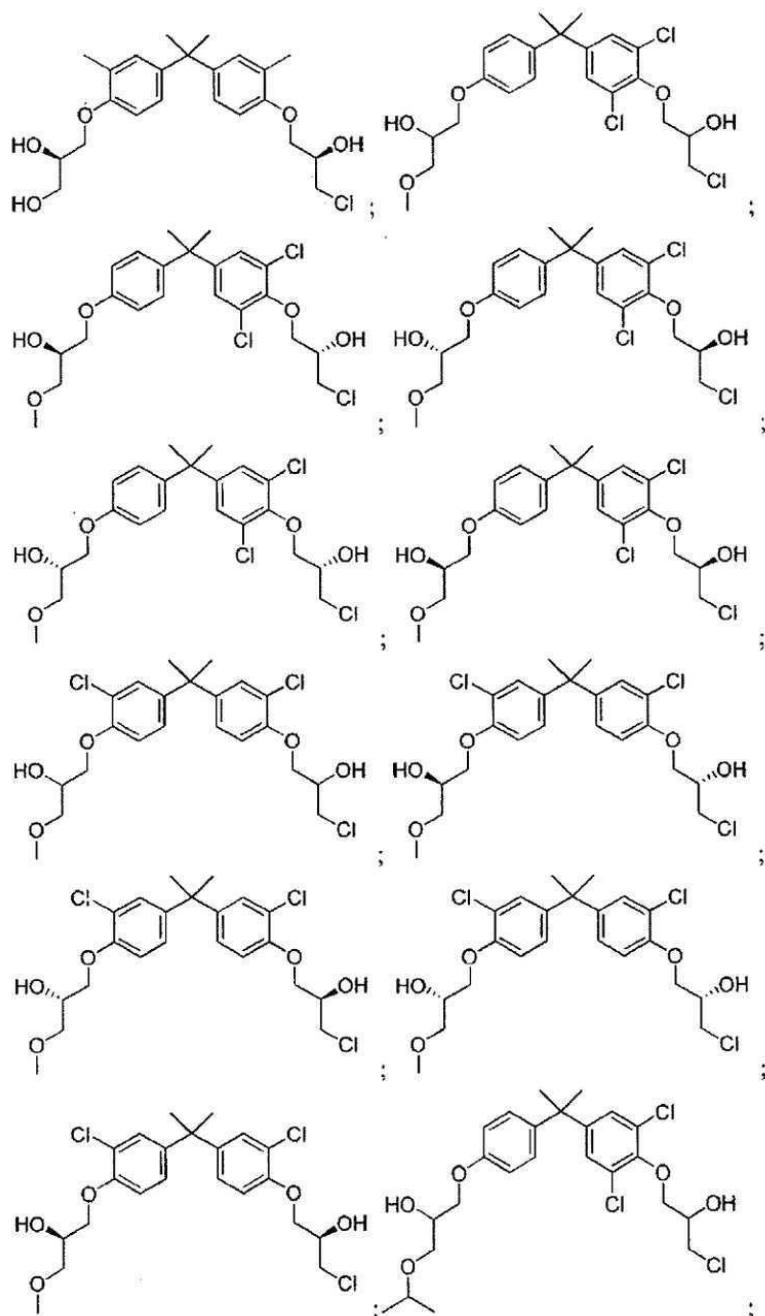
삭제

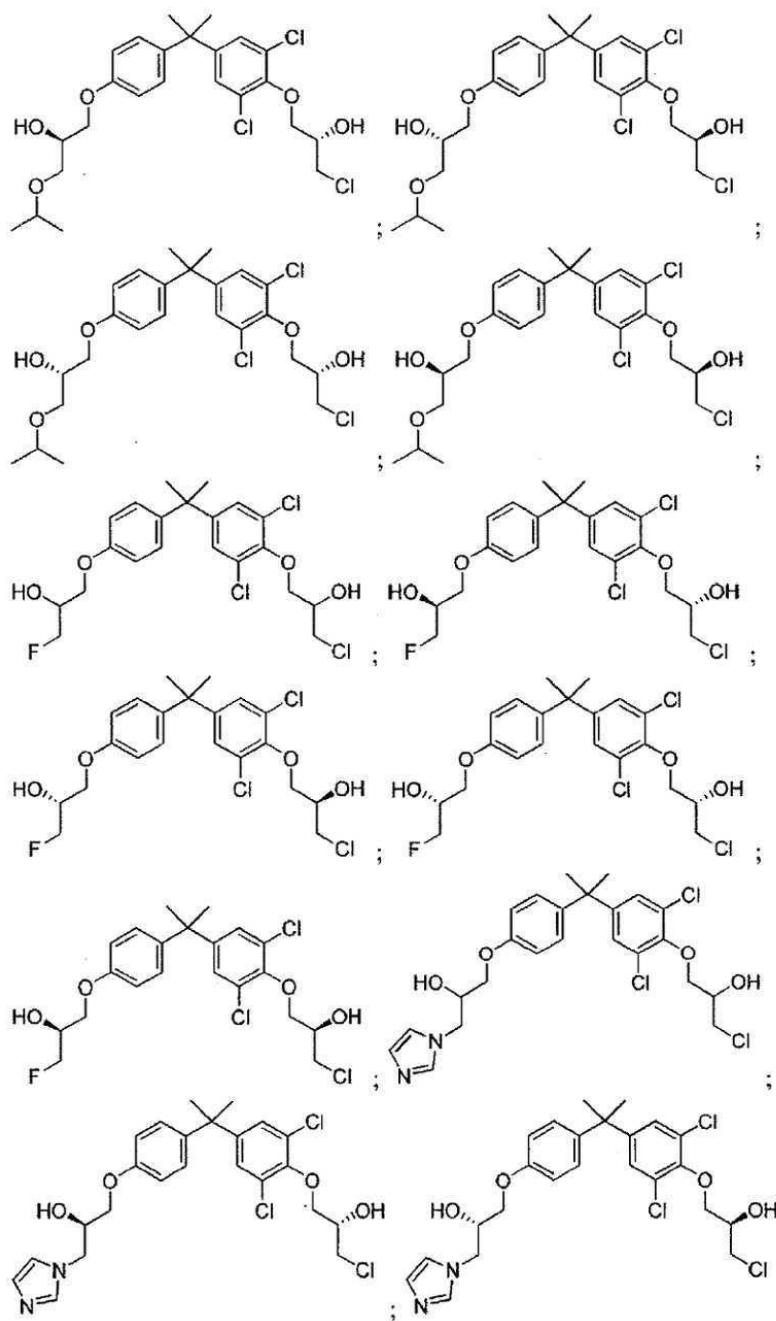
## 청구항 35

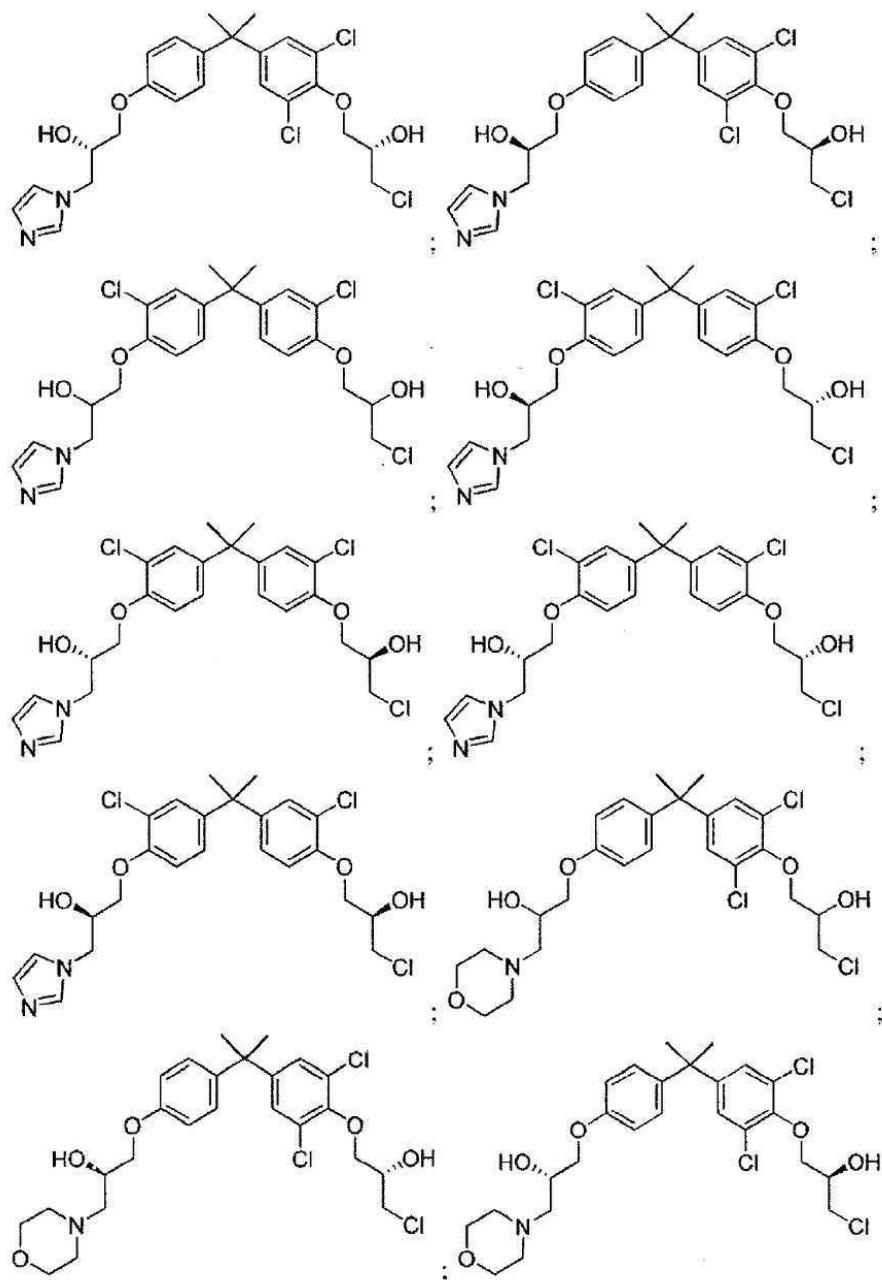
하기 구조 중 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

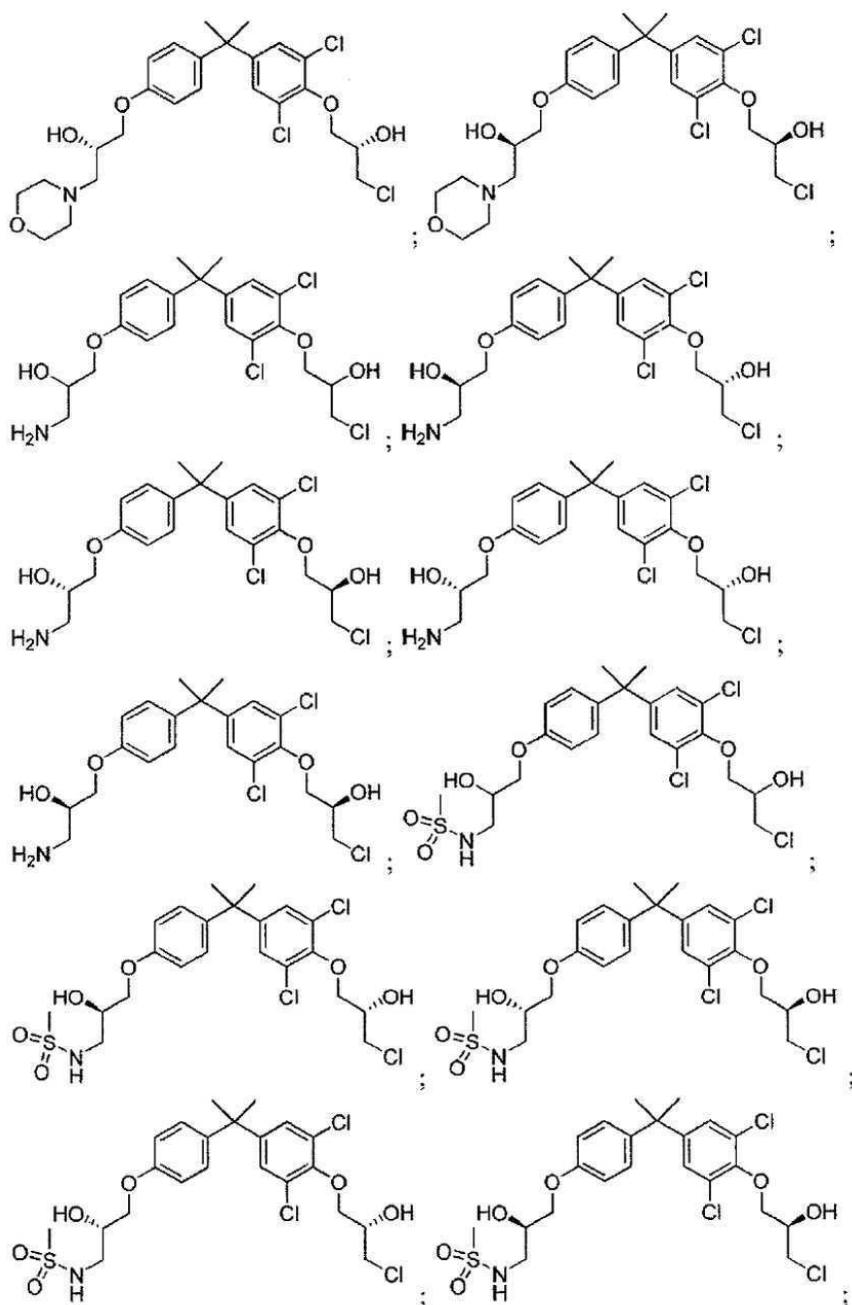


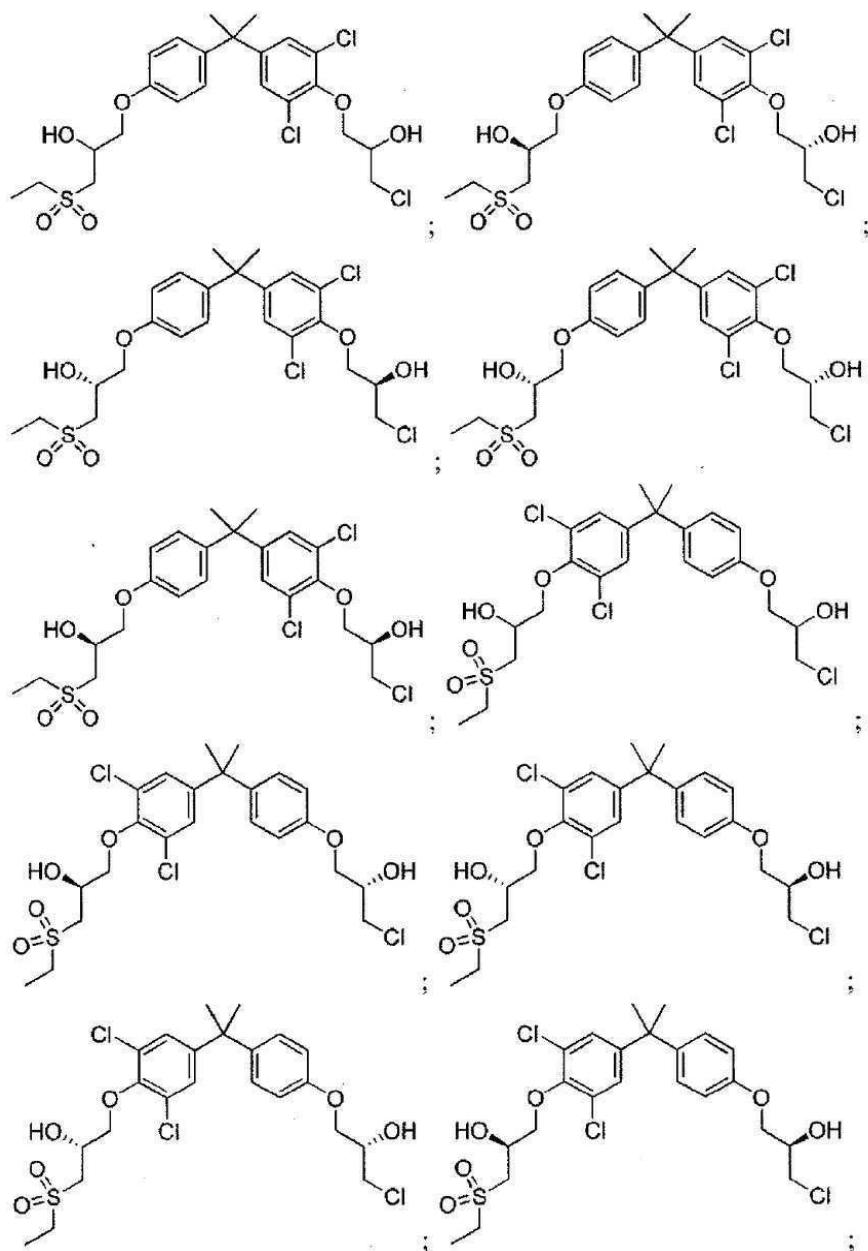


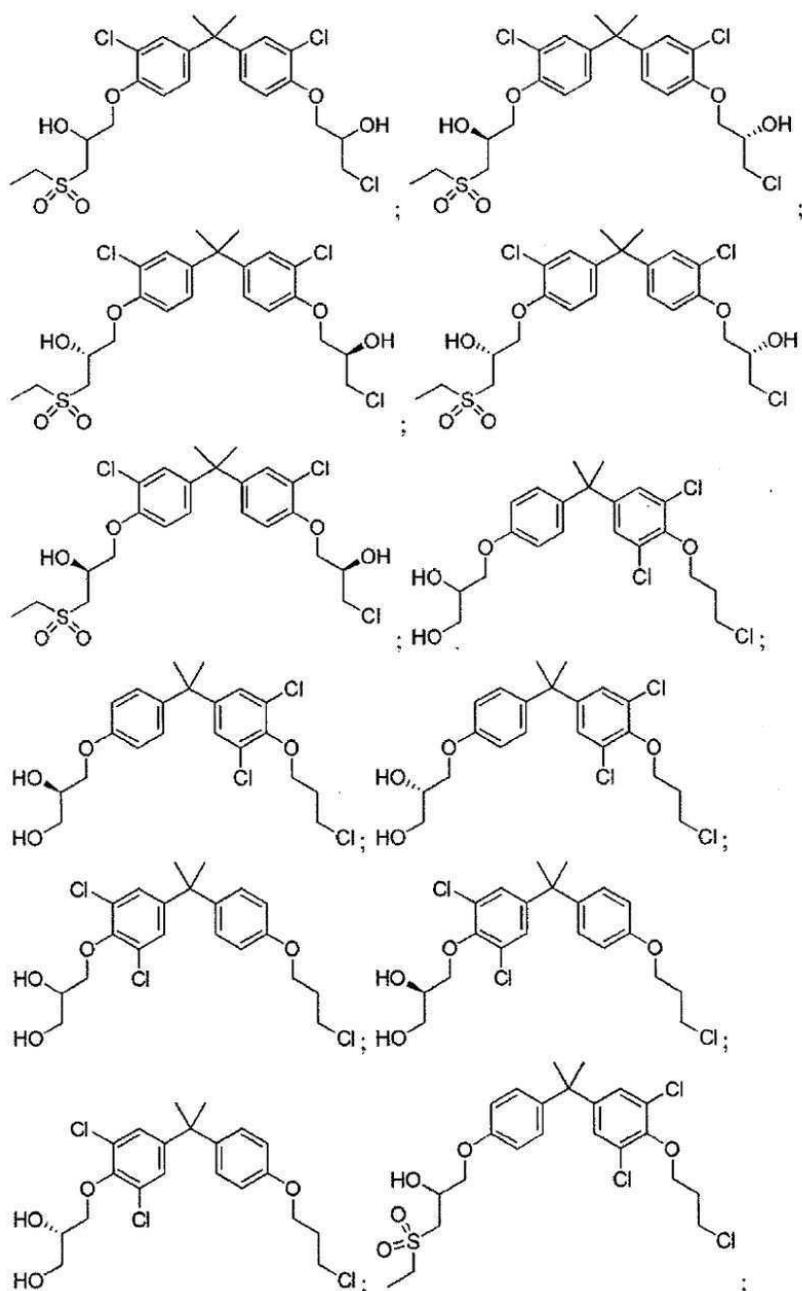


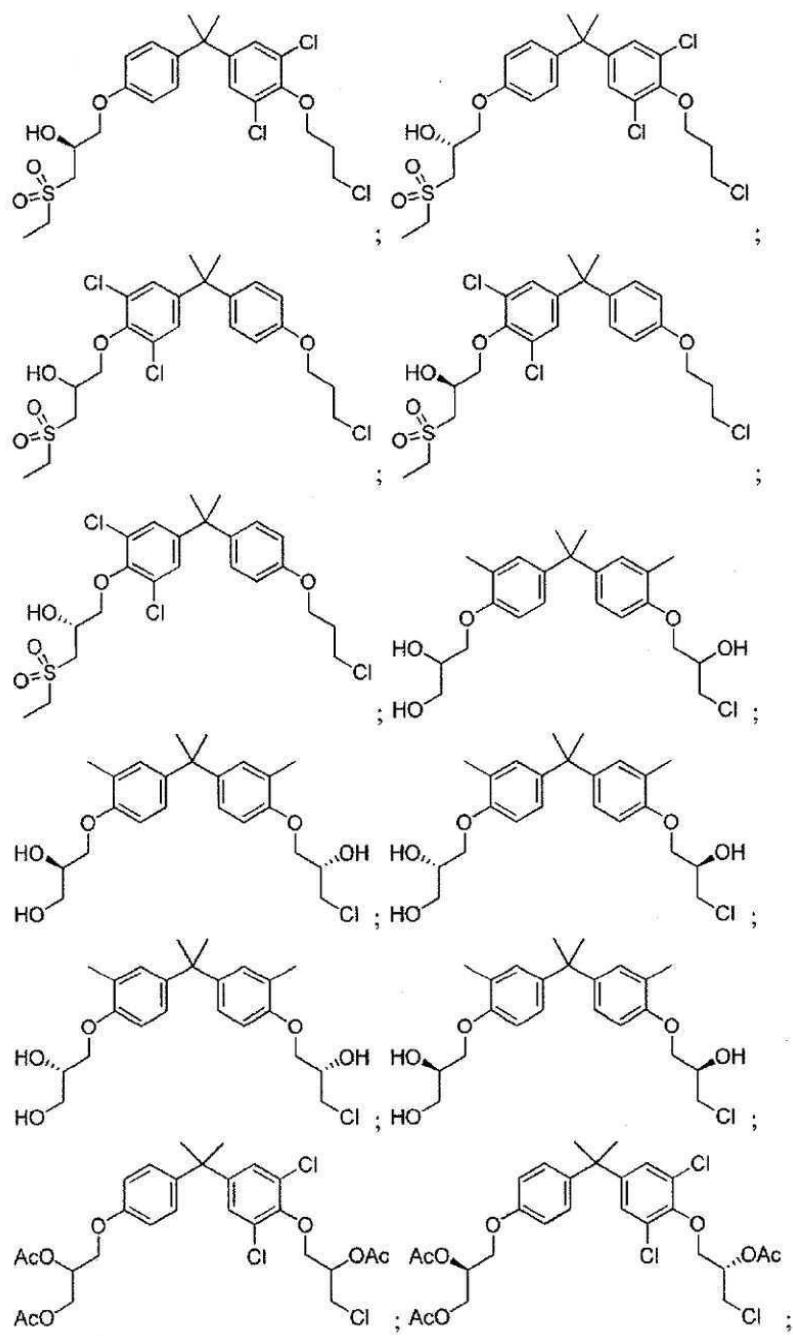


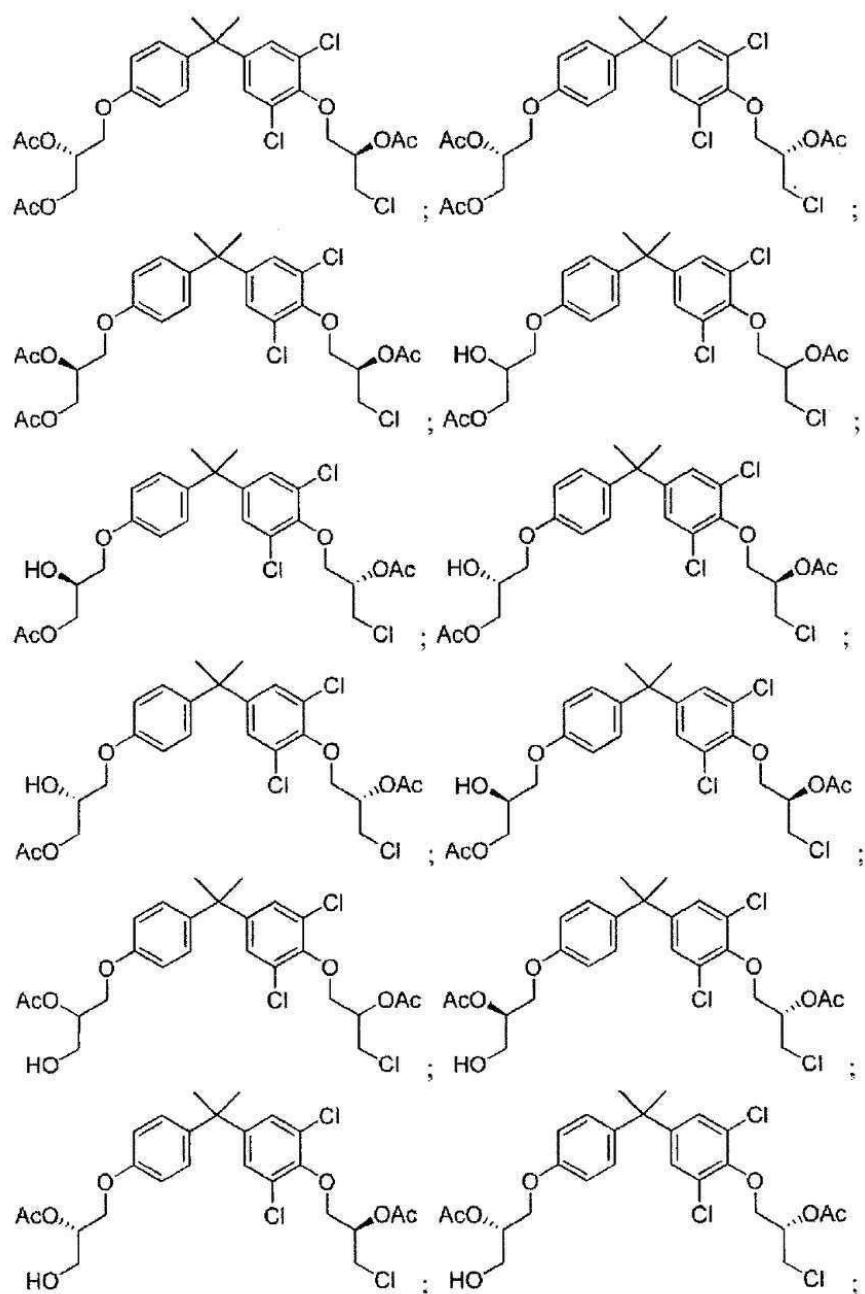


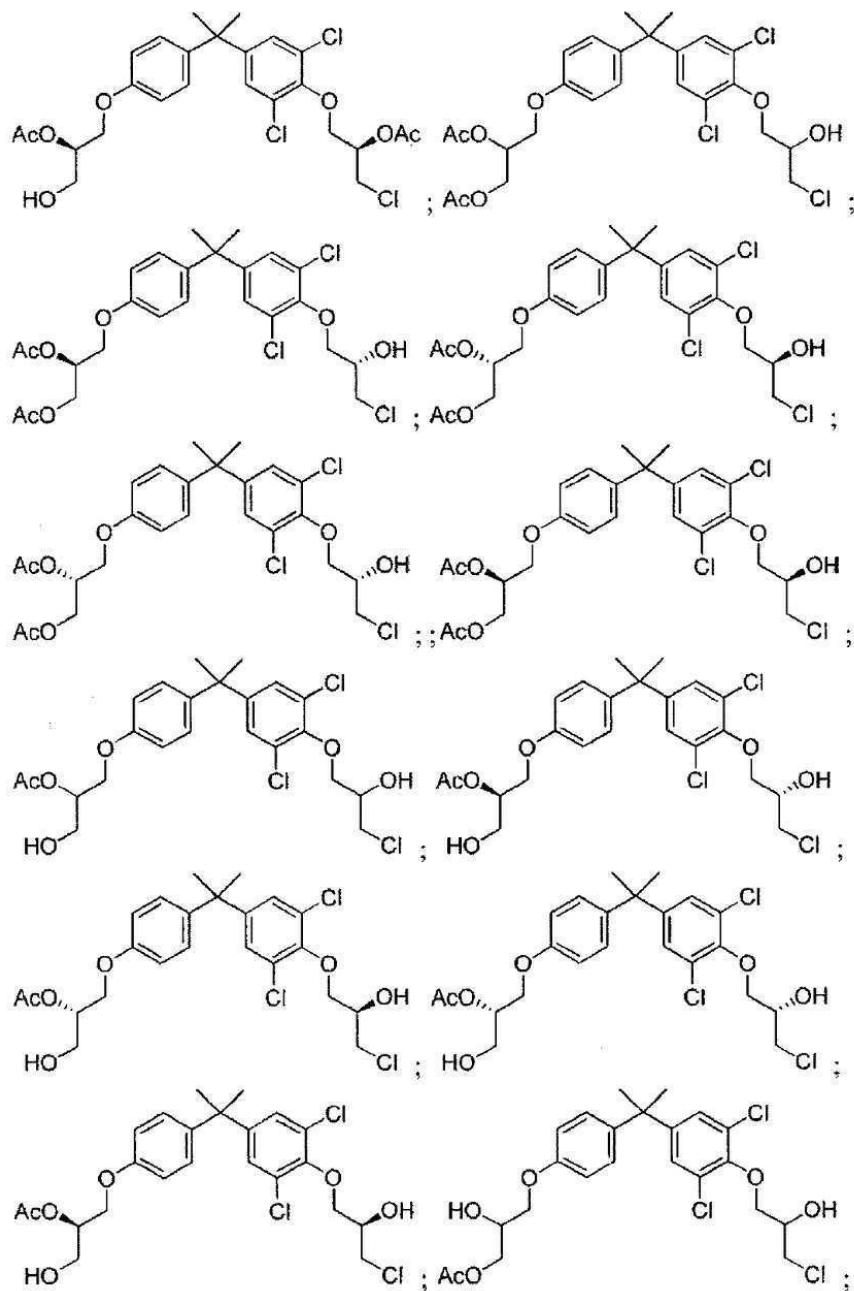


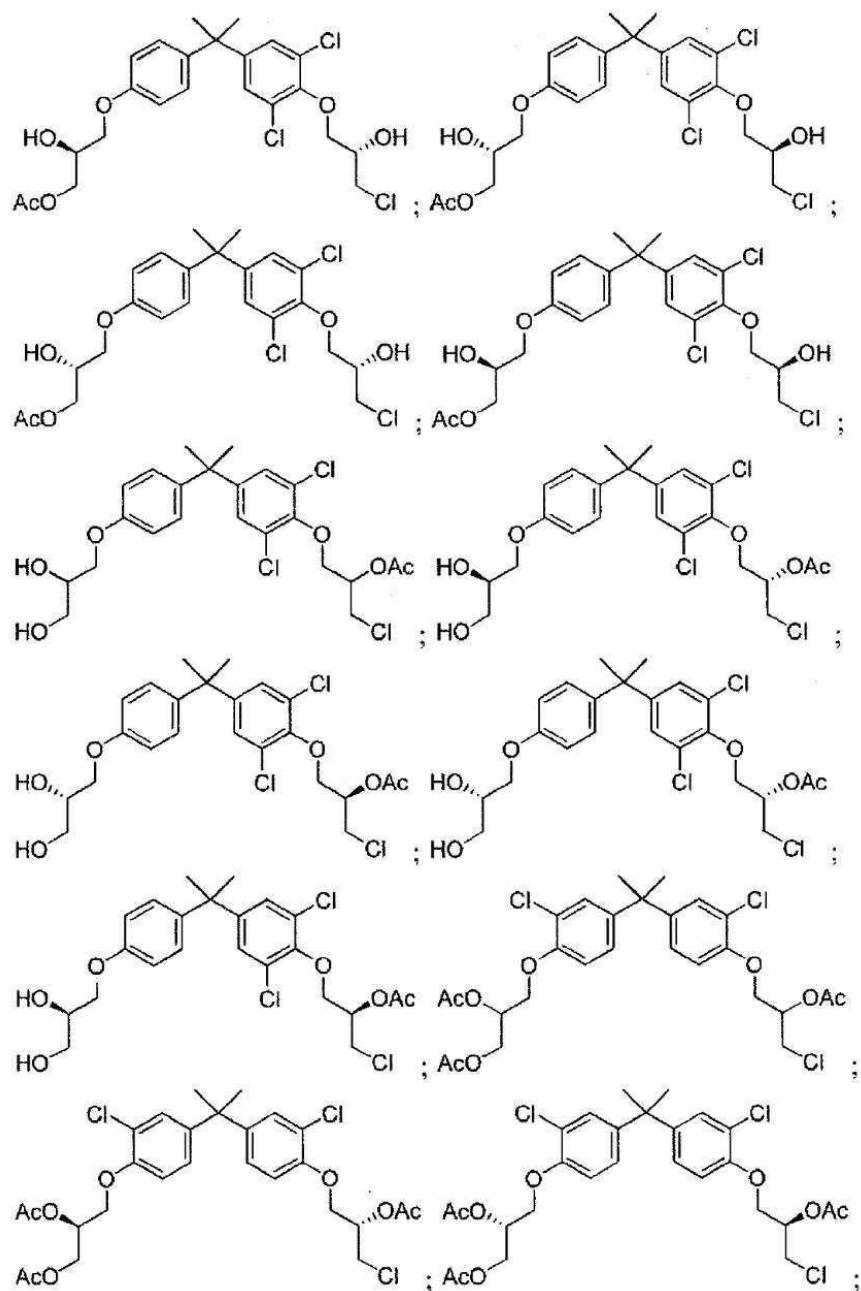


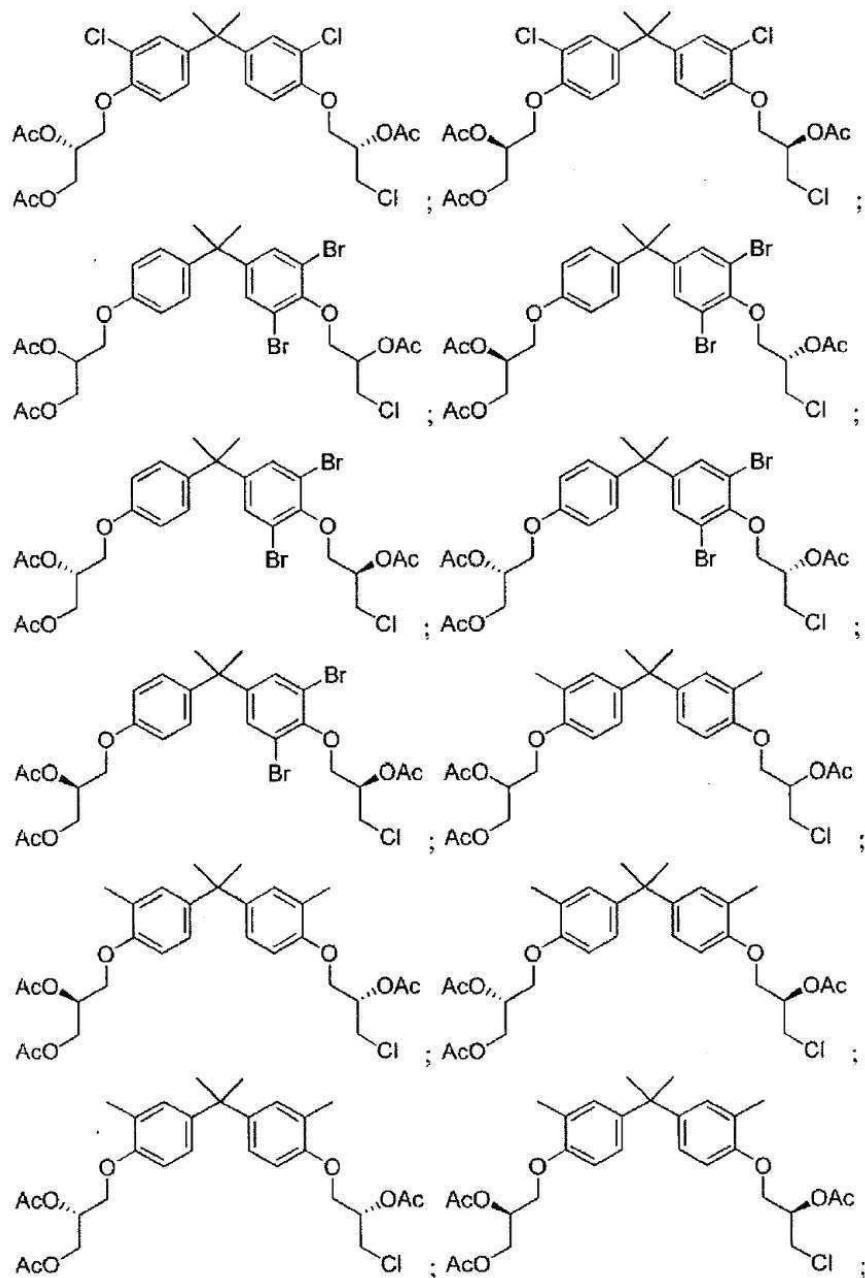


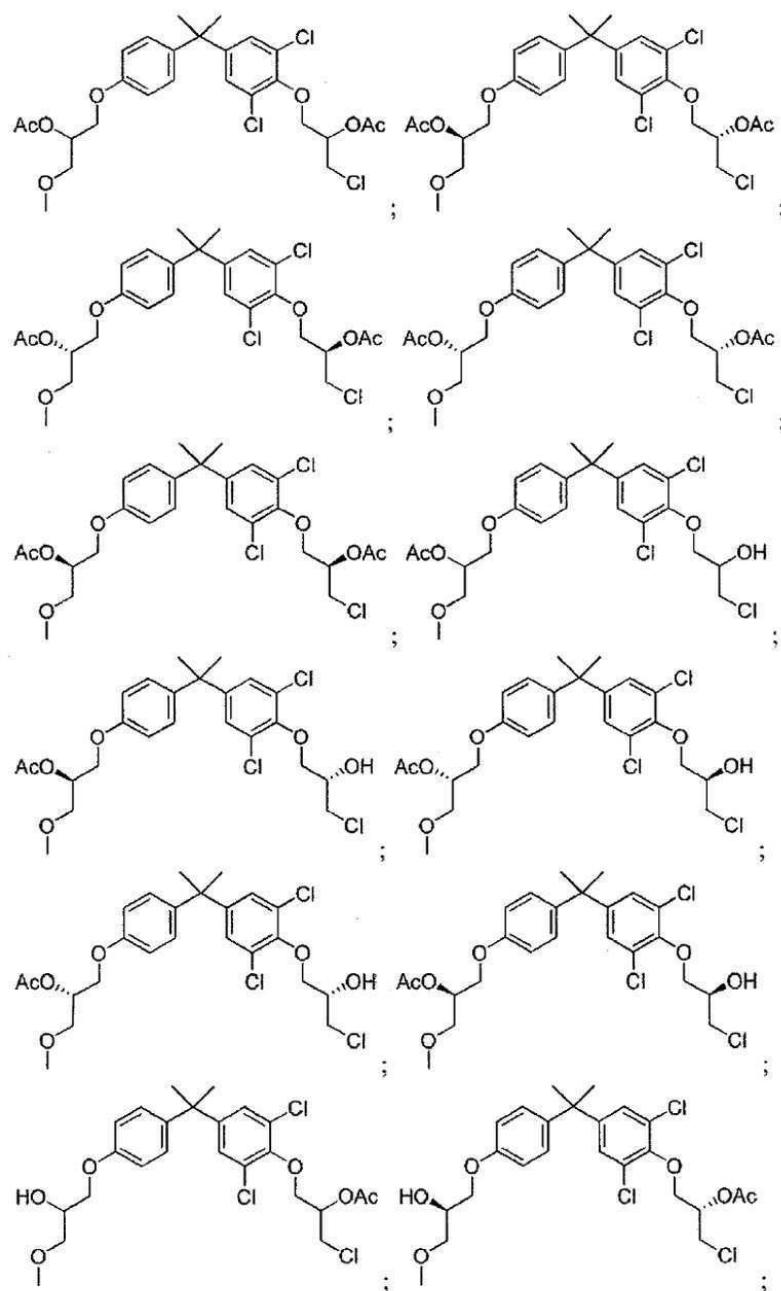


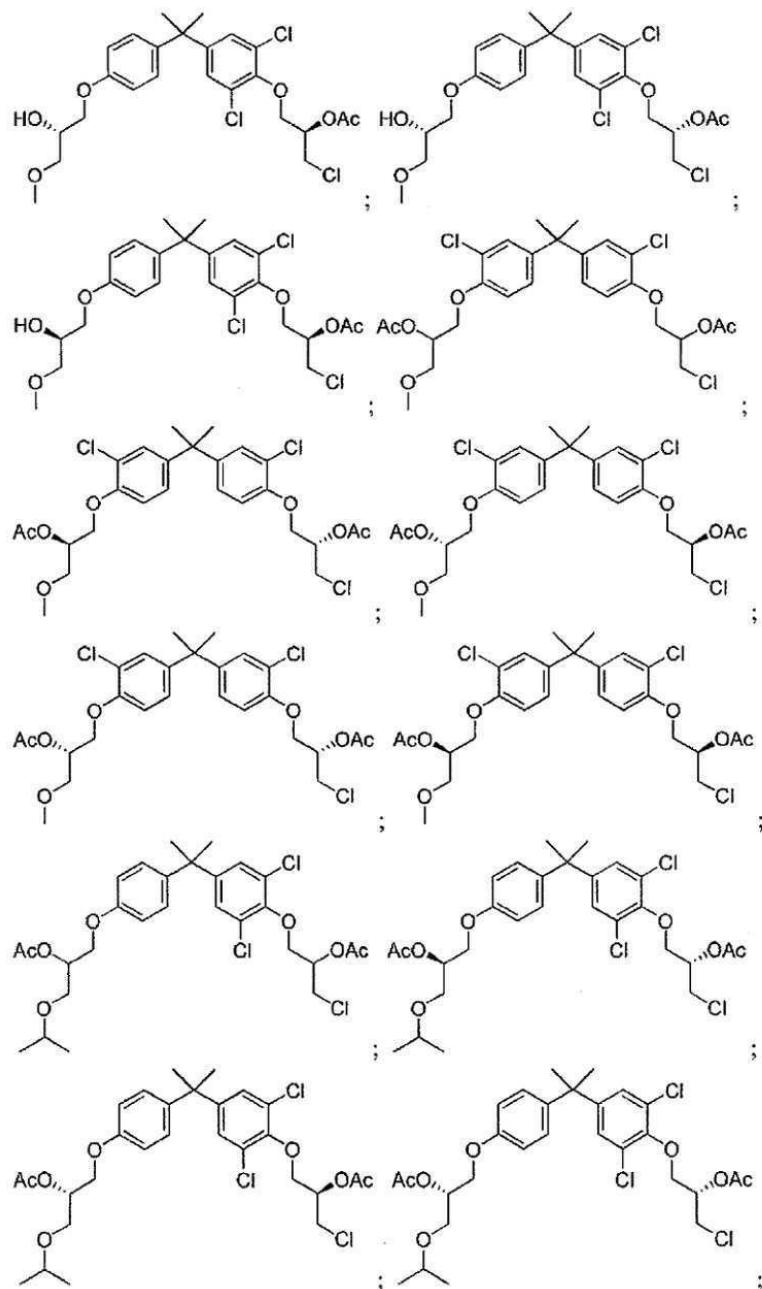


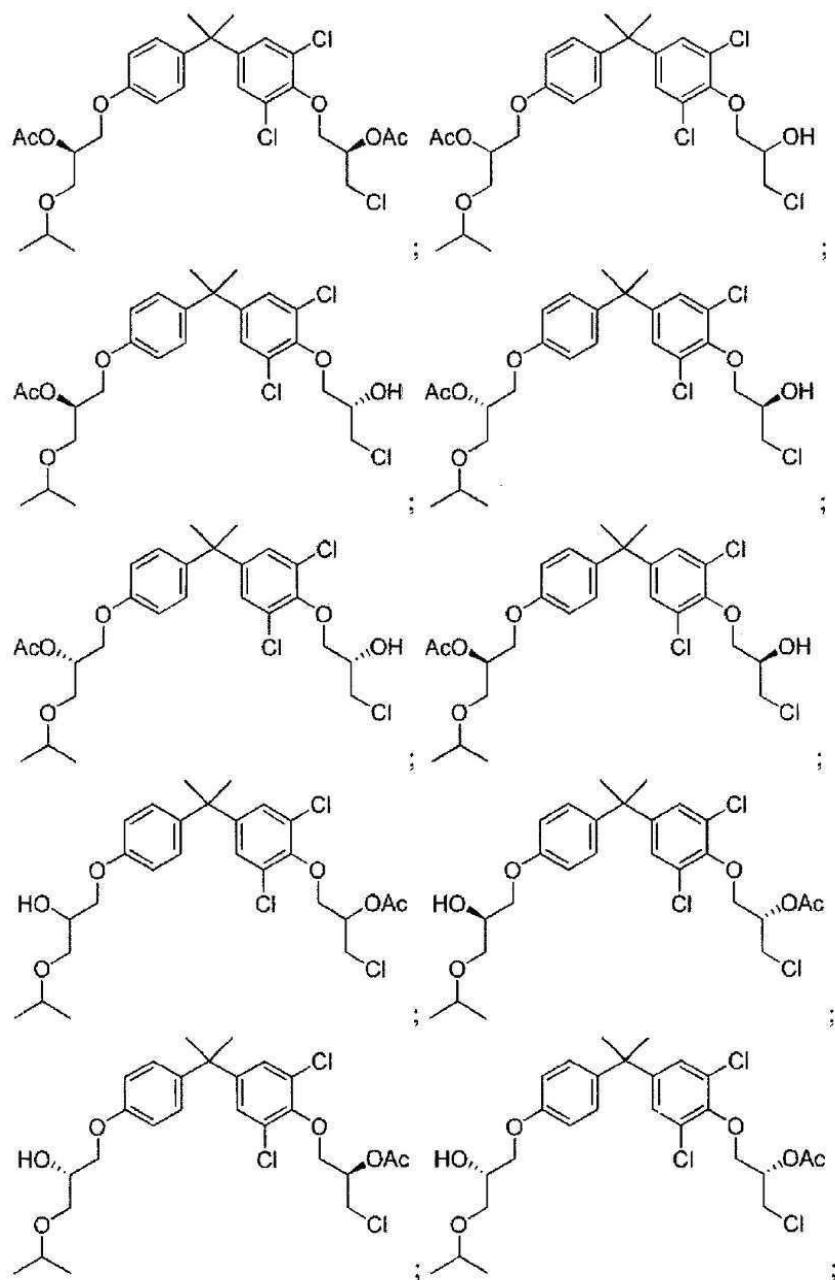


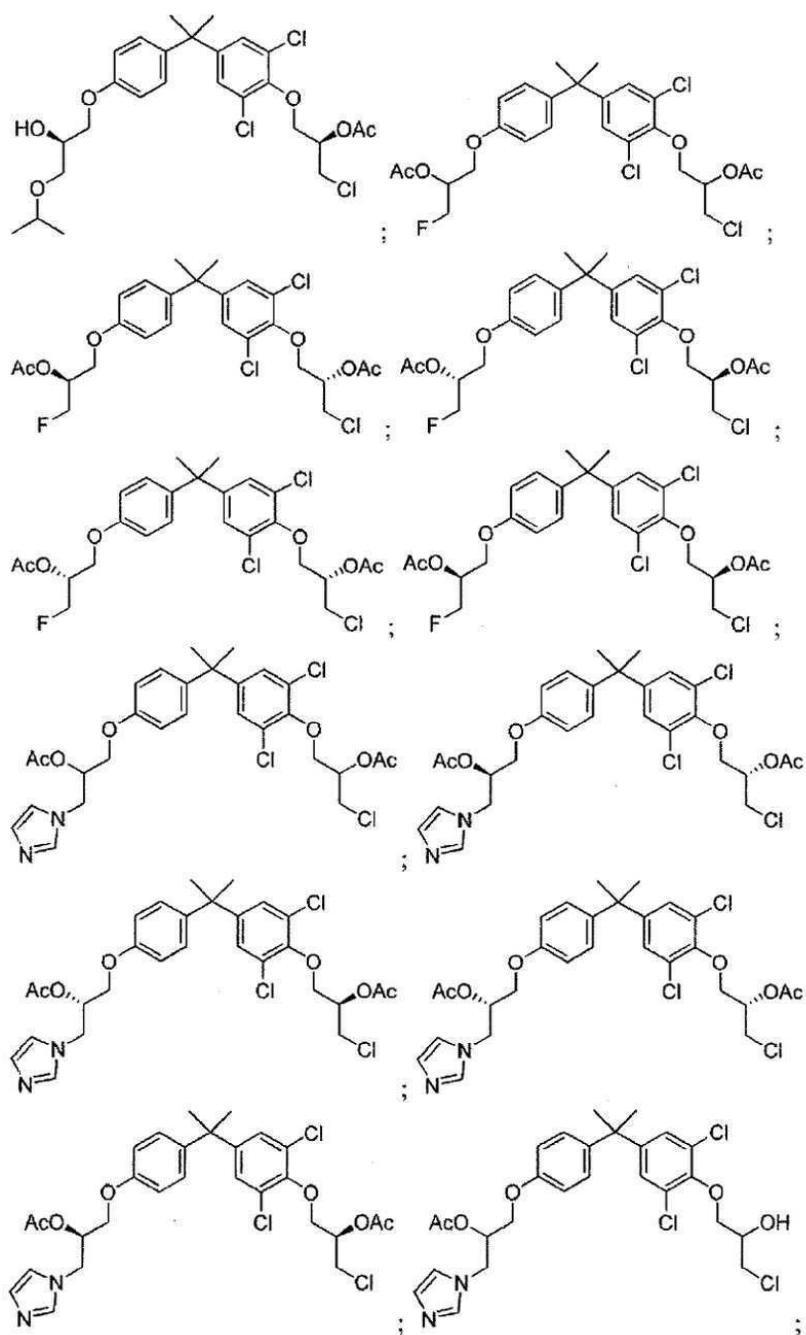


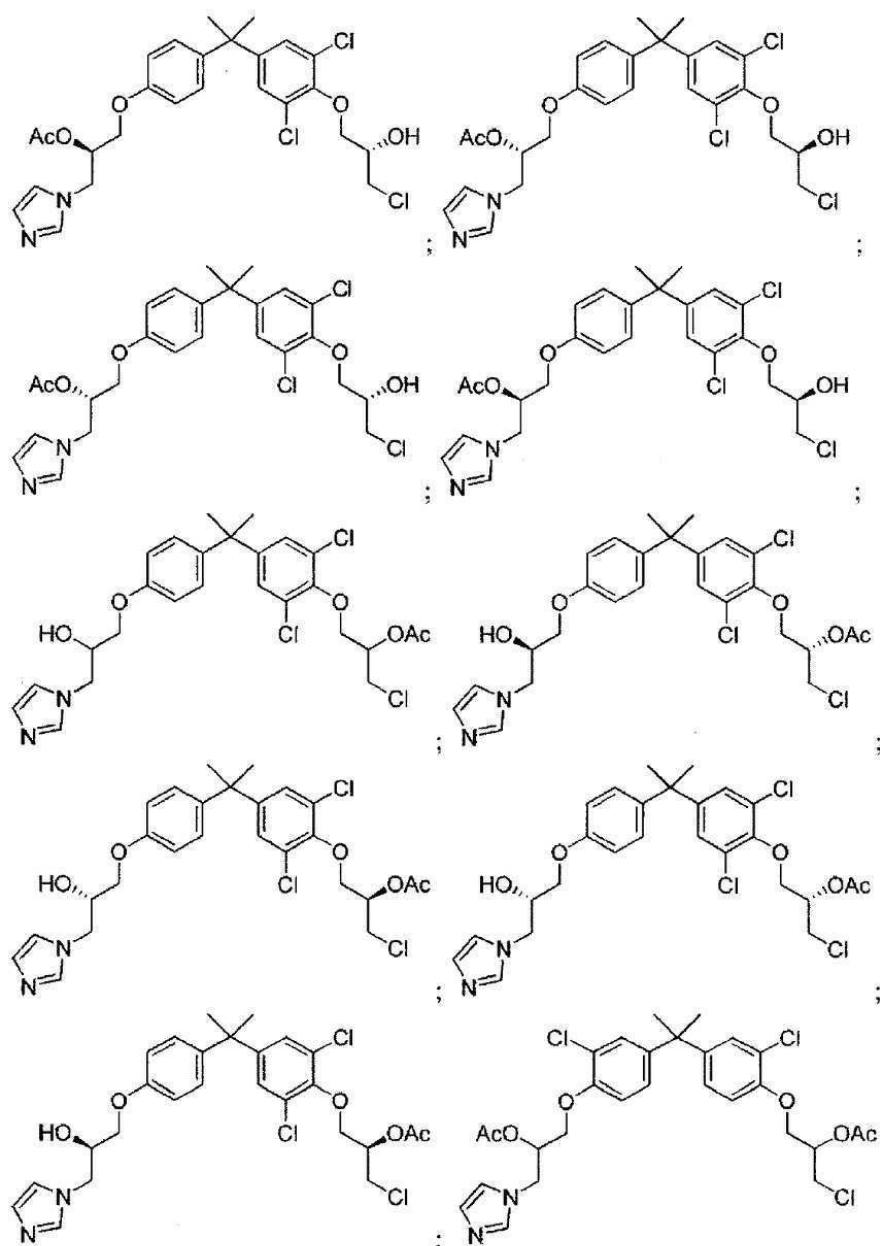


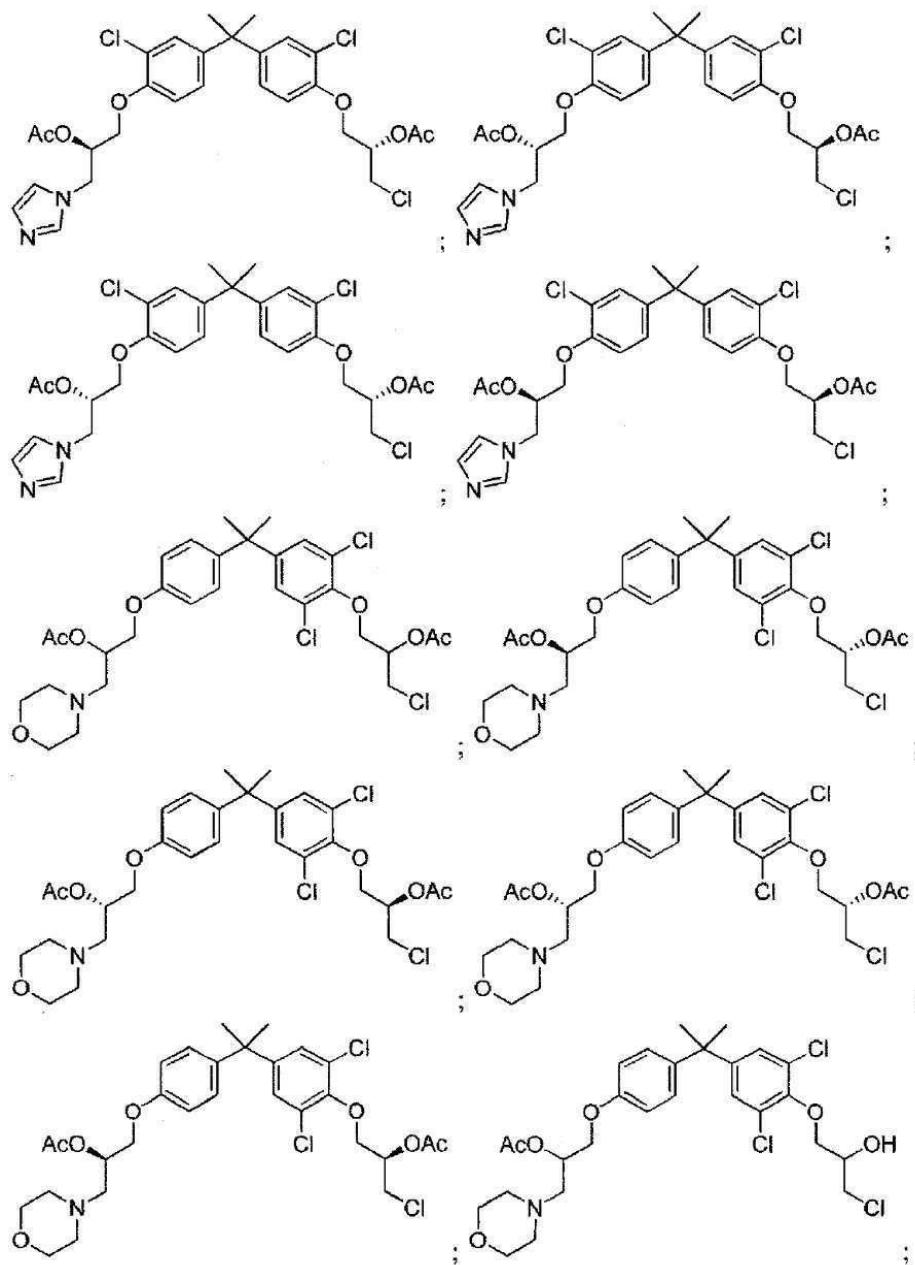


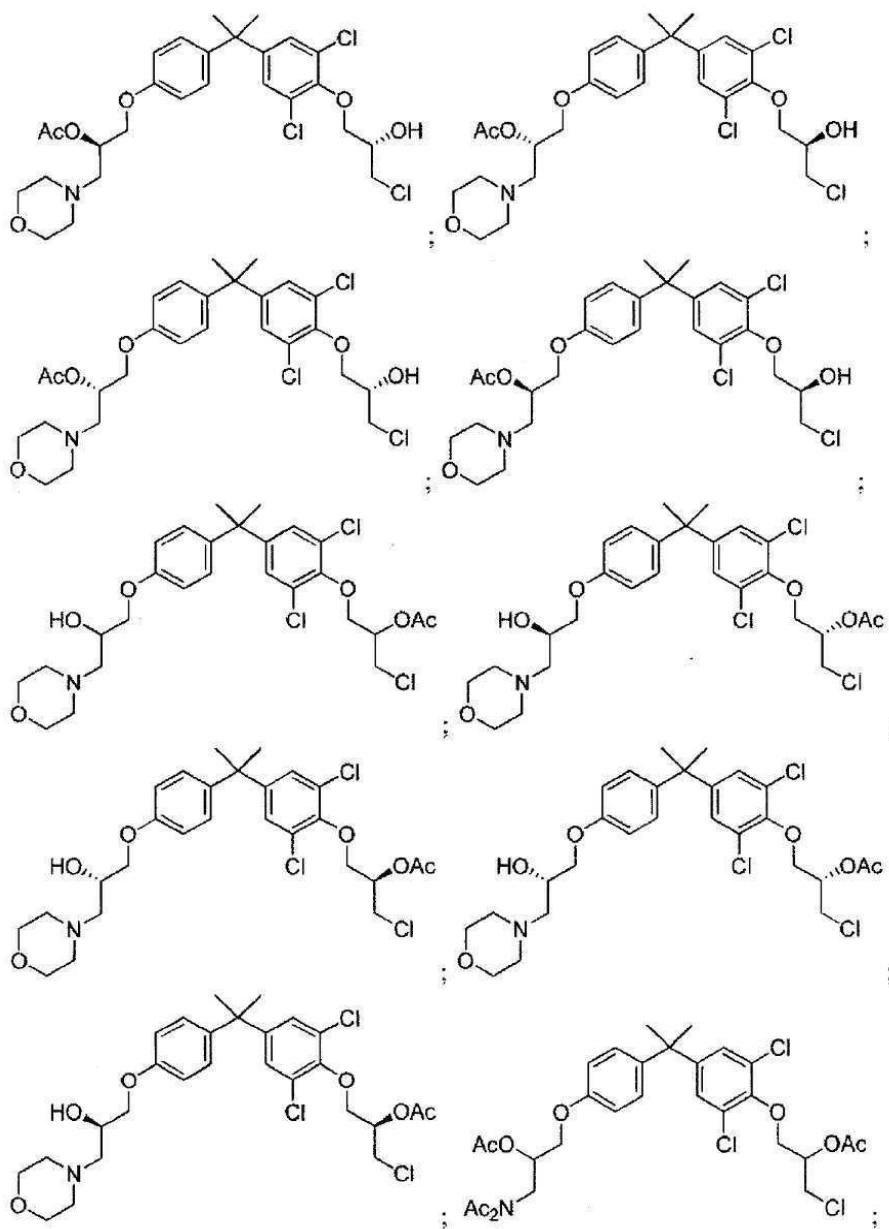


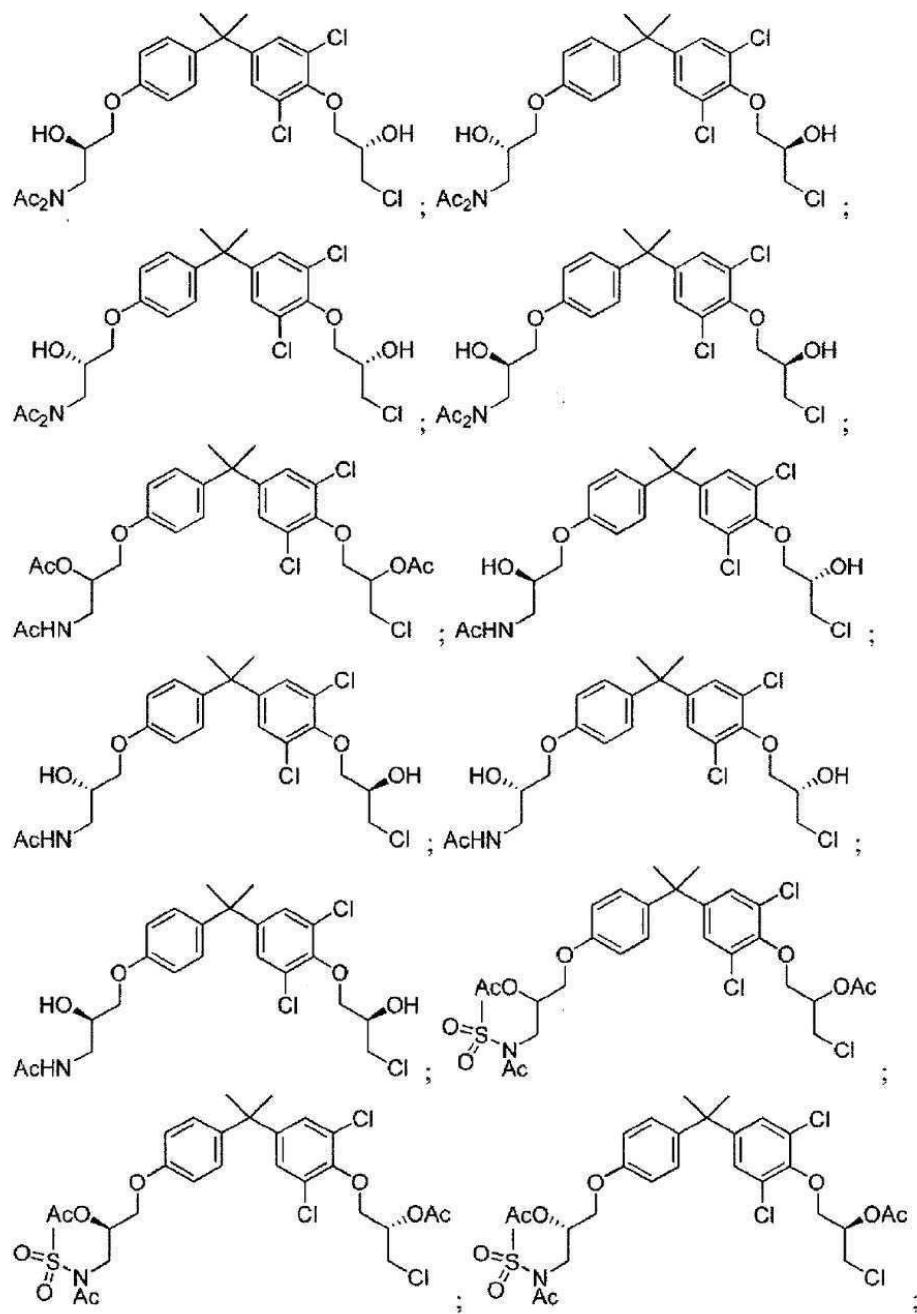


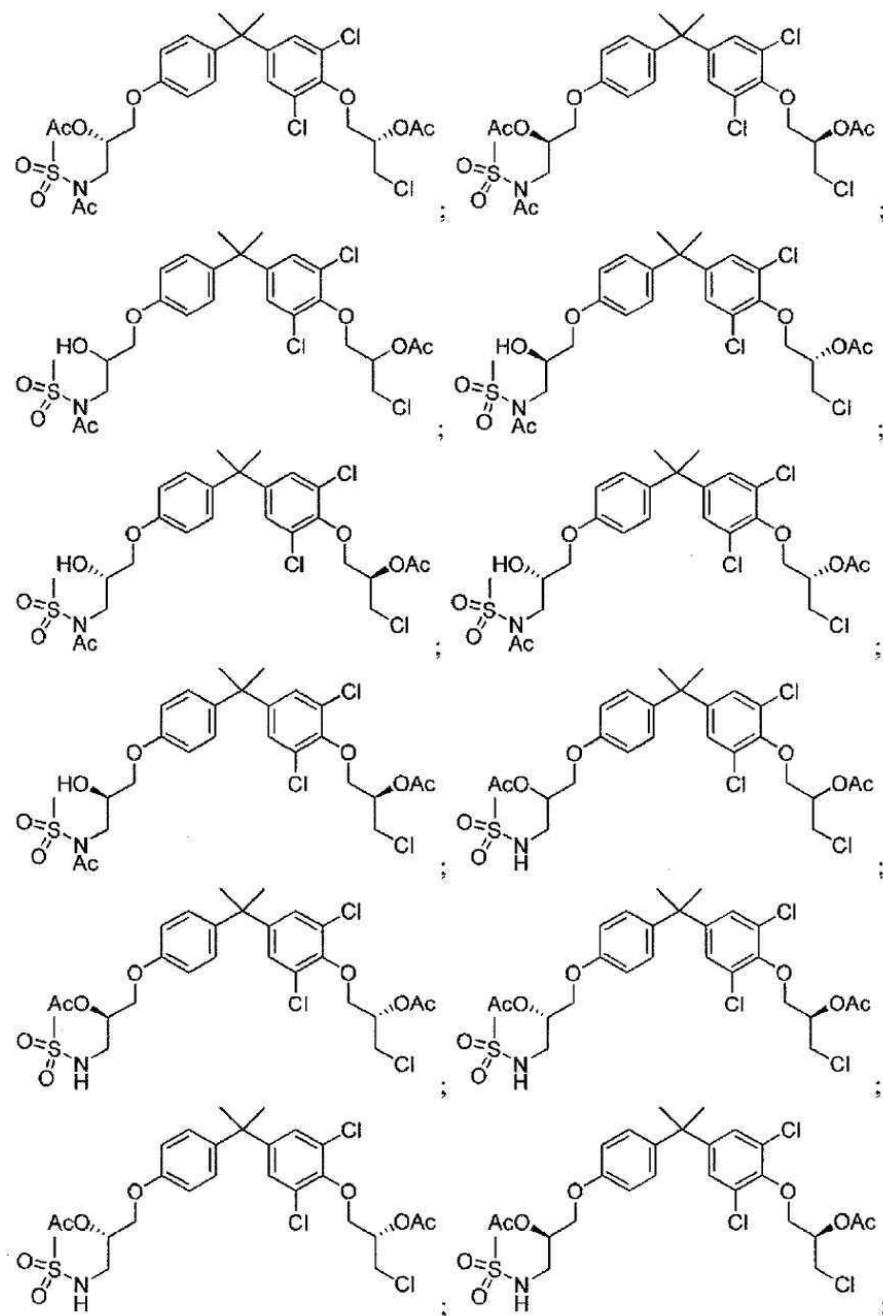


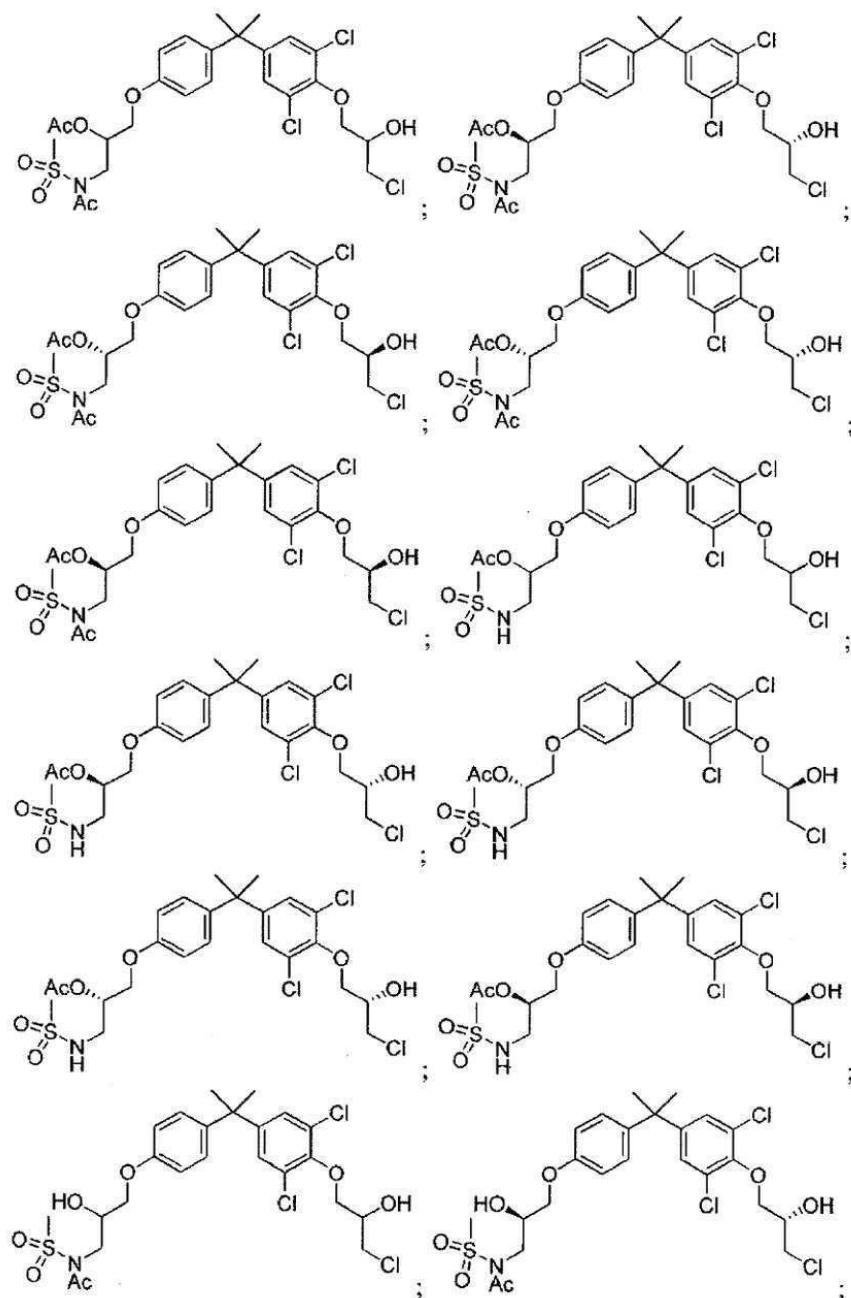


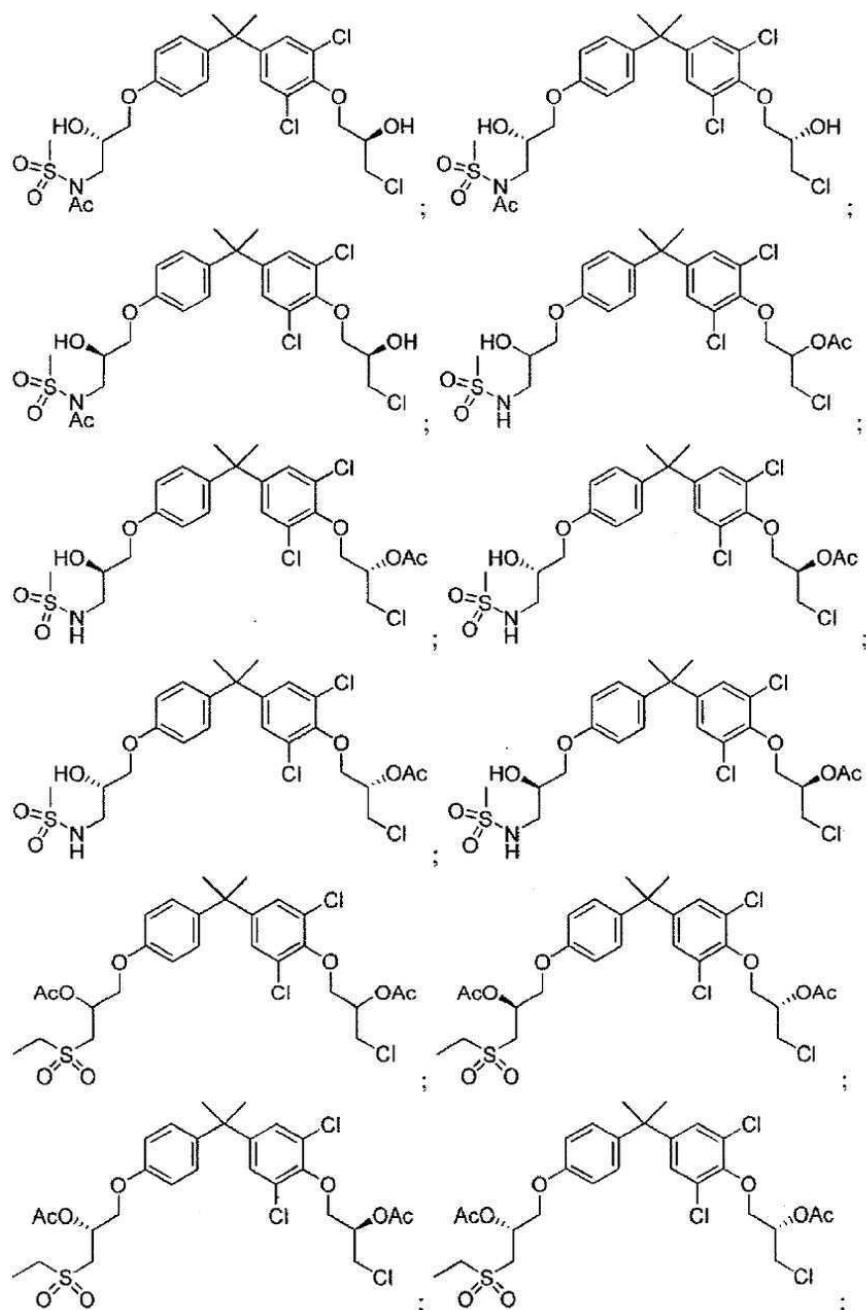


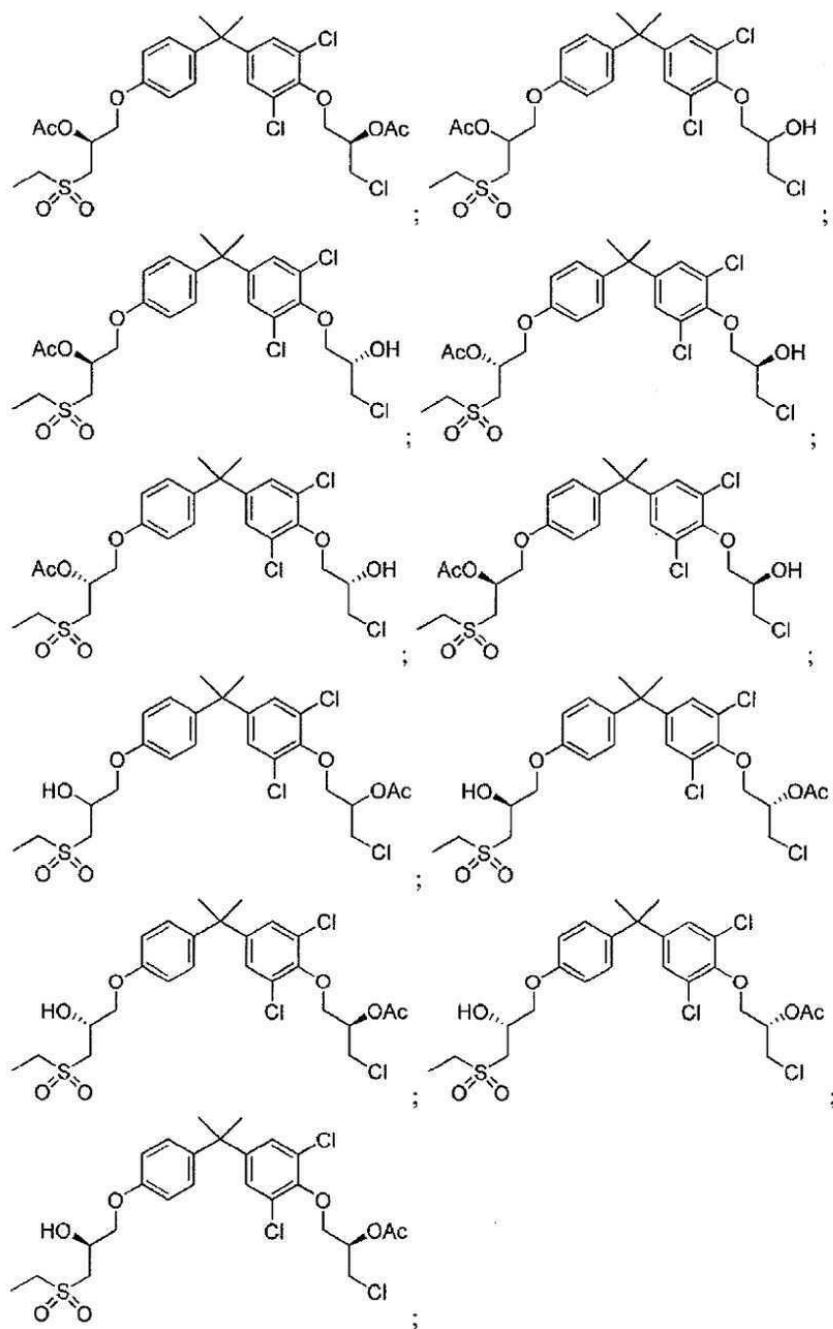


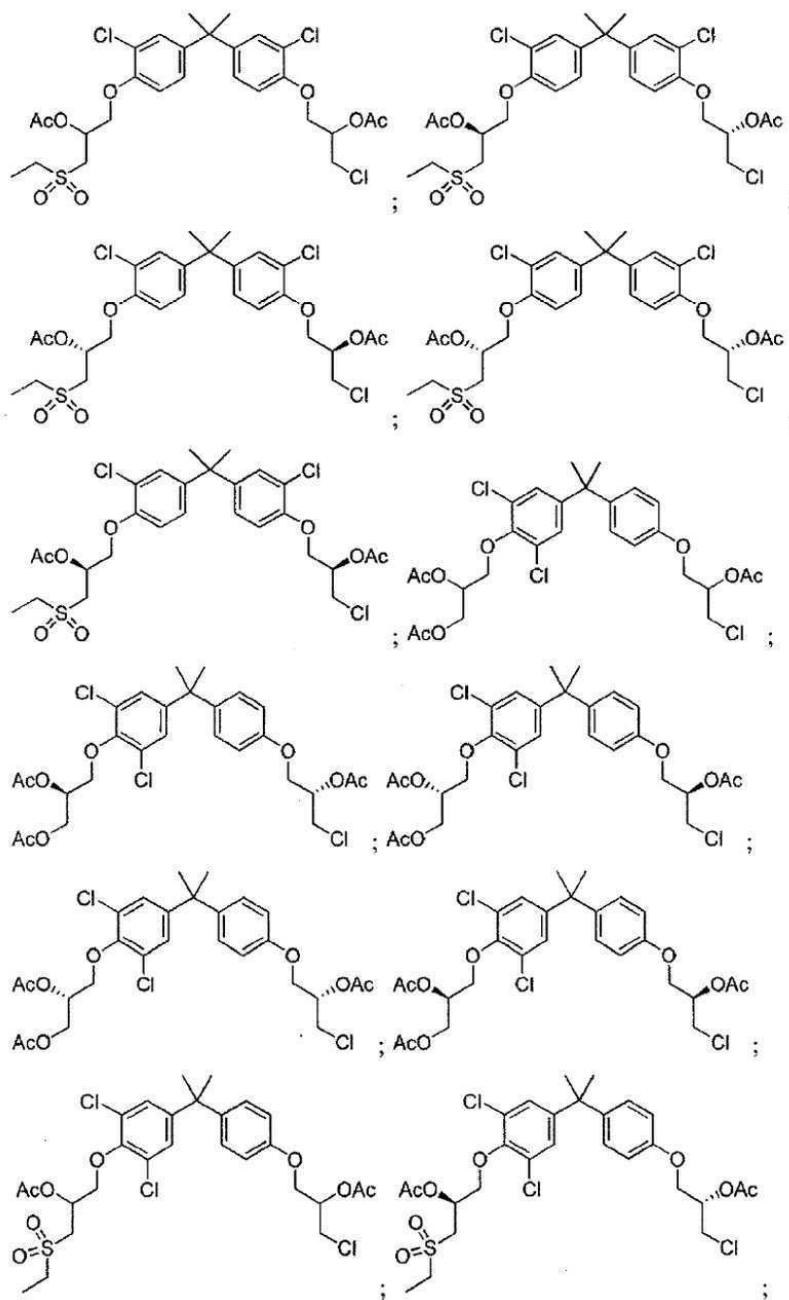


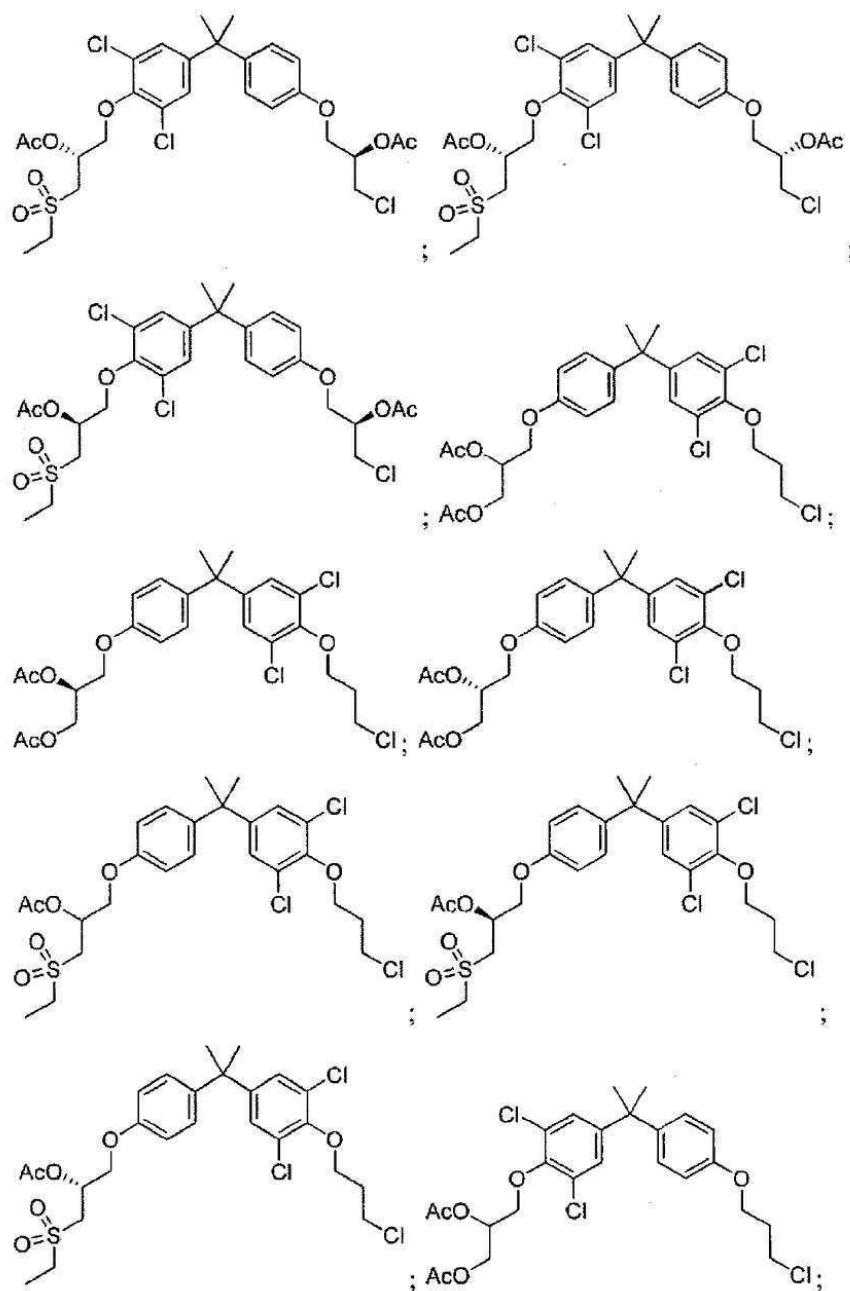


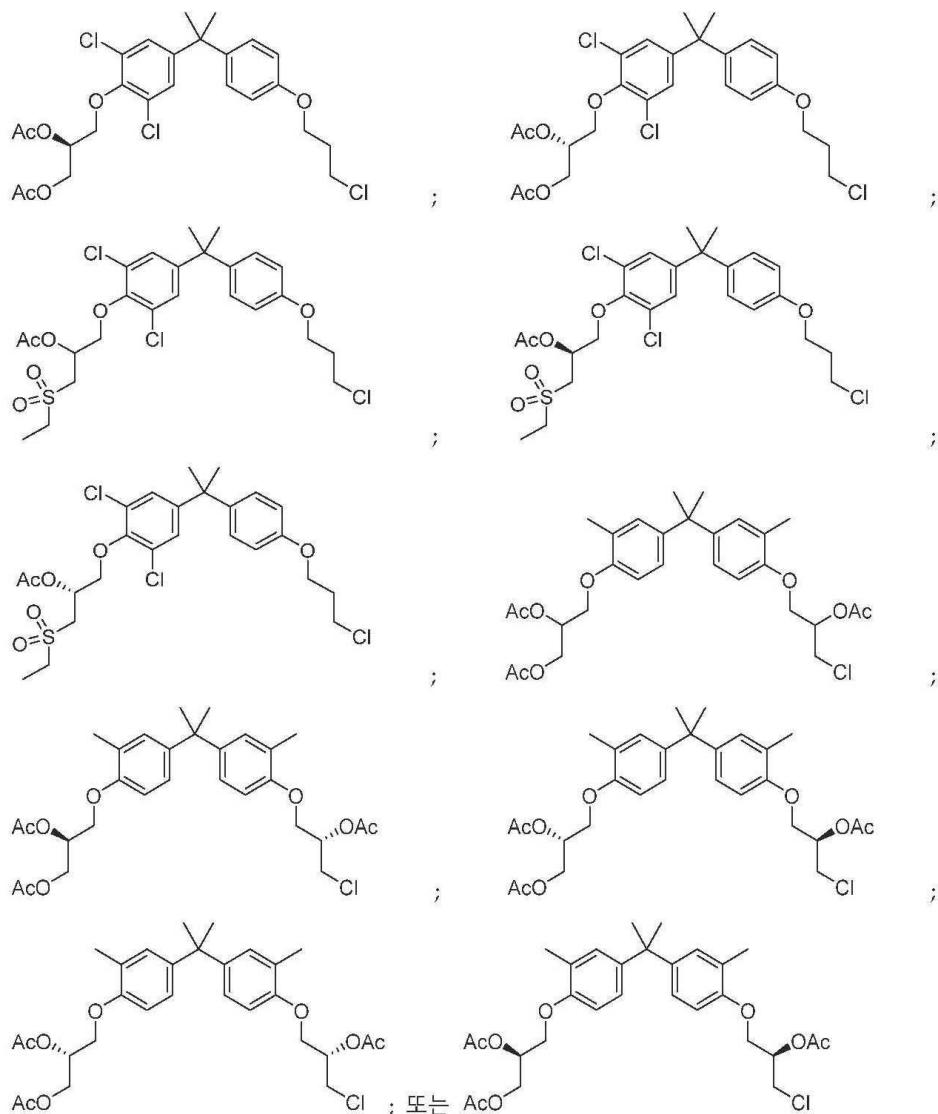






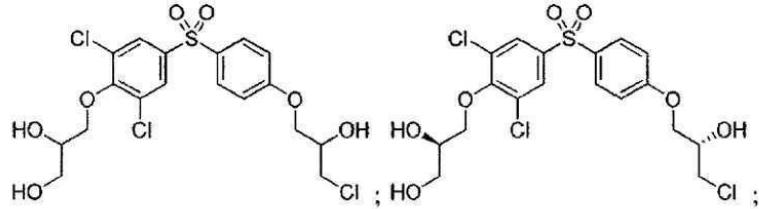
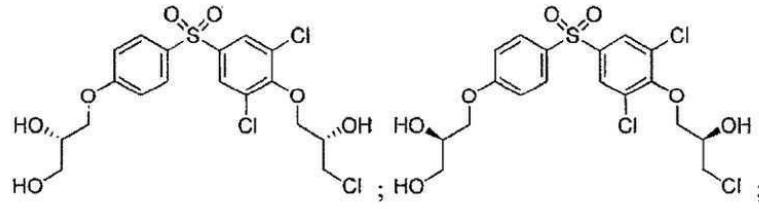
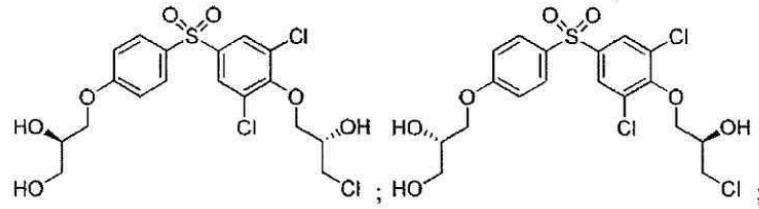
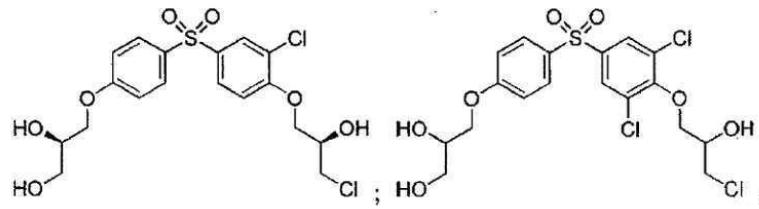
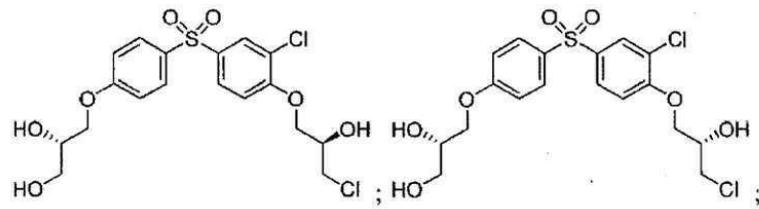
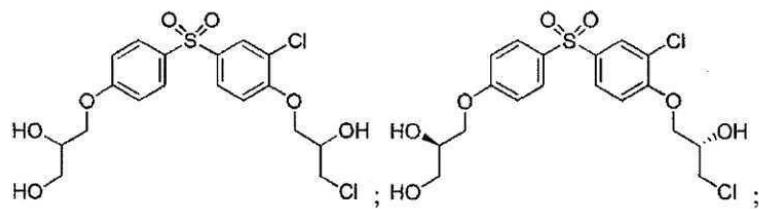


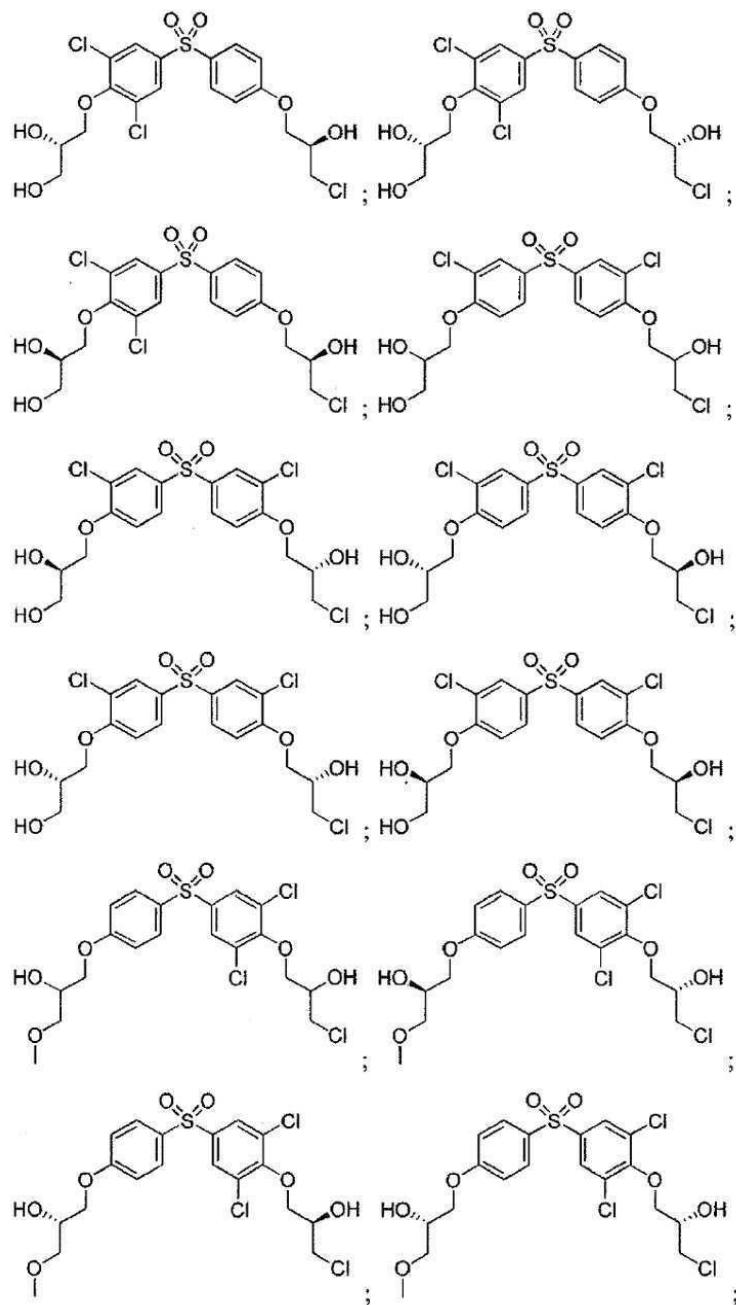


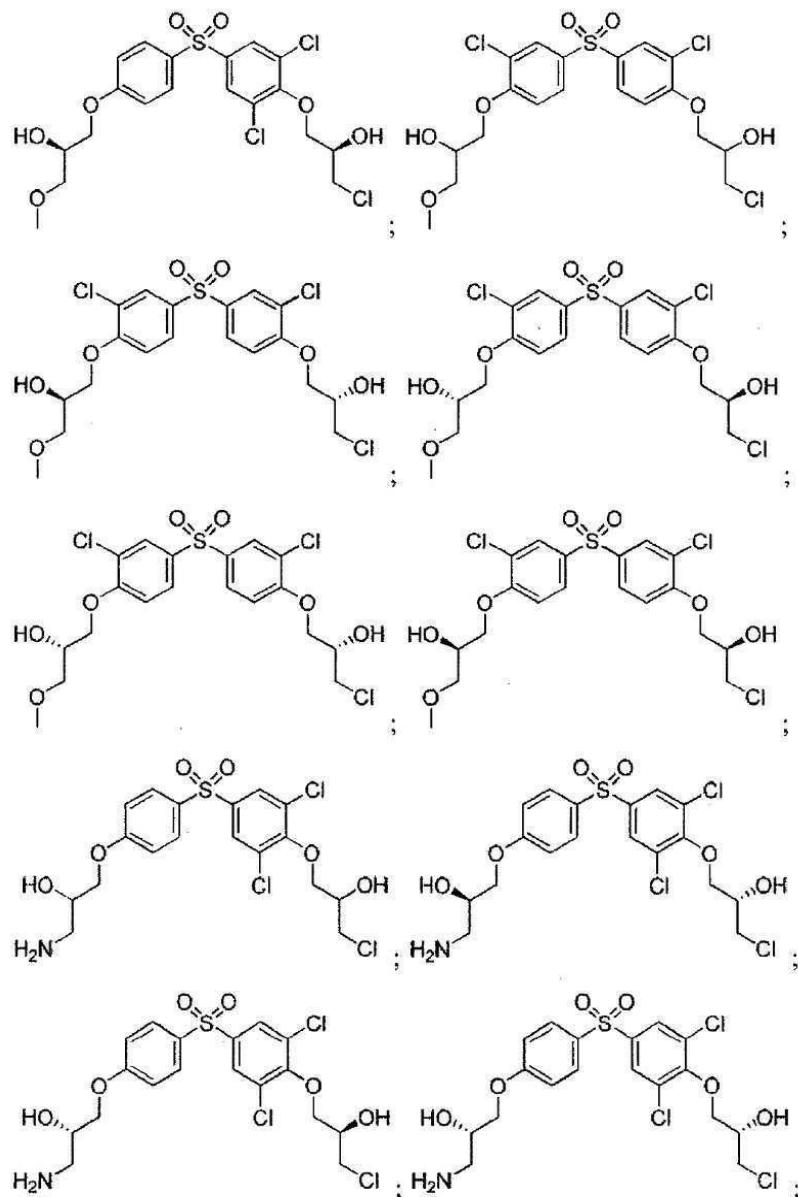


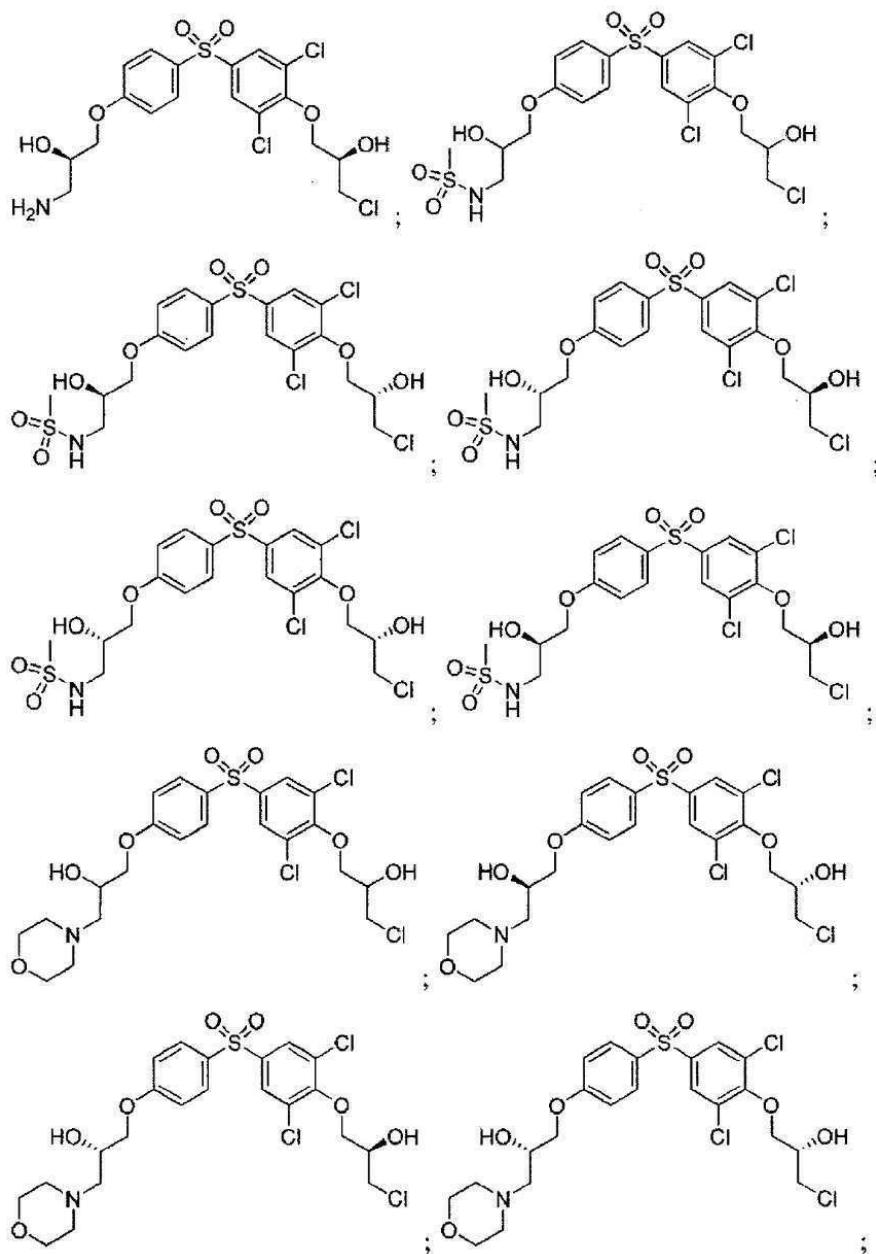
## 청구항 36

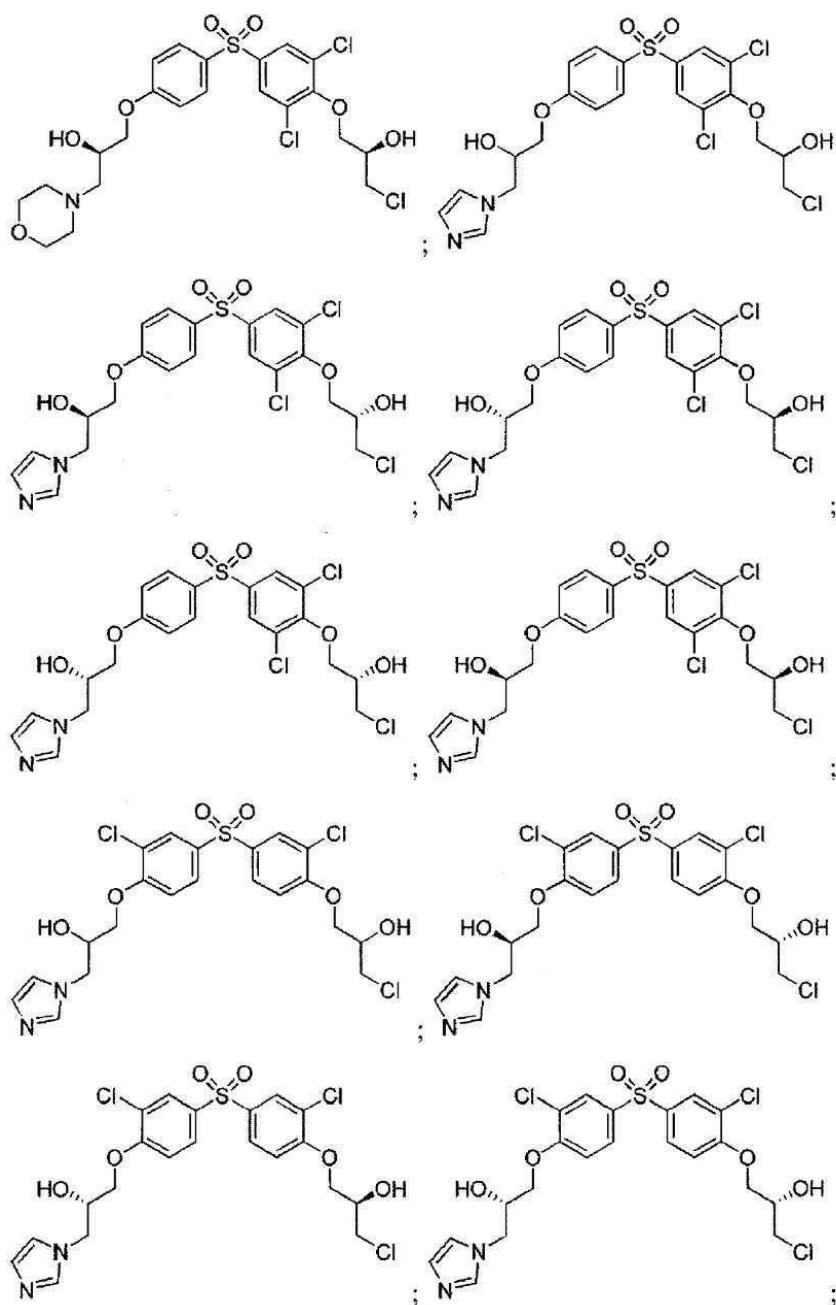
하기 구조 중 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

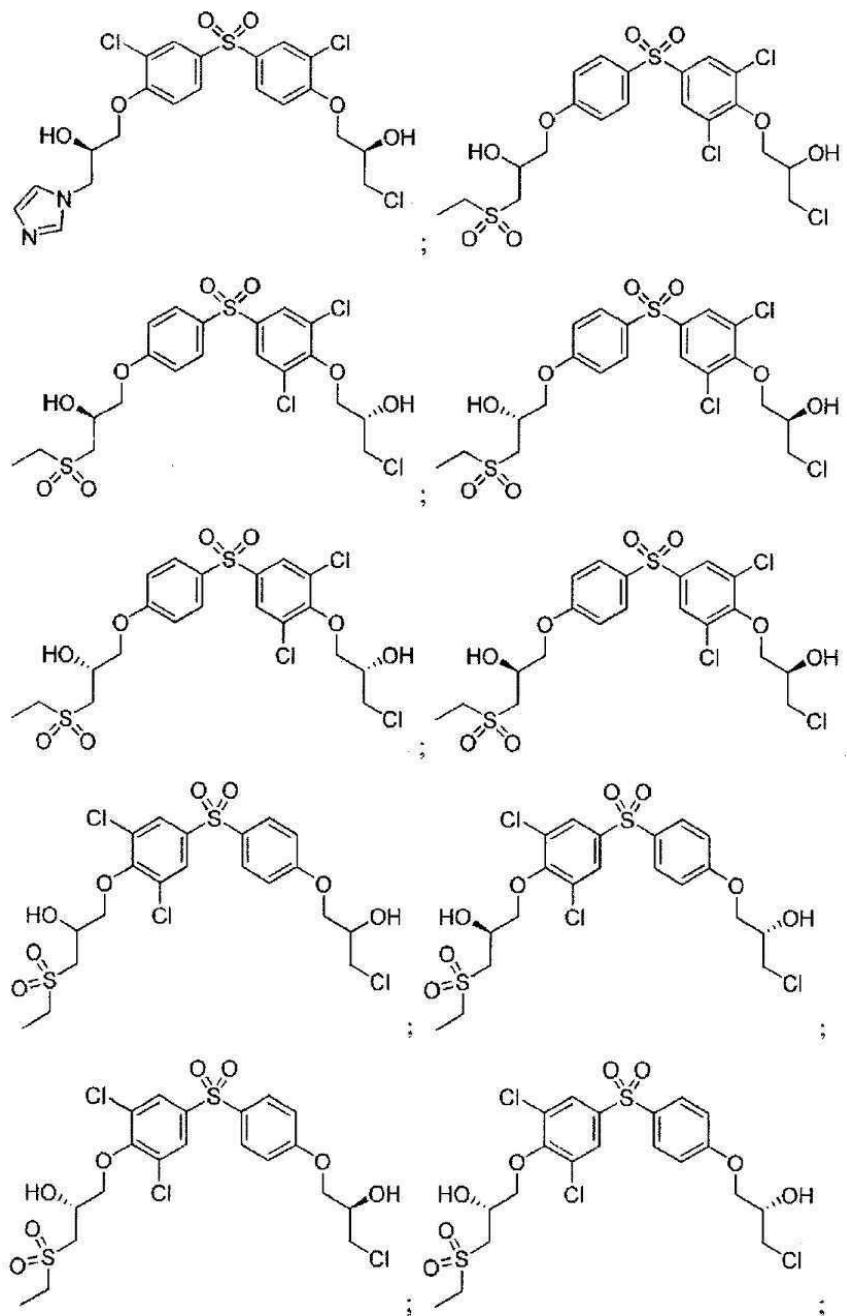


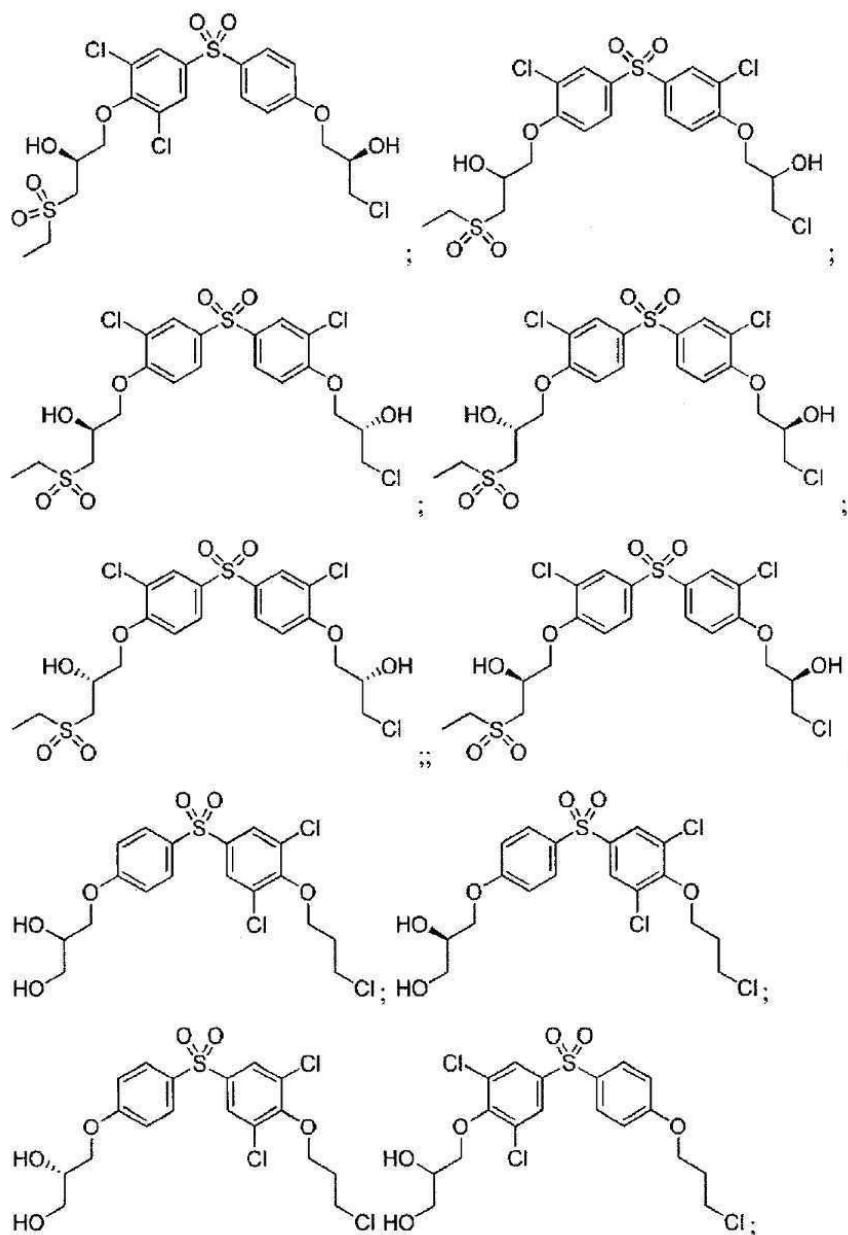


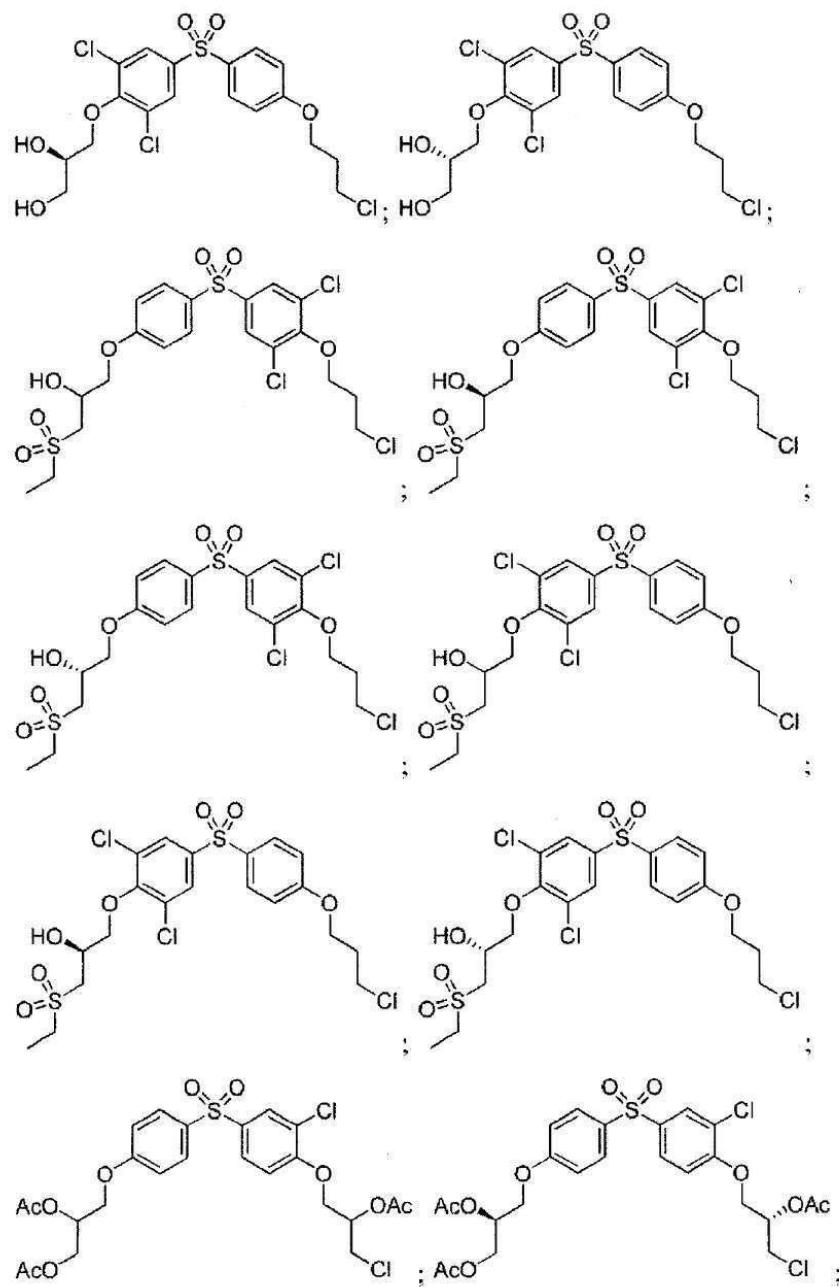


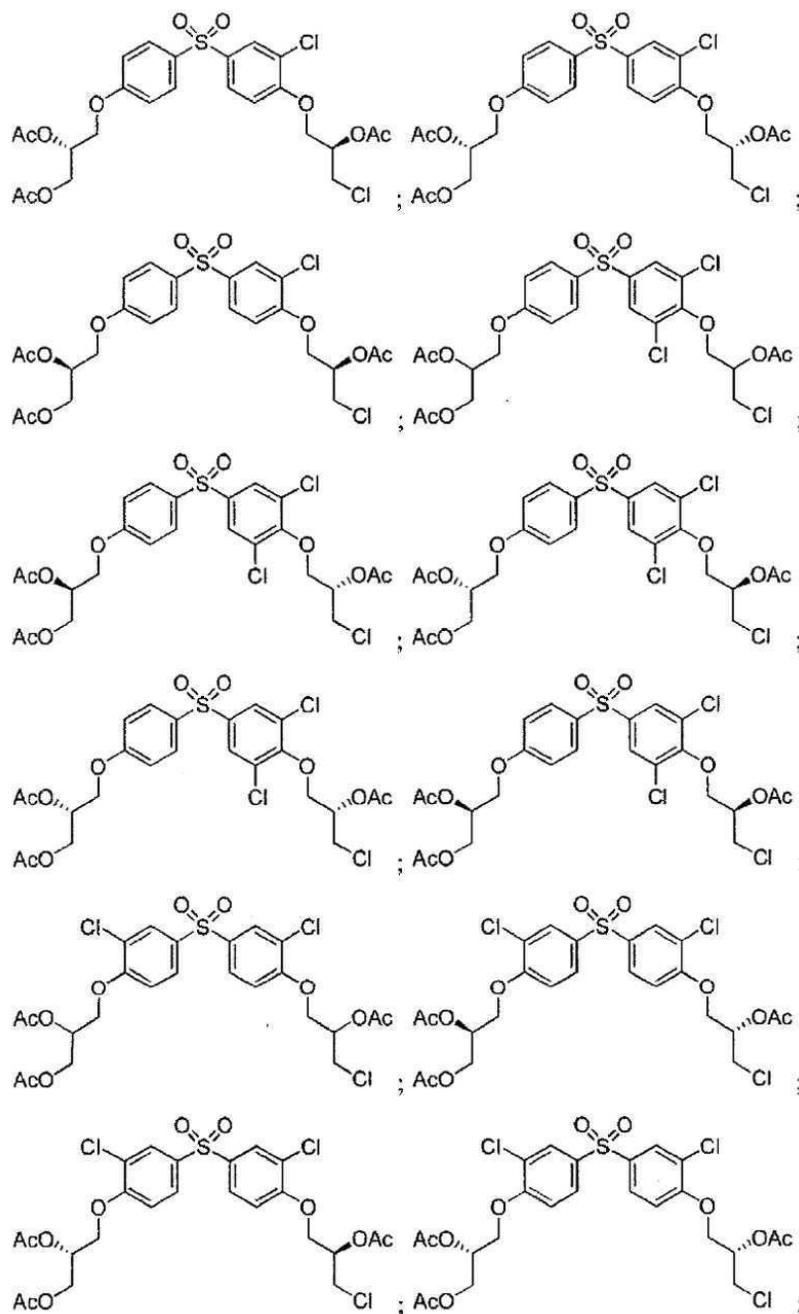


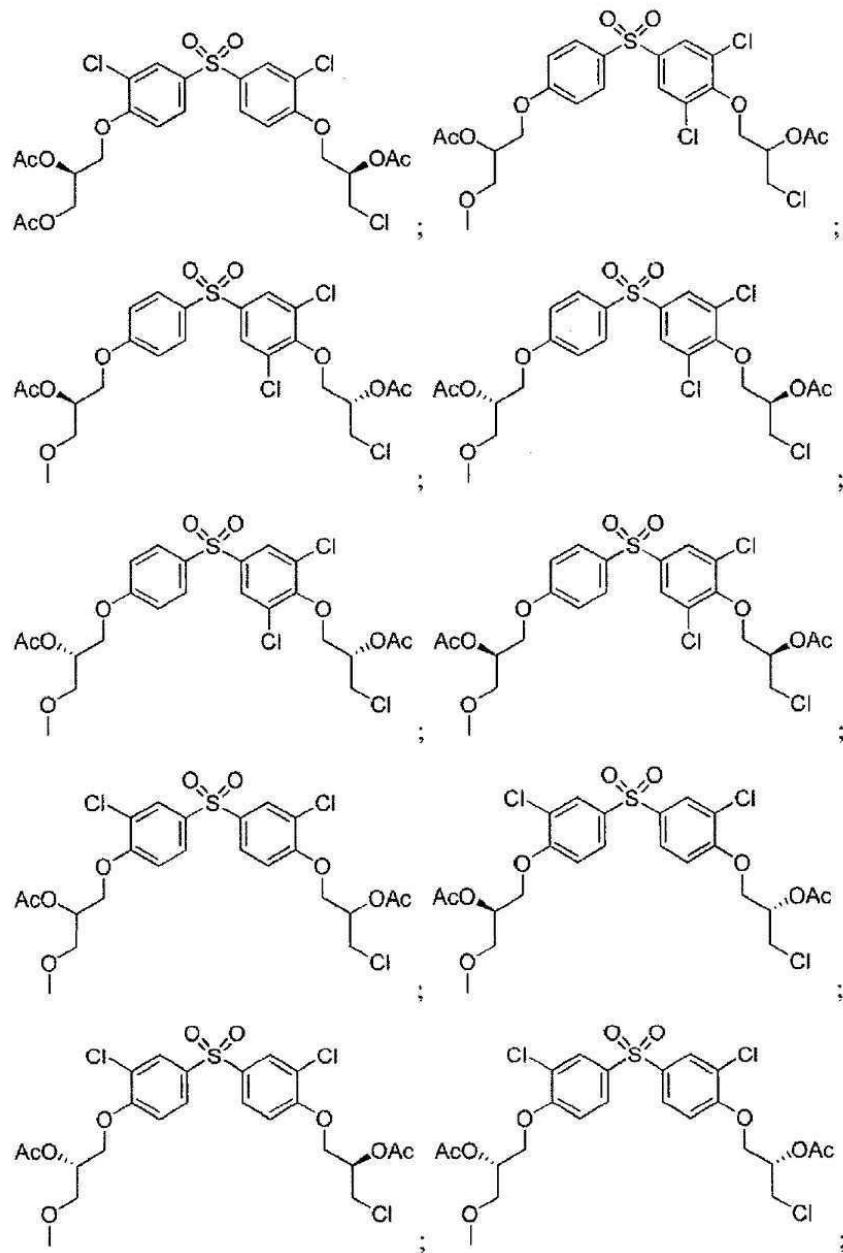


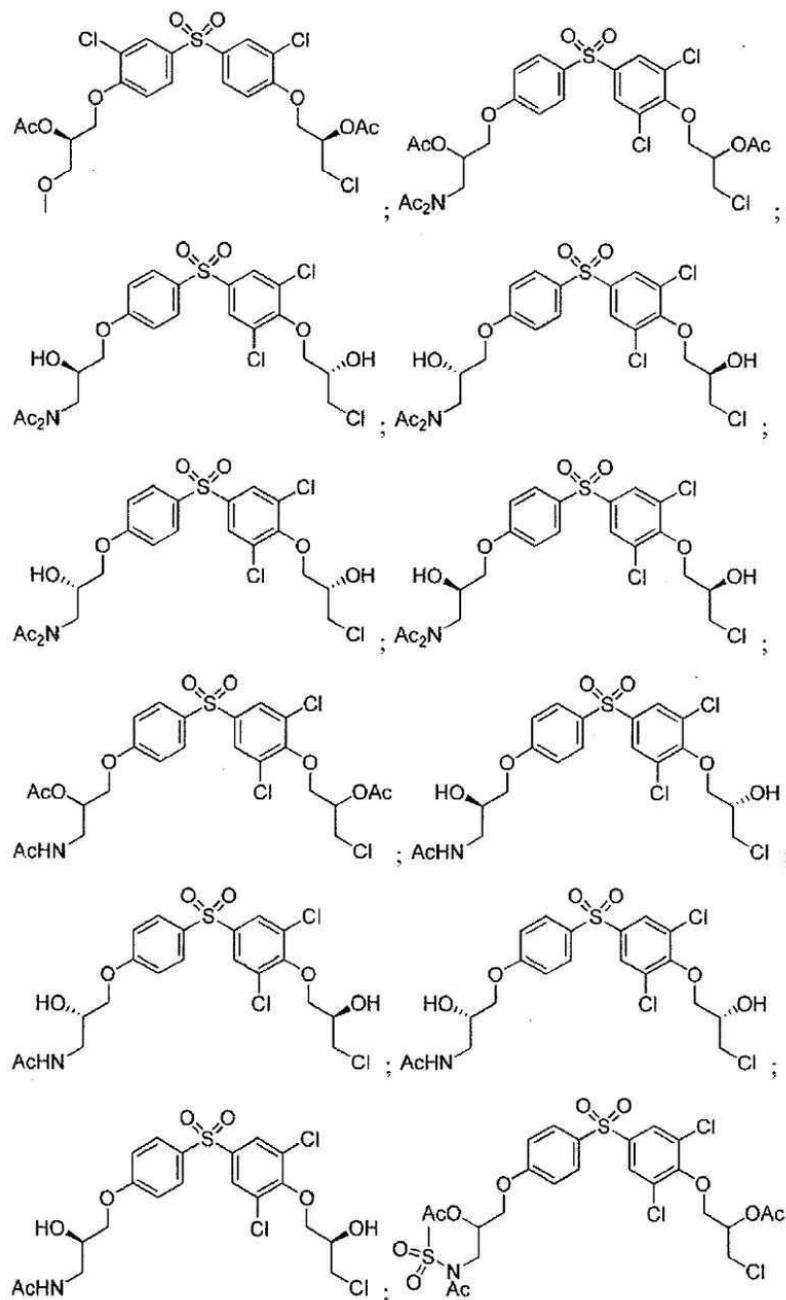


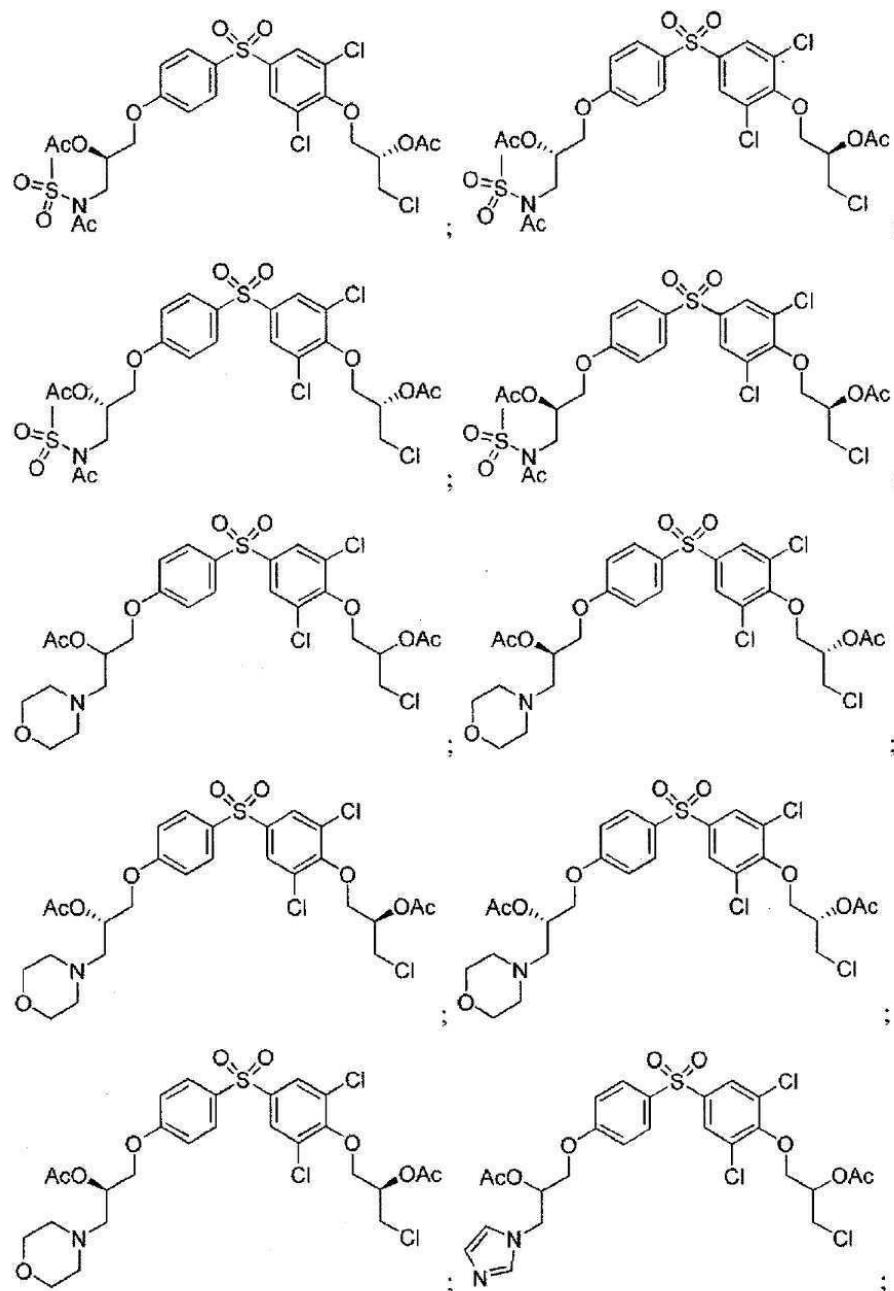


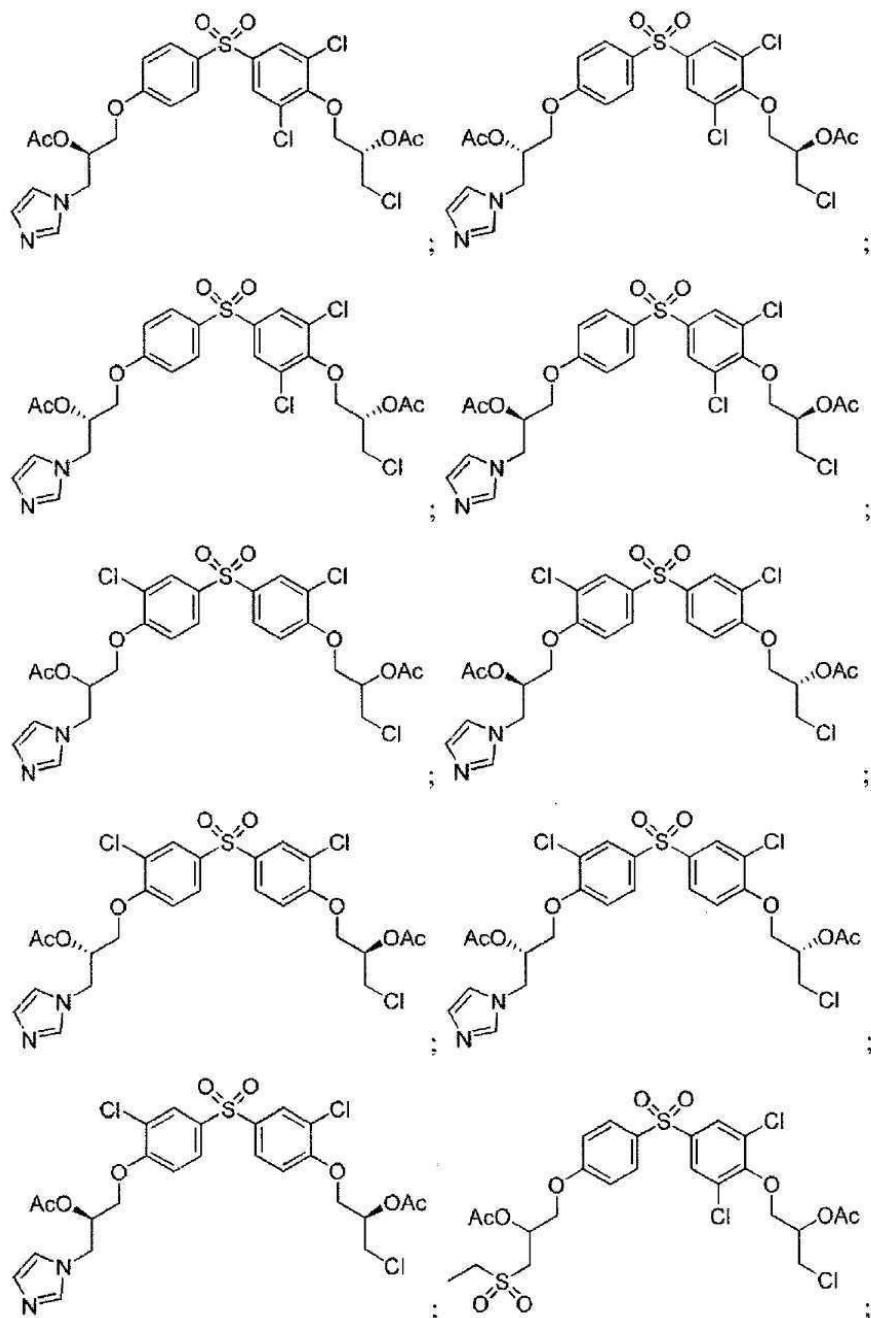


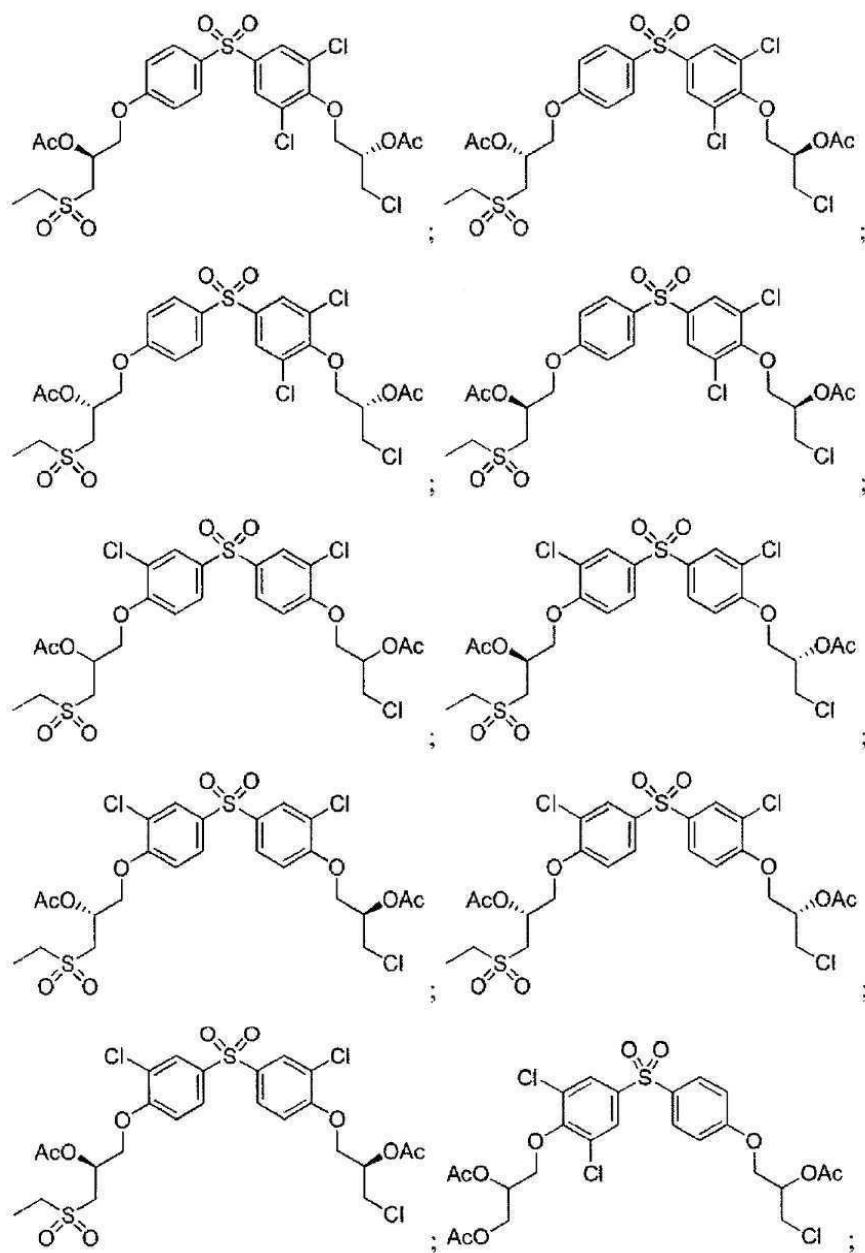


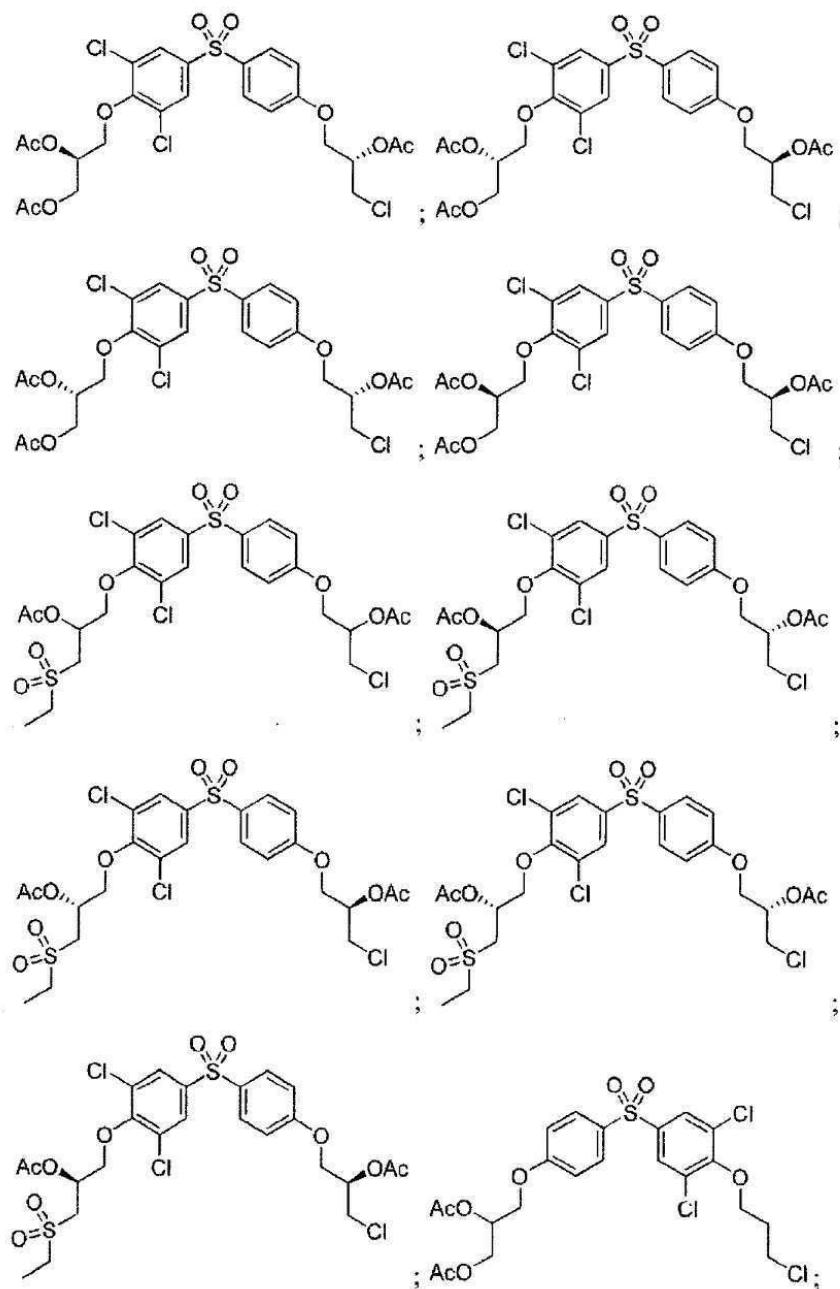


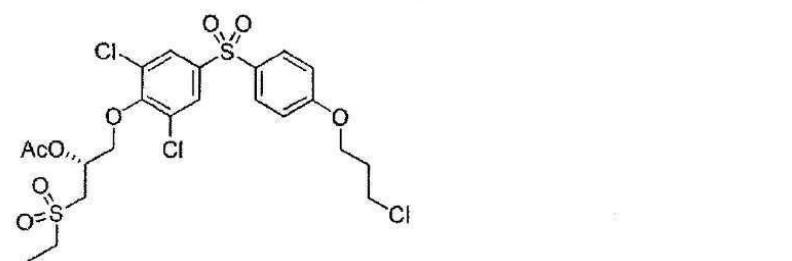
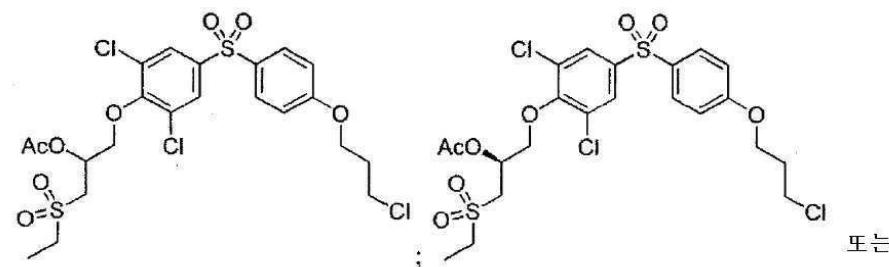
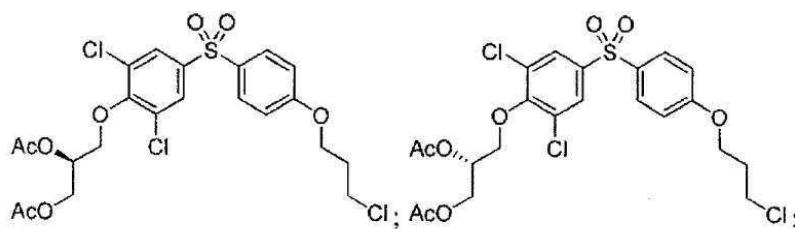
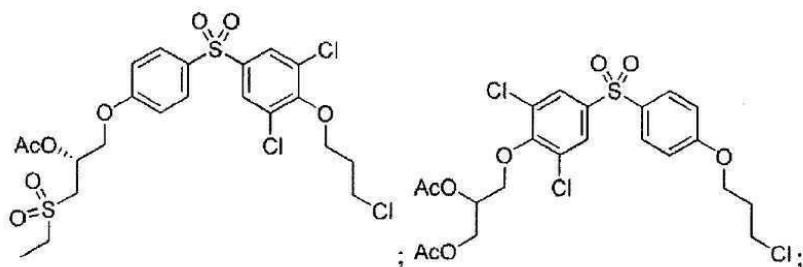
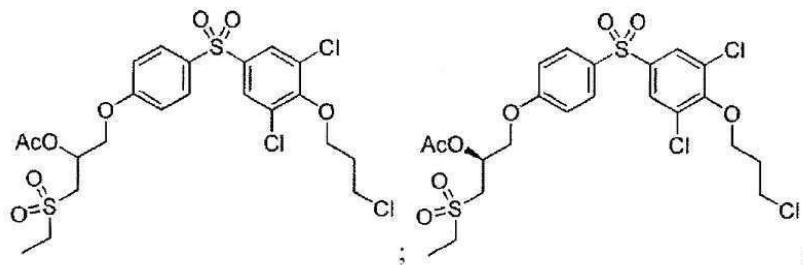
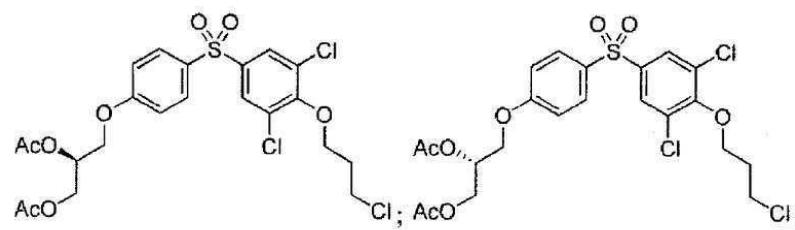












청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

**청구항 55**

전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성으로부터 선택된 병태 또는 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

제6항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 추가의 치료제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성을 치료하기 위한 것인, 약제학적 조성물.

**청구항 58**

제56항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 엔잘루타마이드(enzalutamide), 갈레테론(galeterone), 아비라테론(abiraterone), 바이칼루타마이드(bicalutamide), 닐루타마이드(nilutamide), 플루타마이드(flutamide), 사이프로테론 아세테이트, 도세탁셀(docetaxel), 베바시주맙(bevacizumab)(아바스틴(Avastin)), OSU-HDAC42, 비탁신(VITAXIN), 수니투닙(sunitumib), ZD-4054, 카바지탁셀(Cabazitaxel)(XRP-6258), MDX-010(이필리무맙(Ipilimumab)), OGX 427, OGX 011, 퍼나스테라이드(finasteride), 두타스테라이드(dutasteride), 투로스테라이드(turosteride), 베슬로스테라이드(bexlosteride), 아이존스테라이드(izonsteride), FCE 28260, SKF105,111, ODM-201, ODM-204, 니클로사마이드(niclosamide), 아팔루타마이드(apalutamide), ARV-330, VPC-14449, TAS3681, 3E10-AR441bsAb, 신토카마이드(sintokamide), 라듐 233, 또는 이들의 관련된 화합물인, 약제학적 조성물.

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

삭제

**청구항 61**

삭제

**청구항 62**

삭제

**청구항 63**

삭제

**청구항 64**

제55항에 있어서, 상기 병태 또는 질환은 전립선암인, 약제학적 조성물.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 상기 전립선암은 원발성 또는 국소 전립선암, 국소 진행성 전립선암, 재발성 전립선암, 진행성 전립선암, 전이성 전립선암, 전이성 거세-저항 전립선암(castration-resistant prostate cancer: CRPC) 및 호르몬-민감성 전립선암인, 약제학적 조성물.

## 청구항 66

제64항에 있어서, 상기 전립선암은 CRPC인, 약제학적 조성물.

## 청구항 67

제64항에 있어서, 상기 전립선암은 전장 안드로겐 수용체(AR) 또는 절단된 AR 스플라이스 변이체를 발현하는, 약제학적 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

#### 정부 지분의 기술

[0002]

본 발명은 부분적으로는 국제암기구에 의해 수여된 수여번호 2R01 CA105304 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 소정의 권리를 갖는다.

[0003]

#### 관련 출원에 대한 상호 참조

[0004]

본 출원은 미국 가출원 제62/323,196호(출원일: 2016년 4월 15일, 발명의 명칭: "BISPHENOL DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANDROGEN RECEPTOR ACTIVITY MODULATORS")에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이 기초출원의 개시내용은 그의 전문이 모든 목적을 위하여 참고로 본 명세서에 원용된다.

[0005]

#### 기술 분야

[0006]

본 발명은 일반적으로 비스페놀-관련 화합물 및 각종 적응증의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 할로겐화 폐닐기 및/또는 셀론 연결기를 가진 비스페놀 에터 화합물 및 각종 암, 예를 들어, 원발성/국소 전립선암(새롭게 진단됨), 국소 진행성 전립선암, 재발성 전립선암, 전이성 전립선암, 전이성 거세-저항 전립선암(castration-resistant prostate cancer: CRPC), 및 호르몬-민감성 전립선암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 전립선암의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 비스페놀-관련 화합물, 및 절단된(truncated) 안드로겐 수용체(androgen receptor: AR)를 비롯한 AR 활성도를 조절하는 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0007]

안드로겐은 안드로겐 수용체(AR)를 통해 그의 효과를 매개한다. 안드로겐은 광범위한 발달성 및 생리적 반응에서 역할을 담당하고, 남성성 문화, 정자형성 유지, 및 남성 성선자극호르몬 조절에 관여한다(R. K. Ross, G. A. Coetze, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler & G. Daley, Eur Urol 35, 355 361 (1999); A. A. Thomson, Reproduction 121, 187 195 (2001); N. Tanji, K. Aoki & M. Yokoyama, Arch Androl 47, 1 7 (2001)). 몇 가지 증거는 안드로겐이 전립선암 형성의 발달과 연관됨을 입증한다. 먼저, 안드로겐은 설치류 모델에서 전립선암 형성을 유도하며(R. L. Noble, Cancer Res 37, 1929 1933 (1977); R. L. Noble, Oncology 34, 138 141 (1977)), 단백동화 스테로이드 형태로 안드로겐을 투여받은 남성은 더욱 높은 전립선암의 발병률을 갖는다(J. T. Roberts & D. M. Essenhugh, Lancet 2, 742(1986); J. A. Jackson, J. Waxman & A. M. Spiekerman, Arch Intern Med 149, 2365 2366 (1989); P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga & I. M. Bush, Am J Surg 131, 599 600 (1976)). 두 번째로, 인간 또는 개가 사춘기 전에 거세되면 전립선암은 전개되지 않는다(J Clin Endocrinol Metab 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, Cancer Surv 14, 113-130 (1992)). 성인 남성의 거세는 남성의 다른 외부 생식 기에는 영향을 미치지 않으면서 전립선의 퇴화 및 전립선 상피의 세포자멸사를 유발한다(E. M. Bruckheimer & N. Kyriianou, Cell Tissue Res 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, Prostate 5, 545-557 (1984)). 안드로겐에 대한 이러한 의존성은 화학적 또는 수술적 거세(안드로겐 제거)와 함께 전립선암 치료에 대한 기저 이론적 근거를 제공한다.

[0008]

안드로겐은 또한 여성 질환, 예컨대, 다낭성 난소 증후군뿐만 아니라 암에서 역할을 한다. 일례는 난소암인데, 여기서 상승된 수준의 안드로겐은 난소암의 발병 위험의 증가와 연관된다(K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman & G. W. Comstock, JAMA 274, 1926-1930 (1995); R. J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, Br J Cancer 86, 879-885 (2002)). AR이 다수의 난소암에서 검출

된 반면(H. A. Risch, J Natl Cancer Inst 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao & B. J. Slotman, Endocr Rev 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, Crit Rev Oncol Hematol 25, 1-9 (1997)), 에스트로겐 수용체-알파(estrogen receptor-alpha: ER $\alpha$ ) 및 프로게스테론 수용체는 난소 종양의 50% 미만에서 검출된다.

[0009] 진행된 전립선암에 이용 가능한 유일한 효과적인 치료는, 전립선 내강 세포의 생존에 필수적인 안드로겐을 회수하는 것이다. 안드로겐 절제 요법에 의해 혈청 전립선-특이적 항원(prostate-specific antigen: PSA)의 감소에 동반되는 종양에서의 일시적 감소가 일어난다. 불행하게도, 전립선암은 고환 안드로겐의 부재 하에서 결국 다시 성장할 수 있다(거세-저항성 질환)(Huber *et al* 1987 *Scand J. Urol Nephrol.* 104, 33-39). AR에 의해 여전히 추진되는 거세-저항성 전립선암은 혈청 PSA의 상승하는 역가(titre)에 의해 증상 개시 전에 생화학적으로 특성 규명된다(Miller *et al* 1992 *J. Urol.* 147, 956-961). 일단 이 질환이 거세-저항성이 되면, 대부분의 환자는 2년 이내에 그 질환으로 인해 죽는다.

[0010] AR은 카복시-말단 리간드-결합 도메인(ligand-binding domain: LBD), 2개의 아연 평거 모티프를 포함하는 DNA-결합 도메인(DNA-binding domain: DBD), 및 활성화 기능-1(activation function-1: AF-1) 내에 2개의 전사 활성화 단위(타우1 및 타우5)를 함유하는 N-말단 도메인(N-terminus domain: NTD)을 포함하는 뚜렷한 기능적 도메인을 갖는다. AR의 LBD로의 안드로겐(리간드)의 결합은, 수용체가 안드로겐 조절된 유전자, 예컨대, PSA의 프로모터 및 인핸서 영역 상의, 안드로겐 반응 요소(androgen response element: ARE)로 불리는 그의 특이적 DNA 공통 부위에 효과적으로 결합하여 전사를 개시할 수 있도록 그의 활성화를 유발한다. AR은 인터루킨-6(IL-6)을 사용하여 그리고 다양한 성장 인자에 의해서 cAMP-의존성 단백질 키나제(PKA) 경로를 자극함으로써 안드로겐의 부재 하에서 활성화될 수 있다(Culig *et al* 1994 *Cancer Res.* 54, 5474-5478; Nazareth *et al* 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 19900-19907; Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Ueda *et al* 2002 *A. J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; 및 Ueda *et al* 2002 *B. J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094).

[0011] AR의 임상적으로 입수 가능한 저해제는 비스테로이드성 항안드로겐, 예컨대, 바이칼루타마이드(bicalutamide) (카소덱스(Casodex)<sup>(상표명)</sup>), 널루타마이드(nilutamide), 플루타마이드(flutamide), 엔잘루타마이드(enzalutamide)를 포함한다. 이러한 항안드로겐은 AR의 LBD를 표적화하며, 사이프로테론 아세테이트 및 스피로노락톤과 같은 스테로이드성 항안드로겐의 부류도 있다. 스테로이드성 및 비스테로이드성 항안드로겐은 둘 다 AR의 LBD를 표적화하고, 지배적으로 아마도 불량한 친화성으로 인해 이들 동일한 항안드로겐에 의한 AR의 활성화를 초래하는 돌연변이(Taplin, M.E., Bubley, G.J., Kom Y.J., Small E.J., Upton M., Rajeshkumarm B., Balkm S.P., *Cancer Res.*, 59, 2511-2515 (1999)), 및 구성적으로 활성인 AR 스플라이스 변이체(AR splice variant)에 실패할 것이다. 항안드로겐은 리간드-결합 도메인(LBD)을 결여하는 구성적으로 활성인 AR 슬라이스 변이체에 대한 효과가 없고 거세-재발성 전립선암과 연관되고(Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., *Cancer Res* 68, 5469-77, 2008; Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, Chen H, Kong X, Melamed J, Tepper CG, Kung HJ, Brodie AM, Edwards J, Qiu Y., *Cancer Res.* 69, 2305-13, 2009; Hu *et al* 2009 *Cancer Res.* 69, 16-22; Sun *et al* 2010 *J Clin Invest.* 2010 120, 2715-30) 및 아비라테론(abiraterone) 및 엔잘루타마이드에 대해서 저항성이다(Antonarakis *et al*., N Engl J Med. 2014, 371, 1028-38; Scher *et al* JAMA Oncol. 2016 doi: 10.1001).

[0012] 현재 개발 중에 있는 전장 AR 및/또는 절단된 AR 변이체에 결합되는 (브리티쉬 콜롬비아 캔씨 에이전시 브랜치 및 더 유니버시티 오브 브리티시 콜롬비아에 의한 WO 2010/000066, WO 2011/082487; WO 2011/082488; WO 2012/145330; WO 2015/031984; WO 2016/058080; WO 2016/058082, WO 2016/112455, 및 WO 2016/141458 참고(이들은 이들의 전문이 참고로 본 명세서에 원용됨))에 이미 보고된 비스페놀 에터 유도체 이외의 AR 길항제는, AR 분해제, 예컨대, 니클로사마이드(niclosamide)(Liu C *et al* 2014), 갈레테론(galeterone)(Njar *et al* 2015; Yu Z *et al* 2014), 및 ARV-330/안드로겐 수용체 PROTAC(Neklesa *et al* 2016 *J Clin Oncol* 34 suppl 2S; abstr 267); AR DBD 저해제 VPC-14449(Dalal K *et al* 2014 *J Biol Chem.* 289(38):26417-29; Li H *et al* 2014 *J Med Chem.* 57(15):6458-67); 항안드로겐 아팔루타마이드(apalutamide)(Clegg NJ *et al* 2012), ODM-201(Moilanen AM *et al* 2015), ODM-204(Kallio *et al* *J Clin Oncol* 2016 vol. 34 no 2\_suppl 230), TAS3681(Minamiguchi *et al* 2015 *J Clin Oncol* 33, suppl 7; abstr 266); 및 AR NTD 저해제 3E10-AR441bsAb(Goicochea NL *et al* 2015), 및 신토파마이드(sintokamide)(Sadar *et al* 2008; Banuelos *et al* 2016)를 포함한다.

[0013] NTD가 AR 전사 활성도를 요하는 필수 영역인 활성화-기능-1(AF-1)을 함유하므로(Jenster *et al* 1991. *Mol Endocrinol.* 5, 1396-404), AR-NTD가 또한 약물 개발을 위한 표적이다(예컨대, WO 2000/001813). AR-NTD는 중요하게는 안드로겐의 부재 하에 AR의 활성화에서 역할을 담당한다(Sadar, M.D. 1999 *J. Biol. Chem.* 274,

7777-7783; Sadar MD et al 1999 *Endocr Relat Cancer.* 6, 487-502; Ueda et al 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; Ueda 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094; Blaszczyk et al 2004 *Clin Cancer Res.* 10, 1860-9; Dehm et al 2006 *J Biol Chem.* 28, 27882-93; Gregory et al 2004 *J Biol Chem.* 279, 7119-30). AR-NTD는 유인 분자를 적용함으로써 나타나듯이 전립선암의 호르몬 진행에서 중요하다(Quayle et al 2007, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104, 1331-1336).

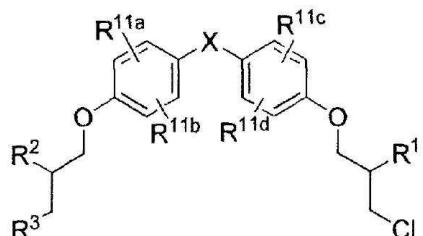
[0014] AR C-말단 LBD에 대한 결정 구조가 해석되었다 하더라도, 이것은 NTD의 높은 유연성(flexibility) 및 용액 내에서의 고유한 무질서함 때문에(Reid et al 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 20079-20086), 가상의 도킹 약물 발견 접근법을 방해하여서 NTD에 대해서는 이 사례가 적용되지 않았다.

[0015] 이 분야에서 유의미한 진전이 있었던 하지만, 전립선암, 특히 전이성 거세-저항 전립선암에 대한 개선된 치료에 대한 요구가 남아 있다.

### 발명의 내용

[0016] 본 개시내용은, 본 명세서에 기재된 화합물이 연구 및 치료 용도 둘 다를 위하여 생체내 또는 시험관내에서 AR 활성도를 조절하는데 사용될 수 있다는 놀라운 발견에 부분적으로 기반한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 소정의 화합물은 전립선을 영상화하는데 사용된다. 영상화는 임의의 수의 진단 목적을 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 양성 전립선암 질환을 영상화하는데 유용하다. 또 다른 실시형태에 있어서, 화합물은, 화합물의 소정의 실시형태가 전립선 종양 부위에서 편재되기 때문에 전립선암을 비롯하여 소정의 암을 영상화하기 위한 유용성을 발견하고 있다. 다른 조영제(imaging agent)는 안드로겐 모사체(androgen mimic)이지만; 일 실시형태에 있어서, 화합물은 AR 스플라이스 변이체(AR splice variant) 또는 임의의 AR 종(즉, 다른 도메인 또는 영역에서 돌연변이된 것들)을 영상화하는데 유용하다. AR은 포유동물일 수 있다. 예를 들어, AR은 인간일 수 있다. 전립선암은 거세-저항성 전립선암일 수 있다. 전립선암은 안드로겐-의 존성 전립선암일 수 있다.

[0017] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체(tautomer) 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0018]

식 중,

[0019]

X는  $-S(O)_n-$  또는  $-C(R^8R^9)-$ 이고;

[0020]

$R^1$ 은 H, 하이드록실 또는  $OC(=O)R^{13}$ 이며;

[0021]

$R^2$ 는 하이드록실 또는  $OC(=O)R^{13}$ 이고;

[0022]

$R^3$ 은, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 할로,  $-OH$ ,  $-OR^4$ ;  $OC(=O)R^{13}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHS(O)_nR^5$ ,  $-N(C_1-C_6)$  알킬)  $S(O)_nR^5$ ,  $-S(O)_nR^5$ ,  $-N_3$ , 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

[0023]

$R^4$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킬일, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클릴이고;

[0024]

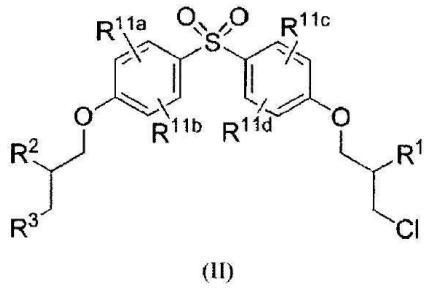
$R^5$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 또는 아릴이며;

- [0026]  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I,  $^{123}I$ , 하이드록실, 옥소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_6-C_{12}$  아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의  $R^6$ 은 할로겐,  $^{123}I$ ,  $^{18}F$ , 하이드록실,  $-OS(O)_2-$ 아릴,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일, 또는  $C_2-C_6$  알킨일 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;
- [0027]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이며;
- [0028]  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 H, 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이고;
- [0029]  $R^{13}$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며; 그리고
- [0030] n은 0, 1, 또는 2이고;
- [0031]  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 중 적어도 1개는 메틸 F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다.
- [0032] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I에서  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 2개는 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 임의의 2개는 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이고 그리고  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 나머지 2개는 각각 H이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, Cl, 또는 Br이다. 소정의 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Cl이다.
- [0033] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고, 화학식 I 중의  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, Cl, 또는 Br이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Cl이다.
- [0034] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의 X는  $-S(O)_2-$ 이다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의 X는  $-C(R^{8,9})-$ 이고,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_3$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서, X는  $-C(R^{8,9})-$ 이고  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 메틸이다.
- [0035] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의  $R^1$ 은 하이드록실 또는  $OC(=O)R^{13}$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서  $R^1$ 은 H이다.
- [0036] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의  $R^3$ 은  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이고 그리고  $R^4$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이고 그리고  $R^4$ 는 메틸이다.
- [0037] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의  $R^3$ 은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴이되, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 상기 헤�테로사이클릴은 각각 적어도 1개의 N 원자를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 피롤, 퓨란, 티오펜, 피라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 이미다졸, 티아졸, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 티아다이아졸, 옥사졸, 트라이아졸, 아이소티아졸, 옥사진, 트라이아진, 아제핀, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 다이옥산, 몰폴린, 다이티안, 티오몰폴린, 피페라진 및 테트라진으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0038] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의 각각의  $R^{13}$ 은, 존재할 경우,  $C_1-C_3$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 각각의  $R^{13}$ 은, 존재할 경우, 메틸이다.
- [0039] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 중의  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $-OH$  또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸

이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 다른 실시 형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 임의의 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0040] 일 실시형태에 있어서 본 개시내용은 표 1, 2, 3 및 4에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0041] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0042]

식 중,

[0044]  $R^1$ 은 H, 하이드록실 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이고;

[0045]  $R^2$ 는 하이드록실 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이며;

[0046]  $R^3$ 은, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 할로,  $-OH$ ,  $-OR^4$ ,  $-OC(=O)R^{13}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHS(O)_nR^5$ ,  $-N(C_1-C_6$  알킬) $S(O)_nR^5$ ,  $-S(O)_nR^5$ ,  $-N_3$ , 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0047]  $R^4$ 은, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

[0048]  $R^5$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 또는 아릴이고;

[0049]  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I,  $^{123}I$ , 하이드록실, 옥소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_6-C_{12}$  아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각각의  $R^6$ 은 할로겐,  $^{123}I$ ,  $^{18}F$ , 하이드록실,  $-OS(O)_2$ -아릴,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일, 또는  $C_2-C_6$  알킨일 중 1개 이상으로 선택적으로 치환되며;

[0050]  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;

[0051] n은 0, 1, 또는 2이며; 그리고

[0052]  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 H, 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다.

[0053] 일 실시형태에 있어서, 화학식 II 중의  $R^3$ 은  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는 메틸이다.

[0054] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 II 중의  $R^1$ 은 하이드록실 또는  $OC(=O)R^{13}$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서 화학식 II 중의  $R^1$ 은 H이다.

- [0055] 일 실시형태에 있어서, 화학식 II 중의  $R^3$ 은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴이되, 여기서 상기 헤�테로아릴 또는 상기 헤�테로사이클릴은 각각 적어도 1개의 N 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 피롤, 퓨란, 티오펜, 피라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 이미다졸, 티아졸, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 티아다이아졸, 옥사졸, 트라이아졸, 아이소티아졸, 옥사진, 트라이아진, 아제핀, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 다이옥산, 몰폴린, 다이티안, 티오몰폴린, 피페라진 및 테트라진으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0056] 일 실시형태에 있어서, 화학식 II 중의  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 H이다.
- [0057] 일 실시형태에 있어서, 화학식 II 중의 각각의  $R^{13}$ 은 존재할 경우  $C_1-C_3$  알킬이다. 추가의 실시형태에 있어서, 각각의  $R^{13}$ 은 존재할 경우 메틸이다.
- [0058] 일 실시형태에 있어서, 화학식 II 중의  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $-OH$  또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 임의의 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.
- [0059] 일 실시형태에 있어서 본 개시내용은 표 5에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0060] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 추가의 치료제를 더 포함한다.
- [0061] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성을 치료하기 위한 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 엔잘루타마이드, 갈레테론, 아비라테론, 바이칼루타마이드, 널루타마이드, 플루타마이드, 사이프로테론 아세테이트, 도세탁센, 베바시주맙 (아바스틴), OSU-HDAC42, 비탁신, 수니투립, ZD-4054, 카바지탁센 (XRP-6258), MDX-010 (이필리무맙), OGX 427, OGX 011, 피나스테라이드(finasteride), 두타스테라이드(dutasteride), 투로스테라이드(turosteride), 베슬로스테라이드(bexlosteride), 아이존스테라이드(izonsteride), FCE 28260, SKF105,111, ODM-201, 라듐 233, ODM-204, 니클로사마이드, 아팔루타마이드, ARV-330, VPC-14449, TAS3681, 3E10-AR441bsAb, 신토카마이드, 또는 이들의 관련된 화합물이다.
- [0062] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 안드로겐 수용체 활성도를 조절하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 화합물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 안드로겐 수용체 활성도를 조절하는 방법은 안드로겐 수용체를 저해하는 것이다.
- [0063] 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 안드로겐 수용체 활성도의 조절에 반응하는 병태 또는 질환을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 병태 또는 질환은 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 및 연령 관련 황반 변성으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에 있어서, 병태는 전립선암이다. 다른 실시형태에 있어서, 병태 또는 질환은 거세-저항성 전립선암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 병태 또

는 질환 안드로겐-의존성 전립선암이다.

[0064] 본 명세서에 기재된 화합물의 몇몇 실시형태는 암을 비롯한 전립선의 질환을 연구하기 위하여 진단 목적에 사용될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 화합물은 암의 영상 진단에 유용하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이러한 영상은 암 부위(예컨대, 종양 부위)의 검출 및/또는 위치결정을 허용한다. 또한, 이들 화합물은 이러한 목적을 위하여 개별적으로 또는 키트의 일부로서 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0065] 도 1은 화합물 3a의  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 2는 PSA (6.1 kb)-루시페라제 리포터로 형질감염되고 안드로겐으로 치료된 LNCaP 세포에서 본 개시내용의 선택된 화합물에 대한 용량-반응을 나타낸다.

도 3은 26일 치료 과정에서 화합물 1a로 치료된(혹은 처치된) SCID-NOD 마우스 또는 CMC-치료된 마우스(대조군)에서 LNCaP 이종이식편의 종양 용적을 나타낸다.

도 4는 화합물 1a 치료된 마우스 및 CMC-치료된 마우스에 대해서 개시 및 최후(26일)에서의 LNCaP 이종이식의 종양 용적을 나타낸다.

도 5는 화합물 1a 치료된 마우스 및 CMC-치료된 마우스에 대한 개시 및 최후(26일)에서의 체중을 나타낸다.

도 6은 QPCR에 의해 측정된 각 치료군으로부터의 5가지 대표적인 이종이식편에서의 PSA mRNA의 조직 수준을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 정의

[0067] 이하의 설명에서, 다양한 실시형태의 완전한 이해를 제공하기 위해 소정의 특정한 세부사항이 제시된다. 그러나, 당업자라면 본 발명이 이러한 세부사항 없이도 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 예에서, 잘 알려진 구조는 실시형태의 불필요하게 모호한 설명을 회피하기 위하여 상세하게 표시하거나 기술하지 않았다. 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 이하의 명세서 및 청구범위의 전체를 통해서, 용어 "포함한다" 및 이의 변형어, 예컨대, "포함하다" 및 "포함하는"은 제약을 두지 않는 포괄적 의미, 즉, "를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌"으로 해석되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 제공된 표제들은 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범위 또는 의미를 해명하지 않는다.

[0068] 본 명세서 전체를 통해서 "일 실시형태" 또는 "실시형태"라는 언급은, 이 실시형태와 관련되어 설명된 특정한 특성, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시형태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체를 통하여 다양한 개소에서 어구 "일 실시형태에 있어서" 또는 "실시형태에 있어서"의 출현은 반드시 전부가 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다. 더욱이, 특정한 특성, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는, 문맥이 명확하게 달리 기술하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 용어 "또는"은, 문맥이 명확하게 달리 기술하지 않는 한, 일반적으로 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 하기 용어들은, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는다:

[0070] "아미노"는  $-\text{NH}_2$  라디칼을 지칭한다.

[0071] "사이아노"는  $-\text{CN}$  라디칼을 지칭한다.

[0072] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도 라디칼을 지칭한다.

[0073] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은  $-\text{OH}$  라디칼을 지칭한다.

[0074] "이미노"는  $=\text{NH}$  치환체를 지칭한다.

[0075] "나이트로"는  $-\text{NO}_2$  라디칼을 지칭한다.

[0076] "옥소"는  $=\text{O}$  치환체를 지칭한다.

- [0077] "티옥소"는 =S 치환체를 지칭한다.
- [0078] "아세틸" 또는 "Ac"는  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$  치환체를 지칭한다.
- [0079] "알킬" 또는 "알킬기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되는 완전 포화, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 1 내지 12의 임의의 개수의 탄소 원자를 포함하는 알킬이 포함된다. 최대 12개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬이고, 최대 10개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬이며, 최대 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 최대 5개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은  $\text{C}_1\text{-C}_5$  알킬이다.  $\text{C}_1\text{-C}_5$  알킬은  $\text{C}_5$  알킬,  $\text{C}_4$  알킬,  $\text{C}_3$  알킬,  $\text{C}_2$  알킬 및  $\text{C}_1$  알킬 (즉, 메틸)을 포함한다.  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은  $\text{C}_1\text{-C}_5$  알킬에 대해서 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $\text{C}_6$  알킬도 포함한다.  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬은  $\text{C}_1\text{-C}_5$  알킬 및  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬에 대해서 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$  및  $\text{C}_{10}$  알킬도 포함한다. 마찬가지로,  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬은 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_{11}$  및  $\text{C}_{12}$  알킬도 포함한다.  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬의 비제한적인 예는 메틸, 에틸,  $n$ -프로필,  $i$ -프로필,  $sec$ -프로필,  $n$ -부틸,  $i$ -부틸,  $sec$ -부틸,  $t$ -부틸,  $n$ -펜틸,  $t$ -아밀,  $n$ -헥실,  $n$ -헵틸,  $n$ -옥틸,  $n$ -노닐,  $n$ -데실,  $n$ -운데실 및  $n$ -도데실을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0080] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 완전 포화, 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다.  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬렌의 비제한적인 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌,  $n$ -부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌,  $n$ -부틸렌, 프로페닐렌,  $n$ -부티닐렌 등을 포함한다. 알킬렌 사슬은 분자의 나머지에 단일 결합을 통해서 분자의 나머지에 그리고 단일 결합을 통해서 라디칼에 부착된다. 분자의 나머지에 대한 그리고 라디칼기에 대한 알킬렌 사슬의 부착점은 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통한 것일 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0081] "알켄일" 또는 "알켄일기"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 그리고 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 각각의 알켄일기는 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 2 내지 12개 중 임의의 개수의 탄소 원자를 포함하는 알켄일기가 포함된다. 최대 12개의 탄소 원자를 포함하는 알켄일기는  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  알켄일이고, 최대 10개의 탄소 원자를 포함하는 알켄일은  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  알켄일이며, 최대 6개의 탄소 원자를 포함하는 알켄일기는  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알켄일이고, 그리고 최대 5개의 탄소 원자를 포함하는 알켄일은  $\text{C}_2\text{-C}_5$  알켄일이다.  $\text{C}_2\text{-C}_5$  알켄일은  $\text{C}_5$  알켄일,  $\text{C}_4$  알켄일,  $\text{C}_3$  알켄일 및  $\text{C}_2$  알켄일을 포함한다.  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알켄일은  $\text{C}_2\text{-C}_5$  알켄일에 대해서 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라  $\text{C}_6$  알켄일도 포함한다.  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  알켄일은  $\text{C}_2\text{-C}_5$  알켄일 및  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알켄일에 대해서 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$  및  $\text{C}_{10}$  알켄일도 포함한다. 마찬가지로,  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  알켄일은 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $\text{C}_{11}$  및  $\text{C}_{12}$  알켄일도 포함한다.  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  알켄일의 비제한적인 예는 에텐일 (비닐), 1-프로펜일, 2-프로펜일(알릴), 아이소-프로펜일, 2-메틸-1-프로펜일, 1-부텐일, 2-부텐일, 3-부텐일, 1-펜텐일, 2-펜텐일, 3-펜텐일, 4-펜텐일, 1-헥센일, 2-헥센일, 3-헥센일, 4-헥센일, 5-헥센일, 1-헵텐일, 2-헵텐일, 3-헵텐일, 4-헵텐일, 5-헵텐일, 6-헵텐일, 1-옥텐일, 2-옥텐일, 3-옥텐일, 4-옥텐일, 5-옥텐일, 6-옥텐일, 7-옥텐일, 1-노넨일, 2-노넨일, 3-노넨일, 4-노넨일, 5-노넨일, 6-노넨일, 7-노넨일, 8-노넨일, 1-데센일, 2-데센일, 3-데센일, 4-데센일, 5-데센일, 6-데센일, 7-데센일, 8-데센일, 9-데센일, 1-운데센일, 2-운데센일, 3-운데센일, 4-운데센일, 5-운데센일, 6-운데센일, 7-운데센일, 8-운데센일, 9-운데센일, 10-운데센일, 1-도데센일, 2-도데센일, 3-도데센일, 4-도데센일, 5-도데센일, 6-도데센일, 7-도데센일, 8-도데센일, 9-도데센일, 10-도데센일, 및 11-도데센일을 포함한다.  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬의 예는 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 및  $i$ -프로필을 포함한다.  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬의 예는 메틸, 에틸,  $n$ -프로필,  $i$ -프로필,  $n$ -부틸,  $i$ -부틸, 및  $sec$ -부틸을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0082] "알켄일렌" 또는 "알켄일렌 사슬"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 그리고 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다.  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  알켄일렌의 비제한적인 예는 에텐, 프로펜, 부텐 등을 포함한다. 알켄일렌 사슬은 단일 결합을 통해서 분자의 나머지에 그리고 단일 결합을 통해서 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지에 대한 그리고 라디칼기에 대한 알켄일렌 사슬의 부착점은 사슬 내의 1개의

탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통한 것일 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알켄일렌 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0083] "알킨일" 또는 "알킨일기"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 그리고 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 각각의 알킨일기는 단일 결합에 의해서 분자의 나머지에 부착된다. 2 내지 12개 중 임의의 개수의 탄소 원자를 포함하는 알킨일기가 포함된다. 최대 12개의 탄소 원자를 포함하는 알킨일기는  $C_2-C_{12}$  알킨일이고, 최대 10개의 탄소 원자를 포함하는 알킨일은  $C_2-C_{10}$  알킨일이며, 최대 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킨일기는  $C_2-C_6$  알킨일이고, 그리고 최대 5개의 탄소 원자를 포함하는 알킨일은  $C_2-C_5$  알킨일이다.  $C_2-C_5$  알킨일은  $C_5$  알킨일,  $C_4$  알킨일,  $C_3$  알킨일 및  $C_2$  알킨일을 포함한다.  $C_2-C_6$  알킨일은  $C_2-C_5$  알킨일에 대해서 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $C_6$  알킨일도 포함한다.  $C_2-C_{10}$  알킨일은  $C_2-C_5$  알킨일 및  $C_2-C_6$  알킨일에 대해서 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$  및  $C_{10}$  알킨일도 포함한다. 마찬가지로,  $C_2-C_{12}$  알킨일은 위에서 기재된 모든 모이어티를 포함할 뿐만 아니라,  $C_{11}$  및  $C_{12}$  알킨일도 포함한다.  $C_2-C_{12}$  알켄일의 비제한적인 예는 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0084] "알킨일렌" 또는 "알킨일렌 사슬"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 그리고 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다.  $C_2-C_{12}$  알킨일렌의 비제한적인 예는 에틴일렌, 프로파일렌 등을 포함한다. 알킨일렌 사슬은 단일 결합을 통해서 분자의 나머지에 그리고 단일 결합을 통해서 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지에 대한 그리고 라디칼기에 대한 알킨일렌 사슬의 부착점은 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통한 것일 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킨일렌 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0085] "알콕시"는 화학식  $-OR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 알킬, 알켄일 또는 알킨일 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알콕시기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0086] "알킬아미노"는 화학식  $-NHR_a$  또는  $-NR_aR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의  $R_a$ 는, 독립적으로, 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 알킬, 알켄일 또는 알킨일 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬아미노기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0087] "알킬카보닐"은  $-C(=O)R_a$  모이어티를 지칭하며, 여기서  $R_a$ 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬, 알켄일 또는 알킨일 라디칼이다. 알킬 카보닐의 비제한적인 예는 메틸 카보닐("아세탈") 모이어티이다. 알킬카보닐기는 또한 " $C_w-C_z$  아실"을 지칭할 수 있으며, 여기서  $w$  및  $z$ 는 위에서 정의된 바와 같은  $R_a$  내 탄소의 수의 범위를 나타낸다. 예를 들어, " $C_1-C_{10}$  아실"은 위에서 정의된 바와 같은 알킬카보닐기를 지칭하며, 여기서  $R_a$ 는 위에서 정의된 바와 같은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  알켄일, 또는  $C_1-C_{10}$  알킨일 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬 카보닐기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0088] "아릴"은 수소, 6 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위하여, 아릴 라디칼은, 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고, 이는 융합된 또는 브리징된 고리계를 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌,  $as$ -인다센,  $s$ -인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페닐렌, 페난트렌, 플레이아렌, 피렌 및 트라이페닐렌으로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 용어 "아릴"은 선택적으로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0089] "아르알킬"은 화학식  $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_b$ 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌기이고 그리고  $R_c$ 는 위에서 정의된 바와 같은 1개 이상의 아릴 라디칼, 예를 들어, 벤질, 다이페닐메틸 등이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 아르알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0090] "카보사이클릴", "탄소환식 고리" 또는 "탄소환"은 고리를 형성하는 원자가 각각 탄소인 고리 구조를 지칭한다. 탄소환식 고리는 고리 중에 3 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 탄소환식 고리는 본 명세서에서 정의된

바와 같은 아릴 및 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 카보사이클릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0091] "사이클로알킬"은, 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 융합되거나 브릿징된 고리계를 포함할 수 있고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 오로지 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어진 안정적인 비-방향족 단환식 또는 다환식 완전 포화된 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 단환식 사이클로알킬 라디칼은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식 사이클로알킬 라디칼은, 예를 들어, 아다만틸, 노보닐, 테칼린일, 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵탄일 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 사이클로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0092] "사이클로알켄일"은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 융합되거나 브릿징된 고리계를 포함할 수 있고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 오로지 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어진 안정적인 비-방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 단환식 사이클로알켄일 라디칼은, 예를 들어, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로옥텐일 등을 포함한다. 다환식 사이클로알켄일 라디칼은, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔일 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 사이클로알켄일기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0093] "사이클로알킨일"은, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고, 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 융합되거나 브릿징된 고리계를 포함할 수 있고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 오로지 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어진 안정적인 비-방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 단환식 사이클로알킨일 라디칼은, 예를 들어, 사이클로헵텐일, 사이클로옥텐일 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 사이클로알킨일기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0094] "사이클로알킬알킬"은, 화학식  $-R_b-R_d$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_b$ 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌, 알켄일렌, 또는 알킨일렌기이고, 그리고  $R_d$ 는 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 사이클로알킬알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0095] "할로알킬"은 위에서 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼로 치환된 위에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예컨대, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모에틸 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 할로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0096] "할로알켄일"은 위에서 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼로 치환된 위에서 정의된 바와 같은, 알켄일 라디칼, 예컨대, 1-플루오로프로펜일, 1,1-다이플루오로부텐일 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 할로알켄일기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0097] "할로알킨일"은, 위에서 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼로 치환된 위에서 정의된 바와 같은, 알킨일 라디칼, 예컨대, 1-플루오로프로핀일, 1-플루오로부틴일 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 할로알킨일기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0098] "헤테로사이클릴," "복소환식 고리" 또는 "복소환"은, 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정적인 3 내지 20원의 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴 또는 복소환 고리는 이하에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 융합되거나 브릿징된 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 선택적으로 사차화될 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는, 다이옥솔란일, 티엔일[1,3]다이티안일, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 몰폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥사하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피클리딘일, 옥사졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 4-피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴누클리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 트라이티안일, 테트라하이드로피란일, 티오몰폴린일, 티아몰폴린일, 1-옥소-티오몰폴린일 및 1,1-다이옥소-티오몰폴린일을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 헤테로사이클릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0099] "*N*-혜테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 혜테로사이클릴 라디칼을 지칭하며, 라디칼 분자의 나머지에 대한 혜테로사이클릴의 부착점은 혜테로사이클릴 라디칼 내 질소 원자를 통하는 것이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, *N*-혜테로사이클릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0100] "혜테로사이클릴알킬"은 화학식  $-R_b-R_e$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_b$ 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌, 알켄일렌, 또는 알킨일렌 사슬이고,  $R_e$ 는 라디칼 위에서 정의된 바와 같은 혜테로사이클릴이며, 혜테로사이클릴이 질소-함유 혜테로사이클릴인 경우, 혜테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬, 알켄일, 알킨일 라디칼에 부착될 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 혜테로사이클릴알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0101] "혜테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 혜테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 20-원의 고리계 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위하여, 혜테로아릴 라디칼은 융합되거나 브릿징된 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고; 혜테로아릴 라디칼 내 질소, 탄소 또는 황 원자가 선택적으로 산화될 수 있으며; 질소 원자가 선택적으로 사차화될 수 있다. 그 예는, 아제핀일, 아크리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조퓨란일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조[*b*][1,4]다이옥세핀일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조나프토퓨란일, 벤조옥사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥신일, 벤조피란일, 벤조피라노닐, 벤조퓨란일, 벤조퓨라논일, 벤조티엔일(벤조티오페닐), 벤조트라이아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]페리딘일, 카바졸릴, 신논린일, 다이벤조퓨란일, 다이벤조티오페닐, 퓨란일, 퓨라논일, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 인돌린일, 아이소인돌린일, 아이소퀴놀릴, 인돌리진일, 아이소옥사졸릴, 나프티리딘일, 옥사다이아졸릴, 2-옥소아제핀일, 옥사졸릴, 옥시란일, 1-옥시도페리딘일, 1-옥시도페리미딘일, 1-옥시도페라진일, 1-옥시도페라다진일, 1-페닐-1*H*-페롤릴, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 푸리닐, 페롤릴, 페라졸릴, 페리딘일, 페라진일, 페리미딘일, 페리다진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 퀴놀린일, 퀴쿠크리딘일, 아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 티아졸릴, 티아다이아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 트라이아진일 및 티오페닐(즉, 티엔일)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 혜테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0102] "*N*-혜테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 혜테로아릴 라디칼을 지칭하며, 여기서 분자의 나머지에 대한 혜테로아릴 라디칼의 부착점은 혜테로아릴 라디칼 내 질소 원자를 통하는 것이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, *N*-혜테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0103] "혜테로아릴알킬"은 화학식  $-R_b-R_f$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_b$ 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌, 알켄일렌, 또는 알킨일렌 사슬이고, 그리고  $R_f$ 는 위에서 정의된 바와 같은 혜테로아릴 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 혜테로아릴알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0104] "<sup>123</sup>I"는 원자 질량 123을 갖는 요오드의 방사성 동위원소를 지칭한다. 화학식 I의 화합물은 적어도 1개의 <sup>123</sup>I 모이어티를 포함할 수 있다. 본 출원 전체를 통해서, 구조가 어떤 위치에 있는 <sup>123</sup>I 모이어티를 묘사하는 경우에, 이것은 이 위치에 있는 I 모이어티가 <sup>123</sup>I에 대하여 풍부함을 의미한다. 환언하면, 화합물은 명시된 위치(들)에서 천연 존재비를 초과하는 <sup>123</sup>I를 함유하는 것을 의미한다. 화합물은 명시된 위치에서 100% <sup>123</sup>I를 포함할 것을 필요로 하지 않지만, 단 <sup>123</sup>I는 천연 존재비를 초과하여 존재해야 한다. 전형적으로 <sup>123</sup>I 동위원소는, <sup>127</sup>I에 비해서, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과 또는 90% 초과로 풍부하다.
- [0105] "<sup>18</sup>F"는 원자 질량 18을 갖는 플루오린의 방사성 동위원소를 지칭한다. "F" 또는 "<sup>19</sup>F"는 원자 질량 19를 갖는 풍부한 비방사성 플루오린 동위원소를 지칭한다. 화학식 I의 화합물은 적어도 1개의 <sup>18</sup>F 모이어티를 포함할 수 있다. 본 출원 전체를 통해서, 구조가 어떤 위치에 있는 <sup>18</sup>F 모이어티를 묘사하는 경우에, 이것은 이 위치에 있는 F 모이어티가 <sup>18</sup>F에 대하여 풍부함을 의미한다. 환언하면, 화합물은 명시된 위치(들)에서 천연 존재비를 초과하는 <sup>18</sup>F를 함유하는 것을 의미한다. 화합물은 명시된 위치에서 100% <sup>18</sup>F를 포함할 것을 필요로 하지 않지만, 단 <sup>18</sup>F는 천연 존재비를 초과하여 존재해야 한다. 전형적으로 <sup>18</sup>F 동위원소는, <sup>19</sup>F에 비해서, 50% 초과, 60% 초과,

70% 초과, 80 초과% 또는 90% 초과로 풍부하다.

[0106] "티오알킬"은 화학식  $-SR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_a$ 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 알킬, 알켄일, 또는 알킨일 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 티오알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0107] 본 명세서에서 이용되는 용어 "치환된"은, 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 원자, 예컨대, 비제한적으로, F, Cl, Br 및 I와 같은 할로겐 원자; 하이드록실기, 알콕시기 및 에스터기와 같은 기들 내 산소 원자; 티올기, 티오알킬기, 설포닐기 및 설포사이드기와 같은 기들 내 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 다이아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민과 같은 기들 내 질소 원자; 트라이알킬실릴기, 다이알킬아릴실릴기, 알킬다이아릴실릴기 및 트라이아릴실릴기와 같은 기들 내 규소 원자; 및 각종 다른 기 내 기타 헤테로원자에 결합에 의해 대체된, 위에서 기재된 기들 중 어느 하나(즉, 알킬, 알킬렌, 알켄일, 알켄일렌, 알킨일, 알킨일렌, 알콕시, 알킬아미노, 알킬카보닐, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 카보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬)를 의미한다. "치환된"은 또한 1개 이상의 수소 원자가 옥소, 카보닐, 카복실 및 에스터기 내 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라진 및 나이트릴과 같은 기 내 질소와 같은 헤테로원자에 고차 결합(예컨대, 이중- 또는 삼중 결합)에 의해 대체된, 상기 기들 중 어느 하나를 의미한다. 예를 들어, "치환된"은, 1개 이상의 수소 원자가  $-NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)R_h$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$  및  $-SO_2NR_gR_h$ 로 대체된 상기 기들 중 어느 하나를 포함한다. "치환된"은, 또한 1개 이상의 수소 원자가  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_gR_h$ ,  $-CH_2SO_2R_g$ ,  $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 로 대체된 상기 기들 중 어느 하나를 포함한다. 위의 설명에 있어서,  $R_g$  및  $R_h$ 는 동일 또는 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알켄일, 할로알킨일, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤�테로아릴알킬이다. "치환된"은 또한 1개 이상의 수소 원자가 아미노, 사이아노, 하이드록실, 이미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알켄일, 할로알킨일, 헤�테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤�테로아릴알킬기에 결합에 의해 대체된 상기 기들 중 어느 하나를 의미한다. 나아가, 상기 치환체의 각각은 또한 상기 치환체들 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0108] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 기호 "  " (이하에서 "결합 부착점"으로 지칭될 수 있음)는, 하나가 결합 부착점에 부착되는 것으로 묘사되고 나머지 하나는 결합 부착점에 부착되는 것으로 묘사되지 않는 두 개의 화학 물질 사이에서의 부착점인 결합을 지칭한다. 예를 들어, "  XY "는 화학물질 "XY"가 결합 부착점을 통하여 또 하나의 화학물질에 결합됨을 나타낸다. 더욱이, 묘사되지 않은 화학물질에 대한 특정 부착점은 추측에 의해서 특정될 수 있다. 예를 들어, 화합물  $CH_3-R^3$  (여기서  $R^3$ 은 H 또는 "  "임)는,  $R^3$ 이 "XY"인 경우, 결합 부착점이  $R^3$ 이  $CH_3$ 에 결합되는 것으로 묘사되는 결합과 같은 결합임을 추정한다.

[0109] "융합된"은 본 발명의 화합물 내 존재하는 고리 구조에 융합되는 본 명세서에서 설명된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 융합된 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤�테로아릴 고리인 경우에, 융합된 헤�테로사이클릴 고리 또는 융합된 헤�테로아릴 고리의 일부가 되는 존재하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자가 질소 원자로 치환될 수 있다.

[0110] 본 명세서에 개시된 본 발명은 또한 개시된 화합물의 생체 내 대사 산물 포함하는 것을 의미한다. 그러한 산물은, 예를 들어, 주로 효소 과정으로 인해 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스터화 등으로부터 얻어질 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포유동물에게 이의 대사 산물을 수득하기에 충분한 시간 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 본 발명의 방사성표지된 화합물을 동물, 예컨대, 래트, 마우스, 기니픽, 원숭이에게, 또는 인간에게 검출 가능한 용량으로 투여하고, 대사가 일어날 충분한 시간을 허용하고, 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 이

의 전환 생성물을 단리시킴으로써 동정된다.

[0111] "안정적인 화합물" 및 "안정적인 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 유효한 치료제 내로의 제형화에 대해 살아남기에 충분히 강력한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0112] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "대상체"는, 인간, 비인간 영장류, 포유동물, 래트, 마우스, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등일 수 있다. 대상체는 전립선암, 유방암, 난소암, 침샘암종, 또는 자궁내막암과 같은 암을 지니는 것으로 의심될 수 있거나 또는 지닐 위험이 있을 수 있거나, 또는 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대증, 난소 낭종, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성을 지니는 것으로 의심될 수 있거나 또는 지닐 위험이 있을 수 있다. 각종 암, 예컨대, 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 침샘암종, 또는 자궁내막암에 대한 진단 방법, 그리고 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대증, 난소 낭종, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성의 진단 방법 및 암, 예컨대, 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 침샘암종, 또는 자궁내막암의 임상 설계, 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대증, 난소 낭종, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성의 진단 및 임상 설계는 당업자에게 공지되어 있다.

[0113] "포유동물"은 인간, 및 가축, 예컨대, 실험실 동물 및 가정 애완동물(예컨대, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비-가축, 예컨대, 야생동물 등 둘 다를 포함한다.

[0114] "선택적" 또는 "선택적으로"는 차후에 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어날 수 없음을, 그리고 그 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 사례, 및 일어나지 않는 사례를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은, 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환될 수 없음을, 그리고 그 기재가 치환된 아릴 라디칼 및 치환되지 않은 아릴 라디칼 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.

[0115] "약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 인간 또는 가축에서의 사용에 대해 허용 가능한 것으로 미국 식품의약품 안전청에 의해 승인된 임의의 애주번트, 담체, 부형제, 활액제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 풍미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 혼탁화제, 안정제, 등장제, 용매 또는 유화제를 비롯한 적으로 포함한다.

[0116] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 산 부가염과 염기 부가염을 둘 다 포함한다.

[0117] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 생물학적 유효성 및 유리 염기의 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 무기산, 예컨대, 비제한적으로, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산, 예컨대, 비제한적으로, 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄퍼산, 캄퍼-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 품산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글라이콜산, 히푸르산, 아이소부티르산, 락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-다설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오르토산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 파이로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오사이안산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 운데실렌산 등을 사용하여 형성되는 그러한 염을 지칭한다.

[0118] "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은, 생물학적 유효성 및 유리 산의 특성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 그러한 염을 지칭한다. 이러한 염은 유리산으로의 무기 염기 또는 유기 염기의 부가로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 무기염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은, 1차, 2차, 및 3차 아민, 치환된 아민, 예컨대, 천연 발생 치환된 아민, 환식 아민 및 염기성 이온교환수지, 예컨대, 암모니아, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 디에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 다이에탄올아민, 에탄올아민, 테아놀, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자린, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 특히 바람직한 유기 염기는 아이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트라이메틸아민, 다이사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

- [0119] 종종 결정화에 의해서 본 발명의 화합물의 용매화물이 생성된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은, 하나 이상의 용매 분자와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물 분자를 포함하는 응집물을 지칭한다. 용매는 물일 수 있는데, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 수화물, 예컨대, 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 삼수화물, 사수화물 등뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 참(true) 용매화물일 수 있는 반면, 다른 예에서 본 발명의 화합물은 단지 외래의(adventitious) 물을 보유할 수 있거나, 물과 일부 외래의 용매의 혼합물일 수 있다.
- [0120] "약제학적 조성물"은 본 발명의 화합물 및 생물학적 활성 화합물의 포유동물, 예컨대, 인간에게 전달을 위해 당업계에서 일반적으로 허용된 매체의 제형을 지칭한다. 그러한 매체는 이를 위한 모든 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0121] "유효량"은 치료적 유효량 또는 예방학적 유효량을 지칭한다. "치료적 유효량"은, 저감된 종양 크기, 증가된 수명 또는 증가된 기대 수명과 같은 목적하는 치료 결과를 달성하기 위하여, 필요한 시간 기간 동안 용량에서 유효한 양을 지칭한다. 화합물의 치료적 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 그리고 대상체에서 목적하는 반응을 유도해내는 화합물의 능력과 같은 인자에 따라서 달라질 수 있다. 투약 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 치료적 유효량은 또한 화합물의 임의의 독성 또는 유해 효과가 치료적 유익 효과에 의해 능가되는 것이다. "예방학적 유효량"은, 더 작은 종양, 증가된 수명, 증가된 기대수명 또는 전립선 암의 거세-내성 형태로의 진행 예방과 같은 목적하는 예방 결과를 달성하기 위하여, 필요한 시간 기간 동안 용량에서 유효한 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방적 용량은 질환의 초기 단계 전에 또는 초기 단계에서 대상체에 사용되므로, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 수 있다.
- [0122] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "치료하는" 또는 "치료"는, 관심 대상 질환 또는 병태를 지니는 포유동물, 바람직하게는, 인간에서 관심 대상 질환 또는 병태의 치료를 커버하고, 그리고 하기 (i) 내지 (iv) 중 어느 것 인가를 포함한다:
- (i) 특히, 포유동물이 병태에 걸릴 소지가 있지만 아직 그 병태를 지니는 것으로 진단되지 않은 경우, 이러한 포유동물에서 질환 또는 병태가 발병하는 것을 예방하는 것;
- (ii) 질환 또는 병태를 저해, 즉, 그의 발달을 저지시키는 것;
- (iii) 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 즉, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발시키는 것; 또는
- (iv) 질환 또는 병태에 기인하는 증상을 완화시키는 것, 즉, 기저 질환 또는 병태를 해소하는 일 없이 통증을 완화시키는 것. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "질환" 및 "병태"는 특정 병폐 또는 병태가 공지된 원인물질을 지닐 수 없고(그러므로 병인론이 아직 해명되지 않음), 따라서 아직 질환으로서 인지되지 않았지만, 다소의 특정 증상의 세트가 임상의에 의해 확인되어 있어 오로지 바람직하지 않은 병태 또는 증상으로서 인지되었다는 점에서 상이할 수 있거나 또는 호환 가능하게 이용될 수 있다.
- [0123] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 절대 입체화학성의 측면에서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로, 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체가 얻어질 수 있다. 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 설명되든지 또는 그렇지 않든지 간에 그와 같은 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 이들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하도록 의도된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이럴 신톤(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상의 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정을 사용하여 분석될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상의 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 카이럴 합성 또는 예를 들어, 카이럴 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분석을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하는 경우 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.
- [0124] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해서 결합된 동일한 원자로 구성되지만 호환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 상정하며, 그 분자가 서로의 겹쳐질 수 없는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.
- [0125] "호변이성질체"는, 분자의 한 원자에서부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본 발명

은 임의의 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

[0130] 본 명세서에서 사용된 화학적 명명 프로토콜 및 구조 도식은, ACD/명명 버전 9.07 소프트웨어 프로그램, 캠드로 울트라 버전(ChemDraw Ultra Version) 11.0.1 및/또는 캠드로 울트라 버전 14.0 및/또는 캠드로 프로페셔널(ChemDraw Professional) 16.0.0.82 소프트웨어 명명 프로그램(캠브릿지소프트(CambridgeSoft)) 등을 사용하는, I.U.P.A.C 명명 시스템의 변형된 형태이다. 본 명세서에서 사용된 복잡한 화학적 명칭에 대해서, 치환체 기는 이것이 부착되는 기보다 먼저 명명된다. 예를 들어, 사이클로프로필에틸은 사이클로프로필 치환체를 갖는 에틸 골격을 포함한다. 이하에서 기재된 것을 제외하고, 모든 결합은, 원자가를 완성시키기에 충분한 수소 원자에 결합되는 것으로 추정되는 일부 탄소 원자를 제외하고, 본 명세서에서의 화학 구조 도식에서 확인된다.

[0131] 본 명세서 전체를 통해서, 용어 "약" 및/또는 "대략"은 숫자 값 및/또는 범위와 함께 사용될 수 있다. 용어 "약"은 인용된 값 부근의 값은 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "약 40[단위]"은 40의 ±25% 이내(예컨대, 30 내지 50), ±20%, ±15%, ±10%, ±9%, ±8%, ±7%, ±6%, ±5%, ±4%, ±3%, ±2%, ±1% 이내, ±1% 미만, 또는 이를 내 또는 이를 아래의 임의 다른 값 또는 범위를 의미할 수 있다. 또한, 어구 "약 [값] 미만" 또는 "약 [값] 초과"는 본 명세서에서 제공된 용어 "약"의 정의를 감안하여 이해되어야 한다. 용어 "약" 및 "대략"은 호환 가능하게 사용될 수 있다.

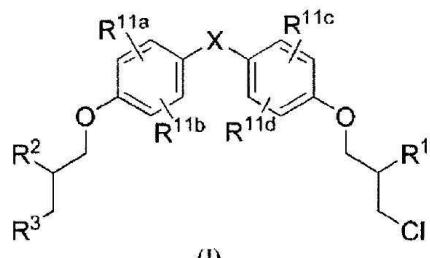
[0132] 본 명세서 전체를 통해서, 숫자 범위는 소정의 양에 대해서 제공된다. 이를 범위는 그 안의 모든 하위범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 범위 "50 내지 80"은 그 안의 모든 가능한 범위(예컨대, 51 내지 79, 52 내지 78, 53 내지 77, 54 내지 76, 55 내지 75, 60 내지 70 등)를 포함한다. 또한, 주어진 범위 내의 모든 값은 이에 의해서 포함되는 범위에 대한 종말점일 수 있다(예컨대, 범위 50 내지 80은 55 내지 80, 50 내지 75 등과 같은 종말점을 가진 범위를 포함한다).

## II. 화합물 및 약제학적 조성물

[0134] 위에서 주지된 바와 같이, 본 발명의 소정의 실시형태는 강종 유형의 전립선암을 비롯하여 각종 암의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 이론에 의해 얹매이길 원치 않지만, 안드로겐 수용체에 대한 (예를 들어 N-말단 도메인에서) 화합물의 결합은 개시된 화합물의 활성도에 기여할 수 있는 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물은 기재된 R<sup>3</sup> 모이어티를 결여하는 화합물에 비해서 화합물에 개선된 특성을 부여하는 할로겐화 페닐기(즉, 화학식 I 중의 R<sup>11a</sup>-R<sup>11d</sup>) 및/또는 철폰 브릿지기(즉, 화학식 I 중의 X는 -S(O)<sub>2</sub>- 또는 화학식 II의 화합물임)를 포함한다. 예를 들어, 개선된 특성은 개선된 약물-유사 특성, 예컨대, 개선된 활성도(예컨대, 안드로겐 수용체(AR) 조절), 보다 긴 반감기(예컨대, 생체내); 감소된 독성; 더 양호한 용해도, 개선된 제형, 더 양호한 생체이용률, 더 양호한 약동학적 프로파일; 원치 않는 대사산물의 저감 등을 포함한다.

[0135] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 안드로겐 수용체(AR)와 (예컨대, N-말단 도메인에서) 공유 결합을 형성하는 화합물을 포함하므로, 이의 비가역적인(또는 실질적으로 비가역적인) 저해를 초래한다. 이와 관련하여, 본 발명의 소정의 화합물은, 소정의 생체내 조건 하에서 친핵체와 공유 결합을 형성 가능한 작용기를 포함하도록 설계되어 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 반응성은, 화합물이 용액 중 유리 상태인 경우 각종 친핵체(예컨대, 글루타티온)와 실질적으로 반응하지 않도록 된다. 그러나, 화합물의 자유 이동도가 규제되고, 적절한 친핵체가 화합물에 근접하게 될 경우, 예를 들어, 화합물이 안드로겐 수용체와 회합되거나 이와 결합될 경우, 화합물은 소정의 친핵체(예컨대, 티올)와 공유 결합을 형성 가능하다.

[0136] 본 발명은 위에서 기재된 특성을 갖는(즉, 안드로겐 수용체(AR)에 결합하고/하거나 이에 대해 저해하는) 모든 화합물을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0137]

식 중,

X는  $-S(O)_n-$  또는  $-C(R^8R^9)-$ 이고;

$R^1$ 은  $H$ ,  $-OH$ , 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이며;

$R^2$ 는  $-OH$ , 또는  $-OC(=O)R^{13}$ 이고;

R<sup>3</sup>은, 1개 이상의 R<sup>6</sup>으로 선택적으로 치환되는, 할로, -OH, -OR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>13</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>13</sup>, -N(C(=O)R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, -N(C(=O)R<sup>13</sup>)(S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>), -S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, -N<sub>3</sub>, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

$R^4$ 은, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

$R^5$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 또는 아릴이며;

$R^6$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I,  $^{123}I$ , -OH, 옥소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_6-C_{12}$  아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의  $R^6$ 은 할로겐,  $^{123}I$ ,  $^{18}F$ , -OH,  $-OS(O)_2$ -아릴,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일, 또는  $C_2-C_6$  알킨일 중 1개 이상으로 선택적으로 치환되고;

$R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이며;

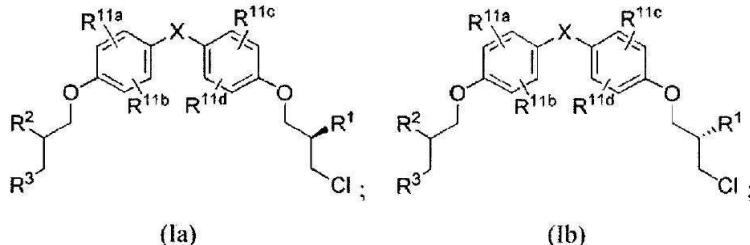
$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 H, 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이고.

$R^{13}$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며; 그리고

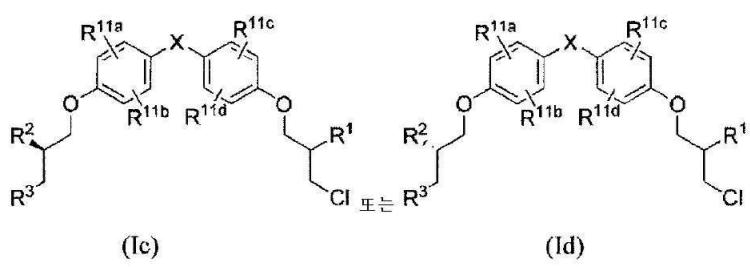
$n$ 은 0, 1, 또는 2이고;

여기서  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 1개는 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다.

각종 실시형태에 있어서, 구조 (I)의 화합물의 상이한 입체이성질체가 제공되되, 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 구조 (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id) 중 하나를 갖는다:

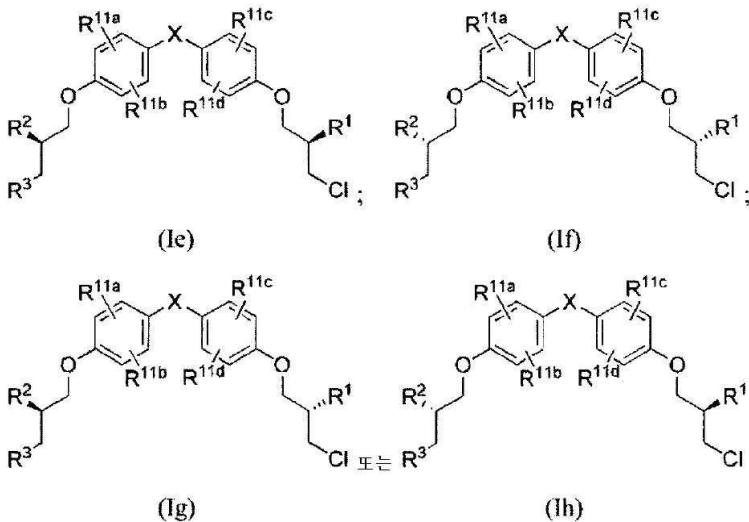


[0152]



[0153]

또 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 구조 (Ie), (If), (Ig) 또는 (Ih) 중 하나를 갖는다:



[0155]

[0156] 일 실시형태에 있어서, X는  $-S(O)_n^-$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, X는  $-S(O)_2^-$ 이다. 다른 실시형태에 있어서, X는  $-C(R^8R^9)^-$ 이다. 일 실시형태에 있어서 X는  $-C(R^8R^9)^-$ 이 되, 여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_3$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, X는  $-C(R^8R^9)^-$ 이 되, 여기서  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각  $C_1$  알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, X는  $-S(O)_2^-$  또는  $-C(CH_3)_2^-$ 이다.

[0157] 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $H$ 이다.

[0158] 일 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0159] 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0160] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OH$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 2개는 각각  $-OH$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각  $-OH$ 이다.

[0161] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0162] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또

는  $R^3$  중 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0163] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는  $C_1-C_3$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 또는  $i$ -프로필이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는 메틸이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이 되, 여기서  $R^4$ 는  $i$ -프로필이다.

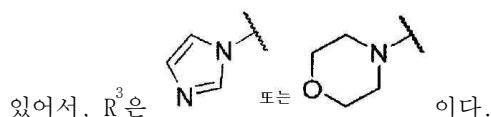
[0164] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 할로겐이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 F이다.

[0165] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)R^{13}$ ,  $-N(C(=O)R^{13})_2$ ,  $-NHS(O)_nR^5$ ,  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ , 또는  $-N(C_1-C_6$  알킬)( $S(O)_nR^5$ )이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHC(=O)R^{13}$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C(=O)R^{13})_2$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_nR^5$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2R^5$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2R^5$ 이 되, 여기서  $R^5$ 는  $C_1-C_3$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2R^5$ 이 되, 여기서  $R^5$ 는  $C_1$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C_1-C_6$  알킬)( $S(O)_nR^5$ )이다.

[0166] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4$  알킬),  $-N[(C(=O)(C_1-C_4$  알킬)]<sub>2</sub>,  $-NHS(O)_n(C_1-C_3$  알킬),  $-N[C(=O)(C_1-C_4$  알킬)][ $(S(O)_n(C_1-C_3$  알킬)], 또는  $-N[C_1-C_6$  알킬][ $S(O)_n(C_1-C_3$  알킬)]이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH(C(=O)CH_3)$  또는  $-N(C(=O)CH_3)_2$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2CH_3$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C(=O)CH_3)(S(O)_2CH_3)$ 이다.

[0167] 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_nR^5$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2R^5$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2(C_1-C_3$  알킬)이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2CH_3$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2CH_2CH_3$ 이다.

[0168] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴이 되, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 상기 헤�테로사이클릴은 각각 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 포함한다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 피롤, 퓨란, 티오펜, 피라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 이미다졸, 티아졸, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 티아다이아졸, 옥사졸, 트라이아졸, 아이소티아졸, 옥사진, 트라이아진, 아제핀, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 다이옥산, 몰폴린, 다이티안, 티오몰폴린, 피페라진 및 테트라진으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에



- [0169] 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 1개는 Cl이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 1개는 Br이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 1개는 메틸이다.
- [0170] 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 적어도 2개는 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 정확히 2개는 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다.
- [0171] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Cl이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Br이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11b}$ 는 각각 H이고,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 메틸이다.
- [0172] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 독립적으로 메틸, F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Cl이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 Br이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$  및  $R^{11c}$ 는 각각 H이고,  $R^{11b}$  및  $R^{11d}$ 는 각각 메틸이다.
- [0173] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은  $C_1-C_3$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 메틸이다.
- [0174] 일 실시형태에 있어서, n은 0이다. 또 다른 실시형태에 있어서 n은 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, n은 2이다.
- [0175] 영상화 및 치료 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 1개의 F, Cl, Br, I, 또는  $^{123}I$  치환을 포함한다. 예를 들어 소정의 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 임의의 3개는 각각 H이고,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  또는  $R^{11d}$  중 나머지 1개는 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 페닐 고리 상에 2개의 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  치환을 포함한다(즉,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 2개는 H이고, 그리고  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  또는  $R^{11d}$  중 다른 2개는 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$ 이다). 또 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 3개의 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  치환을 포함하고(즉,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$  중 임의의 1개는 H이고, 그리고 나머지  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  또는  $R^{11d}$ 는 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$ 이고), 다른 실시형태에 있어서 화합물은 4개의 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  치환을 포함한다(즉, 각각의  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{11d}$ 는 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$ 이다).
- [0176] 다른 실시형태에 있어서, 화합물은  $R^3$ 에 대해서 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  치환 중 1개 이상을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 화합물은  $R^3$ 에 대해서 I 또는  $^{123}I$  치환 중 1개 이상을 포함한다.
- [0177] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은  $R^3$  상에 적어도 1개의  $R^6$  치환체를 포함하고, 여기서 적어도 1개의  $R^6$ 은 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  중 적어도 하나로 더 치환된다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$  상의  $R^6$  치환체는 I 또는  $^{123}I$  중 적어도 하나로 더 치환된다.
- [0178] 바람직한 영상화 및/또는 AR NTD 조절 결과는 " $R^{11}$ " 위치 중 어느 하나에 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$ 에 의한 치환에 의해 얻어질 수 있다. 상기 실시형태 중 몇몇에 있어서,  $R^{11a}$ 는  $^{123}I$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^{11c}$ 는  $^{123}I$ 이다.
- [0179] 화학식 I의 화합물의 몇몇 더욱 구체적인 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1로부터의 하기 구조 중 하나를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다:

표 1

화합물 번호	구조	명칭
1		3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
1a		(R)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
1b		(S)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
1c		(S)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
1d		(R)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
2		3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
2a		(R)-3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올

번호	구조	명칭
2b		(S)-3-(2-(2-(3,5-다이클로로-4-(2-(3,5-다이클로로-4-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올 ((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
2c		(S)-3-(2-(2-(3,5-다이클로로-4-(2-(3,5-다이클로로-4-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올 ((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
2d		(R)-3-(2-(2-(3,5-다이클로로-4-(2-(3,5-다이클로로-4-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올 ((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
3		3-(4-(2-(3,5-다이브로모-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
3a		(R)-3-(4-(2-(3,5-다이브로모-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올 ((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
3b		(S)-3-(4-(2-(3,5-다이브로모-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올 ((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
3c		(S)-3-(4-(2-(3,5-다이브로모-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올 ((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올

번호	구조	명칭
3d		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이브로모-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
4		3-(4-(2-(4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
4a		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
4b		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
4c		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
4d		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
5		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올

번호	구조	명칭
5a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시)페닐)페놀)프로판-2-올
5b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시)페닐)페놀)프로판-2-올
5c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시)페닐)페놀)프로판-2-올
5d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시)페닐)페놀)프로판-2-올
6		1-클로로-3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(2-하이드록시-3-메톡시프로페닐)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
6a		(S)-1-클로로-3-(2-클로로-4-(2-(3-(2-(2-하이드록시-3-메톡시프로페닐)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올

번호	구조	명칭
6b		(R)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
6c		(S)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
6d		(R)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
7		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
7a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(R)-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
7b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(S)-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올

[0184]

번호	구조	명칭
7c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
7d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
8		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(3-플루오로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
8a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-3-플루오로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
8b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-3-플루오로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
8c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-3-플루오로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
8d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-3-플루오로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올





번호	구조	명칭
11b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
11c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
11d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
12		1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
12a		(R)-1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
12b		(S)-1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올

[0188]

번호	구조	명칭
12c		(S)-1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(S)-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
12d		(R)-1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
13		<i>N</i> -(3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설휘아마이드
13a		<i>N</i> -((R)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(S)-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설휘아마이드
13b		<i>N</i> -((S)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설휘아마이드
13c		<i>N</i> -((S)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(S)-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설휘아마이드
13d		<i>N</i> -((R)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설휘아마이드



번호	구조	명칭
15a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
15b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
15c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
15d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-(2-(3-클로로-4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
16		3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
16a		( <i>R</i> )-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
16b		( <i>S</i> )-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올

번호	구조	명칭
16c		(S)-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
16d		(R)-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
17		1-클로로-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
17a		(S)-1-클로로-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(S)-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
17b		(R)-1-클로로-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
17c		(S)-1-클로로-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(R)-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올

번호	구조	명칭
17d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올
18		3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
18a		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
18b		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
19		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
19a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올

번호	구조	명칭
19b		(R)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로프로페닐)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
20		3-(2,6-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
20a		(R)-3-(2,6-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
20b		(S)-3-(2,6-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올
21		1-(2,6-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
21a		(S)-1-(2,6-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올

번호	구조	명칭
21b		( <i>R</i> )-1-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
22		3-(4-(2-(4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
22a		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
22b		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
22c		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올
22d		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올

[0195]

[0196] 화학식 I의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 표 2로부터의 하기 구조 중 하나를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

표 2

화합물 번호	구조	명칭
A1		3-(4-(2-(4-(2-아세토일에틸)페녹시)메틸)페녹시)메틸 2-아세토일에틸 칼로로프로포록시
A1a		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일에틸)페녹시)메틸)페녹시)메틸 2-아세토일에틸 칼로로프로포록시
A1b		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일에틸)페녹시)메틸)페녹시)메틸 2-아세토일에틸 칼로로프로포록시
A1c		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일에틸)페녹시)메틸)페녹시)메틸 2-아세토일에틸 칼로로프로포록시
A1d		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일에틸)페녹시)메틸)페녹시)메틸 2-아세토일에틸 칼로로프로포록시
B1		1-(4-(2-(4-(3-아세토일프로포록시)페녹시)메틸)페녹시)-2-(2-아세토일에틸)프로판-2-올
B1a		(S)-1-(4-(2-(4-((S)-3-아세토일프로포록시)페녹시)메틸)페녹시)-2-(2-아세토일에틸)프로판-2-올

번호	구조	명칭
B1b		(R)-1-(4-(2-(4-((R)-3-아세토xy)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
B1c		(S)-1-(4-(2-(4-((R)-3-아세토xy)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
B1d		(R)-1-(4-(2-(4-((S)-3-아세토xy)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
C1		1-(4-(2-(4-(2-아세토xy)프로판-3-일)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
C1a		(R)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)프로판-3-일)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
C1b		(S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)프로판-3-일)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
C1c		(S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)프로판-3-일)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
C1d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xy)-3,5-다이클로로폭시)-3,5-다이클로로폭시)프로판-2-일)페녹시)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
D1		3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
D1a		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
D1b		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
D1c		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
D1d		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
E1		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
E1a		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
E1b		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
E1c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
E1d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-하이드록시프로판-2-일 아세테이트
F1		3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필 아세테이트
F1a		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필 아세테이트
F1b		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필 아세테이트

[0200]

번호	구조	명칭
F1c		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필아세테이트
F1d		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필아세테이트
G1		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(2,3-디하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일아세테이트
G1a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2,3-디하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일아세테이트
G1b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2,3-디하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일아세테이트
G1c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2,3-디하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일아세테이트
G1d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2,3-디하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일아세테이트

번호	구조	명칭
A2		3-(4-(2-(4-(2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일)페노일-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A2a		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일)페노일-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A2b		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일)페노일-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A2c		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일)페노일-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A2d		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일)페노일-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A3		3-(4-(2-(4-(2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일-2-(4-브로모페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A3a		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일에틸)페노일)페노일)페노일-2-(4-브로모페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

번호	구조	명칭
A3b		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3,5-다이브로모페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A3c		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3,5-다이브로모페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A3d		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3,5-다이브로모페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A4		3-(4-(2-(4-(2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A4a		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A4b		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A4c		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)-3-클로로프로포xy)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

번호	구조	명칭
A4d		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일)-2-아세토일-3-클로로프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A5		1-(4-(2-(4-(2-아세토일)-3,5-다이클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A5a		(R)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일)-3,5-다이클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A5b		(S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일)-3,5-다이클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A5c		(S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일)-3,5-다이클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A5d		(R)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일)-3,5-다이클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트

[0204]

번호	구조	명칭
B5		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3,5-다이아세테일페닐)-2-하이드록시프로파크시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
B5a		(R)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로파크시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
B5b		(S)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로파크시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
B5c		(S)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로파크시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
B5d		(R)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로파크시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
C5		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(2-하이드록시-3-메톡시프로파크시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트

[0205]

번호	구조	명칭
C5a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(R)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C5b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(S)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C5c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(S)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C5d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(R)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
A6		1-(4-(2-(4-(2-아세토일)-3-클로로프로포록시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A6a		(R)-1-(4-(2-(4-(S)-2-아세토일)-3-클로로프로포록시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트

[0206]

번호	구조	명칭
A6b		(S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)-3-클로로프로포록시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A6c		(S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)-3-클로로프로포록시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A6d		(R)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)-3-클로로프로포록시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A7		1-(4-(2-(4-아세토xy)-3-클로로프로포록시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-페녹시)-3-아이소프로포록시프로판-2-일 아세테이트
A7a		(R)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토xy)-3-클로로프로포록시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-페녹시)-3-아이소프로포록시프로판-2-일 아세테이트
A7b		(S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토xy)-3-클로로프로포록시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)-페녹시)-3-아이소프로포록시프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
A7c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토이-2-옥시에틸)페노이)페노이)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일(페녹시)-3-아이소프로페니프로판-2-일아세테이트
A7d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토이-2-옥시에틸)페노이)페노이)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일(페녹시)-3-아이소프로페니프로판-2-일아세테이트
B7		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3,5-클로로-2-하이드록시프로페니)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-아이소프로페니프로판-2-일아세테이트
B7a		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-( <i>S</i> -3-클로로-2-하이드록시프로페니)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-아이소프로페니프로판-2-일아세테이트
B7b		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-( <i>R</i> -3-클로로-2-하이드록시프로페니)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-아이소프로페니프로판-2-일아세테이트
B7c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-( <i>S</i> -3-클로로-2-하이드록시프로페니)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-아이소프로페니프로판-2-일아세테이트

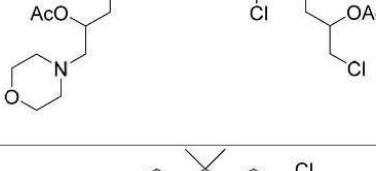
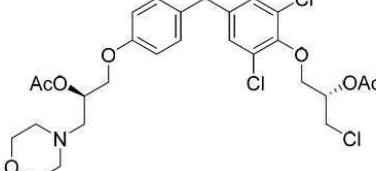
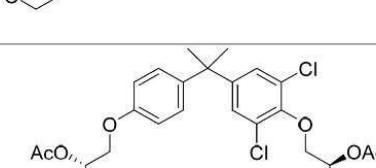
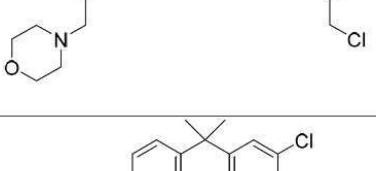
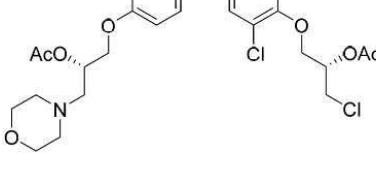
번호	구조	명칭
B7d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-아이소프로포록시프로판-2-일 아세테이트
C7		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C7a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C7b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C7c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C7d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-아이소프로포록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트



번호	구조	명칭
A9b		(R)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A9c		(S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세토시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A9d		(R)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세토시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
B9		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일 아세테이트
B9a		(R)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일 아세테이트
B9b		(S)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
B9c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일 아세테이트
B9d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일 아세테이트
C9		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C9a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C9b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C9c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
C9d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로폭시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
A10		1-(4-(2-(4-(2-아세토xyethyl)-3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로폭시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A10a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xyethyl)-3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로폭시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A10b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토xyethyl)-3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로폭시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A10c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토xyethyl)-3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로폭시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A10d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xyethyl)-3-(1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로폭시)-3-클로로페닐)프로판-2-일)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
A11		1-(4-(2-(4-(2-아세토xy-3-클로로프로포xy)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일아세테이트
A11a		(R)-1-(4-(2-(4-(S)-2-아세토xy-3-클로로프로포xy)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일아세테이트
A11b		(S)-1-(4-(2-(4-(R)-2-아세토xy-3-클로로프로포xy)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일아세테이트
A11c		(S)-1-(4-(2-(4-(S)-2-아세토xy-3-클로로프로포xy)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일아세테이트
A11d		(R)-1-(4-(2-(4-(R)-2-아세토xy-3-클로로프로포xy)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일아세테이트

[0214]

번호	구조	명칭
B11		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
B11a		(R)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
B11b		(S)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
B11c		(S)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
B11d		(R)-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
C11		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(2-하이드록시-3-몰폴리노프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
C11a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>R</i> -2-하이드록시에틸)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C11b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>S</i> -2-하이드록시에틸)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C11c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>S</i> -2-하이드록시에틸)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C11d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-( <i>R</i> -2-하이드록시에틸)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
A12		1-(4-(2-(2-아세토록시-3-( <i>N,N</i> -아세틸아세트아미도)프로록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A12a		<i>N,N</i> -아세틸- <i>N</i> -( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-( <i>S</i> -3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드

번호	구조	명칭
A12b		<i>N</i> -아세틸- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드
A12c		<i>N</i> -아세틸- <i>N</i> -( <i>(S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드
A12d		<i>N</i> -아세틸- <i>N</i> -( <i>(R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드
B12		1-(4-(2-(4-(3-아세트아미도-2-아세토xy)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
B12a		<i>N</i> -( <i>(R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드
B12b		<i>N</i> -( <i>(S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드
B12c		<i>N</i> -( <i>(S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드

번호	구조	명칭
B12d		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-3-((2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아마이드
A13		1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-아세토록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A13a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토록시)-3-(( <i>N</i> -메틸설플포닐)아세트아미도)프로록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A13b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토록시)-3-(( <i>N</i> -메틸설플포닐)아세트아미도)프로록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A13c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토록시)-3-(( <i>N</i> -메틸설플포닐)아세트아미도)프로록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A13d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토록시)-3-(( <i>N</i> -메틸설플포닐)아세트아미도)프로록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
B13		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(2-하이드록시-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
B13a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
B13b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
B13c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-2-하이드록시-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
B13d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C13		1-(4-(2-(4-(2-아세토일)아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
C13a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xy)-3-(메틸설플아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
C13b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토xy)-3-(메틸설플아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
C13c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토xy)-3-(메틸설플아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
C13d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xy)-3-(메틸설플아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
D13		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
D13a		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
D13b		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
D13c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
D13d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
E13		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
E13a		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
E13b		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트
E13c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
E13d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(메틸설플온아미도)프로판-2-일아세테이트
F13		N-(3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)-N-(메틸설플닐)아세트아마이드
F13a		N-(( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)-N-(메틸설플닐)아세트아마이드
F13b		N-(( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)-N-(메틸설플닐)아세트아마이드
F13c		N-(( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)-N-(메틸설플닐)아세트아마이드
F13d		N-(( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)-N-(메틸설플닐)아세트아마이드
G13		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(2-하이드록시-3-(메틸설플온아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일아세테이트

번호	구조	명칭
G13a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(R)-2-하이드록시-3-(메틸설폰아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일 아세테이트
G13b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(S)-2-하이드록시-3-(메틸설폰아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일 아세테이트
G13c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(S)-2-하이드록시-3-(메틸설폰아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일 아세테이트
G13d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(R)-2-하이드록시-3-(메틸설폰아미도)프로포록시)페닐)프로판-2-일 아세테이트
A14		1-(4-(2-(2-아세토일설폰포닐)프로포록시)페닐)프로판-2-일-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A14a		(S)-1-(4-(2-(2-(S)-2-아세토일설폰포닐)프로포록시)페닐)프로판-2-일-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
A14b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xy)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A14c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토xy)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A14d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토xy)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
B14		1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로파노xy)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
B14a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로파노xy)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
B14b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로파노xy)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트

번호	구조	명칭
B14c		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
B14d		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
C14		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C14a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C14b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트
C14c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-(( <i>R</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-일 아세테이트

[0225]

[0226]

번호	구조	명칭
A16		3-(4-(2-(4-(2-아세토일)-3-클로로프로포ksi)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A16a		(S)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일)-3-클로로프로포ksi)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A16b		(R)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일)-3-클로로프로포ksi)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A16c		(R)-3-(4-(2-(4-((S)-2-아세토일)-3-클로로프로포ksi)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A16d		(S)-3-(4-(2-(4-((R)-2-아세토일)-3-클로로프로포ksi)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A17		1-(4-(2-(4-(2-아세토일)-3-에틸설포닐)프로포ksi)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

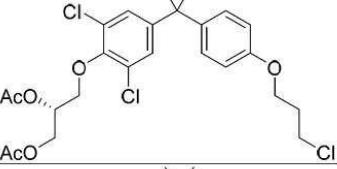
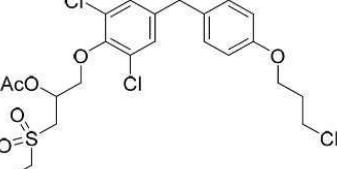
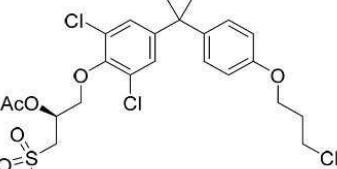
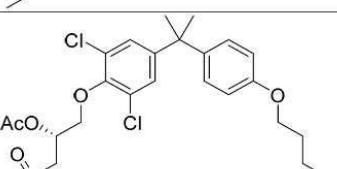
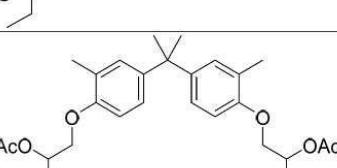
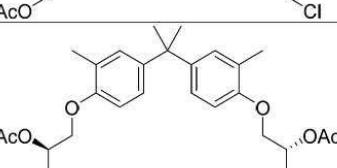
[0227]

번호	구조	명칭
A17a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토일)-2-(2-아세토일)에틸)페녹시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일(페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트
A17b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토일)-2-(2-아세토일)에틸)페녹시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일(페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트
A17c		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토일)-2-(2-아세토일)에틸)페녹시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일(페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트
A17d		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토일)-2-(2-아세토일)에틸)페녹시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일(페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트
A18		3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(2-아세토일)페녹시)-4-(2-아세토일)페녹시)-2-(2-아세토일)프로판-2-일)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A18a		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-(2-아세토일)페녹시)-4-(2-아세토일)페녹시)-2-(2-아세토일)프로판-2-일)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

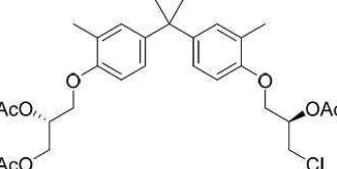
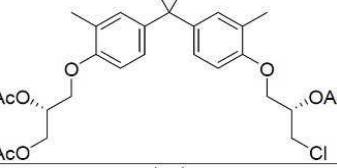
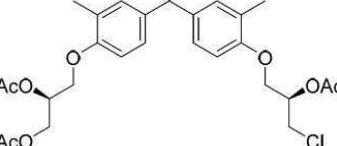
[0228]

번호	구조	명칭
A18b		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(3,5-다이클로로로-4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A19		1-(4-(2-(3,5-다이클로로로-4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A19a		( <i>S</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로로-4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A19b		( <i>R</i> )-1-(4-(2-(3,5-다이클로로로-4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A20		3-(2,6-다이클로로로-4-(2-(4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A20a		( <i>S</i> )-3-(2,6-다이클로로로-4-(2-(4-(3-클로로프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

[0229]

번호	구조	명칭
A20b		( <i>R</i> )-3-(2,6-다이클로로페녹시)-4-(2-(4-(3-클로로프로페녹시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A21		1-(2,6-다이클로로페녹시)-4-(2-(4-(3-클로로프로페녹시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A21a		( <i>S</i> )-1-(2,6-다이클로로페녹시)-4-(2-(4-(3-클로로프로페녹시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A21b		( <i>R</i> )-1-(2,6-다이클로로페녹시)-4-(2-(4-(3-클로로프로페녹시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A22		3-(4-(2-(4-(2-아세토일)-2-아세토일)페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A22a		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(4-(2-아세토일)-2-아세토일)페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

[0230]

번호	구조	명칭
A22b		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(4-(2-아세토일)-2-아세토일)페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A22c		( <i>R</i> )-3-(4-(2-(4-(2-아세토일)-2-아세토일)페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A22d		( <i>S</i> )-3-(4-(2-(4-(2-아세토일)-2-아세토일)페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

[0231]

[0232]

화학식 I의 화합물의 몇몇 더욱 구체적인 실시형태에 있어서, 화합물은 표 3으로부터의 하기 구조 중 하나를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다:

## 표 3

화합물		구조	명칭
번호			
40			3-(4-((3-클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
40a			(R)-3-(4-((3-클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
40b			(S)-3-(4-((3-클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
40c			(S)-3-(4-((3-클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
40d			(R)-3-(4-((3-클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
41			3-(4-((3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올

[0233]

41a		( <i>R</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
41b		( <i>S</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
41c		( <i>S</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
41d		( <i>R</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
42		3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
42a		( <i>R</i> )-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
42b		( <i>S</i> )-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올

42c		(S)-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
42d		(R)-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
43		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
43a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
43b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
43c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올

43d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
44		1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-(2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
44a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
44b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
44c		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-(( <i>S</i> )-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
44d		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-(( <i>R</i> )-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올

45		1-아미노-3-((3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
45a		(R)-1-아미노-3-((3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
45b		(S)-1-아미노-3-((3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
45c		(S)-1-아미노-3-((3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
45d		(R)-1-아미노-3-((3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
46		N-(3-((3,5-다이클로로-4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설포아마이드
46a		N-((R)-3-((3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설포아마이드

46b		<i>N</i> -( <i>(S</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>(R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설푼아마이드
46c		<i>N</i> -( <i>(S</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>(S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설푼아마이드
46d		<i>N</i> -( <i>(R</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>(R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설푼아마이드
47		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
47a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(( <i>(R</i> )-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
47b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(4-(( <i>(S</i> )-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올

[0238]

47c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
47d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((R)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
48		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
48a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((R)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
48b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
48c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올

48d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((R)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
49		1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
49a		(S)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((R)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
49b		(R)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
49c		(S)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((S)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
49d		(R)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((R)-2-하이드록시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올

50		1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(2-하이드록시에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐페녹시)프로판-2-올
50a		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(S)-2-하이드록시에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐페녹시)프로판-2-올
50b		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(R)-2-하이드록시에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐페녹시)프로판-2-올
50c		(S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(S)-2-하이드록시에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐페녹시)프로판-2-올
50d		(R)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(R)-2-하이드록시에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐페녹시)프로판-2-올
51		1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-(2-하이드록시에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐페녹시)프로판-2-올

51a		(S)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((S)-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
51b		(R)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((R)-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
51c		(S)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((R)-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
51d		(R)-1-클로로-3-(2-클로로-4-((3-클로로-4-((S)-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
52		3-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
52a		(R)-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-3-클로로-2-하이드록시-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올

[0242]

52b		( <i>S</i> )-3-(2,6-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
52c		( <i>S</i> )-3-(2,6-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
52d		( <i>R</i> )-3-(2,6-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
53		1-클로로-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
53a		( <i>S</i> )-1-클로로-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
53b		( <i>R</i> )-1-클로로-3-(4-((3,5-다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올

[0243]

53c		(S)-1-클로로-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((R)-3-(에틸설포닐)2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
53d		(R)-1-클로로-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((S)-3-(에틸설포닐)2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올
54		3-(4-((3,5-다이클로로-4-((3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
54a		(R)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
54b		(S)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
55		1-(4-((3,5-다이클로로-4-((3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올

55a		(S)-1-(4-((3,5-다이클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
55b		(R)-1-(4-((3,5-다이클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
56		3-(2,6-다이클로로로-4-((4-(3-클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
56a		(R)-3-(2,6-다이클로로로-4-((4-(3-클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
56b		(S)-3-(2,6-다이클로로로-4-((4-(3-클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
57		1-(2,6-다이클로로로-4-((4-(3-클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올

[0245]

57a		(S)-1-(2,6-다이클로로로-4-((4-(3-클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올
57b		(R)-1-(2,6-다이클로로로-4-((4-(3-클로로페로록시)페닐)설포닐)페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-올

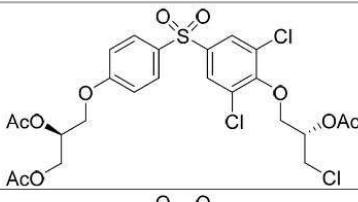
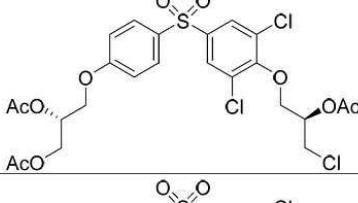
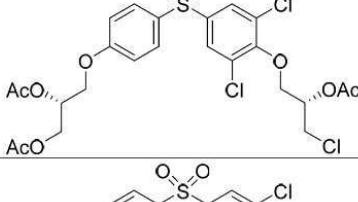
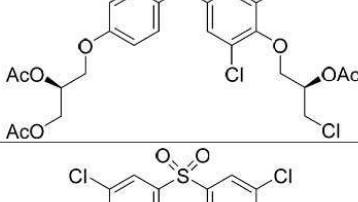
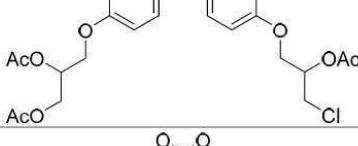
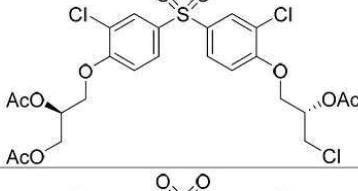
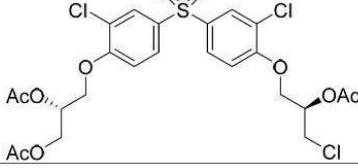
[0246]

화학식 I의 화합물의 몇몇 더욱 구체적인 실시형태에 있어서, 화합물은 표 4로부터의 하기 구조 중 하나를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다:

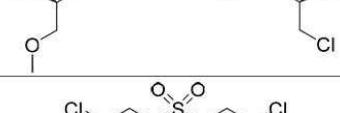
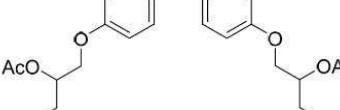
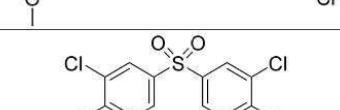
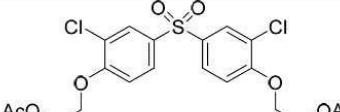
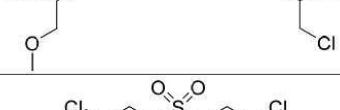
표 4

화합물 번호	구조	명칭
A40		3-(4-((4-(2-아세토일에틸)페닐)су리fonyl)-3-클로로페닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A40a		(S)-3-(4-((4-((S)-2-아세토일에틸)페닐)су리fonyl)-3-클로로페닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A40b		(R)-3-(4-((4-((R)-2-아세토일에틸)페닐)су리fonyl)-3-클로로페닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A40c		(R)-3-(4-((4-((S)-2-아세토일에틸)페닐)су리fonyl)-3-클로로페닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A40d		(S)-3-(4-((4-((R)-2-아세토일에틸)페닐)су리fonyl)-3-클로로페닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A41		3-(4-((4-(2-아세토일에틸)페닐)су리fonyl)-3,5-다이클로로페닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

[0248]

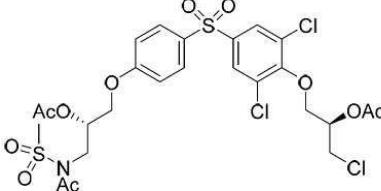
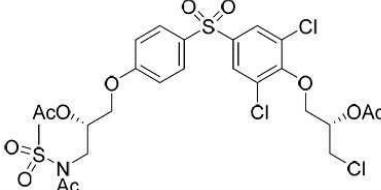
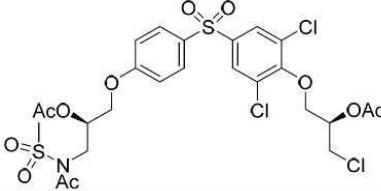
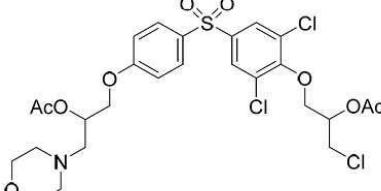
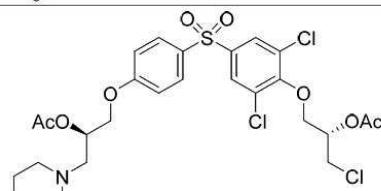
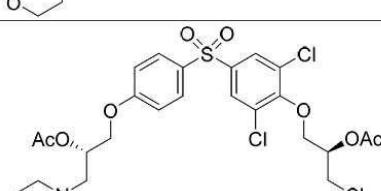
A41a		(S)-3-(4-((S)-2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A41b		(R)-3-(4-((R)-2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A41c		(R)-3-(4-((S)-2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A41d		(S)-3-(4-((R)-2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A42		3-(4-((4-(2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A42a		(S)-3-(4-((S)-2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A42b		(R)-3-(4-((R)-2-아세톡시-3-클로로프로포ksi)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

A42c		(R)-3-(4-((S)-2-아세토xy-2-클로로에틸)페닐)페닐)-3-(2-클로로에틸)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A42d		(S)-3-(4-((R)-2-아세토xy-2-클로로에틸)페닐)페닐)-3-(2-클로로에틸)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A43		1-(4-((2-아세토xy-2-클로로에틸)페닐)페닐)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A43a		(R)-1-(4-((S)-2-아세토xy-2-클로로에틸)페닐)페닐)-3,5-다이클로로페닐)페닐)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A43b		(S)-1-(4-((R)-2-아세토xy-2-클로로에틸)페닐)페닐)-3,5-다이클로로페닐)페닐)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트
A43c		(S)-1-(4-((S)-2-아세토xy-2-클로로에틸)페닐)페닐)-3,5-다이클로로페닐)페닐)-3-메톡시프로판-2-일아세테이트

A43d		( <i>R</i> )-1-(4-(( <i>R</i> )-2-아세톡시-3-클로로페닐)설포닐)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A44		1-(4-((4-(2-아세톡시-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페닐)설포닐)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A44a		( <i>R</i> )-1-(4-(( <i>S</i> )-2-아세톡시-3-클로로페닐)설포닐)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페닐)설포닐)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A44b		( <i>S</i> )-1-(4-(( <i>R</i> )-2-아세톡시-3-클로로페닐)설포닐)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페닐)설포닐)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A44c		( <i>S</i> )-1-(4-(( <i>S</i> )-2-아세톡시-3-클로로페닐)설포닐)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페닐)설포닐)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트
A44d		( <i>R</i> )-1-(4-(( <i>R</i> )-2-아세톡시-3-클로로페닐)설포닐)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페닐)설포닐)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트

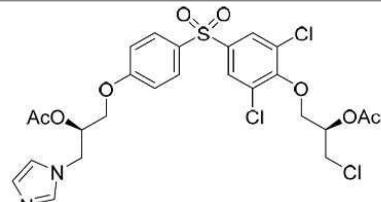
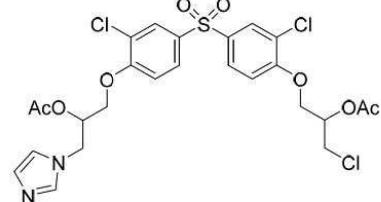
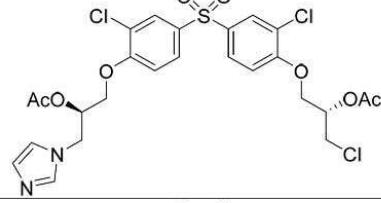
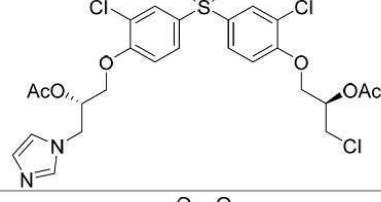
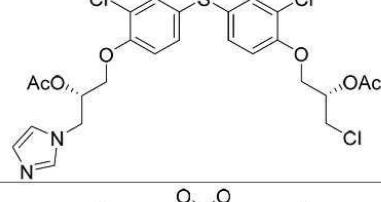
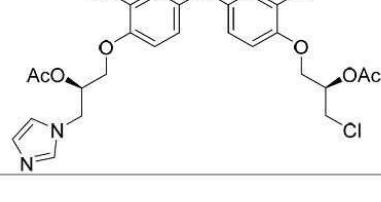
A45		1-(4-((4-(2-օ)세톡시)-3-(N-아세틸아세트아미도)프로포시)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A45a		N-아세틸-N-((R)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아미드
A45b		N-아세틸-N-((S)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아미드
A45c		N-아세틸-N-((S)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아미드
A45d		N-아세틸-N-((R)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)아세트아미드
B45		1-(4-((4-(3-օ)세트아미도-2-아세톡시프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

B45a		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-3-(4-((3,5- 다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로- 2- 하이드록시프로포록시)페닐)설포 닐)페녹시)-2- 하이드록시프로필)아세트아마 이드
B45b		<i>N</i> -(( <i>S</i> )-3-(4-((3,5- 다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로- 2- 하이드록시프로포록시)페닐)설포 닐)페녹시)-2- 하이드록시프로필)아세트아마 이드
B45c		<i>N</i> -(( <i>S</i> )-3-(4-((3,5- 다이클로로-4-(( <i>S</i> )-3-클로로- 2- 하이드록시프로포록시)페닐)설포 닐)페녹시)-2- 하이드록시프로필)아세트아마 이드
B45d		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-3-(4-((3,5- 다이클로로-4-(( <i>R</i> )-3-클로로- 2- 하이드록시프로포록시)페닐)설포 닐)페녹시)-2- 하이드록시프로필)아세트아마 이드
A46		1-(4-((4-(2-아세토일)아세트아미도)프 로록시)페닐)설포닐)-2,6- 다이클로로페녹시)-3- 클로로프로판-2-일 아세테이트
A46a		( <i>S</i> )-1-(4-((4-(2-아세토일)아세트아미도)프 로록시)페닐)설포닐)-2,6- 다이클로로페녹시)-3- 클로로프로판-2-일 아세테이트

A46b		(R)-1-(4-((4-((S)-2- 아세톡시-3- $N^+$ - (메틸설포닐)아세트아미도)프 로록시)페닐)설포닐)-2,6- 다이클로로페녹시)-3- 클로로프로판-2-일 아세테이트
A46c		(S)-1-(4-((4-((S)-2- 아세톡시-3- $N^+$ - (메틸설포닐)아세트아미도)프 로록시)페닐)설포닐)-2,6- 다이클로로페녹시)-3- 클로로프로판-2-일 아세테이트
A46d		(R)-1-(4-((4-((R)-2- 아세톡시-3- $N^+$ - (메틸설포닐)아세트아미도)프 로록시)페닐)설포닐)-2,6- 다이클로로페녹시)-3- 클로로프로판-2-일 아세테이트
A47		1-(4-((4-(2-아세톡시-3- 클로로프로록시)-3,5- 다이클로로페닐)설포닐)페녹시 )-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
A47a		(R)-1-(4-((4-((S)-2- 아세톡시-3-클로로프로록시)- 3,5- 다이클로로페닐)설포닐)페녹시 )-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트
A47b		(S)-1-(4-((4-((R)-2- 아세톡시-3-클로로프로록시)- 3,5- 다이클로로페닐)설포닐)페녹시 )-3-몰폴리노프로판-2-일 아세테이트

[0254]

A47c		( <i>S</i> )-1-(4-((4-(( <i>S</i> )-2-아세톡시-3-클로로프로포록시)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)-3-몰풀리노프로판-2-일 아세테이트
A47d		( <i>R</i> )-1-(4-((4-(( <i>R</i> )-2-아세톡시-3-클로로프로포록시)-3,5-다이클로로페닐)설포닐)페녹시)-3-몰풀리노프로판-2-일 아세테이트
A48		1-(4-((4-(2-아세톡시-3-(1 <i>H</i> -아미다졸-1-일)프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A48a		( <i>S</i> )-1-(4-((4-(( <i>R</i> )-2-아세톡시-3-(1 <i>H</i> -아미다졸-1-일)프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A48b		( <i>R</i> )-1-(4-((4-(( <i>S</i> )-2-아세톡시-3-(1 <i>H</i> -아미다졸-1-일)프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A48c		( <i>S</i> )-1-(4-((4-(( <i>S</i> )-2-아세톡시-3-(1 <i>H</i> -아미다졸-1-일)프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

A48d		(R)-1-(4-((4-((R)-2-아세톡시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A49		1-(4-((4-(2-아세톡시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A49a		(S)-1-(4-((4-((R)-2-아세톡시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A49b		(R)-1-(4-((4-((S)-2-아세톡시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A49c		(S)-1-(4-((4-((S)-2-아세톡시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A49d		(R)-1-(4-((4-((R)-2-아세톡시-3-(1H-이미다졸-1-일)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

A50		1-(4-((4-(2-아세토xy-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A50a		(S)-1-(4-((4-(2-아세토xy-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A50b		(R)-1-(4-((4-(2-아세토xy-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A50c		(S)-1-(4-((4-(2-아세토xy-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A50d		(R)-1-(4-((4-(2-아세토xy-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A51		1-(4-((4-(2-아세토xy-3-(에틸설포닐)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트

[0257]

A51a		( <i>S</i> )-1-(4-((4-(( <i>S</i> )-2-아세토시-3-(에틸설포닐)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A51b		( <i>R</i> )-1-(4-((4-(( <i>R</i> )-2-아세토시-3-(에틸설포닐)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A51c		( <i>S</i> )-1-(4-((4-(( <i>R</i> )-2-아세토시-3-(에틸설포닐)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A51d		( <i>R</i> )-1-(4-((4-(( <i>S</i> )-2-아세토시-3-(에틸설포닐)프로포시)-3-클로로페닐)설포닐)-2-클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A52		3-(4-((4-(2-아세토시-3-클로로프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A52a		( <i>S</i> )-3-(4-((4-(( <i>S</i> )-2-아세토시-3-클로로프로포시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

A52b		( <i>R</i> )-3-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토시-2-클로로프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A52c		( <i>R</i> )-3-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토시-2-클로로프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A52d		( <i>S</i> )-3-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토시-2-클로로프로포록시)페닐)설포닐)-2,6-다이클로로페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A53		1-(4-((2-아세토시-3-(에틸설포닐)프로포록시)-3,5-다이클로로페녹시)설포닐)페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트
A53a		( <i>S</i> )-1-(4-(( <i>S</i> )-2-아세토시-2-(에틸설포닐)프로포록시)-3,5-다이클로로페녹시)설포닐)페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트
A53b		( <i>R</i> )-1-(4-(( <i>R</i> )-2-아세토시-2-(에틸설포닐)프로포록시)-3,5-다이클로로페녹시)설포닐)페녹시)-3-클로로프로판-2-일아세테이트

A53c		( <i>S</i> )-1-(4-(( <i>R</i> )-2- 아세토시-3- (에틸설포닐)프로폭시)-3,5- 다이클로로페닐)설포닐)페녹시 -3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A53d		( <i>R</i> )-1-(4-(( <i>S</i> )-2- 아세토시-3- (에틸설포닐)프로폭시)-3,5- 다이클로로페닐)설포닐)페녹시 -3-클로로프로판-2-일 아세테이트
A54		3-(4-((3,5-다이클로로-4-(3- 클로로프로폭시)페닐)설포닐) 페녹시)프로판-1,2- 다이일다이아세테이트
A54a		( <i>S</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4- (3- 클로로프로폭시)페닐)설포닐) 페녹시)프로판-1,2- 다이일다이아세테이트
A54b		( <i>R</i> )-3-(4-((3,5-다이클로로-4- (3- 클로로프로폭시)페닐)설포닐) 페녹시)프로판-1,2- 다이일다이아세테이트
A55		1-(4-((3,5-다이클로로-4-(3- 클로로프로폭시)페닐)설포닐) 페녹시)-3- (에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트

A55a		(S)-1-(4-((3,5-다이클로로-4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A55b		(R)-1-(4-((3,5-다이클로로-4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A56		3-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A56a		(S)-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A56b		(R)-3-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A57		1-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트

[0261]

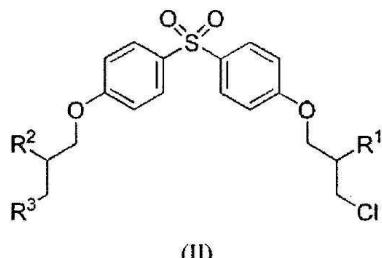
A57a		(S)-1-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트
A57b		(R)-1-(2,6-다이클로로-4-((4-(3-클로로프로페닐)설포닐)-페녹시)-3-(에틸설포닐)프로판-2-일 아세테이트

[0262]

[0263]

화학식 I의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 표 1, 표 2, 표 3 또는 표 4로부터의 하기 구조 중 하나를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

본 발명은 위에서 기재된 특성을 갖는(즉, 안드로겐 수용체(AR)에 결합하는) 모든 화합물을 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



식 중

$R^1$  은 H. 하이드록실 또는  $-OC(=O)R^{13}$  으로;

$\text{R}^2$ 는 하이드록실 또는  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 이며;

$R^3$ 은, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 할로,  $-OH$ ,  $-OR^4$ ,  $-OC(=O)R^{13}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)R^{13}$ ,  $-N(C(=O)R^{13})_2$ ,  $-NHS(O)R^5$ ,  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)R^5)$ ,  $-N(C_1-C_6$  알킬 $)(S(O)R^5)$ ,  $-S(O)R^5$ ,  $-N_3$ , 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

$R^4$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

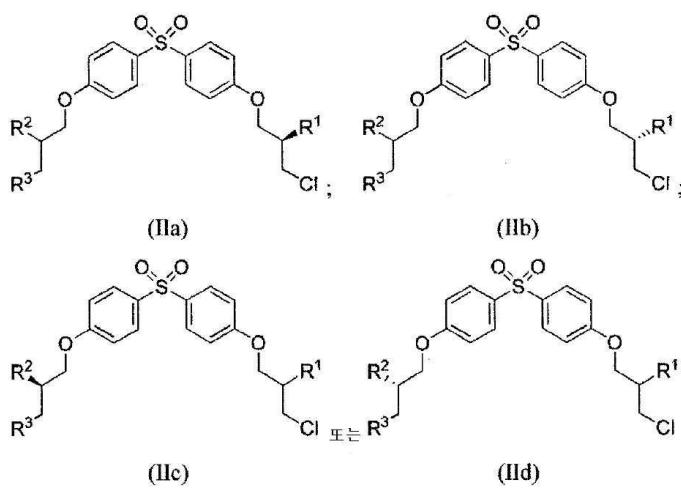
$R^5$ 는, 1개 이상의  $R^6$ 으로 선택적으로 치환되는, 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 또는 아릴이고;

$R^6$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I,  $^{123}I$ , 하이드록실, 옥소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일,  $C_2-C_6$  알킨일,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_6-C_{12}$  아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의  $R^6$ 은 할로젠,  $^{123}I$ ,  $^{18}F$ , 하이드록실,  $-OS(O)_2$ -아릴,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알켄일, 또는  $C_2-C_6$  알킨일 중 1개 이상으로 선택적으로 치환되며;

$R^{13}$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고; 그리고

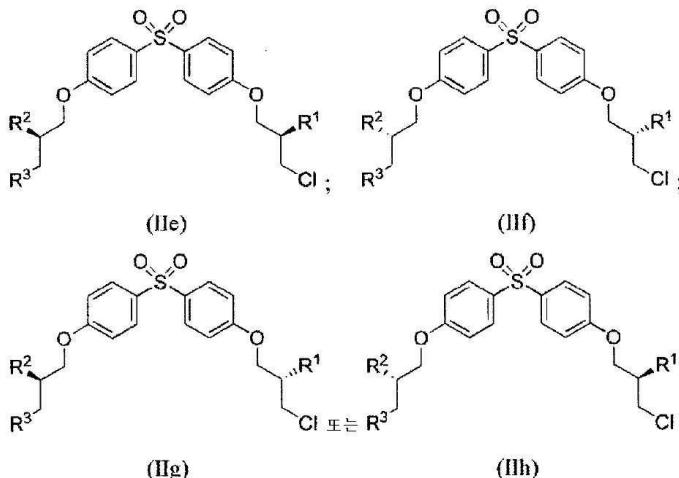
$n$ 은 0, 1, 또는 2이다.

각종 실시형태에 있어서, 구조 (II)의 화합물의 상이한 입체이성질체가 제공되되, 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 구조 (IIa), (IIb), (IIc) 또는 (IId) 중 하나를 갖는다:



[0277]

또 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 하기 구조 (IIe), (IIf), (IIfg) 또는 (IIIfh) 중 하나를 갖는다:



[0278]

[0279] 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은 하이드록실이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은 H이다.

[0280] 일 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는 하이드록실이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0281] 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0282] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OH$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 2개는 각각  $-OH$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각  $-OH$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ , 또는  $R^3$ 은 각각  $-OH$ 이다.

[0283] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 적어도 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이 되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0284] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 1개는  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$  중 2개는 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  또는  $R^3$ 은 각각  $-OC(=O)R^{13}$ 이되, 여기서  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0285] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이되, 여기서  $R^4$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다.

다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이되, 여기서  $R^4$ 는  $C_1-C_3$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이되, 여기서  $R^4$ 는  $C_1$  알킬이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-OR^4$ 이되, 여기서  $R^4$ 는 아이소프로필이다.

[0286] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 할로겐이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $F$ 이다.

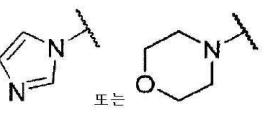
[0287] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)R^{13}$ ,  $-N(C(=O)R^{13})_2$ ,  $-NHS(O)_nR^5$ ,  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ , 또는  $-N(C_1-C_6$  알킬)( $S(O)_nR^5$ )이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHC(=O)R^{13}$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C(=O)R^{13})_2$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_nR^5$ . 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2R^5$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2R^5$ 이되, 여기서  $R^5$ 는  $C_1-C_3$  알킬이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2R^5$ 이되, 여기서  $R^5$ 는 메틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C(=O)R^{13})(S(O)_nR^5)$ . 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C_1-C_6$  알킬) $S(O)_nR^5$ 이다.

[0288] 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH_2$ ,  $-NHC(=O)(C1-C4$  알킬),  $-N[(C(=O)(C1-C4$  알킬)]<sub>2</sub>,  $-NHS(O)_n(C1-C3$  알킬),  $-N[C(=O)(C1-C4$  알킬)][ $(S(O)_n(C1-C3$  알킬)]<sub>2</sub>, 또는  $-N[C_1-C_6$  알킬][ $S(O)_n(C1-C3$  알킬)]<sub>2</sub>이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NH(C(=O)CH_3)$  또는  $-N(C(=O)CH_3)_2$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-NHS(O)_2CH_3$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-N(C(=O)CH_3)(S(O)_2CH_3)$ 이다.

[0289] 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_nR^5$ . 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2R^5$ 이다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2(C1-C3$  알킬)이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2CH_3$ 이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2CH_2CH_3$ 이다.

[0290] 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_nR^5$ 이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2R^5$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2R^5$ 이되, 여기서  $R^5$ 는  $C_1-C_3$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은  $-S(O)_2R^5$ 이되, 여기서  $R^5$ 는  $C_1$  알킬이다.

[0291] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 헤테로사이클릴이되, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 상기 헤�테로사이클릴은 각각 고리 중에 적어도 1개의 N 원자를 포함한다. 일 실시형태에 있어서,  $R^3$ 은 피롤, 퓨란, 티오펜, 피라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 이미다졸, 티아졸, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 티아다이아졸, 옥사졸, 트라이아졸, 아이소티아졸, 옥사진, 트라이아진, 아제핀, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 이미다졸리린, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 다이옥산, 몰폴린, 다이티안, 티오몰폴린, 피페라진 및 테트라진으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에

있어서,  $R^3$ 은  또는 이다.

[0292] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은  $C_1-C_4$  알킬이다. 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 메틸, 에틸,  $n$ -프로필,  $i$ -프로필,  $n$ -부틸,  $i$ -부틸,  $t$ -부틸, 또는  $sec$ -부틸이다. 일 실시형태에 있어서,  $R^{13}$ 은 메틸이다.

[0293] 일 실시형태에 있어서,  $n$ 은 0이다. 또 다른 실시형태에 있어서  $n$ 은 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서,  $n$ 은 2이다.

[0294] 영상화 및 치료 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 기재된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 1개의  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$  또는  $^{123}I$  치환을 포함한다.

[0295] 다른 실시형태에 있어서, 화합물은  $R^3$ 에 대해서 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  치환 중 1개 이상을 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 화합물은  $R^3$ 에 대해서 I 또는  $^{123}I$  치환 중 1개 이상을 포함한다.

[0296] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은  $R^3$  상에 적어도 1개의  $R^6$  치환체를 포함하되, 여기서 적어도 1개의  $R^6$ 은 F, Cl, Br, I 또는  $^{123}I$  중 적어도 하나로 더 치환된다. 다른 실시형태에 있어서,  $R^3$  상의  $R^6$  치환체는 I 또는  $^{123}I$  중 적어도 하나로 더 치환된다.

[0297] 화학식 II의 화합물의 몇몇 더욱 구체적인 실시형태에 있어서, 화합물은 표 5로부터의 하기 구조 중 하나를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다:

표 5

화합물

번호	구조	명칭
80		3-(4-((4-(3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
80a		(R)-3-(4-((4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
80b		(S)-3-(4-((4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
80c		(S)-3-(4-((4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
80d		(R)-3-(4-((4-((R)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올
A80		3-(4-((4-(2-아세토일)-3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

[0298]

번호	구조	명칭
A80a		(S)-3-(4-((S)-2-아세토시-3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A80b		(R)-3-(4-((R)-2-아세토시-3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A80c		(R)-3-(4-((S)-2-아세토시-3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트
A80d		(S)-3-(4-((R)-2-아세토시-3-클로로프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트

[0299]

[0300] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0301]

몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은, 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은, 추가의 치료제를 더 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 추가의 치료제를 더 포함한다.

[0302]

다른 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은, 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 또는 연령-관련 황반 변성을 치료하기 위하여, 추가의 치료제를 더 포함한다.

[0303]

따라서, 일 실시형태는, 제한 없이, 안드로겐 수용체를 직접 또는 간접적으로 저해하는 약리학적 요법, 속성상 세포독성인 약리학적 요법, 및 안드로겐의 생물학적 생성 또는 기능을 간섭하는 약리학적 요법(이하, "추가의 치료제")을 비롯하여 이러한 약리학적 요법의 작용의 생물학적 기전과 무관하게 상기 질환 상태를 치료하는데 이용되는 하나 이상의 현재-사용되거나 또는 실험적 약리학적 요법과의 병용 요법으로 개시된 화합물의 이용을 포함한다. "병용 요법"은, 약리학적 효과가 서로 동시에 발생하도록 또는 동시에 발생하지 않는다면, 그들의 효과가 동시 발생보다 오히려 순차적으로 투약된 경우에도 서로 상승작용적이 되도록, 동일 환자에게 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 중 1종 이상, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 1종 이상의 다른 치료제와 함께 투여되는 것을 의미한다.

- [0304] 이러한 투여는, 화학식 I 또는 화학식 II의 1종 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체와 혼합된 1종 이상의 다른 안드로겐-차단 치료제를 사전 혼합된 제형으로서 포함하는 제형뿐만 아니라 투약 전에 어떠한 혼합 없이도 개별의 제제로서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 중 1종 이상, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체와, 1종 이상의 추가의 치료제(들)의 투여를 제한 없이 포함한다. 상기 질환 상태의 치료를 위하여 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 추가의 치료제와 병용하여 투여하는 것은 또한, 제한 없이, 정맥내 전달(IV), 경구 전달, 복강내 전달, 근육내 전달 또는 종양내 전달을 포함하는 임의의 투약 방법에 의한 투약을 포함한다.
- [0305] 본 개시내용의 또 다른 양상에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 투여 전에 환자에게 투여될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물(들)이 1종 이상의 추가의 치료제와 공동-투여될 수 있다. 또 다른 양상에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제가 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 투여 후에 환자에게 투여될 수 있다.
- [0306] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 용량 대 1종 이상의 추가의 치료제의 용량의 비는 약 1:1일 수 있거나, 또는 예컨대, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 약 10:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10으로 다양할 수 있고, 따라서 최적의 치료 효과를 달성하기 위하여 변화될 수 있다.
- [0307] 상기 질환 상태의 개선된 치료를 위하여 1종 이상의 추가의 치료제와 병용되는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체는, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 임의의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 예컨대, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4 또는 표 5에 표시된 화합물을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0308] 추가의 치료제는, 제한 없이, 상기 질환 상태의 임의의 것의 약리학적 치료로서 사용하기 위하여 미국에서 FDA에 의해(또는 그밖에 임의의 다른 규제 기관에 의해) 현재 승인되었거나, 또는 상기 질환 상태에 관련된 임상시험 문제의 일부로서 실험적으로 현재 사용 중인 임의의 약리학적 제제를 포함한다. 기타 약리학적 제제의 비제한적인 예는, 제한 없이, AR에 결합하는 것으로 나타나고 그의 세포 기능을 차단하며 현재 전립선암에 대한 치료제로서 임상 개발 중인 ODM-201(BAY1841788로서도 공지됨)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; AR 및 CYP17A1의 이중 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료에 유용할 수 있는 ODM-204로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; 안드로겐 수용체(AR) LBD의 차단제 및 전립선암을 위한 FDA-승인된 치료제인 것으로 보이는 엔잘루타마이드(4-(3-(4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5,5-다이메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아마이드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; 안드로겐 수용체(AR) LBD, 및 CYP17 분해효소 저해제의 차단제인 것으로 보이고, 그리고 전립선암 세포에서 전체 안드로겐 수용체 수준을 감소시키는 것으로 보이는 갈레테론으로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물을 포함한다. 갈레테론은 현재 전립선암을 위한 치료제로서 개발 중에 있다; 안드로겐 수용체(AR) LBD의 차단제인 것으로 보이고 현재 전립선암을 위한 치료제로서 개발 중에 있는 ARN-509 또는 아팔루타마이드(4-[7-[6-사이아노-5-(트라이플루오로메틸)페리딘-3-일]-8-옥소-6-설파닐리텐-5,7-다이아자스피로[3.4]옥탄-5-일]-2-플루오로-N-메틸벤즈아마이드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; 안드로겐의 생산을 차단하고 전립선암을 위한 FDA-승인 치료제인 것으로 보이는 아비라테론(또는 CB-7630; (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-다이메틸-17-(페리딘-3-일) 2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올)로서 공지된 화학물질, 및 관련된 분자; 안드로겐 수용체(AR) LBD의 차단제인 것으로 보이고 현재 전립선암을 치료하는데 사용되는 바이칼루타마이드(N-[4-사이아노-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-3-[(4-플루오로페닐)설포닐]-2-하이드록시-2-메틸프로판아마이드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물, AR LBD의 차단제인 것으로 보이고 현재 전립선암을 치료하는데 사용되는 널루타마이드(5,5-다이메틸-3-[4-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐] 이미다졸리딘-2,4-다이온)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물, 안드로겐 수용체(AR) LBD의 차단제인 것으로 보이고 현재 전립선암을 치료하는데 사용되는 풀루타마이드(2-메틸-N-[4-나이트로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]-프로판아마이드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물, 안드로겐 수용체(AR) LBD의 차단제인 것으로 보이고 현재 전립선암을 치료하는데 사용되는 사이프로테론 아세테이트(6-클로로-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -다이하이드로-17-하이드록시-3'H-사이클로프로파[1,2]프레그나-4,6-다이엔-3,20-다이온)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물, 세포독성 항미세관 제제(antimicrotubule agent)인 것으로 보이고 현재 전립선암을 치료하기 위하여 프레드니손과 병용하여 사용되는 도세탁셀(탁소테레(Taxotere); 1,7 $\beta$ ,10

$\beta$ -트라이하이드록시-9-옥소-5 $\beta$ ,20-에폭시탁스-11-엔-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -트리틸 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-((2R,3S)-3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-하이드록시-3-페닐프로파노에이트)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물, 혈관내피 성장인자 A(VEGF-A)를 인식하고 차단하고 전립선암을 치료하는데 사용될 수 있는 단클론성 항체인 베바시주맙(아바스틴)으로서 공지된 화학물질, 히스톤 테아세틸라제 저해제로서 작용하는 것으로 보이고 현재 전립선암의 치료제로서 개발 중에 있는 OSU-HDAC42((S)-(+)-N-하이드록시-4-(3-메틸-2-페닐부티릴미노)-벤즈아마이드)로서 공지된 화학물질, 및 관련된 화합물, 혈관신생을 방지하기 위하여 혈관 인테그린  $\alpha$ v $\beta$ 3에 대항한 단클론성 항체인 것으로 보이고 전립선암을 치료하는데 사용될 수 있는 비탁신으로서 공지된 화학물질, 다중 수용체 티로신 키나제(RTK)를 저해하는 것으로 보이고 전립선암의 치료를 위하여 사용될 수 있는 수니투밉(N-(2-다이에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-다이메틸-1H-페롤-3-카복스아마이드)으로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물, edta 수용체를 차단하는 것으로 보이고 전립선암의 치료를 위하여 사용될 수 있는 ZD-4054(N-(3-메톡시-5-메틸페라진-2-일)-2-[4-(1,3,4-옥사다이아졸-2-일)페닐]페리딘-3-설폰아미드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; 세포독성 미세소관 저해제인 것으로 보이고 현재 전립선암을 치료하는데 사용되는 카바지탁셀(XRP-6258)로서 공지된 화학물질, 및 관련된 화합물; 전립선암의 치료용의 면역요법제로서 현재 개발 중에 있고 CTLA-4에 결합하여 이의 활성도를 차단하는 완전 인간 단클론성 항체인 MDX-010(이필리무맙)으로서 공지된 화학물질; 안티센스제로서 HSP27을 표적화하는 것으로 보이고 현재 전립선암의 치료를 위하여 개발 중에 있는 OGX 427로서 공지된 화학물질; 안티센스제로서 글루스테린을 표적화하는 것으로 보이고 현재 전립선암의 치료제로서 개발 중에 있는 OGX 011로서 공지된 화학물질; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고, 전립선암을 치료하는데 사용될 수 있는 피나스테라이드(프로스카(Proscar), 프로페시아(Propecia); N-(1,1-다이메틸에틸)-3-옥소-(5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-4-아자안드로스트-1-엔-17-카복스아마이드)로서 공지된 화학물질, 및 관련된 화합물; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료에 사용될 수 있는 두타스테라이드(아보다트(Avodart); 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -N-{2,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐}-3-옥소-4-아자안드로스트-1-엔-17-카복스아마이드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 분자; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료에 사용될 수 있는 투로스테라이드((4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bS,11aR)-1,4a,6a-트라이메틸-2-옥소-N-(프로판-2-일)-N-(프로판-2-일카바모일)헥사데카하이드로-1H-인데노[5,4-f]퀴놀린-7-카복스아마이드)로서 공지된 화학물질, 및 관련된 분자; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료에 사용될 수 있는 벡슬로스테라이드(LY-191,704; (4aS,10bR)-8-클로로-4-메틸-1,2,4a,5,6,10b-헥사하이드로벤조[f]퀴놀린-3-온)로서 공지된 화학물질, 및 관련된 화합물; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료를 위하여 사용될 수 있는 아이존스테라이드(LY-320,236; (4aR,10bR)-8-[(4-에틸-1,3-벤조티아졸-2-일)설파닐]-4,10b-다이메틸-1,4,4a,5,6,10b-헥사하이드로벤조[f]퀴놀린-3(2H)-온)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료를 위하여 사용될 수 있는 FCE 28260으로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물; 다이하이드로테스토스테론의 수준을 저감시키는 5-알파 환원효소 저해제인 것으로 보이고 전립선암의 치료를 위하여 사용될 수 있는 SKF105,111로서 공지된 화학물질, 및 관련된 화합물. AR-V7 저해제인 구충제(antihelminitic)인 것으로 보이고 전립선암의 치료를 위하여 사용될 수 있는 니클로사마이드(4.5-클로로-N-(2-클로로-4-나이트로페닐)-2-하이드록시벤즈아마이드)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물. LNCaP 및 VCaP 세포에서 안드로겐 수용체를 분해시키는 것으로 보이고 전립선암의 치료에 유용할 수 있는 ARV-330(아비나스사(Arvinas, Inc.))으로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물. 전장 AR의 DNA-결합 도메인을 표적화하는 것으로 보이고 전립선암의 치료에 유용할 수 있는 VPC-14449(4-(4-(4,5-브로모-1H-이미다졸-1-일)티아졸-2-일)몰폴린)로서 공지된 화학물질 및 관련된 화합물. AR 하향 조절 활성도를 갖는 AR 길항제인 것으로 보이고 전립선암의 치료에 유용할 수 있는 TAS3681로서 공지된 화학물질. AR 길항제인 것으로 나타나고 전립선암을 치료하는데 유용할 수 있는 신토카마이드(예컨대, N-[(2R,4S)-5,5,5-트라이클로로-1-[(2S)-2-[(2S)-3,3-다이클로로-2-메틸프로필]-3-메톡시-5-옥소-2H-페롤-1-일]-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]프로판아마이드로서도 공지된 신토카마이드 A).

[0309] 따라서, 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물은, 엔잘루타마이드, 갈레테론, 아비라테론, 바이칼루타마이드, 널루타마이드, 플루타마이드, 사이프로테론 아세테이트, 도세탁셀, 베바시주맙(아바스틴), OSU-HDAC42, 비탁신, 수니투밉, ZD-4054, 카바지탁셀 (XRP-6258), MDX-010(이필리무맙), OGX 427, OGX 011, 피나스테라이드, 두타스테라이드, 투로스테라이드, 벡슬로스테라이드, 아이존스테라이드, FCE 28260, SKF105,111, ODM-201, ODM-204, 라듐 233, 니클로사마이드, 아팔루타마이드, ARV-330, VPC-14449, TAS3681,

3E10-AR441bsAb, 신토카마이드 또는 이들의 관련된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 치료를 더 포함한다.

[0310] 몇몇 실시형태에 있어서, 불안정한 구조 및/또는 만족스럽지 않은 원자가를 초래하는, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함되지 않는다.

[0311] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 화학식 I 또는 화학식 II의 상기 화합물 중 어느 1종, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0312] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 유리 형태 또는 이의 염 형태일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 당업계에 공지된(Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1) 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성도를 갖는 염(모 화합물의 생물학적 유효성 및/또는 특성을 보유하고 생물학적으로 그리고/또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염)을 포함한다. 염을 형성 가능한 1개 이상의 작용기를 갖는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 형성될 수 있다. 1개 이상의 염기성 작용기를 함유하는 화합물은, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 산과 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성 가능할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 제한 없이, 아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스파르트산, 아스코르브산, 벤조산, 벤젠설폰산, 부티르산, 신남산, 시트르산, 캄페산, 캄페설폰산, 사이클로펜탄프로피온산, 다이에틸아세트산, 다이글루콘산, 도데실설폰산, 에탄설폰산, 폼산, 퓨마르산, 글루코헵탄산, 글루콘산, 글리세로인산, 글리콜산, 헤미설폰산, 헵탄산, 헥산산, 염산, 하이드로브로민산, 하이드로요오드산, 2-하이드록시에탄설폰산, 아이소니코틴산, 락트산, 말산, 말레산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 나프탈렌다이설폰산, p-톨루엔설폰산, 니코틴산, 질산, 옥살산, 파모산, 페틴산, 3-페닐프로피온산, 인산, 피크르산, 피멘산, 피발산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 석신산, 황산, 설팜산, 타르타르산, 티오사이안산 또는 운데칸산으로부터 유래될 수 있다. 1개 이상의 산성 작용기를 함유하는 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염기와 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성 가능할 수 있고, 그 예는 예를 들어, 제한 없이, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속에 기초한 무기염기, 또는 유기 염기, 예컨대, 1차 아민 화합물, 2차 아민 화합물, 3차 아민 화합물, 4차 아민 화합물, 치환된 아민, 천연 발생형 치환된 아민, 환식 아민, 또는 염기성 이온-교환 수지이다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 제한 없이, 암모늄, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 또는 알루미늄과 같은 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염, 암모니아, 벤자린, 메글루민, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 에틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 아이소프로필아민, 트라이프로필아민, 트라이부틸아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸랜다이아민, 글루코사민, 글루카민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 프로카인, N-에틸피페리딘, 테오브로민, 테트라메틸암모늄화합물, 테트라에틸암모늄 화합물, 피리딘, N,N-다이메틸아닐린, N-메틸피페리딘, 몰폴린, N-메틸몰폴린, N-에틸몰폴린, 다이사이클로헥실아민, 다이벤질아민, N,N-다이벤질페네틸아민, 1-에펜아민, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민 또는 폴리아민 수지로부터 유래될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 산성기와 염기성기를 둘 다 함유할 수 있고, 내부염 또는 양성이온의 형태일 수 있고, 예를 들어, 제한 없이, 베타인일 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 염은, 당업자에게 공지된 통상의 방법에 의해, 예를 들어, 제한 없이, 유리 형태를 유기산 또는 무기산 또는 염기와 반응시킴으로써, 또는 다른 염으로부터의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 제조될 수 있다. 당업자라면, 염의 제조가 화합물의 단리 및 정제 동안 인시추(*in situ*)에서 일어날 수 있거나, 또는 염의 제조가 단리되고 정제된 화합물을 개별적으로 반응시킴으로써 일어날 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0313] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태(예컨대, 유리 형태, 염, 다형체, 이성질체 형태)는, 용매 부가 형태, 예를 들어, 용매화물일 수 있다. 용매화물은 물리적 회합 화합물 또는 이의 염에 용매의 화학량론적 양 또는 비-화학량론적 양 중 한쪽을 함유한다. 용매는, 예를 들어, 제한 없이, 약제학적으로 허용 가능한 용매일 수 있다. 예를 들어, 수화물은, 용매가 물일 경우 형성되거나, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올일 경우 형성된다.

[0314] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태(예컨대, 유리 형태, 염, 용매화물, 이성질체 형태)는 결정질 및 비정질 형태, 예를 들어, 다형체, 유사다형체, 입체형태 다형체, 비

정질 형태 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 다형체는 화합물의 동일 원소 조성물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체는 통상 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기 특성, 안정성 및/또는 용해도를 지닌다. 당업자라면, 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도를 포함하는 각종 인자가 단일의 결정 형태를 우세하게 발생시킬 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0315] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태(예컨대, 유리 형태, 염, 용매화물, 다형체)는, 기하 이성질체, 비대칭 탄소에 기초한 광학 이성질체, 입체이성질체, 호변이성질체, 개별의 거울상이성질체, 개별적인 부분입체이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 혼합물 및 이들의 조합과 같은 이성질체를 포함하며, 편의상 예시된 화합물의 설명에 의해 제한되지 않는다.

### [0316] III. 방법

[0317] 본 발명의 화합물은 임의의 많은 방법에서의 용도를 발견하고 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 안드로겐 수용체(AR)를 조절하는 방법에서 유용하다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하기 위한, 화합물 I의 상기 화합물 중 어느 1종의 용도를 제공한다. 예를 들어 몇몇 실시형태에 있어서, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 포유류 세포에서 이루어진다. 안드로겐 수용체(AR)를 조절하는 것은 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 포유류 대상체)에서 그리고 기재된 병태 또는 질환 중 어느 하나를 치료하기 위하여 행해질 수 있다.

[0318] 또 다른 실시형태에 있어서, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증, 연령 관련 황반 변성, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 치료를 위한 것이다. 예를 들어 몇몇 실시형태에 있어서, 적응증은 전립선암이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 전립선암은 원발성/국소 전립선암, 국소 진행성 전립선암, 재발성 전립선암, 전이성 전립선암, 진행성 전립선암, 또는 전이성 거세-저항 전립선암(CRPC), 또는 호르몬-민감성 전립선암이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 전립선암은 안드로겐 의존성 전립선암이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 척수 및 연수 근위축증은 케네디병(Kennedy's disease)이다.

[0319] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 대상체에게 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 원발성/국소 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 국소 진행성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 거세-저항 전립선암(CRPC)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬-민감성 전립선암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0320] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 방법을 제공하되, 해당 방법은, (화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 및 추가의 치료제를 포함하는 조성물을 비롯하여) 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 II의 상기 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 화학식 I 또는 화학식 II, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 약제학적 조성물을, 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 포유동물)에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에

있어서, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 포유류 세포이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 포유동물에서 이루어진다. 일 실시형태에 있어서, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 인간에서 이루어진다.

[0321] 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 AR N-말단 도메인 활성도를 저해하는 것일 수 있다. 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 저해하는 것일 수 있다. 조절은 생체내에서 이루어질 수 있다. 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는 것은 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증(예컨대, 케네디병(케네디병)), 및 연령 관련 황반 변성으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 치료를 위한 것일 수 있다. 적응증은 전립선암일 수 있다. 전립선암은 거세-저항성 전립선암일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 전립선암은 원발성/국소 전립선암, 국소 진행성 전립선암, 재발성 전립선암, 전이성 전립선암, 진행성 전립선암, 또는 전이성 거세-저항 전립선암(CRPC), 또는 호르몬-민감성 전립선암이다. 전립선암은 CRPC일 수 있다.

[0322] 또 다른 실시형태에 따르면, 안드로겐 수용체(AR)를 조절하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 화학식 I 또는 화학식 II, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0323] 대안적으로, 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 II, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 화학식 I 또는 화학식 II, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 안드로겐 수용체 활성도를 조절하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 투여는 포유동물에게 행해질 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 투여는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증(예컨대, 케네디병), 연령 관련 황반 변성, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 치료를 위하여 유효량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 행해질 수 있다.

[0324] 위에서 주지된 바와 같이, 현재 개시된 화합물은 전립선의 영상화를 비롯하여 많은 의료 영상화 적용분야에서 유용성을 발견할 수 있다. 현재 이용 가능한 많은 조영제는 방광에서 축적되는 경향이 있어, 전립선에 대해서 구체적으로 영상화 툴로서 이의 유효성을 감소시킨다. 이론에 의해 얹매이길 원치 않지만, 본 출원인은 개시된 화합물이 방광보다 오히려 전립선에서 축적되어 전립선을 보이게 할 수 있는 그의 능력으로 인해 전립선의 영상화에 예기치 않게 효과적인 것으로 여기고 있다. 따라서, 화합물은, 예를 들어, 양성 전립선 질환을 영상화하기 위하여, 전립선을 영상화하는 방법에서 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 전립선의 종양과 같은 암성 전립선 질환을 영상화하는 방법에 사용될 수 있다.

[0325] 안드로겐 절제 요법은 전립선암 종양 부담의 일시적 저감을 유발하지만, 악성은 거세 저항성 전립선암(CRPC)을 형성하도록 고환의 안드로겐의 부재에서 재차 성장하기 시작할 것이다. 안드로겐 절제 요법 후의 혈청 전립선-특이적 항원(PSA)의 역가 상승은 생화학적 실패, CRPC의 출현, 및 안드로겐 수용체(AR) 전사 프로그램의 재개를 나타낸다. 많은 환자는 생화학적 실패 2년 이내에 CRPC로 사망한다.

[0326] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 AR(LBD를 결여하는 전장 및 절단된 AR 둘 다)을 발현하는 종양의 존재를 확인하고, 이어서 방사선요법에 의해 종양을 치료한다. 다른 실시형태에 있어서, 영상화 방법은 종양이 AR종을 발현하는지를 결정하기 위한 정보를 제공한다.

[0327] AR은 전사 인자이며 전립선암 요법에 대한 검증된 표적이다. 현재의 요법은 안드로겐 절제 및 항안드로겐의 투여를 포함한다. 대부분의 CRPC는 AR-의존성인 것으로 의심된다. AR은 C-말단 리간드-결합 도메인(LBD), DNA-결합 도메인(DBD), 및 아미노-말단 도메인(NTD)을 포함하는 뚜렷한 기능적 도메인들을 갖는다. AR NTD는 AR에 대해서 대부분의 전사 활성도를 기여하는 활성화 기능-1(AF-1)을 함유한다. 최근에, LBD를 결여하는 AR의 스플라이는 변이체는 전립선암 세포주(VCaP, LNCaP95 및 22Rv1)에서, 그리고 CRPC 조직에서 보고되었다. 오늘날까지 20종 초과의 AR의 스플라이는 변이체가 검출되었다. 스플라이는 변이체 V7 및 V567은, 불량한 생존율 및 CRPC에 대해서 상관된 발현 수준과 임상적으로 관련이 있다. AR V567은, 오로지 20%의 전이로 발현된다. 아비라테론 내성은 AR 스플라이는 변이체의 발현과 연관된다. 엔잘루타마이드는 또한 구성적으로 활성인 AR 스플라이는 변이체의 발현 수준을 증가시킨다. 이러한 스플라이는 변이체는 LBD를 결여하고, 이에 따라서, 항안드로겐 또는 안드로겐 절제 요법과 같은 AR LBD를 표적화하는 현재의 요법에 의해 저해되지 않을 것이다. 진행성 전립선암을

지니는 단일의 환자는 신체 및 골격을 통해서 많은 병변을 지닐 수 있고, 각 종양은 AR의 발현 수준을 달리할 수 있다.

[0328]

AR 종을 결정하기 위하여 환자에서 전이성 종양의 생검은 다수의 전이를 지닐 수 있는 환자에서 샘플 종양에 대해서 광범위하게 접근 가능하지도 않고 실현 가능하지도 않다. 따라서, AR LBD를 표적화하는 호르몬 요법에 반응하지 않을 환자를 동정하거나, 또는 잠재적으로 공격적인 질환 및 불량한 예후를 가진 환자를 동정하거나, LBD와 상호작용하는 조영제를 이용해서 검출될 수 없는 AR 스플라이스 변이체, 또는 기타 AR종의 발현 정도 및 수준에 기초하여 종양의 문자 분류에 대해서 모든 AR종의 발현을 검출하기 위한 접근법을 개발하는 것이 중요하다. 따라서, 본 발명의 소정의 실시형태는 요법에 대한 반응을 모니터링하고 내성 기전에서 AR의 역할에 대한 통찰력을 제공하는데 사용될 수 있는 AR NTD-표적화된 문자 영상화 프로브(예컨대, 화학식 I의 화합물)를 제공한다.

[0329]

전립선암에서 AR을 영상화하는 하나의 현재의 접근법은 AR LBD에 결합하는  $16\beta-[^{18}\text{F}]\text{-플루오로-5\alpha\,다이하이드로테스토스테론}$ ( $^{18}\text{F}$ -FDHT)을 사용하는 양전자 방출 단층촬영(PET)을 이용한다. 불행하게도, 이 조영제는 LBD가 결여된 스플라이스 변이체를 검출할 수 없다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 전장 AR를 검출하기 위해  $^{18}\text{F}$ -FDHT 그리고 전장 AR 및 변이체 AR 둘 다의 합이 될 AR NTD를 특이적으로 검출하기 위해 감마 방사선 방출 프로브를 이용하는 순차적 영상화를 이용한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 전장 AR만을 검출하기 위해 2개의 상이한 PET 조영제를, 그리고 전장 AR 및 변이체 AR 둘 다의 합이 될 AR NTD를 특이적으로 검출하기 위해 또 다른 것을 이용하는 순차적 영상화를 사용한다. 종합하면, 이러한 데이터는 변이체 AR을 발현하는 종양을 갖는 환자(변이체의 NTD + NTD 동위원소를 사용하여 검출된 전장 AR -  $^{18}\text{F}$ -FDHT를 사용하여 검출된 전장 AR)를 나타낸다. 순차적 영상화를 사용함으로써, 본 발명의 방사성 표지 화합물(즉, 화학식 I의 화합물)과  $^{18}\text{F}$ -FDHT 사이에서의 부조화된(discordant) 분포 또는 부조화된 수준의 흡수는 LBD가 결여된 스플라이스 변이체의 과발현이 존재함을 나타낸다.

[0330]

위에서 기재된 바와 같이, 방사성  $^{18}\text{F}$  표지된 화합물은 전립선암에서 AR을 영상화할 뿐만 아니라 각종 장기 및 각종 종양을 영상화하기 위한 조영제로서의 용도를 확인하였다. 마찬가지로, 방사성  $^{123}\text{I}$  표지된 화합물은 조영제로서 사용하기 위하여 공지되어 있었다. 일 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 적어도 하나의  $^{123}\text{I}$ 를 포함한다.

[0331]

일 실시형태에 있어서, 본 발명은, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여함으로써 암을 영상화하는 방법에 관한 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을, 대상체에게 투여함으로써 암을 영상화하는 방법에 관한 것이다.

[0332]

몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 화학식 I 또는 화학식 II, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하고 SPECT 또는 PET의 사용에 의해 암의 존재 유무를 검출함으로써 암을 영상화하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여함으로써 암을 영상화하는 방법, 그리고 종양의 존재 유무를 확인하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 대상체에게 투여함으로써 암을 영상화하는 방법, 그리고 종양의 위치를 확인하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 투여함으로써 암을 영상화하는 방법, 그리고 전립선암의 존재를 확인하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 전립선암은 안드로겐-의존성 전립선암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 포유동물, 예컨대, 인간이다.

[0333]

몇몇 다른 실시형태에 있어서, 상기 방법은 AR LBD와 상호작용하는 조영제에 의해서 검출될 수 없는 AR 스플라이스 변이체 또는 기타 AR종(즉, 돌연변이, 절단)의 존재를 검출하는데 유용하다. 특정 이론에 의해 얹매이길 원치 않지만, 본 발명의 화합물은 AR N-말단 도메인(NTD)에 결합하므로, AR LBD를 결여하는 돌연변이체 또는 변

이체도 본 발명의 화합물을 이용하여 영상화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 LBD를 결여하거나 또는 LBD 돌연변이를 갖지만 AR NTD를 포함하는 돌연변이체 및 변이체를 비롯하여 AR 종을 검출하는데 유용할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 방법은, 리간드-결합 도메인을 결여하는 AR 스플라이스 변이체의 존재 또는 과발현을 검출한다. 예를 들어, 상기 방법은  $^{18}\text{F}$ -FDHT 및 본 발명의 화합물을 이용한 순차적 영상화를 포함할 수 있고,  $^{18}\text{F}$ -FDHT와 본 발명의 화합물 간의 흡수의 부조화된 분포 또는 부조화된 수준은 리간드-결합 도메인을 결여하는 스플라이스 변이체의 존재 또는 과발현을 나타낸다.

[0334] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 요법에 대한 환자의 반응을 모니터링하기 위하여 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영법에서 사용된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 방법은 AR NTD를 검출하기 위하여 본 발명의 화합물의 사용을 포함한다.

[0335] 추가의 실시형태에 따르면, 암을 영상화하는 방법은 본 명세서의 어디엔가에서 기재된 바와 같은 화합물을 투여함으로써 이루어진다. 일 실시형태에 있어서, 암을 영상화하는 방법은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 투여함으로써 이루어지며, 여기서 상기 화합물은 적어도 하나의  $^{123}\text{I}$ 를 포함한다.

[0336] 투여 및 영상화는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 양성 전립선 비대증, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증 (예컨대, 케네디병), 및 연령-관련 황반 변성으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 진단을 필요로 하는 포유동물에게 행해질 수 있다. 영상화는 AR NTD를 함유하는 AR 스플라이스 변이체, 돌연변이체 또는 기타 AR종을 영상화하기 위한 것일 수 있다.

[0337] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 양성 전립선 비대증, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증 및 연령-관련 황반 변성으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 영상화 및 진단을 위하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 위에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 허용 가능한 염은 (예를 들어, 전립선 종양의 진단 및/ 또는 위치추적을 위하여) 영상화를 필요로 하는 대상체에서 전립선을 영상화하기 위한, 예를 들어, 양성 전립성 병태를 영상화하기 위한 또는 전립선암을 영상화하기 위한 약제 또는 조성물의 제조에서 사용될 수 있다.

[0338] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명에 따르면, 안드로겐 수용체(AR) 활성도를 조절하는데 유용한 또는 영상화하는데 유용한 약제학적 조성물은 이러한 화합물의 염, 바람직하게는 약제학적으로 또는 약리학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 약제학적 제제는 전형적으로 제제의 투여 모드를 위하여 허용 가능한 1종 이상의 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 것이거나, 또는 정맥내, 흡입, 국소 투여, 세척, 또는 선택된 치료에 적합한 기타 모드에 의할 것이다. 적합한 담체, 부형제 또는 희석제는 이러한 투여 모드에서 사용하기 위하여 당업계에 공지된 것들이다.

[0339] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 영상화 방법은 전립선암을 영상화하는 것에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 전립선암은 원발성/국소 전립선암, 국소 진행성 전립선암, 재발성 전립선암, 전이성 전립선암, 진행성 전립선암, 또는 전이성 거세-저항 전립선암(CRPC) 및 호르몬-민감성 전립선암이다. 몇몇 실시형태에 있어서 전립선암은 CRPC이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 영상화는 양성 전립선 병태, 예컨대, 양성 전립선 비대증을 영상화하기 위한 것이다. 본 명세서에 기재된 적응증 중 어느 하나를 영상화 및/또는 치료하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 조성물, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 조성물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 영상화에 적합한 약제학적 조성물은 정맥내 투여된다.

[0340] 적합한 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 수단과 숙련된 전문가에 의해 결정된 이의 투여 모드 및 용량에 의해서 제형화될 수 있다. 비경구 투여를 위하여, 화합물은, 비타민 K를 위하여 사용되는 것들과 같은 비수용성 화합물의 투여를 위하여 사용되는 멀균수 또는 식염수 또는 약제학적으로 허용 가능한 비히클에 용해될 수 있다. 장용 투여를 위하여, 화합물은 액체 형태로 용해되거나 정제, 캡슐로 투여될 수 있다. 정제 또는 캡슐은, 서방출을 위하여 제형으로 또는 장용 코팅될 수 있다. 화합물이 방출되도록 캡슐화된 중합체성 또는 단백질 미세입자, 또는 화합물을 투여하기 위하여 국소 또는 국부로 사용될 수 있는 연고, 페이스트, 젤, 하이드로겔 또는 용액을 비롯하여 많은 적합한 제형이 공지되어 있다. 서방출 패취 또는 임플란트가 연장된 시간 기간에 걸쳐

서 방출을 제공하도록 이용될 수 있다. 당업자에게 공지된 많은 수법이 문헌[*Remington: the Science & Practice of Pharmacy* by Alfonso Gennaro, 20<sup>th</sup> ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000)]에 기재되어 있다. 비경구 투여를 위한 제형은, 예를 들어, 부형제, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 기원의 오일, 또는 수소화된 나프탈렌을 함유할 수 있다. 생체적합성, 생분해성 락타이드 중합체, 락타이드/글리콜라이드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 화합물의 방출을 제어하기 위하여 사용될 수 있다. 조절 화합물을 위한 기타 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프, 이식 가능한 주입 시스템 및 리포솜을 포함한다. 흡입을 위한 제형은 부형제, 예를 들어, 락토스를 함유할 수 있거나, 또는 예를 들어, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터, 글리콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액일 수 있거나, 또는 점비액의 형태로 또는 겔로서 투여를 위한 유성 용액일 수 있다.

[0341]

다른 양상에 있어서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 및 추가의 치료제 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증 또는 연령 관련 황반 변성을 치료하기 위한 것이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 추가의 치료제는 엔잘루타마이드, 갈레테론, ODN-201 아비라테론, 바이칼루타마이드, 널루타마이드, 플루타마이드, 사이프로테론 아세테이트, 도세탁센, 베마시주맙 (아바스틴), OSU-HDAC42, 비탁신, 수니투닙, ZD-4054, 카바지탁센 (XRP-6258), MDX-010 (이필리무맙), OGX 427, OGX 011, 피나스테라이드, 두타스테라이드, 투로스테라이드, 베슬로스테라이드, 아이존스테라이드, FCE 28260, SKF105,111, ODM-201 ODM-204, 니클로사마이드, 아팔루타마이드, ARV-330, VPC-14449, TAS3681, 3E10-AR441bsAb, 신토카마이드, 또는 이들의 관련된 화합물이다.

[0342]

본 명세서에 기재된 화합물은 또한 검정에서 그리고 연구 목적을 위하여 사용될 수 있다. 사용되는 정의는 연구 목적을 위하여 사용되는 다이하이드로테스토스테론(DHT) 또는 합성 안드로겐(R1881)과 같은 안드로겐에 의한 안드로겐 수용체(AR)의 리간드 의존성 활성화를 포함한다. 안드로겐 수용체(AR)의 리간드-독립적 활성화는, 예를 들어, cAMP 의존성 단백질 키나제(PKA) 경로 또는 the 인터류킨-6 (IL6)/STAT3 경로의 시뮬레이션에 의한, 안드로겐(리간드)의 부재 하의 전장 안드로겐 수용체(AR)의 전사 촉진을 지칭한다. 이러한 화합물은 리간드-결합 도메인을 결여하는 안드로겐 수용체(AR)의 구성적으로 활성인 스플라이스 변이체뿐만 아니라, 안드로겐 수용체(AR)의 리간드-의존성 활성화와 리간드-독립적 활성화 둘 다에 공통인 기전을 차단해야 한다. 이것은 열충격 단백질의 해리, 필수 번역후 변형(예컨대, 아세틸화 인산화), 핵 전좌, 단백질-단백질 상호작용, 전사 복합체의 형성, 보조억제인자의 방출 및/또는 분해 증가를 비롯한 안드로겐 수용체(AR)의 활성화 중 임의의 단계를 포함할 수 있었다. 전립선암 이외의 많은 장애는 안드로겐 촉(예컨대, 여드름, 다모증, 탈모, 양성 전립선 비대증)을 포함하고, 이러한 기전을 간섭하는 화합물을 이러한 형태를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0343]

본 발명에 따른 또는 본 발명에서 사용하기 위한 화합물 또는 약제학적 조성물은 임플란트, 이식물, 보철, 스텐트 등과 같은 의료 디바이스 또는 기기에 의해서 투여될 수 있다. 또한, 이러한 화합물 또는 조성물을 함유하고 방출하도록 의도된 임플란트가 고안될 수 있다. 일례는 소정 시간 기간에 걸쳐서 화합물을 방출하도록 적합화된 중합체 재료로 만들어진 임플란트일 것이다.

[0344]

투약량 값은 정확한 영상화 프로토콜에 따라 다양할 수 있음에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체를 위하여, 특정 투약 요법이 개별의 필요성 및 조성물의 투여를 감독하거나 투여하는 사람의 전문적 판단에 따라서 시간 경과에 따라서 조절될 수 있다. 본 명세서에서 제시된 투약 범위는 단지 예시적일 뿐 의료 전문가에 의해 선택될 수 있는 투약량 범위를 제한하는 것은 아니다. 조성물 중 활성 화합물(들)의 양은 대상체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 인자에 따라서 달라질 수 있다. 투약량 요법은 최적의 영상화 결과를 제공하기 위하여 조절될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스(single bolus)가 투여될 수 있거나, 수회 분할된 용량이 시간 경과에 따라서 투여될 수 있거나, 또는 용량은 영상화 결과에 의해 나타난 바와 같이 비율적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투약량의 균일성을 위하여 투약 단위 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리할 수 있다.

[0345]

일반적으로, 본 발명의 화합물은 실질적인 독성을 초래하는 일 없이 사용되어야 한다. 본 발명의 화합물의 독성은, 예를 들어, 세포 배양액 또는 실험 동물에서 시험하고 치료적 지수, 즉, LD50(모집단의 50%에 치명적인 용량)과 LD100(모집단의 100%에 치명적인 용량) 간의 비를 결정함으로써 표준 수법을 이용해서 결정될 수 있다. 예컨대, 중증의 질환 병태와 같은 몇몇 상황에서, 실질적인 과잉량의 조성물이 치료 효과를 위하여 투여될 수 있다. 본 발명의 몇몇 화합물은 몇몇 농도에서 독성일 수 있다. 적정 연구는 독성 농도와 비독성 농도를 결정하

기 위하여 사용될 수 있다. 독성은, 세포가 기능적 AR을 발현하지 않으므로 가능한 음성 대조군으로서 PC3 또는 DU145 세포를 사용하여 세포주에 대한 특정 화합물 또는 조성물의 특이성을 조사함으로써 평가될 수 있다. 동물 연구는 화합물이 기타 조직에 대한 임의의 효과를 지닌다면 적응증을 제공하는데 사용될 수 있다. AR을 표적화 하는 전신 요법은, 거세, 항안드로겐 및 안드로겐 무감각 증상이 치명적이 아니므로 다른 조직에 주된 문제를 초래하지 않을 공산이 있을 것이다.

[0346] 본 발명에서 사용하기 위한 화합물은 천연 발생형 화합물로부터 공지된 방법론을 이용해서 변형되거나 의학적 소스로부터 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 제조 또는 합성하는 방법은 공지된 화학 합성 원리를 참조하여 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 문헌[Auzou *et al* 1974 *European Journal of Medicinal Chemistry* 9(5), 548-554]은 위에서 제시된 바와 같이 구조 (I)의 화합물 중 어느 1종의 화합물을 제조하는데 고려될 수 있고 적절하게 조정될 수 있는 적합한 합성 절차를 기술한다. 도움을 줄 수 있는 기타 문헌은 하기를 포함한다: [Debasish Das, Jyh-Fu Lee and Soofin Cheng "Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis" *Chemical Communications*, (2001) 2178-2179; 미국 특허 제2571217호 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.) "Halohydrin ethers of phenols." (1951); 및 Rokicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W. "Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates." *Journal fuer Praktische Chemie* (Leipzig) (1985) 327, 718-722].

[0347] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태가, 예를 들어, 제한 없이, 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 침샘암종, 탈모, 여드름, 다모증, 난소 낭포, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 연수 근위축증 및 연령 관련 황반 변성으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증을 위한 다른 치료 방법과 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 모든 상이한 형태는, 수술, 방사선(브라키테라피(brachytherapy) 또는 외부빔) 또는 기타 요법(예컨대, HIFU)과 함께 그리고 화학요법, 안드로겐 절제, 항안드로겐 또는 임의의 다른 치료적 접근법과 병용하여 수술전 보조요법(전), 보조 요법(동안) 및/또는 애주변트 요법(후)으로서 사용될 수 있다.

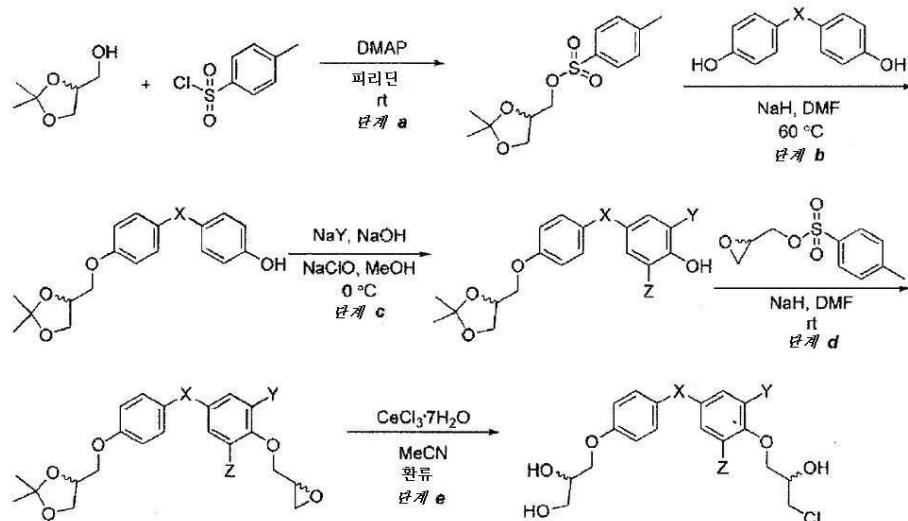
[0348] 전립선을 영상화하기 위한 예시적인 실시형태에 있어서, 용액 중 개시된 화합물의 용량(전형적으로 5 내지 10 밀리큐리 또는 200 내지 400 MBq)은, 전형적으로 환자의 정맥 내로 흐르는 생리식염수 점적 내로 신속하게 주사된다. 이어서, 환자는 20분 내지 최대 1시간 활영할 수 있는 일련의 1개 이상의 스캔 동안 SPECT에 배치된다(종종 신체 길이의 단지 1/4이 한번에 영상화될 수 있다). SPECT 스캐닝을 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0349] 본 명세서에 기재된 화합물은, 오판(orphan) 및 핵 수용체(안드로겐 수용체(AR)와 같은 스테로이드 수용체를 포함)의 기전을 연구하기 위하여 생체내 또는 시험관내 연구 용도(즉, 비임상용)를 위하여 사용될 수 있다. 또한, 이를 화합물은 재조합 단백질, 배양액 내에 유지된 세포 및/또는 동물 모델을 이용해서 오판 및 핵 수용체의 활성화 및/또는 신호 전달 경로를 연구하기 위하여 생체내 또는 시험관내 연구를 위하여 개별적으로 또는 키트의 일부로서 사용될 수 있다.

[0350] 예를 들어, 본 발명의 예시적인 화합물은 이하의 일반 반응식 I을 참고하여 제조될 수 있다:

[0351]

일반 반응식 I



[0352]

[0353]

일반 반응식 I이 라세미 합성을 묘사하고 있지만, 당업자라면 상이한 입체이성질체 및 부분입체이성질체가, 상이한 입체 화학을 가진 출발 물질, 예컨대, 입체특이적 (2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메탄올 및/또는 입체특이적 옥시란-2-일 메틸 4-메틸벤젠설페이트를 이용함으로써 합성될 수 있다는 것을 인식할 것임에 유의해야 한다.

[0354]

일반 반응식 I을 참조하면, (2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메탄올은 단계 a에 나타낸 바와 같이 염기성 조건 하에 토실화된다. 단계 b에서, 토실기(*p*-톨루엔설포네이트)는 염기성 조건 하에 대체된다(X는  $-S(O)n-$ (여기서  $n = 0, 1,$  또는  $2$ ), 또는 2가의 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬일 수 있다). 선택적으로, 단계 c에서, 비스페놀 유도체는 페닐 고리 상에서 할로겐화된다(예컨대, Y 및 Z는 Cl 또는 Br일 수 있다). 단계 d에서, 미반응 페놀 부분은 다른 제거 반응을 거쳐서 한쪽에 에폭사이드를 그리고 다른 쪽에 보호된 다이올을 갖는 비스페놀 유도체를 제공한다. 단계 e에서, 에폭사이드는  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ 를 사용해서 개방되고, 다이올은 인시추로 탈보호된다.

[0355]

당업자라면 상기 일반적인 합성 반응식 I을 참조하여 논의된 단계의 순서 및 시약에 대해 변형이 가능함을 인지할 것이다.

[0356]

또한, 보호기 전략은 본 명세서에 개시된 화합물의 제조를 위하여 이용될 수 있다. 이러한 전략은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예시적인 보호기 및 관련된 전략은 문헌[Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-InterScience; 4 edition (October 30, 2006)](이것은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 원용됨)에 개시되어 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 보호기는 다른 화학적 변형을 수행하면서 알코올 모이어티를 마스킹하는데 사용된다. 보호기의 제거 후에, 유리 하이드록실이 얻어진다. 그러한 보호기 및 전략은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0357]

본 발명의 각종 대안적인 실시형태 및 실시예가 본 명세서에 기재되어 있다. 이를 실시형태 및 실시예는 예시적이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이하의 실시예는 제한이 아니라 예시의 목적으로 제공된다.

[0358]

### 실시예

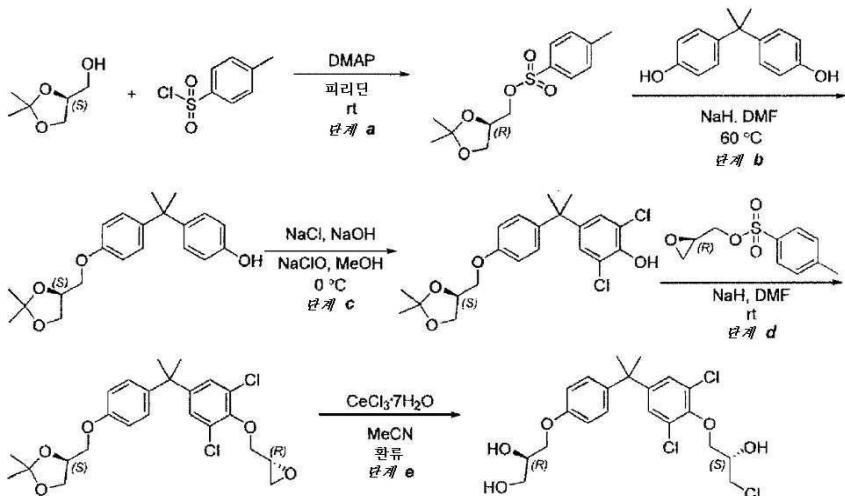
[0359]

모든 비-수성 반응은 화염-건조시킨(flame-dried) 등근바닥 플라스크에서 수행하였다. 플라스크에 고무 격막을 끼워맞춤하고, 달리 특정되지 않는 한, 반응은 양압의 아르곤 하에서 수행하였다. 공기- 및 수분-민감성 액체를 전달하기 위하여 스테인레스강 주사기를 사용하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피는 230 내지 400 메쉬 실리카겔을 이용해서 스틸(Stil11) 등에 의해 기재된 바와 같이 수행하였다(Stil11, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923). 박층 크로마토그래피는, 형광 지시약(254nm)으로 험침시킨 0.25mm의 230 내지 400 메쉬 실리카겔로 사전코팅시킨 알루미늄 판을 사용하여 수행하였다. 박층 크로마토그래피 판은 자외선 광 및 "제바흐"(Seebach) 염색 용액(700ml의 물, 10.5g 황산세륨(IV) 사수화물, 15.0g의 몰리브데이토 인산, 17.5g의 황산)에 노출시킨 다음, 히팅건(heating gun)(대략 250°C)을 사용하여 가열(대략 1분)시킴으로써 가시

화시켰다. 유기 용액은 25 내지 40°C에서 감압(15 내지 30 torr, 하우스 진공)에서 뷔키(**Büchi**) R-114 회전식 증발기 상에서 농축시켰다.

[0360] 상업적 시약 및 용매는 입수한 대로 사용하였다. 추출 및 크로마토그래피를 위해 사용된 모든 용매는 HPLC 등급 이었다. 정상 Si 젤 셱 팩스(Sep paks)<sup>(상품명)</sup>를 워터스사(Waters, Inc.)로부터 구입하였다. 박층 크로마토그래피판은 키젤겔(Kieselgel) 60F<sub>254</sub>였다. 모든 합성 시약은 시그마 알드리치사(Sigma Aldrich) 및 피셔 사이언티픽 캐나다사(Fisher Scientific Canada)로부터 구입하였다.

[0361] 실시예 1: (R)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로파트)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 1a)의 합성



[0362]

[0363] 단계 a 및 b: (S)-4-(2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페놀의 합성

[0364]

표제의 화합물은 이전에 보고된 바와 같이 합성하였다. WO 2014/179867 참고.

[0365]

단계 c: (S)-2,6-다이클로로-4-(2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페놀

[0366]

MeOH(12mL) 중 (S)-4-(2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페놀(500mg, 1.46 mmol, 1.0 당량)의 용액에 NaCl(256mg, 4.38 mmol, 3.0 당량) 및 NaOH(87.6mg, 2.19 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 수성 차아염소산나트륨(6035mg, H<sub>2</sub>O 중 5.4%, 4.38 mmol, 3.0 당량)을 이어서 0°C에서 2분에 걸쳐서 적가하였다. 2시간 후에, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30mL)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 30mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 구배 플래시 Si 젤 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 중 10% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(454mg, 75.6%)을 점착성 오일로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ (ppm) = 9.92 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ (ppm) = 156.33, 146.75, 143.77, 141.55, 127.47, 126.58, 121.78, 114.03, 108.79, 73.69, 68.60, 65.78, 41.36, 30.23, 26.59, 25.37.

[0367]

단계 d: (S)-4-((4-(2-(3,5-다이클로로-4-((R)-옥시란-2-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페녹시)메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란

[0368]

수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 63.6mg, 1.59 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 무수 DMF(8mL) 중 (S)-2,6-다이클로로-4-(2-(4-((2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페놀(434mg, 1.06 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 이 내용물을 아르곤 분위기 하에 10분 동안 교반하였다. 무수 DMF(4mL) 중 (2R)-(-)-글리시딜 토실레이트(363mg, 1.59 mmol, 1.5 당량)의 용액을 주사기를 통해서 첨가하고, 이 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 반응시켰다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화 용액(1mL)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 30mL)로 세척하고, 무수 황산마

그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 구배 플래시 Si 겔 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 중 10% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(476mg, 96.1%)을 점착성 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 7.20 (s, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 156.46, 149.15, 148.21, 141.01, 127.77, 127.54, 127.24, 114.10, 108.80, 75.01, 73.68, 68.61, 65.77, 49.88, 43.42, 41.80, 30.08, 26.59, 25.37.

[0369]

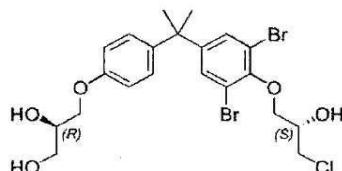
단계 e: (*R*)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 **1a**)의 합성

[0370]

MeCN (12mℓ) 중 (*S*)-4-((4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*R*)-옥시란-2-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페녹시)메틸)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란 (560mg, 1.2 mmol, 1.0 당량)의 용액에  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1118mg, 3.0 mmol, 2.5 당량)를 첨가하고, 이 혼합물을 가열하여 16시간 동안 환류시켰다. 얻어진 백색 페이스트를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 투명한 상청액을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(512mg, 92%)을 점착성 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.15-7.12 (m, 4H), 6.86 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.86 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 10.8 Hz, 2H), 3.78 (dd,  $J$  = 6.6 Hz, 12.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156.76, 149.30, 148.26, 141.84, 128.52, 127.87, 127.67, 114.35, 73.69, 70.48, 69.26, 63.78, 45.55, 42.34, 30.79;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 485.1, 확인치 485.4.

[0371]

실시예 2: (*R*)-3-(4-(2-(3,5-다이브로모-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 **3a**)의 합성

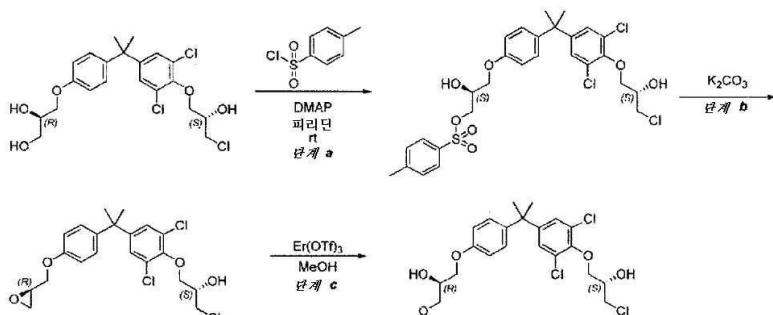


[0372]

화합물 **3a**는 단계 c에서의  $\text{NaCl}$  대신에  $\text{NaBr}$ 을 사용함으로써 실시예 1에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 7.39 (s, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 2.0 Hz, 34.4 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.57-5.54 (m, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 3H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 1.60 (s, 6H). 합성된 바와 같은 화합물 **3a**의  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼은 도 1에 도시되어 있다.

[0374]

실시예 3: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*R*)-2-하이드록시-3-메톡시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 **5a**)의 합성



[0375]

단계 a: (*S*)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이

## 드록시프로필 4-메틸벤젠설페이트의 합성

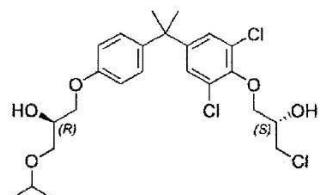
[0377] 표제의 화합물은 실시예 1에서의 단계 a를 참조한 프로토콜과 같은 통상 공지된 프로토콜에 따라서 염기성 조건 하에서 화합물 1a의 토실화에 의해 합성하였다.

[0378] 단계 b: (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-옥시란-2-일)메톡시)페닐)프로판-2-올의 합성. 표제의 화합물은 염기성 조건 하에 당업계에 통상 고지된 에폭시화 반응을 통해서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.13-7.10 (m, 4H), 6.86 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.24-4.12 (m, 4H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J$  = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J$  = 2.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H).

[0379] 단계 c: (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 5a)의 합성

[0380] 무수 메탄올(2mL) 중 (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-옥시란-2-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(15mg, 0.034 mmol, 1.0 당량)의 용액에 에르븀(III) 트라이플루오로메탄설포네이트(2.1mg, 0.0034 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화 용액(0.5mL)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10mL)로 추출하였다. 유기 층을 탈이온수(2 x 10mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상에서의 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 중 30% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 화합물 5a(12.5mg, 77.1%)를 무색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.14-7.10 (m, 4H), 6.87 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.87 (dd,  $J$  = 6.0 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J$  = 4.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 6.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.64 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156.37, 148.81, 147.69, 141.04, 127.95, 127.25, 127.05, 113.81, 73.13, 73.00, 69.93, 68.58, 68.44, 58.88, 45.00, 41.78, 30.25.

[0381] 실시예 4: (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((R)-2-하이드록시-3-아이소프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 7a)의 합성



[0382]

[0383] 화합물 7a는 단계 c에서 메탄올 대신에 아이소프로판올을 사용함으로써 실시예 2에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.13-7.10 (m, 4H), 6.86 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.85 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J$  = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.18 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H).

[0384] 실시예 5: (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((S)-3-플루오로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 8a)의 합성



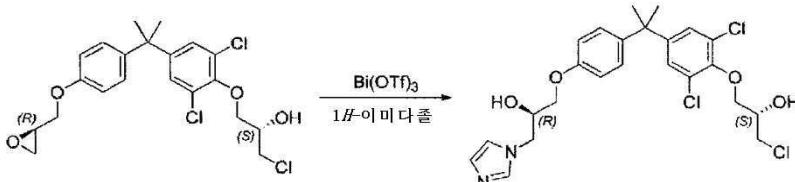
[0385]

[0386] 다이클로로메탄 중 화합물 1a(1 당량; 실시예 1에 따라 합성됨)의 용액에 트라이에틸아민 트라이하이드로플루오라이드(2 당량) 및 XtalFluor-M(2 당량)을 연속해서 첨가하였다. 3시간 후에, 이 반응 혼합물을 실온에서 5% 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 15분 동안 교반하고, 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄으로 2회 추

출하였다. 유기상을 합하여 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 증발시키고, 얻어진 조질의 재료를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 화합물 **8a**를 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.16–7.14 (m, 4H), 6.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.69–4.56 (m, 2H), 4.30–4.22 (m, 2H), 4.22–4.16 (m, 2H), 4.10–4.09 (m, 2H), 3.87 (dd,  $J$  = 6.0 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H).

[0387]

실시예 6: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*R*)-2-하이드록시-3-(1*H*-아미다졸-1-일)프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 **9a**)의 합성



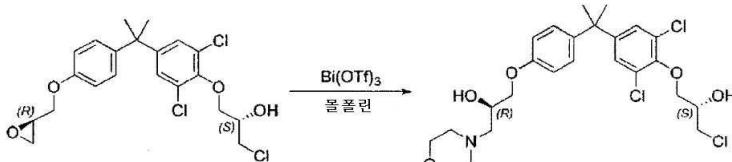
[0388]

[0389]

무수 MeCN(2mL) 중 (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*R*)-옥시란-2-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(12.6mg, 0.028 mmol, 1.0 당량)의 용액에 비스무트(III) 트라이플루오로메탄설포네이트(1.8mg, 0.0028 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화 용액(0.5mL)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10mL)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 10mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 **9a**(8.7mg, 60.4%)를 무색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.56 (s, 1H), 7.16–7.14 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.29–4.23 (m, 3H), 4.22–4.13 (m, 3H), 3.98–3.92 (m, 2H), 3.87 (dd,  $J$  = 6.0 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H).

[0390]

실시예 7: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*R*)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 **11a**)의 합성



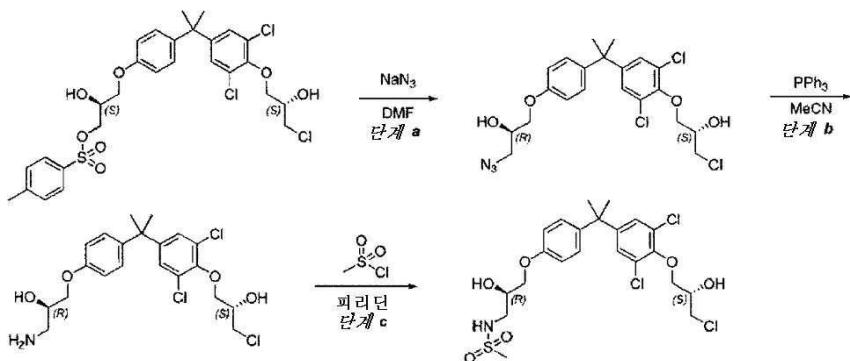
[0391]

[0392]

화합물 **11a**는  $1\text{H}$ -아미다졸 대신에 몰폴린을 사용함으로써 실시예 6에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.16–7.11 (m, 4H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.27–4.13 (m, 4H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.90–3.77 (m, 6H), 2.84–2.80 (m, 2H), 2.73–2.72 (m, 2H), 2.71–2.67 (m, 2H), 1.65 (s, 6H);  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 532.1, 확인치 534.6.

[0393]

실시예 8: (*R*)-1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 **12a**) 및 *N*-(*R*)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설폰아마이드(화합물 **13a**)의 합성



[0394]

[0395] 단계 a: (*R*)-1-아자이이도-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올의 합성

[0396] 무수 DMF(3mℓ) 중 (*S*)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필 4-메틸벤젠설페이트 (90mg, 0.146 mmol, 1.0 당량)의 용액에 아자이드화나트륨(9.5mg, 0.146 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 이 혼합물을 60 내지 70°C로 16시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화 용액(10mℓ)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 30mℓ)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 Si 겔 상에서의 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 20% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(57.4mg, 80.1%)을 무색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.15-7.13 (m, 4H), 6.86 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 3H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.86 (dd,  $J$  = 5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.78 (s, 1H) 1.64 (s, 6H).

[0397] 단계 b: (*R*)-1-아미노-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 12a)의 합성

[0398] MeCN(6mℓ) 중 (*R*)-1-아자이이도-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(57mg, 0.117 mmol, 1.0 당량)의 용액에 트라이페닐포스핀(36.7mg, 0.14 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 이 혼합물을 가열시켜 16시간 동안 환류시켰다. 이 반응물을 탈이온수(2mℓ)에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30mℓ)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 30mℓ)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 Si 겔 상에서의 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피(용리: 다이클로로메탄 중 2% 메탄을 내지 다이클로로메탄 중 30% 메탄올)에 의해 정제시켜 화합물 12a(24.3mg, 44.9%)를 무색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.12-7.09 (m, 4H), 6.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 3H), 3.84 (dd,  $J$  = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 1.61 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 157.00, 149.35, 148.31, 141.60, 128.52, 127.81, 127.61, 114.37, 73.78, 70.47, 70.42, 70.14, 45.65, 44.11, 42.34, 30.25;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 462.1, 확인치 463.9.

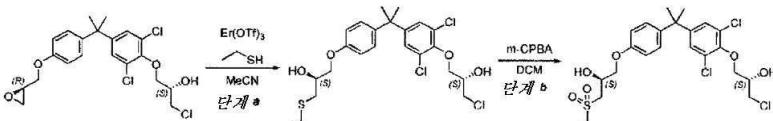
[0399] 단계 c: *N*-(*R*)-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설퐤아마이드 (화합물 13a)의 합성

[0400] 무수 다이클로로메탄(3mℓ) 중 (*R*)-1-아자이이도-3-(4-(2-(3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(14.3mg, 0.031 mmol, 1.0 당량)의 용액에 트라이에틸아민(12.5mg, 0.124 mmol, 4.0 당량) 및 메탄설퐤닐 클로라이드(3.6mg, 0.031 mmol, 1.0 당량)로 순차 0°C에서 10분 동안 처리하였다. 이어서 16시간 동안 실온으로 가온시켰다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화용액(2mℓ)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20mℓ)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 20mℓ)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상에서의 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 중 50% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 75% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 화합물 13a(9.7mg, 57.9%)을 무색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

(ppm) = 7.15-7.13 (m, 4H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.64 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 155.94, 148.69, 147.73, 141.57, 127.99, 127.39, 127.05, 113.81, 73.14, 69.92, 68.85, 68.54, 45.19, 44.99, 41.81, 39.98, 30.22.

[0401]

실시예 9: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*S*)-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 14a)의 합성



[0402]

단계 a: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*S*)-3-(에틸티오)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올의 합성

[0404]

무수 DMF(3mL) 중 (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*R*)-옥시란-2-일)메톡시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(50mg, 0.081 mmol, 1.0 당량)의 용액에 나트륨 에탄티올레이트(6.8mg, 0.081 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 이 혼합물을 60 내지 70°C로 16시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화용액(2mL)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30mL)로 추출하였다. 유기층을 탈이온수(2 x 30mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 놓축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 상에서의 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 중 20% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(16.4mg, 39.5%) 무색 오일로서 제공하였다.

[0405]

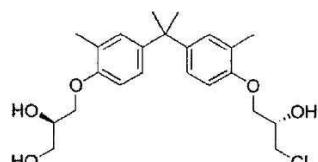
단계 b: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*S*)-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(화합물 14a)의 합성

[0406]

무수 다이클로로메탄(3mL) 중 (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-(2-(4-((*S*)-3-(에틸티오)-2-하이드록시프로포록시)페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-2-올(14.6mg, 0.029 mmol, 1.0 당량)의 용액에 3-클로로페벤조산(14.0mg, 0.081 mmol, 2.8 당량)으로 0°C에서 10분 동안 처리하였다. 이어서 3시간 동안 실온으로 가온시켰다. 이 반응물을 염화암모늄의 포화 용액(2mL)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 20mL)로 추출하였다. 유기층을 포화  $\text{NaHCO}_3$ (20mL), 탈이온수(2 x 20mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 놓축시켰다. 얻어진 잔사를 Si 젤 상에서의 구배 플래시 칼럼 크로마토그래피(용리: 헥산 중 30% 에틸 아세테이트 내지 헥산 중 75% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 화합물 14a(4.7mg, 31.0%)를 무색 오일로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.18-7.15 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 5.2 Hz, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 5.2 Hz, J = 10.8 Hz, 1H), 3.39-3.20 (m, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H);  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 561.1, 확인치 561.5.

[0407]

실시예 10: (*R*)-3-(4-(2-(4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)-3-메틸페닐)프로판-2-일)-2-메틸페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 22a)의 합성

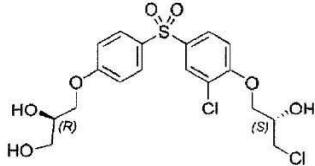


[0408]

화합물 22a는 4,4'-(프로판-2,2-다이일)다이페놀 대신에 4,4'-(프로판-2,2-다이일)비스(2-메틸페놀)(상업적으로 입수 가능함)을 사용하고 단계 c를 생략함으로써 실시예 1에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 6.97-6.94 (m, 4H), 6.81-6.76 (m, 2H), 5.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.69 (dd, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.50-

3.44 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.55 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 155.14, 154.74, 143.23, 142.75, 129.32, 129.23, 125.66, 125.62, 125.22, 125.16, 111.28, 111.16, 70.67, 70.02, 69.48, 69.32, 63.43, 55.50, 47.53, 31.42, 16.86, 16.79.

[0410] 실시예 11: (*R*)-3-((4-((3-클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 40a)의 합성

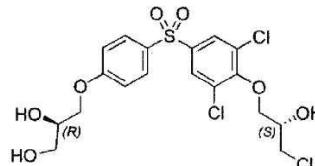


[0411]

[0412] 화합물 40a는 단계 c에서 단지 1당량의 NaCl를 사용하고 4,4'-(프로판-2,2-다이일)다이페놀 대신에 4,4'-설포닐다이페놀을 사용함으로써 실시예 1에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 7.92-7.82 (m, 4H), 7.26 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.23-4.12 (m, 4H), 4.08-4.03 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 163.24, 157.96, 135.21, 133.24, 129.56, 128.90, 127.82, 123.46, 115.12, 113.49, 70.23, 70.16, 69.62, 69.30, 62.64, 45.28;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 473.0, 확인치 472.8.

[0413]

실시예 12: (*R*)-3-((4-((3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 41a)의 합성

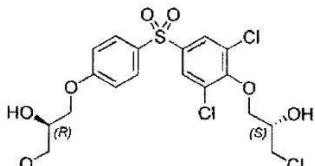


[0414]

[0415] 화합물 41a는 4,4'-(프로판-2,2-다이일)다이페놀 대신에 4,4'-설포닐다이페놀을 사용함으로써 실시예 1에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 7.94-7.89 (m, 4H), 7.14 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.21-4.13 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.84 (dd,  $J$  = 4.4 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 165.08, 156.38, 141.20, 133.48, 131.65, 131.46, 129.37, 116.74, 75.60, 71.62, 71.46, 71.11, 64.06, 46.76;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 506.9, 확인치 506.9.

[0416]

실시예 13: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((*R*)-2-하이드록시-3-메톡시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올(화합물 43a)의 합성

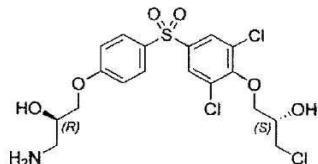


[0417]

[0418] 화합물 43a는 화합물 41a에서 출발함으로써 실시예 3에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm) = 7.91-7.85 (m, 4H), 7.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 4H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.85 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J$  = 5.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.43 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  (ppm) = 163.22, 154.58, 139.94, 132.47, 130.56, 130.47, 128.37, 115.67, 74.18, 73.31,

70.42, 69.70, 69.01, 59.62, 45.56;  $[M + Na]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 521.0, 확인치 520.9.

[0419] 실시예 14: (*R*)-1-아미노-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올(화합물 45a)의 합성

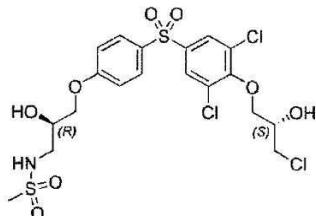


[0420]

[0421] 화합물 45a는 화합물 41a에서 출발하여 실시예 3 및 8에 따라서 합성하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 7.93–7.90 (m, 4H), 7.14 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 4.19–4.13 (m, 3H), 4.10–4.01 (m, 2H), 3.95–3.91 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.74–3.69 (m, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 4.4 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 13.2 Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 165.08, 156.51, 141.32, 133.70, 131.76, 131.57, 129.46, 116.86, 75.71, 72.15, 71.73, 71.57, 46.83, 45.26;  $[M + Na]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 506.0, 확인치 507.9.

[0422]

실시예 15: N-((*R*)-3-(4-((3,5-다이클로로-4-((*S*)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)-2-하이드록시프로필)메탄설휠아마이드(화합물 46a)의 합성

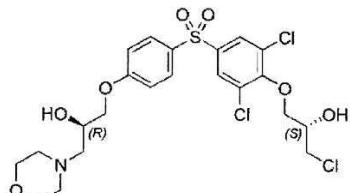


[0423]

[0424] 화합물 46a는 화합물 41a에서 출발하여 실시예 3 및 8에 따라서 합성하였다.  $^1H$  NMR (600 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 7.93–7.90 (m, 4H), 7.14 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.18–4.10 (m, 4H), 4.07–4.01 (m, 2H), 3.82 (dd,  $J$  = 4.2 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 10.8 Hz, 1H), 3.30–3.27 (m, 1H), 3.20 (dd,  $J$  = 6.0 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 165.01, 156.49, 141.31, 133.74, 131.75, 131.56, 129.46, 116.86, 75.68, 71.55, 71.47, 70.27, 46.81, 46.70, 40.22;  $[M + Na]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 584.0, 확인치 584.0.

[0425]

실시예 16: (*S*)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((*R*)-2-하이드록시-3-몰폴리노프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올(화합물 47a)의 합성

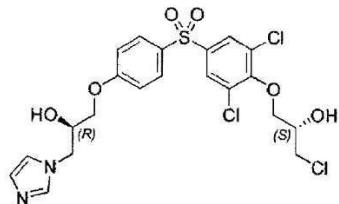


[0426]

[0427] 화합물 47a는 화합물 41a에서 출발하여 실시예 3 및 7에 따라서 합성하였다.  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.90–7.86 (m, 4H), 7.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 4.28–4.19 (m, 4H), 4.08–4.07 (m, 2H), 3.87–3.77 (m, 6H), 2.77–2.58 (m, 6H);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162.51, 153.88, 139.21, 131.79, 129.85, 129.75, 127.66, 114.97, 73.48, 70.03, 69.71, 66.14, 64.45, 60.50, 53.26, 44.85;  $[M + H]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 554.1, 확인치 556.0.

[0428]

실시예 17: (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((R)-2-하이드록시-3-(1H-օ)미다졸-1-일)프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올(화합물 48a)의 합성



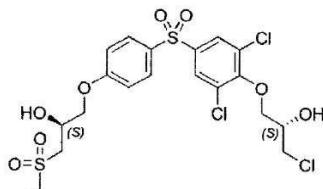
[0429]

[0430]

화합물 48a는 화합물 41a에서 출발하여 실시예 3 및 6에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.88–7.83 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.03–6.97 (m, 4H), 4.27–4.10 (m, 6H), 4.02 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.96–3.90 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162.53, 154.66, 139.49, 137.72, 132.85, 130.46, 130.40, 128.24, 128.00, 120.24, 115.50, 74.12, 70.14, 69.22, 68.64, 50.29, 45.48;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 535.0, 확인치 535.0.

[0431]

실시예 18: (S)-1-클로로-3-(2,6-다이클로로-4-((4-((S)-3-(에틸설포닐)-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-2-올(화합물 50a)의 합성



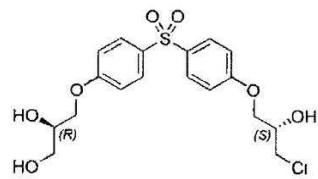
[0432]

[0433]

화합물 50a는 화합물 41a에서 출발하여 실시예 3 및 9에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.89 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 4.72–4.66 (m, 1H), 4.26–4.19 (m, 3H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.83 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J$  = 4.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.35–3.14 (m, 4H), 1.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162.37, 154.56, 139.59, 133.08, 130.46, 130.43, 128.27, 115.56, 74.08, 70.82, 70.29, 65.20, 54.87, 49.39, 45.41, 6.70;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 583.0, 확인치 582.9.

[0434]

실시예 19: (R)-3-(4-((4-((S)-3-클로로-2-하이드록시프로포록시)페닐)설포닐)페녹시)프로판-1,2-다이올(화합물 80a)의 합성



[0435]

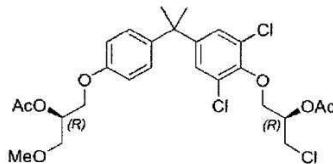
[0436]

화합물 80a는 4,4'-(프로판-2,2-다이일)다이페놀 대신에 4,4'-설포닐다이페놀을 사용하고 단계 c를 생략함으로써 실시예 1에 따라서 합성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  (ppm) = 7.84 (dd,  $J$  = 2.8 Hz, 9.2 Hz, 4H), 7.09 (dd,  $J$  = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 4H), 4.15–4.08 (m, 4H), 4.05–4.01 (m, 1H), 3.99–3.93 (m, 1H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  (ppm) = 164.50, 164.17, 135.74, 135.40, 130.89, 130.87, 116.52, 71.78, 71.12, 70.97, 70.87, 64.19, 46.74;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 439.1, 확인치 438.9.

[0437]

실시예 20: (R)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세톡시-3-클로로프로포록시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-

## 톡시프로판-2-일 아세테이트(화합물 A5d)의 합성



[0438]

[0439]  $\text{Ac}_2\text{O}$ (128mg, 1.26 mmol, 6.0 당량),  $\text{Et}_3\text{N}$ (127mg, 1.26 mmol, 6.0 당량) 및 DMAP(26mg, 0.21 mmol, 1.0 당량)를 실온에서 무수 DCM(5mL) 중 화합물 5a(100mg, 0.21 mmol, 1.0 당량, 실시예 3 참조)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (30mL)로 희석시키고, 유기층을 물(15mL) 및 염수(15mL)로 세척하였다. 유기층을 무수  $\text{MgSO}_4$  위에서 더욱 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 칼럼 상에 장입하고 헥산/ $\text{EtOAc}$ (13/1 내지 6/1)로 용리시켜 111mg의 표제의 화합물을 무색 오일로서 제공하였다(수율: 95.0%).

[0440]

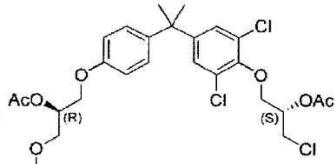
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.11 – 7.12 (m, 2H), 7.09 – 7.11 (m, 2H), 6.82 – 6.87 (m, 2H), 5.32 – 5.35 (m, 1H), 5.28 – 5.32 (m, 1H), 4.18 – 4.26 (m, 2H), 4.09 – 4.16 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J$  = 5.14, 11.74 Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J$  = 5.14, 11.74 Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J$  = 2.20, 4.40 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

[0441]

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  170.8, 170.4, 156.9, 149.4, 148.4, 141.8, 128.7, 127.9, 127.7, 114.5, 71.9, 71.1, 70.9, 66.4, 59.6, 42.7, 42.4, 30.9, 21.4, 21.2.

[0442]

실시예 21: (R)-1-(4-(4-((S)-2-아세톡시-3-클로로프로포시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-메톡시프로판-2-일 아세테이트(화합물 A5a)의 합성

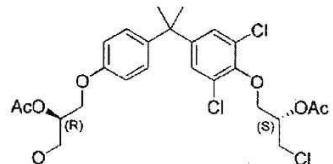


[0443]

[0444] 무수 아세트산(4.1mg, 0.04 mmol, 4.0 당량)을 무수 다이클로로메탄(1mL) 중 화합물 5a(5.0mg, 0.01 mmol, 1.0 당량, 실시예 3 참조), DMAP(0.1mg, 0.001 mmol, 0.1 당량) 및  $\text{Et}_3\text{N}$ (4.1mg, 0.04 mmol, 4.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 다이클로로메탄을 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 무색 오일로서 제공하였다(5.8mg, 98.6%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.11–7.08 (m, 4H), 6.83 (d,  $J$ =8.8, 2H), 5.35–5.26 (m, 2H), 4.26–4.17 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J$ =5.2 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J$ =5.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.66–3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.80, 170.45, 156.96, 149.41, 148.39, 141.80, 128.69, 127.90, 127.70, 114.54, 71.91, 71.12, 70.54, 66.44, 59.62, 42.73, 42.43, 30.90, 21.38, 21.18;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 561.1, 확인치 561.1.

[0445]

실시예 22: (R)-1-(4-(4-((S)-2-아세톡시-3-클로로프로포시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-아이소프로포시프로판-2-일 아세테이트(화합물 A7a)의 합성

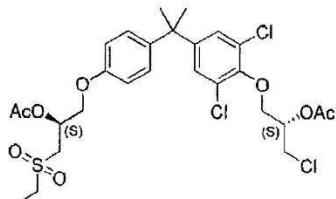


[0446]

[0447] 화합물 A7a는 실시예 4에 따라 제조된 화합물 7a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A7a는 무

색 오일로서 수득되었다(6.4mg, 96.2%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.12–7.08 (m, 4H), 6.85 (d,  $J=8.8$ , 2H), 5.36–5.30 (m, 1H), 5.28–5.22 (m, 1H), 4.27–4.09 (m, 4H), 3.97 (dd,  $J=5.2$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.71–3.57 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.15 (dd,  $J=2.0$  Hz, 6.0 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.16, 169.78, 156.42, 148.77, 147.72, 141.03, 128.02, 127.20, 127.03, 113.91, 71.97, 71.25, 70.98, 70.30, 66.01, 65.72, 42.06, 41.76, 30.24, 21.60, 21.54, 20.74, 20.52;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 611.1, 확인치 611.1.

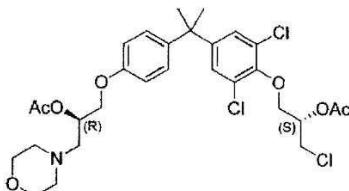
[0448] 실시예 23: (*S*)-1-(4-(2-(4-((*S*)-2-아세톡시)-3-(에틸설포닐)프로포시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트(화합물 A14a)의 합성



[0449]

[0450] 화합물 A14a는 실시예 9에 따라 제조된 화합물 14a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A14a는 무색 오일로서 수득되었다(3.4mg, 97.3%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.13–7.08 (m, 4H), 6.84 (d,  $J=8.8$ , 2H), 5.63–5.57 (m, 1H), 5.36–5.30 (m, 1H), 4.29–4.18 (m, 4H), 3.97 (dd,  $J=5.2$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.54–3.40 (m, 2H), 3.10 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.41, 170.16, 158.50, 154.94, 142.86, 142.39, 128.70, 128.03, 127.66, 114.48, 71.87, 71.46, 67.79, 67.05, 52.48, 48.82, 42.69, 42.44, 30.86, 21.15, 20.90, 6.80;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 645.1, 확인치 645.1.

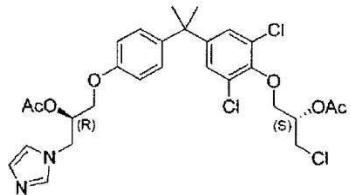
[0451] 실시예 24: (*R*)-1-(4-(2-(4-((*S*)-2-아세톡시)-3-클로로프로포시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-몰 폴리노프로판-2-일 아세테이트(화합물 A11a)의 합성



[0452]

[0453] 화합물 A11a는 실시예 7에 따라 제조된 화합물 11a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A11a는 무색 오일로서 수득되었다(6.8mg, 97.6%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.14–7.07 (m, 4H), 6.83 (d,  $J=8.8$ , 2H), 5.72–5.70 (m, 1H), 5.36–5.30 (m, 1H), 4.47–4.40 (m, 1H), 4.39–4.32 (m, 1H), 4.29–4.14 (m, 4H), 3.99–3.94 (m, 3H), 3.87 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.58–3.37 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.61 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.54, 170.37, 156.02, 149.12, 148.39, 142.61, 128.67, 128.06, 127.60, 114.34, 71.81, 70.90, 67.26, 65.89, 63.60, 58.52, 53.17, 52.58, 42.64, 42.40, 30.78, 29.87, 21.56, 21.11;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 616.1, 확인치 616.1.

[0454] 실시예 25: (*S*)-1-(4-(2-(4-((*R*)-2-아세톡시)-3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로포시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트(화합물 A9a)의 합성

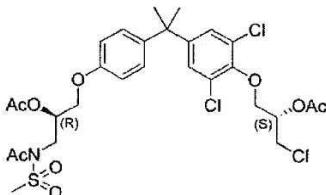


[0455]

[0456] 화합물 A9a는 실시예 6에 따라 제조된 화합물 9a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A9a는 무색 오일로서 수득되었다(5.6mg, 93.6%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14–7.10 (m, 4H), 6.82 (d,  $J=8.4$ , 2H), 5.50 (m, 1H), 5.35–5.31 (m, 1H), 4.78–4.70 (m, 2H), 4.27–4.18 (m, 4H), 3.96 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.21, 169.67, 155.72, 148.93, 142.61, 136.02, 128.53, 127.97, 127.46, 121.62, 120.13, 114.19, 71.66, 70.76, 69.72, 65.27, 49.70, 42.49, 42.26, 30.65, 20.96, 20.91;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 597.1, 확인치 597.1.

[0457]

실시예 26: (S)-1-(4-(2-(4-((R)-2-아세톡시)-3-(N-(메틸설포닐)아세트아미도)프로포시)페닐)프로판-2-일)-2,6-다이클로로페녹시)-3-클로로프로판-2-일 아세테이트(화합물 A13a)의 합성

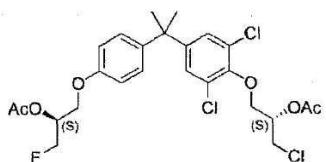


[0458]

[0459] 화합물 A13a는 실시예 8에 따라 제조된 화합물 13a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A13a는 무색 오일로서 수득되었다(6.0mg, 100%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.13–7.08 (m, 4H), 6.82 (d,  $J=8.4$ , 2H), 5.47–5.42 (m, 1H), 5.36–5.30 (m, 1H), 4.29–4.07 (m, 6H), 3.97 (dd,  $J=5.2$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.33, 170.47, 170.29, 156.42, 149.13, 148.29, 142.17, 128.58, 127.88, 127.54, 114.33, 71.74, 70.82, 70.36, 67.19, 46.69, 42.66, 42.57, 42.31, 30.73, 24.49, 21.07, 20.03;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 666.1, 확인치 666.1.

[0460]

실시예 27: (S)-1-(4-(2-(4-((S)-2-아세톡시)-3-클로로프로포시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)-3-플루오로프로판-2-일 아세테이트(화합물 A8a)의 합성

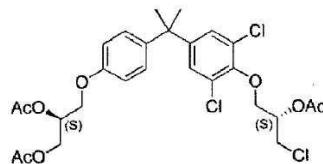


[0461]

[0462] 화합물 A8a는 실시예 5에 따라 제조된 화합물 8a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A8a는 무색 오일로서 수득되었다(5.8mg, 95.9%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.13–7.10 (m, 4H), 6.84 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.39–5.29 (m, 2H), 4.79–4.71 (m, 1H), 4.67–4.59 (m, 1H), 4.27–4.18 (m, 2H), 4.16–4.14 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J=5.2$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J=5.6$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.61 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.58, 170.46, 156.65, 149.33, 148.43, 142.14, 128.73, 127.99, 127.70, 114.48, 82.13, 80.99 (d,  $J=513.0$  Hz), 71.92, 70.98, 70.77, 70.64 (d,  $J=19.5$  Hz), 65.19, 65.15 (d,  $J=6.0$  Hz), 42.73, 42.46, 30.91, 21.22, 21.19;  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 549.1, 확인치 549.1.

[0463]

실시예 28: (S)-3-(4-(2-((S)-2-아세톡시-3-클로로프로포시)-3,5-다이클로로페닐)프로판-2-일)페녹시)프로판-1,2-다이일다이아세테이트(화합물 A1a)의 합성



[0464]

[0465]

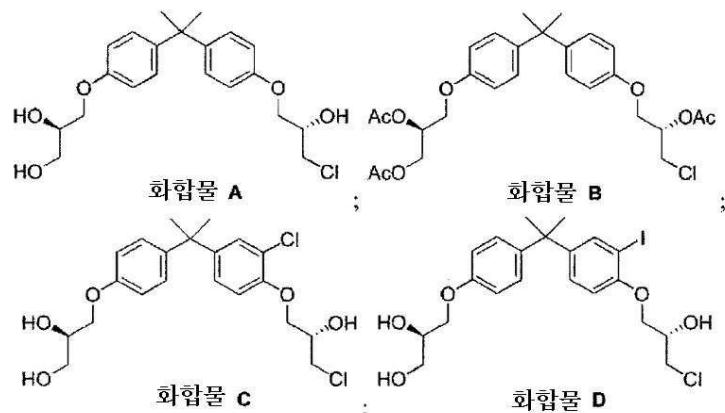
화합물 A1a는 실시예 1에 따라 제조된 화합물 1a를 사용해서 실시예 21에 따라서 합성하였다. 화합물 A1a는 무색 오일로서 수득되었다(63.0mg, 97.1%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.14–7.11 (m, 4H), 6.85 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H), 5.39–5.33 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J=4.2$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J=6.0$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J=4.8$  Hz, 10.2 Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J=4.8$  Hz, 10.2 Hz, 1H), 4.13–4.12 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J=5.4$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J=5.4$  Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.63 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 170.21, 169.90, 169.77, 156.07, 148.66, 147.76, 141.40, 128.04, 127.28, 127.02, 113.88, 71.24, 70.31, 69.30, 65.55, 62.10, 42.05, 41.77, 30.23, 20.56, 20.50, 20.35;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대한 ESI-LRMS 계산치 611.1, 확인치 611.0.

[0466]

실시예 29: 화합물 활성도

[0467]

LNCaP 세포( $3 \times 10^4$ )를 하룻밤 24-웰에 퍼종하였다. 다음날, LNCaP 세포를, 루시페라제 생산을 유도하기 위하여 비히클, 또는 합성 안드로겐, R1881(1nM)의 첨가 전에 1시간 동안 0  $\mu\text{M}$  내지 35  $\mu\text{M}$ 의 농도 범위의 본 발명의 화합물 또는 참조 화합물(예컨대, 화합물 A, B, C, 1a, 5a, 9a, 11a, 12a, 13a 및 14a)에 의한 사전-치료 전에 0.25  $\mu\text{g}/\text{웰}$ 의 PSA(6.1 kb)-루시페라제 리포터 플라스미드로 일시적으로 형질감염시켰다. 48시간 노출 후에, 세포를 패시브 용해 완충액(Passive lysis buffer)(프로메가사(Promega))에 수화하였다. 루시페라제 활성도를 측정하고, 브라드포드 검정(Bradford assay)에 의해 결정된 단백질 농도로 정규화하였다.  $\text{IC}_{50}$  계산은 오리진프로 8.1 소프트웨어(OriginPro 8.1 Software)(미국 매사추세츠주 소재의 노삼프顿사(Northampton))를 이용해서 행하였다.  $\text{IC}_{50}$  값을 결정하기 위한 형질감염 실험은 적어도 4개의 독립적인 실험("시도")으로 3개 한별의 웰로 수행하였다. 대표적인 화합물의 용량 반응은 도 2에 도시되어 있다. 루시페라제 활성도는 기술적 모사의 반복의 평균±표준편차로서 제공된다.



[0468]

표 6

표준 오차를 갖는 선택된 화합물에 대한  $IC_{50}$  값( $\mu M$ )

화합물	시도 횟수	평균 $IC_{50}$
A	12	13.9 ± 2.6
B	6	10.68 ± 1.04
C	4	2.47 ± 0.26
1a	11	1.41 ± 0.27
5a	6	1.03 ± 0.39
9a	11	3.12 ± 0.68
11a	10	1.05 ± 0.15
12a	4	2.26 ± 0.24
13a	6	1.00 ± 0.16
14a	11	0.95 ± 0.21

[0469]

[0470] 실시예 30: LNCaP 이종이식 모델에서의 화합물 1a 치료

[0471] LNCaP 세포 제조: LNCaP 세포를 대략 2 내지  $3 \times 10^7 / ml$ 의 농도로 T175플라스크에 배양하기 전에 계대배양하였다. 이 세포를 90% 융합될 때까지 7일 동안 성장시켰다. 세포 제제를 이어서 5% FBS/마트리겔(Matrigel)(50/50, v/v)을 가진 RPMI에서 제조하여  $1 \times 10^8 / ml$ 의 최종 농도를 수득하였다.[0472] 종양 유도 및 치료: 6 내지 8주령의 NOD-SCID 마우스는 BC 캔서 리서치 센터스 앤니멀 리조스 센터(BC Cancer Research Centre's Animal Resource Centre)로부터 수령하여, 28일 동안 길들였다. 각 동물의 피하 등에 종양을 개시시켰다. 종양은 대략 100  $mm^3$ 의 평균 크기로 성장시켰다. 이어서, 마우스를 거세시키고, 첫 번째 용량이 투여되기 전에 1주의 기간 동안 종양을 적응시켰다. 종양 용적은 0.5236배하여  $mm^3$  단위로 길이 × 폭 × 높이로서 측정하였다.

[0473] 화합물 제조 및 치료: 화합물 1a를 100% DMSO(ATCC 로트 61908420)에 용해시켜 157 mg/ml의 스톡 용액을 수득하였다. 화합물 1a를 10 및 30 mg/kg의 용량 수준에서 1일 1회 경구 위관 영양법으로 투여하였다. 비히를 대조군 동물에게는 1일 1회 경구 위관 영양법으로 1% CMC 제형을 투여하였다. CMC(n = 17개 종양); 10 mg/kg(n = 15개 종양); 30 mg/kg(n = 14개 종양). CMC(n = 9마리 동물); 10 mg/kg(n = 9마리 동물); 30 mg/kg(n = 9마리 동물).

[0474] 경구 치료는 거세 후 1주에 개시하였다. 치료의 시작은 "제1일"로 표기되고, 동물은 총 24회 용량에 대해서 1일 1회 치료되었다. 최종 용량 후 2일에, 종양을 측정하고 수확하였다. 체중은 치료 기간을 통해서 매일 평가하였다. 종양 용적은 -7일(거세일)에 측정하고 그리고 제1일, 제4일, 제8일, 제12일, 제16일, 제20일, 제24일 및 제26에 재차 측정하였다.

[0475] 정량적 실시간 중합효소 연쇄 반응(Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction: QPCR) 방법: LNCaP 이종이식편을 트리졸(TRIzol)<sup>(등록상표)</sup> 시약(인비트로젠사(Invitrogen)<sup>(상표명)</sup>)을 사용해서 균질화하고, 총 RNA는 퓨어링크 RNA 미니 키트(PureLink RNA Mini Kit)(라이프 테크놀로지즈사(Life Technologies))를 사용해서 추출하였

다. 증폭 등급(Amplification Grade) DNase I 치료(시그마-알드리치사)는 고용량 RNA-대-DNA 키트(High Capacity RNA-to-DNA kit)(라이프 테크놀로지즈사)를 사용해서 RT-PCR 전에 RNA에 적용하여 cDNA를 생성시켰다. cDNA와 유전자-특이적 프라이머를 ROX와 함께 플라티늄(Platinum)<sup>(등록상표)</sup> SYBR<sup>(등록상표)</sup> 그린 qPCR수퍼믹스-UDG(Green qPCRSuperMix-UDG)(인비트로젠사<sup>(상표명)</sup>)와 배합하였다. 전사물은 각 생물학적 샘플에 대해서 3별로 ABI PRISM 7900 서열 검출 시스템(ABI PRISM<sup>(등록상표)</sup>, 라이프 테크놀로지즈사에 의한 어플라이드 바이오시스템즈사(Applied Biosystems))를 사용해서 정량적 실시간 PCR(QPCR)에 의해 측정하였다. 유전자 발현 수준은 하우스키핑 유전자 RPL13A로 정규화시켰다. PSA에 대한 프라이머는 이미 기술되어 있었다(Andersen R. J., et al. *Cancer Cell.* 2010; Myung J. K., et al. *J. Clin. Invest.* 2013).

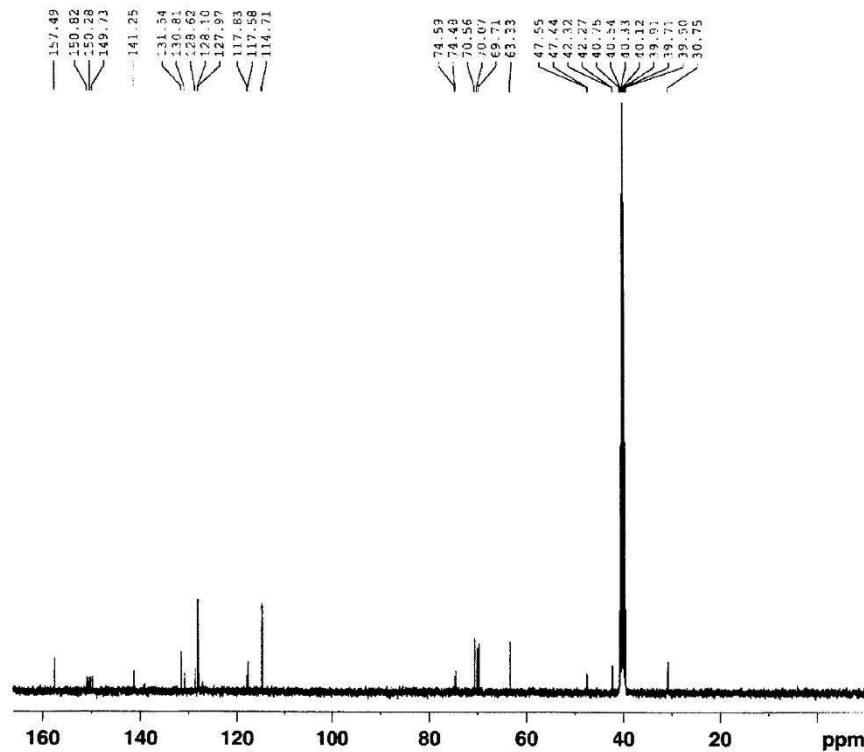
[0476] 10 mg/kg 또는 30 mg/kg에서의 화합물 1a의 매일 경구 치료는 치료 기간의 말기에 종양 용적의 상당한 저감 및 종양 성장의 저해를 초래하였다(도 3 및 도 4). 화합물 1a의 10 mg/kg 용량과 30 mg/kg 용량 간에 종양 용적의 통계적 차이는 없었다. 화합물 1a로 치료된 마우스와 대조군(CMC 제형)으로 치료된 마우스에 대해서 개시 중량과 최후 중량 간에 유의한 차이는 없었다(도 5). 안드로겐 수용체는 PSA의 발현을 전자 조절하므로, 종양 내 PSA의 mRNA 수준은 화합물 1a의 생체내 정확한(on-target) 활성도를 확인하기 위하여 측정하고 조사하였다(도 6). 실제로, 화합물 1a는, 10 mg/kg 용량 및 대조군 치료와 비교할 경우, 화합물 1a의 30 mg/kg 치료가 PSA 발현의 상당한 저감을 초래하였으므로, PSA의 mRNA 발현의 용량-의존적 저해를 입증하였다. 종합하면, 이들 데이터는, 화합물 1a가 LNCaP 종양의 거세-저항성 성장을 상당히 저감시킨 것을 나타낸 한편, 안드로겐 수용체 전사 활성도를 차단하도록 정확한 활성도를 입증하였다.

[0477] 도 6에서, 막대는 평균 ± SEM을 나타내고, n은 각 치료군으로부터의 5개의 대표적인 종양이다. 일방향 ANOVA 사후 터키 다중 비교 시험은 통계학적 분석을 위하여 수행하였다. \*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001.

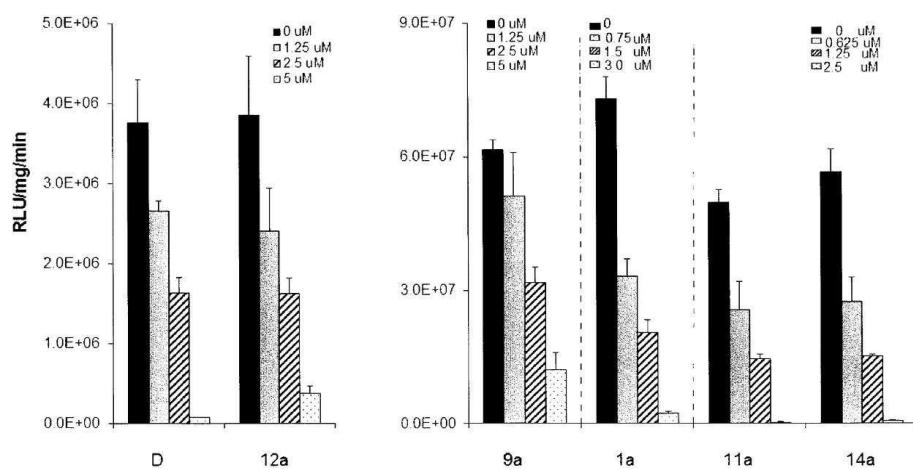
[0478] 본 발명의 다양한 실시형태를 본 명세서에서 개시하였지만, 당업자의 공통의 일반적인 지식에 따라 본 발명의 범위 내에서 많은 개작 및 변형이 행해질 수 있다. 이러한 변형은 실질적으로 동일한 방법으로 동일한 결과를 얻기 위해 본 발명의 임의의 양상에 대해서 공지된 등가물의 치환을 포함한다. 수치 범위는 그 범위를 규정하는 숫자를 포함한다. 용어 "포함하는"은 본 명세서에서 어구 "를 포함하지만 이것으로 제한되지 않는"과 실질적으로 동등한 제한을 두지 않는 용어로서 사용되며, 용어 "포함한다"는 상응하는 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는, 문맥이 명확하게 달리 기술하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "하나의 물건"에 대한 언급은 하나 초과의 그와 같은 물건을 포함한다. 본 명세서에서 참고문헌의 인용은, 그와 같은 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것이 아니다. 본 명세서에서 인용된 특허 및 특허 출원서를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 임의의 우선권 서류(들) 및 모든 간행물은, 마치 각각의 개별 간행물이 본 명세서에서 참고로 원용되는 것으로 구체적으로 개별적으로 표시되고 본 명세서에 전체적으로 기술된 것으로서 참고로 본 명세서에 원용된다. 본 발명은 실시예 및 도면을 참고하면서 실질적으로 본 명세서에서 앞서 설명된 모든 실시형태 및 변형예를 포함한다.

## 도면

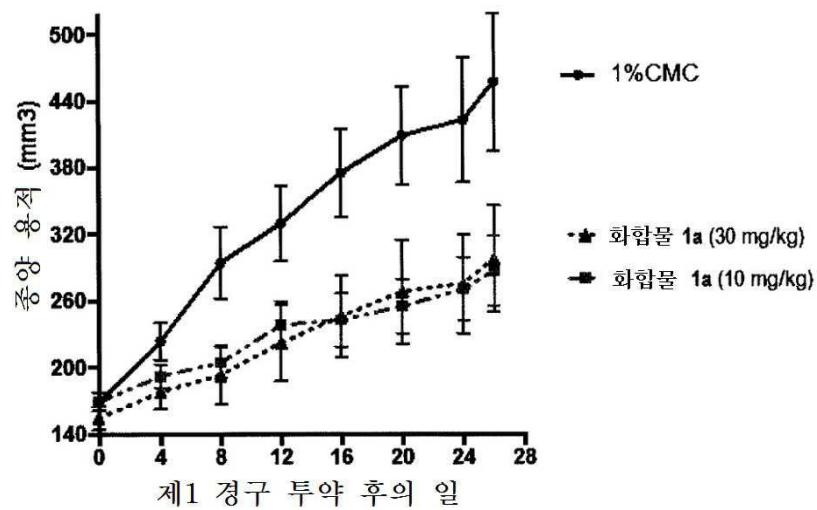
## 도면1



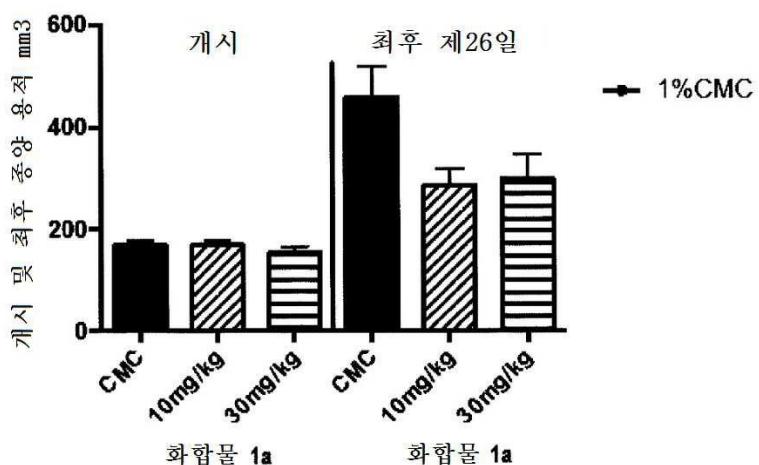
## 도면2



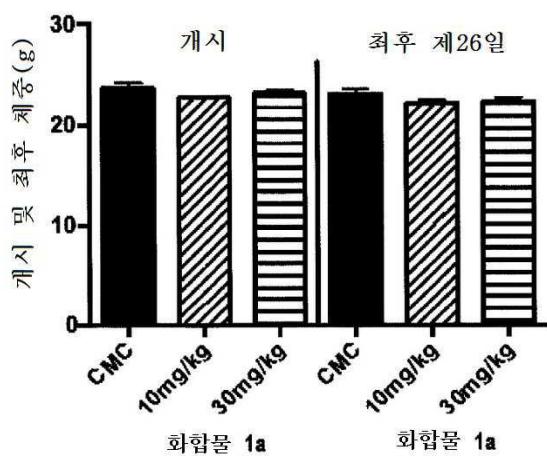
도면3



도면4



도면5



## 도면6

