(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0027728
(43) 공개일자 2025년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 47/55 (2017.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001668
(22) 출원일자(국제) 2023년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/103568
(87) 국제공개번호 WO 2024/002205
국제공개일자 2024년01월04일
(30) 우선권주장
63/357,054 2022년06월30일 미국(US)

(71) 출원인
안혼 메디신즈 컴퍼니, 리미티드
대만, 타이페이 시티, 난강 디스트릭트, 아카데미아 로드, 섹션 1, 레인 130, 넘버 99
(72) 발명자
린 추-치앙
대만, 타이페이 시티, 종산 디스트릭트, 베이안 로드, 레인 621, 앨리 6, 넘버 25, 2에프.
첸 홍-추안
대만, 뉴 타이페이 시티, 시지 디스트릭트, 신타이 5 로드, 섹션 2, 넘버 188, 29에프.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **이작용성 화합물 및 이작용성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이를 사용하여 안드로겐 수용체 관련 질환을 치료하기 위한 방법**

(57) 요 약

이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물을 제공하며, 상기 이작용성 화합물은 하기 화학식 I로 표시된다:

ABM-L-CLM

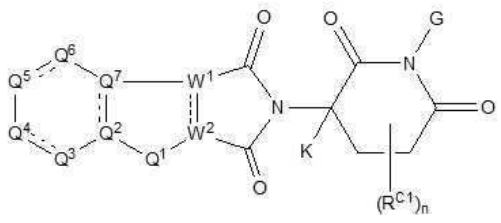
여기서:

ABM은 안드로겐 수용체 결합 모이어티이고;

-L-은 연결 모이어티이고;

CLM은 하기 화학식 II-1로 표시되는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이고:

화학식 II-1



여기서

-L-의 한쪽 단부는 Q_3, Q_4, Q_5 또는 Q_6에 공유 결합되고;

-L-의 다른 쪽 단부는 ABM에 공유 결합된다.

또한, 이작용성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이작용성 화합물의 투여에 의한 안드로겐 수용체 관련 질환의 치료 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
쳉 페이-친
대만, 창후아 카운티, 시조우 타운쉽, 다퉁 엔. 로드, 넘버26-1
초우 치-창
대만, 타오유안 시티, 종리 디스트릭트, 링항 에스. 로드, 섹션 3, 넘버 281, 16에프.

명 세 서

청구범위

청구항 1

이작용성 화합물(bifunctional compound), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물(metabolite) 또는 전구약물(prodrug)로서, 상기 이작용성 화합물이 하기 화학식 I로 표시되는, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:

화학식 I

ABM-L-CLM

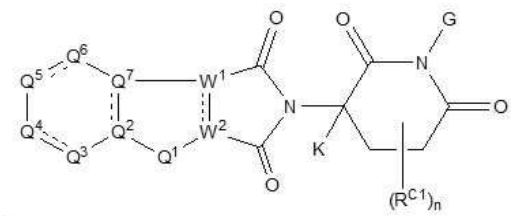
여기서:

ABM은 안드로겐 수용체 결합 모이어티(androgen receptor binding moiety)이고;

-L-은 연결 모이어티(linking moiety)이고;

CLM은 하기 화학식 II-1로 표시되는 세레블론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(ubiquitin ligase binding moiety)이고:

화학식 II-1



여기서:

은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고;

-L-의 한쪽 단부는 Q_3, Q_4, Q_5 또는 Q_6에 공유 결합(covalently joining)되고; -L-의 다른 쪽 단부는 ABM에 공유 결합되며;

W^1 및 W^2는 각각 독립적으로, W^1과 W^2 사이에 단일 결합이 존재하는 경우 CR^{C2} 또는 N이거나; 또는 W^1 및 W^2는 각각, W^1과 W^2 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 C이고;

G는 -H, -OH, $-CH_2OH$, $-R^{C3}OC(=O)OR^{C4}$, $-R^{C3}OC(=O)NR^{C4}R^{C5}$, 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸기(group)로 이루어지는 그룹(group) 중에서 선택되고;

Q^1은 O, S 또는 NR^{C6}이고;

Q^2 및 Q^7은 각각 독립적으로, Q^2와 Q^7 사이에 단일 결합이 존재하는 경우 N 또는 CR^{C2}이거나; 또는 Q^2 및 Q^7은 각각, Q^2와 Q^7 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 C이고;

-L-의 한쪽 단부가 Q_3, Q_4, Q_5 및 Q_6 중에서 선택된 임의의 하나의 원자에 공유 결합되는 경우; -L-과 공유 결합된 원자는 CR^{C2}의 C 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 사이에 각각 독립적으로 2개의 단일 결합이 존재하는 경우 CR^{C2}이거나, 또는 -L-과 공유 결합된 원자는 C 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 중 하나 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 C이고; -L-과 공유 결합되지 않은 Q^3, Q^4, Q^5 및 Q^6 중에서 선택된 다른 원자는 각각 독립적으로 $C(R^{C2})_2$의 O 원자, S 원자, C 원자 또는 NR^{C2}의 N 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 사이에 각각 독립

적으로 2개의 단일 결합이 존재하는 경우 O, S, $C(R^{C2})_2$ 또는 NR^{C2}이거나, 또는 -L-과 공유 결합되지 않은 Q^3, Q^4, Q^5 및 Q^6 중에서 선택된 다른 원자는 각각 독립적으로 CR^{C2}의 C 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 중 하나 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 CR^{C2}이고;

K는 -H, 비치환된 알킬기, R^{C7}로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, 및 R^{C7}로 치환된 사이클로알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; K는 입체특이적 결합 또는 비-입체특이적 결합으로 6원 고리에 결합되고;

R^{C1}은 비치환된 알킬기, R^{C8}로 치환된 알킬기, 비치환된 아릴기, R^{C8}로 치환된 아릴기, 비치환된 알킬-아릴기, R^{C8}로 치환된 알킬-아릴기, 비치환된 알콕실기, 및 R^{C8}로 치환된 알콕실기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{C2}는 -H, -D, 할로기, $-CH_2OH$, $-NR^{C4}R^{C5}$, 알콕실기, 비치환된 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 아릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{C3}은 비치환된 알킬렌기 및 R^{C7}로 치환된 알킬렌기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 -H, 비치환된 알킬기, R^{C9}로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, R^{C9}로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 헤테로사이클릴기, R^{C9}로 치환된 헤테로사이클릴기, 비치환된 아릴기, R^{C9}로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, 및 R^{C9}로 치환된 헤테로아릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{C6}은 -H, 할로기, $-CH_2OH$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 알콕실기, 비치환된 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 비치환된 헤테로사이클릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{C7}은 할로기, $-CH_2OH$, $-NR^{C4}R^{C5}$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 알콕실기, 비치환된 아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 비치환된 헤테로사이클릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

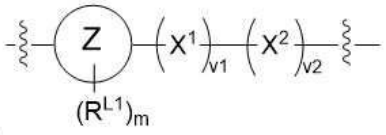
R^{C8}은 할로기, $-CH_2OH$, $-NR^{C4}R^{C5}$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 비치환된 사이클로알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 비치환된 헤테로사이클릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{C9}는 할로기, $-CH_2OH$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 및 알콕실기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

-L-은 하기 화학식 III으로 표시되고:

화학식 III



여기서

Z는, 각각 독립적으로 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 모노사이클릭 고리(monocyclic ring), 5- 내지 12원 바이사이클릭 고리, 8- 내지 15원 트리사이클릭 고리 및 6- 내지 12원 스피로 바이사이클릭 고리로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{L1}은 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 할로기, 비치환된 C_{1-6} 알콕실기, 케토기 및 옥사이드기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

X^1은 메틸렌기 또는 에틸렌기이고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환되고;

X^2는 5- 내지 8원 아릴렌기, 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 8원 헤테로아릴렌기, 3- 내지 7원 사이클릭 알킬렌기, 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 3- 내지 8원 사이클릭 알케닐렌기, 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 및 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 6- 내지 12원 스피로 바이사이클릭 2가 기(bivalent group)로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환되며;

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; v1은 1 또는 2이고; v2는 1 또는 2이고;

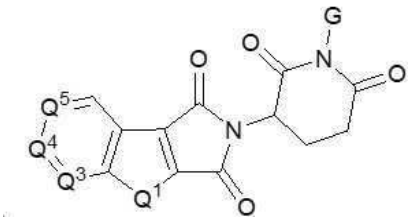
헤테로원자는 N, O 및 S 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

CLM이 하기 화학식 II-2로 표시되는, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:

화학식 II-2



여기서,

-L-의 한쪽 단부는 Q_3, Q_4 또는 Q_5에 공유 결합되고;

G는 -H, -OH, 및 $-CH_2OH$로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

Q^1은 O, S 또는 NR^{C6}이고;

-L-의 한쪽 단부가 Q_3, Q_4 및 Q_5 중에서 선택된 임의의 하나의 원자에 공유 결합되는 경우; -L-과 부착된 원자는 C이고; -L-과 부착되지 않은 Q^3, Q^4 및 Q^5 중에서 선택된 다른 원자는 각각 독립적으로 CR^{C2}이고;

R^{C2}는 -H, -D, 할로기, 비치환된 알킬기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

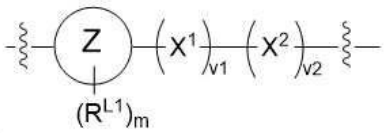
R^{C6}은 -H, $-CH_2OH$, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

-L-이 하기 화학식 III으로 표시되는 연결 모이어티인, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:

화학식 III



여기서

Z는, 각각 독립적으로 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 모노사이클릭 고리, 6- 내지 10원 바이사이클릭 고리, 및 8- 내지 10원 스피로 바이사이클릭 고리로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

X^1은 비치환된 메틸렌기, 또는 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 메틸렌기이고;

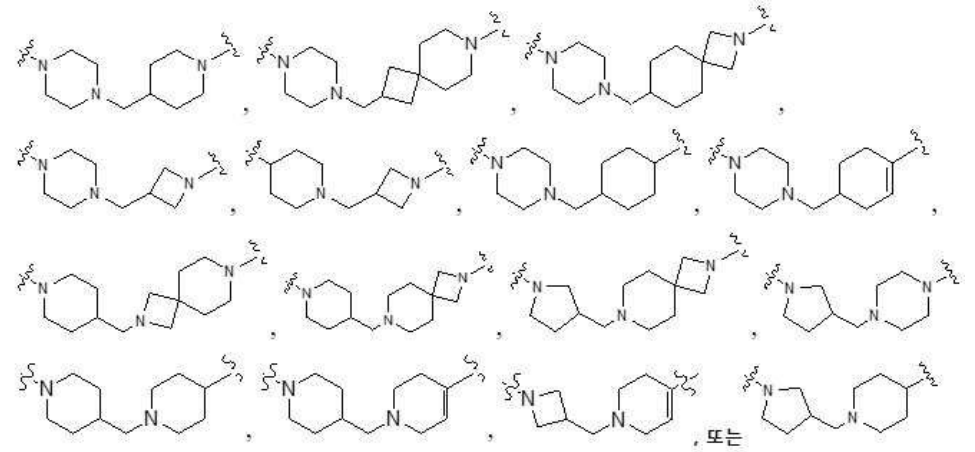
X^2는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 및 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 6- 내지 12원 스피로 바이사이클릭 2가 기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환되며;

m은 0, 1 또는 2이고; v1은 1 또는 2이고; v2는 1이다.

청구항 4

제3항에 있어서,

-L-이 하기와 같은, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:

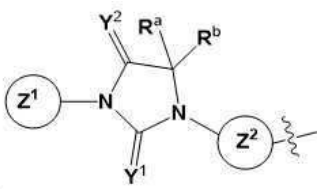


청구항 5

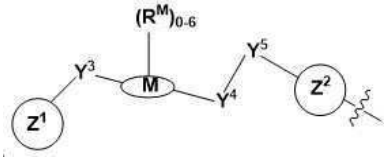
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

ABM이 하기로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티인, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:

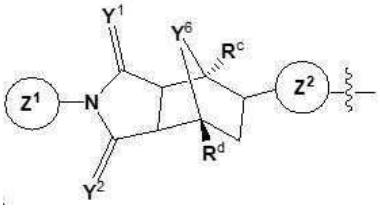
화학식 IV-a



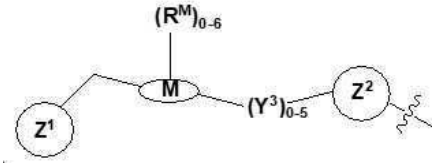
화학식 IV-b



화학식 IV-c



화학식 IV-d



여기서:

Z^1은, 각각 독립적으로 할로기, 하이드록실기, 니트로기, -CN, -C≡CH, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 비치환된 C_{1-6} 알콕실기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알콕실기, 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{3-6} 알키닐, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 아릴기, 헤테로아릴기, 바이사이클릭기, 또는 바이-헤테로사이클릭기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

Y^1 및 Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O 또는 S이고;

Y^3, Y^4 및 Y^5는 각각 독립적으로 결합, -O-, $-NR^{Y2}-$, $-C(-R^{Y1})(-R^{Y2})-$, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, $-SO_2-$, 헤테로아릴렌기, 및 아릴렌기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

Y^6은 $-N(-R^{Y1})-$, -O- 또는 -S-이고;

M은 비치환되거나 0 내지 6개의 R^M 기로 치환되는, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 6원 고리이고;

각각의 R^M 기는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 할로기, 및 C_{1-6} 알콕실기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되거나; 또는 2개의 R^M 기가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8원 고리 시스템을 형성하고;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 -H, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 할로기, C_{1-6} 알콕실기, 사이클릭기, 및 헤테로사이클릭기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되거나; 또는 R^a, R^b가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8원 고리 시스템을 형성하고;

Z^2는 결합, C_{1-6} 알킬렌기, C_{1-6} 헤테로알킬렌기, -O-, 아릴렌기, 헤테로아릴렌기, 알리사이클릭(alicyclic) 2가 기, 헤테로사이클릭 2가 기, 헤테로바이사이클릭 2가 기, 바이사이클릭 아릴렌기, 및 바이사이클릭 헤테로아릴렌기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 10개의 R^{Z2} 기로 치환되고;

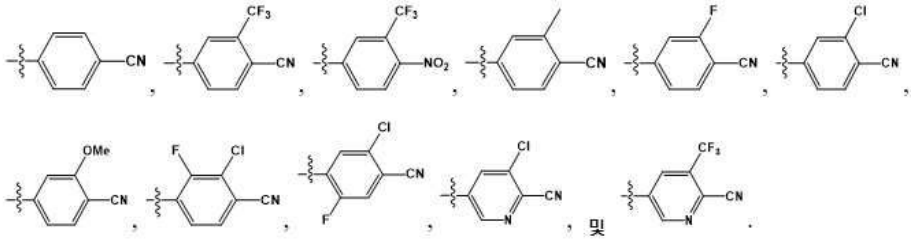
각각의 R^{Z2} 기는 독립적으로 -H, 할로기, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 -F로 치환된 C_{1-6} 알킬기, $-OR^{Z2A}$, C_{3-6} 사이클로알킬기, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬기, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 비치환된 헤테로사이클릭기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 헤테로사이클릭기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 헤테로사이클릭기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릭기, 비치환된 아릴기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 아릴기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 헤테로아릴기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 바이사이클릭 헤테로아릴기, 비치환된 C_{1-3} 알콕실기, 및 -F, -OH, $-NH_2$, $-NR^{Y1}R^{Y2}$ 및 -CN 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환된 C_{1-3} 알콕실로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

R^{Z2A}는 H, C_{1-6} 알킬기, 및 C_{1-6} 헤테로알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 사이클로알킬기, 사이클로헤테로알킬기, 아릴기, 헤테로사이클릭기, 헤테로아릴기, 할로기, 또는 C_{1-3} 알콕실기로 치환된다.

청구항 6

제5항에 있어서,

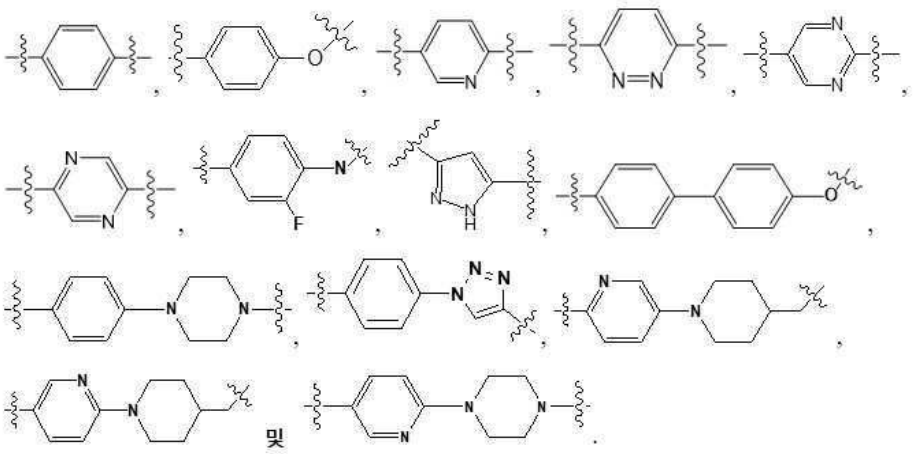
Z^1이 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:



청구항 7

제5항에 있어서,

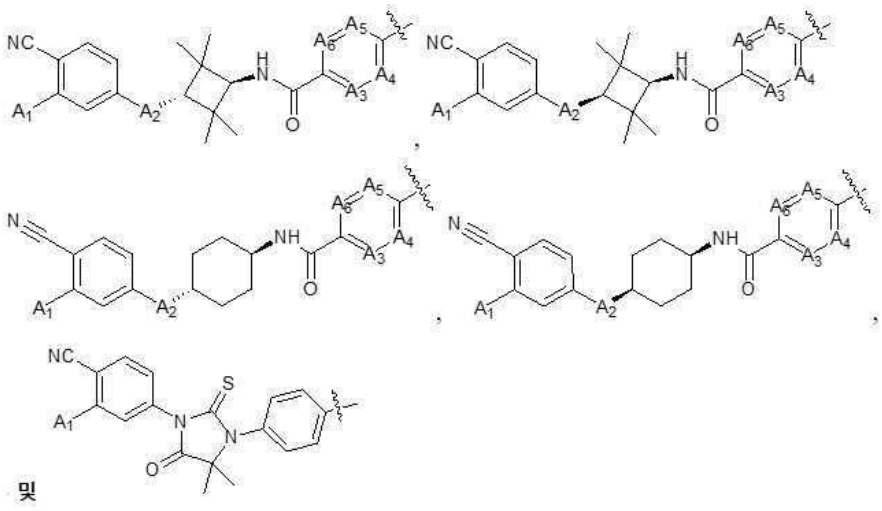
Z^2가 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:



청구항 8

제5항에 있어서,

ABM이 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:



여기서:

A_1은 -Cl, -F, -Br 또는 $-CF_3$ 중에서 선택되고;

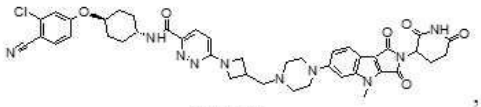
A_2는 -O-, -NH-, -N(-메틸)- 또는 -N(-에틸)- 중에서 선택되고;

A_3, A_4, A_5 및 A_6은 각각 독립적으로 -CH- 또는 -N-이다.

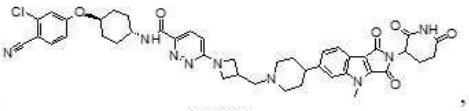
청구항 9

제1항에 있어서,

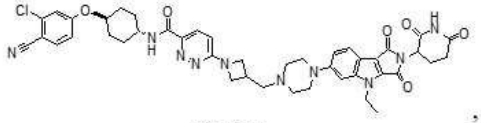
이작용성 화합물이 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되는, 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물:



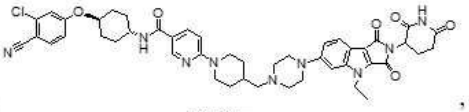
화합물 1,



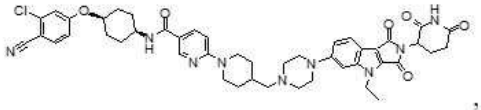
화합물 2,



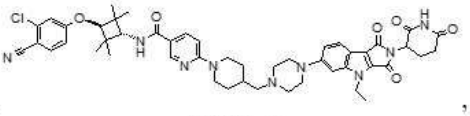
화합물 3,



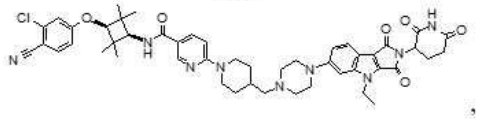
화합물 4,



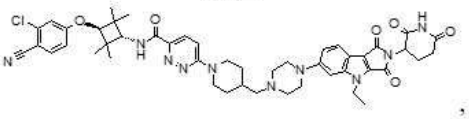
화합물 5,



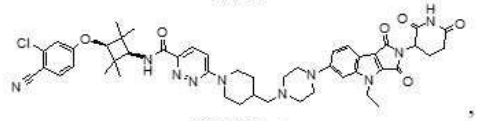
화합물 6,



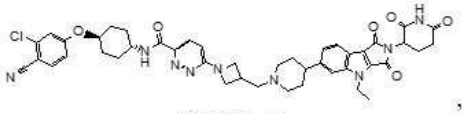
화합물 7,



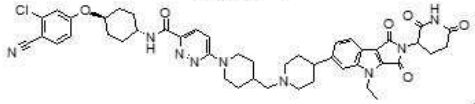
화합물 8,



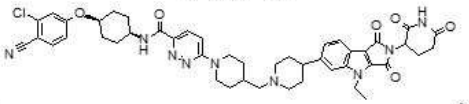
화합물 9,



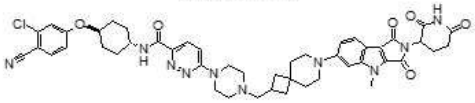
화합물 10,



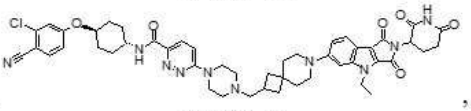
화합물 11,



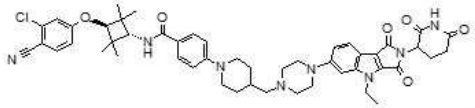
화합물 12,



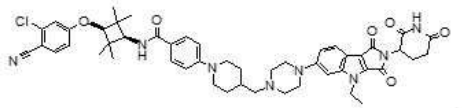
화합물 13,



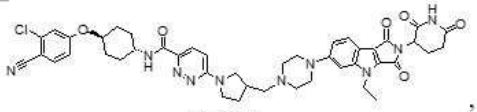
화합물 14,



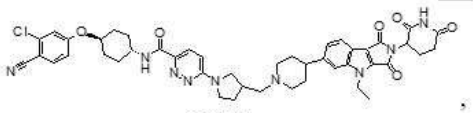
화합물 15,



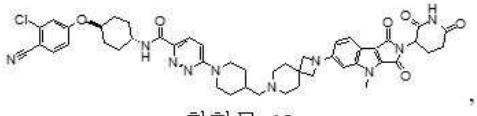
화합물 16,



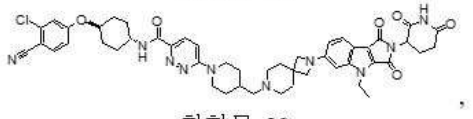
화합물 17



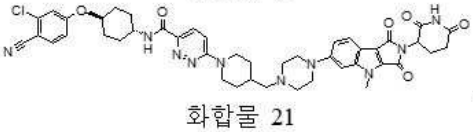
화합물 18



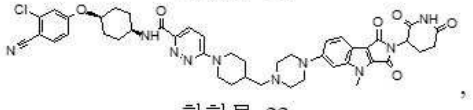
화합물 19



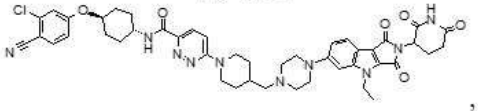
화합물 20



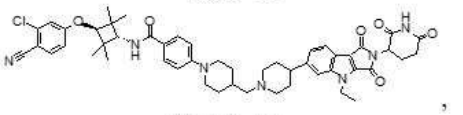
화합물 21



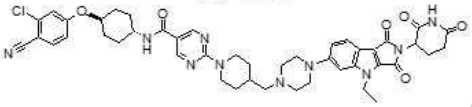
화합물 22



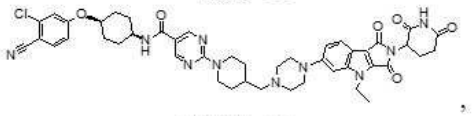
화합물 23



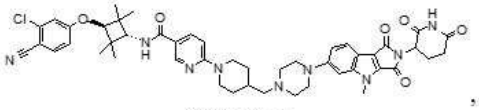
화합물 24



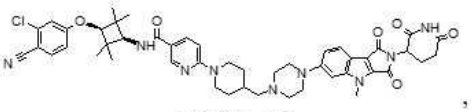
화합물 25



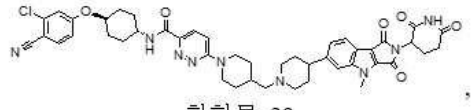
화합물 26



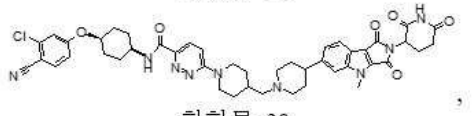
화합물 27



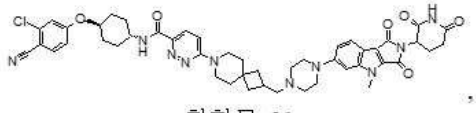
화합물 28



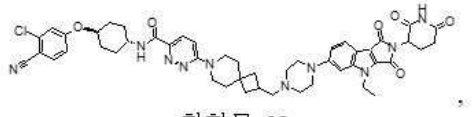
화합물 29



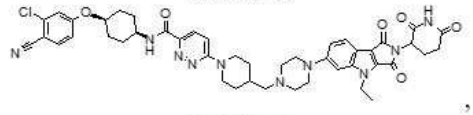
화합물 30



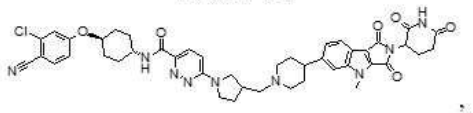
화합물 31



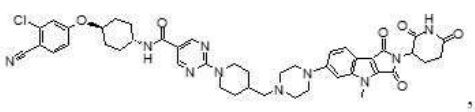
화합물 32



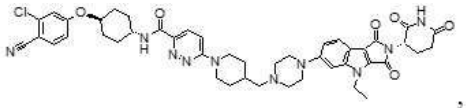
화합물 33



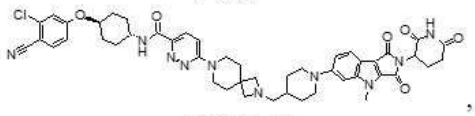
화합물 34



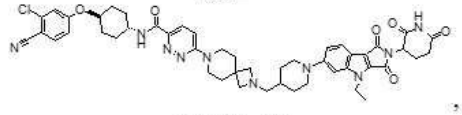
화합물 35,



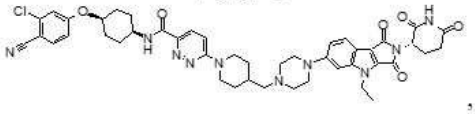
화합물 36,



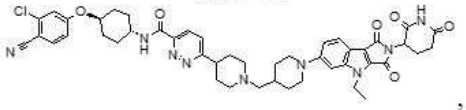
화합물 37,



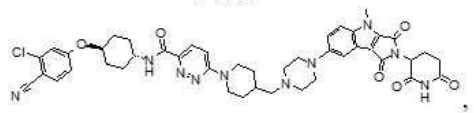
화합물 38,



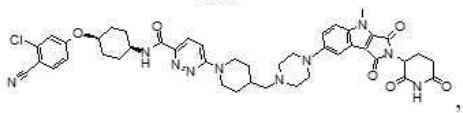
화합물 39,



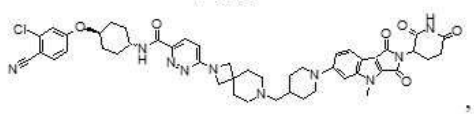
화합물 40,



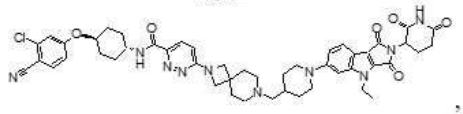
화합물 41,



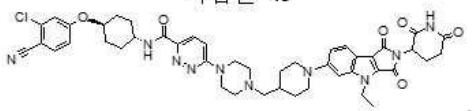
화합물 42,



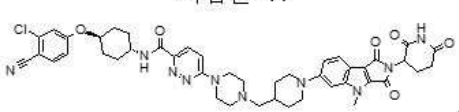
화합물 43,



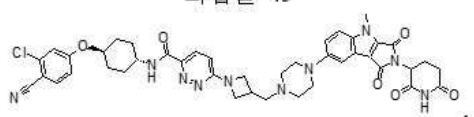
화합물 44,



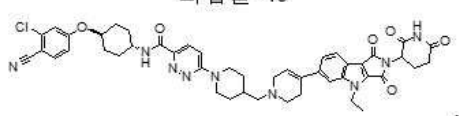
화합물 45,



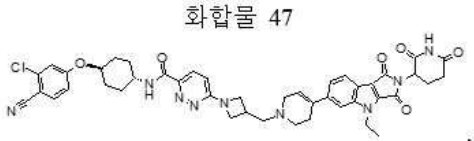
화합물 46,



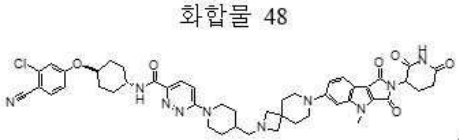
화합물 47,



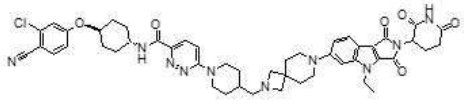
화합물 48,



화합물 49,



화합물 50,



화합물 51.

및

청구항 10

유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

제2 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

안드로겐 수용체 관련 질환(androgen receptor related disease)의 치료가 필요한 대상체(subject)에서 상기 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물; 또는 제10항 또는 제11항에 청구된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

안드로겐 수용체 관련 질환이 안드로겐 수용체 관련 암 또는 안드로겐 수용체 관련 피부 질환인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

안드로겐 수용체 관련 암이 유방암(breast cancer) 또는 전립선암(prostate cancer)인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

전립선암이 거세-저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer)인, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

유방암이 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer)인, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서,

안드로겐 수용체 관련 피부 질환이 안드로겐성 탈모증(androgenetic alopecia), 여드름(acne), 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa), 다모증(hirsutism), 아토피성 피부염(atopic dermatitis)인, 방법.

청구항 18

제12항에 있어서,

유효량의 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 이작용성 화합물(bifunctional compound); 및 이작용성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이작용성 화합물의 투여에 의한 안드로겐 수용체 관련 질환(androgen receptor related disease)의 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 단백질-단백질 상호작용은, 단백질이 큰 접촉 표면을 가지고 있고 상기 표면 상의 얕은 홈이나 평평한 계면이 상기 상호작용에 관여할 수 있기 때문에 소분자를 사용하여 표적화하기 어렵다. 한편, 병원성 단백질을 유비퀴틴으로 태깅(tagging)하고 26S 프로테아좀 시스템에 의해 상기 병원성 단백질이 결국 분해되는 것은 이러한 방식이 질환의 원인을 장기적이고 철저하게 제거할 수 있음을 입증하였다(Sun et al., Signal Transduct. Target Ther. 2019, 4:64). E1 및 E2 효소 외에도 E3 유비퀴틴 리가제(E3 리가제라고도 함) 및 이의 기질 인식 단백질은 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여한다. 이들은 표적 단백질 기질의 특이적이고 선택적인 분해에 중요한 성분이다. 최근 표적 단백질 분해의 개발은 세레블론(cereblon)(CRBN) E3 리가제, 폰 히펠-린다우 질환(von Hippel-Lindau disease) 종양 억제인자(VHL) E3 리가제, 마우스 이중 미세 2 단백질(MDM2) E3 리가제, 및 세포자멸사 단백질의 세포 억제제(cIAP) E3 리가제와 같은 E3 리가제가 소분자 단백질 분해제 설계에 성공적으로 활용되었음을 가리켰다. 이들 분자는 치료 후보가 될 가능성이 높다(Wang et al., Acta Pharm Sin B. 2020 Feb;10(2):207-238).

[0003] 치료적 잠재력이 있는 E3 리가제 중 하나는 CRBN 유전자에 의해 암호화되는 인간의 단백질인 세레블론 E3 리가

제이다. CRBN 오솔로그(ortholog)는 식물에서 인간까지 매우 잘 보존되어 있다. 세레블론은 손상된 DNA 결합 단백질 1(DDB1), 컬린-4A(CUL4A), 및 컬린 1의 조절인자(ROC 1)와 E3 유비퀴틴 리가제 복합체를 형성한다. 이 복합체는 다수의 다른 단백질을 유비퀴틴화한다(Vriend et al., Front Mol Biosci. 2018, 5:19).

[0004] 안드로겐 수용체(AR)는 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론과 같은 안드로겐에 의해 활성화되는 핵 호르몬 수용체 패밀리에 속한다. 안드로겐과 결합시 AR은 핵으로 이동하여 남성의 성징을 담당하는 유전자 발현을 촉진하는 전사 인자로서 작용한다. AR은 남성 성징의 발달을 담당하는 반면, 전립선암(prostate cancer) 세포의 성장 및 생존도 구동한다(Salami et al., Commun. Biol. 2018, 1:100).

[0005] AR 신호전달 억제는 전립선암을 치료하는 일반적인 전략이다. 전립선암은 전 세계 남성에서 두 번째로 많이 진단되는 암이며 사망 원인 중 다섯 번째이다. 지엽적 또는 국소 전립선암이 있는 대부분의 남성의 5년 생존율은 거의 100%이다. 신체의 다른 부위로 전이된 전립선암으로 진단받은 남성의 경우 5년 생존율은 31%이다. GLOBOCAN 추정치에 따르면 2020년에 전 세계적으로 141만 건의 새로운 전립선암 사례가 보고되었으며 375,000명이 사망하였다. 수십 년 동안 수술적 또는 화학적 거세를 통한 안드로겐 결핍 요법(ADT)이 전립선암 관리의 표준 치료법이었다. 그러나 결국 거세-저항 형태의 전립선암이 발생하여 혈청 테스토스테론의 준-거세 수준에도 불구하고 종양 세포 증식이 재개된다. 아비라테론 아세테이트(ABI), 엔잘루타미드(ENZ), 및 최근 승인된 아팔루타미드(APA) 및 다롤루타미드(DARO)와 같은 2세대 항안드로겐 약물의 승인으로, 거세-저항성 전립선암(CRPC) 환자의 전반적인 생존율이 개선되었다. 그러나, 암 화학 요법에서 자주 볼 수 있듯이 약물 내성 탈출 돌연변이가 결국 질환이 진행되는 동안 나타난다(Zhao et al., Mol Cancer Ther. 2020, 19(8):1708-1718). 또한, 안드로겐 및 AR이 안드로겐성 탈모증(androgenetic alopecia), 여드름(acne), 다모증(hirsutism), 아토피성 피부염(atopic dermatitis) 등과 같은 많은 피부 질환에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 피부에서, 상당량의 성 호르몬이 합성되며 안드로겐은 모발 성장, 표피 장벽 항상성, 상처 치유, 피지선 성장, 분화 등에 영향을 미친다. 오늘날, 클라스코테론, 시프로테론 아세테이트 및 플루타미드와 같은 항안드로겐 약물이 이러한 피부 상태를 치료하는 데 사용되어 왔다. 안드로겐 및 AR의 수준은 AR 신호전달과 관련된 질환의 발달에 중요한 역할을 할 수 있다(Zhou et al., Journal of Biosciences and Medicines 2022, 10:180-200).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 개시내용은 AR-매개된 또는 AR-의존성 질환 또는 장애의 치료를 위한 단백질분해 표적 키메라(PROTAC) 이작용성 화합물을 통한 대체 접근 방식을 제공한다. 관련된 PROTAC 특허 출원은 WO2018071606, WO2018144649 및 WO2021143816에 개시되어 있다. 그러나 안드로겐 수용체 관련 질환 또는 장애를 치료하는 데 더 양호한 효과를 갖는 화합물이 여전히 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 개시내용은 세레블론(CRBN) E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티(ubiquitin ligase binding moiety) 및 안드로겐 수용체 결합 모이어티(androgen receptor binding moiety)를 모두 포함하는 단백질분해 표적 키메라(PROTAC) 이작용성 화합물을 제공하며, 이는 안드로겐 수용체를 분해하도록 유비퀴틴 프로테아좀 분해 시스템을 재지시하고, 안드로겐 수용체를 분해하고/하거나 안드로겐 수용체를 달리 억제한다. 뜻밖에도, 이러한 이작용성 화합물은 안드로겐 수용체 분해에서 더 높은 효능을 나타낸다.

[0008] 한 양태에서, 본 개시내용은 이작용성 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물(metabolite) 또는 전구약물(prodrug)을 제공하며, 여기서 이작용성 화합물은 하기 화학식 I로 표시된다:

[0009] [화학식 I]

[0010] ABM－L－CLM

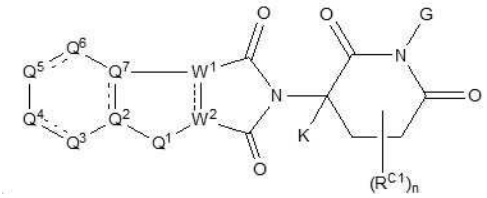
[0011] 여기서:

[0012] ABM은 안드로겐 수용체 결합 모이어티이고;

[0013] －L－은 연결 모이어티(linking moiety)이고;

[0014] CLM은 하기 화학식 II-1로 표시되는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이고:

[0015] [화학식 II-1]

[0016] 

[0017] 여기서:

[0018] ⎯⎯ 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고;

[0019] -L-의 한쪽 단부는 Q_3, Q_4, Q_5 또는 Q_6에 공유 결합(covalently joining)되고; -L-의 다른 쪽 단부는 ABM에 공유 결합되며;

[0020] W^1 및 W^2는 각각 독립적으로, W^1과 W^2 사이에 단일 결합이 존재하는 경우 CR^{C2} 또는 N이거나; 또는 W^1 및 W^2는 각각, W^1과 W^2 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 C이고;

[0021] G는 -H, -OH, $-CH_2OH$, $-R^{C3}OC(=O)OR^{C4}$, $-R^{C3}OC(=O)NR^{C4}R^{C5}$, 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸기(group)로 이루어지는 그룹(group) 중에서 선택되고;

[0022] Q^1은 O, S 또는 NR^{C6}이고;

[0023] Q^2 및 Q^7은 각각 독립적으로, Q^2와 Q^7 사이에 단일 결합이 존재하는 경우 N 또는 CR^{C2}이거나; 또는 Q^2 및 Q^7은 각각, Q^2와 Q^7 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 C이고;

[0024] -L-의 한쪽 단부가 Q_3, Q_4, Q_5 및 Q_6 중에서 선택된 임의의 하나의 원자에 공유 결합되는 경우; -L-과 공유 결합된 원자는 CR^{C2}의 C 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 사이에 각각 독립적으로 2개의 단일 결합이 존재하는 경우 CR^{C2}이거나, 또는 -L-과 공유 결합된 원자는 C 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 중 하나 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 C이고; -L-과 공유 결합되지 않은 Q^3, Q^4, Q^5 및 Q^6 중에서 선택된 다른 원자는 각각 독립적으로 $C(R^{C2})_2$의 O 원자, S 원자, C 원자 또는 NR^{C2}의 N 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 사이에 각각 독립적으로 2개의 단일 결합이 존재하는 경우 O, S, $C(R^{C2})_2$ 또는 NR^{C2}이거나, 또는 -L-과 공유 결합되지 않은 Q^3, Q^4, Q^5 및 Q^6 중에서 선택된 다른 원자는 각각 독립적으로 CR^{C2}의 C 원자와 고리 상의 2개의 인접 원자 중 하나 사이에 이중 결합이 존재하는 경우 CR^{C2}이고;

[0025] K는 -H, 비치환된 알킬기, R^{C7}로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, 및 R^{C7}로 치환된 사이클로알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고; K는 입체특이적 결합 또는 비-입체특이적 결합으로 6원 고리에 결합되고;

[0026] R^{C1}은 비치환된 알킬기, R^{C8}로 치환된 알킬기, 비치환된 아릴기, R^{C8}로 치환된 아릴기, 비치환된 알킬-아릴기, R^{C8}로 치환된 알킬-아릴기, 비치환된 알콕실기, 및 R^{C8}로 치환된 알콕실기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0027] R^{C2}는 -H, -D, 할로기, $-CH_2OH$, $-NR^{C4}R^{C5}$, 알콕실기, 비치환된 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 아릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0028] R^{C3}은 비치환된 알킬렌기 및 R^{C7}로 치환된 알킬렌기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0029] R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 -H, 비치환된 알킬기, R^{C9}로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, R^{C9}로 치환

된 사이클로알킬기, 비치환된 헤테로사이클릴기, R^{C9}로 치환된 헤테로사이클릴기, 비치환된 아릴기, R^{C9}로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, 및 R^{C9}로 치환된 헤테로아릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0030] R^{C6}은 -H, 할로기, $-CH_2OH$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 알콕실기, 비치환된 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기, 비치환된 사이클로알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 비치환된 헤테로사이클릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0031] R^{C7}은 할로기, $-CH_2OH$, $-NR^{C4}R^{C5}$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 알콕실기, 비치환된 아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 비치환된 헤테로사이클릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

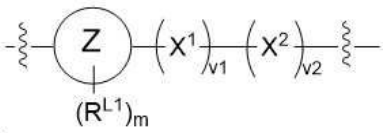
[0032] R^{C8}은 할로기, $-CH_2OH$, $-NR^{C4}R^{C5}$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 비치환된 사이클로알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 사이클로알킬기, 비치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 비치환된 헤테로사이클릴기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0033] R^{C9}는 할로기, $-CH_2OH$, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 및 알콕실기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0034] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0035] -L-은 하기 화학식 III으로 표시되고:

[0036] [화학식 III]

[0037] 

[0038] 여기서

[0039] Z는, 각각 독립적으로 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 모노사이클릭 고리(monocyclic ring), 5- 내지 12원 바이사이클릭 고리, 8- 내지 15원 트리사이클릭 고리 및 6- 내지 12원 스피로 바이사이클릭 고리로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0040] R^{L1}은 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 할로기, 비치환된 C_{1-6} 알콕실기, 케토기 및 옥사이드기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0041] X^1은 메틸렌기 또는 에틸렌기이고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환되고;

[0042] X^2는 5- 내지 8원 아릴렌기, 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 5- 내지 8원 헤테로아릴렌기, 3- 내지 7원 사이클릭 알킬렌기, 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 3- 내지 8원 사이클릭 알케닐렌기, 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 및 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 6- 내지 12원 스피로 바이사이클릭 2가 기(bivalent group)로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환되며;

[0043] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; v1은 1 또는 2이고; v2는 1 또는 2이고;

[0044] 헤테로원자는 N, O 및 S 중에서 선택된다.

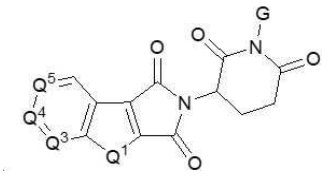
[0045] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 유효량의 상기 언급된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0046] 더욱 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 안드로겐 수용체 관련 질환의 치료가 필요한 대상체(subject)에게 유효량의 상기 언급된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물, 또는 상기 언급된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질환을 치료하는 방법을 제

공한다.

[0047] 일부 구현예에서, CLM은 하기 화학식 II-2로 표시된다:

[0048] [화학식 II-2]

[0049] 

[0050] 여기서,

[0051] -L-의 한쪽 단부는 Q_3, Q_4 또는 Q_5에 공유 결합되고;

[0052] G는 -H, -OH, 및 $-CH_2OH$로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0053] Q^1은 O, S 또는 NR^{C6}이고;

[0054] -L-의 한쪽 단부가 Q_3, Q_4 및 Q_5 중에서 선택된 임의의 하나의 원자에 공유 결합되는 경우; -L-과 부착된 원자는 C이고; -L-과 부착되지 않은 Q^3, Q^4 및 Q^5 중에서 선택된 다른 원자는 각각 독립적으로 CR^{C2}이고;

[0055] R^{C2}는 -H, -D, 할로기, 비치환된 알킬기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0056] R^{C6}은 -H, $-CH_2OH$, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

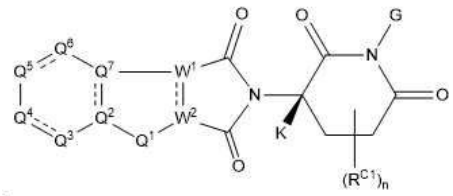
[0057] 일부 구현예에서, 화학식 II-1의 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 및 S 중에서 선택된다.

[0058] 일부 구현예에서, G는 -H, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2OCOOCH_3$ 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

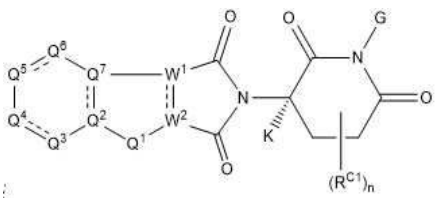
[0059] 일부 구현예에서, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸기는 또한 SEM 기로도 약칭된다.

[0060] 일부 구현예에서, K는 입체특이적 결합으로 6-원 고리에 결합된다:

[0061] [화학식 II-1a]

[0062]  또는

[0063] [화학식 II-1b]

[0064] 

[0065] 본 발명에서, K와 부착된 6-원 고리 상의 탄소는 키랄 탄소 중심이고, 이작용성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물은 화학식 II-1a 및 화학식 II-1b로 표시되는 CLM을 갖는 2개의 입체이성질체로 존재할 수 있다. 이작용성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 대사산물 또는 전구약물은 상기 언급된 하나의 입체이성질체 또는 2개의 입체이성질체 모두를 가질 수 있

다.

[0066] 일부 구현예에서, K는 -H, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, R^{C7}로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 및 C_{3-8} 사이클로알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, K는 비치환된 C_{1-3} 알킬기, 또는 R^{C7}로 치환된 C_{1-3} 알킬기일 수 있다.

[0067] 일부 구현예에서, K는 선형 알킬 및 분지된 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C7}로 치환된다. 일부 구현예에서, K는 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C7}로 치환된다. 일부 구현예에서, K는 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C7}로 치환된다.

[0068] 일부 구현예에서, R^{C1}은 비치환된 C_{1-6} 알킬기, R^{C8}로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 비치환된 C_{3-8} 아릴기, R^{C8}로 치환된 C_{3-8} 아릴기, 비치환된 C_{3-8} 알킬-아릴기, R^{C8}로 치환된 C_{3-8} 알킬-아릴기, 비치환된 C_{1-6} 알콕실기, 또는 R^{C8}로 치환된 C_{1-6} 알콕실기일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{C1}은 비치환된 C_{1-3} 알킬기, R^{C8}로 치환된 C_{1-3} 알킬기, 비치환된 C_{1-3} 알콕실기, 또는 R^{C8}로 치환된 C_{1-3} 알콕실기일 수 있다.

[0069] 일부 구현예에서, R^{C1}은 선형 알킬 및 분지된 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C8}로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{C1}은 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C8}로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{C1}은 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C8}로 치환된다.

[0070] 본 개시내용에서, 할로기는 F, Cl, Br 또는 I일 수 있다. 본 개시내용에서, 할로기는 F 또는 Cl일 수 있다. 본 개시내용에서, 할로기는 F이다.

[0071] 본 개시내용에서, R^{C2}는 -H, -D(중수소), 할로기, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 본 개시내용에서, R^{C2}는 -H, -D, -F, -Cl, 비치환된 C_{1-3} 알킬기, 및 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-3} 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다.

[0072] 본 개시내용에서, R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬기, R^{C9}로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 비치환된 C_{3-8} 사이클로알킬기, R^{C9}로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬기, 비치환된 C_{3-8} 헤테로사이클릴기, R^{C9}로 치환된 C_{3-8} 헤테로사이클릴기, C_{3-8} 아릴기, 및 C_{3-8} 헤테로아릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 본 개시내용에서, R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 비치환된 C_{1-3} 알킬기, 및 R^{C9}로 치환된 C_{1-3} 알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 본 개시내용에서, R^{C4}는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필일 수 있다.

[0073] 일부 구현예에서, R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 선형 알킬 및 분지된 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C9}로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C9}로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{C4} 및 R^{C5}는 각각 독립적으로 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 R^{C9}로 치환된다.

[0074] 일부 구현예에서, CLM은 화학식 II-1 또는 화학식 II-2로 표시되며, 여기서 Q^1은 NR^{C6}이고; R^{C6}은 -H, 비치환된

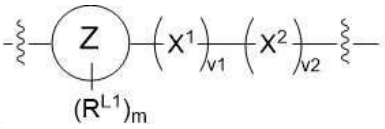
C_{1-6} 알킬기, 또는 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기이다. 일부 구현예에서, Q^1은 NR^{C6}이고; R^{C6}은 H, 비치환된 C_{1-3} 알킬기, 또는 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-3} 알킬기이다. 일부 구현예에서, Q^1은 NR^{C6}이고; R^{C6}은 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소프로필 중에서 선택된 비치환된 C_{1-3} 알킬기이다. 일부 구현예에서, Q^1은 NR^{C6}이고; R^{C6}은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 중에서 선택된 C_{1-3} 알킬기이고, 이는 F, Cl 및 Br 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 할로기로 치환된다.

[0075] 일부 구현예에서, -L-의 한쪽 단부는 Q_4 또는 Q_5에 공유 결합된다. 일부 구현예에서, -L-의 한쪽 단부는 Q_4에 공유 결합된다.

[0076] 화학식 II-1 또는 화학식 II-2의 3-고리 시스템(하나의 N 원자, 2개의 C 원자, W^1, W^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^6 및 Q^7에 의해 형성됨)에서, 이중 결합과 단일 결합은 모두 원자가 도시된 이작용성 화합물 및 상호작용에 대해 주지된 규칙의 문맥 내에서 표시되고 이해된다.

[0077] 일부 구현예에서, -L-은 하기 화학식 III으로 표시된다:

[0078] 화학식 III

[0079] 

[0080] 여기서

[0081] Z는, 각각 독립적으로 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 모노사이클릭 고리, 6- 내지 10원 바이사이클릭 고리, 및 8- 내지 10원 스피로 바이사이클릭 고리로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0082] X^1은 비치환된 메틸렌기, 또는 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 메틸렌기이고;

[0083] X^2는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 8원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 및 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 6- 내지 12원 스피로 바이사이클릭 2가 기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환되며;

[0084] m은 0, 1 또는 2이고; v1은 1 또는 2이고; v2는 1이다.

[0085] 일부 구현예에서, 화학식 III의 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 및 S 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, Z 고리는 N, O 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다.

[0086] 일부 구현예에서, Z는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기이다. 일부 구현예에서, Z는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 스피로 바이사이클릭 2가 기이다.

[0087] 일부 구현예에서, R^{L1}은 비치환된 C_{1-3} 알킬기, C_{1-3} 알콕실기로 치환된 C_{1-3} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-3} 알킬기, 할로기, C_{1-3} 알콕실기, 케토기, 또는 옥사이드기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^{L1}은 Z 고리 상의 하나의 헤테로원자 N에 부착되어 N-옥사이드기(N^+-O^-)를 형성하는 옥사이드기이다.

[0088] 일부 구현예에서, R^{L1}은 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 C_{1-6} 알콕실기로 치환되거나 또는 하나 이상의 할로기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{L1}은 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 C_{1-6} 알콕실기로 치환되거나 또는 하나 이상의 할로기로 치환된다.

[0089] 일부 구현예에서, X^1은 1 또는 2개의 C_{1-6} 알킬로 치환된 메틸렌기이다. 일부 구현예에서, X^1은 1 또는 2개의 C_{1-3} 알킬로 치환된 메틸렌기이다. 일부 구현예에서, X^1은 1 또는 2개의 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환된 메틸렌기이다. 일부 구현예에서, X^1은 1 또는 2개의 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환된 메틸렌기이다.

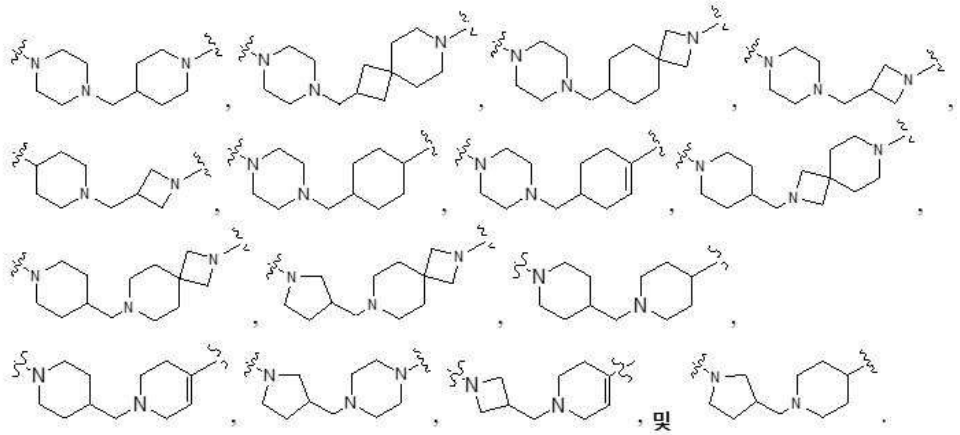
[0090] 일부 구현예에서, X^1은 1 내지 4개의 C_{1-6} 알킬로 치환된 에틸렌기이다. 일부 구현예에서, X^1은 1 내지 4개의 C_{1-3} 알킬로 치환된 에틸렌기이다. 일부 구현예에서, X^1은 1 내지 4개의 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환된 에틸렌기이다. 일부 구현예에서, X^1은 1 내지 4개의 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환된 에틸렌기이다.

[0091] 일부 구현예에서, X^2는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기이고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된다. 일부 구현예에서, X^2는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8원 사이클릭 헤테로알킬렌기이고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된다. 일부 구현예에서, X^2는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12원 스피로 바이사이클릭 2가 기이고, 이들 각각은 비치환되거나 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된다.

[0092] 일부 구현예에서, X^2는 1개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 3개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 3원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 2개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 2개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 3원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 1개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 5개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 4원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 2개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 4개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 4원 헤테로사이클릭 알킬렌기, 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 6개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 5- 내지 7원 헤테로사이클릭 알킬렌기이다.

[0093] 일부 구현예에서, X^2는 1개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 3개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 3원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 1개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 3개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 4원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 2개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 2개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 4원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 1개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 5개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 5원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 2개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 4개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 5원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 1개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 6개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 6-, 7- 또는 8원 사이클릭 헤테로알케닐렌기, 2개의 헤테로원자를 갖고 1 내지 6개의 알킬 또는 사이클로알킬로 치환된 6-, 7- 또는 8원 사이클릭 헤테로알케닐렌기이다.

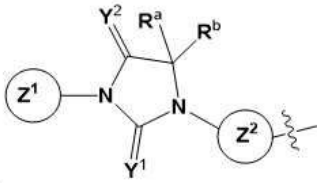
[0094] 일부 구현예에서, -L-은 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:



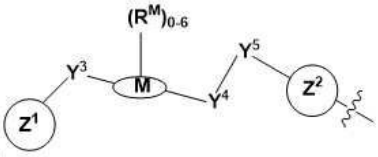
[0095] 및

[0096] 일부 구현예에서, ABM은 하기로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티이다:

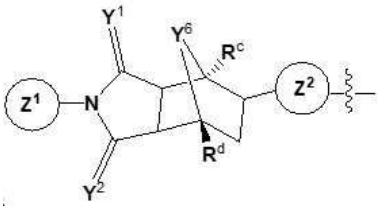
[0097] [화학식 IV-a]

[0098] 

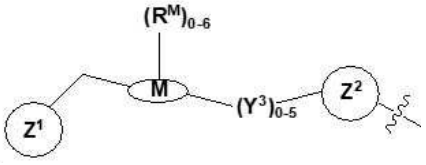
[0099] [화학식 IV-b]

[0100] 

[0101] [화학식 IV-c]

[0102] , 또는

[0103] [화학식 IV-d]

[0104] ;

[0105] 여기서:

[0106] Z^1은, 각각 독립적으로 할로기, 하이드록실기, 니트로기, -CN, -C≡CH, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 비치환된 C_{1-6} 알콕실기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알콕실기, 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{3-6} 알키닐, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 그룹 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 아릴기, 헤테로아릴기, 바이사이클릭기, 또는 바이-헤테로사이클릭기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0107] Y^1 및 Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O 또는 S이고;

[0108] Y^3, Y^4 및 Y^5는 각각 독립적으로 결합, -O-, $-NR^{Y2}-$, $-C(-R^{Y1})(-R^{Y2})-$, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, $-SO_2-$, 헤테로아릴렌기, 및 아릴렌기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0109] Y^6은 $-N(-R^{Y1})-$, -O- 또는 -S-이고;

[0110] M은 비치환되거나 0 내지 6개의 R^M 기로 치환되는, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 3- 내지 6원 고리이고;

[0111] 각각의 R^M 기는 독립적으로 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 할로기, 및 C_{1-6} 알콕실기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되거나; 또는 2개의 R^M 기가 이들이

부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8원 고리 시스템을 형성하고;

[0112] R^a, R^b, R^c, R^d, R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 -H, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 할로기, C_{1-6} 알콕실기, 사이클릭기, 및 헤테로사이클릭기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되거나; 또는 R^a, R^b가 이들이 부착된 원자와 함께 취해져서 0 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 8원 고리 시스템을 형성하고;

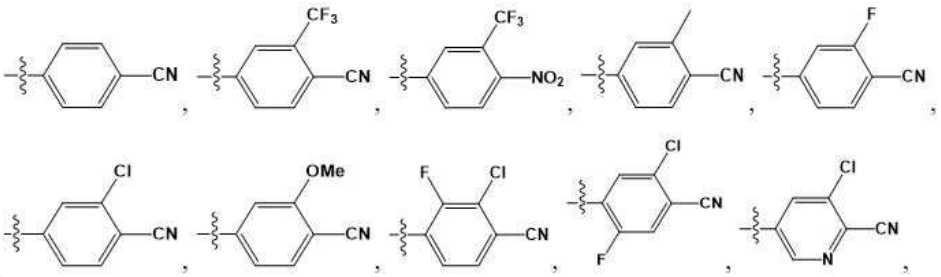
[0113] Z^2는 결합, C_{1-6} 알킬렌기, C_{1-6} 헤테로알킬렌기, -O-, 아릴렌기, 헤테로아릴렌기, 알리사이클릭(alicyclic) 2가 기, 헤테로사이클릭 2가 기, 헤테로바이사이클릭 2가 기, 바이사이클릭 아릴렌기, 및 바이사이클릭 헤테로아릴렌기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 1 내지 10개의 R^{Z2} 기로 치환되고;

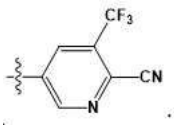
[0114] 각각의 R^{Z2} 기는 독립적으로 -H, 할로기, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 -F로 치환된 C_{1-6} 알킬기, $-OR^{Z2A}$, C_{3-6} 사이클로알킬기, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬기, 비치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 하나 이상의 할로기로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 비치환된 헤테로사이클릭기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 헤테로사이클릭기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 헤테로사이클릭기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로사이클릭기, 비치환된 아릴기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 아릴기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴기, 비치환된 헤테로아릴기, C_{1-3} 알킬기로 치환된 헤테로아릴기, C_{1-6} 알콕실기로 치환된 헤테로아릴기, 하나 이상의 할로기로 치환된 헤테로아릴기, 바이사이클릭 헤테로아릴기, 비치환된 C_{1-3} 알콕실기, 및 -F, -OH, $-NH_2$, $-NR^{Y1}R^{Y2}$ 및 -CN 중에서 선택된 하나 이상의 기로 치환된 C_{1-3} 알콕실로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0115] R^{Z2A}는 H, C_{1-6} 알킬기, 및 C_{1-6} 헤테로알킬기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고, 이들 각각은 비치환되거나 사이클로알킬기, 사이클로헤테로알킬기, 아릴기, 헤테로사이클릭기, 헤테로아릴기, 할로기, 또는 C_{1-3} 알콕실기로 치환된다.

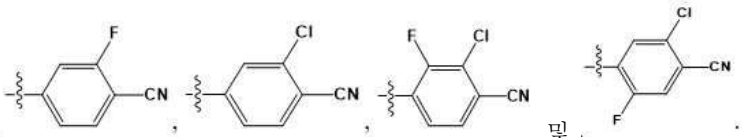
[0116] 일부 구현예에서, 화학식 IV-a, IV-b, IV-c 또는 IV-d의 헤테로원자는 각각 독립적으로 N, O 및 S 중에서 선택된다.

[0117] 일부 구현예에서, Z^1은 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:

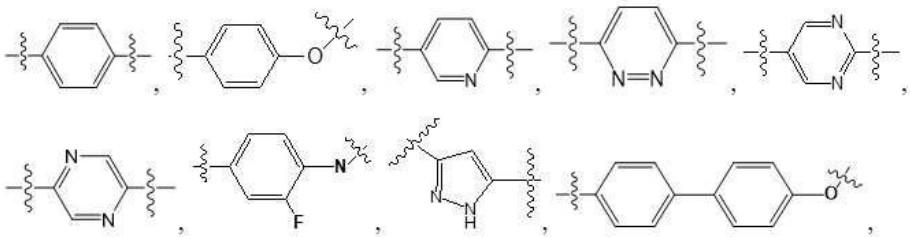
[0118]  및

[0119] 

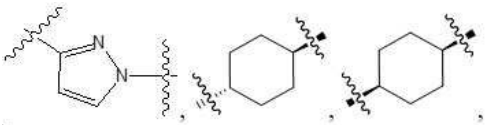
[0120] 일부 구현예에서, Z^1은 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:

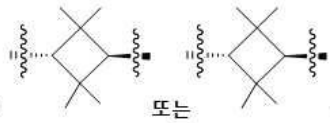
[0121] 

[0122] 일부 구현예에서, Z^2는 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:



[0123]

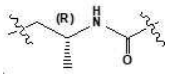
[0124] 일부 구현예에서, M은 

[0125] 

이다.

[0126] 일부 구현예에서, 각각의 R^M 기는 독립적으로 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 C_{1-6} 알콕실기로 치환되거나, 또는 하나 이상의 할로기로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^M 기는 독립적으로 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 C_{1-6} 알콕실기로 치환되거나, 또는 하나 이상의 할로기로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^M 기는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.

[0127] 일부 구현예에서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 C_{1-6} 알콕실기로 치환되거나, 또는 하나 이상의 할로기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 C_{1-6} 알콕실기로 치환되거나, 또는 하나 이상의 할로기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.

[0128] 일부 구현예에서, 화학식 IV-d에 나타낸 $(Y^3)_{0-5}$는 

이다. (R) 표시는 탄소가 R(곧은) 배열을 가짐을 가리킨다.

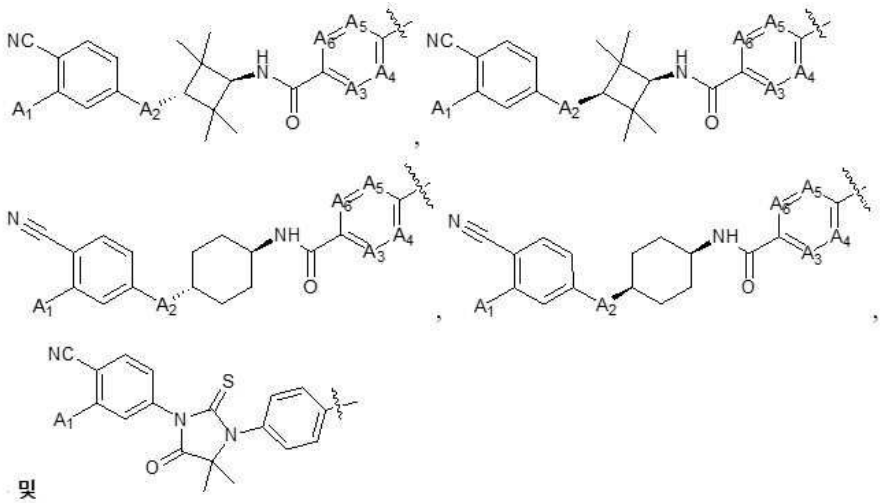
[0129] 일부 구현예에서, 각각의 R^{Z2} 기는 독립적으로 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선

택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 하나 이상의 할로기로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{Z2} 기는 독립적으로 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 하나 이상의 할로기로 치환된다.

[0130] 일부 구현예에서, R^{Z2A}는 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{Z2A}는 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이다.

[0131] 일부 구현예에서, R^{Z2A}는 선형 C_{1-6} 헤테로알킬 및 분지된 C_{1-6} 헤테로알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{Z2A}는 선형 C_{1-3} 헤테로알킬 및 분지된 C_{1-3} 헤테로알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 헤테로알킬이다.

[0132] 일부 구현예에서, ABM은 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:



[0133] 및

[0134] 여기서:

[0135] A_1은 -Cl, -F, -Br 또는 $-CF_3$ 중에서 선택되고;

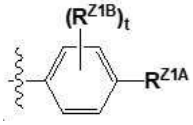
[0136] A_2는 -O-, -NH-, $-NCH_3-$ 또는 $-NCH_2CH_3-$ 중에서 선택되고;

[0137] A_3, A_4, A_5 및 A_6은 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.

[0138] 몇몇 구현예에서, ABM은 화학식 IV-b로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티이며, 여기서 M은 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, 4원 알리사이클릭 고리이고, 이는 비치환되거나 1 내지 6개의 R^M으로 선택적으로 치환된다. 다른 기는 상기 나타낸 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0139] 몇몇 구현예에서, ABM은 화학식 IV-b로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티이며, 여기서 Z^2는 결합, C_{1-6} 알킬렌기, C_{1-6} 헤테로알킬렌기, -O-, 아릴렌기, 헤테로아릴렌기, 알리사이클릭 2가 기, 헤테로사이클릭 2가 기, 헤테로바이사이클릭 2가 기, 바이사이클릭 아릴렌기, 및 바이사이클릭 헤테로아릴렌기이고, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 R^{Z2}기로 치환된다. 다른 기는 상기 나타낸 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0140] 몇몇 구현예에서, ABM은 화학식 IV-b로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티이며, 여기서

[0141] Z^1은  이고;

[0142] R^{ZA1}은 -H 또는 -CN이고;

[0143] 각각의 R^{Z1B}는 독립적으로 -H, 할로기, 또는 $-CF_3$이고; t는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0144] Y^3은 -O-이고;

[0145] M은 비치환되거나 1 내지 4개의 R^M 기로 치환되는 4- 내지 6원 고리이고, 각각의 R^M은 독립적으로 -H 또는 메틸이고;

[0146] Y^4는 -NH-이고;

[0147] Y^5는 -C(=O)-이고;

[0148] Z^2는 독립적으로 비치환된 C_{5-6} 아릴기, 1, 2 또는 3개의 R^{Z2} 기로 치환된 C_{5-6} 아릴기, 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는, C_{5-6} 헤테로아릴기 및 1개의 헤테로원자를 갖고 1, 2 또는 3개의 R^{Z2} 기로 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴기, 및 2개의 헤테로원자를 갖고 1 또는 2개의 R^{Z2} 기로 치환된 C_{5-6} 헤테로아릴기로 이루어지는 그룹 중에서 선택되고;

[0149] 각각의 R^{Z2A} 기는 선형 C_{1-6} 알킬 및 분지된 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{Z2A}는 선형 C_{1-3} 알킬 및 분지된 C_{1-3} 알킬로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 알킬이다. 다른 기는 상기 나타낸 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0150] 몇몇 구현예에서, ABM은 화학식 IV-d로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티이이며, 여기서

[0151] Z^1는 하나 이상의 할로기로 치환된 아릴, 또는 -CN으로 치환된 아릴; 또는 -CN 및 하나 이상의 할로기로 독립적으로 치환된 아릴이고;

[0152] Y^3은 결합, $-NR^{Y2}-$, $-CR^{Y1}R^{Y2}-$, 또는 -C(=O)-이고;

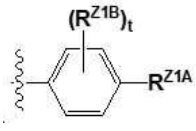
[0153] M은 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는, 5원 방향족 고리이고;

[0154] R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 -H, 또는 C_{1-6} 알킬기이고;

[0155] Z^2는 결합, 1, 2 또는 3개의 R^{W2}로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 R^{W2}는 독립적으로 -H, 할로기, C_{1-6} 알킬(하나 이상의 -F로 임의로 치환됨), C_{1-3} 알콕실(하나 이상의 -F로 임의로 치환됨)이고:

[0156] R^{W2} 기는 독립적으로 -H, 할로기, 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 알리사이클릭기, 또는 1 또는 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5원 방향족기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다. 다른 기는 상기 나타낸 바와 동일한 의미를 갖는다.

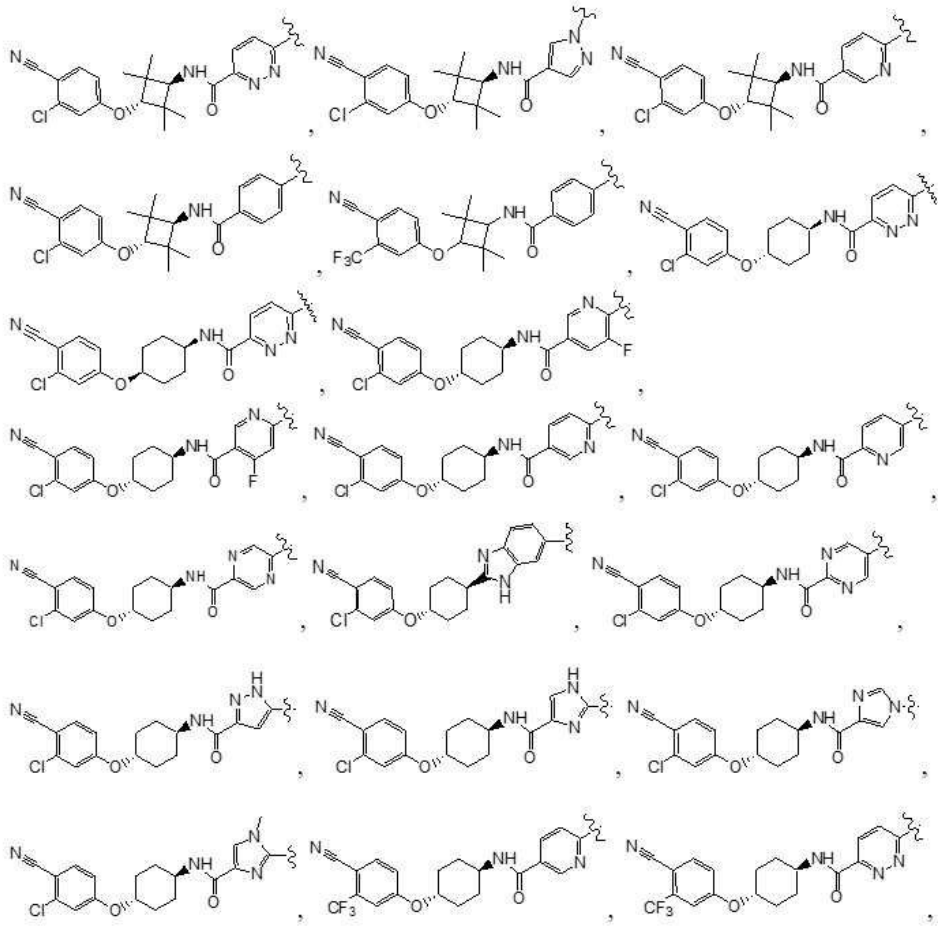
[0157] 몇몇 구현예에서, ABM은 화학식 IV-d로 표시되는 안드로겐 수용체 결합 모이어티이이며, 여기서

[0158] Z^1는 

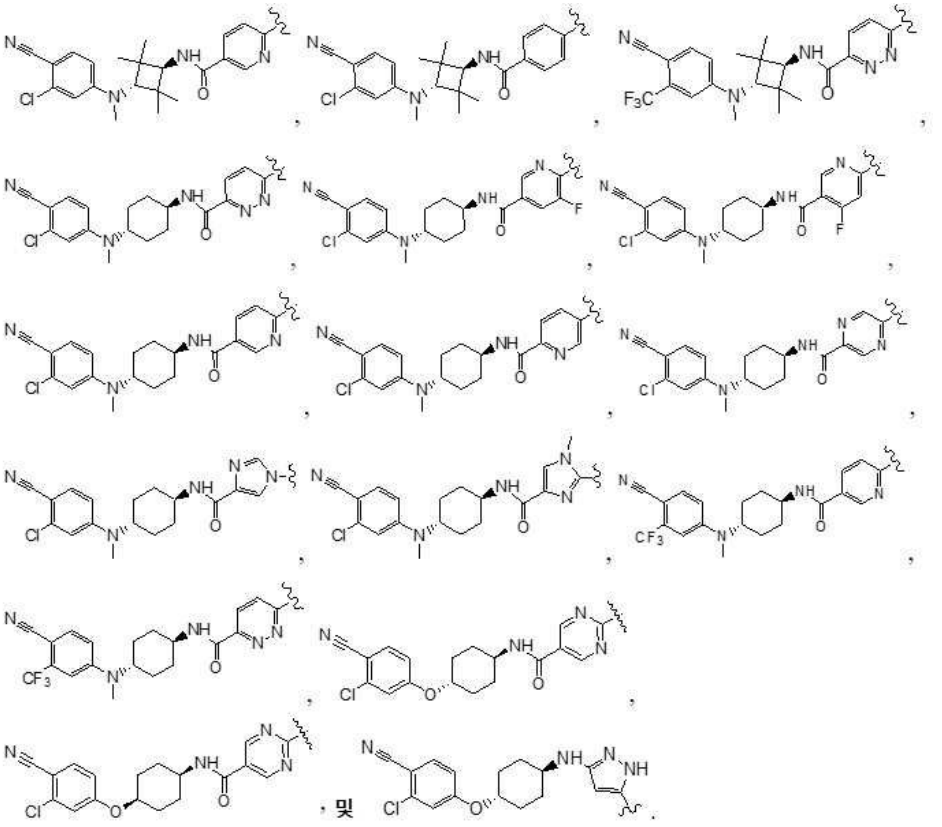
이고;

[0159] 각각의 R^{Z1A}는 할로기 또는 CN이고; 각각의 R^{Z1B}는 독립적으로 H 또는 할로이다. 다른 기는 상기에 나타낸 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0160] 일부 구현예에서, ABM은 하기로 이루어지는 그룹 중에서 선택된다:



[0161]



[0162]

[0163] 일부 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다.

[0164] 일부 구현예에서, 안드로겐 수용체 관련 질환은 안드로겐 수용체 관련 암 또는 안드로겐 수용체 관련 피부 질환이다.

[0165] 일부 구현예에서, 안드로겐 수용체 관련 암은 유방암(breast cancer) 또는 전립선암(prostate cancer)이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 전립선 암이다. 일부 구현예에서, 전립선암은 거세-저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer)이다.

[0166] 일부 구현예에서, 안드로겐 수용체 관련 피부 질환은 안드로겐성 탈모증(androgenetic alopecia), 여드름(acne), 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa), 다모증(hirsutism) 또는 아토피성 피부염(atopic dermatitis)이다.

[0167] 일부 구현예에서, 안드로겐 수용체 관련 질환을 치료하는 방법은 유효량의 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0168] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 안드로겐 수용체 억제제일 수 있다. 안드로겐 수용체 억제제의 예는 엔잘루타미드(enzalutamide)일 수 있다.

[0169] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 당업계에서 통상적으로 사용되는 항종양제일 수 있다. 통상적인 항종양제의 예로는 도세탁셀, 플루타미드, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 콜히친, 류프롤리드 아세테이트, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 5-플루오로우라실, 및 올라파립이 있다. 그 예로는 사이클로포스파미드, 미토마이신 C 등 중 하나 이상이 포함된다.

[0170] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 당업계에서 통상적으로 사용되는 AR 관련 피부 질환을 치료하기 위한 치료제일 수 있다. 통상적인 항종양제의 예로는 클라스코테론, ASC-J9, 스피로놀락톤, 플루타미드, 피나스테라이드, 두타스테라이드, 시프로테론 아세테이트, 피릴루타미드, 미녹시딜, 케토코나졸 등이 있다.

[0171] 본원의 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이, 관사 "a" 및 "an"은 문맥상 명확히 달리 표시되지 않는 한 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하는 데 사용된다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0172] 본원의 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이, "및/또는"이라는 문구는 이렇게 결합된 요소, 즉 어떤 경우에는 결합적으로 존재하고 다른 경우에는 분리적으로 존재하는 요소 중 "하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 나열된 여러 요소는 동일한 방식으로, 즉 이렇게 결합된 요소 중 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소 외에 다른 요소가, 구체적으로 식별된 요소와 관련이 있든지 없든지 간에, 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 때 "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 한 구현예에서 A만(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서 B만(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 더욱 또 다른 구현예에서 A와 B 둘 다(선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0173] 본원의 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이, "또는"은 상기에서 정의한 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 구분할 때 "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것으로 해석되어야 한다, 즉 다수의 요소 또는 이들의 목록, 및 선택적으로 추가의 나열되지 않은 항목 중 적어도 하나뿐만 아니라 하나 초과의 포함으로서 해석되어야 한다. "~중 단지 하나" 또는 "~중 정확히 하나" 또는 청구항에서 사용될 때, "~로 이루어지는"과 같이 명백히 반대되는 것을 가리키는 단지 하나라는 용어는 다수의 요소 또는 이들의 목록 중 정확히 한 요소의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "또는"은 "둘 중 하나", "~ 중 하나", "~중 단지 하나" 또는 "~중 정확히 하나"와 같은 독점적인 용어가 선행될 때 배타적 대안(즉, "하나 또는 다른 하나이지만 둘 다는 아님")을 나타내는 것으로 해석되어야 한다.

[0174] 상기 명세서뿐만 아니라 청구항에서, "포함하는", "내포하는", "가지고 있는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "보유하는", "~로 구성되는"과 같은 모든 전환 표현은 개방형으로 이해되어야 한다, 즉 포함하지만 이에 제한되지 않는다는 의미이다. 단지 전환 표현 "~로 이루어지는" 및 "~로 필수적으로 이루어지는"은 미국 특허청 특허 심사 절차 매뉴얼, 섹션 2111.03에 명시된 대로 각각 폐쇄형 또는 반-폐쇄형 전환 표현일 것이다.

[0175] 본원의 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이, "적어도 하나"라는 문구는 하나 이상의 요소의 목록을 언급할 때, 상기 요소 목록 중 요소의 임의의 하나 이상 중에서 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 상기 요소 목록에 구체적으로 나열된 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니며, 상기 요소 목록 중 요

소들의 임의의 조합을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 이 정의는 또한 "적어도 하나"라는 문구가, 구체적으로 식별된 요소와 관련이 있든 없든, 지칭하는 요소 목록 내에서 구체적으로 식별된 요소 외에 요소들이 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 한 구현예에서, B가 존재하지 않는(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함하는) 적어도 하나(선택적으로 하나 초과를 포함함)의 A; 또 다른 구현예에서, A가 존재하지 않는(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함하는) 적어도 하나(선택적으로 하나 초과를 포함함)의 B; 더욱 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 A(선택적으로 하나 초과를 포함함), 및 적어도 하나의 B(및 선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0176] 또한, 본원에 기재된 하나 초과의 단계 또는 행위를 포함하는 특정 방법에서, 상기 방법의 단계 또는 행위의 순서는 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 상기 방법의 단계들 또는 행위들이 인용되는 순서로 반드시 제한되지 않는다는 점을 이해해야 한다.

[0177] "유효한"이라는 용어는 비제한적으로, 의도된 용도의 맥락에서 사용될 때 치료가 필요하거나 이러한 치료를 수용하는 대상체에서 상태, 장애 또는 질환 상태의 증상을 예방하거나, 그 발생을 억제하거나, 개선하거나, 지연시키거나 치료하기에(증상을 어느 정도로, 바람직하게는 전부 개선시키기에) 충분하거나 이를 유발하는 활성 약제학적 성분의 양/용량을 의미할 수 있다. "유효한"이라는 용어는 본 출원에 달리 기재되거나 사용되는 모든 다른 유효량 또는 유효 농도 용어, 예를 들어 "유효량/용량", "약제학적으로 유효한 양/용량" 또는 "치료학적으로 유효한 양/용량"을 포함한다.

[0178] 유효량은 질환의 유형과 중증도, 사용된 조성물, 투여 경로, 치료되는 포유류의 유형, 고려 중인 특정 포유류의 신체 특성, 동반 약물치료 및 기타 약제 분야의 숙련가가 인식하는 다른 인자에 따라 변한다. 정확한 양은 공지된 기법을 사용하여 당업자가 확인할 수 있다(예를 들어, 하기 문헌을 참조하시오: Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0179] "약제학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"이라는 용어는 비제한적으로, 동물 또는 인간에게 적절하게 투여될 때 부작용, 알레르기 또는 다른 불리한 반응을 발생시키지 않는 존재 및 조성물을 의미할 수 있다.

[0180] "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약리학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 비제한적으로, 약제학적 투여와 양립성인 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 의미할 수 있다. 적합한 담체는 본원에 참고로 포함된 이 분야의 표준 참고 문헌인 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판에 기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예로는 비제한적으로, 수, 생리식염수, 핑거(finger) 용액, 덱스트로스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민이 포함된다. 리포좀 및 고정 오일과 같은 비-수성 비히클도 사용될 수 있다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 당업계에 주지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 양립되지 않는 경우를 제외하고, 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물을 또한 조성물에 통합시킬 수 있다.

[0181] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "화합물"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하며, 맥락상 호변이성질체, 위치이성질체, 기하 이성질체, 및 적용가능한 경우 광학 이성질체(거울상이성질체) 및 기타 입체이성질체(부분입체이성질체)를 포함한 입체이성질체뿐만 아니라 적용가능한 경우 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 유도체(전구약물 형태 포함)를 포함한다. 맥락상 용도 내에서, 용어 화합물은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물 포함)와 같은 다른 화합물뿐만 아니라, 개시된 화합물의 특정 거울상이성질체 또는 거울상이성질체 풍부 혼합물도 포함할 수 있다. 이 용어는 또한 맥락상 화합물의 활성 부위에 대한 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 화합물의 기재에서, 다른 것들 중에서도 이와 관련된 수많은 치환체 및 변수가 기재된다는 점에 유의한다.

[0182] 당업자는 본원에 기재된 분자가 일반적으로 하기에 기재된 바와 같이 안정한 화합물이라는 것을 이해한다. 결합 이 표시될 때, 이중 결합과 단일 결합이 모두 상기 표시된 화합물의 맥락 및 원자가 상호작용에 대한 주지된 규칙 내에서 표현되거나 이해된다.

[0183] 본원에 사용되는 바와 같이, "알콕실기"는 산소에 단독으로 결합된 알킬기; 예를 들어 메톡시($-O-CH_3$) 및 에톡

시(-O-CH_2CH_3)를 지칭한다.

[0184] 본원에 사용되는 바와 같이, "유도체"는 고유 화합물로부터 직접적으로, 변형에 의해 또는 부분 치환에 의해 형성된 조성물을 의미할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "유사체"는 고유 화합물과 유사하지만 동일하지 않은 구조를 갖는 조성물을 의미할 수 있다.

[0185] 용어 "유비퀴틴 리가제"는 유비퀴틴을 특정 기질 단백질로 전달하여 기질 단백질을 분해하도록 하는 단백질 패밀리를 지칭한다. 예를 들어, 세레블론E3 유비퀴틴 리가제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 함께 유비퀴틴을 표적 단백질상의 리신에 부착시키고, 후속적으로 프로테아좀에 의한 분해를 위해 특정 단백질 기질을 표적화한다. 따라서 E3 유비퀴틴 리가제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 함께 복합체로 유비퀴틴을 표적 단백질로 전달하는 역할을 한다. 일반적으로 유비퀴틴 리가제는 다중유비퀴틴화(polyubiquitination)에 관여하여, 제2 유비퀴틴이 제1 유비퀴틴에 부착되게 하고; 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴에 부착되게 하는 식으로 진행된다. 다중유비퀴틴화는 단백질을 프로테아좀에 의해 분해되도록 마크한다. 그러나, 일부 유비퀴틴화 사건(event)은 단일 유비퀴틴화(이는 유비퀴틴 리가제에 의해 기질 분자에 단일 유비퀴틴만을 첨가함)로 제한된다. 단일 유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위해 프로테아좀을 표적화하지 않지만, 예를 들어 유비퀴틴과 결합할 수 있는 도메인을 가진 다른 단백질과의 결합을 통해 그의 세포내 위치나 기능이 변경될 수 있다. 또한 E3 유비퀴틴 리가제는 유비퀴틴의 리신 잔기를 통해 다중유비퀴틴 쇄의 형성을 촉진한다. Lys48-연결된 쇄는 다중유비퀴틴화의 우세한 유형으로, 분해를 위해 단백질을 프로테아좀에 표적화할 수 있다.

[0186] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본원에서 본 개시내용에 따른 조성물을 사용하는 예방적 치료를 포함한 치료가 제공되는 세포, 조직 또는 동물, 바람직하게는 포유류, 예를 들어 인간 또는 가축을 기술하는 데 사용된다. 인간 환자와 같은 특정 동물에 특이적인 감염, 상태 또는 질병 상태를 치료하는 경우, 용어 "환자"는 개 또는 고양이와 같은 가축 또는 말, 소, 양 등과 같은 농장 동물을 포함한 해당 특정 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 개시내용에서 용어 "환자"는 상기 용어 사용의 맥락에서 달리 명시되거나 암시되지 않는 한 인간 환자를 지칭한다.

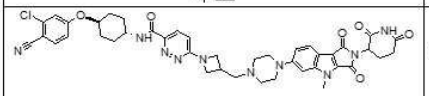
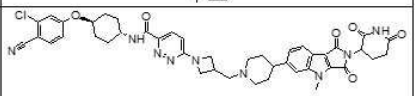
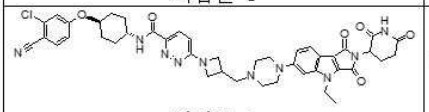
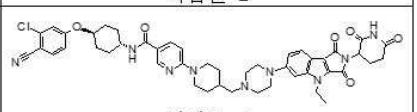
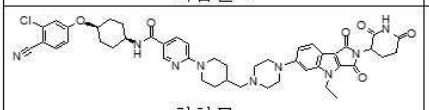
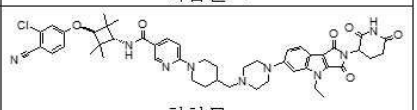
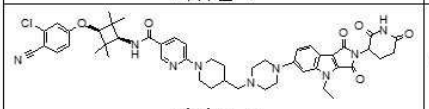
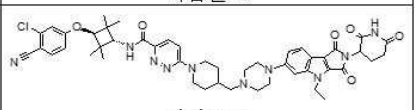
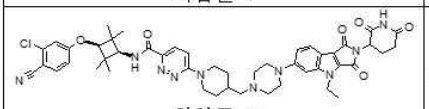
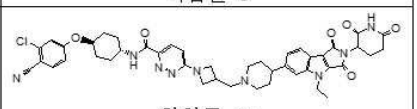
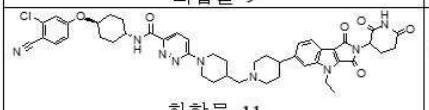
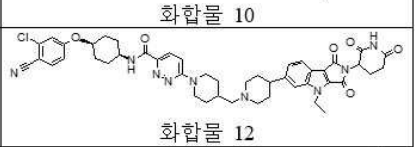
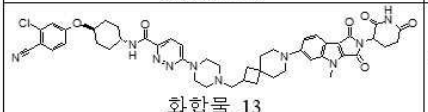
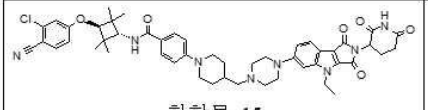
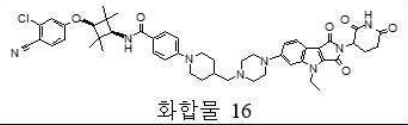
[0187] 본원에 개시된 모든 경우에, 임의의 변수의 정수 범위에 대한 기재는 상기 기재 범위, 상기 범위의 모든 개별 구성원, 및 해당 변수의 모든 가능한 하위 범위를 기재한다. 예를 들어, n이 0 내지 4의 정수라는 기재는 개별적으로 선택 가능한 값의 범위에 있는 것으로서 0, 1, 2, 3 및 4를 기재한다. 또한, n이 0 내지 4의 정수라는 기재는 임의의 모든 하위 범위를 기재하며, 이들 각각에서 n은 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3 및 3-4이다. 또한, 용어 "C_{1-6} 알킬"은 탄소수가 1 내지 6인 알킬을 나타낸다.

[0188] 하기는 본 발명을 실시하는 데 있어 당업자를 돕기 위해 제공된 상세한 설명이다. 당업자는 본 개시내용의 진의 및 범위로부터 이탈됨 없이 본원에 기재된 구현예를 수정하고 변경시킬 수 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 기타 참고문헌은 명백히 내용 전체가 참조로 통합된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

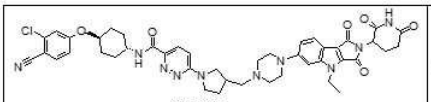
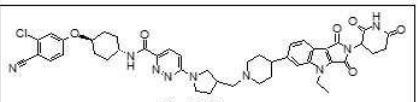
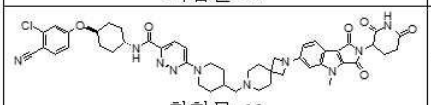
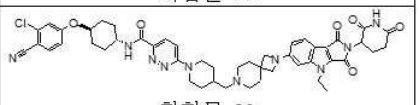
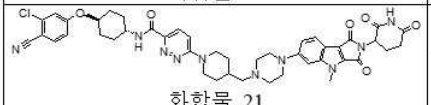
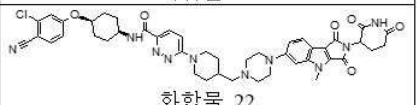
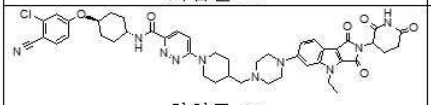
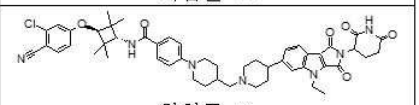
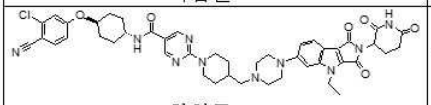
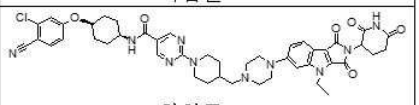
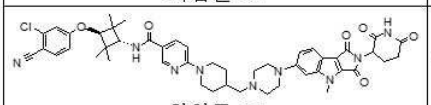
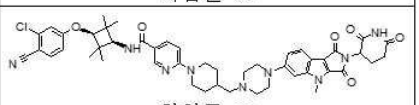
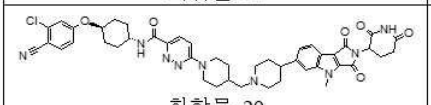
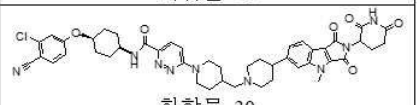
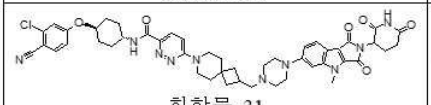
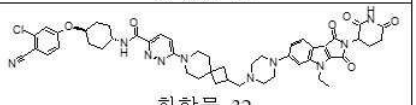
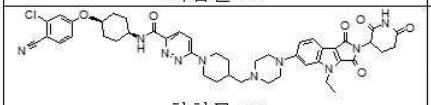
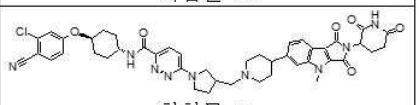
[0189] 하기 표 1은 본 발명의 ABM-L-CLM 구조를 갖는 이작용성 화합물의 예시를 나타낸다:

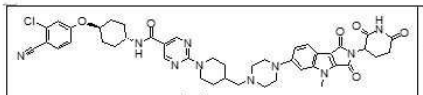
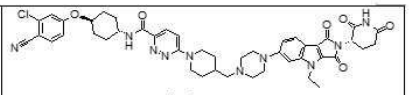
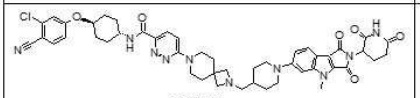
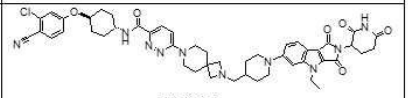
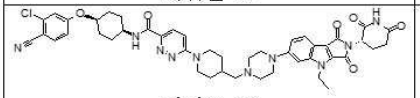
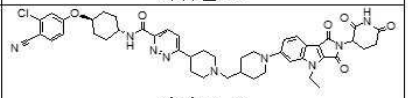
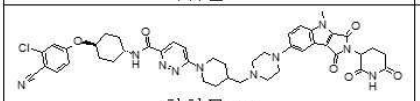
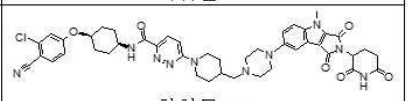
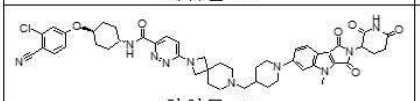
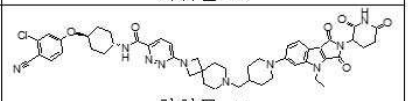
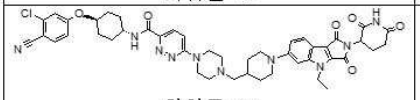
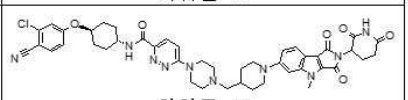
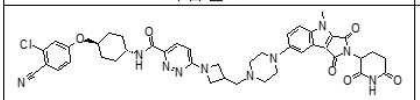
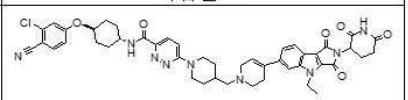
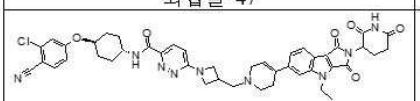
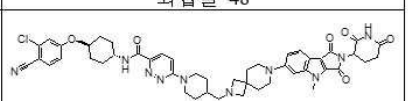
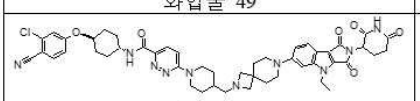
[0190] [표 1]

구조	구조
 화합물 1	 화합물 2
 화합물 3	 화합물 4
 화합물 5	 화합물 6
 화합물 7	 화합물 8
 화합물 9	 화합물 10
 화합물 11	 화합물 12
 화합물 13	 화합물 14
 화합물 15	 화합물 16

[0191]

[0192]

 화합물 17	 화합물 18
 화합물 19	 화합물 20
 화합물 21	 화합물 22
 화합물 23	 화합물 24
 화합물 25	 화합물 26
 화합물 27	 화합물 28
 화합물 29	 화합물 30
 화합물 31	 화합물 32
 화합물 33	 화합물 34

 화합물 35	 화합물 36
 화합물 37	 화합물 38
 화합물 39	 화합물 40
 화합물 41	 화합물 42
 화합물 43	 화합물 44
 화합물 45	 화합물 46
 화합물 47	 화합물 48
 화합물 49	 화합물 50
 화합물 51	

[0193]

[0194] 본 발명 화합물의 제조 방법

[0195] 본 발명 화합물의 일반적인 제조 방법을 하기에 예시할 것이다. 또, 추출 및 정제로서, 유기화학의 통상적인 실험에서 수행되는 처리를 수행할 수 있다.

[0196] 본 발명 화합물의 합성을 당업계에 공지된 과정을 참조하여 수행할 수 있다.

[0197] 원료 화합물로서, 상업적으로 입수할 수 있는 화합물, 본 설명에 기재된 화합물, 본 설명에 인용된 참고문헌에 기재된 화합물 및 기타 공지된 화합물을 활용할 수 있다.

[0198] 본 발명의 화합물 중에는 호변이성질체가 존재할 수 있는 화합물이 존재하며, 본 발명은 이를 포함하여 모든 가능한 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0199] 본 발명 화합물의 염을 수득하고자 할 때, 본 발명의 화합물이 염의 형태로 수득되는 경우에 이를 그대로 정제하면 되고, 본 발명의 화합물이 유리된 형태로 수득되는 경우에는 적절한 유기 용매에 화합물을 용해 또는 현탁시키고, 산 또는 염기를 첨가하여 통상적인 방법에 의해 염을 형성시킬 수 있다.

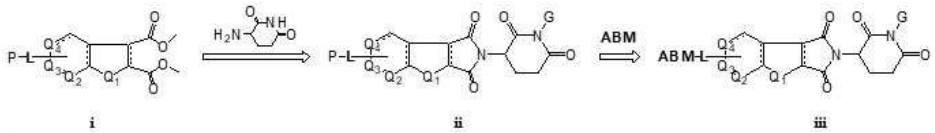
[0200] 또한, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 일부의 경우에 수 또는 다양한 용매와의 부가물(수화물 또는 용매화물)의 형태로 존재하며, 이러한 부가물도 본 발명에 포함된다.

[0201] 본 발명의 하나 이상의 구현예에 대한 세부 사항을 하기 설명에 제시한다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 청구항에서 명백해질 것이다.

[0202] 본 발명의 화합물을 당업계에 주지된 방법에 의해 상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질로부터 합성할 수 있다. 예를 들어, 하기에 나타낸 경로를 통해 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

[0203] **화합물 제조를 위한 일반적인 과정:**

[0204] **과정 1**



[0205]

[0206] 과정 1은 본 개시내용의 이작용성 화합물을 제조하기 위한 일반적인 공정을 예시한다. 제1 단계에서, 디-에스테르 화합물 i를 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 축합시켜 중간체 ii를 형성시켰다. 제2 단계에서, 중간체 ii를 특정 ABM 화합물과 추가로 축합시켜 원하는 화합물 iii을 수득하였다. 상기 과정 1에 표시된 문자 "P"는 보호기를 나타낸다.

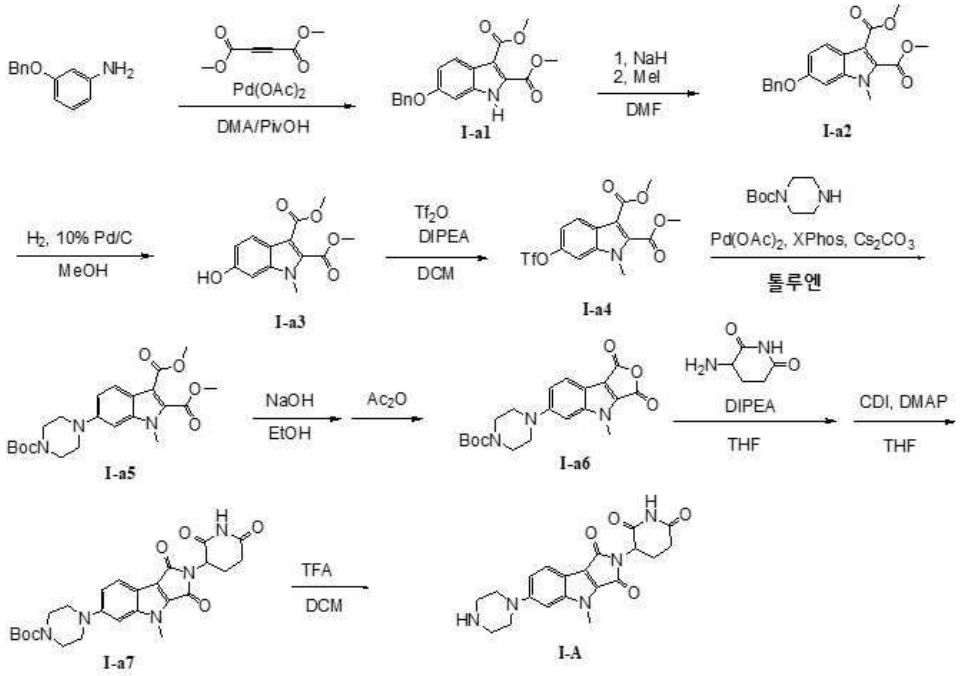
[0207] 하기의 구체적인 실시예는 단지 예시를 위한 것으로 해석되어야 하며, 어떠한 방식으로든 개시내용의 나머지 부분을 제한하는 것은 아니다. 추가의 노력없이도, 당업자는 본원의 설명을 바탕으로 본 발명을 최대한 활용할 수 있을 것으로 여겨진다. 본원에 인용된 모든 간행물은 내용 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0208] **합성 방법 A - 화합물 1의 합성:**

[0209] **(1) 중간체 I-A의 제조**

[0210] 중간체 **I-A**를 먼저 하기에 표시된 경로를 통해 상업적으로 입수할 수 있는 3-벤질옥시-페닐아민으로부터 제조하였다:

[0211] [반응식 1]



[0212]

[0213] $Pd(OAc)_2$(1.13 g, 10 mol%)를 공기 퍼징된 용기에서 3-벤질옥시-페닐아민(10 g, 50.1 mmol), 디메틸 아세틸렌디카복실레이트(5.86 ㎖, 47.6 mmol), 및 디메틸아세트아미드(DMA)/피발산(PivOH)(4:1 v/v; 100 ㎖)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 120℃로 점차적으로 가열하였다. 반응이 완료된 후 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(200 ㎖)로 희석하고, 수(3 x 50 ㎖) 및 염수(50 ㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용출제(헥산:에틸 아세테이트 = 5:1)와 함께 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-벤질옥시-1H-인돌-2,3-디카복실산 디메틸 에스테르 **I-a1**(8.4g, 54%)의 갈색 고체를 수득하였다.

[0214] N,N-디메틸포름아미드(DMF)(15 ㎖) 중의 6-벤질옥시-1H-인돌-2,3-디카복실산 디메틸 에스테르 **I-a1**(3.0 g,

8.84 mmol)의 빙냉 용액을 60% NaH(0.53 g, 13.3 mmol) 및 요오드화 메틸(0.82 ㎖, 13.3 mmol)로 처리하고, 이어서 실온으로 가온시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(DCM)(60 ㎖)과 포화된 수성 NH_4Cl(20 ㎖) 사이에 분배시켰다. 합한 유기층을 수집하고 수(3 x 20 ㎖) 및 염수(20 ㎖)로 세척한 다음, $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 용출제(헥산:에틸 아세테이트 = 3:1)와 함께 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체 **I-a2**(2.7 g, 87%)를 수득하였다.

[0215] MeOH(150 ㎖) 중의 6-벤질옥시-1-메틸-1H-인돌-2,3-디카복실산 디메틸 에스테르 **I-a2**(5.0 g)의 용액에 Pd/C(0.5g)를 첨가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고 에틸 아세테이트(10 ㎖)로 세정하고, 유기 용매를 수집하고 로터에서 제거하여 중간체 **I-a3**(3.72 g, 100%)를 수득하였다.

[0216] DCM(60 ㎖) 중의 6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2,3-디카복실산 디메틸 에스테르 **I-a3**(2.85 g, 10.83 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(5.6 ㎖, 32.49 mmol, 3 eq)을 첨가하고 혼합물을 동일한 온도에서 10분간 교반하였다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물(Tf_2O)(2.9 ㎖, 16.25 mmol, 1.5 eq)을 반응물에 적가하고 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(40 ㎖)으로 희석하고 포화된 $NaHCO_3$(10 ㎖), 포화된 NH_4Cl(10 ㎖), 수 및 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 농축시켜 진한 갈색 오일을 수득하였다. 진한 갈색 오일을 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용출하면서 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 순수한 생성물 **I-a4**(3.68 g, 86%)로서 수득하였다.

[0217] 톨루엔(20 ㎖) 중의 1-메틸-6-트리플루오로메탄설포닐옥시-1H-인돌-2,3-디카복실산 디메틸 에스테르 **I-a4**(0.77 g, 1.94 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.08 g, 5.82 mmol, 3.0 eq), XPhos(0.18 g, 20 mol%) 및 Cs_2CO_3(1.9 g, 5.82 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 10분간 탈기시키고 $Pd(OAc)_2$(0.087 g, 20 mol%)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 출발 물질이 남지 않을 때까지 80℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(30 ㎖) 및 수(10 ㎖)로 희석하고, 층을 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(30 ㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(20 ㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 헥산 중의 25% 에틸 아세테이트로 용출하면서 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 순수한 생성물 **I-a5**(0.72 g, 86%)로서 수득하였다.

[0218] **I-a5**(0.65 g, 1.51 mmol)를 EtOH(30 ㎖) 중의 NaOH(0.6 g, 15.1 mmol) 용액으로 처리하고 가열 환류시켰다(85 ℃ 욕 온도). 4시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 과잉의 EtOH를 제거하고, 에틸 아세테이트(30 ㎖)로 희석하고, 1 M HCl로 pH 3으로 산성화하고, 층을 분리시켰다. 이어서 수성층을 에틸 아세테이트(30 ㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 이어서 백색 고체 및 Ac_2O(5 ㎖)를 혼합하고 140℃로 가열하였다. 2시간 후, 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC-MASS)으로 모노에스테르를 발견하고, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시켰다. 이어서 과잉의 Ac_2O를 제거하고, 이어서 무수 톨루엔(5 ㎖)을 첨가하고, 혼합하고 농축시켰다. 이렇게 하여 잔사 **I-a6**를 생성시키고 이어서 어떠한 추가의 정제도 없이 사용하였다.

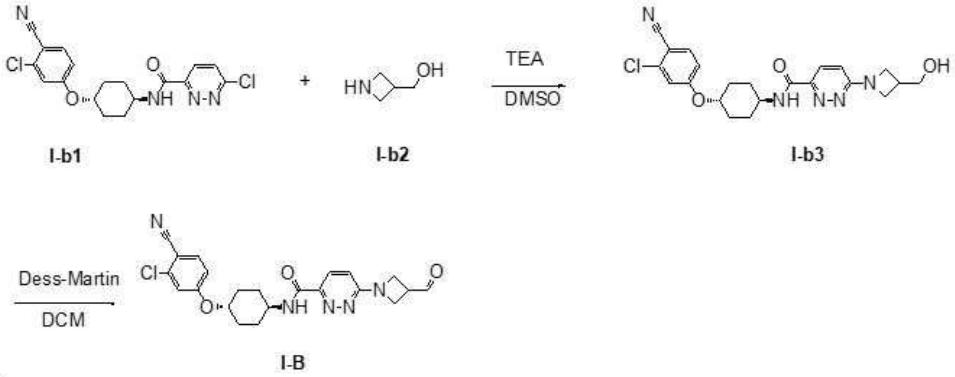
[0219] 테트라하이드로푸란(THF)(2 ㎖) 중의 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(0.11 g, 2당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(0.23 ㎖, 4 당량)의 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음, THF(2 ㎖) 중의 화합물 **I-a6**(0.13 g, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 50분간 교반한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ㎖) 및 수(10 ㎖)로 희석하였다. 이어서 1 N HCl(수성)을 수성층의 pH 값이 2 미만(< 2)이 될 때까지 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 10 ㎖)로 추출하고, 유기층을 합하고, 염수(10 ㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 물질을 수득하고, 조 물질을 다음 단계에 정제 없이 사용하였다. 상기 조 물질을 THF(4 ㎖)에 용해시키고, 카르보닐디이미다졸(CDI)(0.11 g, 2 eq) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(4 mg, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ㎖) 및 수(10 ㎖)로 희석하였다. 이어서, 수성층의 pH 값이 2 미만(< 2)이 될 때까지 1 N HCl(수성)을 첨가한 다음, 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 10 ㎖)로 추출하였다. 유기층을 수집하여 합하고, 염수(10 ㎖)

로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 조 생성물을 용출제(헥산/EtOAc = 1/1 내지 1/2)와 함께 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **I-a7**(0.28 g, 85%)을 수득하였다. 이어서 고체 **I-a7** 및 CF_3COOH(TFA)(1 mℓ)를 합하고 CH_2Cl_2(4 mℓ)에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 과잉의 CF_3COOH를 진공 하에서 제거하여 잔사를 수득하였다. 이어서 잔사를 DCM(10 mℓ)으로 희석하고 Na_2CO_3로 pH 10으로 염기화하고 유기층을 염수(5 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축시켜 중간체 **I-A**를 수득하고, 이를 어떠한 정제도 없이 바로 사용하였다.

[0220] **(2) 중간체 I-B의 제조**

[0221] 중간체 **I-B**를 하기에 표시된 경로를 통해 상업적으로 입수할 수 있는 벤조니트릴, 4-[(트랜스-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)옥시]-2-클로로-, 하이드로클로라이드로부터 제조하였다:

[0222] [반응식 2]



[0223]

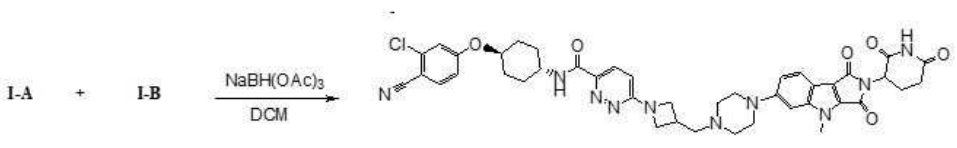
[0224] 디메틸 설폭사이드(DMSO)(6 mℓ) 중의 6-클로로-N-(트랜스-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)피리다진-3-카복스아미드 **I-b1**(800 mg, 1 당량), 화합물 **I-b2**(200 mg, 1.1 당량), 및 (트리에틸)아민(TEA)(0.57 mℓ, 2 당량)의 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 수(30 mℓ)에 서서히 첨가하였다. 현탁액을 여과하여 화합물 **I-b3**(0.85 g, 94%)을 수득하였다.

[0225] DCM(25 mℓ) 중의 **I-b3**(0.60 g, 1.36 mmol)의 용액 및 Dess-Martin 퍼요오디난(0.75 g, 1.78 mmol)을 실온에서 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고, 여액을 포화된 $Na_2S_2O_3$(10 mℓ x 2), 포화된 $NaHCO_3$(10 mℓ), 염수(10 mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 중간체 **I-B**(0.54 g, 90%)를 수득하였다.

[0226] **(3) 중간체 I-A와 중간체 I-B로부터 화합물 1의 제조**

[0227] 화합물 1을 하기에 표시된 경로를 통해 제조하였다:

[0228] [반응식 3]



화합물 1

[0229]

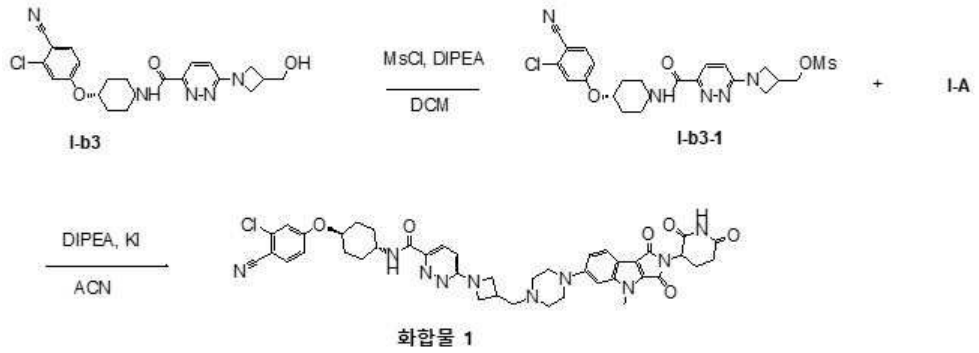
[0230] DCM(1 mℓ) 중의 중간체 **I-A**(100 mg, 0.25 mmol) 및 **I-B**(111 mg, 0.25 mmol)의 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(107 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 용액을 수득하고, 용액을 DCM(10 mℓ)으로 희석하였다. 유기층을 염수(5 mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **1**(160 mg, 78%)을 수득하였다.

MS: m/z 819.5 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07 (s 1H), 6.87 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.29 (bs, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.59 (bs, 4H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H).

[0231]

[0232] 화합물 1을 또한 하기에 나타낸 경로를 통해 제조할 수 있었다:

[0233] [반응식 4]



[0234]

[0235] DCM(2 ml) 중의 **I-b3**(0.1 g, 0.25 mmol) 용액에, 실온에서 DIPEA(0.16 ml, 4.0 eq)를 첨가하였다. 이어서 메탄설포닐 클로라이드(MsCl)(0.038 ml, 2.0 eq)를 적가하였다. 혼합물 반응을 실온에서 1시간 내지 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 DCM(10 ml)으로 희석하고 포화된 $NaHCO_3$(5 ml), 포화된 NH_4Cl(5 ml), 및 염수(5 ml)로 세척하고 Na_2SO_4(s)로 건조시키고 농축시키고, 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)(DCM/아세톤 = 10/1)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **I-b3-1**(0.11 g, 84%)을 수득하였다.

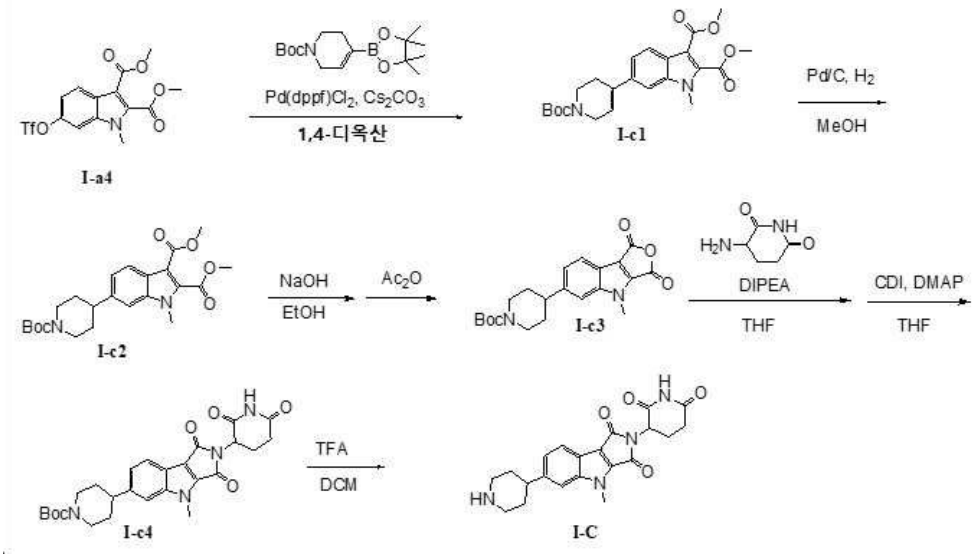
[0236] 무수 CH_3CN(ACN)(2 ml) 중의 **I-b3-1**(0.104 g, 0.20 mmol), **I-A**(0.079 g, 0.20 mmol), KI(0.1 g, 3.0 eq) 및 DIPEA(0.17 ml, 5.0 eq)의 용액을 75℃에서 17시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml)로 희석하고 포화된 Na_2CO_3로 pH 10으로 염기화하였다. 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고 Na_2SO_4(s)로 건조시키고, 농축시키고 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **1**(0.095 g, 58%)을 수득하였다.

[0237] **합성 방법 B - 화합물 2의 합성:**

[0238] **(1) 중간체 I-C의 제조**

[0239] 잔사 **I-C**를 먼저 하기에 표시된 경로를 통해 상업적으로 입수할 수 있는 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 제조하였다:

[0240] [반응식 5]



[0241]

[0242] 1,4-디옥산(17 ㎖) 중의 1-메틸-6-트리플루오로메탄설포닐옥시-1H-인돌-2,3-디카복실산 디메틸 에스테르 **I-a4**(683 mg, 1.72 mmol, 1.0 eq)의 교반 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(797 mg, 2.58 mmol, 1.5 eq) 및 Cs_2CO_3(1.06 g, 3.26 mmol, 1.9 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 15분간 탈기하고 Pd(dppf)Cl_2(63 mg, 0.09 mmol, 5 mol %)를 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 출발 물질이 남지 않을 때까지 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트(30 ㎖) 및 수(30 ㎖)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(15 ㎖ x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 헥산 중의 10% 내지 15% 에틸 아세테이트로 용출하면서 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **I-c1**(470 mg, 64%, EA/Hex = 1/5에서 R_f = 0.21)을 수득하였다.

[0243] MeOH(20 ㎖) 중의 중간체 **I-c1**(2.0 g)의 용액에 Pd/C(0.2 g)를 첨가하고 수소 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고 EtOAc(10 ㎖)로 세정하고, 유기 용매를 수집하고 로터에서 제거하여 중간체 **I-c2**(2.0 g, 100%)를 수득하였다.

[0244] 중간체 **I-c2**(0.65 g, 1.51 mmol)를 EtOH(30 ㎖) 중의 NaOH(0.6 g, 15.1 mmol) 용액으로 처리하고 가열 환류시켰다. 4시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 과잉의 EtOH를 제거하고, 에틸 아세테이트(30 ㎖)로 희석하고, 1 M HCl로 pH 3으로 산성화하였다. 이어서, 수성층을 에틸 아세테이트(30 ㎖)로 추출하고, 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$로), 여과하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 이어서, 백색 고체 및 Ac_2O(5 ㎖)를 합하고 140℃로 가열하였다. 2시간 후, LC-MASS로 모노에스테르를 발견하고, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시켰다. 이어서, 과잉의 Ac_2O를 제거하고, 이어서 무수 톨루엔(5 ㎖)을 첨가하고 농축시켰다. 이렇게 하여 중간체 **I-c3**를 생성시키고, 이어서 어떠한 추가의 정제도 없이 사용하였다.

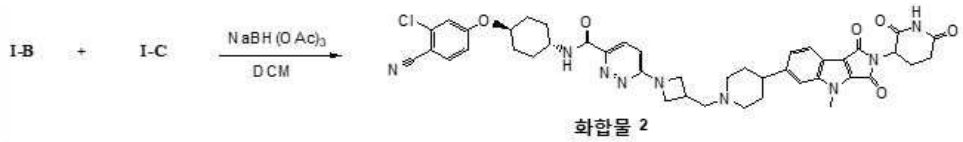
[0245] THF(2 ㎖) 중의 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(0.22 g, 2 eq) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(0.46 ㎖, 4 eq)의 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음, THF(2 ㎖) 중의 중간체 **I-c3**(0.26 g, 1 eq)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 50분간 교반하고, 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ㎖) 및 수(20 ㎖)로 희석하였다. 이어서, 수성층의 pH 값이 2 미만(< 2)이 될 때까지 1 N HCl(수성)을 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 20 ㎖)로 추출하고, 유기층을 합하고, 염수(20 ㎖)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 물질을 수득하고, 조 물질을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 상기 조 물질을 THF(8 ㎖)에 용해시키고, CDI(0.22 g, 2 eq) 및 DMAP(8 mg, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ㎖) 및 수(20 ㎖)로 희석하였다. 이어서 1 N HCl(aq)을 수성층의 pH 값이 2 미만이 될 때까지 첨가한 다음 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 20 ㎖)로 추출하였다. 유기층을 수집하여 합하고, 염수(20 ㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 조 생성물을 용출제(헥산/EtOAc = 1/1 내지 1/2)와 함께 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간

체 **I-c4**(0.26 g, 80%)를 수득하였다. 이어서 중간체 **I-c4** 및 CF_3COOH(2.5 ml)를 합하고 DCM(10 ml)에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 과잉의 CF_3COOH를 진공 하에서 제거하여 잔사를 수득하였다. 이어서 잔사를 DCM(10 ml)으로 희석하고 Na_2CO_3로 pH 10으로 염기화한 다음, 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 농축시켜 중간체 **I-C**를 수득하였으며, 이를 어떠한 정제도 없이 바로 사용하였다.

[0246] **(2) 중간체 I-B 및 중간체 I-C로부터 화합물 2의 제조**

[0247] 화합물 2를 하기에 표시된 경로를 통해 제조하였다:

[0248] [반응식 6]



화합물 2

[0249]

[0250] DCM(1 ml) 중의 중간체 **I-B**(112 mg, 0.254 mmol) 및 **I-C**(100 mg, 0.254 mmol)의 혼합물에, $NaBH(OAc)_3$(107 mg, 0.508 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 용액을 수득하고, 용액을 DCM(10 ml)으로 희석하였다. 유기층을 염수(5 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔(KM3 SCIENTIFIC CORP., 입자 크기 45-75 um)에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **2**(156 mg, 75%)를 수득하였다.

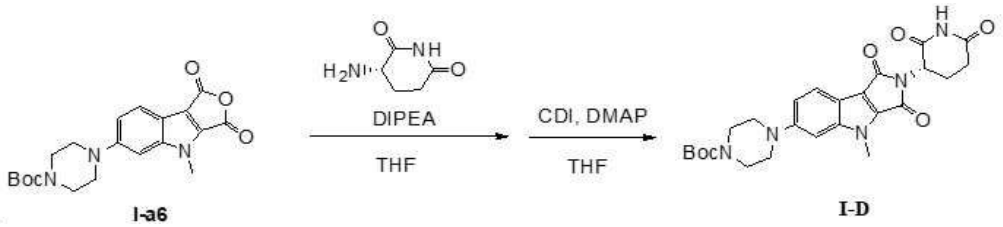
MS: 841.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.24 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 6H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).

[0251]

[0252] **합성 방법 C - 키랄 중간체 I-D의 합성:**

[0253] 중간체 **I-D**를 하기에 표시된 경로를 통해 **I-a6**으로부터 제조하였다:

[0254] [반응식 7]



I-a6 I-D

[0255]

[0256] THF(2 ml) 중의 (S) 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(0.11 g, 2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(0.23 ml, 4 당량) 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, THF(2 ml) 중의 화합물 **I-a6**(0.13 g, 1 당량) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 50분 동안 교반한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml) 및 수(10 ml)로 희석하였다. 이어서 1 N HCl(수성)을 수성층의 pH 값이 2 미만(< 2)이 될 때까지 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 10 ml)로 추출하고, 유기층을 합하여 염수(10 ml)로 세척한 다음 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 조 물질을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. 상기 조 물질을 THF(4 ml)에 용해시키고, CDI(0.11 g, 2 eq) 및 DMAP(4 mg, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml) 및 수(10 ml)로 희석하였다. 이어서 수성층의 pH 값이 2 미만(< 2)이 될 때까지 1 N HCl(수성)을 첨가하고, 이어서 수성층을 에틸 아세테이트(2 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수(10 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고, 조 생성물을 용출제(헥산/EtOAc = 1/1 내지 1/2)와 함께 플래시 컬럼 크로마토

그래피로 정제하여 키랄 중간체 **I-D**(0.15 g, 90%)를 수득하였다. 키랄 중간체 **I-D**를 사용하여 **I-A** 또는 **I-C**를 대체하여 본 발명의 키랄 화합물을 수득할 수 있다.

[0257] 본 발명의 화합물 **1** 및 **2**의 제조는 상기에 예시되어 있다. 본 발명의 화합물 **3-51**을 합성 방법 A(반응식 1 내지 4), 합성 방법 B(반응식 5 내지 6) 또는 합성 방법 C에 표시된 유사한 방법, 또는 하나 이상의 출발 물질을 변경시켜 유기 화학의 일반적인 지식에 기초한 임의의 공지된 합성 방법에 의해 합성하여 원하는 생성물을 수득할 수 있다.

화합물 **3**: MS: m/z 855.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.29 (bs, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H).

화합물 **4**: MS: m/z 882.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 1.24 (m, 2H).

화합물 **5**: MS: m/z 882.9 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.23-2.22 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.12-1.07 (m, 2H).

[0258]

화합물 **6**: MS: m/z 910.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H),3.33-3.29 (m, 1H), 3.29 (bs, 4H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

화합물 **7**: MS: m/z 910.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.44-4.40 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

화합물 **8**: MS: m/z 912.0 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (s, 1H),7.04 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 6H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.29-1.21(m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

화합물 **9**: MS: m/z 889.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.56 (bs, 4H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H).

화합물 **10**: MS: m/z 854.8 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14(dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 3H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

[0259]

화합물 **11**: MS: m/z 860.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.56-4.46 (m, 5H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.92-1.76 (m, 7H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H).

화합물 **12**: MS: m/z 861.0 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 5H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

화합물 **13**: MS: m/z 886.8 (M^++1)

화합물 **14**: MS: m/z 900.8 (M^++1);

화합물 **15**: MS: m/z 909.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.91 (d, 1H),7.75 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (d, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.29 (bs, 4H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

화합물 **16**: MS: m/z 888.0 (M^++1)

화합물 **17**: MS: m/z 847.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 5H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 5H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

[0260]

화합물 **18**: MS: m/z 846.6 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.49 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 5H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

화합물 **19**: MS: m/z 887.4 (M^++1).

화합물 **20**: MS: m/z 901.5 (M^++1).

화합물 **21**: MS: m/z 869.7 (M^++23).

화합물 **22**: MS: m/z 869.3 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.94 (d, 1H),4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.29 (bs, 4H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 5H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H).

화합물 **23**: MS: m/z 883.8 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 4.41 (q, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 5H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H).

화합물 **24**: MS: m/z 908.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.72-7.66 (m, , 2H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 5H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

[0261]

화합물 **25**: MS: m/z 883.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.55 (bs, 4H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 3H), 1.84-1.83 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.10-1.03 (m, 2H).

화합물 **26**: MS: m/z 883.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.96 (dd, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 6H), 2.33-2.67 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H).

화합물 **27**: MS: m/z 874.8 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 5H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

화합물 **28**: MS: m/z 896.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.29 (bs, 4H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 6H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

화합물 **29**: MS: m/z 846.3 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.92-1.76 (m, 7H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 2H).

[0262]

화합물 **30**: MS: m/z 846.6 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 2H).

화합물 **31**: MS: m/z 886.8 (M^++1).

화합물 **32**: MS: m/z 900.8 (M^++1).

화합물 **33**: MS: m/z 884.0 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 8H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.26-1.23 (m, 2H).

화합물 **34**: MS: m/z 832.4 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 5H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 5H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).

화합물 **35**: MS: m/z 847.4 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.06 (bs, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 3H), 1.84-1.83 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H).

[0263]

화합물 **36**: MS: m/z 861.7 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 4.41 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 5H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 5H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H).

화합물 **37**: MS: m/z 886.8 (M^++1).

화합물 **38**: MS: m/z 900.8 (M^++1).

화합물 **39**: MS: m/z 862.0 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41(q, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 4H), 3.18-3.09 (m,1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

화합물 **40**: MS: m/z 860.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.36(q, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.10-2.95 (m,3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.74-1.64 (m, 5H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).

화합물 **41**: MS: m/z 869.9 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.03 (bs, 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.18 (bs, 4H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 6H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 3H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H).

[0264]

화합물 **42**: MS: m/z 869.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.19 (bs, 4H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H),

화합물 **43**: MS: m/z 886.8 (M^++1).

화합물 **44**: MS: m/z 900.6 (M^++1).

화합물 **45**: MS: m/z 861.4 (M^++1).

화합물 **46**: MS: m/z 846.8 (M^++1).

화합물 **47**: MS: m/z 841.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.99 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.19 (bs, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).

화합물 **48**: MS: m/z 858.5 (M^++1).

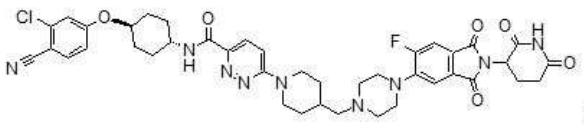
화합물 **49**: MS: m/z 858.5 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.56-4.49 (m, 3H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H),3.16-3.09 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 5 H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

화합물 **50**: MS: m/z 886.8 (M^++1).

화합물 **51**: MS: m/z 902.7 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.09 (bs, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.22 (bs, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.18-2.16 (bs, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H),1.66-1.60 (m, 2H), 4.54-1.48 (m, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.16-1.09 (m, 2H).

[0265]

[0266] 또한, 화합물 ARV-110을 하기 분석을 위해 BLD Pharmatech Ltd.에서 구입하였다(Cat. No.: BD01398519; Lot No.: CKA112, 순도: 97%). ARV-110은 AR 분해에 대해 주지된 이작용성 화합물이다.



(ARV-110)

[0267]

[0268] **웨스턴 블롯 분석을 사용하는 안드로겐 수용체 분해 분석**

[0269] 10% FBS(Cat. 10437028, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States), 10 mM HEPES(Cat. 15630080, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States) 및 1 mM 나트륨 피루베이트(Cat. 11360070, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States)가 보충된 RPMI 1640(Cat. 31800022, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States) 배지에서 증식된 LNCaP.FGC 세포(Cat. 60088, Bioresource Collection and Research Center, HsinChu City, Taiwan ROC)를 24-웰 조직 배양 플레이트에 웰당 $2x10^5$ 개의 세포로 시딩하였다. 세포를 37℃, 5% CO_2에서 24시간(hr) 동안 배양하고, 이어서 100 나노몰 농도(nM)의 화합물 1 내지 51 중 어느 하나 또는 ARV-110으로 24시간 동안 처리하였다. 처리 후, 세포를 수확하고 PBS로 세척하고, Halt 프로테아제 억제제 칵테일(Cat. 78430, Thermo Fisher

Scientific, Waltham, Massachusetts, United States)이 보충된 RIPA 용해 및 추출 완충액(Cat. 89900, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States)으로 용해시켜 단백질 샘플을 수집하였다.

[0270] 단백질 샘플을 폴리아크릴아미드 겔 전기영동으로 분리하고, 이어서 한 조각의 Immuno-Blot PVDF 멤브레인(Cat. 1620177, Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, United States)으로 옮겼다. 단백질 샘플 중의 안드로겐 수용체의 존재를 항-AR 항체(1:2000 희석)(Cat. 5153, Cell Signaling Technology Inc., Danvers, Massachusetts, United States) 및 염소 항-토끼 HRP-접합된 2차 항체(1:5000 희석)(C04003, Croyez Bioscience Co., Ltd., Taipei City, Taiwan R.O.C)를 사용하여 표준 웨스턴 블롯팅 과정으로 검출하였다. 내부 로딩 대조용 GAPDH는 마우스 단일클론 항체(1:5000)(GTX627408, GeneTex International Corp., HsinChu City, Taiwan R.O.C) 및 염소 항-마우스 HRP-접합된 2차 항체(1:5000 희석)(C04001, Croyez Bioscience Co., Ltd., Taipei City, Taiwan R.O.C)를 사용하여 검출하였다. 화학발광 신호를 Clarity Western ECL 기질(Cat. 1705061, Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, United States)을 사용하여 전개시키고 디지털 이미저 iBright FL1500(Invitrogen Corp., Carlsbad, California, United States)으로 검출하였다.

[0271] 여러 화합물을 선택하고 LNCaP.FGC 세포 처리용 RPMI 배지로 별도로 연속 희석하였다(10x). 각 화합물에 대한 연속 희석된 샘플에 의해 검정 곡선을 결정하고, 각 화합물에 대해 50% AR 분해에 필요한 농도(AR DC_{50})를 계산하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

[0272] 표 2에서, 화합물의 AR DC_{50}이 10 nM 미만일 경우 결과를 "A"로 표시하고; 화합물의 AR DC_{50}이 10 nM 이상 25 nM 미만일 경우 결과를 "B"로 표시하고; 화합물의 AR DC_{50}이 25 nM 이상 100 nM 미만일 경우 결과를 "C"로 표시하고; 화합물의 AR DC_{50}이 100 nM 이상일 경우 결과를 "D"로 표시한다. 본 발명의 화합물이 대부분 AR 분해에 양호한 효과가 있다는 것이 분명하다. 동일한 작동 조건 하에서, 다수의 본 발명의 화합물이 동일한 농도(100 nM)에서 ARV-100보다 더 큰 AR 분해를 생성시키며, 일반적으로 AR DC_{50}(nM)이 더 낮다.

[0273] [표 2]

[0274] 본 발명의 화합물의 AR DC_{50}(nM)

화합물 번호	AR DC_{50} (nM)
1	A
2	A
3	A
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	A
11	A
12	B
15	C
16	D
17	B
18	B
21	A
22	B
23	B
24	C
25	B

화합물 번호	AR DC_{50} (nM)
26	D
27	B
28	C
29	B
30	A
33	A
34	B
35	B
36	B
39	B
40	B
41	D
42	C
47	C
48	B
49	B
51	A
ARV-110	C

[0275]

[0276] 기타 구현예

[0277] 본 명세서에 개시된 모든 특징을 임의의 조합으로 조합할 수 있다. 본 명세서에 개시된 각 특징은 동일하거나, 동등하거나 또는 유사한 목적을 제공하는 대체 특징으로 대체될 수 있다. 따라서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 개시된 각 특징은 단지 동등하거나 유사한 특징의 일반적인 시리즈의 예일 뿐이다.

[0278] 상기 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특징을 쉽게 확인할 수 있으며, 본 발명의 진의 및 범위로부

터 이탈되지 않고 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 다양하게 변경 및 수정할 수 있다. 따라서, 다른 구현예도 하기 청구항의 범위 내에 있다.