



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월06일

(11) 등록번호 10-1794020

(24) 등록일자 2017년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*C07C 211/35* (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)

*C07C 211/42* (2006.01) *C07C 217/52* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7030169

(22) 출원일자(국제) 2011년04월19일

심사청구일자 2016년04월18일

(85) 번역문제출일자 2012년11월16일

(65) 공개번호 10-2013-0059347

(43) 공개일자 2013년06월05일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/056279

(87) 국제공개번호 WO 2011/131697

국제공개일자 2011년10월27일

(30) 우선권주장

10160315.7 2010년04월19일

유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자

오리존 지노믹스 에스.에이.

스페인, 바르셀로나, 이-08940 코르네야 데 요브레가뜨, 씨/싼트 페란 74

(72) 발명자

오르테가 무뇨스, 알베르토

스페인, 에-08940 코르네야 데 요브레가뜨, 까예산 페란, 오리존 지노믹스 에스.에이.

카스트로-팔로미노 라리아, 훌리오

스페인, 에-08940 코르네야 데 요브레가뜨, 까예산 페란, 오리존 지노믹스 에스.에이.

피페, 매튜 콜린 쏘어

스페인, 에-08940 코르네야 데 요브레가뜨, 까예산 페란, 오리존 지노믹스 에스.에이.

(74) 대리인

특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 김종호

(54) 발명의 명칭 라이신 특이적 디메틸라아제-1 억제제 및 이의 용도

### (57) 요약

본 발명은 화학식 1의 화합물에 관한 것이며, 상기에서: (A)는 헤테로아릴 또는 아릴이며; (A')가 존재한다면, 각 (A')는 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰일 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며; X는 0, 1, 2 또는 3이고; (B)는 사이클로프로필 고리이며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되고; (Z)는  $-\text{NH}-$ 이며; (L)은 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되고; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬은  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는다.

(A')<sub>x</sub>-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)

1

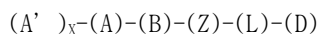
본 발명의 화합물은 LSD1 억제 활성을 가지므로, 이를 암과 같은 질병의 치료 또는 예방에 유용하게 이용할 수 있다.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트:



1

상기에서,

(A)는 페닐이며;

(A')가 존재한다면, (A')는 할로 또는 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기로 치환된 아릴 또는 아릴 알콕시이고;

X는 0 또는 1이고;

(B)는 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;

(Z)는 -NH-이며;

(L)은 단일결합, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고; 및

(D)는 -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기들을 가진 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고;

단, 하기의 화합물들은 제외한다:

N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜타민;

10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민; 및 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥산아민.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 (D)는 사이클로알킬 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기 사이클로알킬 또는 상기 벤조사이클로알킬은 -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가지는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 (D)는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 인딜, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 및 벤조사이클로헵틸로부터 선택되고, 상기 사이클로펜틸, 상기 사이클로헥실, 상기 사이클로헵틸, 상기 인딜, 상기 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 및 상기 벤조사이클로헵틸은 -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가지는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 (D)는 -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가지는 사이클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가지는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가지는 사이클로헥실인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 (L)은 단일결합이며, (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가지는 벤조사이클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X는 1이며, (A')는 아릴기 또는 아릴알콕시기이고, 상기 (A')는 할로 또는 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 10

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X는 1이고 (A')는 할로 또는 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 11

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X는 1이고 (A')는 할로 또는 알콕시로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 가지는 벤질옥시기인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 12

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X는 0인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 13

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (L)은 단일결합인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 14

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (L)은  $-CH_2-$ ,  $CH_2CH_2-$  또는  $-CH_2CH_2CH_2-$  로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 15

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (D)기는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 16

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (D)기는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 할로, 아미도, 알콕시 또는 할로알킬로부터 선택되는 1개의 치환기를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 17

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (D)기는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되는 1개의 치환기를 가지는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (A) 및 (Z)는 사이클로프로필 고리(B)에 대해 트랜스 방향에 위치한 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.

#### 청구항 21

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트:

N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-5,6-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-4,5-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

6-메톡시-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 6-chloro-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 7-메톡시-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민;  
 N-((트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 N-((트랜스)-2-(4'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 6-메톡시-N-((트랜스)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 N-트랜스-(2-사이클로헥실에틸)-2-페닐사이클로프로판아민;  
 (트랜스)-N-(3-사이클로헥실프로필)-2-페닐사이클로프로판아민;  
 (트랜스)-N-(2-사이클로헥틸에틸)-2-페닐사이클로프로판아민;  
 (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)-N-(2-사이클로헥실에틸) 사이클로프로판아민;  
 N-((트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;  
 (트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)-N-(2-사이클로헥실에틸)사이클로프로판아민;  
 (트랜스)-2-(4'-클로로바이페닐-4-일)-N-(2-사이클로헥실에틸)사이클로프로판아민;  
 (트랜스)-N-(2-사이클로헥실에틸)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)사이클로프로판아민;  
 N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민; 및  
 1-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필아미노)사이클로프로판카르복사마이드.

## 청구항 22

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항 또는 제 21항의 화합물을 포함하는 암의 치료 또는 예방을 위한 조성물.

## 청구항 23

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항 또는 제 21항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 암의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물.

## 청구항 24

제 22항에 있어서, 상기 암은 유방암(breast cancer), 대장암(colorectal cancer), 폐암(lung cancer), 전립선암(prostate cancer), 고환암(testicular cancer), 뇌암(brain cancer), 피부암(skin cancer) 및 혈액암(blood cancer)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

## 청구항 25

제 23항에 있어서, 상기 암은 유방암(breast cancer), 대장암(colorectal cancer), 폐암(lung cancer), 전립선암(prostate cancer), 고환암(testicular cancer), 뇌암(brain cancer), 피부암(skin cancer) 및 혈액암(blood cancer)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

## 청구항 26

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항 또는 제 21항의 화합물을 포함하는 바이러스 감염을 치료 또는 예방을 위한 조성물.

#### 청구항 27

제 22항에 있어서, 상기 조성물은 항-증식성 약물(antiproliferative drug), 항암제(anticancer drug), 세포성장억제제(cytostatic drug), 세포독성 약물(cytotoxic drug) 또는 방사선치료(radiotherapy)와 함께 투여되는 것인 조성물.

#### 청구항 28

제 23항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 항-증식성 약물(antiproliferative drug), 항암제(anticancer drug), 세포성장억제제(cytostatic drug), 세포독성 약물(cytotoxic drug) 또는 방사선치료(radiotherapy)와 함께 투여되는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

삭제

#### 청구항 34

삭제

#### 청구항 35

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 화합물 및 이의 치료적 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

암은 널리 유행되고 있다: 유럽에서 약 3천2백만명에게서 암이 진단되고(남성 53%, 여성 47%), 암으로 인해 1천 7백만명이 사망하였다(남성 56%, 여성 44%) (Ferlay *et al.* (2007) *Ann. Oncol.* 18(3):581-92). 미국에서, 침습성 암으로 발전할 가능성이 70세 이상에서 여성에 대해 38%이고 남성에게 대해 46%이다. 미국에서, 2006년에는 약 1천 4백만명의 신규 암 발생이 예측된다. 비록 1970년대 중반에서 약 50%이었던 암에 대한 5년 생존률이 현

재 65%일지라도, 암은 치명적이다. 미국에서 2006년에 565,000명의 사람이 암으로 인해 사망한 것으로 예측되었다(American Cancer Society, Surveillance Research, 2006). 암 치료 및 진단에 있어서 엄청난 진보가 있었음에도 불구하고, 암은 여전히 공중 건강의 주된 관심으로 존재한다. 따라서, 암에 있어서 활성적인 새로운 치료에 대한 요구가 존재한다.

[0003]

산업화된 국가들에게서 또다른 건강의 위기에 직면하고 있다. 이들 국가들에서 집단 연령층이 높아감에 따라, 더욱 많은 국민이 신경병증 질환에 걸리고, 국가 건강 시스템에 엄청난 경제적 부담을 지우고 있다. 알츠하이머병은 가장 큰 신경병증 질환으로서 오랫동안 이 질환을 변경시키는 약물들을 탐구하였지만, 현재까지 아무것도 규명되지 못했다. 다른 신경병증 상태로는 파킨슨씨병, 헌팅톤병, 노인성 치매(Lewy Body dementia)이 포함되며, 이들 모두는 환자들로 하여금 정상적인 일상 활동을 수행하지 못하게 질환이 진행되며 결국에는 사망에 이르게 되는 것을 특징으로 한다.

[0004]

다수의 암 및 신경병증 질환들 중 유사한 특성들 중 하나는 유전자 이상 발현이다. 염색질의 히스톤 아세틸화 프로파일을 변형시키는 히스톤 디아세틸라아제 억제제를 비롯한 다수의 화합물들이 유전자 발현을 변형시키는 것으로 나타났다. 히스톤 디아세틸라아제 억제제, 예컨대 SAHA, TSA 및 다수의 다른 것들이 다양한 시험관 내 및 생체 내 동물 모델에서 유전자 발현을 변형시키는 것으로 나타났다. 유전자 발현을 조절하는 것에 관여하는 다른 변형은 히스톤 메틸화이다. 히스톤은 라이신 및 아르긴 메틸화를 포함한 여러 변형이 가해질 수 있다. 히스톤 라이신의 메틸화 현황(status)은 최근 유전자 발현을 역동적으로 조절하는데 있어 중요한 것으로 나타났다.

[0005]

히스톤 라이신 메틸 트랜스퍼라아제 및 히스톤 라이신 디메틸라아제로서 공지되어 있는 효소군은 히스톤 라이신 변형에 관여한다. 라이신 특이적 디메틸라아제-1(LSD1)로서 지칭되는 하나의 특정 인간 히스톤 라이신 디메틸라아제 효소가 최근 이 중요한 히스톤 변형에 관여하는 것으로 밝혀졌다(Shi *et al.* (2004) *Cell* 119:941). 초파리(*Drosophila*)에서의 LSD1 (dLSD1)의 비활성화는 메틸-H3K9가 아닌 모노 및 디메틸-H3-K4 메틸화의 전반적인 수준에 크게 영향을 미치지만, 일부 다른 히스톤 메틸화 및 아세틸화 마크의 수준을 동일한 것으로 남았다. LSD1 비활성화는, 인간 세포에서 LSD1의 기능들과 유사한 비신경 세포에서의 신경 유전자들을 포함하는 하위 세트의 유전자의 발현을 증가시켰다. 초파리에서, dLSD1은 필수 유전자는 아니며, 동물 생존성은 성 특이적 방식으로 돌연변이 동물에서 크게 감소된다(Destefano *et al.* (2007) *Curr. Biol.* 17(9):808-12). 마우스 동형접합성 LSD1 녹아웃(knock-out)이 태아 치사적이다.

[0006]

LSD1은 공정한 정도의 구조적 유사성, 및 폴리아민 옥시다아제 및 모노아민 옥시다아제에 대한 아미노산 속성/상동성을 가지며, 이들 모두(즉, MAO-A, MAO-B 및 LSD1)는 질소-수소 결합 및/또는 질소-탄소 결합의 산화를 촉진시키는 플라빈(flavin) 의존성 아민 옥시다아제이다. LSD1을 사용하는 최근 실험들에서는, 이것이 다양한 과정, 예컨대 암형성(Kahl *et al.* (2006) *Cancer Res.* 66:1341-1347) 및 혈관 염증(Reddy *et al.* (2008) *Circ. Res.* 103:615)과 관련되어 있는 것으로 나타났다. 이는 모노아민 옥시다제(MAO)를 표적으로 하는 시판 중인 항우울제, 파네이트(Parnate)(등록상표)가 또한 임상적 관련 농도에서 LSD1을 억제하는 것으로 밝혀졌다(Lee *et al.* (2006)-*Chem. Biol.* 13:563-567). 슈미트(Schmidt) 등은 "2-PCPA에 대한 IC<sub>50</sub> 수치들이 LSD1에 대해서는 20.7 ± 2.1 μM 이고, MAO A에 대해서는 2.3 ± 0.2 μM이고, MAO B에 대해서는 0.95 ± 0.07 μM인 것"을 밝혀냈다. 문헌 [Schmidt *et al.* (2007) *Biochemistry* 46(14):4408-4416]을 참고한다. 따라서, 파네이트(Parnate)(2-PCPA)는 LSD1과 비교하여 더 우수한 MAO-A 및 MAO-B의 억제제이다. 슈미트(Schmidt) 등은 파네이트와 같은 LSD1의 비가역적 억제제에 대한 IC<sub>50</sub> 수치들이 검정 조건에 따라 크게 달라질 수 있다는 것을 주지시킨다. 또한, 파네이트의 유도체들은 또한 LSD1을 억제시킬 수 있다(Gooden *et al.* (2008) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18:3047-3051). 폴리아민과 같은 또다른 부류의 화합물들이 최근 LSD1 활성을 억제시키는 것으로 개시되었다(Huang *et al.* (2007) *PNAS* 104:8023-8028). 이들 폴리아민은 LSD1을 조신하게 억제시키며, 암 세포에서 이상하게 침묵하고 있는 유전자들의 재발현을 유발시키는 것으로 나타났다.

[0007] LSD1은 또한 암에서 둘다 중요한 역할을 담당하는 P53 및 DNMT1과 같이 히스톤이 아닌 일부 단백질의 라이신의 메틸화를 조절하는 데 관여한다.

[0008] 리(Lee) 등은 문헌 [(2006) *Chem. Biol.* 13:563-567]에서 트라닐시프로민(tranylcypromine)이 히스톤 H3K4 디메틸화를 억제하며, 일부 암 라인에서 *Egr1* 유전자 발현을 활성화시킬 수 있다고 보고하고 있다. 여러 문헌에서 *Egr-1*이 종양 억제 유전자인 다수의 증거들이 축적되고 있다. 칼로게로(Calogero) 등은 문헌 [(2004) *Cancer Cell International* 4:1]에서 *Egr-1*이 뇌암에서 다운조절되고(downregulate), *Egr-1*의 외인성 발현은 성장 저지를 초래하며, 결국에는 주요 암 세포주에서 세포 사멸을 초래한다고 보고하고 있다. 루세르나(Lucerna) 등은 문헌 [(2006) *Cancer Research* 66, 6708-6713]에서 *Egr-1*의 지속된 발현이 일부 모델에서 맥관형성억제(antiangiogenic) 효과를 초래하고 종양 성장을 억제한다고 제시하고 있다. 페라로(Ferraro) 등은 문헌 [(2005) *J Clin Oncol.* Mar 20;23(9):1921-6]에서 재발 위험성이 더욱 높은 폐암 환자들에게서 *Egr-1*이 다운조절되며, 치료에 더 저항적일 수 있다고 보고하고 있다. 스쿠만(Scoumanne) 등은 문헌 [(2007) *J Biol Chem.* May 25;282(21):15471-5]에서 LSD1이 세포 증식에 필요한 것을 관찰하였다. 이들은 LSD1의 결핍이 G2/M에서 부분적인 세포 사이클 정지를 초래하며 세포를 DNA 손상에 의해 유도된 성장 억제에 대해 민감화시킨다고 밝혀냈다. 칼(Kahl) 등의 문헌 [(2006) *Cancer Res.* 66(23):11341-7]에서는 LSD1 발현이 전립선 암 침습성과 연관되어 있음이 밝혀졌다. 메츠거(Metzger) 등의 문헌 [(2005) *Nature* 15;437(7057):436-9]에서는 siRNA 및 파르길린(pargyline)에 의한 LSD1 조절이 안드로겐 수용체(androgen receptor)(AR)를 조절하며, AR이 일정 역할을 담당하는 암, 예컨대 전립선암, 고환암 및 뇌암에서 치료적 잠재성을 가질 수 있음을 보고하였다. 따라서, LSD1이 암에 대한 치료 표적임을 시사하는 여러 증거가 다수의 암에서 LSD1이 연루되어 있음을 보여주었다.

[0009] 페닐사이클로프로필아민은 MAO 억제에 대한 SAR을 설명하도록 설계된 다수의 연구들의 주제가 되었다. 카이저(Kaiser) 등의 문헌 [(1962) *J. Med. Chem.* 5:1243-1265]; 지르클(Zirkle) 등의 문헌 [(1962) *J. Med. Chem.* 1265-1284]; 미국 특허 3,365,458; 3,471,522; 3,532,749에서는 페닐사이클로프로필아민 관련 화합물들의 합성 및 활성을 개시하였다. 지르클(Zirkle) 등의 문헌 [(1962) *J. Med. Chem.* 1265-1284]에서는, 트랜스-2-페닐사이클로프로필아민의 아미노기의 메틸로의 일치환 및 이치환은 단지 약간 활성을 감소시키는 반면, 알킬 및 아랄킬기와 같은 더욱 큰 기들의 일치환은 MAO 활성에 대한 트립타민 잠재성 검정(tryptamine potentiation assay)에서 활성의 상당한 손실을 초래하는 것으로 보고하였다. 또한, MAO-A 억제제가 위험한 부작용들을 초래할 수 있음이 보고된 후(예컨대, 문헌 [Yoshida et al. (2004) *Bioorg. Med Chem.* 12(10):2645-2652]; [Hruschka et al. (2008) *Biorg Med Chem.* (16):7148-7166]; [Folks et al. (1983) *J. Clin. Psychopharmacol.* (3)249]; 및 [Youdim et al. (1983) *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* (19):63]) 참조), MAO-B에 대비되는 MAO-A에 대한 선택성을 측정하기 위한 페닐사이클로프로필아민 관련 화합물들을 사용하는 연구들이 실행되어 왔다. 다른 페닐사이클로프로필아민 유형 화합물들이 문헌 [Bolesov et al. ((1974) *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 10:8 1661-1669)] 및 러시아 특허 230169 (19681030)에서 개시되어 있다. 문헌 [Gooden et al. ((2008) *Bioorg. Med. Chem. Let.* 18:3047-3051)]에서는 페닐사이클로프로필아민 유도체 및 동족체의 합성 및 이들의 MAO-A, MAO-B 및 LSD1에 대항하는 활성을 기재하고 있다. 구텐(Gooden) 등에 의해 제조된 화합물 중 어느 것도 MAO A 또는 MAO B와 비교하여 LSD1에 대해 더 낮은 Ki를 나타내지 않았다. 또한, 구텐 등의 페닐사이클로프로필아민 유도체들 대부분은 MAO-B와 비교하여 더 우수한 MAO-A의 억제제이었다.

[0010] 암과 같은 상태들에 대한 충분한 치료의 부족을 고려하면, 신규 표적들을 억제함으로써 작용하는 약물 및 질환 변형 약물에 대한 절실한 요구가 존재한다. LSD1 선택적 억제제, 특히 LSD1을 선택적으로 억제하는 것에 대한 개발의 요구가 존재한다.

## 발명의 내용

## 해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 질병의 치료 또는 예방하는 화합물의 동정 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한



염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 질병의 치료 또는 예방을 위한 용도를 제공한다. 화학식 1의 화합물의 일 용도는 암을 치료 또는 예방하는 것이다. 화학식 1의 화합물의 또 다른 용도는 LSD1을 억제하는 것이다. 따라서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 이용하기 위한 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 선택적 LSD1 억제제인, 치환된 헤테로아릴 및 아릴사이클로프로필아민을 동정하기 위한 스크리닝 방법 및 이의 질병을 치료 또는 예방하는 용도에 관한 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0012] 첫번째 측면에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:
- [0013]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$
- [0014] 1
- [0015] 상기에서:
- [0016] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴이며; (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설펜 및 설펜으로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;
- [0017] X는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0018] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;
- [0019] (Z)는  $-NH-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 또는 (L)이 단일 결합일 때 (D)에, 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이다;
- [0020] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기 연결체는 단일결합,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되며;
- [0021] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 여기에서 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬은 (L)이 단일 결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6$  알킬),  $-N(C_1-C_6$  알킬)( $C_1-C_6$  알킬), 아미도, 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가지고;
- [0022] 단, 하기의 화합물들은 제외한다:
- [0023] N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜탄아민;
- [0024] 10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민; 및 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥산아민.
- [0025] 관련된 측면에서, 본 발명은 상기에 기재된 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 첫번째 측면의 조성물로 이용하기 위한 화학식 1의 화합물의 바람직한 실시태양이 본 발명의 상세한 설명에 기재된 바와 같이 본 첫번째 측면에서 하기와 같이 정의된다.
- [0026] 첫번째 측면에 따른 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:

- [0027]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$
- [0028] 1
- [0029] 상기에서:
- [0030] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;
- [0031] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;
- [0032] X는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0033] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;
- [0034] (Z)는  $-\text{NH}-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 또는 (L)이 단일 결합일 때 (D)에, 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;
- [0035] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기 연결체는 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되며;
- [0036] (D)는 (L)이 단일결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합된 사이클로알킬이고, (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가지고;
- [0037] 단, 하기의 화합물들은 제외한다:
- [0038] N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜탄아민;
- [0039] 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥산아민.
- [0040] 첫번째 측면에 따른 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:
- [0041]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$
- [0042] 1
- [0043] 상기에서:
- [0044] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;
- [0045] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;
- [0046] X는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0047] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;
- [0048] (Z)는  $-\text{NH}-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B)에, (D)에 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;
- [0049] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 단일 공유결합인 연결체고;
- [0050] (D)는 (L)이 단일결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합된 사이클로알킬이고, (D)는 (Z)에 공유결합된 벤조사이클

로알킬이며, (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가진다;

[0051] 단, 하기의 화합물은 제외한다:

[0052] 10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민.

[0053] 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 첫번째 측면 또는 그의 실시태양에서 정의된 화학식 1의 화합물 또는 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0054] 두번째 측면에서, 본 발명은 방법을 제공한다.

[0055] 치료 또는 예방이 필요한 환자에게(바람직하게는 인간), 본 발명의 상기 첫번째 측면 또는 그의 실시태양에서 정의된 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명의 본 측면은 화학식 1의 화합물의 약물로서의 이용에 관한 것이다.

[0056] 세번째 측면에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자 (바람직하게는 인간)에게, 화학식 1 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 포함하는 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, LSD1의 활성을 억제하는 방법을 제공한다:

[0057]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[0058] 1

[0059] 상기에서:

[0060] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴이며;

[0061] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;

[0062] X는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0063] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;

[0064] (Z)는  $-NH-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 또는 (L)이 단일 결합일 때 (D)에, 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이다;

[0065] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기 연결체는 단일결합,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되며;

[0066] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 여기에서 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬은 (L)이 단일 결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 아미도, 알킬, 할로, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기, 및 LSD1 활성을 억제하기에 충분한 양의 약학적으로 허용 가능한 담체를 가진다. 본 측면은 LSD1 억제제로서의 용도를 위하여 본 발명에 기재된 바와 같이 화학식 1의 화합물로 제

형성될 수 있다. 또한, 본 측면은 LSD1과 관련된 질병의 치료에 이용하기 위하여 화학식 1의 화합물로서 재형성될 수 있다. 관련된 측면에서, 개체 (바람직하게는 인간)의 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료가 필요한 개체를 구별하고 상기 개체에게 치료적으로 유효한 양의 화학식 1의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 측면에서, 화학식 1의 화합물의 치료적으로 유효한 양은 LSD1을 억제하기에 충분한 양이다. 본 발명의 세번째 측면의 화합물 및 방법에 이용하기 위한 화학식 1의 화합물의 바람직한 실시태양은 본 발명의 상기 첫번째 측면에 정의된 바와 같다.

[0067] 네번째 측면에서, 본 발명은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 (바람직하게는 인간) 본 발명의 상기 첫번째 측면에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 포함하는 약학적 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 치료적으로 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 또한, 본 발명의 측면은 본 발명의 상기 첫번째 측면에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 암의 치료 또는 예방에 이용하기 위한 것에 관한 것이다. 상기 암은 유방암(breast cancer), 대장암(colorectal cancer), 폐암(lung cancer), 전립선암(prostate cancer), 고환암(testicular cancer), 뇌암(brain cancer), 피부암(skin cancer), 및 혈액암(blood cancer)으로부터 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 측면에서, 상기 화학식 1의 화합물의 치료적으로 유효한 양은 LSD1을 억제하기에 충분한 양이다.

[0068] 다섯번째 측면에서, 본 발명은 치환된 헤테로아릴사이클로프로필아민 또는 치환된 아릴사이클로프로필아민인 화합물을 선택 또는 제공하는 것을 포함하며, 화합물의 LSD1 및 MAO-A 및/또는 MAO-B 억제 능력을 측정하는 것을 포함하는 LSD1의 선택적인 억제자인 화합물을 동정하는 방법, 상기에서 MAO-A 및/또는 MAO-B보다 더 크게 LSD1을 억제하는 화합물이 LSD1 선택적 억제제로서 동정된다. 또한, 본 측면의 상기 방법은 LSD1 및 MAO-B를 MAO-A보다 더 크게 억제하는 화합물인 LSD1 및 MAO-B 이중 억제제(dual inhibitors)의 동정에 유용하다.

[0069] 본 발명의 다섯번째 측면에 따르면, 치환된 헤테로아릴사이클로프로필아민(heteroaryl cyclopropylamine) 또는 치환된 아릴사이클로프로필아민(aryl cyclopropylamine)은 하기의 화학식 2로 정의된다:

[0070]  $(R3)-(W)-(사이클로프로필)-(NH)-(L')-(R4)$

[0071] 2

[0072] 상기에서:

[0073] (R3)는 존재하거나 존재하지 않으며, 존재할 때의 (R3)는 아릴알킬, 아릴알콕시, 헤테로사이클릴알킬, 및 헤테로사이클릴알콕시로부터 선택되고, 상기 (R3)기는 할로, 알킬, 알콕시, 카르보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아실아미노, 아실옥시, 알킬티오, 사이클로알킬티오, 알킬닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 시아노, 시아나토(cyanato), 할로아릴, 하이드록실, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 이소시아나토(isocyanato), 이소티오시아나토(isothiocyanato), 나이트로, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 티오카르보닐, 티오시아나토(thiocyanato), 트리할로메탄설포아미도, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀 및 C-아미도로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가지며, 상기 (R3)기는 (W)에 공유결합되고;

[0074] (W)는 (R3) 및 (사이클로프로필)에 공유결합된 아릴 또는 헤테로아릴기이며, 상기 (W)는, (R3) 및 (사이클로프로필)을 제외한, 0, 1 또는 2개의 치환기들을 가지고, 상기에서 (W) 위의 치환기들은 할로, 알킬, 알콕시, 카르보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아실아미노, 아실옥시, 알킬티오, 사이클로알킬티오, 알킬닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 시아노, 시아나토(cyanato), 할로아릴, 하이드록실, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 이소시아나토(isocyanato), 이소티오시아나토(isothiocyanato), 나이트로, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 티오카르보닐, 티오시아나토(thiocyanato), 트리할로메탄설포아미도, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-

티오키아바닐, N-티오키아바닐, 및 C-아미도로부터 독립적으로 선택되며;

[0075] (사이클로프로필)은 (W) 및 (NH)의 질소 원자에 공유결합된 사이클로프로필기이고;

[0076] (NH)는 -NH- 기 (수소 원자에 공유결합된 질소)이며, 상기에서 질소는 (사이클로프로필) 및 (L')에 공유결합되고, 또는  $n = 0$ 이면 (L')는 단일결합이며, -NH-의 질소가 (R4)에 공유결합되며;

[0077] (L')은 화학식  $-(CH_2)_n-$ 의 연결체(linker)이고, 상기  $n$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 선택되고, 상기에서 (L')은 (NH)의 질소 원자 및 (R4)에 공유결합되거나, (L')은  $n$ 이 0일 때 (NH)의 질소 원자 및 (R4)에 공유적으로 연결된 단일결합이며; 및

[0078] (R4)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 (L')이 단일 결합일 때, 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 (L') 또는 (NH)의 질소 원자에 공유결합되며, 상기에서 (R4)기는 할로, 알킬, 알콕시, 카르보사이클릭, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아실아미노, 아실옥시, 알킬티오, 사이클로알킬티오, 알킬닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 시아노, 시아나토(cyanato), 할로아릴, 하이드록실, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 이소시아나토(isocyanato), 이소티오시아나토(isothiocyano), 나이트로, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 티오키아보닐, 티오시아나토(thiocyanato), 트리할로메탄설포아미도, O-카르바닐, N-카르바닐, O-티오키아바닐, N-티오키아바닐 및 C-아미도로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는다.

[0079] 본 발명의 다섯번째 측면에 따르면, 선택적 LSD1 억제제인 화학식 2의 화합물이 제공된다. 본 발명의 실시태양의 방법에 의해 동정된 상기 선택적 LSD1 억제제는 치료적으로 유효한 양의 상기 화학식 2의 선택적 LSD1 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 치료를 필요로 하는 개체에게 투여될 수 있다. 따라서, 또한, 본 발명은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 (바람직하게는 인간) 화학식 2의 선택적 LSD1 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는, 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 실시태양에 따르면, 상기 치료적으로 유효한 양은 LSD1을 선택적으로 억제하기에 충분한 양을 말한다.

[0080] 따라서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 LSD1의 선택적 억제제인 화학식 1 또는 2의 화합물로 구성되는 약학적 조성물을 제공한다. LSD1 선택적 억제제들은 MAO-A 및/또는 MAO-B Ki에 대한 Ki수치 보다 적어도 2배 낮은 LSD1에 대한 Ki수치를 가진다. 일 실시태양의 측면에서, LSD1 Ki수치는 MAO-A 및/또는 MAO-B에 대한 Ki수치보다 적어도 5배 낮다. 이 실시태양의 일 측면에서, LSD1 Ki수치는 MAO-A 및/또는 MAO-B에 대한 Ki수치보다 적어도 10배 낮다. 본 발명의 일 실시태양에서, LSD1 화학식 1 또는 2의 선택적 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 솔베이트로 구성되는 약학적 조성물은 개체의 질병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 한 측면에서, 화합물의 치료적으로 유효한 양이 개체에 질병의 예방 또는 치료에 충분한 양으로 투여된다. 보다 구체적인 측면에서, 질병은 암이다. 보다 더 구체적인 측면에서, 질병은 고환, 전립선, 뇌, 결장, 폐, 유방, 피부 및 혈액 암으로부터 선택된다. 일 구체적인 측면에서, 암은 전립선암이다. 일 구체적인 측면에서, 암은 폐암이다. 일 구체적인 측면에서, 암은 뇌암이다. 일 구체적인 측면에서, 암은 혈액암이다 (예를들어, 백혈병). 일 구체적인 측면에서, 암 유방암이다. 일 구체적인 측면에서, 암은 결장암이다.

[0081] 본 발명의 다섯번째 측면에 따르면, LSD1 및 MAO-B의 이중억제제인 화학식 2의 화합물이 제공된다. 본 발명의 실시태양의 방법에 의해 동정된 상기의 LSD1/MAO-B 이중억제제는, 상기 화학식 2의 LSD1/MAO-B 이중억제제의 치료적으로 유효한 양, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는데 이용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 발명의 실시태양에 따르면, 상기 치료적으로 유효한 양은 MAO-B 및 LSD1을 억제하기 위해 충분한 양이다.



- [0082] 따라서, 본 발명은 LSD1 및 MAO-B의 이중억제제인 화학식 1 또는 2의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는, LSD1/MAO-B 이중억제제는 LSD1 및 MAO-B에 대해 MAO-A에 대한  $K_i$  값보다 적어도 2배 낮은  $K_i$  값을 갖는다. 본 발명의 실시태양의 일 측면에서, LSD1 및 MAO-B의  $K_i$  값은 MAO-A에 대한  $K_i$  값보다 적어도 5배 낮다. 본 발명의 실시태양의 일 측면에서, LSD1 및 MAO-B의  $K_i$  값은 MAO-A에 대한  $K_i$  값보다 적어도 10배 낮다.
- [0083] MAO-B 억제 활성을 가지는 화학식 1 또는 2의 화합물은 우울증(depression), 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨씨병(Parkinson's disease) 및 헌팅턴병(Huntington's disease)을 포함하는 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)과 같이 MAO-B가 치료적으로 바람직한 질병에 이용될 수 있을 것으로 고려된다.
- [0084] 뿐만 아니라, 최근 연구들은 LSD1이 바이러스 감염 및 재활성화(reactivation)의 원인임을 보여주었다. 특히, 파네이트(panate) 및 LSD1의 siRNA 낙다운과 같은 LSD1의 약학적 억제제들이 감소된 바이러스 감염성 및 감소된 잠복 후 재활성화를 야기하는 것을 밝혔다 (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). 따라서, 본 발명에 기재한 화학식 1의 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물이 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 이용될 수 있음이 자명하다. 또한, 본 발명의 화합물이 바이러스의 잠복 후 재활성화를 치료 또는 예방하는데 이용될 수 있음이 자명하다.
- [0085] 따라서, 일 실시태양에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료 또는 예방이 필요한 환자/개체 (바람직하게는 인간)에게, 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 또는 상기에서 언급한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 또한, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 이용하기 위한 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 또는 상기에서 언급한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 치료적으로 유효한 양으로 제공한다. 바람직한 실시태양에서, 바이러스 감염은 헤르페스바이러스(herpesvirus) 감염이다. 더욱 바람직한 실시태양에서, 상기 헤르페스바이러스 감염은 HSV-1, HSV-2, 및 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스로부터 선택되는 헤르페스바이러스에 의해 야기 및/또는 관련된 것이다. 본 발명의 실시태양의 일 측면에서, 바이러스 감염은 HIV에 의해 야기 및/또는 관련된다.
- [0086] 일 실시태양에서, 본 발명은 치료 또는 예방이 필요한 환자/개체 (바람직하게는 인간)에게 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 또는 상기에서 언급한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 따라서, 또한, 본 발명은 바이러스 잠복 후 재활성화를 치료 또는 예방에 이용하기 위한, 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 또는 상기에서 언급한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 바람직한 실시태양에서, 상기 재활성화된 바이러스는 헤르페스바이러스이다. 더욱 바람직한 실시태양에서, 상기 재활성화된 헤르페스바이러스는 HSV-1, HSV-2, 및 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스로부터 선택된다. 본 발명의 실시태양의 일 측면에서, 상기 바이러스는 재활성화된 HIV이다.
- [0087] 정의된 바와 다르지 않은 경우, 여기서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 가진다. 비록 여기서 개시되는 것들과 유사 또는 동일한 방법 및 물질이 본 발명, 적절한 방법의 실험 또는 시험 내 사용될 수 있으며 물질들은 이하 개시된다. 충돌하는 경우에서, 정의를 포함하는 본 명세서에서는 조절할 것이다. 또한, 물질들, 방법들 및 실시예는 개시되지만 이에 제한되지 않는다.

[0088] 본 발명의 다른 특징들과 장점들은 이하 본 발명의 상세한 설명, 및 청구항으로부터 분명해질 것이다.

### 발명의 효과

[0089] 본 발명은 질병의 치료 또는 예방하는 화합물의 동정 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 질병의 치료 또는 예방을 위한 용도를 제공한다. 화학식 1의 화합물의 일 용도는 암을 치료 또는 예방하는 것이다. 화학식 1의 화합물의 또 다른 용도는 LSD1을 억제하는 것이다. 따라서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 이용하기 위한 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 선택적 LSD1 억제제인, 치환된 헤테로아릴 및 아릴사이클로프로필아민을 동정하기 위한 스크리닝 방법 및 이의 질병을 치료 또는 예방하는 용도에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 본 발명은 질병을 치료 및 예방하는 조성물 및 이의 용도의 확인에 관한 것이다. 본 발명은 질병을 치료하기 위한 화학식 1의 화합물, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 솔베이트 및 약학적으로 허용가능한 담체로 구성되는 약학적 조성물, 및 이의 용도를 제공한다. 화학식 1의 화합물들의 일 용도는 암을 치료하는 것이다. 화학식 1의 화합물들은 LSD1가 MAO-A 및 MAO-B 보다 크게 억제하는 LSD1 선택적 억제제들로 사용될 수 있다. 본 발명의 몇몇 화합물들은 LSD1 및 MAO-B를 MAO-A 보다 크게 억제한다. 특히 화학식 1의 페닐사이클로프로필아민 유도체들이 예상치 못한 뛰어난 LSD1 억제 활성을 가지는 화합물들을 수득하는 것을 발견하였다. 본 발명에 기재된 실시예들은 화학식 1의 모든 예시 화합물들이 (예를 들어, 실시예 1-16) LSD1 억제에 대하여 1000 나노몰(nanomolar) (표 1참고) 보다 낮은 Ki (IC50) 수치를 가지고 있고 대부분 500 나노몰 이하의 Ki (IC50) 값을 가지므로, LSD1 억제에 대하여 트라닐시프로민(tranylcypromine) 보다 대략 적어도 40 내지 50 배 또는 보다 강력하다. 상기 화합물들은 LSD1 선택적이므로, 그들이 MAO-A 및 MAO-B를 억제할 때보다 더 크게 LSD1을 억제한다.

[0091] 첫번째 측면에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:

[0092]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[0093] 1

[0094] 상기에서:

[0095] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴이며;

[0096] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;

[0097] X는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0098] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;

[0099] (Z)는 (B), (L), 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;

[0100] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기 연결체는 단일결합,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되며;

- [0101] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 여기에서 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬은 (L)이 단일 결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가지고;
- [0102] 단, 하기의 화합물들은 제외한다:
- [0103] N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜타민;
- [0104] 10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민; 및 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥산아민.
- [0105] 관련된 측면에서, 본 발명은 상기에 기재된 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 첫번째 측면의 조성물로 이용하기 위한 화학식 1의 화합물의 바람직한 실시태양이 본 첫번째 측면에서 하기와 같이 정의된다.
- [0106] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 아릴기이고 다른 변수들은 상기 본 발명의 첫번째 측면의 폭넓은 정의에 기재된 바와 같다. 바람직한 실시태양에서, (A)는 페닐이다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, (A)는 나프틸(naphthyl)이다.
- [0107] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 페닐기이고 다른 변수들은 상기 본 발명의 첫번째 측면의 폭넓은 정의에 기재된 바 또는 본 발명의 첫번째 측면의 다른 실시태양 중 하나에서 정의된 바와 같다. 바람직한 실시태양에서, (A)는 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기 (A')를 가진 페닐기이며, 상기에서 각각의 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다. 다른 바람직한 실시태양에서, (A)는 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기 (A')를 가지는 페닐기이며, 상기에서 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.
- [0108] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 X는 1 또는 2이고 다른 변수들은 상기 본 발명의 첫번째 측면의 폭넓은 정의에서 정의된 바 또는 본 발명의 첫번째 측면의 다른 실시태양들 중 하나에서 정의된 바와 같다. 바람직한 실시태양에서, 1 또는 2의 (A')기들은 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 각각의 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. 더욱 바람직한 실시태양에서, 상기 1 또는 2의 (A')기들은 아릴 및 아릴알콕시로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. 가장 바람직한 실시태양에서, 상기 1 또는 2의 (A')기들은 페닐, 벤질옥시 및 페네틸옥시(phenethyloxy)로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 (A')는 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가진다.



- [0109] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 X는 1이고; (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되며, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 가지고, 다른 변수들은 상기 본 발명의 첫번째 측면의 폭넓은 정의에서 정의한 바 또는 본 발명의 첫번째 측면의 다른 실시태양들 중 하나에서 정의한 바와 같다. 일 바람직한 실시태양에서, 상기 (A')기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 1개의 치환기를 가진다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, 상기 (A')기는 치환되지 않았다.
- [0110] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 헤테로아릴이고, 다른 변수들은 상기 본 발명의 첫번째 측면의 폭넓은 정의에서 정의한 바 또는 본 발명의 첫번째 측면의 다른 실시태양들 중 하나에서 정의한 바와 같다. 바람직한 측면에서, (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜일로부터 선택된 헤테로아릴이다.
- [0111] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜일로부터 선택되는 헤테로아릴이고, 다른 변수들은 피리딜, 피리미딜 및 티오펜일로부터 선택된 본 발명의 첫번째 측면의 폭넓은 정의에서 정의된 바와 같다. 본 실시태양의 바람직한 측면에서, X는 0 또는 1이다. 다른 바람직한 측면에서, X는 0 또는 1이며, (A')는 아릴 또는 아릴알콕시이고, 상기에서 (A')기가 존재한다면 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는다.
- [0112] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (L)은 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되는 연결체(linker)이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.
- [0113] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (L)은 단일결합 또는  $-\text{CH}_2-$ 이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.
- [0114] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (L)은  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.
- [0115] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (L)은 단일결합이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.
- [0116] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베

이트를 제공하며, 상기에서 (D)는 지방족 카르보사이클릭기(aliphatic carbocyclic group) 또는 벤조사이클로알킬(benzocycloalkyl)이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0117] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 상기에서 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기를 가진다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0118] 첫번째 측면에 따른 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (D)는 아미도기로 치환된 사이클로알킬기이다. 바람직하게는, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸(cyclobutyl), 사이클로펜틸(cyclopentyl) 또는 사이클로헥실(cyclohexyl)이다. 가장 바람직하게는, 사이클로알킬은 사이클로프로필기이다. 바람직한 일 실시태양에서 아미도기는 (L)에 결합된 사이클로알킬기의 탄소에 부착된다. 본 실시태양의 바람직한 측면에서, (A)는 (B) 및 (A')에 공유결합된 아릴이며; 각각의 (A')는 (A)에 공유결합되었고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴 및 아릴옥시로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 각각의 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아미도 및 -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다.

[0119] X는 1 또는 2이며;

[0120] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되며;

[0121] (Z)는 -NH-이고; 따라서, (Z)는 (B), (L) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이며;

[0122] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기에서 연결체는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-로부터 선택된다. 본 실시태양의 바람직한 측면에서, 사이클로알킬기 (D)에 공유결합된 아미도기는 (L)기와 같이 사이클로알킬기의 동일한 탄소 원자를 통해 결합된다.

[0123] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성(trans orientation)을 가진다.

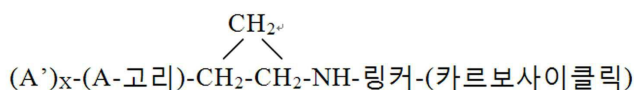
[0124] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성을 가지고, 1 (A')기는 존재하며 (X = 1) 상기 (A')기는 사이클로프로필 고리에 대하여 메타 또는 파라 위치에 있으며, 상기에서 (A)는 페닐기이다. 바람직하게는, 한 (A')기가 사이클로프로필 고리에 대해 파라 위치에 있으며, 상기에서 (A')기는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, 헤테로아릴, 시아노, 설폰 및 설폰으로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가질 수 있다. 바람직하게는, (A') 위의 0, 1 또는 2개의 치환기는 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0125] 첫번째 측면에 따른 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는

솔베이트를 제공하며, 여기서 (B)는 (A) 및 (Z)와 공유결합되는 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 사이클로프로필 고리 (B)에 대하여 트랜스 방향성(the trans orientation)을 가지고, 상기에서 1 (A')기가 존재하며 ( $X = 1$ ), 상기 (A')기는 사이클로프로필 고리에 대하여 메타 자리 또는 파라 자리에 있고, 여기에서 (A)는 페닐기이다.

[0126] 바람직하게는 한 (A')기는 사이클로프로필 고리에 대하여 파라 자리(para position)내 있으며 여기서 상기(A')기는 아릴 (예를 들어, 페닐) 및 아릴알콕시 (예를 들어, 벤질옥시)로부터 선택되며 여기서 상기 아릴 또는 아릴알콕시 기는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 술폰 및 설퍼닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기들을 가질 수 있다. 바람직하게는 (A')기의 0, 1 또는 2 개의 치환기들은 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0127] 화학식 1의 화합물은, (D)가 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬 (하기의 “(carbocyclic)”로서 나



타넨)인 경우:

[0128] 의 일반적인 구조를 가진다.

[0129] 첫번째 측면에 따른 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:

[0130]  $(\text{A}')_x-(\text{A})-(\text{B})-(\text{Z})-(\text{L})-(\text{D})$

[0131] 1

[0132] 상기에서:

[0133] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;

[0134] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설퍼닐 및 설퍼닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들 (예를 들어, 0, 1 또는 2개의 치환기)로 치환되며;

[0135] X는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0136] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;

[0137] (Z)는  $-\text{NH}-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;

[0138] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체이고, 상기 연결체는 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되며;

[0139] (D)는 (L)이 단일결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합된 사이클로알킬이고, (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가지고;

[0140] 단, 하기의 화합물들은 제외한다:

- [0141] N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜타아민; 및 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥사아민.
- [0142] 또 다른 첫번째 측면에 따른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:
- [0143]  $(A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$
- [0144] 1
- [0145] 상기에서:
- [0146] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;
- [0147] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰 및 설퍼닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들 (예를 들어, 0, 1 또는 2개의 치환기)로 치환되며;
- [0148] X는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0149] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;
- [0150] (Z)는 (B), (D) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이며;
- [0151] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기 연결체는 단일결합이며;
- [0152] (D)는 (Z)에 공유결합된 벤조사이클로알킬이고, (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가지고;
- [0153] 단, 하기의 화합물은 제외한다:
- [0154] 10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민.
- [0155] 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 첫번째 측면 및 관련된 실시태양에서 정의한 바와 같이, 약학적으로 허용 가능한 담체 및 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 두번째 측면에서 조성물에 이용하기 위한 화학식 1의 화합물의 바람직한 실시태양은 하기의 본 발명의 본 두번째 측면에서 정의된다.
- [0156] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 아릴기이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의  $X=1$ 이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.
- [0157] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 페닐기이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의  $X=1$ 이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.
- [0158] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베

이트를 제공하며, 상기에서 X는 1 또는 2이다.

[0159] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 X는 1이고; (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되며 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0160] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 헤테로아릴이다.

[0161] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜일로로부터 선택되는 헤테로아릴이다.

[0162] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (L)은  $-CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되는 연결체(linker)이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0163] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (L)은  $-CH_2CH_2-$ 이다. 바람직한 실시태양에서, 상기 화학식 1의 화합물의 X=1이며, (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0164] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성을 갖는다.

[0165] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공하며, 상기에서 (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성을 가지고, 상기에서 1 (A')기가 존재하며 (X = 1), 상기 (A')기는 사이클로프로필 고리에 대하여 메타 또는 파라 위치에 있고, 상기에서 (A)는 페닐기이다. 바람직하게는, 한 (A')기는 사이클로프로필 고리에 대해 파라 위치이며, 상기에서 (A')기는 아릴 (예를 들어, 페닐) 및 아릴알콕시 (예를 들어, 벤질옥시)로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시기는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기를 가질 수 있다. 바람직하게는, (A')의 0, 1 또는 2개의 치환기는 할로 및 할로알킬로부터 선택된다.

[0166] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 화학식 1의 화합물을 제공한다:

[0167] N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

[0168] N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-5,6-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

[0169] N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-4,5-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민;

- [0170] N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0171] 6-메톡시-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0172] 6-chloro-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0173] N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0174] 7-메톡시-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민;
- [0175] N-((트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0176] N-((트랜스)-2-(4'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0177] 6-메톡시-N-((트랜스)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0178] N-트랜스-(2-사이클로헥실에틸)-2-페닐사이클로프로판아민;
- [0179] (트랜스)-N-(3-사이클로헥실프로필)-2-페닐사이클로프로판아민;
- [0180] (트랜스)-N-(2-사이클로헥틸에틸)-2-페닐사이클로프로판아민;
- [0181] (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)-N-(2-사이클로헥실에틸) 사이클로프로판아민;
- [0182] N-((트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민;
- [0183] (트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)-N-(2-사이클로헥실에틸)사이클로프로판아민;
- [0184] (트랜스)-2-(4'-클로로바이페닐-4-일)-N-(2-사이클로헥실에틸)사이클로프로판아민;
- [0185] (트랜스)-N-(2-사이클로헥실에틸)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)사이클로프로판아민;
- [0186] N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민; 및
- [0187] 1-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필아미노)사이클로프로판카복사마이드; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트.
- [0188] 첫번째 측면의 일 구체적인 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:
- [0189]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$
- [0190] 1
- [0191] 상기에서:
- [0192] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;
- [0193] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;
- [0194] X는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0195] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;
- [0196] (Z)는  $-\text{NH}-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;
- [0197] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체이며, 상기 연결체는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되고;
- [0198] (D)는 (L)에 공유결합된 사이클로알킬이며, (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할



로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가진다. 관련된 측면에서, 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같이 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0199] 첫번째 측면의 일 구체적인 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:

[0200]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[0201] 1

[0202] 상기에서:

[0203] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;

[0204] (A')가 존재한다면, (A')는 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-CH_2C(=O)NH_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;

[0205] X는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0206] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;

[0207] (Z)는  $-NH-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;

[0208] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체며, 상기 연결체는  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로부터 선택되고;

[0209] (D)는 (L)에 공유결합되며, 상기에서 (D)는 사이클로펜틸(cyclopentyl), 사이클로헥실(cyclohexyl) 및 사이클로헵틸(cycloheptyl)로부터 선택되는 사이클로알킬기이고, (D)는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가진다. 바람직하게는, (D)의 치환기들은  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된다. 관련된 측면에서, 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0210] 첫번째 측면의 또 다른 구체적인 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:

[0211]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[0212] 1

[0213] 상기에서:

[0214] (A)는 (B) 및 (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;

[0215] (A')는 아릴 또는 아릴알콕시기부터 선택되고, 상기에서 (A')는 할로 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2개의 치환기들로 치환되며;

[0216] X는 1이고;

[0217] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;

[0218] (Z)는  $-NH-$ 이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 또는 (L)이 단일 결합일 때 (D), 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;

- [0219] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체며, 상기에서 연결체는 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되고;
- [0220] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 (L)이 단일 결합일 때 (L) 또는 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (D)는 사이클로펜틸(cyclopentyl), 사이클로헥실(cyclohexyl) 및 사이클로헵틸(cycloheptyl)로부터 선택되는 사이클로알킬기이고, (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가진다. 관련된 측면에서, 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0221] 첫번째 측면의 또 다른 구체적인 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 약학적 염 또는 그의 솔베이트를 제공한다:
- [0222]  $(\text{A}')_x-(\text{A})-(\text{B})-(\text{Z})-(\text{L})-(\text{D})$
- [0223] 1
- [0224] 상기에서:
- [0225] (A)는 (B) 및 (A')에 공유결합되는 페닐기이며;
- [0226] (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 및 아릴알콕시는 할로 및 할로알킬로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;
- [0227] X는 1이고;
- [0228] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고, 상기에서 (A) 및 (Z)기들은 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성을 가지며;
- [0229] (Z)는  $-\text{NH}-$ 이고; 따라서, (Z)는 (B), (D) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이며;
- [0230] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하고있는 단일공유결합인 연결체고,
- [0231] (D)는 (Z)에 공유결합된 벤조사이클로알킬이며, (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들을 가진다. 관련된 측면에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트상기에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0232] 첫번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:
- [0233]  $(\text{A}')_x-(\text{A})-(\text{B})-(\text{Z})-(\text{L})-(\text{D})$
- [0234] 1
- [0235] 상기에서:
- [0236] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합된 헤테로아릴기이며;
- [0237] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 (A)에 공유결합되고 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 상기에서 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설폰 및 설폰으로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되며;
- [0238] X는 0, 1, 2 또는 3이고;



- [0239] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이고, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되며;
- [0240] (Z)는 -NH-이고; 따라서, (Z)는 (B), (L) 또는 (L)이 단일결합일 때 (D), 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이며;
- [0241] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 링커이고, 상기에서 링커는 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되며;
- [0242] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 (L) 또는 (L)이 단일결합일 때 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가진다. 관련된 측면에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트상기에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0243] 두번째 측면에서, 본 발명은 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기에서 정의한 바와 같이 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 치료 또는 예방이 필요한 환자 (바람직하게는 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 측면은 상기에서 정의한 바와 같이 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 약물로서 사용하는 것에 관한 것이다.
- [0244] 세번째 측면에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자 (바람직하게는 인간)에게 치료적으로 유효한 양의 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 포함하는 조성물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 LSD1 활성을 억제하기 위해 충분한 양으로 투여하는 것을 포함하는, LSD1 활성을 억제하는 방법을 제공한다:
- [0245]  $(\text{A}')_X-(\text{A})-(\text{B})-(\text{Z})-(\text{L})-(\text{D})$
- [0246] 1
- [0247] 상기에서:
- [0248] (A)는 (B) 및, (A')가 존재한다면, (A')에 공유결합되는 헤테로아릴 또는 아릴기이며;
- [0249] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 선택되고, 상기 각 (A')는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설퍼닐 및 설퍼닐로부터 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기들로 치환되며;
- [0250] X는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0251] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자와 공유결합되고;
- [0252] (Z)는 -NH-이며; 따라서, (Z)는 (B), (L) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이고;
- [0253] (L)은 (Z) 및 (D)를 공유적으로 연결하고 있는 링커이고, 상기에서 링커는 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택되며;
- [0254] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 (L) 또는 (L)이 단일결합일 때 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (D)는  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 선택되는 0, 1, 2

또는 3개의 치환기를 가진다. 본 측면은 본 발명에서 정의한 화학식 1의 화합물로써 LSD1 억제제로서 사용하기 위해 재형성될 수 있다. 관련된 측면에서, 개체 (바람직하게는 인간)를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 치료가 필요한 개체를 확인하고 상기 개체에 치료적으로 유효한 양의 화학식 1의 화합물을 LSD1을 억제하기 위해 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 측면에서, 화학식 1의 화합물의 치료적으로 유효한 양은 LSD1을 억제하기 위해 충분한 양을 말한다. 본 발명의 네번째 측면의 조성물 및 방법에 이용하기 위한 화학식 1의 화합물의 바람직한 실시태양은 상기 본 발명의 첫번째 측면에서 정의된 바와 같다.

[0255] 네번째 측면에서, 본 발명은 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 본 발명의 첫번째 또는 두번째 측면에서 정의한 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 포함하는 조성물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체의 치료적으로 유효한 양을 치료 또는 예방이 필요한 환자 (바람직하게는 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 본 측면은 암을 치료 및/또는 예방하는 용도를 위해, 상기 본 발명의 첫번째 또는 두번째 측면에서 정의한 바와 같은 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트로서 재형성될 수 있다. 상기 암은 유방암(breast cancer), 대장암(colorectal cancer), 폐암(lung cancer), 전립선암(prostate cancer), 고환암(testicular cancer), 및 뇌암(brain cancer), 피부암(skin cancer) 및 혈액암(blood cancer)으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 바람직한 측면에서, 화학식 1의 화합물의 치료적으로 유효한 양은 LSD1을 억제하기 위해 충분한 양이다.

[0256] 네번째 측면의 일 실시태양에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방을 위한 용도의 화학식 1의 화합물 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다:

[0257]  $(A')_X-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[0258] 1

[0259] 상기에서:

[0260] (A)는 (B) 및 (A')에 공유결합된 페닐기이며;

[0261] (A')는 아릴 및 아릴알콕시로부터 선택되고, 상기에서 아릴 또는 아릴알콕시는 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가지며;

[0262] X는 1이고;

[0263] (B)는 (A) 및 (Z)에 공유결합된 사이클로프로필 고리이며, 상기에서 (A) 및 (Z)는 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합되고, 상기에서 (A) 및 (Z)기는 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성을 가지며;

[0264] (Z)는 -NH-이고; 따라서, (Z)는 (B), (L) 및 수소 원자에 공유결합된 질소 원자이며;

[0265] (L)은 (Z) 및 (D)를 연결하는 연결체고, 상기에서 연결체는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-로부터 선택되며;

[0266] (D)는 (L)에 공유결합된 사이클로알킬기이고, (D)는 -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가진다. 관련된 측면에서, 본 발명은 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트상기에서 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 더욱 구체적인 측면에서, 상기 전립선, 고환, 뇌, 대장, 폐, 유방, 피부 및 혈액으로부터 선택된다. 일 구체적인 측면에서, 상기 암은 전립선암(prostate cancer)이다. 한 구체적인 측면에서, 상기 암은 폐암(lung cancer)이다. 한 구체적인 측면에서, 상기 암은 뇌암(brain cancer)이다. 한 구체적인 측면에서, 상기 암은 혈액암(blood cancer) (예를 들어, 백혈병(leukemia))이다. 한 구체적인 측면에서, 상기 암은 유방암(breast cancer)이다. 한 구체적인 측면에서, 상기 암은 대장암(colorectal cancer)이다.

- [0267] 다섯번째 측면에서, 본 발명은 LSD1의 선택적인 억제자인 화합물을 동정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치환된 헤테로아릴사이클로프로필아민 또는 치환된 아릴사이클로프로필아민인 화합물을 선택 또는 제공하며, 화합물의 LSD1 및 MAO-A 및/또는 MAO-B 억제 능력을 측정하는 것을 포함하고, 상기에서 MAO-A 및/또는 MAO-B보다 더 크게 LSD1을 억제하는 화합물이 LSD1 선택적 억제제로서 동정된다.
- [0268] 본 발명의 다섯번째 측면에 따르면, 치환된 헤테로아릴사이클로프로필아민(heteroaryl cyclopropylamine) 또는 치환된 아릴사이클로프로필아민(aryl cyclopropylamine)은 하기의 화학식 2로 정의된다:
- [0269] (R3)-(W)-(사이클로프로필)-(NH)-(L')-(R4)
- [0270] 2
- [0271] 상기에서:
- [0272] (R3)는 존재하거나 존재하지 않으며, 존재할 때의 (R3)는 아릴알킬, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 및 헤테로사이클릴알콕시로부터 선택되고, 상기 (R3)기는 할로, 알킬, 알콕시, 카르보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아실아미노, 아실옥시, 알킬티오, 사이클로알킬티오, 알킬닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 시아노, 시아나토(cyanato), 할로아릴, 하이드록실, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 이소시아나토(isocyanato), 이소티오시아나토(isothiocyanato), 나이트로, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 티오키타르보닐, 티오시아나토(thiocyanato), 트리할로메탄설포아미도, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오키타르바밀, N-티오키타르바밀 및 C-아미도로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가지며, 상기 (R3)기는 (W)에 공유결합되고;
- [0273] (W)는 (R3) 및 (사이클로프로필)에 공유결합된 아릴 또는 헤테로아릴기이며, 상기 (W)는 (R3) 및 (사이클로프로필)을 제외한, 0, 1 또는 2개의 치환기들을 가지고, 상기 치환기들은 할로, 알킬, 알콕시, 카르보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아실아미노, 아실옥시, 알킬티오, 사이클로알킬티오, 알킬닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 시아노, 시아나토(cyanato), 할로아릴, 하이드록실, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 이소시아나토(isocyanato), 이소티오시아나토(isothiocyanato), 나이트로, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 티오키타르보닐, 티오시아나토(thiocyanato), 트리할로메탄설포아미도, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오키타르바밀, N-티오키타르바밀, 및 C-아미도로부터 독립적으로 선택되며;
- [0274] (사이클로프로필)은 (W) 및 (NH)의 질소 원자에 공유결합된 사이클로프로필기이고;
- [0275] (NH)는 -NH- 기 (즉, 수소 원자에 공유결합된 질소)이며, 상기에서 질소는 (사이클로프로필) 및 (L') 또는 (L')이 단일결합일 때 (R4)에 공유결합되고;
- [0276] (L')은 n이 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 선택될 때, 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-의 연결체(linker)이며, 또한 (L')은 (NH)의 질소 원자 및 (R4)에 공유결합되고; 및
- [0277] (R4)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 (L')이 단일 결합일 때, 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 (L') 또는 (Z)에 공유결합되고, 상기에서 (R4)기는 할로, 알킬, 알콕시, 카르보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아실아미노, 아실옥시, 알킬티오, 사이클로알킬티오, 알킬닐, 아미노, 알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 시아노, 시아나토(cyanato), 할로아릴, 하이드록실, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알콕시, 이소시아나토(isocyanato), 이소티오시아나토(isothiocyanato), 나이트로, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 티오키타르보닐, 티오시아나토(thiocyanato), 트리할로메탄설포아미도, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오키타르바밀, N-티오키타르바밀 및 C-아미도로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는다.
- [0278] 본 발명의 다섯번째 측면에 따르면, 선택적 LSD1 억제제인 화학식 2의 화합물이 제공된다. 본 발명의 실시태양의 방법에 의해 동정된 상기 선택적 LSD1 억제제는 치료적으로 유효한 양의 상기 화학식 2의 선택적 LSD1 억제

제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 치료를 필요로 하는 개체에게 투여될 수 있다. 본 실시태양에 따르면, 치료적으로 유효한 양은 LSD1을 선택적으로 억제하기 위해 충분한 양이다.

[0279] 최근 연구들은 LSD1이 바이러스 감염 및 재활성화(reactivation)의 원인임을 보여주었다. 특히, 파네이트(parnate) 및 LSD1의 siRNA 낙다운과 같은 LSD1의 약학적 억제제들이 감소된 바이러스 감염성 및 감소된 잠복 후 재활성화를 야기하는 것을 밝혔다 (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). 따라서, 본 발명의 화합물이 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 이용될 수 있음이 자명하다. 또한, 본 발명의 화합물이 바이러스의 잠복 후 재활성화를 치료 또는 예방할 수 있음이 자명하다.

[0280] 따라서, 일 실시태양에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체 (바람직하게는 인간)에게, 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 또한, 본 발명은 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 이용하기 위해, 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다. 바람직한 실시태양에서, 바이러스 감염은 헤르페스바이러스(herpesvirus) 감염이다. 더욱 바람직한 실시태양에서, 상기 헤르페스바이러스 감염은 HSV-1, HSV-2, 및 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스로부터 선택되는 헤르페스바이러스에 의해 야기 및/또는 관련된 것이다. 본 발명의 실시태양의 일 측면에서, 바이러스 감염은 HIV에 의해 야기 및/또는 관련된다.

[0281] 일 실시태양에서, 본 발명은 개체 (바람직하게는 인간)에게 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 따라서, 또한, 본 발명은 바이러스 잠복 후 재활성화를 치료 또는 예방에 이용하기 위한, 상기 본 발명의 측면 및 실시태양에서 정의한 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다. 바람직한 실시태양에서, 상기 재활성화된 바이러스는 헤르페스바이러스이다. 더욱 바람직한 실시태양에서, 상기 재활성화된 헤르페스바이러스는 HSV-1, HSV-2, 및 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스로부터 선택된다. 본 발명의 실시태양의 일 측면에서, 상기 바이러스는 재활성화된 HIV이다.

[0282] 화학식 1 또는 2의 본 발명의 화합물은 하기의 화합물을 포함하지 않는다:

[0283] N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜타민 (CAS Reg. No. 802594-05-4에 대응);

[0284] 10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민 (CAS Reg No. 749796-68-7에 대응); 및

[0285] 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥산아민 (CAS Reg. no. 32751-99-8에 대응).

[0286] 더욱 구체적인 실시태양에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물:

[0287]  $(A')_x-(A)-(B)-(Z)-(L)-(D)$

[0288] 1

[0289] 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 이의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트를 제공한다.

[0290] 또한, 상기 언급된 독립체들(entities) 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또한 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 솔베이트의 암의 치료 또는 예방의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 암의 치료 또는 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료 또는 예방이 필요한 환자 (바람직하게는 인간)에게, 치료적으로 유효한 양의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로

허용 가능한 염 또는 솔베이트, 또는 상기 언급된 독립체들(entities) 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 암은 예를 들어, 전립선암(prostate cancer), 고환암(testicular cancer), 뇌암(brain cancer), 대장암(colorectal cancer), 폐암(lung cancer), 유방암(breast cancer), 피부암(skin cancer) 또는 혈액암(blood cancer)일 수 있다.

[0291] 본 구체적인 실시태양을 위하여, 화학식 1에 포함된 기(group)들의 정의 및 바람직한 정의가 하기에 설명될 것이다.

[0292] (A)는 헤테로아릴 또는 아릴이다.

[0293] 용어 “헤테로아릴” 및 “아릴”이 반드시 1가(monovalent) 기를 말하는 것이 아님이 이해되어야 할 것이다. 따라서, 화학식 1에 나타낸 바와 같이, 만일 X가 0가 아니면, (A) 모이어티(moiety)는 (B) 모이어티 및 X개의 모이어티를 (A')와 공유결합된다.

[0294] 본 구체적인 실시태양의 바람직한 측면에서, (A)는 아릴이거나 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 또는 안트라세닐(anthracenyl)과 같은), 더욱 바람직하게는, (A)는 페닐 또는 나프틸이거나, 가장 바람직하게는, (A)는 페닐이다.

[0295] 본 발명의 구체적인 실시태양의 더욱 바람직한 측면에서, (A)는 헤테로아릴 (예를 들어, 티오펜(즉, 티에닐(thienyl)), 벤조 [b]티에닐, 나프토(naphtho)[2,3-b]티에닐, 티안트레닐(thianthrenyl), 푸릴(furyl), 이소벤조푸라닐(isobenzofuranyl), 크로메닐(chromenyl), 칸산테닐(xanthenyl), 페노크산티닐(phenoxanthinyl), 피롤릴(pyrrolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피리딜, 피라지닐(pyrazinyl), 피리미딜, 피리다지닐(pyridazinyl), 인돌리지닐(indoliziny), 이소인돌릴(isoindolyl), 3H-인돌릴, 인돌릴(indolyl), 인다졸릴(indazolyl), 퓨리닐(puriny), 4H-퀴놀리지닐(quinoliziny), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 퀴놀릴(quinolyl), 프탈리닐(phthaliziny), 나프티리디닐(naphthyridiny), 퀴노잘리닐(quinozaliny), 시놀리닐(cinnoliny), 프테리디닐(pteridiny), 카르바조릴(carbazolyl), 베타-카르보리닐(beta-carboliny), 펜안트리디닐(phenanthridiny), 아크린디닐(acridiny), 페리미디닐(perimidiny), 펜안트롤리닐(phenanthroliny), 페나지닐(phenaziny), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 페노티아지닐(phenothiaziny), 이소자졸릴(isoxazolyl), 푸라자닐(furazany), 페녹시닐(phenoxaziny), 이소쿠마린(isocoumarin), 피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 피라졸로[1,5-a]피리미딜, 1,2-벤조이소자졸(benzoisoxazol)-3-일, 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 2-옥시인돌릴(oxindolyl) 또는 2-옥소벤즈이미다졸릴(oxobenzimidazolyl)과 같은)이거나, 더욱 바람직하게는, (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜으로부터 선택된다.

[0296] (A')가 존재한다면, 각 (A')는 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 아릴옥시, 할로, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 언급된 (A')가 각각은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, 헤테로아릴, 시아노, 설폰 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다. 만일 (A')가 0개의 치환기로 치환된다면, 각각의 (A')기는 치환되지 않은 것 (즉, 수소로 치환된 것)임이 이해되어야 할 것이다.

[0297] 바람직하게는, (A')가 존재한다면, 각 (A')는 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시 및 아릴알콕시로부터, 더욱 바람직하게는 아릴 및 아릴알콕시로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시 또는 아릴알콕시는 0, 1, 2 또는 3개 (바람직하게는 0, 1 또는 2; 더욱 바람직하게는 0 또는 1)의 치환기로 치환된다. 상기 치환기들은 각각 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도, -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, 헤테로아릴, 시아노, 설폰 및 설피닐로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 바람직하게는, 상기 치환기는 할로 및 할로알킬로



부터 독립적으로 선택된다.

- [0298] 더욱 바람직하게는, (A')가 존재한다면, 각 (A')는 페닐, 벤질옥시 및 페네틸옥시(phenethyloxy)로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 페닐, 벤질옥시 또는 페네틸옥시는 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 알킬, 알콕시, 아미도,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , 헤테로아릴, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3 (바람직하게는, 0, 1 또는 2; 더욱 바람직하게는, 0 또는 1)개의 치환기로 치환된다. 상기 치환기는 각각 독립적으로 선택된다. 바람직하게는 상기 치환기들은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 시아노, 설포닐 및 설피닐로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 바람직하게는 상기 치환기들은 할로 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0299] X는 0, 1, 2 또는 3이다. X가 0이면, (A)기는 (A')기에 결합되지 않고 대신 수소에 결합된 것이 이해되어야 할 것이다.
- [0300] 바람직한 측면에서본 발명의 구체적인 실시태양의 바람직한 측면에서, X는 1, 2 또는 3이거나, 더욱 바람직하게는, X는 1 또는 2이거나, 가장 바람직하게는, X는 1이다.
- [0301] 본 발명의 구체적인 실시태양의 더욱 바람직한 측면에서, X는 0 또는 1이거나, 더욱 바람직하게는, X는 0이다.
- [0302] 만일 X가 1이고 (A)가 페닐이면, (A')는 사이클로프로필고리 (B)에 대해 메타 위치(meta position) 또는 파라 위치(para position)인 것이 바람직하다 (더욱 바람직하게는, 파라 위치)
- [0303] (B)는 사이클로프로필 고리이다. (A) 및 (Z) 모이어티는 사이클로프로필 고리 (B)의 다른 탄소 원자에 공유결합된다. 바람직하게는, (A) 및 (Z)은 사이클로프로필 고리 (B)에 대해 트랜스 방향성을 갖는다.
- [0304] (Z)는  $-\text{NH}-$ , 즉,  $\text{N}(\text{H})-$ 기이다.
- [0305] (L)은 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택된다.
- [0306] 바람직하게는, (L)은 단일결합,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  및  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, (L)은 단일결합 또는  $-\text{CH}_2-$ 이다. 가장 바람직하게는, (L)은 단일결합이다. 더욱 바람직한 실시태양에서, (L)은  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.
- [0307] (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며; 바람직하게는, (D)는 사이클로알킬 (사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸로부터 선택되는 것이 바람직한) 또는 벤조사이클로알킬 (인딜, 1,2,3,4테트라하이드로나프틸 및 벤조사이클로헵틸로부터 선택되는 것이 바람직한, 및 더욱 바람직하게는 인딜 및 1,2,3,4테트라하이드로나프틸로부터 선택되는 것이 바람직한)이다. 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬 (또는, 따라서, 상기 사이클로알킬)은  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시, 바람직하게는,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$  및  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 치환기를 가진다.

- [0308] 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬 (또는, 따라서, 상기 사이클로알킬)이 0개의 치환기를 갖는다면, 각각의 기는 치환되지 않았음이 이해되어야 할 것이다 (즉, 수소로 치환된).
- [0309] 본 발명의 구체적인 실시태양의 바람직한 측면에서, 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 상기 벤조사이클로알킬 (또는, 따라서, 상기 사이클로알킬)은 치환되지 않았다.
- [0310] 본 발명의 구체적인 실시태양의 더욱 바람직한 측면에서, 상기 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬 (또는, 따라서, 상기 사이클로알킬)이 1, 2 또는 3개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 및 가장 바람직하게는 1개의 치환기, 상기에서 상기 치환기들은  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로부터, 바람직하게는,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된다.
- [0311] 또한 본 발명은 상기 태체가능한 바람직한 측면들의 모든 조합을 포함한다. 따라서, 일 측면에서: (A)는 아틸이며, 더욱 바람직하게는, (A)는 페닐 또는 나프틸이고, 가장 바람직하게는, (A)는 페닐이며; X는 1, 2 또는 3이고, 더욱 바람직하게는, X는 1 또는 2이며, 가장 바람직하게는, X는 1이고; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 치환되지 않았다. 또 다른 측면에서: (A)는 아틸이며, 더욱 바람직하게는, (A)는 페닐 또는 나프틸이고, 가장 바람직하게는, (A)는 페닐이며; X는 1, 2 또는 3이고, 더욱 바람직하게는, X는 1 또는 2이며, 가장 바람직하게는, X는 1이고; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시, 바람직하게는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 및 가장 바람직하게는 1개의 치환기를 가진다. 또 다른 측면에서: (A)는 아틸이며, 또는 더욱 바람직하게는, (A)는 페닐 또는 나프틸이고, 가장 바람직하게는, (A)는 페닐이며; X는 0 또는 1이고, 더욱 바람직하게는, X는 0이며; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 치환되지 않았다. 또 다른 측면에서: (A)는 아틸이며, 또는 더욱 바람직하게는, (A)는 페닐 또는 나프틸이고, 가장 바람직하게는, (A)는 페닐이며; X는 0 또는 1이고, 더욱 바람직하게는, X는 0이며; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시, 바람직하게는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는, 1, 2 또는 3개의 치환기를, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기를, 및 가장 바람직하게는 1개의 치환기를 가진다. 또 다른 측면에서: (A)는 헤테로아틸이며, 더욱 바람직하게는, (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜으로부터 선택되고; X는 1, 2 또는 3이며, 더욱 바람직하게는, X는 1 또는 2이고, 가장 바람직하게는, X는 1이며; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 치환되지 않았다. 또 다른 측면에서: (A)는 헤테로아틸이며, 더욱 바람직하게는, (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜으로부터 선택되고; X는 1, 2 또는 3이며, 더욱 바람직하게는, X는 1 또는 2이고, 가장 바람직하게는, X는 1이며; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이고, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시, 바람직하게는,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 및 가장 바람직하게는 1개의 치환기를 가진다. 또 다른 측면에서: (A)는 헤테로아틸이며, 더욱 바람직하게는, (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜으로부터 선택되고; X는 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는, X는 0이고; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은 치환되지 않았다. 또 다른 측면에서: (A)는 헤테로아틸이며, 더욱 바람직하게는, (A)는 피리딜, 피리미딜 및 티오펜으로부터 선택되고; X는 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는, X는 0이고; 및 (D)는 지방족 카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬이며, 상기에서 지방족

카르보사이클릭기 또는 벤조사이클로알킬은  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ ,  $-N(C_1C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ , 알킬, 할로, 아미도, 시아노, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시, 바람직하게는  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$  및  $-N(C_1C_6 \text{ 알킬})(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기, 및 가장 바람직하게는 1개의 치환기를 가진다.

[0312] 하기의 화합물들은 본 발명의 구체적인 실시태양에서 제외된다: N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로펜탄아민; 10,11-디하이드로-N-(2-페닐사이클로프로필)-5H-디벤조[a,d]사이클로헵텐-5-아민; 및 트랜스-N-(2-페닐사이클로프로필)-사이클로헥산아민.

[0313] 정의

[0314] 본 발명에서 사용된, 용어 "알킬(alkyl)"은 1 내지 20의 탄소 원자들(여기에서 개시된, "1 내지 20"과 같은 각 수 범위는 주어진 범위 내 각 정수를 의미한다; 예를들어, "1 내지 20 탄소 원자들"은 알킬기가 1 탄소 원자, 2 탄소 원자들, 3 탄소 원자들, 등 에서 20 탄소 원자들을 포함하는 것까지로 구성되는 것을 의미한다)을 가지는 직쇄 및/또는 분쇄 기들, 및 이웃한 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 포화지방족(즉, 비-방향족) 비고리형 탄화수소(즉, 탄소 원자들 및 수소 원자들로 구성되는 기)를 의미한다. 바람직하게는, "알킬" 1 내지 10 탄소 원자들로부터 가진다. 보다 바람직하게는, "알킬"은 1 내지 6 탄소 원자 원자들, 보다 더 바람직하게는 1 내지 4 탄소 원자들로부터 가진다.

[0315] 본 발명에서 사용된, 용어 "알케닐(alkenyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합은 포함하나, 탄소-탄소 삼중 결합은 포함하지 않는 직쇄 및/또는 분쇄기들을 포함하는 불포화 지방족 비고리형 탄화수소를 말한다. 더욱 구체적인 정의에서, 알케닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 것으로 추가로 정의된다. 다른 더욱 구체적인 정의에서, 알케닐이 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 것으로 정의된다. 또 다른 더욱 구체적인 정의에서, 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 것으로 정의되며, 가장 구체적인 정의에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 것으로 정의된다.

[0316] 본 발명에서 사용된, 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합 및 선택적으로 하나 또는 그 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 직쇄 및/또는 분쇄기들을 포함하는 불포화 지방족 비고리형 탄화수소를 말한다. 더욱 구체적인 정의에서, 알키닐기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 것으로 추가 정의된다. 다른 더욱 구체적인 정의에서, 알키닐은 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 것으로 정의된다. 또 다른 더욱 구체적인 정의에서, 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 것으로 정의되며, 및 또 다른 더욱 구체적인 정의에서, 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 것으로 정의된다.

[0317] 본 발명에서 사용된, 용어 "할로(halo)"는 클로로(chloro), 플루오르(fluoro), 브로모(bromo) 및 요오드(iodo)를 의미한다.

[0318] 본 발명에서 사용된, 용어 "하이드로(hydro)"는 수소 원자(-H기)를 의미한다.

[0319] 본 발명에서 사용된, 용어 "알콕시(alkoxy)"은 -O-알킬(-O-alkyl)기를 의미하며, 여기서 "알킬"은 상기 제공된 의미를 가진다.

[0320] 본 발명에서 사용된, 용어 "할로알킬(haloalkyl)"은 1 내지 6 할로기들로 치환되는 알킬기를 의미한다. 구체적인 실시태양에서, 할로알킬은  $-CX_3$ 기이며 여기서 X 는 할로기다. 할로기들은 독립적으로 선택될 수 있다. 보다 구



체적인 실시태양에서, 할로알킬은  $-CF_3$ 기다.

- [0321] 본 발명에서 사용된, 용어 "할로알콕시(haloalkoxy)"는 1 내지 6 할로기들로 치환되는 알콕시기를 의미한다. 구체적인 실시태양에서, 할로알킬 은  $-OCX_3$ 기이며 여기서 X는 할로기다. 할로기들은 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직하게는 할로는 플루오로(fluoro)이다.
- [0322] 본 발명에서 사용된, 용어 "사이클로알콕시"는 -O-사이클로알킬기를 말하며, 상기에서 사이클로알킬기는 하기와 같이 정의된다.
- [0323] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴기를 말하며, 상기에서 아릴기는 하기와 같이 정의된다.
- [0324] 본 발명에서 사용된, 용어 "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴기를 말하며, 상기에서 헤테로아릴기는 하기와 같이 정의된다.
- [0325] 본 발명에서 사용된, 용어 "머캅토(mercapto)"는 -SH기를 말한다.
- [0326] 본 발명에서 사용된, 용어 "알킬티오"는 -S-알킬기를 말하며, 상기에서 알킬기는 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0327] 본 발명에서 사용된, 용어 "사이클로알킬티오"는 S사이클로알킬기를 말하며, 상기에서 사이클로알킬기는 하기와 같이 정의된다.
- [0328] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴티오"는 -S-아릴기를 말하며, 상기에서 아릴기는 하기와 같이 정의된다.
- [0329] 본 발명에서 사용된, 용어 "헤테로아릴티오"는 -S-헤테로아릴기를 말하며, 상기에서 헤테로아릴기는 하기와 같이 정의된다.
- [0330] 본 발명에서 사용된, 용어 "카보닐(carbonyl)"은  $-C(=O)R$  기를 말하며, 상기에서 R" 는 하기와 같이 정의된다.
- [0331] 별도의 명시가 없으면, R" 은 하이드로(hydro), 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (탄소원자 고리를 통한 결합) 및 헤테로사이클릴 (탄소원자 고리를 통한 결합)로부터 선택되며, 상기에서 하이드로, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- [0332] 본 발명에서 사용된, 용어 "알데하이드(aldehyde)"기는 상기에서 정의된 바와 같은 카보닐(carbonyl)기를 말하며, 상기에서 R" 은 하이드로다.
- [0333] 본 발명에서 사용된, 용어 "아미도"는  $-C(=O)NH_2$  기를 말한다.
- [0334] 본 발명에서 사용된, 용어 "사이클로케톤(cycloketone)"기는 하기와 같이 정의된 사이클로알킬기를 말하며, 상

기에서 고리를 형성한 탄소 원자 중에 하나가 그것에 결합된 “=O”를 가진다, 즉, 사이클로알킬기의 탄소원자고 리 중 하나가 -C(=O)-기이다.

- [0335] 본 발명에서 사용된, 용어 "티오펜"은 -C(=S)R"기를 말하며, 상기에서 R"은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0336] 본 발명에서 사용된, 용어 "O-카르복시(carboxy)"는 -OC(=O)R"기를 말하며, 상기에서 R"은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0337] 본 발명에서 사용된, 용어 "C- 카르복시"는 -C(=O)OR"기를 말하며, 상기에서 R"은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0338] 본 발명에서 사용된, 용어 "에스터(ester)"는 상기에서 정의한 바와 같은 C-카르복시기 또는 그런 기를 포함하는 분자를 말하며, 상기에서 R"은 상기에서 정의한 바와 같고 R"은 하이드로가 아니다.
- [0339] 본 발명에서 사용된, 용어 "C-카르복시 염"은 -C(=O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup> 기 또는 그런 기를 포함한 분자를 말하며, 상기에서 M<sup>+</sup>은 리튬(lithium), 나트륨(sodium), 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium), 칼륨(potassium), 바륨(barium), 철(iron), 아연(zinc) 및 4차 암모늄(quaternary ammonium)으로 구성되는 기로부터 선택되며, 또한 상기에서 M<sup>+</sup>에 있는 " <sup>+</sup> "는 각각의 이온에 따른 양전하의 실제 숫자를 반영하지 않는다.
- [0340] 본 발명에서 사용된, 용어 "아세틸(acetyl)"은 -C(=O)CH<sub>3</sub> 기를 말한다.
- [0341] 본 발명에서 사용된, 용어 "카르복시알킬"은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR" 기를 말하며, 상기에서 r은 1 내지 6이고 R"은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0342] 본 발명에서 사용된, 용어 "카르복시알킬 염"은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup> 기 또는 그런 기를 포함하는 분자를 말하며, 상기에서 r은 1 내지 6이고 M<sup>+</sup>은 리튬(lithium), 나트륨(sodium), 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium), 칼륨(potassium), 바륨(barium), 철(iron), 아연(zinc) 및 4차 암모늄(quaternary ammonium)으로 구성되는 기로부터 선택되며, 또한 상기에서 M<sup>+</sup>에 있는 " <sup>+</sup> "는 각각의 이온에 따른 양전하의 실제 숫자를 반영하지 않는다.
- [0343] 본 발명에서 사용된, 용어 "카르복시산(carboxylic acid)"은 C-카르복시기를 말하며, 상기에서 정의한 바와 같고, 상기에서 R"은 하이드로이다.
- [0344] 본 발명에서 사용된, 용어 "시아노(cyano)"는 -C≡N기를 의미한다.
- [0345] 본 발명에서 사용된, 용어 "시아나토(cyanato)"는 -OCN기를 말한다.
- [0346] 본 발명에서 사용된, 용어 "이소시아나토(isocyanato)"는 -NCO기를 말한다.

- [0347] 본 발명에서 사용된, 용어 "티오시아나토(thiocyanato)"는  $-SCN$ 기를 말한다.
- [0348] 본 발명에서 사용된, 용어 "이소티오시아나토(isothiocyanato)"는  $-NCS$ 기를 말한다.
- [0349] 본 발명에서 사용된, 용어 "설피닐(sulfinyl)"은  $-S(=O)R$ 기를 의미하며, R"은  $C_1-C_6$  알킬이다.
- [0350] 본 발명에서 사용된, 용어 "설포닐(sulfonyl)"은  $-S(=O)_2R$ 기를 의미하며, R"은  $C_1-C_6$  알킬이다.
- [0351] 본 발명에서 사용된, 용어 "설포아미도"는  $-S(=O)_2NR_{17}R_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 하기와 같이 정의된다.
- [0352] 별도의 명시가 없으면,  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 하이드로, 알킬, 아릴, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴,  $-(CH_2)$ 아릴,  $-(CH_2)$ 카르보사이클릴 및  $-(CH_2)$ 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 상기에서 하이드로, 알킬, 아릴, 카르보사이클릴 및 헤테로사이클릴은 본 발명에서 정의된 바와 같고, 또한 상기에서 알킬, 아릴, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴,  $-(CH_2)$ 아릴,  $-(CH_2)$ 카르보사이클릴 및  $-(CH_2)$ 헤테로사이클릴은 선택적으로 치환될 수 있다. 본 발명에서 제공하는 실시태양의 일 측면에서, 상기 선택된  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 기는 치환되지 않는다.
- [0353] 본 발명에서 사용된, 용어 "트리할로메탄설포아미도"는  $N(R_{17})S(=O)_2CX_3$ 기를 말하며, 상기에서 X는 상기에서 정의한 바와 같이 할로기이며,  $R_{17}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0354] 본 발명에서 사용된, 용어 "O-카르바밀"은  $-OC(=O)NR_{17}R_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0355] 본 발명에서 사용된, 용어 "N-카르바밀"은  $-N(R_{17})C(=O)OR_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0356] 본 발명에서 사용된, 용어 "O-티오키르바밀"은  $-OC(=S)NR_{17}R_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0357] 본 발명에서 사용된, 용어 "N-티오키르바밀" refers to a  $-N(R_{17})C(=S)OR_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0358] 본 발명에서 사용된, 용어 "아미노"는  $-NH_2$ 기를 말한다.
- [0359] 본 발명에서 사용된, 용어 "알킬아미노"는  $-NR_{23}R_{24}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{23}$  및  $R_{24}$ 는  $-H$ ,  $C_{1-8}$  알킬 (즉, 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 알킬), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

- [0360] 본 발명에서 사용된, 용어 "C-아미도"는  $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0361] 본 발명에서 사용된, 용어 "N-아미도"는  $-N(R_{17})C(=O)R_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0362] 본 발명에서 사용된, 용어 "나이트로"는  $-NO_2$ 기를 말한다.
- [0363] 본 발명에서 사용된, 용어 "사차암모늄"은  $-NR_{20}R_{21}R_{22}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  및  $R_{22}$ 은 하이드로 및  $C_{1-6}$  알킬로 구성되는 기로부터 독립적으로 선택된다.
- [0364] 본 발명에서 사용된, 용어 "메틸렌디옥시(methylenedioxy)"는  $-OCH_2O-$ 기를 말하며, 상기에서 두 산소 원자는 인접한 탄소 원자 고리에 결합된다.
- [0365] 본 발명에서 사용된, 용어 "에틸렌디옥시(ethylenedioxy)"는  $-OCH_2CH_2O-$ 기를 말하며, 상기에서 두 산소 원자는 인접한 탄소 원자 고리에 결합된다.
- [0366] 본 발명에서 사용된, 용어 "지방족 카르보사이클릭기" (또는, 유사하게, "지방족 카보사이클기", "지방족 카보사이클", "지방족 카르보사이클릭" 또는 "지방족 카르보사이클릴")는 지방족 (즉, 비-지방족) 탄화수소 고리 (즉, 모노사이클릭 탄화수소고리) 또는 2 내지 4개의 융합된 고리를 가지는 지방족 탄화수소 고리계 (즉, 인접한 고리의 탄소원자 쌍을 공유하는 고리)의 라디칼을 말하며, 상기에서, 모노사이클릭 탄화수소 고리는 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 포화되는 것이 바람직하고, 또한 상기에서 상기 탄화수소 고리계를 형성하는 고리들 각각은 독립적으로 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 포화되는 것이 바람직하다. 따라서, 지방족 카르보사이클릭기들은 하기와 같이 정의되는 아릴을 포함하지 않는다. 지방족 카르보사이클릭기들의 예는 인단(indane)기와 마찬가지로 사이클로알킬 (사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸과 같은) 및 사이클로알케닐 (사이클로헵타트리엔yl(cycloheptatrienyl), 사이클로펜테닐(cyclopentenyl) 또는 사이클로헥사디엔yl(cyclohexadienyl)과 같은)이나, 이에 한정되지 않는다.
- [0367] 본 발명에서 사용된, 용어 "사이클로알킬"은 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하지 않은 환형 포화 지방족 탄화수소기를 말한다. 바람직하게는, 사이클로알킬은 3 내지 7개의 탄소 원자를 가진다. 사이클로알킬기는 그 예로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이 있으나, 이에 한정되지 않는다. 특히 사이클로알킬기가 사이클로펜틸 또는 사이클로헵틸인 것이 바람직하다.
- [0368] 본 발명에서 사용된, 용어 "사이클로알케닐(cycloalkenyl)"은 탄소-탄소 삼중 결합은 포함하지 않고 탄소-탄소 이중 결합을 적어도 하나 포함하는 환형 불포화 지방족 탄화수소기를 말한다. 바람직하게는, 사이클로알케닐은 3 내지 7개의 탄소 원자를 가진다. 사이클로알케닐기의 예시는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디엔yl 또는 사이클로헵테닐이나, 이에 한정되지 않는다.
- [0369] 본 발명에서 사용된, 용어 "벤조사이클로알킬"은 상기에서 정의한 바와 같은 사이클로알킬을 말하며, 상기 사이클로알킬은 페닐 고리에 융합된다 (즉, 페닐 고리와 인접한 두 고리 탄소원자를 공유한다). 벤조사이클로알킬

의 예는 인딜 (즉, 2,3-디하이드로-1H-인테닐 또는 벤조사이클로헵틸), 1,2,3,4테트라하이드로나프틸 (tetrahydronaphthyl) (즉, 테트라리닐(tetralinyl) 또는 벤조사이클로헥실(benzocyclohexyl)) 또는 벤조사이클로헵틸이나, 이에 한정되지 않는다. 벤조사이클로알킬의 바람직한 예는 인딜 또는 1,2,3,4테트라하이드로나프틸이다. 벤조사이클로알킬이 그것의 사이클로알킬 모이어터를 통해 분자의 나머지에 부착되는 것이 바람직하다 (그리고, 그것의 페닐 고리 모이어터를 통하지 않는다).

[0370]

본 발명에서 사용된, 용어 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)" 또는 "헤테로환, 헤테로사이클릭(heterocyclic)"는 (바람직하게는 알려진 포화된 또는 부분적으로 포화된 3-7 원자 단일고리(3-7 membered monocyclic ring), 또는 알려진 7-10 원자 두고리계(7-10 membered bicyclic ring system)) 탄소 원자들 및 O, N 및 S로 구성되는 기로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4의 헤테로원자들로 구성되는 1 고리 또는 2 내지 4 집합 고리들로부터 가지는 고리 또는 고리계를 의미하며, 상기에서 질소 및 황 헤테로 원자들은 선택적으로 산화되고, 질소는 선택적으로 4기화 된다 (예를들어, 상기 정의된 헤테로사이클릭 고리의 어떠한 것 내 두고리(bicyclic)기는 벤젠고리에 접합되는 것을 포함한다). 포화된 또는 부분적으로 포화된 헤테로사이클릭 기들의 제한되지 않은 예들은 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 피라닐(pyranyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 이미다졸리닐(imidazolynyl), 인돌리닐(indolinyl), 아이소인돌리닐(isoindolinyl), 퀴누클리디닐(quinuclidinyl), 모폴리닐(morpholinyl), 아이소크로마닐(isochromanyl), 크로마닐(chromanyl), 파라졸리디닐(pyrazolidinyl), 파라졸리닐(pyrazolinyl), 테트로노일(tetronoyl) 및 테트라모일(tetramoyl)기들을 포함한다. "헤테로사이클릴(heterocyclyls)" 또는 "헤테로환, 헤테로사이클릭(heterocyclic)" 고리들의 예는 또한, 모폴리노(morpholino), 피페리딜(piperidyl), 피페라지닐(piperazinyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 티오모폴리노(thiomorpholino), 호모피페라지닐(homopiperazinyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 다이옥사닐(dioxanyl) 및 다이옥소라닐(dioxolanyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로사이클릴의 파이-전자계(pi-electron system)가 완전히 결합되는 경우 "헤테로사이클릴"은 헤테로아릴을 포함할 수 있다.

[0371]

본 발명에서 사용된, 용어 "아릴"은 탄화수소 고리의 라디칼(radical) (즉, a monocyclic 탄화수소 ring) 또는 2 내지 4개의 융합된 고리를 가지는탄소 원자를 가지는 탄화수소 고리계를 말하며, 상기에서 모노사이클릭 탄화수소 고리는 5 또는 6개의 탄소 원자를 가지고 방향성(aromatic)이며, 또한 상기에서 상기 탄화수소 고리계를 형성하는 고리 각각은 방향성이며 독립적으로 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는다. 예를 들어, 아릴기의 예는 페닐, 나프탈레닐 (즉, 나프틸) 및 안트라세닐이나, 이에 한정되지 않는다. 특히 아릴이 페닐인 것이 바람직하다.

[0372]

본 발명에서 사용된, 용어 "아릴옥시(aryloxy)"는 -O-아릴 (-O-aryl)을 의미하며, 여기서 "아릴"은 상기 정의된 바와 같다.

[0373]

본 발명에서 사용된, 용어 "헤테로아릴"은 고리 (즉, 모노사이클릭 고리) 또는 2 내지 4개의 융합된 고리를 가지는 고리계의 라디칼을 말하며, 상기에서 모노사이클릭 고리는 6 또는 6원을 가지고 방향성이며, 또한 상기에서 상기 탄화수소 고리계를 형성하는 고리 각각은 독립적으로 5 또는 6원(member)을 가지고, 상기 고리계를 형성하는 상기 고리 중 적어도 하나는 방향성이며, 상기에서 상기 원 (즉, 고리 원자) 각각은 C, CH, N, O, S로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 고리의 적어도 하나의 원은 N, O 또는 S이다. 헤테로아릴 기들의 예는, 티에닐(thienyl (thiophenyl)), 벤조[b]티에닐(benzo[b]thienyl), 나프토[2,3-b]티에닐(naphtho[2,3-b]thienyl), 티안트레닐(thianthrenyl), 푸릴(furyl (furanyl)), 아이소벤조푸라닐(isobenzofuranyl), 크로메닐(chromenyl), 크산테닐(xanthenyl), 페노크산티닐(phenoxanthiynyl), 피롤릴(pyrroly)를 포함하며 이에 제한되지 않으며, 2H-피롤릴(2H-pyrrolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피리딜(pyridyl (pyridinyl))을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 2-피리딜(2-pyridyl), 3-피리딜(3-pyridyl), 및 4-피리딜(4-pyridyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 인돌리지닐(indoliziny), 아이소인돌릴(isoindoly), 3H-인돌릴(3H-indoly), 인돌릴(indoly), 인다졸릴(indazolyl), 퓨리닐(puriny), 4-H퀴놀리지닐(4H-quinoliziny), 아이소퀴노릴(isoquinoly), 퀴노릴(quinoly), 프탈지닐(phthalziny), 나프티리디닐(naphthyridiny), 퀴노잘리닐(quinozaliny), 시놀리닐(cinnoliny), 프테리디닐(pteridiny), 카르바조릴

(carbazolyl), 베타-카르보리닐(beta-carbolinyl), 펜안트리디닐(phenanthridinyl), 아크린디닐(acridinyl), 페리미디닐(perimidinyl), 펜안트롤리닐(phenanthrolinyl), 페나지닐(phenazinyl), 아이소티아졸릴(isothiazolyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 아이소자졸릴(isoxazolyl), 푸라자닐(furazanyl), 페노자지닐(phenoxazinyl), 아이소쿠마린(isocoumarin), 피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-온), 피라졸로[1,5-a]피리미디닐(pyrazolo[1,5-a]pyrimidinyl)을 포함하며 이에 제한되지 않으며, 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-yl(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl), 벤조아이소자졸 1,2-benzisoxazol-3-yl, 벤지미다졸릴(benzimidazolyl), 2-옥신돌릴(2-oxindolyl) 및 2-옥소벤지미다졸릴(2-oxobenzimidazolyl)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기가 질소 고리 원자를 포함하는 경우, 이러한 질소 고리 원자는 N-옥사이드(N-oxide), 예를들어, 피리딜 N-옥사이드(pyridyl N-oxide), 피라지닐 N-옥사이드(pyrazinyl N-oxide) 및 피리미디닐 N-옥사이드(pyrimidinyl N-oxide)의 형태일 수 있다. 바람직한 헤테로아릴기는 전방향성(fully aromatic)이며, 피리딜, 티에닐(thienyl), 및 피리미딜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0374] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴알킬(arylalkyl)"은 상기 개시에 따른 상기 언급된 아릴기들의 어느 하나에 의해 치환되는  $C_{1-10}$  알킬기들의 어느 하나를 의미한다. 아릴알킬기의 예들은 벤질(benzyl), 페네틸(phenethyl) 및 나프틸메틸(naphthylmethyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0375] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴알케닐"은 상기에서 정의한 바와 같이 아릴기 (6 내지 14개의 탄소 원자를 가지는 아릴기)에 의해 치환된  $C_{2-10}$  알케닐기를 말한다.

[0376] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴알키닐"은 상기에서 정의한 바와 같이  $C_{6-14}$  아릴기 (6 내지 14개의 탄소 원자를 가지는 아릴기)에 의해 치환된  $C_{2-10}$  알키닐기를 말한다.

[0377] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴알콕시(arylalkoxy)"는 여기서 정의된 아릴기들의 어느 하나에 의해 치환되는  $C_{1-10}$  알콕시기들의 어느 하나를 의미한다. 아릴알콕시기들의 예들은 벤질옥시(benzyloxy) 및 페네틸옥시(phenethyloxy)를 포함한다.

[0378] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴옥시(aryloxy)"는 상기 정의된 아릴기들의 어느 하나에 의해 치환된 산소를 의미한다.

[0379] 본 발명에서 사용된, 용어 "아릴티오"는 -S-아릴기를 말하며, 상기에서 아릴기는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0380] 본 발명에서 사용된, 용어 "헤테로아릴티오"는 -S-헤테로아릴기를 말하며, 상기에서 헤테로아릴기는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0381] 본 발명에서 사용된, 용어 "할로아릴"은 1 내지 6개의 할로기로 치환된 아릴기를 말하며, 상기에서 아릴기 및 할로기는 상기에서 정의한 바와 같고, 또한 상기에서 할로기는 독립적으로 선택된다.

[0382] 본 발명에서 사용된, 용어 "아실아미노"는  $-N(R_{17})C(=O)R_{18}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  및  $R_{18}$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.



- [0383] 본 발명에서 사용된, 용어 "아실옥시" 은  $-O-C(=O)R_{17}$ 기를 말하며, 상기에서  $R_{17}$  is 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0384] 본 발명에서 사용된, 용어 "헥테로아릴옥시" 은  $-O-$ 헥테로아릴기, 상기에서 the 헥테로아릴기 is 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0385] 본 발명에서 사용된, 용어 "헥테로아릴알콕시"는 상기에서 정의한 바와 같이  $C_{1-10}$  알콕시기를 말하며, 상기에서 정의한 바와 같이 헥테로아릴기에 의해 치환된다.
- [0386] 본 발명에서 사용된, 용어 "증상의 증가를 예방하는 것"은 증상의 증가 비율을 낮추는것 뿐만 아니라, 증상의 증가 또는 악화를 허용하지 않은 것 모두를 의미한다. 예를 들어, 증상은 특정 질병 마커, 즉, 단백질의 양으로 측정될 수 있다. 다른 예에서 증상은 인지적 감소(cognitive decline)일 수 있다. 증가를 예방하는 것은, 여기서 제공되는 정의에 따라, 증상의 정도(예를들어, 단백질 또는 인지적 감소)가 증가하지 않거나 또는 증상의 속도가 늦춰지는 것을 의미한다.
- [0387] 본 발명에서 사용된, 용어 "질병 또는 장애를 치료하는 것"은 질병의 진행의 감속 또는 반전을 의미한다. 질병 또는 장애를 치료하는 것은 질병의 증상을 치료하는 것 및/또는 질병의 증상을 낮추는 것을 포함한다.
- [0388] "장애 또는 질병의 치료"는 환자/대상로부터 장애 또는 질병이 의심되거나 또는 진단되는 것을 의미한다. 장애 또는 질병으로 고통받고 있는 것으로 의심되는 환자/대상은 전형적으로 구체적인 임상적 및/또는 병리학적 증상을 보인다. 당업자는 쉽게 구체적인 병리학적 상태(즉, 장애 또는 질병을 진단한다)에 기인함을 알 수 있다.
- [0389] "장애 또는 질병의 치료"는, 예를 들어, 장애 또는 질병의 진행을 중단 (예를들어, 증상의 악화 없음) 또는 장애 또는 질병의 진행을 지연 (진행에 있어 중단은 일시적인 성격에 의한 경우만)하는 결과를 가져올 수 있다. "장애 또는 질병의 치료"는 또한 장애 또는 질병으로 고통받는 대상/환자의 불완전한 반응 (예를들어, 증상의 개선) 또는 완전한 반응 (예를들어, 증상의 소멸)을 가져올 수 있다. 장애 또는 질병의 "개선"은, 예를들어, 장애 또는 질병의 진행을 중단 또는 장애 또는 질병의 진행을 지연하는 결과를 가져올 수 있다. 이러한 일부의 또는 완전한 반응은 재발이 따를 수 있다. 대상/환자는 치료를 위해 반응들의 넓은 범위를 경험할 것(예를들어, 여기서 상기 개시된 바람직한 반응들)으로 이해되어야 한다.
- [0390] 장애 또는 질병의 치료는, 그 중에서도, 요법(바람직하게는 완전한 반응을 가져오며 결과적으로 장애 또는 질병을 치유) 및 일시적 요법(증상 경함 포함)으로 구성된다.
- [0391] 본 발명에서 사용된, 용어 "질병 또는 장애를 예방하는 것"은 질병의 감속, 또는 질병 또는 이의 증상의 개시의 감속을 의미한다. 질병 또는 장애를 예방하는 것은 질병 또는 이의 증상의 개시를 중단하는 것을 포함한다.
- [0392] 예를들어, 여기에서 상기 정의에 따른 장애 또는 질병으로 고통받은 것으로 의심되는 환자/대상은, 특히, 장애 또는 질병의 예방으로부터 이익을 받을 수 있다. 대상/환자는 장애 또는 질병에 대한 민감성 또는 소인을 가질 수 있으며, 유전적 소인을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 소인은 예를들어, 유전적 마커들 또는 형질 표지들(phenotypic indicators)을 사용하는 표준분석(standard assays)에 의해 결정될 수 있다. 본 발명에 따라 예방되는 장애 또는 질병은 환자/대상 내 진단되지 않았거나 또는 진단될 수 없는 것(예를들어, 환자/대상은 어떠한 임상적 또는 병리학적 증상을 보이지 않는다)으로 이해되어야 한다. 따라서, 용어 "예방"은 어떠한 임상적 및/또는 병리학적 증상이, 주치의에 의해 진단 또는 결정되거나, 또는 진단되거나 또는 결정될 수 있기

전에 본 발명의 화합물의 용도를포함한다.

- [0393] 본 발명에서 사용된, 용어 "단위 제형(unit dosage form)" 은 인간 환자를 위하여 단일의 복용량으로 적절한 캡슐 또는 정제와 같은 물리적으로 별개의 단위를 의미한다. 각 단위는 일정량의 화학식 I의 화합물을 포함하며, 의도된 약학적 효과를 수득하는 의도된 약동학(pharmacokinetic) 프로파일을 생산하는 것으로 발견되고 이해된다. 복용량 단위는 약학적으로 허용가능한 담체, 염, 첨가제, 또는 이의 조합의 적어도 하나와 함께 화학식 I의 화합물로 구성된다.
- [0394] 본 발명에서 사용된, 용어 "복용량(dose)" 또는 "복용량(dosage)"은 1회에 개체가 복용하거나 또는 개체에게 투여되는 활성 성분의 양을 의미한다. 예를들어, 화학식 1 또는 2의 화합물 40 mg은, 하루 2번 복용법의 경우, 개체가 하루 2번 화학식 1 또는 2의 화합물의 40 mg 복용하는 경우, 예를 들어 아침에 40mg 및 저녁에 40mg을 복용하는 것을 의미한다. 화학식 1 또는 2의 화합물은 40 mg 복용량은 둘 또는 보다 더 많은 복용량 단위들, 예를 들어, 정제 형태의 화학식 1 또는 2의 화합물의 두 20 mg 복용량 단위 또는 캡슐 형태의 화학식 1 또는 2의 화합물의 두 20 mg 복용량 단위로 나누어질 수 있다.
- [0395] 본 발명에서 사용된, "약학적으로 허용가능한 전구약물"은 화합물은 생리적 조건 또는 가용매분해에 의해 특정 화합물 또는 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로 변환될 수 있는 화합물이다.
- [0396] 본 발명은 또한 여기서 개시 및 정의된 화합물의 약학적으로 허용가능한 전구약물들, 특히 화합물 화학식 1 또는 2의 화합물의 전구약물들을 포함한다. 화학식 I의 화합물들의 전구약물들은 화학적으로 또는 대사작용으로 쪼갤수 있는 기들을 가지며, 생리적 조건 또는 가용매분해에 의해 생체내에서 약학적으로 활성을 가지는 본 발명의 화합물이 되는 유도체들이다. 본 발명에 따른 화학식 1 또는 2의 화합물의 전구약물은 전통적인 방식 내에서 아미노(amino), 하이드록시(hydroxy) 또는 카르복시(carboxy)기와 같은 화합물들의 작용기와 함께 형성될 수 있다. 전구약물 유도체 형태는 종종 포유류 생물내에서 용해도, 조직 호환성 또는 해체 지연성의 이점을 제공한다 (Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 참고). 전구약물들은 당업자에게 예를들어, 모(parent) 산성 화합물을 적절한 알코올과 반응시켜 준비된 에스테르, 또는 모 산성 화합물을 적절한 아민과 함께 반응시켜 준비된 아마이드와 같은 잘 알려진 산 유도체를 포함한다. 본 발명에서 사용된 화합물이 카르복실기같은 경우, 카르복실기를 적절한 알코올과 반응시켜 준비된 에스테르 유도체, 또는 카르복실기를 적절한 아민과 함께 반응시켜 준비된 아마이드 유도체는 전구약물로서 전형적인 예가 된다. 특히 전구약물로서 바람직한 에스테르 유도체는 메틸에스테르, 에틸에스테르, n-프로필에스테르, 아이소프로필에스테르, n-부틸에스테르, 아이소부틸에스테르, 3차 -부틸에스테르, 모폴리노에틸에스테르, N,N -다이에틸글리콜아미도에스테르 또는 알파-아세토옥시에틸에스테르이다. 본 발명에서 사용된 화합물이 하이드록시기를 가지는 경우, 하이드록실기를 적절한 아실할로겐화합물(acylhalide) 또는 적절한 무수물(anhydride)과 반응시켜 준비된 아실옥시(acyloxy)유도체는 전구약물로서 전형적인 예가 된다. 특히 전구약물로서 바람직한 아실옥시(acyloxy)유도체는  $-OC(=O)-CH_3$ ,  $-OC(=O)-C_2H_5$ ,  $-OC(=O)-(tert-Bu)$ ,  $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ ,  $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ ,  $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ ,  $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$  또는  $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 이다. 본 발명에서 사용된 화합물이 아미노(amino)기를 가지는 경우, 아미노기를 적절한 산할로겐화합물(acid halide) 또는 적절한 혼합산 무수물(mixed anhydride)과 반응시켜 준비된 아마이드 유도체는 전구약물로서 전형적인 예가 된다. 특히 전구약물로서 바람직한 아마이드 유도체는  $-NHC(=O)-(CH_2)_2OCH_3$  또는  $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 이다.
- [0397] 본 발명에서 사용된, "약학적 활성 대사물질(pharmaceutically active metabolite)"은 특정 화합물 또는 이의 염의 체내 대사를 통해 생산되는 약물학적 활성 산물을 의미하는 것으로 의도된다. 화합물의 대사물질은 당해 기술분야에서 알려진 일반적인 테크닉 및 여기서 개시된 것과 같은 테스트를 사용하여 결정된 이의 활성을 사용하여 확인될 수 있다.



- [0398] 본 발명에서 사용된, "약학적으로 허용가능한 염"은 특정 화합물의 유리산 및 유리염기의 생물학적 효과를 보유하는 염, 및 생물학적으로 적지 않거나 또는 기타의 의도하지 않은 효과를 보유하지 않는 염을 의미하는 것으로 의도된다. 본 발명 내 용도를 위한 화합물은 충분히 산성인, 충분히 염기성인, 또는 두 작용기들을 가질 수 있으며, 따라서 다수의 무기 또는 유기 염기들, 및 무기 및 유기산들 중의 어느 하나와 반응할 수 있으며, 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 전형적으로 약학적으로 허용가능한 염들은 본 발명의 화합물들을 황산염, 피로황산염, 황산수소염, 아황산염, 아황산수소염, 인산염, 모노하이드로인산염, 다이하이드로인산염, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 프로피온산염, 데카논산, 카푸릴산, 아세트산염, 포름산염, 아이소부틸에스테르, 카프론산염, 헵타논산, 프로피온산염, 옥살산, 말론산, 숙신산, 수베르산염, 세바신산, 푸마르산염, 말레인산염, 부틴-1,4 디오에이트(dioates), 헥신-1,6-디오에이트, 벤존산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈레이트, 술폰산염, 자이렌술폰산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 시트르산염, 젖산염, 감마-하이드록시부티르산염, 글리콜, 르타르산염, 메탄-술폰산염, 프로판술폰산염, 나프탈렌-1-술폰산염, 나프탈렌-2-술폰산염 및 만델산을 포함하는 염들과 같은 미네랄 또는 유기산 또는 무기염기와 반응시켜 준비된 이의 염들을 포함한다.
- [0399] 본 발명에서 사용된, "약학적으로 허용가능한 담체"는 non-API (API는 약학적 활성 성분을 의미한다)는 약학적 산물들을 형성하는데 사용되는 붕괴제, 바인더, 필러, 및 윤활제와 같은 물질들을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 담체는 미연방식품의약품청 및 유럽의약품청(United States Food Drug Administration the European Medical Agency)에 의해 반포된 기준을 포함하여 설립된 정부 기준에 따르며, 일반적으로 인간에게 투여하는데 안전하다.
- [0400] 본 발명은 또한 어떠한 용매화된 형태, 솔베이트, 예들들어, 수화물과 같은 물과 함께, 또는 예들들어, 메탄올, 에탄올 또는 아세토니트릴과 같은 유기용매와 함께, 즉 메타노레이트, 에타노레이트 또는 아세토니트릴레이트의 용매화된 형태; 또는 어떠한 다형체의 형태를 가지는 화학식 1 또는 2의 화합물들의 고체 형태를 포함한다.
- [0401] 당업자에 의해 이해되는 바에 따라, 치환기들의 목록에서 어떠한 변수들은 반복되며 (동일 치환기에 대하여 다른 명칭), 목록에서 다른 용어들에 대하여 포괄적이며, 및/또는 부분적으로 다른 용어와 내용이 겹친다. 발명의 화합물에서, 당업자는 치환기들이 다수의 자리들을 통하여 분자의 남은 부분에 붙여질 수 있다는 것을 알 수 있으며 바람직한 자리들은 실시태양들에서 개시된 바와 같다.
- [0402] 추가적으로, 화학식 1 또는 2의 화합물들은 비대칭탄소원자들을 포함할 수 있으며 따라서 라세미(racemic) 및 광학활성형태(optically active form)들로 존재할 수 있다. 따라서, 화학식 1 또는 2의 화합물의 광학이성질체들 또는 거울상이성질체들, 라세미체들(racemates), 호변이성질체, 및 부분입체이성질체들 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명의 방법들은 이러한 이성질체들 및 이의 혼합물들 모두의 용도를 포함한다. 거울상이성질 및 부분입체이성질 혼합물들의 분리 방법들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 또한, 라세미 형태들(racemic forms)은 예들들어, 부분입체이성질 유도체의 분별결정, 분리 또는 결정화 또는 비대칭칼럼크로마토그래피(chiral column chromatography)에 의한 분리와 같은 물리적 방법에 의해 분리될 수 있다. 개개의 광학이성질체들은 예들들어, 광학활성산(optically active acid)에 의한 결정화로 염을 형성하는 것과 같은 전통적인 방법들을 사용하는 라세미체들로부터 얻어질 수 있다. 본 발명은 화학식 1 또는 2로 기재된 화합물의 어떠한 분리된 라세미 또는 광학활성 형태, 또는 이의 어떠한 혼합물을 포함한다. 일 측면에서, 발명의 화합물들은 트랜스-페닐사이클로프로필아민(trans-phenylcyclopropylamine)의 경우와 같이 사이클로프로필 고리(cyclopropyl ring) 주변에 트랜스 배치(trans configuration)를 가진다. 일 측면에서, 발명의 화합물들은 시스-페닐사이클로프로필아민(cis-phenylcyclopropylamine)의 경우와 같이 사이클로프로필 고리 주변에 시스 배치(cis configuration)를 가진다. 바람직한 측면에서, 화학식 1 또는 2의 화합물들은 트랜스배치(trans configuration)를 가진다.
- [0403] 전형적으로, 화학식 1 또는 2에 따른 화합물들은 전체 체중에 기초하여 하루에 약 0.01  $\mu\text{g/kg}$  에서 약 100

mg/kg의 양이 효과적일 수 있다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 또는 미리 결정된 시간 간격으로 투여되기 위해 다수의 더 적은 복용량으로 나누어질 수 있다. 각각의 투여를 위한 적절한 복용량 단위는 예를들어, 약 1 µg 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 약 5 µg 내지 약 1000 mg일 수 있다.

[0404] 상기 개시된 복용량의 범위는 단지 예시적이며, 이 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 각 활성 화합물에 대하여 치료적으로 유효한 양은 인자들과 함께 다양할 수 있다. 상기 인자들은 환자의 인체 내 활성 화합물의 안정성, 완화된 질환의 심각한 정도, 치료받는 환자의 체중, 투여 경로, 체내에서 활성 화합물의 흡수, 분배, 배설의 용이성, 치료받는 환자의 나이 및 민감성, 및 당업자에게 자명한 같은 종류를 포함하지만, 사용된 화합물의 활성으로 제한되지 않는다. 투여량은 시간이 흐름에 따라 다양한 인자들을 변화시키면서 조절될 수 있다.

[0405] 경구 전달을 위해, 활성 화합물들은 결합제 (예를들어, 젤라틴, 셀룰로스, 트래거캔트고무)과 같은 약학적으로 허용가능한 담체들, 첨가제 (예를들어, 진분, 젓당), 윤활유(예를들어, 스테아린산마그네슘, 이산화규소), 붕해제(예를들어, 알지네이트, 프리모겔, 및 옥수수전분), 및 감미제 또는 향미제 (예를들어, 글루코오스, 수크로오스, 사카린, 살리실산메틸 및 페퍼민트)를 포함하는 제형으로 혼합될 수 있다. 제형은 젤라틴 캡슐 또는 압축된 정제의 형태로 경구로 전달될 수 있다. 캡슐 및 정제는 전통적인 테크닉으로 준비될 수 있다. 캡슐 및 정제는 캡슐 및 정제의 향, 맛, 색 및 모양을 변형하기 위하여 당업계에서 알려진 다양한 코팅들로 코팅될 수 있다. 또한, 지방유과 같은 액상 담체들은 캡슐 내 포함될 수 있다.

[0406] 적절한 경구 제형은 또한 현탁액, 시럽, 츄잉검, 웨이퍼, 엘릭서, 같은 종류의 형태 일 수 있다. 바람직하게는, 특정 형태의 향, 맛, 색 및 모양을 변형하기 위하여 전통적인 제제들이 포함될 수 있다. 또한, 삼키는 것이 불가능한 환자들에게 장관식이(enteral feeding tube)를 통한 전통적인 투여로, 활성 화합물들은 올리브유, 옥수수유 및 홍화유와 같은 허용가능한 친유성 식물성 오일 수단 내에서 용해될 수 있다.

[0407] 활성 화합물들은 또한 용액 또는 현탁액의 형태, 또는 사용 전에 용액 또는 현탁액으로 전환 가능한 동결건조 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다. 이러한 제형들에서, 멸균수 및 생리학적 식염수 완충액(saline buffer)과 같은 희석액 또는 약학적으로 허용가능한 담체들이 사용될 수 있다. 다른 전통적인 용매, pH완충액, 안정화제, 항세균제, 계면활성제, 및 산화방지제가 포함될 수 있다. 예를들어, 유용한 요소들은 염화나트륨, 초산염, 구연산염 또는 인산염 완충액, 글리세린, 텍스트로오스(포도당), 불 휘발유, 메틸파라벤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 중황산나트륨, 벤질알콜, 아스코르브산, 및 같은 종류를 포함한다. 비경구 제형들은 유리병 및 앰플과 같은 전통적으로 사용되는 용기 내에 저장될 수 있다.

[0408] 국부적인 투여의 경로는 비강, 구강, 점막, 직장, 또는 질 내 투여를 포함한다. 국부적인 투여를 위해, 활성 화합물들은 로션, 크림, 연고, 젤, 파우더, 페이스트, 스프레이, 현탁액, 드롭 및 에어로졸로 제조될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 증점안정제, 보습제, 및 안정화제는 제형들에 포함될 수 있다. 이러한 제제들의 예들은 폴리에틸렌 글리콜, 솔비톨, 잔탄검, 페트롤라툼, 비즈왁스, 또는 미네랄오일, 라놀린, 스쿠알렌 및 같은 종류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 국부적인 투여의 특정 형태는 경피전달패치(transdermal patch)에 의한 것이다. 경피전달패치(transdermal patch)를 준비하는 방법은, 예를들어, 참조에 의해 여기서 첨부한 Brown, et al. (1988) *Ann. Rev. Med.* 39:221-229 에 개시된다.

[0409] 활성 화합물들의 지효성 약(sustained release)을 위한 피하 주입은 또한 투여의 적절한 경로일 수 있다. 이는 어떠한 적절한 제형의 활성 화합물을 피하 공간 예를들어, 복벽 아래에 주입하는 수술절차를 수반한다. 예를들어, Wilson et al. (1984) *J. Clin. Psych.* 45:242-247을 참고하라. 하이드로젤은 활성 화합물들의 지효성 약을 위한 담체로 사용될 수 있다. 하이드로젤은 당업계에 일반적으로 알려진 것이다. 하이드로젤은 고분자 생체 적합성 폴리머를 가교함으로써 물 안에서 부풀고 겔과 같은 물질을 형성하는 네트워크로 일반적으로 만들어진다. 바람직하게는, 하이드로젤은 생분해성 또는 생흡수성이다. 이 발명의 목적을 위해, 폴리에틸렌글리

콜, 콜라겐, 또는 폴리(glycolic-co-L-lactic acid)로 만들어진 하이드로젤이 유용할 수 있다. 예를들어, Phillips et al. (1984) *J. Pharmaceut. Sci.*, 73: 1718-1720를 참고.

[0410]

따라서, 화학식 1 또는 2의 화합물들 또는 화학식 1 또는 2의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체로 구성되는 약학적 조성물들은 편리한 투여 경로를 통하여, 조직적으로/지엽적으로 또는 의도된 활성 자리에, 대상에게 투여될 수 있다. 상기 자리는: 경구 (예를들어 정제, 캡슐, 또는 섭취할 수 있는 용액으로), 국부 (예를들어, 경피전달, 비강, 안구, 구강, 및 혀 밑), 비경구 (예를들어, 주입(injection)테크닉 또는 투입(infusion)테크닉을 사용, 및 예를들어, 피하, 피 내, 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 심장 내, 척수강 내, 척수 내, 낭 내, 피막 밑, 안와 내, 복강 내, 기관 내, 표피 밑, 관절 내, 지주막 밑, 또는 흉골 내, 심실 내, 요도 내, 두개 내 (예를들어, 피하 또는 근육 내 데포(depot)의 이식에 의하는 것)주입에 의하는 것을 포함), 폐 (예를들어, 입 또는 코를 통해 에어로졸을 사용하는 흡입 또는 통기법에 의해), 위장, 자궁 내, 안구 내, 피하, 눈 (안 내 또는 전방 내를 포함), 직장 및 질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0411]

활성 화합물들은 또한 수용성 비면역성 비단백질 고분자 폴리머에 결합될 수 있으며, 중합체 공액(polymer conjugate)을 형성한다. 예를들어, 활성 화합물은 폴리에틸렌 글리콜과 공유결합으로 연결되어 공액을 형성한다. 전형적으로, 이러한 공액은 용해도, 안정성, 및 감소된 독성과 면역원성을 보여준다. 따라서, 환자에게 투여되는 경우, 공액 내 활성 화합물은 체 내에서 보다 긴 반감기를 가질 수 있으며, 더 나은 효험을 보여준다. 일반적으로, Burnham (1994) *Am. J. Hosp. Pharm.* 15:210-218참고하라. PEG단백질(PEGylated protein)들은 현재 단백질대체 요법 및 기타 치료 용도로 사용되고 있다. 예를들어, PEG-인터페론 (PEG-INTRON®)은 임상적으로 B형간염을 치료하기 위해 사용된다. PEG 아미노신 디아미나제(PEGylated adenosine deaminase (ADAGEN®))는 중증 복합 면역 결핍 질병 (SCIDS)을 치료하는데 사용된다. PEG-L-아스파라기나제 (PEGylated L-asparaginase (ONCAPSPAR®))는 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia (ALL))을 치료하는데 사용된다. 폴리머와 활성 화합물 및/또는 폴리머 자체의 공유결합 연결은 생리적 조건 하에서 가수분해될 수 있는 것이 바람직하다. "전구약물" 알려진 이러한 공액은 체 내로 활성 화합물을 쉽게 방출할 수 있다. 활성 화합물의 조절된 방출은 활성 성분을 또한 당해 업계에서 알려진 일반적인 마이크로캡슐, 나노캡슐, 또는 하이드로젤에 혼합함으로써 수행될 수 있다. 이 발명의 화합물의 다른 약학적으로 허용가능한 화합물들의 전구약물들 에스테르, 탄산염, 티오탄산염, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차아민의 사차유도체, N-마니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 공액, 인산염 에스테르, 금속염 및 술포산염(sulfonate ester)를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0412]

리포솜(liposome)은 또한 이 발명의 활성 화합물들을 위한 담체로 사용될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 인지질, 지방산, 및 이의 유도체와 같은 다양한 지질로 만들어지는 교질입자(micelle)이다. 다양하게 변형된 지질은 또한 사용될 수 있다. 리포솜은 활성 화합물들의 독성을 낮출 수 있으며, 이의 안정성을 증가시킬 수 있다. 활성 성분들을 포함하는 리포솜 현탁액을 준비하는 방법들은 당해 기술분야에서 일반적으로 알려져 있다. 예를들어, 미국특허 번호. 4,522,811 ; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976) 참고.

[0413]

활성 화합물들은 또한 다른 활성 제제(agent)과 조합하여 투여될 수 있다. 활성 제제는, 다른 활성 제제가 본 발명의 활성 화합물의 효과를 방해하지 않거나 또는 불리하게 영향을 미치지 않으므로, 상승작용에 의해 동일 증상들을 치료 또는 예방하거나, 또는 치료받는 환자 내 다른 질병 또는 증상에 효과적이다. 이러한 다른 활성 물질들은 항염증제, 항바이러스제, 항생제, 항진균제, 항혈전제, 심혈관계, 콜레스테롤저하제, 항암제, 고혈압 치료제 및 이와 같은 종류를 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0414]

본 발명의 화합물 및 방법과 결합하여 사용될 수 있는 항종양제의 예들은, 일반적으로, 적절하게, 알킬화제, 항대사물질, 에피도필로톡신, 항종양성효소, 토포이소머라제억제제, 프로카르바진, 마이토잔트론, 백금배위착염,

생체반응조절인자 및 성장 억제제, 호르몬/항호르몬 치료제 및 조절성장인자를 포함한다.

[0415] 항종양의 바람직한 종류는 안트라시클린, 빈카 약물(vinca drugs), 미토마이신, 블레오마이신, 세포독성 뉴클레오사이드, 에포틸론, 디스코테르몰리드, 프테리딘, 다이넨 및 포도필로톡신을 포함한다. 특히 이 종류들의 유용한 구성들은, 예를들어, 칼미노마이신, 다우노루비신, 아미노프테린, 메토틱세이트, 메토프테린, 다이클로로 메토틱세이트, 미토마이신C, 프로피로마이신, 5-플루오로우라실, 6-멜캅토피린, 젬시타빈, 사이토신 아라비노사이드, (에토포사이드, 에토포사이드인산염 또는 테니포사이드와 같은) 포도필로톡신 또는 포도필로톡신유도체, 멜팔란, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 류로시딘, 빈데신, 류로신, 과클리탁셀 및 같은 종류를 포함한다. 다른 유용한 항종양제들은 에스트라머스틴, 카르보플라틴, 사이클로포스파미드, 블레오마이신, 젬시타빈, 이포사미드, 멜팔란, 헥사메틸멜라민, 티오테파, 시타라빈, 이다트렉세이트, 트리메트렉세이트, 다카르바진, L-아스파라긴, 캄토세신, CPT-11, 토포테칸, 아라-씨(ara-C), 바이칼루타미드, 플루타미드, 류프롤리드, 피리도벤조인돌 유도체, 인터페론 및 인터루킨을 포함한다.

[0416] 따라서, 본 발명의 화합물의 일 실시태양에서, 특히 화학식 1 또는 2의 화합물은, 다른 치료제들과 함께 결합하여 사용될 수 있다. 화합물이 동일 질병에 대하여 활성을 가지는 2차 치료제와 함께 조합하여 사용될 때, 각 화합물의 복용량은 화합물을 단독으로 사용되는 경우와 달라질 수 있다. 이 발명의 화합물과 다른 약물(들)과의 조합은 발명의 화합물을 포함하는 약물(들)의 투여로 구성될 수 있다. 이러한 투여는 동시의/수반되는 투여로 구성될 수 있다. 그러나, 순차적인/분리된 투여 또한 구상될 수 있다.

[0417] 바람직하게는, 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 2차 치료제는 항암제이다. 발명의 화합물과 함께 투여될 항암제 이하일 수 있다: 종양맥관형성 억제제 (예를들어, 단백질분해효소 억제제, 상피세포 성장인자수용체키나아제 억제제, 또는 혈관내피성장인자 수용체 키나아제 억제제); 세포독성 약물 (예를들어, 퓨린 및 피리미딘 유사체 항대사물질과 같은 항대사물질); 항유사분열제 (예를들어, 미세소관안정화제 또는 항유사분열 알칼로이드); 백금배위착염; 항종양항생제; 알킬화제 (예를들어, 질소머스타드 또는 니트로요소); 내분비제(예를들어, 부신피질스테로이드, 안드로겐, 항안드로겐, 에스트로겐, 항에스트로겐, 항방화효소 억제제, 성선자극호르몬방출호르몬작용자, 또는 소마토스타틴유사체); 또는 과발현되는 및/또는 종양 세포 내에 조절되지 않는 특정 대사 경로와 에 달리 수반되는효소 또는 수용체를 타겟으로 하는 화합물 (예를들어, ATP 및 GTP 인산디에스테라제 억제제, 히스톤디아세틸라제 억제제, 단백질키나아제 억제제 (세린, 트레오닌 및 키로신 키나아제 억제제 (예를들어, 아벨슨(Abelson)단백질티로신키나아제)와 같은 억제제) 및 다양한 성장인자들, 이의 수용체 및 이에 대한 키나아제 억제제 (상피세포 성장인자수용체키나아제 억제제, 혈관내피성장인자 수용체 키나아제 억제제, 섬유아세포 성장인자 억제제, 인슐린유사성장인자수용체 억제제 및 혈소관유래성장인자수용체키나아제 억제제와 같은 키나아제 억제제); 메티오닌 ; 펩티드가수분해효소 억제제; 프로테아좀 억제제; 사이클로옥시게나아제억제제 (예를들어, 사이클로옥시게나아제-1 또는 사이클로옥시게나아제-2 억제제); 또는 토포이소머라제 억제제 (예를들어, 토포이소머라제I 억제제 또는 토포이소머라제II 억제제).

[0418] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 알킬화제(alkylating agent)는, 예를들어, 질소머스타드 (사이클로포스파미드, 메클로레타민(클로메타민), 우라머스틴, 멜팔란, 클로람부칠, 이포스파마이드, 벤다머스틴, 또는 트로포스파미드와 같은 질소머스타드), 니트로요소 (카르머스틴, 스트렙토조신, 포테머스틴, 로머스틴, 니머스틴, 프레드니머스틴, 라니머스틴, 또는 세머스틴과 같은 니트로요소), 알킬술포산 (부술포, 만노술포, 또는 트레오술포와 같은 알킬술포산), 아지리딘 (헥사메틸멜라민(엘트레타민), 트레테틸멜라민, 티오테파(N,N'- 트리에틸렌티오포스포라마이드), 카르보퀸, 또는 트리아지퀸과 같은 이지리딘), (프로카르바진과 같은) 히드라진, (다카르바진과 같은) 트리아진, 또는 (테모졸로미드와 같은) 이미다조테트라진.

[0419] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 백금배위착염은, 예를들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴, 또는 사질산염 트리플라틴일 수 있다.



- [0420] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 세포독성 약물(cytotoxic drug)은, 예를들어, 엽산유사체 항대사물질 (아미노프레틴, 메토틱렉세이트(methotrexate), 페메트렉스드, 또는 랄티트렉스드와 같은 엽산유사체 항대사물질), 퓨린유사체 항대사물질 (클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 6-멜캅토피리딘 (이의 전구약물 형태 아자티오프린을 포함), 펜토스타틴, 또는 6-6-티오구아닌과 같은 퓨린유사체 항대사물질), 및 피리미딘유사체 항대사물질 (시타라빈, 데시타빈, 5-플루오로우라실 (이의 전구약물 형태 카페시타빈 및 데카푸르를 포함), 플로수리딘, 켄시타빈, 에노시타빈, 또는 사파시타빈과 같은 피리미딘유사체 항대사물질)을 포함하는 항대사물질일 수 있다.
- [0421] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 항유사분열제(antimitotic agent)는, 예를들어, 탁산 (도세탁셀, 라로탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀/탁술, 또는 테세탁셀과 같은 탁산), 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈플루닌, 빈데신, 또는 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드), 에포틸론 (에포틸론A, 에포틸론B, 에포틸론C, 에포틸론D, 에포틸론E, 또는 에포틸론F와 같은 에포틸론) 또는 에포틸론B 유사체 (익사베필론/아자에포틸론B와 같은 에포틸론B 유사체)일 수 있다.
- [0422] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 항종양항생제(anti-tumor antibiotic)는, 예를들어, 안트라시클린 (아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 아이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 또는 조루비신과 같은 안트라시클린), 안트라세네디온 (미토잔트론, 또는 피잔트론과 같은 안트라세네디온) 또는 스트렙토미세스로부터 분리된 항종양항생제 (액티노마이신 (액티노마이신D를 포함), 블레오마이신, 미토마이신 (미토마이신C를 포함), 또는 플리카마이신과 같은 항종양항생제)일 수 있다.
- [0423] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 티로신키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)는, 예를들어, 악시티닙, 보수티닙, 세디라닙, 다사티닙, 엘로티닙, 게피니닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타울티닙, 티로티닙, 세막사닙, 소라페닙, 수니티닙, 또는 반데타닙일 수 있다.
- [0424] 본 발명의 화합물과 함께 항암제로서 사용될 수 있는 토포이소머라제 억제제(topoisomerase-inhibitor)는, 예를들어, 토포이소머라제I 억제제 (이리노테칸, 토포테칸, 캄토테신, 벨로테칸, 루비테칸, 또는 라멜라린D와 같은 토포이소머라제I 억제제) 또는 토포이소머라제 II 억제제 (암사크린, 에토포시드, 에토포시드인산염, 테노포시드, 또는 독소루비신과 같은 토포이소머라제II 억제제)일 수 있다.
- [0425] 나아가 항암제는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 항암제는 TNF관련 자가면역유도 리간드(TNF- $\alpha$ -related apoptosis-inducing ligand (TRAIL))와 관련된, 타목시펜, 암사크린, 벡사로텐, 에스트라머스틴, 이로폴벤, 트라벡테딘, 세톡시맵, 페니투무맵, 토시투모맵, 알렘투주맵, 베바시주맵, 에드레콜로맵, 켄투주맵, 알보시딕, 셀리시클립, 아미노레볼린산, 메틸아미노레볼린산, 에파프로시알, 포르피머나트륨, 탈라포르핀, 테모포르핀, 버테포르틴, 알리트레티노인, 트레티노인, 아나그렐리드, 3산화비스, 아트라센탄, 보르테조미, 카모폴, 세레코십, 디메콜신, 엘레스클로몰, 엘사미트루신, 에토글루시드, 로니다민, 루칸톤, 마소프로콜, 미토브로니톨, 미토구아존, 미토테인, 오블리멀센, 오마세탁신, 시타미젠, 세라데노백, 테가푸르, 테스토락톤, 티아조푸린, 티피팔닙, 및 보리노스타트와 같은 생물학적 또는 화학적 분자들로 구성될 수 있다.
- [0426] 또한 증식성 질병들과 관련있는, 암 또는 종양 마커/인자/사이토카인에 대한 항체(antibodies), 항체 단편(antibody fragments), 항체구조(antibody constructs) (예를들어, 단일 사슬 구조), 및/또는 변형된 항체(CDR-이식된 항체와 같은, 인간화 항체(humanized antibodies)), "완전히 인간화 된(full humanized)" 항체 등)와 같은 생물학적 분자는 발명의 화합물들과 함께 병행 치료(co-therapy)하는데 사용될 수 있다. 이러한 생물학적 분자들은 항-HER2 항체(예를들어 트라스트주맵, 허셉틴<sup>®</sup>), 항-CD20항체들 (예를들어 리툭시맵<sup>®</sup>, 리투산<sup>®</sup>, 맵테라<sup>®</sup>, 레디투스<sup>®</sup>), 항-CD19/CD3 구조들 (예를들어, EP-A-1 071 752를 참고하라) 및 항-TNF 항체들 (예를들어, Taylor PC. 류마티스 관절염을 위한 항체치료(Antibody therapy). Curr Opin Pharmacol. 2003.

3(3):323-328을 참고하라). 또한 발명의 화합물들과 함께 병행치료하는데 사용될 항체들, 항체 단편들, 항체구조들 및/또는 변형된 항체들은 Taylor PC. Curr Opin Pharmacol. 2003. 3(3):323-328; Roxana A. Maedica. 2006. 1(1):63-65에서 찾을 수 있다.

[0427] 상기 언급된 결합들은 약학적 제조의 형태로 사용하기 위해 쉽게 나타낼 수 있다. 이러한 조합의 개개의 요소는 분리된 상태에서 순차적으로 또는 동시에/수반하여 투여되거나 또는 어떠한 편리한 경로를 통하여 약학적 제형으로 조합될 수 있다. 투여가 순차적인 경우, 본 화합물 또는 2차 치료제 중 어느 하나가 먼저 투여될 수 있다. 투여가 동시인 경우, 조합은 동일한 또는 다른 약학적 조성물 중 어느 하나로 투여될 수 있다. 동일한 제형으로 조합된 경우, 두 화합물은 서로 및 제형의 다른 요소와 안정되고 양립할 수 있으며, 동일한 제조로 조합되는 경우, 화합물들은 안정적이고 서로 및 제조하는데 있어서 다른 요소들과 양립할 수 있어야 하는 것을 알 수 있다. 분리하여 제조되는 경우 이들은, 당업계에서 이러한 화합물들에 의해 알려져 있는 편리한 방식으로, 어떠한 편리한 제조로 제공될 수 있다.

[0428] 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물들, 특히 화학식 1 또는 2의 화합물들은, 방사선 치료(radiotherapy)과 같은 물리적 치료와 함께 투여된다. 방사선치료는 화합물들의 투여 전, 후, 또는 동시에 개시할 수 있다. 예를 들어, 방사선치료는 화합물들의 투여 후 1 내지 10분, 1 내지 10 시간 또는 24 내지 72 시간 동안 개시할 수 있다. 또한, 이 시간 틀은 제한에 따라 구성되는 것은 아니다. 대상은 방사선에 노출되며, 바람직하게는 감마선(gamma radiation)이며, 방사선은 한차례 또는 몇 시간, 몇 일 및/또는 몇 주에 걸쳐 여러 차례 투여함으로써 제공될 수 있다. 감마선은 표준 복용량과 식이요법을 사용하는 표준 방사선 치료 프로토콜에 따라 전달될 수 있다. 이론에 제한되지 않고, 본 발명의 화합물들은 세포를 만드는데 사용할 수 있으며, 특히, 이러한 물리적 치료, 예를 들어 방사선치료를 잘 허용할 수 있는 암 또는 종양세포와 같은 의도되지 않은 증식하는/과증식하는 세포를 만드는데 사용될 수 있다.

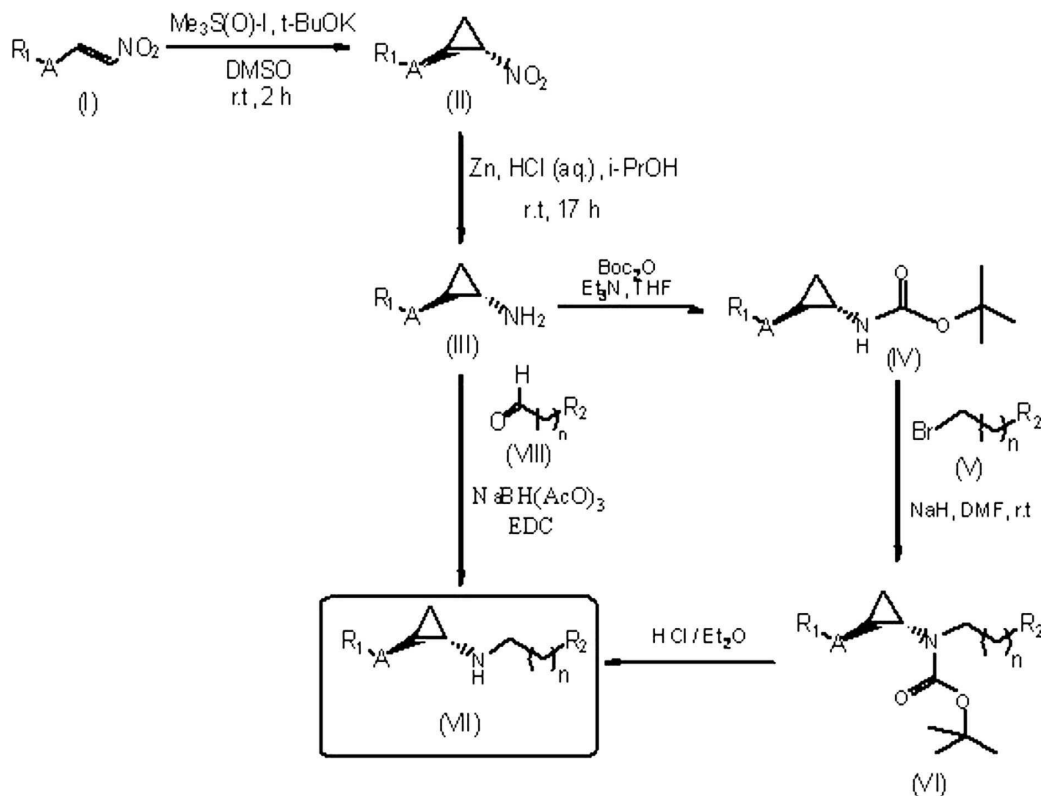
[0429] 따라서, 본 발명은 암을 치료 또는 예방하는 용도로 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 솔베이트, 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 조합하는 상기 요소의 어느 하나로 구성되는 약학적 조성물에 관한 것이다. 화합물 또는 약학적 조성물은 항증식성 약물, 항암제, 세포성장억제제, 세포독성 약물 및/또는 방사선치료와 함께 투여될 수 있다.

[0430] 본 발명의 문맥에서, "대상", "환자" 또는 "개체"는, 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상과 같은 것으로, 동물, 척추동물, 포유동물, 설치류(예를 들어 기니피그, 햄스터, 쥐, 마우스), 쥐과(murine)(예를 들어 쥐), 개과(예를 들어 개), 고양이과(예를 들어 고양이), 말(equine)(예를 들어 말), 영장류, 유인원(예를 들어 원숭이 또는 고릴라), 원숭이(예를 들어 비단원숭이, 개코원숭이), 고릴라(예를 들어, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄, 긴팔원숭이), 또는 인간일 수 있다. 용어 "동물", "포유동물"의 의미는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag)로부터 추론될 수 있다. 이 발명의 문맥에서, 용어의 의미는 특히 동물들은 경제적으로, 농경법상으로 또는 과학적으로 중요한 것으로 다루어져야 한다고 예상할 수 있다. 과학적으로 중요한 생물들은 마우스, 쥐, 및 토끼를 포함하지만 예에 제한되지 않는다. 농경법상으로 중요한 동물의 비제한적인 예 예들로는 양, 소 및 돼지가 있으며, 반면, 예를 들어, 고양이와 개는 경제적으로 중요한 동물로 간주될 수 있다. 바람직하게는, 대상/환자/개체는 포유류이다. 보다 바람직하게는, 대상/환자/개체는 인간이다.

[0431] 일반적인 합성 경로 설명

[0432] 본 발명의 화합물은 도식 1, 2, 3, 4 및 5에 기재된 일반적인 경로에 의해 합성될 수 있다. 하기의 합성 설명 및 도식에 기재된 바와 같이 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 목적은 상기 본 발명의 실시태양/측면 (또는 청구항)에서 기재된 바와 같이 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물과 다르게 하는데 있다.



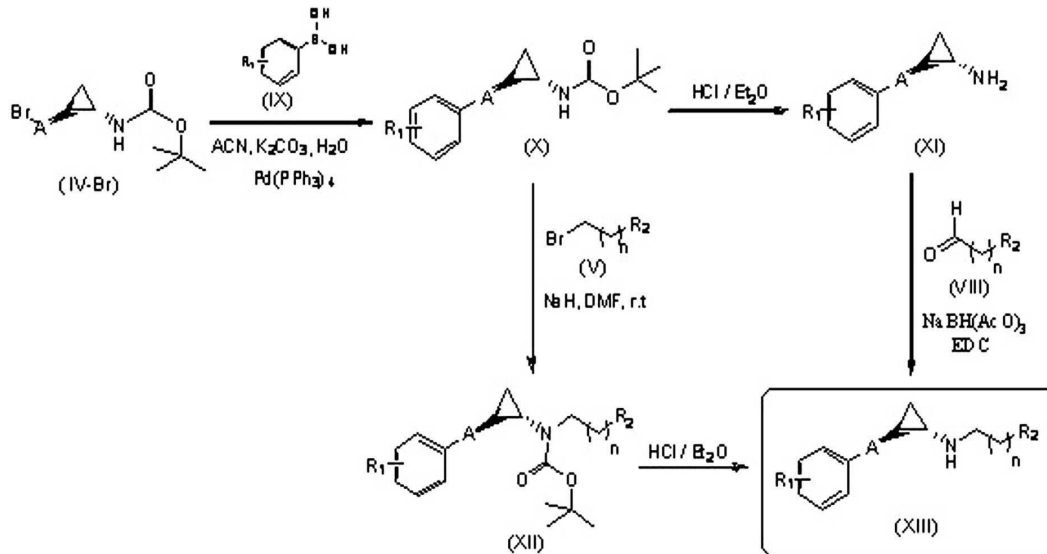


[0433]

[0434] **도식 1:** DMF (N,N-디메틸포름아마이드(dimethylformamide)), DMSO (디메틸 설펑사이드(Dimethyl sulfoxide)), EDC (디클로로에탄(dichloroethane)), THF (테트라하이드로푸란(Tetrahydrofuran))

[0435] 시판되는 화학식 (I)의 질소 유도체는 트리메틸설펑소늄 아이오다이드(trimethylsulfoxonium iodide) 및 포타슘 tert-부틸레이트를 이용하여 사이클로프로판화 반응(cyclopropanation reaction) 되었다. 그 결과로 얻어진 화학식 (II)의 나이트로사이클로프로필 유도체의 질소기는 염산(hydrochloric acid)의 아연을 이용하여 감소 화학식 (III)의 사이클로프로필아미노 유도체가 유도된다. 화학식 (III)의 화합물들은 트리에틸아민을 염기(base)로 및 테트라하이드로푸란을 용매로 사용하여 t-부틸 디카르보네이트(butyl dicarbonate)와 함께 상온에서 반응하여 화학식 (IV)의 중간체를 형성할 수 있다. 화학식 (IV)의 유도체를 시판되는 화학식 (IV)의 알킬할라이드 유도체와 함께 NaH 염기로 및 DMF 용매로 사용하여 알킬화하여 화학식 (VI)의 중간체들이 형성된다. 디에틸 에테르에서 HCL을 이용하여 Boc-기를 탈보호(deprotection)하면 화학식 (VII)의 유도체가 유도되며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.

[0436] 또는, 화학식 (III)의 사이클로프로필아미노 유도체와 시판되는 화학식 (VIII)의 알데하이드의 소듐 트리아세토옥시보로하이드라이드(sodium triacetoxyborohydride)를 환원제로 및 디클로로에탄을 용매로 이용한 반응은 화학식 (VII)의 유도체의 형성을 유도하며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.



[0437]

[0438]

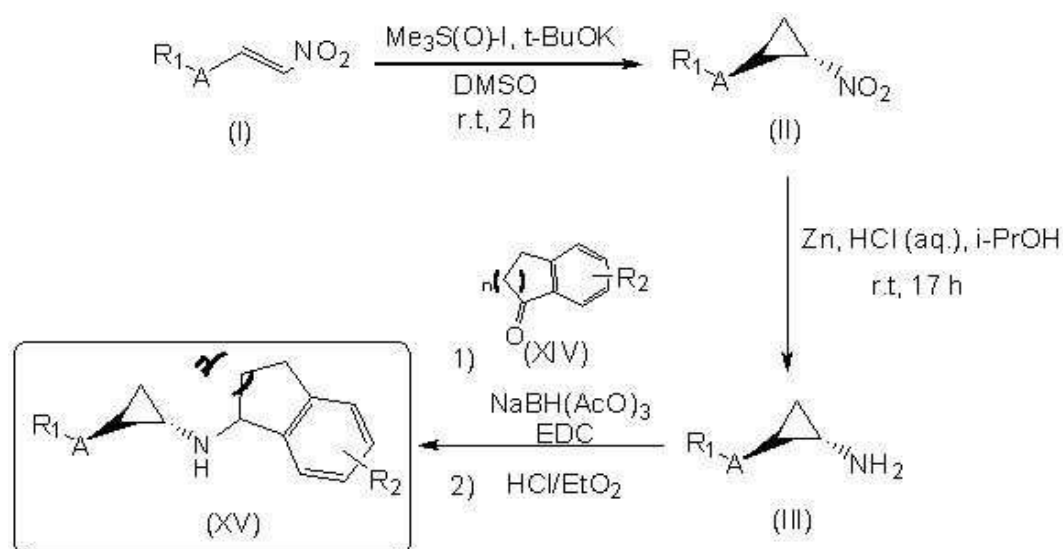
도식 2: ACN (아세토나이트릴(Acetonitrile)), DMF (N,N-디메틸포름아마이드), EDC (디클로로에탄)

[0439]

아세토나이트릴 및 물을 용매로, 포타슘 카보네이트를 염기로 및 테트라키스(트리페닐포스페이트) 팔라듐 (Tetrakis(triphenylphosphine) Palladium) (0)을 촉매로 이용한 화학식 (IV-Br)의 중간체 및 시판되는 보론산 (boronic acid) 유도체 화학식 (IX)의 반응은 화학식 (X)의 형성을 유도한다.  $\text{Et}_2\text{O}$ 에서  $\text{HCl}$ 을 이용하여 Boc-기의 단백질을 제거하여 그 결과 화학식 (XI)의 유도체가 형성되었다. 소듐 트리아세토옥시보로하이드라이드를 환원제로 디클로로에탄을 용매로 사용한 상기 화학식 (XI)의 화합물과 시판되는 화학식 (VIII)의 알데하이드의 반응은 화학식 (XIII)의 화합물의 형성을 초래하며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.

[0440]

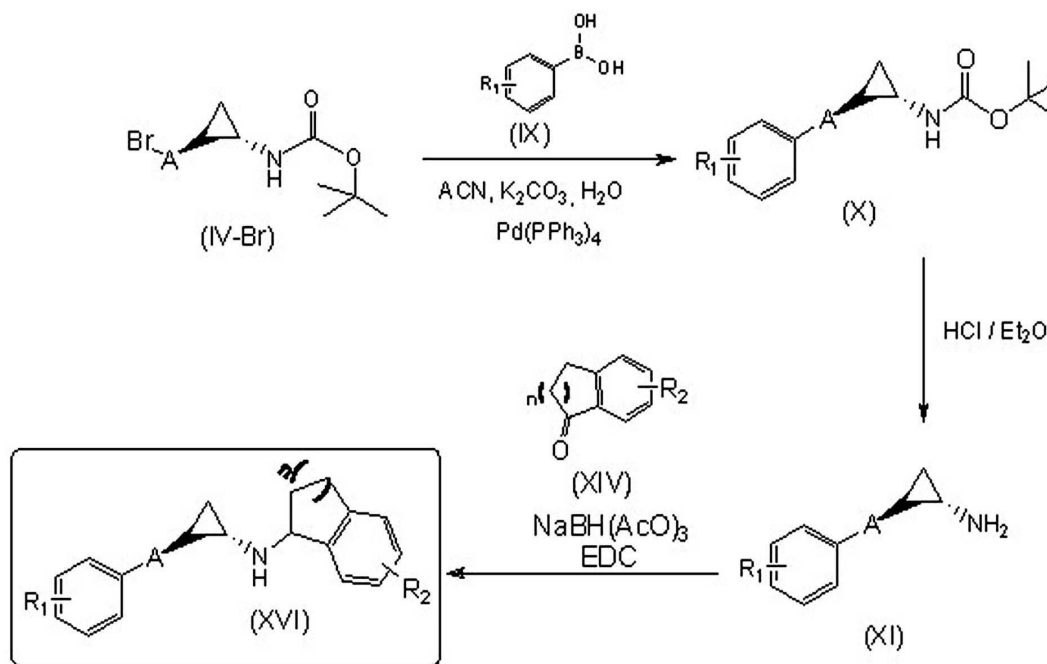
또는,  $\text{NaH}$ 를 염기로  $\text{DMF}$ 를 용매로 사용한 화학식 (X)의 유도체와 시판되는 화학식 (V)의 알킬 할라이드 유도체 화합물의 알킬화는 화학식 (XII)의 중간체를 유도한다. 후에 디에틸 에테르 내에서  $\text{HCl}$ 을 이용하여 Boc-기를 탈보호(deprotection)하면 본 발명의 목적인 화학식 (XIII)의 유도체를 형성하며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.



[0441]

[0442] 도식 3: DMSO (디메틸 설펍사이드), EDC (디클로로에탄)

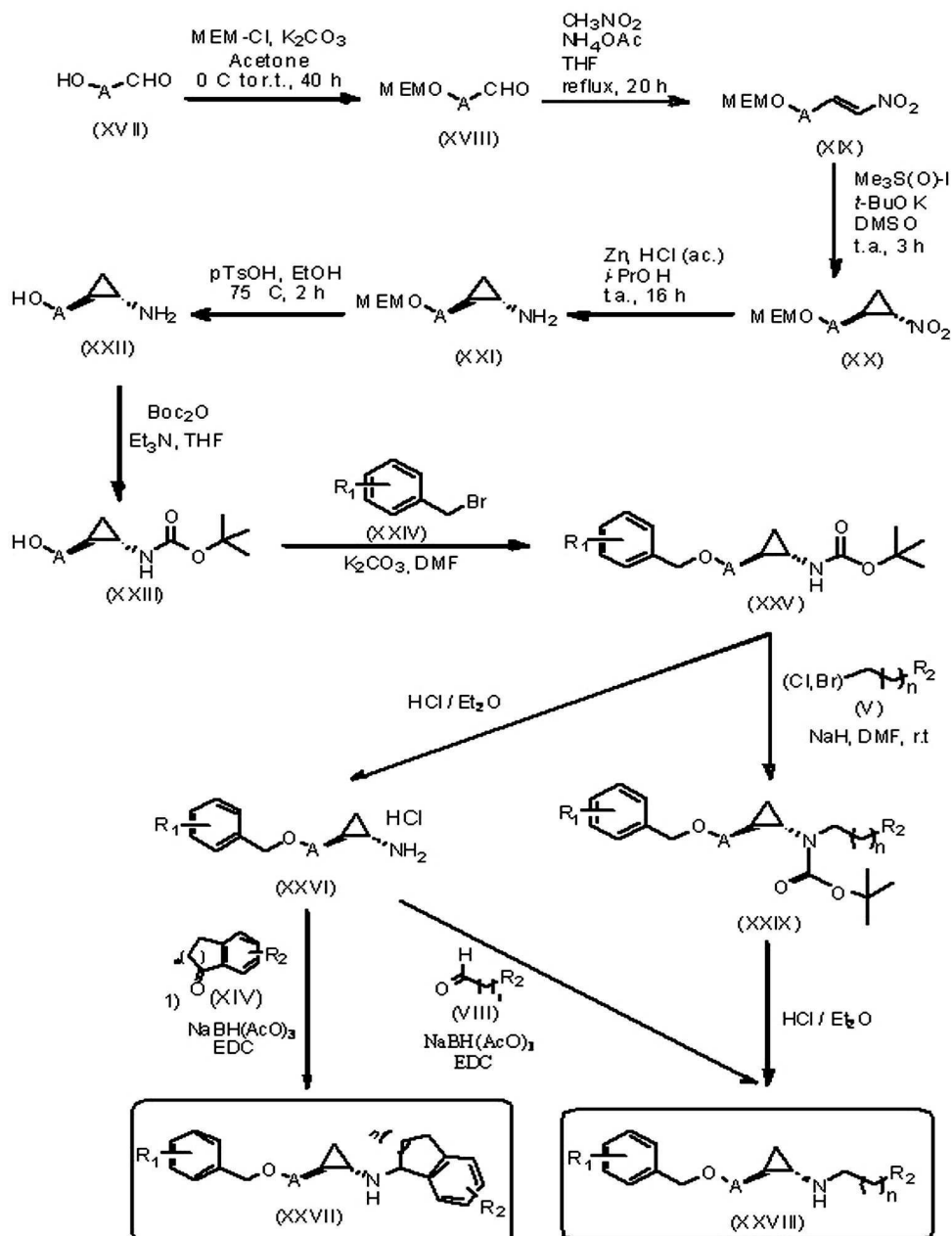
[0443] 시판되는 화학식 (I)의 질소 유도체는 트리메틸설펍소늄 아이오다이드(trimethylsulfoxonium iodide) 및 포타슘 (potassium) tert-부틸레이트(butylate)를 사용하여 사이클로프로판화된다. 그 결과로 얻어진 화학식 (II)의 나이트로사이클로프로필 유도체의 질소기는 그 후에 염산 내의 아연을 이용하여 감소되어 화학식 (III)의 사이클로프로필아미노 유도체를 유도한다. 상기 화학식 (III)의 화합물들은 화학식 (XV)의 유도체를 얻기 위해, 소듐 트리아세토옥시보로하이드라이드를 환원제로 디클로로에탄을 용매로 사용하여 시판되는 화학식 (XIV)의 케톤과 함께 반응될 수 있으며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.



[0444]

[0445] 도식 4: ACN (아세트나이트릴), EDC (디클로로에탄)

[0446] 아세트나이트릴 및 물을 용매로, 포타슘 카보네이트를 염기로 및 테트라키스(트리페닐포스페이트) 팔라듐 (Tetrakis(triphenylphosphine) Palladium) (0)을 촉매로 이용한 화학식 (IV-Br)의 화합물 및 시판되는 보론산 (boronic acid) 유도체 화학식 (IX)의 반응은 화학식 (X)의 형성을 유도한다. Et<sub>2</sub>O에서 HCl을 이용하여 Boc-기의 단백질을 제거하여 그 결과 화학식 (XI)의 유도체가 형성되었다. 소듐 트리아세토옥시보로하이드라이드를 환원제로 디클로로에탄을 용매로 사용한 상기 유도체들(예를 들어, 화학식 (XI)의)과 시판되는 화학식 (XIV)의 케톤의 반응은 화학식 (XVI)의 화합물의 형성을 초래하며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.



[0447]

[0448] **도식 5:** EDC (디클로로에탄), DMF (N,N-디메틸포름아마이드), DMSO (디메틸 설폭사이드), MEM-Cl (메톡시에톡시메틸 클로라이드), p-TsOH (p-톨루엔설포닉산(Toluenesulfonic acid)), THF (테트라하이드로푸란).

[0449]

포타슘 카보네이트를 염기로 사용한, 시판되는 화학식 (XVII)의 알데하이드와 아세톤 내의 메톡시에톡시메틸 클로라이드의 반응은 화학식 (XVIII)의 알데하이드 유도체의 형성을 유도한다. 상기 화합물들은 테트라하이드로푸란 내에서 니트로메탄 및 암모늄 아세테이트(ammonium acetate)와 반응하여 화학식 (XIX)의 니트로바이닐(nitrovinyl) 유도체를 생성한다. 트리메틸설폭소늄 아이오다이드(trimethylsulfoxonium iodide) 및 수소화나트륨(sodium hydride)이 녹아있는 디메틸 설폭사이드를 용매로 이용한 사이클로프로판화는 화학식 (XX)의 (트랜스)-나이트로사이클로프로판 유도체를 형성한다. 그 후에 질소기는 염산 내의 아연을 이용하여 감소되어 화학식 (XXI)의 (트랜스)-사이클로프로필아미노 유도체가 얻어진다. p-톨루엔설포닉산이 녹아있는 에탄올을 이용한 탈보호화는 화학식 (XXII)의 유도체를 형성한다. 트리에틸아민을 염기로 이용한 테트라하이드로푸란에 녹아있는 *t*-부틸 디카르보네이트와의 반응은 화학식 (XXIII)의 *tert*-부틸 (트랜스)-사이클로프로필카바메이트 유도체를 유도

한다. 포타슘 카보네이트를 염기로 N,N-디메틸포름아마이드를 용매로 사용하여, 시판되는 화학식 (XXIV)의 벤질 브로마이드 유도체와 알킬화하면 화학식 (XXV)의 유도체가 생성된다. 디에틸 에테르를 용매로, 디에틸 에테르 내의 2M HCL을 사용하여 상기 유도체들의 Boc-탈보호화는 화학식 (XXVI)의 (트랜스)-사이클로프로필아미노 유도체에 상응하는 하이드로클로라이드 염의 형성을 초래한다. 상기 아민 유도체들은 두가지 방법으로 알킬화될 수 있다:

[0450] 1) 시판되는 화학식 (XIV)의 케톤과 함께, 소듐 트리아세토옥시보로하이드라이드를 환원제로 디클로로에탄을 용매로 사용하여 화학식 (XXVII)의 화합물을 얻으며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다. 2) 시판되는 화학식 (VIII)의 알데하이드와 함께, 소듐 트리아세토옥시보로하이드라이드를 환원제로, 디클로로에탄을 용매로 사용하여 화학식 (XXVIII)의 화합물을 얻으며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.

[0451] 또는, NaH를 염기로 DMF를 용매로 사용한 화학식 (XXV)의 사이클로프로필카바메이트 유도체와 시판되는 화학식 (V)의 알킬 할라이드의 알킬화는 화학식 (XXIX)의 중간체를 유도한다. 후에 디에틸 에테르 내에서 HCL을 이용하여 Boc-기를 탈보호(deprotection)하면 본 발명의 목적인 화학식 (XXVIII)의 화합물을 형성하며, 이 또한 본 발명의 대상이 된다.

[0452] 당업자는 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 화학식 (V), (VIII), (XIV) 및 (XXIV)의 알킬화제 대신에 다른 알킬화제(alkylating reagent)를 선택하거나 합성할 수 있다.

[0453] 상기 설명된 도식들에서, A-기는 실시예에서 페닐기가 예가 된 아릴기일 수 있으며, 또한, A-기는 예를 들어 헤테로아릴기 (예를 들어, 피리딜 또는 다른 헤테로아릴)일 수 있다. 당업자는 A-위치에 헤테로아릴기를 가지는 화합물을 만들기 위해 본 발명에서 설명된 합성 도식을 손쉽게 변형할 수 있다.

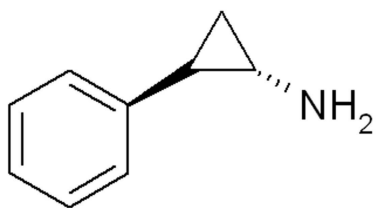
#### [0454] 실시예

[0455] 이하 실시예 화합물에서 구조에 상응하는 명칭을 생성시키는 데 사용된 프로그램은 CambridgeSoft사의 ChemBioDraw Ultra version 11.0.1이다. 명칭과 도시된 구조 사이에 충돌이 있는 경우, 도시된 구조가 정의이다. 이 프로그램은 입력 구조의 배치로 인해 (1S,2R) 배치로서 분자를 명명하며, 용어"트랜스"는 상기 프로그램에 의해 특정화된 (1S,2R) 용어와 대체되어 왔다. 이하 실시예 화합물에 대해 지적된 구조들은 페닐사이클로프로필아민 코어의 사이클로프로필 탄소 원자들 주위에 하나의 특정 입체화학적 배치를 갖는 것으로 나타난다(1S, 2R). 실시예에서 합성된 모든 화합물들은 배치 (1R, 2S) 및 (1S, 2R) 둘다를 갖는 혼합물이다. 즉, 사이클로프로필 고리계의 사이클로프로필 고리에 대해 "트랜스"이다. 이는 사용된 페닐사이클로프로필아민 출발 물질이 "트랜스"인 사실 때문이다. 모두가 상업적으로 또는 합성적으로 입수 가능한 시스(cis) 배치 출발 물질 또는 개별 부분이성질체들이 출발 물질로서 사용될 수 있음이 고려된다. 따라서, 본 발명은 사이클로프로필 고리 주위에 특정 입체화학적 배치들을 갖는 화합물, 예컨대 트랜스((1R, 2S) 및 (1S, 2R)) 및 시스((1R, 2R) 및 (1S, 2S)) 화합물 또는 이의 개별 부분이성질체들에 관한 것이다. 페닐사이클로프로필아민의 사이클로프로필 고리 주위의 바람직한 입체화학적 배치는 트랜스이다.

[0456] 실시예의 화합물들은 또한 합성되거나 또는 염 형태로 제공될 수 있다. 숙련자에게는 염 형태를 제조하고/하거나 실시예의 것들을 포함하는 본 발명의 화합물의 염 형태를 전환시키는 것에 대해 인지하며 이를 실행할 수 있다. 일부 경우, 본 발명의 화합물, 예컨대 실시예의 것들은 유리 염기와 비교하여 염 형태로서 더욱 안정할 수 있다.

[0457] 본원에 기재된 합성 반응식들을 참고하여, 하기 중간체(및 이의 동족 중간체 또는 유도체)는 하기 절차들을 사용하여 제조할 수 있다. 당업계의 당업자는 본 반응식들을 변형할 수 있거나 본 발명의 화합물로부터 파생된 유도체들을 이용할 수 있다.

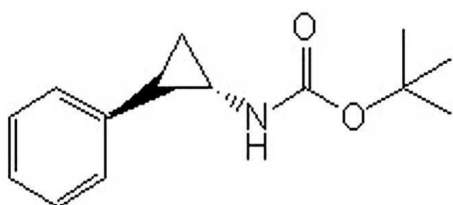
[0458] 중간체 A: (트랜스)-2-페닐사이클로프로판아민



[0459]

[0460] NaOMe(0.80 g, 11.8 mmol)를 (트랜스)-2-페닐사이클로프로판아민 하이드로클로라이드(2.00 g, 11.8 mmol)가 녹아있는 MeOH(40 mL) 용액에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 건조 제거하였다.

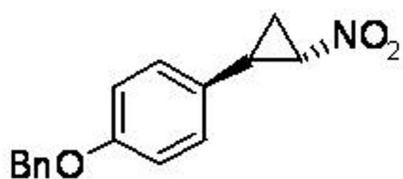
[0461] 중간체 B: tert-부틸 (트랜스)-2-페닐사이클로프로필카바메이트



[0462]

[0463] (트랜스)-2-페닐사이클로프로판아민 (중간체 A, 1.14 g, 1 eq)이 녹아있는 THF 용액 50 mL에, 1.25 g (1.05 eq)의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하였으며, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가하였고, 그 뒤에 NaHCO<sub>3</sub> 및 브라인(brine) 포화용액으로 씻었다. 유기층을 추출하였으며, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 여과시켰다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피(silica gel chromatography) (헥산-MTBE 90:10)로 여과하여 1.89 g의 tert-부틸 (트랜스)-2-페닐사이클로프로필카바메이트를 수득하였다. 수율: 95 %

[0464] 중간체 C: 1-(벤질옥시)-4-[(트랜스)-2-니트로사이클로프로필]벤젠

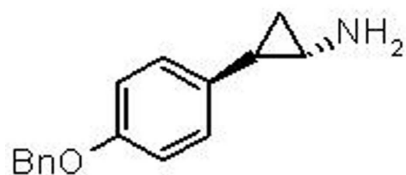


[0465]

[0466] 트리메틸설폭소늄 요오다이드(0.62 g, 2.82 mmol)를 t-BuOH(0.32 g, 2.82 mmol)가 녹아있는 무수 DMSO (5 mL) 용액에 첨가하였다. 10분 후, 1-(벤질옥시)-4-[(E)-2-니트로비닐]벤젠(0.60 g, 2.35 mmol)가 녹아있는 DMSO(5 mL)를 캐놀라를 통해 옮기고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(10 mL) 위에 붓고, Et<sub>2</sub>O(3x10 mL)로 추출하고; 유기 층들을 염수로 세척하고(2x15 mL), 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 제거한 후, 잔여 주황색 오일을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 0.16 g의 1-(벤질옥시)-4-[(트랜스)-2-니트로사이클로프로필]벤젠을 수득하였다[R<sub>f</sub>= 0.5(20% EtOAc/헥산), 백색 고체, 26% 수율].



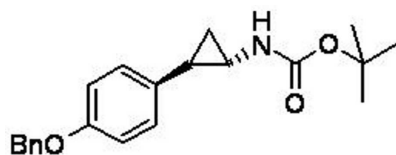
[0467] 중간체 D: (트랜스)-2-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로프로판아민



[0468]

[0469] Zn 더스트(dust)(1.97 g, 30 몰)을 소량으로 30분에 걸쳐 1-(벤질옥시)-4-[(트랜스)-2-니트로사이클로프로필]벤젠(중간체 C, 0.81 g, 3.0 mmol)가 녹아있는 *i*-PrOH(25 mL) 용액과 HCl(11 mL의 수용액 2.7 N, 30 mmol)의 격렬하게 교반된 용액에 첨가하였다. 17시간 후, 혼합물을 셀라이트 패트를 통해 여과하였으며, 이를 10 mL의 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 10 mL의 물을 첨가하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 15 mL)로 세척하였다. 유기 층들을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매의 제거 후, 조생성물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해(10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 정제시켜 0.50 g의 (트랜스)-2-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로프로판아민을 수득하였다 [R<sub>f</sub> = 0.2(10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 백색 고체, 70% 수율]. <sup>1</sup>H NMR δ(ppm):MeOH 400 MHz: 7.45-7.27(m, 5H, ArH); 6.96(d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH); 6.86(d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH); 5.03(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.41-2.34(m, 1H, CH); 1.86-1.76(m, 1H, CH); 0.98-0.85(m, 2H, CH<sub>2</sub>).

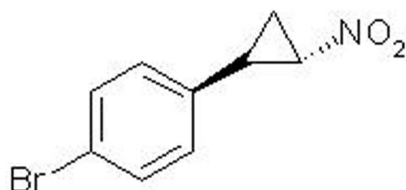
[0470] 중간체 E: Tert-부틸 (트랜스)-2-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로프로필카바메이트



[0471]

[0472] Boc<sub>2</sub>O(1.65 equiv)를 (트랜스)-2-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로프로판아민(중간체 D; 1 equiv) 및 Et<sub>3</sub>N 조생성물의 잔여물 (1.65 equiv)이 녹아있는 THF 용액에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, EtOAc 중에서 용해됨에 따라, 연속적으로 물, HCl (10% 수용액) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고; 용매의 제거 후, 잔여물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 (10-20% EtOAc/헥산) 정제시켜 표적 화합물을 수득하였다 (수율 78%). <sup>1</sup>H NMR δ(ppm):MeOH400 MHz: 7.45-7.27(m, 5H, ArH); 6.93(d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH); 6.86(d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH); 5.03(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.41-2.34(m, 1H, CH); 1.86-1.76(m, 10H, CH; tBu); 0.98-0.85(m, 2H, CH<sub>2</sub>).

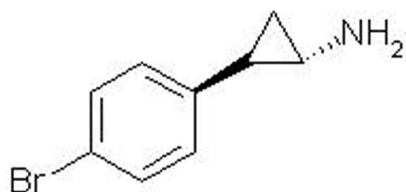
[0473] 중간체 F: 1-브로모-4-[(트랜스)-2-니트로사이클로프로필]벤젠



[0474]

[0475] 중간체 C에서 기재된 동일한 방법을 이용하여, 시판 중인 (E)-1-브로모-4)벤젠을 출발 물질로서 사용함으로써 이 화합물을 합성하였다. 수율 27 %.

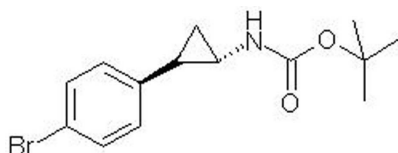
[0476] 중간체 G: (트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로판아민



[0477]

[0478] 중간체 D 에서 기재된 동일한 방법을 이용하여, 출발 물질로서 1-브로모-4-[(트랜스)-2-니트로사이클로프로필]벤젠을 사용함으로써 이 화합물을 합성하였다. - (중간체 F). 수율 10 %.  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ : 1.45(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.86(m, 1H), 6.98(d, 2H), 7.11(d, 2H). MS(M+H) : 211.9.

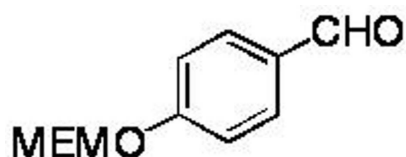
[0479] 중간체 H: Tert-부틸 (트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필카바메이트



[0480]

[0481]  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.65 equiv)를 (트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로판아민 (중간체 G; 1 equiv) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.65 equiv)가 녹아있는 THF 용액에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, 조생성물의 잔여물을  $\text{EtOAc}$  중에 용해시키고, 연속적으로 물,  $\text{HCl}$  (10% 수용액) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고; 용매의 제거 후, 잔여물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해(10-20%  $\text{EtOAc}$ /헥산) 정제시켜 t-부틸(트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필카바메이트를 수득하였다 (수율 85%).

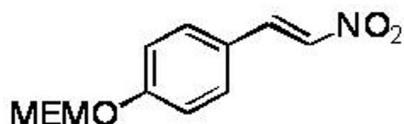
[0482] 중간체 I: 4-((2-메톡시에톡시)메톡시)벤즈알데하이드



[0483]

[0484] 2-메톡시에톡시메틸 클로라이드 (5.10 mL, 45.0 mmol)를 0 °C에서 냉각된 4-하이드록시벤즈알데히드 (5.00 g, 40.9 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.20 g, 45.0 mmol)가 아세톤 (70 mL)에 녹아있는 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 도달하도록 허용하고, 40시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, 조생성물의 잔여물을  $\text{EtOAc}$  (50 mL) 중에 용해시키고, 연속적으로 물(50 mL) 및  $\text{NaOH}$  (10% 수용액, 2x20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매의 제거 후, 6.85 g의 4-((2-메톡시에톡시)메톡시)벤즈알데히드를 수득하였으며[Rf= 0.6(50%  $\text{AcOEt}$ /헥산), 무색 오일, 80% 수율], 이는 추가 정제없이 사용하였다.

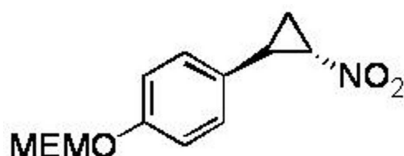
[0485] 중간체 J: (E)-1-((2-메톡시에톡시)메톡시)-4-(2-나이트로비닐)벤젠



[0486]

[0487] 무수 THF(15 mL) 및 4-((2-메톡시에톡시)메톡시)벤즈알데히드(중간체 I, 1.86 g, 8.85 mmol)와  $\text{NH}_4\text{OAc}$ (0.75 g, 9.73 mmol)가  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ (15 mL)에 녹아있는 혼합물을 20시간 동안 환류시키고, 실온까지 도달하도록 허용하였다. 반응물의 부피를 회전 증발에 의해 약 1/3까지 감소시키고; 생성된 용액을 물(15 mL) 중에 붓고,  $\text{AcOEt}$ (2x15 mL)로 추출하였다. 유기 층들을 염수로 세척하고(20 mL), 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매의 제거 후, 잔여 갈색 오일을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해(15-30%  $\text{EtOAc}$ /헥산) 정제시켜 1.77 g의 (E)-1-((2-메톡시에톡시)메톡시)-4-(2-나이트로비닐)벤젠을 수득하였다[Rf= 0.7(50%  $\text{AcOEt}$ /헥산), 황색 고체, 79% 수율].

[0488] 중간체 K: 1-((2-메톡시에톡시)메톡시)-4-((트랜스)-2-나이트로사이클로프로필)벤젠

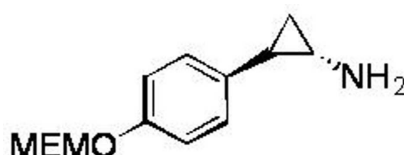


[0489]

[0490] 트리메틸설폭소늄 요오다이드(0.76 g, 3.44 mmol)를  $\text{NaH}$  [0.14 g(광유 중 60%), 3.44 mmol]가 무수  $\text{DMSO}$ (5 mL)에 녹아있는 현탁액에 소량으로 첨가하였다. 가스 방출이 중단되고 맑은 용액이 형성될 때까지(45분), 혼합물을 교반하였다. 그 다음, (E)-1-((2-메톡시에톡시)메톡시)-4-(2-나이트로비닐)벤젠(중간체 J, 0.73 g, 2.86 mmol)이  $\text{DMSO}$ (5 mL)에 녹아있는 용액을 캐놀라를 통해 옮기고, 반응물을 20시간 더 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL) 중에 붓고,  $\text{Et}_2\text{O}$ (3x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층들을 염수로 세척하고(20 mL), 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시키고; 용매의 제거 후, 잔여 주황색 오일을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해(10-20%  $\text{EtOAc}$ /헥산) 정제시켜 0.44 g의 1-((2-메톡시에톡시)메톡시)-4-((트랜스)-2-나이트로사이클로프로필)벤젠을 수득하였다[Rf= 0.4(50%  $\text{AcOEt}$ /헥산), 무색 오일, 36% 수율].

[0491] 중간체 L: (트랜스)-2-(4-((2-메톡시에톡시)메톡시)페닐)

[0492] 사이클로프로판아민

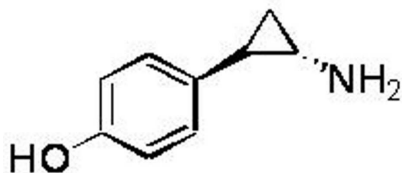


[0493]

[0494]  $\text{Zn}$  더스터(0.99 g, 15.1 몰)를 20분에 걸쳐 소량으로 *i*- $\text{PrOH}$ (15 mL)에 녹아있는 1-((2-메톡시에톡시)메톡시)-4-((트랜스)-2-나이트로사이클로프로필)벤젠(중간체 K, 0.40 g, 1.51 mmol) 및  $\text{HCl}$ (5.6 mL의 2.7 N 수용액, 15.1 mmol)의 격렬하게 교반된 용액에 첨가하였다. 16시간 후, 혼합물을  $\text{NaOH}$ (10% 수용액, 10 mL)로 염기화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰으며, 이를 10 mL의 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 15 mL의 물을 첨가하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x15 mL)로 추출하고; 유기 층들을 염수로 세척하고(25 mL), 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매의 제거 후, 조생성물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해(2-5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 정제시켜

0.26 g의 (트랜스)-2-(4-((2-메톡시에톡시)메톡시)페닐)사이클로프로판아민을 수득하였다[Rf= 0.1(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 백색 고체, 73% 수율].

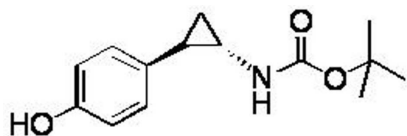
[0495] 중간체 M: 4-((트랜스)-2-아미노사이클로프로필)페놀



[0496]

[0497] (트랜스)-2-(4-((2-메톡시에톡시)메톡시)페닐)사이클로프로판아민(중간체 L, 62 mg, 0.26 mmol) 및 *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O(60 mg, 0.31 mmol)가 EtOH(5 mL)에 녹아있는 용액을 75 °C에서 2시간 동안 가열하였다. NaOH(10% 수용액)를 사용하여 반응물의 pH를 7까지 조정하고, 혼합물을 물(10 mL) 중에 붓고, EtOAc(4x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고(10 mL), 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매의 제거 후, 갈색 잔여물을 수득하였으며(44 mg, *p*-TsOH로 오염된 4-((트랜스)-2-아미노사이클로프로필)페놀), 이는 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0498] 중간체 N: tert-부틸 (트랜스)-2-(4-hydroxy페닐)사이클로프로필카바메이트

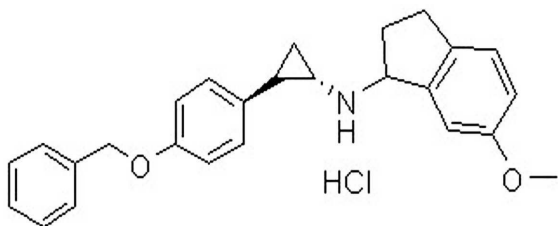


[0499]

[0500] Boc<sub>2</sub>O(94 mg, 0.43 mmol)를 4-((트랜스)-2-아미노사이클로프로필)페놀 (중간체 M, 0.26 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(59 μL, 0.43 mmol)가 THF(4 mL)에 녹아있는 용액에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 후, 조생성물의 잔여물을 EtOAc(10 mL) 중에 용해시키고, 연속적으로 [물(5 mL) 및 HCl(10% 수용액, 1 mL)] 및 염수(5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고; 용매의 제거 후, 잔여물을 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해(10-20% EtOAc/헥산) 정제시켜 26 mg의 t-부틸(트랜스)-2-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필카바메이트를 수득하였다[Rf= 0.7(50% AcOEt/헥산), 무색 오일, 40% 수율].

[0501] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, δ): 1.10-1.02 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.99-1.94 (m, 1H), 2.66 (br, 1H), 4.90 (br, 1H), 6.46 (br, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.93 (d, 2H).

[0502] 실시예 1: N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드

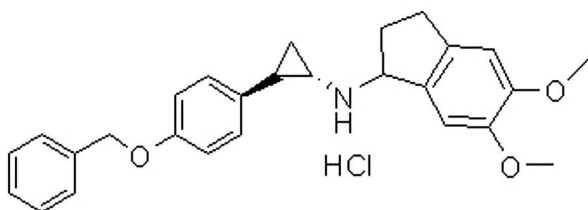


[0503]

[0504] (트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로판아민 (중간체 D, 150 mg, 0.627 mmol) 및 2, 3-디하이드로-6-메톡시인덴-1-온 (132 mg, 0.815 mmol)가 녹아있는 DCE (10 mL) 용액에 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 (sodium triacetoxo borohydrate) (159.5, 0.752 mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가하였고 상온에서 5h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 메탄올 (15 mL)에 용해시켰으며 NaBH<sub>4</sub> (47.5mg, 1.25 mmol)를 0 °C에서 상기 반응 혼합물에 천천히 첨가하고 3h 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후에, 상기 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 부었고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층은 브라인 (100 mL)으로 씻고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰으며, 감압하에 여과 및 증발시켰다. 조생성물을 제조용 HPLC로 정제하여 (70 mg, 29.1%)의 N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민을 얻었다. HCl가 녹아있는 다이옥산(dioxane) (20 mL)이 첨가되고 상온에서 30분 동안 교반되었다. 상기 용액을 증발시켜 N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시) 페닐) 사이클로프로필)-6-메톡시-2, 3-디하이드로-1H-indane-1-아민 하이드로클로라이드 (72 mg, 수율=94%)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.26 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.64 (d, 3H), 4.85 (br, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.09 (t, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 9.70 (br, 1H), 9.90 (br, 1H). MS (M+H): 386.1.

[0505] 하기의 화합물들은 상응하는 트랜스-사이클로프로필아민 유도체 및 시판되는 사이클릭 케톤(cyclic ketones)을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

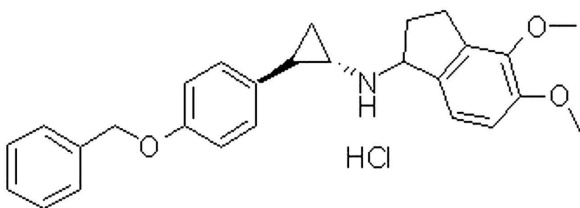
[0506] 실시예 2: N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-5,6-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드



[0507]

[0508] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.25 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.89 (br, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.54-3.59 (s, 3H), 3.74 (d, 3H), 4.80 (br, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.09 (m, 3H), 7.41 (m, 5H), 9.49 (br, 1H), 9.58 (br, 1H). MS (M+H): 416.3.

[0509] 실시예 3: N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-4,5-디메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드

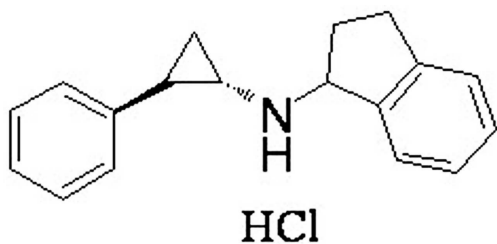


[0510]

[0511] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.24 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.65-3.70 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.81 (br, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.03 (d,

1H), 7.09 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 9.48 (br, 1H), 9.58 (br, 1H). MS (M+H): 224.5.

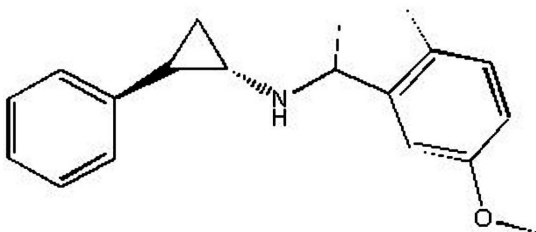
[0512] 실시예 4: N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민 하이드로클로라이드



[0513]

[0514]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (qd, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 4.98 (dd, 1H), 7.12 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.55 (t, 1H). MS (M+H): 249.9.

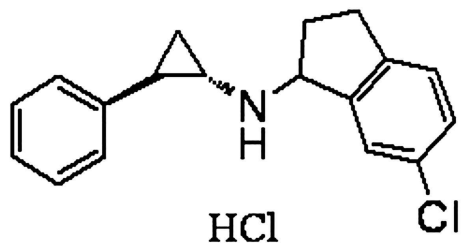
[0515] 실시예 5: 6-메톡시-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민



[0516]

[0517]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.69-3.76 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (m, 1H). MS (M+H): 280.0.

[0518] 실시예 6: 6-chloro-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민 하이드로클로라이드



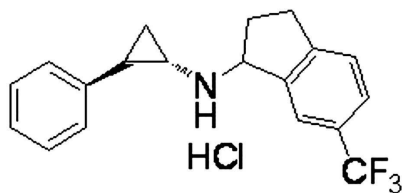
[0519]

[0520]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (qd, 1H), 1.56 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.98 (dd, 1H), 7.12 (q, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.58 (s, 1H). MS (M+H): 284.0/286.0.

[0521] 실시예 7: N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-아민 하이드로



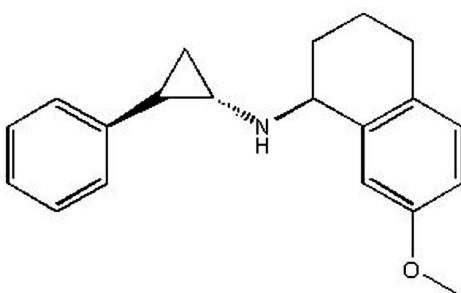
클로라이드



[0522]

[0523]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 5.08 (td, 1H), 7.12 (dd, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.85 (d, 1H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ): 318.0.

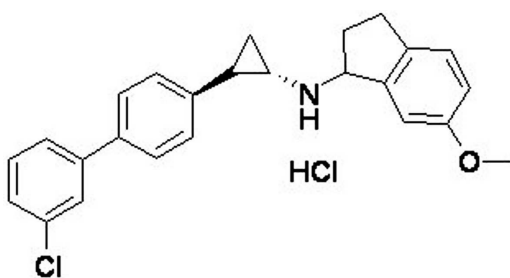
[0524] 실시예 8: 7-메톡시-N-((트랜스)-2-페닐사이클로프로필)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민



[0525]

[0526]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (m, 1H), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.56 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.66-3.76 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (t, 3H), 7.16 (t, 1H). MS ( $\text{M}+\text{H}$ ): 294.0.

[0527] 실시예 9: N-((트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드



[0528]

[0529] 단계 1:

[0530] *tert*-부틸 (트랜스)-2-(4-브로모페닐)사이클로프로필카바메이트(중간체 H, 3 g, 9.6 mmol), 3-클로로페닐보론산 (1.8 g, 11.5 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.9 g, 28.8 mmol)이 아세트나이트릴: 물 (4: 1)에 녹아있는 용액은 20분 동안 탈가수화하였다. 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 (300 mg)을 첨가하였으며 18h 동안 환류하에 가열하였다. 반응 후에, 상기 반응 혼합물을 얼음물 (100 mL)에 부었으며, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 물(50 mL), 브라인 (50 mL)으로 씻고 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하였으며, 여과 및 증발시켰다. 조생성물 잔여물을 EtOAc: Pet 에테르를 이용하여 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ )로 정제하여 백색 고체로서 *tert*-부틸 (트랜스)-

2-(3'-클로로바이페닐-4-일) 사이클로프로필카바메이트 (3 g, 91 %)를 수득하였다.

[0531] 단계 2:

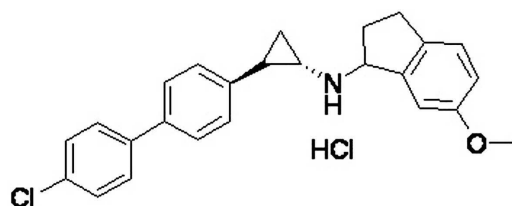
[0532] 식힌 *tert*-부틸 (트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일) 사이클로프로필카바메이트(3 g)가 Et<sub>2</sub>O (15 mL)에 녹아있는 용액에 HCl가 녹아있는 Et<sub>2</sub>O (15 mL)를 0 °C에서 첨가하였으며, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 과정은 TLC로 모니터링하였다. 반응 후에, 용매를 증발시켰으며, 잔여물을 Et<sub>2</sub>O로 분쇄하여 백색 고체의(트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로판아민을 HCl 염으로서(2.3 g, 95.8 %) 수득하였다. HCl 염은 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 이용하여 유리 염기(free base)로 만들어졌고 다음 반응에서 사용되었다.

[0533] 단계 3:

[0534] (트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로판아민 (520 mg, 2.1 mmol) 및 6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (381 mg, 2.3 mmol)이 녹아있는 DCE (10 mL) 용액에, 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 (890 mg, 2 equiv)를 0 °C에서 천천히 첨가하였고 20h 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 상기 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔여물은 메탄올 (15 mL)에 용해되었으며 NaBH<sub>4</sub> (240 mg, 3 equiv)를 0 °C에서 반응 혼합물에 첨가하고 3 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 반응 혼합물을 얼음물 (20 mL)에 부었으며 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 브라인 (20 mL)으로 씻었으며, 무수Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과 및 증발시켰다. 조생성물 잔여물을 제조용 HPLC로 정제하여 유리 아민 (110 mg, 13.2 %)을 수득하였다. 다이옥산-HCl (20 mL)을 첨가하고 RT에서 15분 동안 교반하였으며, 증발시켜 얻은 갈색 고체로서 N-((트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 83 %)를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.41 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.65 (d, 3H), 4.88 (br, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.63 (t, 3H), 7.71 (s, 1H), 9.71 (br, 1H), 9.88 (br, 1H). MS (M+H): 390.1.

[0535] 하기의 화합물들은 상응하는 트랜스-사이클로프로필아민 유도체 및 시판되는 보론산(boronic acids)을 사용하여 실시예 9에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

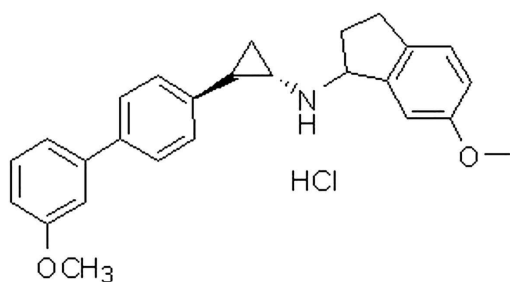
[0536] 실시예 10: N-((트랜스)-2-(4'-클로로바이페닐-4-일)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드



[0537]

[0538] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.41 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.66 (d, 3H), 4.88 (br, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 9.84 (br, 1H), 10.05 (br, 1H). MS (M+H): 390.1.

[0539] 실시예 11: 6-메톡시-N-((트랜스)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)사이클로프로필)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드



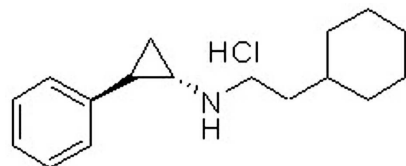
[0540]

[0541]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (m, 1H), 1.58–1.65 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.65 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.90 (br, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.23 (m, 6H), 7.35 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 9.63 (br, 1H), 9.79 (br, 1H). MS (M+H): 386.1.

[0542]

실시예 12: N-트랜스-(2-사이클로헥실에틸)-2-페닐사이클로프로판아민 하이드로클로라이드



[0543]

[0544]

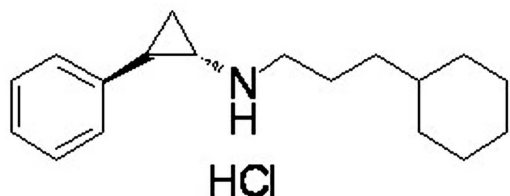
중간체 B (1.5g, 6.42 mmol)가 디메틸포름아마이드 (DMF, 30 mL)에 녹아있는 용액에 수소화 나트륨 (0.38 mg, 9.64 mmol)을 첨가하였으며 현탁액을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 그 뒤, 1-사이클로헥실에틸 브로마이드 (1.2 mL, 7.71 mmol)를 첨가하였으며, 현탁액을 상온에서 12h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰으며, 잔여물을 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고 물, 브라인 및 물로 씻었으며, 건조 및 농축시켰다. 얻어진 고체를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 Boc-보호(Boc-protected) 산물 (1.4 g)을 수득하였다. 상기 고체를 디클로로메탄에 용해시키고 HCl (15 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과하였으며, 차가운 에테르로 씻고 건조하여 원하는 산물 (1.56 g, 88%)을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.05 (m, 13H), 1.21 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 7.16–7.25 (m, 5H), 8.2 (bs, 2H). MS (M+H): 245.0.

[0545]

하기의 화합물들은 상응하는 시판되는 알킬 할라이드를 사용하여 실시예 12에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0546]

실시예 13: (트랜스)-N-(3-사이클로헥실프로필)-2-페닐사이클로프로판아민 하이드로클로라이드

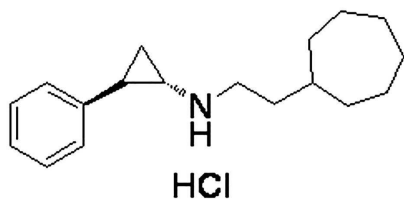


[0547]

[0548]

$^1\text{H-NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 0.94 (m, 1H), 1.30 (m, 6H), 1.35 (q, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.72 (m, 8H), 2.43 (m, 1H), 2.93 (quin, 1H), 3.14 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.30 (t, 2H). MS (M+H): 258.0.

[0549] 실시예 14: (트랜스)-N-(2-사이클로헥실에틸)-2-페닐사이클로프로판아민 하이드로클로라이드

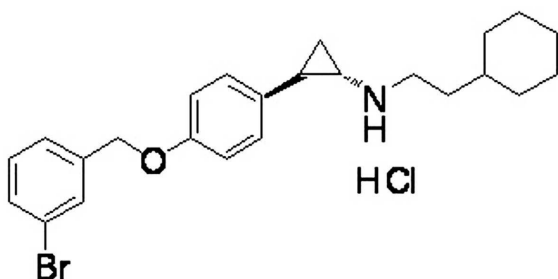


[0550]

[0551]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.45 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.71 (t, 2H), 1.79 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.93 (quin, 1H), 3.16 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.31 (t, 2H). MS (M+H): 258.0.

[0552] 실시예 15: (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)-N-(2-사이클로헥실에틸)

[0553] 사이클로프로판아민 하이드로클로라이드



[0554]

[0555] 단계 1:

[0556] *tert*-butyl-(트랜스)-2-(4-hydroxy페닐) 사이클로프로필카바메이트 (중간체 N, 5 g, 20.0 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.8 g, 50.0 mmol)가 무수 DMF (10 vols)에 녹아있는 용액에 3- 브로모 벤질 브로마이드(Bromo benzyl bromide) (5 g, 20.0 mmol)를 첨가하였으며, RT에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 상기 반응 혼합물을 얼음물 (150 mL)에 부었으며, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출되었다. 결합된 추출물을 물 (100 mL), 브라인 (100 mL)로 씻었으며, 무수 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 조생성물 잔여물을 고속 분취 크로마토그래피(flash chromatography)로 정제하여 백색 고체로서 (*tert*-부틸 (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)사이클로프로필 카바메이트(5.2 g, 62 %)를 얻었다. 조생성물은 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다.

[0557] 단계 2:

[0558] 식힌 (*tert*-부틸 (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시) 페닐) 사이클로프로필 카바메이트(5.2 g)가  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL)에 녹아있는 용액에 HCl이 녹아있는  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL)를 0 °C에서 첨가하였으며, RT에서 16h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰으며, 잔여물을  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 mL)로 분쇄하여 백색 고체로서 (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시) 페닐) 사이클로프로판아민 하이드로클로라이드(3.3 g, 73 %)를 얻었다. HCL 염은  $\text{NaHCO}_3$  용액을 이용하여 유리 염기 (free base)로 만들어졌고 다음 반응에서 사용되었다.

[0559] 단계 3:

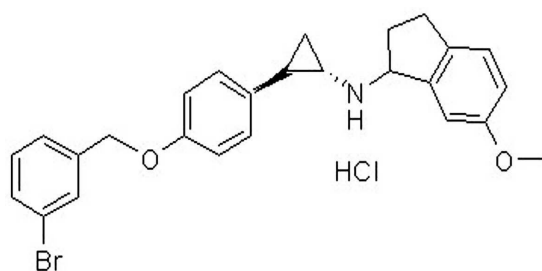
[0560] (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시) 페닐) 사이클로프로판아민 (2 g, 6.2 mmol) 및 2-사이클로헥실아세트알데하이드 (790 mg, 6.2 mmol)가 DCE (20 mL)에 녹아있는 용액에 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 (2.3 g, 2

equiv)를 0 °C에서 천천히 첨가하였으며, 20 h 동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 상기 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔여물을 메탄올 (15 mL)에 용해시켰고 NaBH<sub>4</sub> (627 mg, 3 equiv)를 반응 혼합물에 0 °C에서 천천히 첨가하였고 3 h동안 교반하였다. 반응 완료 후에, 반응 혼합물을 얼음물 (50 mL)에 부었으며, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 브라인 (50 mL)으로 씻었으며 무수Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하였고, 여과 및 증발시켰다. 조생성물 잔여물을 EtOAc: Pet 에테르를 이용하여 고속 분취 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)로 정제하여 얻은 황색 고체로서 (트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시) 페닐)-N-(2-사이클로헥실에틸) 사이클로프로판아민 (500 mg, 21 %)을 얻었다.

[0561] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.90 (q, 2H), 1.18 (m, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.53 (q, 2H), 1.65 (br, 4H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.51 (br, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 9.16 (br, 2H). MS (M+H): 428.2.

[0562] 하기의 화합물들은 상응하는 트랜스-사이클로프로필아민 유도체 및 시판되는 알데하이드 또는 케톤을 사용하여 실시예 15에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0563] 실시예 16: N-((트랜스)-2-(4-(3-브로모벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-6-메톡시-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-아민 하이드로클로라이드

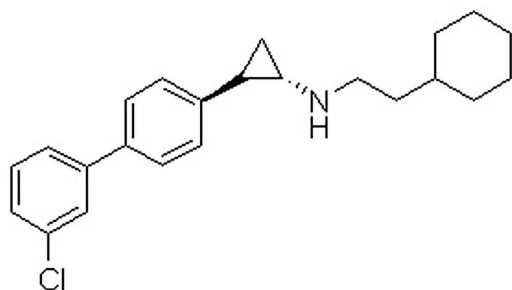


[0564]

[0565] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.28 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.64 (d, 3H), 4.86 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.57 (br, 1H), 9.74 (br, 1H). MS (M+H): 464.1.

[0566] 하기의 화합물들은 적절한 출발 물질 및 시약을 사용하여, 설명된 합성 도식 또는 그의 변형에 따라 당업자에 의해 제조될 수 있다.

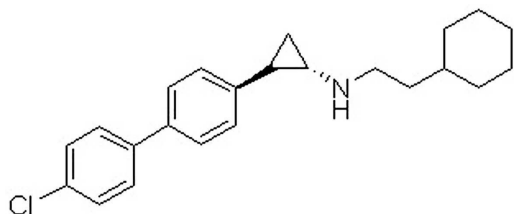
[0567] 실시예 17: (트랜스)-2-(3'-클로로바이페닐-4-일)-N-(2-사이클로헥실에틸)사이클로프로판아민



[0568]

[0569]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (q,  $J$  = 12 Hz, 2H), 1.13-1.24 (m, 3H), 1.34 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H), 1.47-1.60 (m, 3H), 1.60-1.74 (m, 5H), 2.54 (brs, 1H), 3.01 (brs, 1H), 3.07 (brs, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 8 Hz, 3H), 7.71 (s, 1H), 9.21 (brs, 2H). MS (M+H): 354.1.

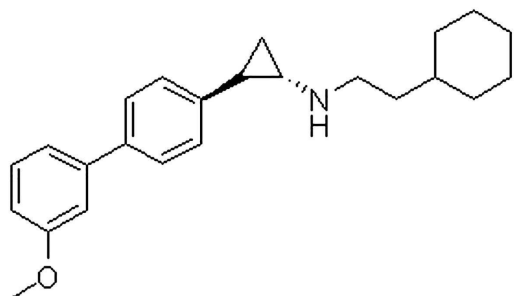
[0570] 실시예 18: (트랜스)-2-(4'-클로로바이페닐-4-일)-N-(2-사이클로헥실에틸)사이클로프로판아민



[0571]

[0572]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (q,  $J$  = 12 Hz, 2H), 1.10-1.26 (m, 3H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 5H), 2.54 (brs, 1H), 3.02 (brs, 1H), 3.07 (brs, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 9.18 (brs, 2H). MS (M+H): 354.1.

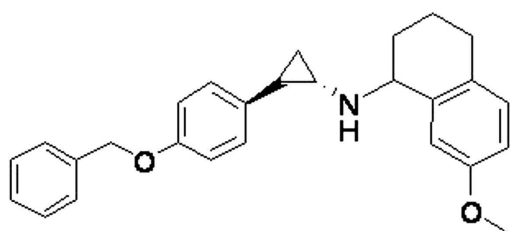
[0573] 실시예 19: (트랜스)-N-(2-사이클로헥실에틸)-2-(3'-메톡시비페닐-4-일)사이클로프로판아민



[0574]

[0575]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (q,  $J$  = 12 Hz, 2H), 1.10-1.28 (m, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 5H), 2.56 (brs, 1H), 3.00 (brs, 1H), 3.07 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 9.24 (brs, 2H). MS (M+H): 350.2.

[0576] 실시예 20: N-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필)-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민



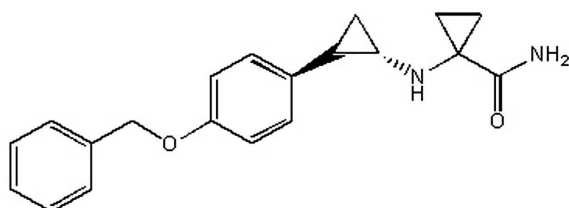
[0577]



[0578]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.52 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.64-2.92 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.38 및 3.46 (2s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.74-6.82 (m, 1H), 6.88-7.12 (m, 4H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 5H). MS (M+H): 400.2.

[0579] 이론에 구속되지 않고서, 상기 실시예들에서 설명된 화합물이 강력한 LSD1 선택적 억제제인 것으로 생각되며, LSD1 억제에 요구되는 질병의 치료 또는 예방에 이용할 수 있다.

[0580] 실시예 21: 1-((트랜스)-2-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로프로필아미노)사이클로프로판카복사마이드



[0581]

[0582] 실시예 22: 생물학적 검정

[0583] 본 발명의 화합물들은 LSD1를 억제시키는 그들의 능력에 대해 시험할 수 있다. LSD1를 억제시키는 본 발명의 화합물들의 능력은 다음과 같이 시험할 수 있다. 인간 재조합 LSD1 단백질을 BPS 바이오사이언스 인코포레이티드 (BPS Bioscience Inc.)로부터 구입하였다. 해당 억제제(들)에 의한 LSD1 효소적 활성 및/또는 그의 억제율을 모니터링하기 위해, 디메틸화된 H3-K4 펩타이드(밀리포어(Millipore))를 기질로서 선택하였다. 디메틸라아제 활성을 유산소 조건 하에서 암플렉스(Ampler)(등록상표) 레드 과산화물/퍼옥시다아제-커플링된 검정 키트(인비트로젠(Invitrogen))를 사용하는 촉매 과정 동안 생성된  $\text{H}_2\text{O}_2$ 의 방출을 측정함으로써 예측하였다.

[0584] 요약하면, 고정량의 LSD1을 다양한 농도의 억제제(예컨대, 억제제 강도에 따라 0 내지 75  $\mu\text{M}$ )의 부재 및/또는 존재 하에서 15분 동안 얼음 위에서 항온처리하였다. 트랜실시프로민(Tranilcypromine)(바이오몰 인터내셔널(Biomol International))을 억제를 위한 대조군으로서 사용하였다. 실험 동안, 각 농도의 억제제를 3회 시험하였다. 효소를 억제제와 상호작용시킨 후, 12.5  $\mu\text{M}$ 의 디메틸화된 H3-K4 펩타이드를 각 반응에 첨가하고, 실험을 암실에서 37°C에서 1시간 동안 방치하였다. 효소적 반응들을 50 mM 소듐 포스페이트, pH 7.4 완충액 주에 설정하였다. 항온처리의 말단부에서, 암플렉스(등록상표) 레드 시약 및 서양고추냉이 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)(HPR) 용액을 공급업자(인비트로젠)에 의해 제시된 권고에 따라 반응에 첨가하고, 암실에서 실온에서 30분 더 항온처리하였다. 1  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  용액을 키트 효율의 대조군으로서 사용하였다. 검정에서  $\text{H}_2\text{O}_2$ 의 존재로 인한 암플렉스(등록상표) 레드 시약의 레소루핀(resorufin)으로의 전환은 마이크로플레이트 판독기를 사용하는 형광법(540 nm에서 여기, 590 nm에서 방출)에 의해 모니터링하였다(Infinite 200, Tecan). 억제제의 부재 및/또는 존재 하에서 생성된  $\text{H}_2\text{O}_2$ 의 수준을 측정하는 데 임의의 단위(Arbitrary unit)를 사용하였다.

[0585] LSD1의 최대 디메틸라아제 활성을 억제제의 부재 하에서 수득하고, LSD1의 부재 하에서 배경 형광에 대해 수정하였다. 각 억제제의  $K_i$  ( $\text{IC}_{50}$ )를 최대 활성의 반값에서 예측하였다.

[0586] 하기 표 1에 제시된 결과들은 다수의 실시예 화합물에 대한 LSD1 억제 연구들의 결과를 제시한다. 파네이트(2-트랜스 페닐사이클로프로필아민)는 효소 조제물에 따라 약 15 내지 35 마이크로몰의  $K_i$ 를 갖는 것으로 밝혀졌다. 연구들에서 본 발명의 화합물들이 예기치않게도 강한 LSD1 억제를 갖는 것으로 나타났다.

[0587] 실시예 23: 생물학적 검정 - LSD1에 대한 본 발명의 화합물들의 선택성을 측정하기 위한 모노아민 옥시다아제 검정

[0588] 인간 재조합 모노아민 옥시다아제 단백질 MAO-A 및 MAO-B를 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)로부터 구입하였다. MAO는 1차, 2차 및 3차 아민의 산화적 디아민화(deamination)를 촉진시킨다. 해당 억제제(들)에 의한 MAO 효소적 활성 및/또는 그의 억제율을 모니터링하기 위해, 형광계(억제제)-스크리닝 검정을 설정하였다. 3-(2-아미노페닐)-3-옥소프로판아민(키누라민디하이드로브로마이드, 시그마 알드리치), 비형광성 화합물을 기질로서 선택하였다. 키누라민은 MAO 활성들을 위한 비특이적 기질이다. MAO 활성에 의해 산화적 디아민화를 겪으면서, 키누라민은 4-하이드록시퀴놀린(4-HQ), 생성된 형광 생성물로 전환된다.

[0589] 모노아민 옥시다아제 활성은 키누라민의 4-하이드록시 퀴놀린으로의 전환을 측정함으로써 예측하였다. 최종 100  $\mu$ L 부피에서 맑은 기저부를 갖는 96-웰 블랙 플레이트(코닝(Corning))에서 검정을 실시하였다. 검정 완충액은 100 mM HEPES, pH 7.5이었다. 각각의 실험을 동일한 실험으로 3회 실시하였다.

[0590] 요약하면, 고정량의 MAO를 다양한 농도의 억제제(예컨대, 억제제 강도에 따라 0 내지 50  $\mu$ M의 부재 및/또는 존재 하에서 반응 완충액에서 15분 동안 얼음 위에서 항온처리하였다. 트래닐시프로민(Tranlycypromine)(바이오톨 인터내셔널)을 억제제를 위한 대조군으로서 사용하였다.

[0591] 효소(들)를 억제제와 상호작용시킨 후, 60 내지 90  $\mu$ M의 키누라민을 각 MAO-B 및 MAO-A 검정을 위한 반응에 첨가하고, 반응을 암실에서 37°C에서 1시간 동안 방치하였다. 50  $\mu$ M(v/v)의 NaOH 2N을 첨가함으로써 기질의 산화적 디아민화를 중단시켰다. 키누라민의 4-하이드록시 퀴놀린으로의 전환은 마이크로플레이트 판독기를 사용하는 형광법(320 nm에서 여기, 360 nm에서 방출)에 의해 모니터링하였다(Infinite 200, Tecan). 억제제의 부재 및/또는 존재 하에서 생성된 형광의 수준을 측정하는 데 임의의 단위(Arbitrary unit)를 사용하였다.

[0592] 최대 디아민화 활성을 억제제의 부재 하에서 키누라민으로부터 형성된 4-하이드록시 퀴놀린의 양을 측정함으로써 획득하고, MAO 효소의 부재 하에서 배경 형광에 대해 수정하였다. 각 억제제의  $K_i$ 를  $V_{max}/2$ 에서 측정하였다.

## 표 1

[0593] MAO-A, MAO-B 및 LSD1 억제 연구로부터의 데이터의 요약

시료 번호	MAO-A ( $K_i$ )	MAO-B ( $K_i$ )	LSD1 ( $K_i$ )
1	II	II, III	III
2	II	II	III
3	II	II	II, III
4	II	II	III
5	II	II	III
6	II	II	III
7	I	I	III
8	II	II	III
9	II	II	III
10	II	II	IV
11	II	II	IV
12	II	II	III
13	II	II	III
14	II	II	III
15	II	III	III
16	II	II	III
18	II	II	III, IV
20	II	II	III

- [0594] 표 1에서 기록된 Ki 수치에 대한 범위는 다음과 같다: MAO-A - I = 40 mM 초과, II = 1 mM 내지 40 mM; MAO-B - I = 40 mM 초과, II = 1 mM 내지 40 mM, 및 III = 0.1 mM 내지 1 mM; LSD1 - I = 40 mM 초과, II = 1 mM 내지 40 mM, III = 0.1 mM 내지 1 mM, IV = 0.001 mM 내지 0.1 mM. 만일 두 범위가 기록된다면, 이것은 예를 들어, II, III가 약 1  $\mu$ M를 나타내는 것과 같이, 상기 값들이 겹치는 경계선에 가까이 있다는 것을 나타낸다.
- [0595] 대부분의 실시예 화합물은, MAO-A 및 MAO-B에 대한 Ki(IC50) 수치가 1  $\mu$ M 초과인 반면, LSD1 Ki 수치가 나노몰 및 낮은 나노몰 범위인 것으로 밝혀졌다. 트랜스-2-페닐사이클로프로필아민(트래닐시프로민)은 본원에 기재된 이들 검정에서 약 2  $\mu$ M의 MAO-A에 대한 Ki 및 MAO-B에 대한 약 0.6  $\mu$ M의 Ki를 갖고, LSD1에 대해 15 내지 35  $\mu$ M을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0596] 따라서, 본 발명은 LSD1에 대해 선택적인 억제제를 제공한다. LSD1 선택적 억제제는 MAO-A 및/또는 MAO-B에 대한 Ki 수치보다 적어도 2배 낮은 LSD1에 대한 Ki 수치를 갖는다.
- [0597] 따라서, 본 발명의 화합물들은 예상외의 강력한 LSD1 억제제들이며, 예상외로 MAO-A 및 MAO-B에 비해 LSD1에 대해 선택적이다. LSD1 및 MAO-B를 모두 MAO-A 보다 크게 억제하는 본 발명의 화합물들이 있으며, 따라서 이들은 LSD1 및 MAOB의 이중 억제제이다.
- [0598] 본 발명의 일부 화합물들은 MAO-B 활성을 가지며, 이것은 파킨슨씨 병, 알츠하이머병 및 헌팅턴 병과 같은 신경 퇴행성 질환, 및 우울증과 같은 MAO-B 억제에 의해 치료되는 질병을 치료 또는 예방하기 위해 유용할 것이다.
- [0599] 실시예 24: 암 세포주 연구
- [0600] 인간 결장 암 세포주 HCT116을 미국미생물보존센터(American Type Culture Collection)(ATCC; CCL-247)로부터 취득하였다. HCT116 세포주를 10% 태아 소 혈청이 보충된 DMEM GlutaMAX(인비트로젠) 중에 보관하였다.
- [0601] 세포를 5% CO<sub>2</sub>에서 37°C에서 가슴 항온처리기에서 성장시켰다.
- [0602] 알라마블루(AlamarBlue) 검정
- [0603] 세포를 약물 첨가 24시간 전 100  $\mu$ l 배지 중에 6000 세포/웰의 밀도에서 96-웰 플레이트에 도말하였다. 그 다음, 이들을 100 nM 내지 0.45 nM의 농도로 첨가하였다(각 농도 3회). 이와 같이 실시하기 위하여, 2배 스크리닝 농도에서 약물-희석 플레이트를 준비하였다. 72시간 후, 알라마블루(바이오소스(Biosource), 인비트로젠) 생존 검정을 제조업자의 프로토콜에 따라 실시하였다. 요약하면, 배지 중에 희석된 알라마블루를 세포에 첨가하여 5% 용액을 가졌다. 세포를 37°C에서 3시간 및 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 약물을 사용하지 않은 세포, 및 약물을 사용하지 않았지만 트리톤(triton) X-100으로 용해된 세포를 대조군으로서 사용하였다. 530 nm 여기 및 590 nm 방출에서 형광을 모니터링하였다. 인피니트 F200 마이크로플레이트 판독기(Infinite F200 Microplate Reader)(테칸기 리미티드(Tecan Group, Ltd.))를 사용하여 결과를 정량화하였다. 오리진(Origin) 7.0 컴퓨터 프로그램을 사용하여, EC50를 세포 성장이 50%까지 억제시키는 데 요구되는 약물의 투여량으로서 계산하였다.
- [0604] 시료 번호 1의 화합물에 대해 얻어진 EC50 값 ( $\mu$ M)은 약 37.7  $\mu$ M이며, 시료 번호 2의 화합물은 약 50  $\mu$ M, 시료 번호 3의 화합물은 약 37  $\mu$ M, 시료 번호 9의 화합물은 약 35.1  $\mu$ M, 시료 번호 11의 화합물은 약 22.3  $\mu$ M, 시료 번호 12의 화합물은 약 63.8  $\mu$ M, 및 시료 번호 15의 화합물은 약 13.3  $\mu$ M이었다.

- [0605] 이론에 구속됨 없이, 본 발명자들은 (A') 방향족 기, 예컨대 아릴알킬, 아릴 및 아릴알콕시를 갖는 화학식 1의 화합물이 탁월한 세포 침투 및 활성을 갖는다고 믿는다. 이들 유형의 기는 화학식 1의 화합물의 사이클로프로필 고리에 대해 메타(meta) 또는 파라(para)일 수 있으며, 바람직하게는 파라이다. 또한, 실시예 1, 2, 3, 4 & 5 및 다른 유사한 예에서와 같은, 페닐사이클로프로필아민 코어의 아민기에 직접적으로 부착되는 카르보사이클릭 기를 가지는 화합물들은 강력하고 선택적인 LSD1 억제제들이다. 또한, 카르보사이클로 치환되는 알킬기가 있는, 아민을 치환시키는 페닐사이클로프로필아민 유도체 및 사이클로알킬이 예상외로 좋은 LSD1의 억제제인 것을 우연치않게 발견했다. 또한, 본 발명의 화합물들은 암세포주에서의 세포 생존 분석(cell viability assays)에서 좋은 활성을 가진다.
- [0606] LSD1의 종래 보고들에서는 이것이 세포 증식 및 성장에 관여하는 것으로 밝혀졌다. 일부 연구에서는 암에 대한 치료 표적으로 LSD1이 연루되었음이 시사되었다. 후양(Huang) 등의 문헌 [(2007) *PNAS* 104:8023-8028]에서는 LSD1의 폴리아민 억제제가 암 세포, 특히 결장 암에서 이상하게 침묵하고 있는 유전자들의 재발현을 다소곳이 유발시키는 것으로 밝혀졌다(문헌 [Huang *et al.* *Clin Cancer Res.*(2009) Dec 1;15(23):7217-28. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19934284]). 스쿠만(Scoumanne) 등은 문헌 [(2007) *J Biol Chem.* May 25;282(21):15471-5]에서 LSD1이 LSD1의 결핍이 G2/M에서 부분적인 세포 사이클 정지를 초래하며 세포를 DNA 손상에 의해 유도된 성장 억제에 대해 민감화시킨다고 밝혀냈다. 칼(Kahl) 등의 문헌 [(2006) *Cancer Res.* 66(23):11341-7]에서는 LSD1 발현이 전립선 암 침습성과 연관되어 있음이 밝혀졌다. 메즈거(Metzger) 등은 siRNA 및 파르길린에 의한 LSD1 조절이 안드로젠 수용체(AR)를 조절하며, AR이 일정 역할을 담당하는 암, 예컨대 전립선암, 고환암 및 뇌암에서 치료적 잠재성을 가질 수 있음을 보고하였다. 리(Lee) 등은 문헌 [(2006) *Chem. Biol.* 13:563-567]에서 트래닐 시프로민이 일부 암 라인에서 *Egr1* 유전자 발현을 활성화시킬 수 있다고 보고하고 있다. 여러 문헌에서 *Egr-1*이 종양 억제 유전자인 다수의 증거들이 축적되고 있다(예컨대, 참고로 칼로게로(Calogero) 등의 문헌 [(2004) *Cancer Cell International* 4:1]에서는 *Egr-1*의 외인성 발현은 성장 저지를 초래하며, 결국에는 주요 암 세포주에서 세포 사멸을 초래한다고 보고하고; 루세르나(Lucerna) 등의 문헌 [(2006) *Cancer Research* 66, 6708-6713]에서는 *Egr-1*의 지속된 발현이 일부 모델에서 혈관형성억제 효과를 초래하고 종양 성장을 억제한다고 제시하고; 페라로(Ferraro) 등의 문헌 [(2005) *J Clin Oncol.* Mar 20;23(9):1921-6]에서는 재발 위험성이 더욱 높은 폐암 환자들에게서 *Egr-1*이 다운조절되며, 치료에 더 저항적일 수 있다고 보고하고 있음).
- [0607] 따라서, LSD1의 억제를 통한 *Egr-1* 발현의 증가는 일부 암에 대한 치료적 접근이다. 최근 연구들에서도 또한 뇌 암에서 LSD1이 연루되어 있음이 시사되었다(문헌 [Schulte *et al.* (2009) *Cancer Res.* Mar 1;69(5):2065-71]). 다른 연구들에서, 유방암에서 LSD1이 연루되어 있음이 시사되었다(문헌 [Lims *et al.* *Carcinogenesis.* 2009 Dec 30. [Epub ahead of print] PMID: 20042638]).
- [0608] 따라서, LSD1이 암에 대한 치료 표적임을 시사하는 여러 증거가 다수의 암에서 LSD1이 연루되어 있음을 보여주었다. 본 발명자들은 LSD1이 암과 같은 치료 표적으로서 연루되어 있음이 시사되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 LSD1 억제제의 부류를 발견하였다. 따라서, 본 발명의 페닐사이클로프로필아민 화합물은 그런 질병의 치료에 사용될 수 있다.
- [0609] 또한, 최근 연구는 바이러스 감염 및 재활성에 LSD1이 연루되었음을 보여주었다. 특히, 파네이트(panate) 및 LSD1의 siRNA 낙다운과 같은 LSD1의 약학적 억제제들이 감소된 바이러스 감염성 및 감소된 잠복 후 재활성화를 야기하는 것을 밝혔다 (Liang *et al.* (2009) *Nat. Med.* 15:1312-1317). 따라서, 본 발명의 화합물이 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 이용될 수 있음이 자명하다. 또한, 본 발명의 화합물이 바이러스의 잠복 후 재활성화를 치료 또는 예방하는데 이용될 수 있음이 자명하다.
- [0610] 종래 연구들에서는, 페닐사이클로프로필아민의 아민기 상의 치환들이 LSD1에 대한 유의적인 구조적 상동성을 갖는 아민 옥시다아제를 억제하려는 화합물의 능력을 감소시켰다고 지적하는 문헌에서 보고하였다. 예를 들면, 문헌 [Zirkle *et al.* ((1962) *J. Med. Chem.* 1265-1284)]에서는 아민기 상의 메틸 치환기가 약간 활성을 감소시키는

반면, 더 큰 알킬기 및 고리계를 갖는 기, 예컨대 아랄킬과의 치환은 MAO 활성을 실질적으로 감소시켰음을 밝혀냈다. 본 발명의 발명자들은 예기치 않게도 아릴 사이클로프로필 아민의 아민기 상의 다양한 치환이 강한 LSD1 억제제를 생성시킴을 밝혀냈다. 더욱이, 방향족 기를 갖는 페닐사이클로프로필아미노 코어의 페닐 고리 상의 파라-위치에서 치환기들을 갖는 화학식 1의 화합물은 고도의 활성 및 선택적 화합물을 생성시킨다. 본 발명의 결과에서는, 본원에 기재된 바와 같은 아릴 사이클로프로필 코어에 대한 추가의 변형들이 강한 LSD1 억제제를 생성시킬 수 있음을 제시한다. 또한, 본 발명의 헤테로아릴사이클로프로필 아민 유도체들은 ((A)가 헤테로아릴인 화학식 1 또는 (W)가 헤테로아릴인 화학식 2의 화합물) 강력한 선택적 LSD1 억제체로서 고려된다. 실시예에서는 MAO-A 및 MAO-B와 비교하여 LSD1을 선택적으로 억제하는 화합물을 제시한다. 따라서, 본 발명자들은 종양학에서 생물학적으로 관련된 표적인 LSD1에 대한 예기치 않은 포텐시 및 선택성을 갖는 새로운 부류의 아릴- 및 헤테로아릴사이클로프로필아민 함유 LSD1 억제제를 규명하였다.

[0611] 본 명세서에서 언급된 모든 공개문헌 및 특허출원은 이 발명이 속하는 분야의 당업자의 수준을 나타내는 것이다. 모든 공개문헌 및 특허출원은 본원에서 각각의 개별 공개문헌 또는 특허출원이 참고로 특별하게 개별적으로 인용되는 것으로 지적되는 것과 동일한 정도로 참고로 인용되고 있다. 상기 공개문헌 및 특허출원의 단순한 언급은 필연적으로 이들이 본 출원에 대한 종래 기술임을 허용하는 것으로 간주되는 것은 아니다.

[0612] 비록 상기 발명이 이해를 분명하게 하고자 예시 및 실시예를 통해 상세하게 기재되었지만, 첨부된 특허청구범위 내에서 변화 및 변경될 수 있음은 분명할 것이다.