



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0112775  
(43) 공개일자 2007년11월27일

(51) Int. Cl.

C07D 451/02 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)  
A61P 5/26 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7018305

(22) 출원일자 2007년08월09일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년08월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/000733

국제출원일자 2006년01월09일

(87) 국제공개번호 WO 2006/076317

국제공개일자 2006년07월20일

(30) 우선권주장

60/642,841 2005년01월10일 미국(US)

(71) 출원인

아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 캘리포니아 산디에고 소렌토 밸리 블러바드 3911

(72) 발명자

쉬리앵거 나탈리

덴마크 데카-2000 프레데릭스베르그 1.테바우. 팔스테르스베이 2

티게센 미켈 보아스

덴마크 데카-2100 코펜하겐 ø 에스테. 테하. 실케보르가테 20

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

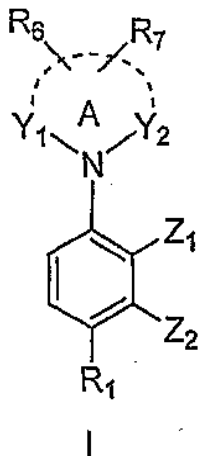
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 34 항

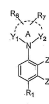
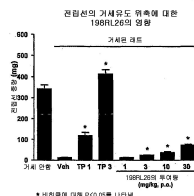
(54) 선택적인 안드로겐 수용체 조절자로서의 아미노페닐 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 구조 (I)(여기서, R<sub>1</sub>은 시아노 또는 니트로이고, 고리 A는 이- 또는 삼환성 다리걸친 헤테로시클 임)을 갖는 신규한 종류의 아미노페닐 화합물 및 이와 관련된 병태의 치료 또는 예방을 위한 안드로겐 수용체의 조절자로서 이들의 사용에 관한 것이다:



대표도 - 도1



(72) 발명자

**파우라스 얀**

덴마크 데카-2000 프레데릭스베르그 4 테.하. 팔코  
네르 알레 44

**바달라시 파브리시오**

덴마크 데카-1300 코펜하겐 카 6 보르게르가데 32

**르원스키 라스무스**

덴마크 데카-2730 할레프 웰레개르드스베이 61

**룬트 비르기테 윈터**

덴마크 데카-2880 바가스바에르드 1 레가타베이 2

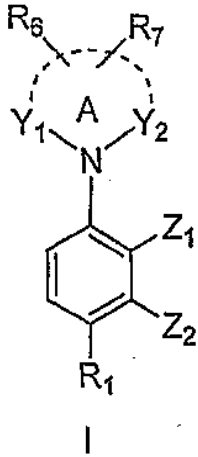
**울슨 로저**

스웨덴 에스-23044 번케플로스트란드 클라그삼스베  
겐 99아

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염:



상기 식에서,

원자  $Y_1$  및  $Y_2$ 를 포함하는 고리 A는 N, O, S,  $SO_2$ , S=O, C=O, 및 C=S로 이루어지는 군으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 임의 치환된 이환성, 또는 삼환성 비방향족 헤테로시클이며, 여기서  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 C=O 또는 C=S가 아니고;

$R_1$ 은 시아노 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$Z_1$  및  $Z_2$ 는 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 할로젠, 시아노, 히드록시, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로아릴알킬,  $-C(O)OR_4$ ,  $-C(O)NR_4R_5$ ,  $-NHC(O)R_4$ ,  $-NHSO_2R_4$ ,  $-CH=NOR_4$ ,  $-CF_3$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-COR_4$ ,  $SR_4$ ,  $-S(O)_nR_8$ , 및  $-SO_2NR_8R_9$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며,  $Z_1$  또는  $Z_2$  중 하나가 수소이면, 다른 하나는 수소가 아니고;

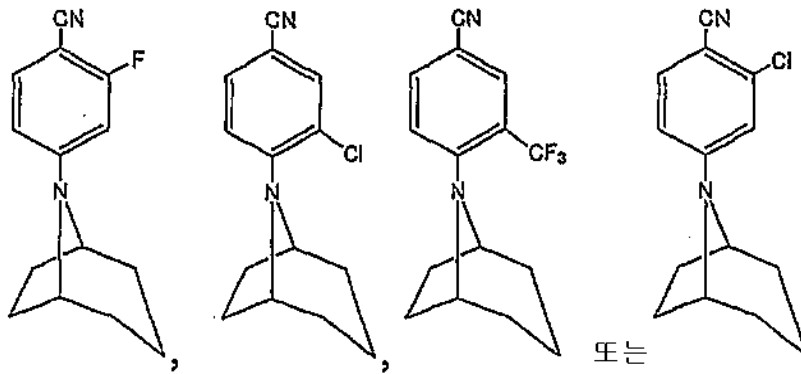
$R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 치환된 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬, 및 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

$R_6$  및  $R_7$ 은 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 치환된 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $SR_4$ ,  $C(O)R_4$ ,  $C(O)OR_4$ ,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $NHC(O)R_4$ ,  $NR_4C(O)R_5$ ,  $OC(O)R_4$ ,  $C(S)R_4$ ,  $C(S)OR_4$ ,  $C(S)NR_4R_5$ ,  $NHC(S)R_4$ ,  $OC(S)R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $SO_2NR_4R_5$ ,  $OSO_2R_4$ ,  $NHSO_2R_4$ , 및  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $SR_4$ ,  $C(O)R_4$ ,  $C(O)OR_4$ ,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $NHC(O)R_4$ ,  $NR_4C(O)R_5$ ,  $OC(O)R_4$ ,  $C(S)R_4$ ,  $C(S)OR_4$ ,  $C(S)NR_4R_5$ ,  $NHC(S)R_4$ ,  $OC(S)R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $SO_2NR_4R_5$ ,  $OSO_2R_4$ , 또는  $NHSO_2R_4$ 로 치환된 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

$R_8$  및  $R_9$ 는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 치환된 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 그리고

n은 1 내지 3의 정수이고;

단, 상기 화합물은



가 아니다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A는 이환성 헤테로시클인 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 이환성 헤테로시클은 다리걸친(bridged) 이환성 헤테로시클인 화합물.

## 청구항 4

제3항에 있어서,

$Z_1$  및  $Z_2$ 는 수소, 비치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬OH,  $-(C_1-C_4)$ 알킬(할로), 할로, 시아노,  $-OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHO$  및  $-CH=NOR_4$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

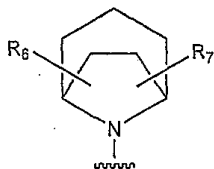
$R_6$  및  $R_7$ 은 수소, 비치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬OH,  $-(C_1-C_4)$ 알킬(할로), 할로, 시아노,  $-OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$  및  $-CF_3$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

다리걸친 이환성 헤테로시클은 하나의 질소 원자를 포함하고; 그리고,

$R_4$ 는 수소, 비치환된  $(C_1-C_4)$ 알킬, 비치환된  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬 및 비치환된 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

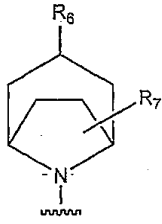
## 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 다리걸친 이환성 헤테로시클은 하기 구조를 갖는 것인 화합물.



## 청구항 6

제4항에 있어서, 상기 다리걸친 이환성 헤테로시클은 하기 구조를 갖는 것인 화합물.



#### 청구항 7

제6항에 있어서,  $R_6$ 는 히드록시인 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,  $R_7$ 는  $-(C_1-C_4)$ 알킬인 화합물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R_7$ 는  $R_6$ 가 결합된 동일한 탄소 원자에 결합되는 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,  $Z_1$ 은 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 히드록시알킬인 화합물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,  $Z_2$ 는 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 히드록시알킬인 화합물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,  $Z_1$ 은 메틸 또는 에틸이고  $Z_2$ 는 할로젠인 화합물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,  $Z_1$ 은 메틸 또는 에틸이고  $Z_2$ 는 클로로인 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,  $Z_1$ 은 메틸이고,  $Z_2$ 는 클로로인 화합물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,

엔도-8-(3-클로로-2-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;

2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-메틸벤조니트릴;

6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-메틸-3-니트로벤조산;

3-브로모-2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)벤조니트릴;

2-(트리플루오로메틸)-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조니트릴;

엔도-8-(2,3-디메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;

2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-아이오도벤조니트릴;

2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)벤조니트릴;

엔도-8-[2-(히드록시메틸)-3-메틸-4-니트로페닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;

4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-트리플루오로메틸벤조니트릴;  
 엔도-8-(2-클로로-3-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;  
 2-클로로-6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-니트로벤즈알데히드;  
 엔도-8-(3-클로로-2-히드록시메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;  
 2-클로로-6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-니트로벤즈알데히드 옥심;  
 엔도-8-(2-클로로-3-히드록시메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;  
 6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-메틸-3-니트로벤조산;  
 엔도-8-(2-히드록시메틸-3-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;  
 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴;  
 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 히드로클로라이드; 및,  
 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 메실레이트  
 로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 프로드러그 에스테르, 카르보네이트, 카바메이트, 설페이트, 포스페이트 또는 포스포르아미데이트(phosphoramidate).

#### 청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 약학적 허용 부형제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 18

성선기능저하증, 정상 미만의 테스토스테론 혈장 농도, 남성 불임, 남성 발기부전, 남성 갱년기, 여성 자궁내막증, 여성 성교통, 여성 질경련증, 여성 성적 흥분 장애, 여성 성적 극치감 장애, 남성 성욕 장애, 악액질(cachexia), HIV 소모증, 근육 소모증이 명백한 중대 질병, 근육 감소증(sarcopenia), 허약, 단신, 왜소증, 골밀도 저하, 기분 장애, 우울증, 인지기능장애, 신경퇴행성 장애, 안구건조증, 대사 장애, 심혈관 장애, 비만, 빈혈, 전립선암, 및 정신분열증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태(condition)의 치료 방법으로서, 상기 병태의 하나 이상의 증상을 나타내는 환자에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 기분 장애는 웰빙(well being) 부족, 생기 부족, 화, 과민성, 슬픔, 무기력함, 및 신경질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, 상기 신경퇴행성 장애는 알츠하이머 병, 경도 인지장애(Mild cognition impairment)(MCI), 루이스 소체 치매, 및 전두엽 일시적 치매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 21

제18항에 있어서, 상기 대사 장애는 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 22

제18항에 있어서, 상기 심혈관 장애는 고혈압, 관상동맥질환, 및 심근관류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 남성 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 남성 정자형성(spermatogenesis)의 조절 방법.

#### 청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 호르몬 대체 치료가 필요한 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 대체 치료 방법.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 호르몬 대체 치료에 대한 필요성은 외과적 또는 화학적 수단에 의한 고환절제술에 의해 유발되는 것인 방법.

#### 청구항 26

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 근력의 개선이 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 근력 개선 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 근력 개선에 대한 필요성은 근이영양증(muscular dystrophy), 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 또는 글루코코르티코이드 처리된 천식에 의해 유발되는 것인 방법.

#### 청구항 28

골 밀도 저하, 안구건조증, 대사 장애, 심혈관 장애, 비만, 및 전립선암으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 예방 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 예방 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 대사 장애는 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 30

제28항에 있어서, 상기 심혈관 장애는 고혈압, 관상 동맥 질환, 및 심근관류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 31

생존, 장애, 기능 상태, 건강 지각, 및 기회로 이루어지는 군으로부터 선택된 건강 관련 삶의 질 변수(health-related quality of life parameter)의 향상 방법으로서, 이를 필요로 하는 피험체에게 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 건강관련 삶의 질 변수의 향상 방법.

#### 청구항 32

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 전립선암 진행의 지연을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암 진행의 지연 방법.

#### 청구항 33

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물과 안드로겐 수용체를 접촉시키는 단계를 포함하는 안드로겐 수용체의 조절 방법.

#### 청구항 34

성선기능저하, 정상 미만의 테스토스테론 혈장 농도, 남성 불임, 남성 발기부전, 남성 갱년기, 여성 자궁내막증, 여성 성교통, 여성 질경련증, 여성 성적 흥분 장애, 여성 성적 극치감 장애, 남성 성욕 장애, 악액

질, HIV 소모증, 근육 소모증이 명백한 중대 질병, 근육 감소증, 허약, 단신, 왜소증, 골 밀도 저하, 기분 장애, 우울증, 인지기능장애, 신경퇴행성 장애, 안구건조증, 대사 장애, 심혈관 장애, 비만, 빈혈, 전립선암, 및 정신분열증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 치료; 또는

남성 정자형성의 조절; 또는

호르몬 대체 치료의 실시; 또는

근력의 개선; 또는

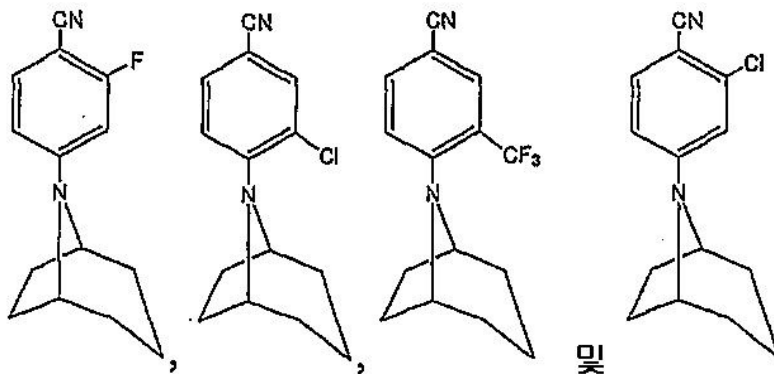
골 밀도 저하, 안구건조증, 대사 장애, 심혈관계 장애, 비만, 및 전립선암으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 예방; 또는

생존, 장애, 기능 상태, 건강 지각, 및 기회로 이루어지는 군으로부터 선택된 건강관련 삶의 질 변수의 향상; 또는

전립선암 진행의 지연; 또는

안드로겐 수용체의 조절 방법으로서,

이를 필요로 하는 환자에게



로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

## 명세서

## 기술분야

### <1> 관련 출원

<2> 본 출원은 2005년 1월 10일에 출원한 미국 가출원 번호 제60/642,841호의 권리를 주장하는 바이며, 이는 전체로 참고문헌으로 통합된다.

### <3> 분야

<4> 본 발명은 화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 신규한 화합물 및 상기 화합물을 의학적으로 사용하는 방법 및/또는 안드로겐 수용체를 조절하는 방법에 관한 것이다.

## 배경기술

<5> 후술되는 토의는 본 발명의 이해를 돕기 위한 단지 배경 지식으로 제공하는 것일 뿐; 이 부분에서 어떠한 것도 본 발명에 대한 선행 기술에 한정하고자 하는 것이 아니다.

<6> 안드로겐 수용체(AR)는 핵 호르몬 수용체(nuclear hormone receptors)의 과에 속한다. 핵 호르몬 수용체는 리간드 활성화 전사 요인들의 초과(superfamily)로 정의한다. 이 과의 구성원들은 다수의 모듈 도메인: DNA 부위에서 특이적 반응 요소들과 수용체의 상호반응을 촉진하는 징크 핑거 DNA 결합 도메인 (DBD), 상기 DBD에 인접한 리간드 결합 도메인 (LBD), 및 각각 리간드 독립성 및 리간드 의존성인 두 개의 전사 활성 도메인 AF-1 및 AF-2를 특징으로 한다. 리간드가 수용체에 결합하면, LBD 내에서 구조적 변형이 일어나는데 이는 AF-2 도메인을 더욱 근접하게 가져오고, 동반활성인자(co-activators)를 보충한다. 동반활성인자는 핵 호르몬 수용체와 대상 유



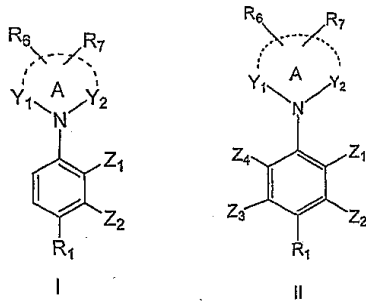
전자의 전사 조절을 확립하는 전사 기계류의 성분들과의 물리적인 상호반응을 생성한다.

- <7> 스테로이드 성 호르몬 테스토스테론 및 더 강력한 디하이드록시 테스토스테론(DHT)은 AR 내인성 리간드를 나타낸다. 수용체의 활성을 통해, 이들 "남성 호르몬"은 다수의 생리적인 과정들, 가장 현저하게 1차 및 2차 남성 특징을 조절한다.
- <8> 성선기능저하증(hypogonadism)으로도 알려진, 혈장 테스토스테론의 농도가 감소하는 임상은 광범위하게 연구되고 있다. 예를 들어, 상기 병태를 겪고 있는 아이들은 사춘기 발달(pubertal development)을 전혀 나타내지 않는다. 사춘기 지연은 심리적인 문제를 일으키고, 부차적으로 단신(short stature) 및/또는 2차 성징의 획득 지연 및 골 질량의 감소를 일으킨다. 게다가, 소정의 역학적 연구들은 혈장 테스토스테론 농도가 나이가 들면서 점차 감소한다고 확신했다. 평균적으로 60대의 남성 4명 중 1명은 임상적인 성선기능저하증을 보인다. 이 병태는 80대의 남성 중에서 훨씬 더 우세하여, 이 나이대에 있는 남성 중 50-80 %는 성선기능저하증에 대해 임상적으로 적격이다. 감소된 테스토스테론 혈장 농도는 또한 고연령의 여성에게서도 나타난다. 연령관련 성선기능저하증은 신체적인 표시(근육, 골 밀도 저하)부터 심리적인 문제(기분 장애, 인식, 감소된 성욕)까지 삶의 질에서 명백한 장애와 연관이 있다. 이 병태는 "남성 폐경기" 또는 "남성 갱년기(andropause)"라고도 부른다.
- <9> 현존하는 치료법은 테스토스테론 및 테스토스테론 유사체의 사용에 의존하고 있다. 그것들은 지연된 남성 사춘기, 남성 불임뿐만 아니라 자궁내막증에서 선택적인 치료법이다. 이런 종류의 스테로이드 호르몬의 강한 단백동화(anabolic) 효과로 인해, 그것들은 화상을 겪은 환자의 골격근 질량을 회복하는데 있어서 치료상 승인되었다. 다수의 플라시보 조절된 임상의 연구들은 고연령의 남자에게서 안드로겐 작용제(androgen agonism)에 대한 치료상 이점을 보고하고 있다. 특히, 보고들은 골 밀도, 동화작용(anabolism), 성욕, 기분 장애(생기, 월병의 부족) 및 인식과 같은 연령 관련된 성선기능저하증의 다수의 양상을 개선하는데 있어서 테스토스테론 대체 치료의 이점을 논증하는 것으로 판명되었다. 안과학적 면에서, 건조한 눈 또한 테스토스테론 또는 테스토스테론 유사체로의 치료에 순응한다. 더 최근의 연구들은 테스토스테론 농도 감소와 알츠하이머 병태의 발병률 증가의 상호관계를 중점으로 하고 있다.
- <10> 테스토스테론 및 테스토스테론 유사체의 경구 제제(preparations)가 증진된 제1통과 대사 및 간독성으로 인해 비효과적이기 때문에, 근육내 주사 형태의 장시간형(long-acting) 에스테르를 테스토스테론 대체 치료의 주성분으로 구성하였다. 하지만, 이러한 제제에 의해 유도된 혈청 테스토스테론 농도의 큰 변동은 소정의 사람에게서 기분 및 성기능의 불만족스러운 이동을 일으키며; 잦은 주사를 요구하기 때문에, 이 전달 방식은 이상적인 것과 거리가 멀다. 이에 반해, 경피성 테스토스테론 패취(patch)는 보다 유리한 약물동력학적(pharmacokinetic) 특성을 보이며, 효과적인 전달 방식으로 밝혀졌다. 그럼에도 불구하고, 테스토스테론 패취 시스템(특히 음낭 패취)은 높은 피부 자극률에 의해 방해받는다. 최근에, 테스토스테로론 겔이 승인을 받았다. 겔은 정상적인 호르몬 수치를 회복하고 성선기능저하증의 징후 및 증상들을 고치기에 충분한 양의 테스토스테론을 전달하기에 충분히 많은 양으로 피부에 매일 한번 적용한다. 하지만, 매우 효과적인 한편, 이 적용 방식은 알맞은 그리고 일정한 전달의 중요성을 제기한다.
- <11> 하지만, 스테로이드 AR 리간드는 바람직하지않은 반대의 부작용, 예컨대 전립선 비대증, 여드름, 다모증, 남성화(virilization) 및 여성화(masculinisation)에 의해 열병에 걸린다. 또한, 테스토스테론 및 이의 유사체의 안드로겐의 특성이 전립선암의 증진된 위험을 주는 것으로 생각된다. 따라서, 연구는 AR 리간드의 활성을 조절할 수 있는 비스테로이드 화합물에 있어서 시작되었으며; 그러한 화합물을 선택적인 안드로겐 수용체 조절자 또는 SARM이라 한다. 이 종류의 화합물이 현존하는 스테로이드 치료보다 일반적으로 더 나은 약물동력학 및 특이성 프로파일을 나타낼 것으로 기대된다. 특히, 비스테로이드 SARM는 안드로겐 특성을 약화시킬 것으로 기대된다. 제2 세대 SARM는 긍정적인 단백동화 특성 및 상반되는 안드로겐 성분들을 나타냄으로써 부가적인 치료상 이점을 부여할 것으로 기대된다. SARM의 다른 하나의 바람직한 특성은 그들의 현저한 생물학적이용가능성이 될 것으로 기대된다.

## 발명의 상세한 설명

### <12> 개요

- <13> 본 발명의 구체예는 화학식 (I) 또는 화학식 (II), 및 이의 프로드러그, 입체이성질체, 및 약학적 허용 염에 의해 표시되는 화합물이다:



<14>

<15>

상기 식에서:

<16>

$Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  및  $Z_4$ 는 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 히드록시, 임의 치환된 아미노알킬, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의 치환된 헤테로아릴알킬,  $C(O)OR_4$ ,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $NHC(O)R_4$ ,  $NHSO_2R_4$ ,  $OC(O)R_4$ ,  $C=NOR_4$ ,  $CF_3$ ,  $COR_4$ ,  $SR_4$ ,  $S(O)_nR_8$ , 및  $SO_2NR_8R_9$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 개별적으로 선택되며;  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  또는  $Z_4$  중 적어도 하나는 수소가 아니고;

<17>

$R_1$ 은 시아노 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

<18>

원자  $Y_1$  및  $Y_2$ 를 포함하는 고리 A는 N, O, S, S=O,  $SO_2$ , C=O, 및 C=S로 이루어지는 군으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 임의 치환된 이환성, 또는 삼환성 비방향족 헤테로시클이며, 여기서  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 C=O 또는 C=S가 아니고;

<19>

$R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 시아노, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 치환된 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬, 및 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

<20>

$R_6$  및  $R_7$ 은 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 치환된 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴,  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $SR_4$ ,  $C(O)R_4$ ,  $C(O)OR_4$ ,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $NHC(O)R_4$ ,  $NR_4C(O)R_5$ ,  $OC(O)R_4$ ,  $C(S)R_4$ ,  $C(S)OR_4$ ,  $C(S)NR_4R_5$ ,  $NHC(S)R_4$ ,  $OC(S)R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $SO_2NR_4R_5$ ,  $OSO_2R_4$ ,  $NHSO_2R_4$ , 및  $OR_4$ ,  $NR_4R_5$ ,  $SR_4$ ,  $C(O)R_4$ ,  $C(O)OR_4$ ,  $C(O)NR_4R_5$ ,  $NHC(O)R_4$ ,  $NR_4C(O)R_5$ ,  $OC(O)R_4$ ,  $C(S)R_4$ ,  $C(S)OR_4$ ,  $C(S)NR_4R_5$ ,  $NHC(S)R_4$ ,  $OC(S)R_4$ ,  $S(O)_nR_4$ ,  $SO_2NR_4R_5$ ,  $OSO_2R_4$ , 또는  $NHSO_2R_4$ 로 치환된 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

<21>

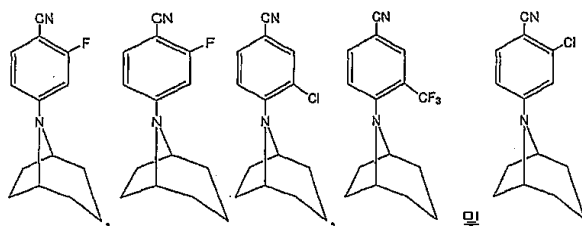
$R_8$  및  $R_9$ 는 수소, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 또는 치환된 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 그리고

<22>

$n$ 은 1 내지 3의 정수이다.

<23>

본 발명의 구체예에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은



<24>

<25>

로 이루어지는 군으로부터 선택되지 않는다.

<26> 본 발명의 구체예에서, 고리 A는 이환성 헤테로시클이다.

<27> 본 발명의 구체예에서, 상기 이환성 헤테로시클은 다리걸친 이환성 헤테로시클이다.

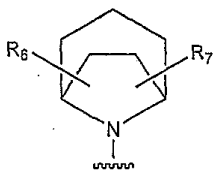
<28> 본 발명의 구체예에서:

<29>  $Z_1$  및  $Z_2$ 는 수소, 비치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬OH,  $-(C_1-C_4)$ 알킬(할로), 할로, 시아노,  $-OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHO$  및  $-CH=NOR_4$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<30>  $R_6$  및  $R_7$ 은 수소, 비치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알킬OH,  $-(C_1-C_4)$ 알킬(할로), 할로, 시아노,  $-OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$  및  $-CF_3$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

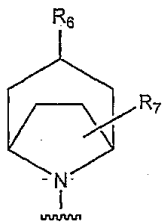
<31> 다리걸친 이환성 헤테로시클은 하나의 질소 원자를 포함하고, 여기서  $R_4$ 는 수소, 비치환된  $(C_1-C_4)$ 알킬, 비치환된  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬 및 비치환된 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

<32> 본 발명의 구체예에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:



<33>

<34> 본 발명의 구체예에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:



<35>

<36> 본 발명의 구체예에서,  $R_6$ 는 히드록시이다.

<37> 본 발명의 구체예에서,  $R_6$ 은  $-(C_1-C_4)$ 알킬이다.

<38> 본 발명의 구체예에서,  $R_6$ 은  $R_6$ 가 결합된 동일한 탄소 원자에 결합된다.

<39> 본 발명의 구체예에서, 고리 A는 트로판(tropanone) 또는 임의 치환된 트로판이다. 본 발명의 구체예에서, 고리 A는 수소, 할로젠, 히드록시, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 알킬 또는 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 아미노알킬 또는 치환된 아미노알킬,  $OC(O)R$  및  $NHC(O)R_4$ 로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의 치환된다. 본 발명의 구체예에서,  $R_6$ 은 시아노이다. 본 발명의 구체예에서, 고리 A상의  $R_6$  또는  $R_7$  중 적어도 하나는 히드록시 또는 알킬이다. 본 발명의 구체예에서,  $R_6$ 은 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 히드록시알킬이다. 본 발명의 구체예에서,  $R_7$ 은 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 히드록시알킬이다. 본 발명의 구체예에서,  $Z_1$ 은 메틸 또는 에틸이고  $Z_2$ 는 할로젠이다. 본 발명의 구체예에서,  $Z_1$ 은 메틸 또는 에틸이고  $Z_2$ 는 클로로이다. 본 발명의 구체예에서,  $Z_1$ 은 메틸이고,  $Z_2$ 는 클로로이다.

<40> 본 발명의 구체예에서, 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물은:

<41> 엔도-8-(3-클로로-2-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;

<42> 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-메틸벤조니트릴;

<43> 2-브로모-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-메틸벤조니트릴;

- <44> 6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-메틸-3-니트로벤조산;
- <45> 2-(트리플루오로메틸)-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조니트릴;
- <46> 3-브로모-2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)벤조니트릴;
- <47> 엔도-8-(2,3-디메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <48> 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-요오드벤조니트릴;
- <49> 엔도-8-[2-(히드록시메틸)-3-메틸-4-니트로페닐]-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <50> 4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-트리플루오로메틸벤조니트릴;
- <51> 엔도-8-(2-클로로-3-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <52> 2-클로로-6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-니트로벤즈알데히드;
- <53> 엔도-8-(3-클로로-2-히드록시메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <54> 2-클로로-6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-니트로벤즈알데히드 옥심;
- <55> 엔도-8-(2-클로로-3-히드록시메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <56> 엔도-8-(5-클로로-2-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <57> 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)벤조니트릴;
- <58> 6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-메틸-3-니트로벤조산;
- <59> 엔도-8-(2-히드록시메틸-3-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올;
- <60> 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴;
- <61> 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 히드로클로라이드; 및,
- <62> 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 메실레이트
- <63> 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <64> 본 발명의 구체예는 화합물의 프로드러그 에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 셀페이트, 포스페이트 또는 포스포아미데이트(phosphoamidate), 또는 화학식(I) 또는 화학식(II)이다.
- <65> 본 발명에 기재된 구체예는 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물 및 약학적 허용 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- <66> 본 발명에 기재된 구체예는 성선기능저하증, 정상 미만의 테스토스테론 혈장 농도, 남성 불임, 남성 발기부전, 남성 갱년기, 여성 자궁내막증, 여성 성교통, 여성 질경련증, 여성 성적 흥분 장애, 여성 성적 극치감 장애, 남성 성욕 장애, 악액질(cachexia), HIV 소모증, 근육 소모증이 명백한 중대 질병, 근육 감소증, 허약, 단신, 왜소증, 골 밀도 저하, 기분 장애, 우울증, 인지기능장애, 신경퇴행성 장애, 안구건조증, 대사 장애, 심혈관 장애, 비만, 빈혈, 전립선암, 및 정신분열증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 치료 방법으로서, 상기 병태 중 하나 이상의 증상을 나타내는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체, 또는 약학적 수용 염의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- <67> 본 발명의 구체예에서, 상기 기분 장애는 웰빙(well being) 부족, 생기 부족, 화, 과민성, 슬픔, 무기력함, 및 신경질로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 구체예에서, 상기 신경퇴행성 장애는 알츠하이머 병, 경도 인지장애(MCI), 루이스 소체 치매, 및 전두엽 일시적 치매로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 구체예에서, 상기 대사 장애는 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 구체예에서, 상기 심혈관 장애는 고혈압, 관상동맥질환, 및 심근관류로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <68> 본 발명의 구체예는 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염을 남성 피험체(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 남성 정자형성(spermatogenesis)의 조절 방법이다.

- <69> 본 발명에 기재된 구체예는 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염을 호르몬 대체 치료가 필요한 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 호르몬 대체 치료의 방법이다.
- <70> 본 발명의 구체예에서, 호르몬 대체 치료에 대한 필요성(need)은 외과적 또는 화학적 수단에 의해 야기된다.
- <71> 본 발명에 기재된 구체예는 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염을 근력의 개선이 필요한 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 근력 개선의 방법을 포함한다.
- <72> 본 발명의 구체예에서, 근력 개선에 대한 필요성은 근이영양증(muscular dystrophy), 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 또는 글루코코르티코이드 처리된 천식에 의해 야기된다.
- <73> 본 발명에 기재된 구체예는 골 밀도 저하, 안구건조증, 대사 장애, 심혈관 장애, 비만, 및 전립선암으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 예방 방법으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- <74> 본 발명의 구체예에서, 상기 대사 장애는 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 하나의 구체예에서, 상기 심혈관 장애는 고혈압, 관상 동맥 질환, 및 심근관류로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <75> 본 발명에 기재된 구체예는 생존, 장애, 기능 상태, 건강 지각, 및 기회로 이루어지는 군으로부터 선택된 건강 관련 삶의 질 변수(health-related quality of life parameter)의 향상 방법으로서, 피험체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- <76> 본 발명에 기재된 구체예는 전립선암의 진행을 지연시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- <77> 본 발명에 기재된 구체예는 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드러그, 입체이성질체 또는 약학적 허용 염과 수용체를 접촉시키는 단계를 포함하는 안드로겐 수용체의 조절 방법을 포함한다.
- <78> 발명의 상세한 설명
- <79> 토의
- <80> 상술한 바와 같이, 본 발명의 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 프로드러그, 대사물질, 입체이성질체 및 약학적 허용 염을 제공한다.
- <81> "프로드러그"는 생체 내에서 모약물(parent drug)로 전화되는 제제를 가리킨다. 어떠한 상황에서, 프로드러그는 그것들이 모약물보다 투여하기 더 쉽기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어, 그것들은 경구 투여에 의해 생체이용 가능한 반면, 모약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모약물에 비해 약학 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 적합한 프로드러그 유도체들의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예컨대 프로드러그의 디자인(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)에 기재되어 있고, 그 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합된다. 본 발명에서 사용하기 위한 프로드러그의 예로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 둘 다 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합된 문헌[Mahfous, N.H. et al., J. Pharm. Pharmacol., 53, 841-848 (2001) 및 Bundgaard, H. et al., J Med. Chem., 32, 2503-2507 (1989)]에 기재된 절차에 의해 알코올의 용해도를 증진시키는 것들이 있다.
- <82> 용어 "프로드러그 에스테르"는 생리적인 조건하에서 가수분해되는 임의의 몇몇 에스테르 형성 작용기들의 첨가에 의해 형성되는, 본 발명에 기재된 화합물의 유도체들을 가리킨다. 프로드러그 에스테르 작용기의 예로는 피보일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸뿐 아니라 (5-R-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸기를 포함하는 공지된 다른 그러한 작용기들이 있다. 프로드러그 에스테르 작용기의 다른 예들은, 예를 들어 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)]에서 찾을 수 있다(카르복실기를 함유하는 화합물용 프로드러그로서 유용한 예들을 제공함). 상기 언급한 참고문헌의 각각은 전체가 본 발명에 참고문헌으로서 통합된다.
- <83> 본 발명의 화합물의 대사물질은 생물학적 환경으로 화합물을 도입할 때 생성되는 활성 종들을 포함한다.
- <84> 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물은 그것들이 라세미 화합물(racemate) 또는 거울상이성질체로서 존재할 수



있는 하나 이상의 키랄 중심을 갖는다. 모든 그러한 이성질체 및 이의 혼합물이 본 발명의 범주에 포함된다는 것을 주목해야한다. 또한, 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물에 대한 결정성 형태들 중 약간은 다형체로서 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 중 약간은 물(즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와 용매화합물(solvates)을 형성할 수 있다. 그러한 용매화합물들은 본 발명의 하나의 구체예에 포함된다.

- <85> 용어 "약학적 허용 염"은 그것을 투여하는 유기체(organism)에 대해 현저한 과민증(irritation)을 유발하지 않고, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐기하지 않는 화합물의 염을 가리킨다. 약간의 구체예에서, 염은 화합물의 산 첨가 염이다. 약학적 염은 할로겐수소산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산과 화합물을 반응시켜 얻을 수 있다. 약학적 염은 또한 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 술폰산과 같은 유기산, 예컨대 아세트산, 숙신산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 또는 나프탈렌술폰산과 화합물을 반응시켜 얻을 수도 있다. 약학적 염은 또한 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄 염, 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘염 또는 마그네슘염과 같은 알칼리 토금속 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬아민, 시클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 가진 염을 형성함으로써 얻을 수 있다.
- <86> 약학적 제형(formulations)의 제조는 그것의 염 형태로 활성 성분과 약학적 부형제의 친밀한 혼합을 포함하며, 그 후 비염기성, 즉 산성 또는 중성의 부형제인 약학적 부형제를 사용하는 것이 바람직하다.
- <87> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로, 다른 화합물과 배합하여, 또는 본 발명에 기재된 치료 영역에서 하나 이상의 다른 제제들과 배합하여 사용할 수 있다.
- <88> 용어 "할로겐 원자"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 가리키는 것으로, 현재 불소와 염소가 바람직하다.
- <89> 용어 "에스테르"는 화학식  $-(R)_n-COOR'$ 을 가진 화학적 모이어티(moiety)를 가리키는 것으로, 여기서 R 및 R'은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로아릴시클릭(고리 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 또는 1이다.
- <90> "아미드"는 화학식  $-(R)_n-C(O)NHR'$  또는  $-(R)_n-NHC(O)R'$ 을 가진 화학적 모이어티를 가리키는 것으로, 여기서 R 및 R'은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로아릴시클릭(고리 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 또는 1이다. 아미드는 본 발명의 화합물에 부착된 아미노산 또는 펩티드 분자로서 프로드러그를 형성할 수 있다.
- <91> 본 발명의 화합물 상에 있는 임의의 아민, 히드록시, 또는 카르복실 측쇄(side chain)는 에스테르화(esterified) 또는 아미드화(amidified)될 수 있다. 이 말단(end)을 달성하는데 사용되는 절차 및 특정 작용기는 당업계에 공지된 것이며, 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]과 같은 참고문헌 자료들에서 용이하게 알 수 있고, 이는 전체가 본 발명에 통합된다.
- <92> 용어 "방향족"은 공준게이션 파이(conjugated pi) 전자 시스템을 갖는 하나 이상의 고리를 갖는 방향족 작용기를 가리키는 것으로, 카르보시클릭 아릴(예를 들어, 페닐) 및 헤테로시클릭 아릴기(예를 들어, 피리딘)를 포함한다. 상기 용어는 단환 또는 접합고리 다환(즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 작용기를 포함한다. 용어 "카르보시클릭"은 하나 이상의 공유적으로 닫힌 고리 구조를 함유하고, 상기 고리의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 화합물을 가리키는 것이다. 따라서, 용어 카르보시클릭은 고리 골격이 탄소와 다른 하나 이상의 원자를 함유하는 헤테로시클릭 고리와 구별된다. 용어 "헤테로방향족"은 하나 이상의 헤테로시클릭 고리를 함유하는 방향족 작용기를 가리킨다.
- <93> 본 발명에서 사용된 용어 "알킬"은 임의의 비분지화 또는 분지화, 치환형 또는 비치환형, 포화 탄화수소를 의미한다. 알킬 모이어티는 분지화, 직쇄 또는 환일 수 있다. 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 발명에 나타낼 때마다, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위에 있는 각각의 정수를 가리킨다; 예를 들어, "1 내지 20개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 최대 20개의 탄소 원자들로 이루어질 수 있음을 의미하며, 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생을 또한 포함한다). 알킬기는 또한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 더 저급의 알킬일 수 있다. 알킬기는 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬" 또는 유사한 지정어(designations)로서 지

정될 수 있다. 단지 실시예에 의하여, " $C_1$ - $C_4$  알킬"은 알킬 사슬에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있는 것을 가리키는 것으로, 즉 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 이차부틸, 및 t-부틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

<94> 알킬기는 치환형 또는 비치환형일 수 있다. 치환될 때, 치환기는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 헤테로알리시클릴, 히드록시, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴옥시, 아실, 티올, 치환된 또는 비치환된 티오알콕시, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로, 카르보닐, 티오카르보닐, 아실알킬, 아실아미노, 아실옥시, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 케토, 티오케토, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 실릴, 트리할로메탄술포닐, 및 단일- 및 이중치환된 아미노기를 포함하는 치환된 또는 비치환된 아미노, 및 이의 보호된 유도체, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴로부터 개별적 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 작용기이다. 전형적인 알킬기로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 삼차 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 있다. 치환기가 "임의 치환된"으로 기재될 때마다, 치환기는 상기 치환기들을 하나로 치환될 수 있다.

<95> 본 발명의 내용에서, 용어 "시클로알킬"은 오직 탄소 원자만을 포함하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 및 8원 이상의 원 고리를 포함하는 것이다. 하지만, 시클로알킬은 방향족 파이 전자 시스템이 일어나지 않는, 그러한 방식으로 위치된 하나 이상의 불포화 결합을 임의로 함유할 수 있다. "시클로알킬"의 소정의 예로는 카르보시클 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥텐, 시클로헥사디엔, 시클로헥산, 시클로헥센, 1,3-시클로헥사디엔, 1,4-시클로헥사디엔, 시클로헵탄, 또는 시클로헵텐이 있다.

<96> "알케닐" 모이어티는 둘 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합으로 이루어지는 작용기를 가리킨다. 알케닐은 고도불포화된(polysaturated) 탄화수소를 포함하는 비분지화 또는 분지화, 치환형 또는 비치환형, 불포화 탄화수소일 수 있다. 약간의 구체예에서, 알케닐은  $C_1$ - $C_6$  비분지화, 단일 불포화 또는 이중 불포화, 불포화 탄화수소이다. 용어 "시클로알케닐"은 임의의 비방향족 탄화수소 고리를 가리키는데, 바람직하게는 고리를 포함하는 5 내지 12개의 원자를 갖는다.

<97> "알킨" 모이어티는 둘 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합으로 이루어지는 작용기를 가리킨다.

<98> 단독으로 표시되고 수 지정이 없는 치환기 "R"은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리시클릴(고리 탄소를 통해 결합됨)로 이루어지는 군으로부터 선택된 치환기를 가리킨다.

<99> 용어 "알콕시"는 임의의 비분지화 또는 분지화, 치환형 또는 비치환형, 또는 포화 또는 불포화 에테르를 가리키는 것으로,  $C_1$ - $C_6$  비분지화, 포화, 비치환된 에테르가 바람직하고, 메톡시가 바람직하고, 그리고 또한 디메틸, 디에틸, 메틸-이소부틸, 및 메틸-tert-부틸 에테르가 바람직하다. 용어 "시클로알콕시"는 비방향족 탄화수소를 가리키는 것으로, 바람직하게는 고리를 포함하는 5 내지 12개의 원자를 갖는다.

<100> "O-카르복시" 작용기는  $RC(=O)O-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.

<101> "C-카르복시" 작용기는  $-C(=O)OR$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.

<102> "아세틸" 작용기는  $-C(=O)CH_3$  작용기를 가리킨다.

<103> "트리할로메탄술포닐" 작용기는  $X_3CS(=O)_2-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 X는 할로젠이다.

<104> "시아노" 작용기는  $-CN$  작용기를 가리킨다.

<105> "이소시아네이트" 작용기는  $-NCO$  작용기를 가리킨다.

<106> "티오시아네이트" 작용기는  $-CNS$  작용기를 가리킨다.

<107> "이소티오시아네이트" 작용기는  $-NCS$  작용기를 가리킨다.

- <108> "술퍼닐" 작용기는  $-S(=O)-R$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다. "S-술폰아미도" 작용기는  $-S(=O)_2NR$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <109> "N-술폰아미도" 작용기는  $RS(=O)_2NH-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <110> "트리할로메탄술폰아미도" 작용기는  $X_3CS(=O)_2NR-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 X 및 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <111> "O-카르바밀" 작용기는  $-OC(=O)-NR$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <112> "N-카르바밀" 작용기는  $ROC(=O)NH-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <113> "O-티오키르바밀" 작용기는  $-OC(=S)-NR$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <114> "N-티오키르바밀" 작용기는  $ROC(=S)NH-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <115> "C-아미도" 작용기는  $-C(=O)-NR_2$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <116> "N-아미도" 작용기는  $RC(=O)NH-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같다.
- <117> 용어 "퍼할로알킬(perhaloalkyl)"은 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 알킬기를 가리키는 것이다.
- <118> 용어 "아실알킬"은  $RC(=O)R'-$  작용기를 가리키는 것으로, 여기서 R은 본 발명에서 정의한 바와 같고, R'는 이라디칼(diradical) 알킬렌기이다. 아실알킬의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만,  $CH_3C(O)CH_2-$ ,  $CH_3C(O)CH_2CH_2-$ ,  $CH_3CH_2C(O)CH_2CH_2-$ ,  $CH_3C(=O)CH_2CH_2CH_2-$  등이 있을 수 있다.
- <119> 용어 "아미노알킬"은  $-RNR'R''$ ,  $-RNR'$ , 및  $-RNH_2$ , 여기서 R, R', 및 R''는 독립적으로 본 발명에서 R을 정의한 바와 같다.
- <120> 달리 언급하지 않는 한, 치환기가 "임의 치환된" 것으로 간주될 때, 그것은 치환기가 모르폴리노알카노에이트, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로, 카르보닐, 티오키르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오키르바밀, N-티오키르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 실릴, 트리할로메탄술폰닐, 및 단일- 및 이중치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 임의의 보호된 유도체들로부터 개별적 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 작용기로 치환될 수 있는 작용기인 것을 의미한다. 상기 치환기들의 보호 유도체들을 형성할 수 있는 보호기들은 당업계에 공지된 것으로, Greene 및 Wuts와 같은 참문헌에서 찾아볼 수 있다.
- <121> 용어 "헤테로시클릴"은 탄소 원자가 1 내지 3개의 헤테로원자와 함께 고리를 구성하는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 및 8원 이상의 원 고리를 의미하는 것이다. 하지만, 헤테로시클릴은 방향족 파이 전자 시스템이 일어나지 않는, 그러한 방식으로 위치된 하나 이상의 불포화 결합을 임의로 함유할 수 있다. 헤테로원자들은 산소, 황, 및 질소로부터 독립적으로 선택된다.
- <122> 헤테로시클릴은 상기 정의가 락탐, 락톤, 시클릭 이미드, 시클릭 티오이미드, 시클릭 카바메이트 등과 같은 옥소계 및 티오계를 포함하도록, 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 작용성을 더 함유할 수 있다.
- <123> 헤테로시클릴 고리는 둘 이상의 고리 사이에서 하나 이상의 원자를 공유하여 이환 또는 삼환 구조를 형성하는 둘 이상의 고리를 함유하는 임의로 접합 고리 시스템일 수 있다. 약간의 구체예에서, 상기 접합 고리 시스템은 헤테로시클릴의 두 개 원자 사이에서 다리결친 모이어티에 의해 형성된다.
- <124> 헤테로시클릴 고리들은 또한 상기 정의가 이환 구조를 포함하도록 아릴 고리에 임의로 접합될 수 있다. 전형적으로 그러한 접합된 헤테로시클릴 작용기들은 임의의 치환된 벤젠 고리와 하나의 결합을 공유한다. 벤조 접합된 헤테로시클릴 작용기들의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 벤즈이미다졸리딘, 테트라히드로퀴놀린, 및 메틸렌디옥시벤젠 고리 구조가 있다.
- <125> "헤테로시클릴"의 약간의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 테트라히드로티오피란, 4H-피란, 테트라히드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥신, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산(barbituric acid), 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인(hydantoin), 디히드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사히



드로-1,3,5-트리아진, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로퓨란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 1,3-옥사티오란, 및 아자비시클로[3.2.1]옥틸(트로판)과 같은 아자비시클로 시스템이 있다. 헤테로시클에 대한 결합은 헤테로원자의 위치에서 또는 헤테로시클의 탄소 원자를 통해서 일어날 수 있고, 또는 벤조 접합 유도체의 경우 벤젠오이드(benzenoid) 고리의 탄소를 통해서 일어날 수 있다.

<126> 본 발명의 내용에서 용어 "아릴"은 카르보시클릭 방향족 고리 또는 고리 시스템을 의미하는 것이다. 더욱이, 용어 "아릴"은 둘 이상의 아릴 고리, 또는 하나 이상의 아릴과 하나 이상의  $C_{3-8}$ -시클로알킬이 하나 이상의 화학 결합을 공유하는 접합 고리 시스템을 포함한다. "아릴" 고리의 약간의 예로서, 임의 치환된 페닐, 나프탈레닐, 페나트레닐, 안트라세닐, 테트라리닐, 플루오레닐, 인데닐, 및 인다닐이 있다. 용어 "아릴"은 예를 들어, 고리 형성 탄소 원자 중 하나를 통해 연결된 벤젠오이드 작용기를 포함하고, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 할로, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 알킬아미도, 아실,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬,  $C_{1-6}$  아미노알킬,  $C_{1-6}$  알킬아미노, 알킬술페닐, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 설펜모일, 또는 트리플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 임의로 수용하는(carry) 방향족에 관한 것이다. 아릴기는 파라 및/또는 메타 위치에서 치환될 수 있다. 다른 구체예에서, 아릴기는 오르쏘 위치에서 치환될 수 있다. 아릴기의 대표적인 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 3-할로페닐, 4-할로페닐, 3-히드록시페닐, 4-히드록시페닐, 3-아미노페닐, 4-아미노페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 디메틸페닐, 나프틸, 히드록시나프틸, 히드록시메틸페닐, 트리플루오로메틸페닐, 알콕시페닐, 4-모르폴린-4-일페닐, 4-피롤리딘-1-일페닐, 4-피라졸일페닐, 4-트리아졸일페닐, 및 4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐이 있다.

<127> 본 발명의 내용에서, 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리에서 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 황, 및 산소를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자로 치환되는 헤테로시클릭 방향족 작용기를 의미하는 것이다.

<128> 또한, 본 발명의 내용에서, 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 아릴 고리와 하나 이상의 헤테로아릴 고리, 둘 이상의 헤테로아릴 고리, 하나 이상의 헤테로아릴 고리와 하나 이상의 헤테로시클릴 고리, 또는 하나 이상의 헤테로아릴 고리와 하나 이상의 시클로알킬 고리가 하나 이상의 화학 결합을 공유하는 접합 고리 시스템을 포함한다.

<129> 용어 "헤테로아릴"은 1개의 산소 또는 황 원자 또는 4개 이하의 질소 원자, 또는 1개의 산소 또는 황 원자와 2개 이하의 질소 원자의 조합, 및 예를 들어 고리 형성 탄소 원자 중 하나를 통해 연결된 벤조 접합 유도체 및 피리도 접합 유도체뿐 아니라 그들의 치환기를 더 함유하는 방향족  $C_{3-8}$  시클릭 작용기에 관한 것으로 이해된다. 헤테로아릴 작용기는 할로, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 알킬아미도, 아실,  $C_{1-6}$ -알콕시,  $C_{1-6}$ -알킬,  $C_{1-6}$ -히드록시알킬,  $C_{1-6}$ -아미노알킬,  $C_{1-6}$ -알킬아미노, 알킬술페닐, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 설펜모일, 또는 트리플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 수용할 수 있다. 소정의 구체예에서, 헤테로아릴 작용기는 0, 1, 또는 2개의 치환기를 수용하는 5원 및 6원 방향족 헤테로시클릭 시스템으로서, 치환기는 상기 목록으로부터 선택된 동일하거나 서로 다른 것일 수 있다. 헤테로아릴의 대표적인 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 퓨란, 벤조퓨란, 티오펜, 벤조티오펜, 피롤, 피리딘, 인돌, 옥사졸, 벤조옥사졸, 이속사졸, 벤즈이속사졸, 티아졸, 벤조티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 피라졸, 인다졸, 테트라졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리다진, 피리미딘, 퓨린 및 피라진, 퓨라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 프테리딘, 페녹사졸, 옥사디아졸, 벤조피라졸, 퀴놀리진, 시놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 및 퀴놀살린의 비치환된 유도체 및 단일치환된 유도체 또는 이중치환된 유도체가 있다. 약간의 구체예에서, 상기 치환기는 할로, 히드록시, 시아노, 0- $C_{1-6}$ -알킬,  $C_{1-6}$ -알킬, 히드록시- $C_{1-6}$ -알킬, 및 아미노- $C_{1-6}$ -알킬이다.

<130> 본 발명에서 사용한 용어 "정제된", "실질적으로 정제된", 및 "분리된"은 본 발명의 화합물이 주어진 샘플의 중량에 의해 적어도 0.5 질량%, 1 질량%, 5 질량%, 10 질량%, 또는 20 질량%, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 50 질량% 또는 75 질량%를 포함하도록, 본 발명의 화합물이 그들의 본래 상태와 정상적으로 연관된 다른, 비유사 화합물이 없는 것을 가리킨다.

<131> **합성**

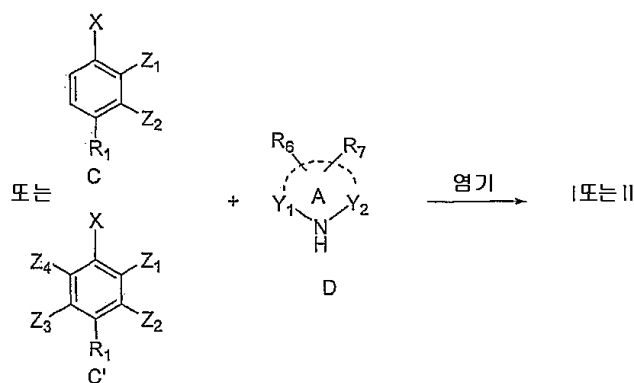
<132> 본 발명의 화합물은 하기 기술된 방법, 또는 이러한 방법들의 변형에 의해 합성할 수 있다. 방법론을 변경하는

방식은 다른 것들 중에서 온도, 용매, 반응물 등을 포함하며, 이는 당업자들에게 명백할 것이다. 일반적으로, 화합물의 임의의 제조과정 동안, 관련된 임의의 분자들 상의 민감하거나 반응성 있는 작용기들을 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 이것은 전체가 본 발명에 참고문헌으로 통합된 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); 및 Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기재된 것들과 같은 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 공지된 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다. 적용할 수 있는 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변형은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 전체가 본 발명에 참고문헌으로 통합된 문헌[R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, 또는 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995]에 기재된 것들을 포함한다.

<133>

화학식(I) 및 화학식(II)의 화합물은 C 및 C' (반응식 1)과 같은 할로 치환된 방향족 고리를 출발물질로 하여 적당한 아민 D와 함께 할로겐의 염기 촉매된 방향족 친핵성 치환에 의해 화학식 I의 화합물을 얻음으로써 제조할 수 있고, 여기서, R<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>는 화학식 (I) 및 (II)에 대해 상기와 같이 정의되거나, 또는 이의 적합한 전구체이고, X는 할라이드를 나타낸다. 상기 공정은 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔, 아세트 니트릴, 벤젠, 디옥산, DMSO, THF 또는 DMF와 같은 비양성자성(aprotic) 용매에서 피리딘, DBU와 같은 적합한 염기와 함께 과량의 2차 아민(또한 염기로서 작용할 수 있음)을 사용하여 수행할 수 있다. 상기 반응은 +20℃ 및 +150℃ 사이의 온도에서 일어날 수 있다. 대안으로, 반응은 300℃ 이하의 온도에서 마이크로파 방사 하에 수행할 수 있다.

### 반응식 1



<134>

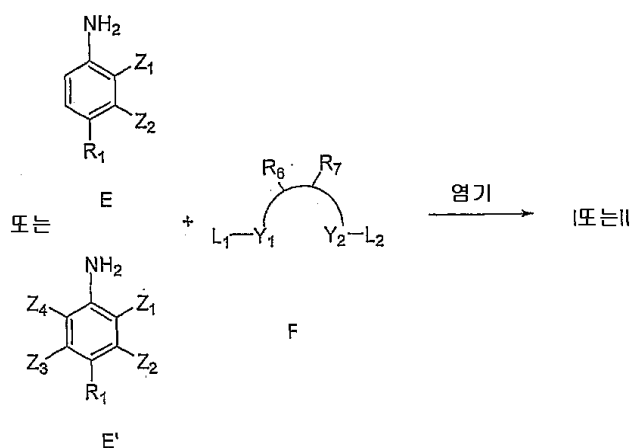
<135>

대안으로, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 화합물은 적절히 치환된 할로 아릴 또는 슈도할로 아릴(예를 들어, Br-, I-, Cl-, 트리플레이트-, 노나플레이트-, 토실레이트 치환된 아릴 유도체) 상에 금속 촉매화(예를 들어, 팔라듐 또는 니켈) 친핵성 치환(Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2046-2067; Yang & Buchwald, J Organometallic Chem., 1999, 576, 125-146; Hartwig in Modern Amination Methods; Ricci, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000) 또는 구리 촉매화(Buchwald et al, Org. Lett., 2002, 4, 581- 584; Kwong & Buchwald, Org. Lett., 2003, 5, 793-796)를 통해 아민 D를 도입함으로써 제조할 수 있다. 금속 촉매된 아미노화 반응은 또한 마이크로파 방사 하에서 수행할 수 있다(T. Wang et al., Org. Lett., 2003, 5, 897-900); 이들 모두는 전체가 본 발명에 참고문헌으로서 통합된다.

<136>

대안으로, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 화합물은 반응식 2에 나타난 바와 같이 적당한 이작용성 알킬화제를 사용하여 적절히 치환된 아닐린계 유도체로부터 제조할 수 있으며, 여기서 R<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>는 화학식 (I) 및 화학식 (II)에 대해 상기와 같이 정의되거나 이의 적합한 전구체이고, L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>는 적합한 이탈기(leaving group)이다. 이탈기 L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub>의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 할로겐 원자, 예컨대 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 술포네이트, 예컨대 토실레이트 또는 메실레이트, 또는 반응을 선호하는 다른 이탈기가 있다. 반응은 비활성 용매, 예컨대 아세트니트릴 내 디이소프로필에틸아민, 또는 N,N-디메틸포름아미드 내 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>에서 염기조건하에 반응물을 교반하면서 용이하게 수행할 수 있다. 상기 반응은 일반적으로 실온 내지 120℃의 온도에서 전형적으로 수행할 수 있다.

반응식 2



<137>

<138>

적당한 출발 물질은 구입하거나 문헌에 기재된 방법론에 따라 제조할 수 있다. 치환기 R<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> 및 임의의 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 문헌에서 알려진 절차들을 따라 화합물 제조 중 임의의 적당한 단계에서 각각 개별적으로 도입할 수 있다.

<139>

R<sub>1</sub>이 니트로인 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 화합물은 HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 사용하는 문헌에 잘 기재된 고전적인 질화 방법, 또는 당업자들에게 공지된 다른 방법에 의해 제조할 수 있다.

<140>

화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 화합물 (여기서, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> 또는 Z<sub>4</sub>는 할로젠임)은 Br<sub>2</sub>를 사용하는 문헌에 기재된 고전적인 할로젠화 방법 또는 당업자들에게 공지된 다른 방법에 의해 제조할 수 있다. 대안으로, 적당히 치환된 아닐린계 전구체는 아세트산 또는 트리플루오로아세트산에서 질산나트륨을 사용한 샌드마이어 방법론 (Sandmeyer methodology)에 따라 디아조화를 통해 할로 유도체로 전환되고, 그 후 예를 들어 헥사플루오로인산과 반응시키고 생성된 염을 분해하여 플루오로 유도체를 얻었다 (W. Adcock et al., J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 386-390, 전체가 본 발명에 참고문헌으로 통합됨).

<141>

화학식(I) 또는 화학식 (II) (여기서, R<sub>1</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> 또는 Z<sub>4</sub>는 시아노, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, 또는 COOR<sub>4</sub>임)에 따른 화합물은 아릴 브롬화물 및 염화물의 Ni 조절 시안화(Arvela & Leadbeater, J Org. Chem., 2003, 68, 9122-9125)뿐 아니라 상응하는 요오드화물, 브롬화물(Alterman & Hallberg, J. Org. Chem., 2000, 65, 7984-7989) 및 염화물(Sundermeier et al, Angew. Chem. Int. ed, 2003, 42, 1661- 1664)로부터 Pd 촉매 시안화에 의해 얻을 수 있다; 모든 이러한 참고문헌은 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합된다. 니트릴은 또한 시안화 구리와 할로 유도체 또는 샌드마이어 디아조 중간체의 반응에 의해 얻을 수 있다. 따라서, 얻은 아릴 니트릴은 마이크로 유도 고리화점가반응 화학에 의해 상응하는 테트라졸로 전환되거나(Alterman & Hallberg, J Org. Chem., 2000, 65, 7984-7989, 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합됨) 또는 상응하는 카르복실산으로 가수분해될 수 있다. 또한, 카르복실산 잔기(residues)를 갖는 화합물은 Pd 촉매 히드록시카르보닐화 화학(hydroxycarbonylation chemistry)에 의해 상응하는 아릴 요오드화물, 브롬화물 및 트리플레이트로부터 접근할 수 있다(Cacchi et al, Org. Lett, 2003, 5, 4269- 4293; 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨). 아릴 아마이드 잔기를 갖는 화합물은 Pd 촉매 아미노카르보닐화 화학에 의해 상응하는 아릴 브롬화물로부터 접근할 수 있다(Wan et al, J. Org. Chem., 2002, 67, 6232-6235; 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨). 카르복실산은 당분야에 잘 공지된 고전적인 아실화 반응 또는 결합제 방법론에 의해 아마이드로 더 유도체화될 수 있다.

<142>

화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 화합물(여기서, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> 또는 Z<sub>4</sub>는 S(O)<sub>n</sub>R<sub>8</sub> 또는 SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>임)은 농축 황산 SO<sub>3</sub> 또는 클로로술폰산의 사용에 의한 직접적인 아릴 술폰화 또는 술폰일 클로라이드의 가수분해에 의해 제조할 수 있다. 술폰일 클로라이드는 염화 구리의 존재하에 디아조늄 염에 SO<sub>2</sub>를 첨가하여 얻을 수 있다. 대안으로, 술폰일 클로라이드는 아릴 금속 복합체, 예컨대 아릴 리튬 또는 아릴 그리그나드 시약(aryl Grignard reagents)에 SO<sub>2</sub>(술폰산 염을 형성)를 첨가하고, 술폰일 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다. 술폰에이트 에스테르는 알코올과 술폰일 클로라이드의 반응에 의해 얻을 수 있다. 술폰산 에스테르 및 술폰아미드는 술폰일 클로라이드로부터 용이하게 제조할 수 있다. 술폰은 술폰일 할라이드와 방향족 화합물의 프리델크라프트(Friedel-Craft)형 반

응에 의해, 아릴 설퍼네이트 염과 알킬 할라이드 또는 설퍼네이트의 반응에 의해, 술폰닐 클로라이드로의 그리그나드 시약의 첨가에 의해 또는 티오펜올의 산화에 의해 제조할 수 있다.

<143> 화학식 (I) 또는 화학식 (II)(여기서,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  또는  $Z_4$ 는 알콕시 또는  $OCOR_4$ 임)에 따른 화합물은 상응하는 히드록시아릴 유도체로부터 윌리엄슨 에테르(Williamson ether) 합성 또는 하기 기술된 방법을 사용한 아실화에 의해 전형적으로 제조할 수 있다.

<144> 화학식 (I) 또는 화학식 (II)(여기서,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  또한  $Z_4$ 는  $COR_4$ 임)에 따른 화합물은 Pd 촉매 아실화 화학(Cacchi et al, Org. Lett, 2003, 5, 289-293, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨)에 의해 상응하는 아릴 요오드화물로부터 제조할 수 있다. 대안으로, 그것들은 프리델크라프트 화학(Read, J. Am. Chem. Soc, 1922, 44, 1746-1755, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨)에 의해, 니트릴(Whitmore et al, J Am. Chem. Soc, 1947, 69, 235-237, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨) 또는 아실 염화물(Whitmore & Lester, J. Am. Chem. Soc, 1942, 64, 1247, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨)에 아릴 그리그나드 시약을 첨가하여, 또는 아릴 봉산의 Pd 촉매(GooBen and Ghosh, Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 2001, 40, 3458-3460) 또는 Rh 촉매 아실화(Frost & Wadsworth, Chem. Commun., 2001, 22, 2316-2317; 둘 다 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨)에 의해 상응하는 아릴로부터 얻을 수 있다.

<145> 화학식 (I) 또는 화학식 (II)(여기서,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  또는  $Z_4$ 는 저급의 아미노알킬,  $NHCOR_4$ , 또는  $NHSO_2R_4$ 임)에 따른 화합물은 구입하거나 예컨대 레이니 니켈(Raney nickel) 및 또는 히드라진 또는 Pd 또는 Pt 촉매 및 수소를 사용하여 상기 기술한 대로 니트로 유도체로부터 환원에 의해 얻을 수 있는 아닐린계 전구체로부터 얻을 수 있다. 대안으로, 아미노알킬 작용기는 상기 기술한 바와 동일한 방법(반응식 1)을 따라 또는 환원적 아미노화(Emerson & Walters, J Am. Chem. Soc, 1938, 60, 2023; Milovic et al, Synthesis, 1991, 11, 1043-1045, 둘 다는 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합된다)에 의해, 또는 탈수 알킬화(Rice & Kolin, J Am. Chem. Soc, 1955, 77, 4052; Brown & Reid, J. Am. Chem. Soc, 1924, 46, 1838, 둘 다는 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합된다)에 의해 도입할 수 있다. 또한, 이 유형의 화합물은 구리 촉매 반응(Antilla & Buchwald, Org. Lett, 2001, 3, 2077-2079, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합된다)에 의해 상응하는 봉산으로부터 합성될 수 있다. 아미노기는 알킬화, 아실화(Wolf, Liebigs Ann. Chem., 1952, 576, 35; Yasukara et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 17, 2901-2902; Nigam & Weedon, J Chem. Soc, 1957, 2000; 상기 모두는 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합됨), 포밀화(Hirst & Cohen, J. Chem. Soc, 1895, 67, 830; Olah & Kuhn, Chem. Ber. 1956, 89, 2211; Guthrie et al, Can. J. Chem., 1993, 71, 2109-2122; 상기 모두는 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합됨) 또는 술폰닐화에 의해 또한 유도체화될 수 있다. 대안으로, 아마이드 치환기를 갖는 화합물은 Pd 촉매(Yin & Buchwald, J Am. Chem. Soc, 2002, 124, 6043-6048, 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합됨) 또는 Cu 촉매(Buchwald et al, J Am. Chem. Soc, 2002, 124, 7421-7428, 전체가 참고문헌으로서 본 발명에 통합됨) 아마이드 화 화학에 의해 적합한 할로 또는 슈도할로 전구체로부터 얻을 수 있다.

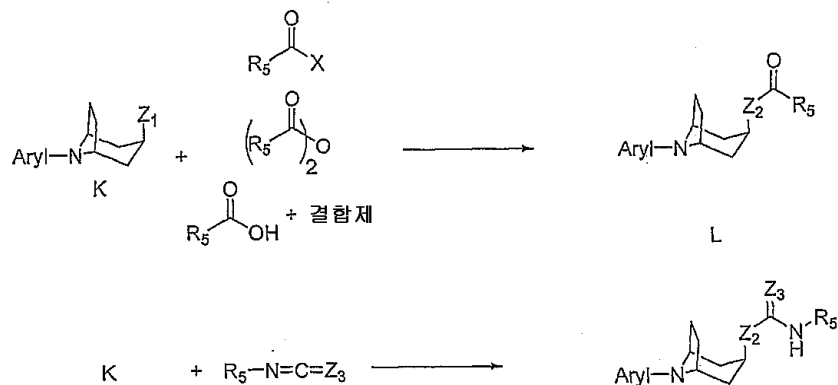
<146> 화학식 (I) 또는 화학식 (II)(여기서,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  또는  $Z_4$ 는  $SR_4$ 임)에 따른 화합물은 Pd 촉매(Li, J Org. Chem., 2002, 67, 3643-3650, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨) 또는 Cu 촉매(Kwong & Buchwald, Org. Lett, 2002, 4, 3517-3520, 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨) 티오에테르화 화학에 의해 적합한 할로 또는 슈도할로 전구체로부터 얻을 수 있다. 대안으로, 이러한 화합물은 상응하는 아릴티올 전구체의 알킬화에 의해 제조할 수 있다(Vogel, J. Chem. Soc, 1948, 1809; Landini & Rocca, Synthesis, 1974, 565-566; Bun-Hoi et al, J Org. Chem., 1951, 16, 988; 상기 모두는 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨). 대안으로, 알킬아릴술폰닐은 벤젠티올 및 알켄의 방사에 의해 얻을 수 있다(Screttas and Micha-Screttas, J Org. Chem., 1978, 43, 1064-1071, 전체가 참고문헌으로 통합됨).

<147> 또한, 아릴 브롬화물 및 요오드화물을 출발물질로 하여 알킬 리튬 및 알킬 그리그나드 시약을 사용하는 할로젠 금속 교환 화학(halogen-metal exchange chemistry)은 알킬,  $-Si(R)_3$ ,  $-CHO$ ,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-SO_2N(R)_2$ ,  $-SR$ ,  $-B(OR)_2$ ,  $-Sn(R)_3$ ,  $-ZnX$  ( $X = Br, Cl$ )과 같은 넓은 범위의 친전자체를 도입하는데 이용할 수 있다.

<148> 일반적으로, 아민 또는 알코올 작용성은 또한 유도체화될 수 있는데, 예를 들어 아민 또는 알코올 K에 의해 반응식 3(여기서,  $R_5$  및 아릴은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)와 동일하게 정의하고,  $Z_1$ 은 OH,  $NH_2$ ,  $NHR_4$ , 또는 SH 이고;  $Z_2$ 는 O, NH,  $NR_4$ , 또는 S 이고;  $Z_3$ 는 O 또는 S 이고; X는 할라이드를 나타내고, 그리고  $R_4$ 는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)와 동일하게 정의함)에서 예시한 바와 같이, 임의의 카르복실산 할라이드 예컨대 클로라이드, 또

는 카르복실 무수물을 사용한 아실화를 통해 아미드를 얻을 수 있다. 전형적으로, 상기 반응은 건조 조건하에서 0℃ 내지 실온에서 비활성 용매 예컨대 디클로로메탄에서 과량의 아실화제 및 적합한 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민을 사용하여 수행한다. 카르복실산 할라이드 및 카르복실산 무수물의 대안으로서, 아민/알코올이 카르복실산 및 적합한 결합제 예컨대 PyBroP, DCC 또는 EDCI를 사용하여 아실화될 수 있다. 전형적으로, 상기 반응은 건조 조건하에서 0℃ 내지 100℃ 온도에서 비활성 용매 예컨대 디클로로메탄에서 과량의 아실화제 및 결합제를 사용하여 수행한다.

### 반응식 3



<149>

<150>

대안으로, 아민 또는 알코올의 작용성은 T-L<sub>1</sub>과 같은 적당한 알킬화제를 사용하여 알킬화될 수 있다. 이탈기 L<sub>1</sub>은 할로겐 원자 예컨대 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 술포네이트 예컨대 토실레이트 또는 메실레이트, 또는 반응을 선호하는 다른 이탈기가 적합하다. 상기 반응은 비활성 용매, 예컨대 아세토니트릴 내 디이소프로필에틸아민, 또는 N,N-디메틸포름아미드 내 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>에서 염기 조건하에 반응물을 교반하여 용이하게 수행할 수 있다. 전형적으로, 상기 반응은 실온 내지 80℃의 온도에서 수행할 수 있다.

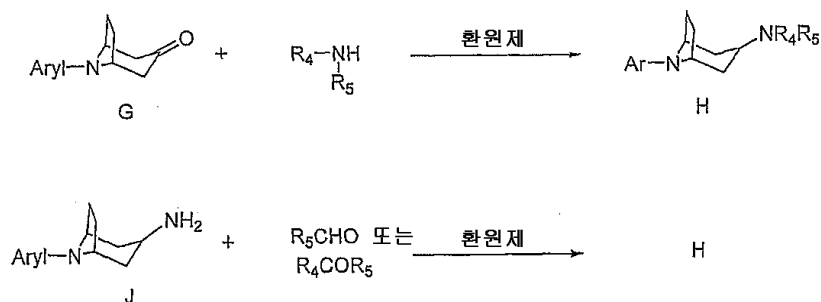
<151>

또한, 반응식 4에서 트로판 유도체 G로 예시한 케톤은 임의의 1차 또는 2차 아민 HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (여기서, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 아릴은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)와 동일하게 정의함)을 사용한 환원성 아미노화에 의해 변형될 수 있다.

<152>

대안으로 아민 J로 예시한(반응식 4), 1차 또는 2차 아민을 변형시키는데 동일한 방법론을 사용할 수 있다. 상기 반응은 메탄올 또는 에탄올과 같은 비활성 용매에서 반응물을 교반함으로써 용이하게 수행할 수 있다. 환원제로서, 고체 지지(solid-supported) 보로히드라이드 NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub>, BH<sub>3</sub>·피리딘, H<sub>2</sub>Zn-Pd-C 또는 고체 지지 시약을 포함하는 임의의 관련 시약이 사용될 수 있다. 전형적으로, 상기 반응은 실온에서 수행하나, 적은 반응성 카르보닐 화합물은 보다 높은 온도 및/또는 환원제의 첨가 전에 물 제거하에 상응하는 이민의 예비형성을 필요로 한다.

### 반응식 4



<153>

<154>

또한, 반응식 5에서 트로판 유도체 G로 예시한 케톤은, R<sub>6</sub> 및 아릴이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)와 동등하게 정의되는 그리그나드 또는 리튬 시약과 같은 다양한 유기금속 시약과 반응하여 K와 같은 유도체들을 얻을 수 있다. 그리그나드 반응은 전형적으로 THF와 같은 용매에서 수행하고, 어떠한 경우에 무수 세륨 트리클로라이드의

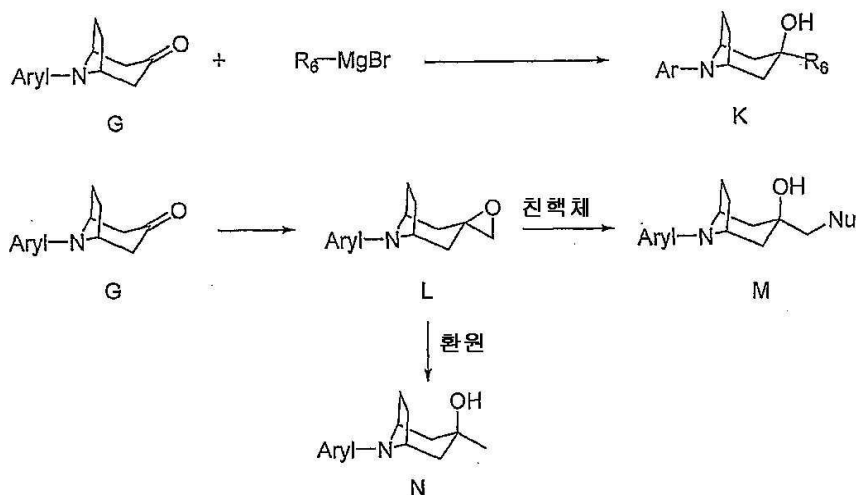


첨가가 반응 수율을 향상시킬 수 있다.

<155>

대안으로, 트로판 G로 예시한 케톤(반응식 5)은 0 내지 40℃ 온도에서 디메틸술폭시드와 같은 비활성 용매에서 소듐 히드라이드와 같은 염기를 첨가하여 트리메틸술폭소니움 요오드 또는 트리메틸술포니움 요오드로부터 산출된 디메틸술폭소니움 메틸라이드 및 디메틸술포니움 메틸라이드와 같은 황 일라이드(sulfur ylide)와 반응하여 에폭시드 L로 전환될 수 있다. 대안으로, 케톤 G는 비티히(Wittig) 또는 바드스워드 아너 앰머슨(Wadsworth-Horner-Emmons) 반응, 또는 테브 올레핀화(Tebbe olefination)에 의해 전환될 수 있다. 따라서, 생성된 알켄은 그 후 히드로퍼옥시드 또는 MCPBA와 같은 산화 시약으로 처리하여 상응하는 에폭시드로 전환될 수 있다. 유도체 L과 같은 에폭시드는 시아나이드, 알콕시드, 아민, 유기금속 시약, 또는 염기의 처리로 아미드 또는 술폰아미드 유도체로부터 유도된 카바니온(carbanion)과 같은 매우 다양한 친핵체와의 반응에 의해 더 유도체화되어 유도체 M1 내지 M5(여기서, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, Nu 및 아릴은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)와 동일하게 정의함)로 예시한 3차 알코올을 얻을 수 있다. 소정의 반응은 이테르븀 트리플레이트 또는 붕소 트리플로라이드 이서레이트와 같은 루이스 산의 첨가에 의해 촉진할 수 있다. 또한, 에폭시드는 LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>LiCl, 수퍼히드라이드, 보란, 촉매적 수소화와 같은 환원제를 사용하여 3차 알코올로 환원될 수 있고, 고체 지지 시약을 포함하는 임의의 관련 시약을 사용할 수 있다. 상기 반응은 전형적으로 THF, 디에틸에테르, 또는 함산소연료(diglyme)와 같은 용매에서 0 내지 100℃의 온도에서 수행할 수 있다.

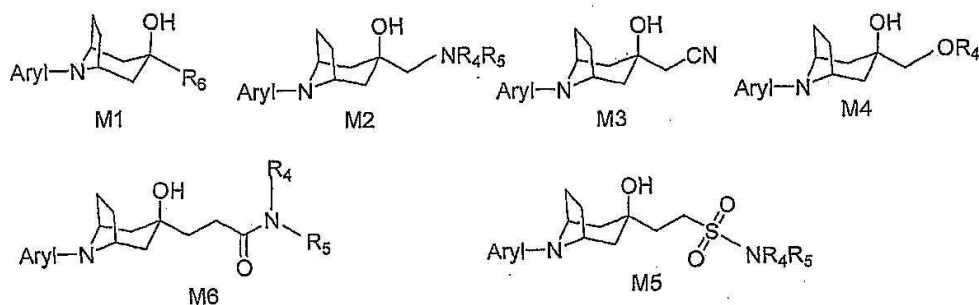
### 반응식 5



<156>

<157>

M에 대한 예

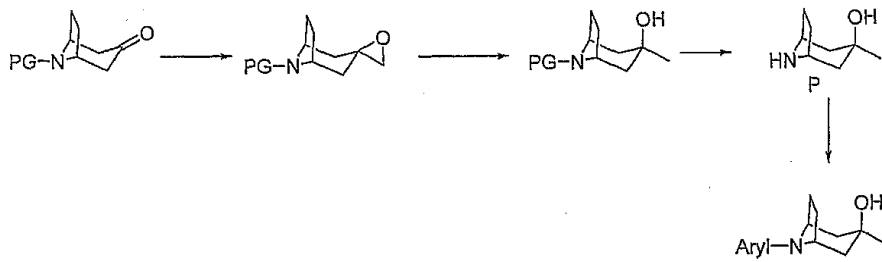


<158>

<159>

또한, 고리 A 또는 페닐 모이어티 상의 치환기 도입은 합성 경로 중 임의의 단계에서 일어날 수 있고, 따라서 고리 A를 먼저 제조하고, 이의 아민 작용은 반응식 6(여기서, 트로판 유도체 P는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에서 정의한 고리 A를 예시한다)에 나타낸 합성의 나중 단계에서 적합한 페닐 전구체와 반응할 수 있다. 아민 작용은 Boc, CBz, 벤질, p-메톡시벤질과 같은 일시적인 보호기를 필요할 수 있다.

반응식 6



<160>

<161>

화학식 (I) 또는 화학식 (II) 화합물의 제조 공정이 입체이성질체의 혼합물을 생성하지만, 상기 이성질체들은 예비 키랄 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리할 수 있다. 화합물들을 라세미 형태로 제조하거나 개별적인 거울상이성질체를 입체선택적 합성 또는 광학분할(resolution)에 의해 제조할 수 있다. 화합물들은 분별 결정 및 유리 염기의 재생을 수반하는 (-)-디-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-l-타르타르산과 같은 광학적 활성 산과 염 형성에 의한 부분입체이성질체 쌍의 형성과 같은 표준 기술들에 의해 그들의 구성요소 거울상이성질체로 광학분할될 수 있다. 화합물은 또한 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거를 수반하는 에스터, 아마이드 또는 케탈과 같은 부분입체이성질체의 형성에 의해 키랄 보조제를 사용하여 광학분할될 수 있다.

<162>

사용 방법

<163>

본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체의 활성을 조절할 수 있다.

<164>

용어 "조절하다"는 안드로겐 수용체의 작용을 변경하기 위한 본 발명에서 기재한 화합물의 능력을 가리킨다. 조절자는 안드로겐 수용체의 활성을 활성화하거나, 안드로겐 수용체에 노출된 화합물의 농도에 따라 안드로겐 수용체의 활성을 활성 또는 억제하거나, 또는 안드로겐 수용체의 활성을 억제할 수 있다. 용어 "조절하다"는 또한 안드로겐 수용체와 본래의 결합 파트너 사이에 복합체가 형성될 확률을 증가 또는 감소시킴으로써 안드로겐 수용체의 작용을 변경하는 것을 가리킨다. 조절자는 안드로겐 수용체와 본래의 결합 파트너 사이에 복합체가 형성될 확률을 증가시키거나, 안드로겐 수용체에 노출된 화합물의 농도에 따라 안드로겐 수용체와 본래의 결합 파트너 사이에 그러한 복합체가 형성될 확률을 증가 또는 감소시키고, 또는 안드로겐 수용체와 본래의 결합 파트너 사이에 그러한 복합체가 형성될 확률을 감소시킬 수 있다. 안드로겐 수용체의 조절은 미국 특허 제5,707,798호 (명세서 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합됨)에 기재된 수용체 선택 및 증폭 기술(R-SAT)을 사용하여 평가할 수 있다.

<165>

용어 "활성화하다"는 안드로겐 수용체의 세포 작용을 증가시키는 것을 가리킨다. 용어 "억제하다"는 안드로겐 수용체의 세포 작용을 감소시키는 것을 가리킨다. 안드로겐 수용체 작용은 본래의 결합 파트너와의 상호작용 또는 촉매 활성일 수 있다.

<166>

본 발명에서 사용한 용어 "접촉"은 본 발명에서 기술한 화합물이 직접적으로, 예컨대 안드로겐 수용체 자체로 상호작용에 의해 또는 간접적으로, 예컨대 안드로겐 수용체의 활성이 의존하는 다른 분자와의 상호작용에 의해 화합물이 안드로겐 수용체의 활성에 영향을 미칠 수 있는 방식으로, 상기 화합물과 대상 안드로겐 수용체를 함께 가져오는 것을 가리킨다. 상기 "접촉"은 시험관, 페트리 접시 등에서 수행할 수 있다. 시험관에서, 접촉은 화합물 및 관심의 안드로겐 수용체만을 포함하거나 또는 전체 세포를 포함할 수 있다. 세포들은 세포 배양 접시에서 달성되거나 자라서 그 환경에서 화합물과 접촉할 수 있다. 이 문맥으로, 안드로겐 수용체 관련 장애에 영향을 미치는 특정 화합물의 활성; 즉, 화합물의 IC<sub>50</sub>는 보다 복잡한 생 유기체에서 생체 내 화합물의 사용이 시도되기 전에 측정할 수 있다. 유기체 바깥의 세포들에 있어서, 화합물과 접촉한 안드로겐 수용체를 얻기 위한 당업자에게 공지된 여러 방법이 존재하며, 이러한 방법으로는 이에 한정되는 것은 아니지만, 직접적인 세포 미세주입(direct cell microinjection) 및 다수의 횡단 운반체 기술(transmembrane carrier techniques)이 있다. 용어 "접촉"은 또한 본 발명에서 기술한 화합물을 생체 내에서 대상 안드로겐 수용체와 접촉시키기 위해 가져오는 것을 가리킨다. 따라서, 본 발명에서 기술한 화합물, 또는 이의 프로드러그를 유기체에 투여하고, 유기체 내에서 상기 화합물을 안드로겐 수용체와 함께 가져오는 경우, 상기 접촉은 본 발명의 범주에 속하는 것이다.

<167>

본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 안드로겐 수용체의 작용제(agonist)일 수 있는 반면에, 다른 구체예에서, 상기 화합물은 안드로겐 수용체의 길항제(antagonist)일 수 있다. 본 발명의 구체예에서, 상기 화합물은

안드로겐 수용체의 부분적인 작용제일 수 있다. 부분적 작용제인 화합물은 어떠한 경우에 수용체의 부분적 활성제가 될 수 있는 한편, 다른 경우에는 수용체의 부분적 억제자가 될 수 있다. 본 발명의 구체예에서, 상기 화합물은 조직 특이적 조절자(tissue-specific modulator)인 한편, 다른 조건하에서 상기 화합물은 유전자 특이적 조절자일 수 있다.

<168> 본 발명의 구체예에서, 안드로겐 수용체는 그것을 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과 접촉시킴으로써 활성화된다. 안드로겐 수용체의 접촉은 생체 내 또는 생체 외에서 있을 수 있다. 상기 수용체가 생체 내에서 접촉하는 경우, 접촉은 상기 수용체를 함유하는 살아있는 피험체에게 화합물을 투여함으로써 수행할 수 있다. 약간의 구체예에서, 살아있는 피험체는 환자이다. 본 발명의 구체예에서, 환자는 포유동물일 수 있다. 포유동물은 마우스, 래트, 토끼, 구니아 돼지, 개, 고양이, 양, 염소, 젖소, 원숭이, 침팬지 및 유인원과 같은 영장류 및 인간으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 구체예에서, 환자는 인간이다.

<169> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 환자의 병태를 치료하기 위해서 환자에게 투여한다. 상기 병태는 이에 한정되는 것은 아니지만, 성선기능저하증, 정상 미만의 테스토스테론 혈장 농도, 불임, 성적 흥분 장애, 성적 극치감 장애, 성욕 장애, 약액질, HIV 소모증, 또는 중대 질병으로 인한 근육 소모증, 근육 감소증, 허약, 단신, 왜소증, 골 밀도 저하, 월경의 부족, 생기의 부족, 화, 과민성, 슬픔, 무기력함, 신경질, 우울증을 포함하는 기분 장애, 발화 유창성(verbal fluency) 및 공간 기억을 포함하는 인지기능장애, 알츠하이머 병, 경도 인지 장애(MCI), 루이 소체 치매, 및 전두엽 일시적 치매를 포함하는 신경퇴행성 장애, 안구건조증, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)을 포함하는 대사 장애, 이에 한정되지는 않지만 고혈압, 관상동맥 질환, 및 심근관류를 포함하는 심혈관 장애, 비만, 빈혈, 전립선암, 및 정신분열증이 있다. 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 환자의 병태를 예방하기 위해서 환자에게 투여할 수 있다. 예방되는 병태로는, 한정되는 것은 아니지만 골 밀도 저하; 안구건조증; 고지혈증, 죽상동맥경화증, 및 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)을 포함하는 대사 장애; 고혈압, 관상동맥질환, 및 심근관류를 포함하는 심혈관 장애; 비만; 및 전립선암이 있다.

<170> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 남성 환자의 소정의 병태를 치료하는데 효과적이다. 따라서, 상기 화합물은 하나 이상 병태를 치료하기 위하여 남성 환자에게 투여할 수 있다. 남성에게서 치료되는 병태로는, 이에 한정되는 것은 아니지만 불임, 발기 부전, 갱년기, 및 성욕 장애가 있다. 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 남성 환자의 정자형성을 조절하기 위하여 남성 환자에게 투여할 수 있다.

<171> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 여성 환자의 소정의 병태를 치료하는데 효과적이다. 따라서, 상기 화합물은 하나 이상의 병태를 치료하기 위하여 여성 환자에게 투여할 수 있다. 여성에게서 치료되는 병태로는, 한정되는 것은 아니지만 자궁내막증, 성교통, 질경련증, 성적 흥분 장애, 및 성적 극치 장애가 있다.

<172> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 호르몬 대체에 효과를 주기 위하여 환자에게 투여할 수 있다.

<173> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 근력을 개선하기 위하여 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 근이영양증(muscular dystrophy), 근긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 또는 글루코코르티코이드 처리된 천식으로 인한 근력 개선의 필요에 투여할 수 있다.

<174> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 생존, 장애, 기능 상태, 건강 지각, 및 기회와 같은 건강관련 삶의 질 변수를 향상시키기 위하여 환자에게 투여할 수 있다.

<175> 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 전립선암의 진행을 지연시키기 위하여 전립선암을 겪고 있는 남성 환자에게 투여할 수 있다.

#### <176> 약학 조성물

<177> 본 발명의 구체예는 생리적 허용 표면 활성제, 운반체, 희석제, 부형제, 연마제(smoothing agents), 현탁제(suspension agents), 제막 성분, 및 코팅 보조, 또는 이의 조합; 및 본 발명에서 기재한 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 치료 용도의 허용 운반체 또는 희석제는 약학 분야에서 잘 알려진 것으로, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]에 기재되어 있으며, 이는 전체가 참고문헌으로 본 발명에 통합된다. 보존제, 안정화제, 염료, 감미제, 방향제, 착향제 등을 약학 조성물에 제공할 수 있다. 예를 들어, 소듐 벤조에이트, 아스코르브산 및 p-히드록시벤조산의 에스테르를 보존제로서 첨가할 수 있다. 또한, 향산화제 및 현탁제를 사용할 수 있다. 알코올, 에스테르, 황산화 지방족 알코올 등은 표면 활성제로 사용할 수 있고; 수크로즈, 글루코오스, 락토즈, 전분, 결정화 셀룰로오스, 만니톨, 경질 무수 규산염, 마그네슘 알루미늄산염, 마그네슘 메타규산 알루미늄산염, 합성 알루미늄 규산염, 탄산 칼슘, 나



트륨 산 탄산염, 칼슘 수소 인산염, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오즈 등은 부형제로서 사용할 수 있고; 마그네슘 스테아르산염, 탈크, 경화유 등은 연마제로서 사용할 수 있고; 코코넛 오일, 올리브유, 참기름, 땅콩 오일, 두유는 현탁제 또는 윤활제로서 사용할 수 있고; 셀룰로오즈 또는 당과 같은 탄수화물의 유도체로서 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 또는 폴리비닐의 유도체로서 메틸아세테이트-메타크릴레이트 공중합체는 현탁제로서 사용할 수 있고; 그리고 에스테르 프탈레이트 등과 같은 가소제는 현탁제로서 사용할 수 있다.

<178> 용어 "약학 조성물"은 희석제 또는 운반체와 같은 다른 화학 성분들과 본 발명에서 기재한 화합물의 혼합물을 가리킨다. 약학 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진한다. 화합물의 여러 가지 투여법이 당업계에 존재하는데, 이에 한정되는 것은 아니지만 경구, 주사, 에어로졸, 비경구, 및 국부 투여법이 있다. 약학 조성물은 또한 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 무기 또는 유기산과 화합물을 반응시킴으로써 얻을 수 있다.

<179> 용어 "운반체"는 세포 또는 조직 안으로 화합물이 통합되는 것을 촉진하는 화학적 화합물을 정의한다. 예를 들면, 디메틸 설폭시드(DMSO)는 유기체의 세포 또는 조직으로 많은 유기 화합물의 섭취를 촉진하는 통상적으로 이용되는 운반체이다.

<180> 용어 "희석제"는 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화할 뿐 아니라 관심 있는 화합물을 용해시키는, 물에 희석된 화학 화합물을 정의한다. 완충 용액에 용해된 염은 당업계에서 희석제로서 이용된다. 하나의 통상적으로 사용되는 완충 용액은 인산염 완충 식염수인데, 이는 그것이 인간 혈액의 염 상태를 모방하기 때문이다. 완충 염은 저 농도에서 용액의 pH를 조절할 수 있기에, 완충 희석제는 좀처럼 화합물의 생물학적 활성을 변형시키지 않는다.

<181> 용어 "생리적 허용"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐지하지 않는 운반체 또는 희석제를 정의한다.

<182> 본 발명에서 기술한 약학 조성물은 그 자체로, 또는 조합 치료법으로서 다른 활성 성분 또는 적합한 운반체 또는 부형제와 혼합된 약학 조성물로 인간 환자에게 투여할 수 있다. 즉시 적용의 화합물의 제형 및 투여 기술은 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990]에서 알 수 있다.

<183> 적합한 투여 경로는, 예컨대 경구, 직장, 피하, 경점막, 국소, 또는 장관 투여; 경막 내, 직접적인 심실 내, 복강 내, 비강 내, 또는 안구 내 주사뿐 아니라 근육 내, 피하, 정맥 내, 척수 내 주사를 포함하는 비경구적 전달(parenteral delivery)일 수 있다. 상기 화합물은 또한 데포 주사(depot injections), 삼투압, 알약, 경피성(전기이동을 포함) 패취 등을 포함하는 지속적 또는 조절된 방출 투여 형태로, 정해진 속도에서 지연 및/또는 정기적인, 단시간의 투여법으로 투여할 수 있다.

<184> 본 발명의 약학 조성물은 공지된 방식, 예컨대 통상적인 혼합, 용해, 조립, 당의정 제조(dragee-making), 가루화, 에멀전화, 캡슐화, 포획화 또는 정제 공정에 의해 제조할 수 있다.

<185> 따라서, 본 발명에 따른 용도를 위한 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제 내로의 활성 화합물의 공정을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적 허용 운반체를 사용하는 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 달려있다. 공지된 기술 중, 운반체 및 부형제는 적합하게 사용될 수 있고, 이는 당업계, 예컨대 상기의 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 이해되는 것이다.

<186> 주사 가능 물질은 액체 또는 현탁액, 주사 전에 용액 또는 액체 내 현탁액에 적합한 고체 형태로서 또는 에멀전으로서, 통상적인 형태로 제조할 수 있다. 적합한 부형제로는, 예컨대 물, 식염수, 텍스트로스, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알부민, 글루타민산 나트륨, 염산 시스테인 등이 있다. 또한, 바람직한 경우에, 주사 가능한 약학적 조성물은 습윤제, pH 완충제 등과 같은 최소량의 비독성 보조제를 함유할 수 있다. 생리적 용해성의 완충제로는 이에 한정되는 것은 아니지만, Hanks's 용액, Ringer's 용액, 또는 생리적 식염 완충제가 있다. 바람직하게는, 흡수 증진 제(예를 들어, 리소솜)를 이용할 수 있다.

<187> 점막 투여를 위해, 투과되는 장벽에 적당한 침투제를 제형에서 사용할 수 있다.

<188> 예를 들어 일시주사(bolus injection) 또는 지속적인 주입에 의한 비경구적 투여용 약학 조성물은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용성 용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁제는 적당한 유성의 주사 현탁제로서 제조할 수 있다. 적합한 지방친화성의 용매 또는 비히클은 참기름과 같은 지방 유, 또는 콩, 자몽 또는 아몬드 유와 같은 다른 유기 유, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수용성 주사 현탁제는 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같은 현탁제의 점

도를 증가시키는 성분들을 함유한다. 선택적으로, 현탁제는 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 매우 농축된 용액을 제조하도록 하는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된, 단위 투여량 형태 예컨대 앰플 또는 복합투여 용기로 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내 현탁제, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 함유할 수 있다. 대안으로, 활성 성분들은 사용 전에 적합한 비히클, 예컨대 멸균발열성 물질제거증류수(sterile pyrogen-free water)로 구성된 파우더 형태일 수 있다.

<189> 경구 투여를 위해, 화합물은 당업계에 공지된 약학적 허용 운반체와 활성 화합물을 혼합함으로써 용이하게 조제될 수 있다. 상기 운반체는 본 발명의 화합물을 터블렛, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁제 등으로 제조하여 치료받을 환자에게 경구 섭취하도록 할 수 있다. 경구용 약학 제제는 고체 부형제와 활성 화합물을 혼합하고, 생성된 혼합물을 선택적으로 잘게 부수고, 적합한 보조제를 첨가한 후 입자들의 혼합을 진행하여 바람직하게 터블렛 또는 당의정 코어를 얻는 단계에 의해서 얻을 수 있다. 적합한 부형제로는, 특별히 락토즈, 수크로즈, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들어 옥수수 전분, 소맥 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸타, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이 있다. 바람직하게는, 교차결합 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 이의 염과 같은 분해제(disintegrating agents)를 첨가할 수 있다. 당의정 코어는 적합한 코팅을 갖도록 제공한다. 이 목적으로, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액(lacquer solutions), 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소를 활성 화합물 투여량의 다른 조합을 규명 또는 특징화하기 위하여 터블렛 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다. 이 목적으로, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소를 활성 화합물 투여량의 다른 조합을 규명 또는 특징화하기 위하여 터블렛 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

<190> 경구로 사용될 수 있는 약학 제제는 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제 및 젤라틴으로 제조된 부드럽고 밀봉된 캡슐뿐 아니라, 젤라틴으로 제조된 밀어넣기(push-fit) 캡슐을 포함한다. 밀어넣기 캡슐은 락토즈와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제와의 혼합물로서 활성 성분들을 함유할 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형들은 그러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

<191> 구강 투여(buccal administration)를 위해, 조성물은 통상적인 방법으로 제조된 터블렛 또는 정제의 형태를 취할 수 있다.

<192> 흡입(inhalation)에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 표시의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 측정된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정할 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에서 사용을 위한 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지는 화합물의 가루 혼합 및 락토즈 또는 전분과 같은 적합한 파우더 염기를 함유하도록 제조될 수 있다.

<193> 또한 안구 내, 비강 내, 및 청각 내 전달을 포함하는 용도를 위한 약학 분야에서 잘 공지된 여러 가지 약학 조성물을 또한 본 발명에서 기재한다. 안구 내 전달을 위한 약학 조성물은 점안약(eyedrops)과 같은 수용성 형태로, 또는 젤란 검(Shedden et al., Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)) 또는 히드로겔(Mayer et al., Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996)) 형태로 활성 화합물의 수용성 안약 용액; 안약 연고; 액체 운반체 매체(Joshi, A., J Ocul. Pharmacol, 10(1):29-45 (1994)), 액체 용해성 제형(Aim et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)), 및 마이크로스피어(Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1): 101-6 (1999))에서 부유하는 미립구, 약물 함유 작은 고분자 입자들과 같은 안약 현탁제; 및 안구 삽입물을 포함한다. 상기 언급된 참고문헌 모두는 전체가 참고로 본 발명에서 통합된다. 그러한 적합한 약학 제형이 대부분이고, 안정화도 및 편안함을 위하여 멸균, 등장성 및 완충적으로 제조되는 것이 바람직하다. 비강 내 전달을 위한 약학 조성물은 또한 정상적인 섬모 운동의 유지를 보장하는 비강 분비를 여러 면에서 자극하기 위해 종종 제조되는 액적 및 분무를 포함할 수 있다. 전체가 참고로 본 발명에 통합되고, 당업자들에게 공지된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]에서 기재한 바와 같이, 적합한 제형들이 가장 대부분이고, 바람직하게는 등장성, 살짝 완충되어 5.5 내지 6.5의 pH를 달성하고, 가장 대부분 그리고 바람직하

게는 항균성의 보존제 및 적당한 약물 안정화제를 포함한다. 청각 내 전달을 위한 약학 제형은 귀에서 국소적인 적용을 위한 현탁제 및 연고를 포함한다. 그러한 귀의 제형을 위한 통상적인 용매는 글리세린 및 물을 포함한다.

- <194> 화합물은 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적인 좌약을 함유하는, 좌약 또는 정제 관장제와 같은 직장 조성물로 또한 제조될 수 있다.
- <195> 앞서 기술한 제형 외에도, 화합물은 또한 데포 제제로서 제조될 수 있다. 그러한 지속적인(long-acting) 제형은 피하 주입(예를 들어, 피하 또는 근육 내)에 의해 또는 근육 내 주사에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 오일 내 에멀전으로서), 또는 난용성 유도체, 예컨대 난용성 염으로서 이온 교환 수지와 함께 제조될 수 있다.
- <196> 소수성 화합물에 있어서, 적합한 약학 운반체는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 물 혼합성 유기 중합체, 및 수용성 상을 포함하는 공용매 시스템(cosolvent system)일 수 있다. 사용한 통상적인 공용매 시스템은 3% w/v의 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 계면 활성제 폴리소르베이트 80™, 및 65% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 300, 무수 에탄올로 부피를 채운 용액인 VPD 공용매 시스템이다. 본래, 공용매 시스템의 비율은 그것의 용해도 및 독성 특징을 파괴하지 않으면서 상당히 다양해질 수 있다. 또한, 공용매 성분의 동일성은 다양해질 수 있다: 예를 들어, 다른 저독성 비극성 계면활성제를 POLYSORBATE 80™ 대신에 사용할 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기를 다양화할 수 있고; 다른 바이오화(biocompatible) 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 폴리비닐 피롤리돈을 대신할 수 있고; 다른 당들 또는 다당류들은 텍스트로스를 대신할 수 있다.
- <197> 대안으로, 소수성 약학 화합물을 위한 다른 전달 시스템을 사용할 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 소수성 약물용 전달 비히클 또는 운반체의 잘 알려진 예들이다. 대개 더 큰 독성의 손실에도 불구하고, 디메틸설폭시드와 같은 소정의 유기 용매들을 또한 사용할 수 있다. 또한, 상기 화합물은 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 지속적 방출 시스템을 사용하여 전달할 수 있다. 다양한 지속적 방출 물질이 확립되었고, 당업자들에 의해 잘 공지되어있다. 지속적 방출 캡슐은 그들의 화학적 성질에 따라, 몇 주 내지 100일 넘는 동안 화합물을 방출한다. 치료제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가적인 전략들을 이용할 수 있다.
- <198> 세포 내로 투여하고자하는 제제는 당업계에서 통상적으로 알려진 기술을 사용하여 투여할 수 있다. 예를 들어, 상기 제제는 리포솜 안으로 캡슐화할 수 있다. 리포솜 형성의 시기에 수용액에 존재하는 모든 분자들은 수용성 내부로 통합된다. 리포솜의 내용물은 외부의 국지적 환경(external micro-environment)으로부터 보호되고, 리포솜이 세포막과 접합하기 때문에 세포 세포질 안으로 효과적으로 전달된다. 리포솜은 조직 특이적 항체로 코팅할 수 있다. 리포솜은 바람직한 기관을 피험체로 하고 선택적으로 섭취된다. 대안으로, 작은 소수성 유기 분자들은 세포 내로 직접 투여할 수 있다.
- <199> 추가적인 치료용 또는 진단용 제제는 약학 조성물 안으로 통합될 수 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 약학 조성물은 다른 치료용 또는 진단용 제제를 함유하는 다른 조성물과 혼합될 수 있다.
- <200> **투여 방법**
- <201> 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물은 임의의 적합한 방법에 의해 환자에게 투여할 수 있다. 투여 방법의 비한정적인 예로는, 다른 것들 중 (a) 캡슐, 터블렛, 입자, 분무액, 시럽, 또는 다른 형태의 투여를 포함하는 투여법인 경구 경로를 통한 투여; (b) 수용성 현탁제, 유성 제제 등 또는 액적, 분무액, 좌약, 고약, 연고 등과 같은 투여를 포함하는 직장, 질, 요도 내, 안구 내, 비강 내, 또는 청각 내와 같은 비경구 경로를 통한 투여; (c) 주입 펌프 전달을 포함하는 피하, 복강 내, 정맥 내, 근육 내, 피내, 안와 내, 캡슐 내, 척수 내, 흉골 내 등의 주사를 통한 투여; (d) 직장 또는 심장 부분에 직접적 주사에 의한 국부적 투여, 예컨대 데포 주입에 의한 투여; (e) 또한 국소적 투여; 본 발명의 화합물을 생 조직과 접촉하도록 해주는 당업계자들이 적당하다고 평가하는 것이 있다.
- <202> 투여에 적합한 약학 조성물은 활성 성분이 그것의 의도한 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 투여량(dose)으로 요구되는 본 발명에 기재한 화합물의 치료상 유효량은 투여 경로, 인간을 포함한 치료받을 동물의 유형, 및 고려대상인 특정 동물의 신체적 특성에 의존할 것이다. 투여량은 바람직한 효과를 달성하도록 맞춰질 수 있으나, 중량, 식이, 공동 약물과 같은 요인들 및 의학 분야의 당업자들이 인지하고 있는 다른 요인들에 의존할 것이다. 보다 구체적으로, 치료상 유효량은 질병의 증상을 예방, 경감 또는 완화시키거나

치료받는 피험체의 생존 연장에 효과적인 양을 의미한다. 치료상 유효량은 당업자들의 능력 내에서, 특히 본 발명에서 제공한 약간의 상세한 설명에서 잘 결정된다.

- <203> 당업자들에게 용이하게 명백한 것과 같이, 생체 내에서 유용한 투여량은 및 특정 투여 방식은 나이, 체중 및 치료받을 포유동물 종, 사용할 특정 화합물, 및 이러한 화합물이 사용되는 특정 용도에 따라 변화할 것이다. 바람직한 결과를 달성하는데 필요한 투여량 수준인 효과적인 투여량 수준의 결정은 일상적인 약학적 방법을 사용하여 당업자들에 의해 수행할 수 있다. 전형적으로, 생성물의 인간 임상 적용은 더 낮은 투여량 수준에서 시작하여, 바람직한 효과를 달성할 때까지 투여량 수준을 증가시킨다. 대안으로, 허용가능한 생체 밖 연구는 유용한 투여량을 확립하는데 사용할 수 있고, 상기 조성물의 투여 경로는 확립된 약학적 방법을 사용한 본 발명의 방법에 의해 규명될 수 있다.
- <204> 인간이 아닌 동물 연구에서, 잠재적인 생성물의 적용은 더 높은 투여량 수준에서 시작하여, 바람직한 효과가 더 이상 달성되지 않거나 부작용이 사라질 때까지 투여량을 감소시킨다. 투여량은 바람직한 효과 및 치료 지침에 따라 넓은 범위일 수 있다. 전형적으로, 투여량은 약 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 100  $\text{mg}/\text{kg}$  체중, 바람직하게는 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 10  $\text{mg}/\text{kg}$  체중일 수 있다. 대안으로 투여량은 당업자가 용이하게 알 수 있는 바와 같이, 환자의 표면적에 기초하여 계산될 수 있다.
- <205> 본 발명의 약학 조성물에 대한 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려한 전임의(attending physician)에 의해 선택될 수 있다(예를 들어, 1장 1페이지를 특별히 참고한 전체가 본 발명에 참고문헌으로 통합된 Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 참조). 전형적으로, 환자에게 투여될 조성물의 투여량 범위는 환자의 체중 당 약 0.5 내지 1000  $\text{mg}/\text{kg}$ 이다. 투여량은 환자의 필요에 따라, 하루 이상의 날들의 과정에서 단지 한번 또는 둘 이상의 연속으로 주어질 수 있다. 화합물에 대한 인간의 투여량이 적어도 어떠한 조건에서 확립된 경우에, 본 발명은 그러한 동일한 투여량을 사용하거나 확립된 인간 투여량의 약 0.1% 내지 500%, 더욱 바람직하게는 약 25% 내지 250%일 것이다. 새롭게 발견된 약학적 화합물의 경우와 같이 인간 투여량이 확립되지 않은 경우, 적합한 인간 투여량은  $\text{ED}_{50}$  또는  $\text{ID}_{50}$  값, 또는 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에 의해 정량화된, 생체 내 또는 생체 밖 연구로부터 유도된 적당한 값들로부터 추측할 수 있다.
- <206> 전임의는 독성 또는 기관 기능장애로 인해 투여를 어떻게 그리고 언제 제거하고, 중지하고 또는 조정해야 하는지 알고 있음을 주목해야 한다. 반대로, 전임의는 또한 임상 반응이 알맞지 않은 경우에 더 높은 수준으로 치료를 조정하는 것을 안다(독성 배제). 관심있는 장애를 처리하는데 있어서 투여된 투여량의 크기는 치료할 병태의 심각성 및 투여 경로에 따라 다양하다. 예를 들어, 병태의 심각성은 어느 정도 표준 예후의 평가 방법에 의해 평가될 수 있다. 또한, 투여량 및 가능한 투여 간격은 또한 개별적인 환자의 나이, 체중, 및 반응에 따라 다양해질 것이다. 상기 토의된 것과 필적할만한 프로그램은 수의학에서 사용할 수 있다.
- <207> 약물 대 약물을 기준으로 정확한 투여량이 결정되어도, 대부분 경우에, 투여량에 관한 약간의 일반화가 있을 수 있다. 성인 환자에 대한 1일 투여량 치료법은, 예를 들어 각각의 활성 성분의 약 0.1  $\text{mg}$  내지 2000  $\text{mg}$ , 바람직하게는 1  $\text{mg}$  내지 500  $\text{mg}$ , 예컨대 5 내지 200  $\text{mg}$ 의 경구투여량일 수 있다. 다른 구체예에서, 0.01  $\text{mg}$  내지 100  $\text{mg}$ , 바람직하게는 0.1  $\text{mg}$  내지 60  $\text{mg}$ , 예를 들어, 1 내지 40  $\text{mg}$ 의 각각의 활성 성분 중 정맥 내, 피하, 또는 근육 내 투여량이 사용된다. 약학적 허용 염을 투여하는 경우에, 투여량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 약간의 구체예에서, 조성물은 1일당 1 내지 4차례 투여한다. 대안으로, 본 발명의 조성물은 연속적인 정맥 내 주입에 의해, 바람직하게는 1일당 최대 1000  $\text{mg}$ 의 각각의 활성 성분의 투여량으로 투여한다. 당업자들에게 알려진 바와 같이, 소정의 상황에서 본 발명에 기재된 화합물을 초과한 양, 훨씬 초과한 양, 상술한 양, 특별히 공격적인 질병 또는 감염을 효과적이고 공격적으로 치료하기 위한 바람직한 투여량 범위로 투여하는 것이 필요하다. 약간의 구체예에서, 상기 화합물은 연속적인 치료기간 동안, 예컨대 1주일 이상, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다.
- <208> 투여량 및 간격은 조절 효과, 또는 최소한의 효과적인 농도(MEC)를 달성하기에 충분한 활성 모이어티의 혈장 농도를 제공하도록 개별적으로 조정할 수 있다. MEC는 각각의 화합물에 대해 다양하지만 생체 밖 데이터로부터 평가될 수 있다. MEC를 달성하는데 필수적인 투여량은 개별적인 특성 및 투여 경로에 의존할 것이다. 하지만, HPLC 분석 또는 생물학적 분석을 혈장 농도를 결정하는데 사용할 수 있다.
- <209> 투여 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정할 수 있다. 조성물은 10-90% 시간동안, 바람직하게는 30-90% 사이, 그리고 가장 바람직하게는 50-90% 사이 동안 MEC 위로 혈장 농도를 달성하는 치료법을 사용하여 투여하여야 한다.



- <210> 국부적인 투여 또는 선택적인 유입의 경우에, 약물의 효과적인 국부적인 농도는 혈장 농도와 관련이 있다.
- <211> 물론, 투여되는 조성물의 양은 치료 피험체, 피험체의 체중, 고통의 심각성, 투여 방법 및 처방의의 판단에 의존할 것이다.
- <212> 본 발명에 기재한 화합물은 알려진 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가할 수 있다. 예를 들어, 특정한 화합물, 또는 소정의 화학 모이어티를 공유하는 상기 화합물의 서브세트(subset)의 독물학은 포유동물, 및 바람직하게는 인간 세포계(cell line)와 같은 세포계를 향한 생체 밖 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 상기 연구들의 결과는 포유동물, 또는 보다 구체적으로는 인간과 같은 동물에서 독성을 종종 예측한다. 대안으로, 마우스, 래트, 토끼, 또는 원숭이와 같은 동물 모델에서 특정한 화합물의 독성은 알려진 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 특정 화합물의 효능은 생체 밖 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상 시도와 같은 몇가지 인지된 방법을 사용하여 확립될 수 있다. 생체 밖 동물 모델에서 적당한 비-제한적인 예는 거세한 수컷 래트 또는 나이든 수컷 고환적제한 래트를 포함한다. 효능을 결정하기 위한 모델을 선택할 때, 당업자는 적당한 모델, 투여량, 및 투여 경로, 및 치료법을 선택하기 위하여 분야의 상태를 따른다. 물론, 인간의 임상 시도 또한 인간에서 화합물의 효능을 결정하는데 사용할 수 있다.
- <213> 바람직하게는, 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여량을 함유할 수 있는 팩 또는 조제 장치에 존재할 수 있다. 예를 들어, 팩은 금속 또는 기포 팩과 같은 플라스틱 포일을 포함한다. 상기 팩 또는 조제 장치는 투여 지침에 의해 수행할 수 있다. 팩 또는 조제기는 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련이 있는 통지로 수행되는데, 상기 통지는 인간을 위한 약물 또는 수의학 투여의 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 그러한 통지는, 예를 들어 처방 약물 또는 승인된 삽입 생성물에 대하여 미국 식약청(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 표지일 수 있다. 또한, 융화성의 약학 운반체에서 제조된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 제조되고, 적당한 용기에 놓이고, 그리고 지시된 병태의 치료용으로 표기될 수 있다.

## 실시예

- <218> **일반적인 절차**
- <219> **NMR 방법.** 달리 언급되지 않는 한,  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 Bruker Ultrashield 300MHz에서 측정하였고, 화학적 이동은 잔류 용매 피크 7.26에서 클로로포름( $\text{CDCl}_3$ ) 및 3.31 ppm에서 메탄올( $\text{CD}_3\text{OD}$ )을 참고하여  $\delta$ -값[ppm]으로 나타내었다.  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 Varian Mercury-VX400MHz 분광계로 400 MHz에서 측정하였다. 결합 상수 J는 Hertz로 기록하였다. 화합물의 NMR 스펙트럼은 그들의 유리 아민 형태로 기술된다. 재료 및 용매는 시중에서 구입할 수 있는 최상 등급의 것으로, 다른 정제 없이 사용하였다.
- <220> **LC/MS 방법 I.** 전기분무 이온화 간섭면이 구비된 ZMD 단일 사극자 질량 분광계로 이루어지는 혼합 분취/분석 워터스/마이크로메스 시스템(prepare/analytical Waters/Micromass system)에서 분석을 수행하였다. HPLC 시스템은 온라인(on-line) 탈기공정을 갖는 워터스 600 구매 펌프, 2700 샘플 조절기 및 996 PDA 검출기로 이루어져 있다. 분리는 X-Terra MS C18, 5  $\mu\text{m}$  4.6x50mm 컬럼에서 수행하였다. 완충제 A: 물 내 10mM 암모늄 아세테이트, 완충제 B: 아세트니트릴/물(95/5) 내 10mM 암모늄 아세테이트. 구배는 7분에 30%B 내지 100%B로 흐르고, 1분간 100%B를 유지하고, 5.5분간 다시 평형을 유지하였다. 시스템은 분당 1mL로 작동시켰다.
- <221> **LC/MS 방법 II.** 전기분무 이온화 간섭면이 구비된 ZMD 단일 사극자 질량 분광계로 이루어지는 혼합 분취/분석 워터스/마이크로메스 시스템에서 분석을 수행하였다. HPLC는 996 PDA 검출기를 가진 워터스 2795 알리앙스 HT 시스템이다. 분리는 X-Terra MS C18, 3.5  $\mu\text{m}$  4.6x30mm 컬럼에서 수행하였다. 완충제 A: 물 내 10mM 암모늄 아세테이트, 완충제 B: 아세트니트릴/물(95/5) 내 10mM 암모늄 아세테이트. 구배는 5.5분에 30%B 내지 100%B로 흐르고, 0.5분간 100%B를 유지하고, 2.5분간 다시 평형을 유지하였다. 시스템은 분당 1mL로 작동시켰다.
- <222> **LC/MS 방법 III.** 전기분무 이온화 간섭면이 구비된 ZMD 단일 사극자 질량 분광계로 이루어지는 혼합 분취/분석 워터스/마이크로메스 시스템에서 분석을 수행하였다. HPLC 시스템은 온라인 탈기공정을 갖는 워터스 600 구매 펌프, 2700 샘플 조절기 및 996 PDA 검출기로 이루어져 있다.
- <223> 분리는 YMC C18 J'sphere ODS H80, 5  $\mu\text{m}$  4.6x100mm 컬럼에서 수행하였다. 완충제 A: 물 내 0.15% TFA, 완충제 B: 아세트니트릴/물(95/5) 내 0.15% TFA. 구배는 10분에 30%B 내지 100%B로 흐르고, 2분간 100%B를 유지하고, 5.5분간 다시 평형을 유지하였다. 시스템은 분당 1mL로 작동시켰다.

- <224> **염산염의 제조.** 전형적으로, 화합물을 디클로로메탄에 용해시키고, 과량의 디에틸 에테르 내 1M HCl로 처리하여 n-헵탄으로부터 침전시켰다. 진공하에서 용매를 제거하고 건조 후, 염산염을 고체로 얻었다.
- <225> **실시예 1: 엔도-8-(3-클로로-2-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (173FBA73bL)**
- <226> 피리딘(0.5 mL) 내 198RL41 (0.050 g, 0.264 mmol)의 용액에 노르트로핀 (0.134 g, 1.056 mmol)을 넣고, 반응 혼합물을 17시간 동안 90℃에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 유기층을 0.4 N HCl 및 포화 수용성 NaHCO<sub>3</sub>으로 씻어주고; 건조시킨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 유기층을 증발시켜 미정제 생성물(0.055 g)을 얻고, 분취용 TLC(n-헵탄/에틸 아세테이트 7:3)에 의해 정제하였다. 더 낮은 R<sub>f</sub> 락을 추출하여 173FBA73bL(0.026 g)을 얻었다.
- <227> LC/MS m/z 297 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.62 (d, 1H, J = 9.0), 6.72 (d, 1H, J = 9.0), 4.14 (t, 1H, J = 4.9), 3.76 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.94-1.79 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) 155.6, 142.1, 130.7, 129.4, 124.5, 114.5, 65.1, 59.1, 40.5, 27.9, 18.3.
- <228> **실시예 2: 3-브로모-2-클로로-6-플루오로톨루엔 (165RL91)**
- <229> 2-클로로-6-플루오로톨루엔(5.00 g, 34.6 mmol) 및 철(0.1 g, 0.17 mmol)을 100 mL 플라스크에서 교반하였다. 브롬(6.08 g, 38.1 mmol)을 1분 간격으로 3번에 걸쳐 부가하였다. 상기 반응을 15분간 더 교반하였다. 그 후, 디클로로메탄(50 mL)을 넣고, 반응 혼합물을 분별 깔대기로 옮기고 무색으로 변할 때까지 티오황산 나트륨 용액(10 %, 30 mL)으로 씻어주었다. 층을 분리하여 유기층은 포화 탄산 수소 나트륨(30 mL)으로 씻어주고, 건조 및 증발시켜 15%의 3-브로모-5-클로로-2-플루오로톨루엔(<sup>1</sup>H-NMR에 의해 측정)을 함유하는 무색 오일(7.57 g, 98 %)로서 표제 화합물을 얻었다. 상기 화합물은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- <230> GC/MS m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.53 (dd, 1H, J = 5.5, 8.6, Ar-H), 7.07 (t, 1H, J = 8.6, Ar-H), 2.35 (d, 3H, J = 2.3, CH<sub>3</sub>).
- <231> **실시예 3: 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴 (165RL87a)**
- <232> 3-브로모-2-클로로-6-플루오로톨루엔 165RL91 (173 mg, 0.78 mmol), 시안화 아연 (91 mg, 0.78 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(27 mg, 23 μmol)을 유리병(vial)에 충전시키고, DMF(1 mL)를 넣고, 상기 혼합물을 마이크로파 오븐에서 200 °C에서 150초 동안 방사선을 조사했다. 디에틸 에테르(30 mL)를 넣고반응 혼합물을 황산 마그네슘 (4% 용액, 3 x 20 mL)으로 씻어주고, 식염수(20 mL)로 씻어주었다. 유기층을 건조 및 증발시켰다. 상기 생성물을 n-헵탄/에틸 아세테이트(9:1)를 사용한 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 흰색 고체(55 mg, 42 %)를 얻었다.
- <233> GC/MS m/z 169 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.43 (dd, 1H, J = 5.6, 8.8, Ar-H), 6.87 (t, 1H, J = 8.8, Ar-H), 2.36 (d, 3H, J = 2.4, CH<sub>3</sub>).
- <234> **실시예 4: 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-3-메틸벤조니트릴, 염산염 (165RL90)**
- <235> 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴(165RL87a, 55 mg, 0.32 mmol) 및 노르트로핀(165 mg, 1.29 mmol)을 피리딘(2 mL)에 용해시키고, 상기 화합물을 마이크로파 오븐에서 2시간 동안 220 °C에서 방사선을 조사하였다. 디클로로메탄(50 mL)을 넣고, 상기 혼합물을 염산(0.4 M, 2 x 30 mL)으로 씻어주고, 포화 탄산 수소 나트륨(20 mL)으로 씻어주었다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여 증발시켰다. 상기 생성물을 디클로로메탄을 사용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 표제 화합물(16.2 mg, 18 %)을 얻었다.
- <236> R<sub>f</sub> = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). LC/MS m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.37 (d, 1H, J = 8.6, Ar-H), 6.78 (d, 1H, J = 8.6, Ar-H), 4.20 (m, 1H, Tr-H), 3.80 (m, 2H, Tr-H), 2.37 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.32-2.22 (m, 4H, Tr-H), 1.98-1.81 (m, 4H, Tr-H).
- <237> **실시예 5: 2-(트리플루오로메틸)-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)벤조니트릴 (196MBT4-B)**
- <238> 노르트로핀(269 mg, 2.12 mmol) 및 4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(100mg, 0.529 mmol)을 피리딘

(2 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 밀봉된 플라스크에서 6시간 동안 100 °C까지 가열한 후 농축시켰다. 잔여 물을 2M HCl(20 mL)로 용해시키고 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기층들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜, 여과 및 증발시키고, 생성된 오일을 분취용 TLC(디클로로메탄으로 용리)에 의해 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물 133 mg (85%)을 얻었다.

<239> LC/MS 777/z 297 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65-6.75 (m, 3H), 4.35- 4.28 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H).

<240> **실시예 6: 3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (197FBA17d)**

<241> 트리메틸설폭시니움 요오드(7.33 g, 33.3 mmol)를 DMSO(20 mL) 내 NaH(미네랄 오일내에 55-65% 분산, 1.45 g, 33.3 mmol)의 현탁제를 천천히 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. Boc-트로피논(5.0 g, 22.2 mmol)의 용액을 넣고 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 수용성 마무리(EtOAc/H<sub>2</sub>O) 및 건조된(MgSO<sub>4</sub>) 유기층의 증발로 미정제 에폭시드 스피로[8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3,2'-옥시란]-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르(197FBA10a)를 얻었고, 다른 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

<242> 수퍼-히드리드<sup>®</sup>(1.0 M THF 용액, 29.0 mmol, 29.0 mL)를 수조에서 냉각시킨 무수 THF(10 mL) 내 197FBA10a (5.3 g, 22.2 mmol) 용액에 넣고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 다시 냉각시키고(얼음조), 물(10 mL)로 천천히 억제시키고, 물 층을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 포화시킨 후 반응 혼합물을 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 건조 및 증발시켜 에틸 아세테이트(200 mL)에 있는 미정제 생성물을 얻었고, 실리카 패드를 통해 여과시켜 무색 오일(4.11 g, 77%)로서 197FBA17d를 얻었다.

<243> GC-MS m/z 241. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.19 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.66 (d, J = 14.3, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

<244> **실시예 7: 엔도-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 염산염 (197FBA20a)**

<245> 디옥산(40 mL) 내 4M HCl 용액을 디에틸에테르(40 mL) 내 197FBA17d(3.81 g, 15.8 mmol) 용액에 넣었다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 증발시켜 흰색 고체를 얻고, 여과하고, 헵탄(70 mL)으로 씻어주고, 건조시켜 흰색 고체(2.17 g, 77%)로서 197FBA20a를 얻었다.

<246> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.87 (br s, 2H), 2.27 (d, J = 7.3, 2H), 2.00 (dd, J = 14.9 and 3.2, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.74 (d, J = 14.6, 2H), 1.07 (s, 3H).

<247> **실시예 8: 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴 (198RL18)**

<248> 3-브로모-2-클로로-6-플루오로톨루엔(7.0 g, 31 mmol), 시안화 아연(3.7 g, 31 mmol) 및 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐(0)(1.81 g, 1.56 mmol)을 아르곤 분위기 하에 플라스크에 넣었다. 무수 DMF(35 mL)를 넣고 반응 혼합물을 120 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. 반응은 GC-MS로 모니터하고, 완전한 전환은 2시간 후 관찰하였다. 혼합물을 디클로로메탄(300 mL)으로 희석시키고, 물(100 mL) 및 4% 황산 마그네슘 용액(100 mL)로 씻어주고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 맑은 오일을 얻었다. 생성물은 n-헵탄/에틸 아세테이트(9:1)를 사용한 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 흰색 고체(3.79 g, 71 %)를 얻었다.

<249> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (dd, 1H, J = 5.6, 8.8, Ar-H), 6.87 (t, 1H, J = 8.8, Ar-H), 2.36 (d, 3H, J = 2.4, CH<sub>3</sub>).

<250> **실시예 9: 트리플루오로메탄설포산 2,3-디메틸-4-니트로페닐 에스테르 (195JP07)**

<251> 0 °C에서 Ar 분위기 하에서 디클로로메탄(40 mL) 내 2,3-디메틸-4-니트로페놀(1.12 g, 6.70 mmol) 및 트리에틸 아민(2.5 mL, 17.9 mmol)에 트리플루오로메탄설포산 무수물(1.57 mL, 8.77 mmol)을 넣고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 2M HCl(50 mL)을 첨가하고 상기 용액을 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물들 혼합하고, 포화 수용액 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)로 씻어주고, n-헵탄(200 mL)으로 희석시키고, 실리카

겔 패드를 통과시켜 노란색 오일로서 1.96 g (98 %)의 195JP07를 얻었다.

<252> GC/MS m/z 299 [M]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.72 (d, 1H, J = 9.0), 7.28 (d, 1H, J = 9.0), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

<253> **실시예 10: 엔도-8-(2,3-디메틸-4-니트로-페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (195JP08)**

<254> 195JP07(793 mg, 2.65 mmol), 노르트트로핀(1.01 g, 7.96 mmol), 및 피리딘(2.5 mL)을 16시간 동안 110 °C까지 가열하였다. 그 후 미정제 물질을 실온으로 냉각시키고, 물(200 mL)에 부어, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공 농축시키고, 잔여물을 분취형 TLC (용리제로서 EtOAc/n-헵탄, 1:8)에 의해 정제하여 노란색 고체로서 49.7 mg(6.8 %)의 195JP08를 얻었다.

<255> R<sub>f</sub> = 0.38 (EtOAc/n-헵탄 1:1). LC/MS m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.70 (d, 1H, J = 9.0), 6.79 (d, 1H, J = 9.0), 4.25 (t, 1H, J = 4.5), 3.79 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.49-2.25 (m, 4H) 2.32 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 4H),

<256> **실시예 11: 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-요오드벤조니트릴 (195JP18)**

<257> 전체가 참고로 본 발명에 통합된 Uchiyama 외(J. Am. Chem. Soc. [alpha], 2002, 124, 8514-8515)에 의해 프로토콜을 채택하고, 0 °C에서 리튬 디-t-부틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리디노)진케이트(4.0 mmol in 10 mL THF, Uchiyama et al J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 3539-3540, 전체가 본 발명에 참고문헌으로 투고됨)에 무수 THF(1.0 mL) 내 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴(311 mg, 2.0 mmol)을 액적 첨가하고, 3.5 시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 그 후 요오드(5.08 g, 20.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1.0 M, 50 mL) 및 포화 수용액 NH<sub>4</sub>Cl(100 mL)을 넣고, 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 추출하고, 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 진공으로 용매를 제거하였다. 잔여물을 EtOAc/n-헵탄(1:40)으로 용리하는 실리카 겔 패드를 통과시켜, 2-클로로-4-플루오로-3-요오드벤조니트릴 112 mg(0.40 mmol)을 얻었다. 이 물질을 노르트트로핀(114 mg, 0.90 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(186 mg, 0.134 mol) 및 DMSO(2.0 mL)와 혼합하고, 1.5 시간 동안 130 °C에서 교반하였다. 생성된 미정제 혼합물을 n-헵탄(10 mL)으로 희석시키고, EtOAc/n-헵탄(1:2)을 사용한 실리카 겔의 패드를 통과시켜 농축시키고 분취형 TLC(EtOAc/n-헵탄, 1:1)으로 정제하여 회색 고체로서 1.5 mg (1.7 %)의 195JP 18을 얻었다.

<258> R<sub>f</sub> = 0.21(EtOAc/n-헵탄 1:1). LC/MS m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (d, 1H, J = 8.6), 6.70 (d, 1H, J = 8.6), 4.16 (br s, 1H), 3.95 (br s, 2H), 2.50-2.22 (m, 4H) 1.93-1.78 (m, 4H).

<259> **실시예 12: 3-브로모-2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)벤조니트릴 (195JP22)**

<260> 이 반응은 친전자체로서 요오드 대신에 브롬을 사용하여 실시예 11에서와 동일하게 수행하고 회색 고체로서 4.0 mg(0.5 %)의 195JP22를 얻었다.

<261> R<sub>f</sub> = 0.34 (EtOAc/n-헵탄, 1:1). LC/MS m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, 1H, J = 8.6), 6.74 (d, 1H, J = 8.6), 4.15 (t, 1H, J = 5.0), 4.02 (br s, 2H), 2.38-2.20 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 4H).

<262> **실시예 13: 2-브로모-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-5-메틸-벤조니트릴 (195JP26)**

<263> 이 반응은 기질로서 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 대신에 4-플루오로-3-메틸벤조니트릴을 사용하여 실시예 12에서와 동일하게 수행하고, 회색 고체로서 17.6 mg (1.4 %)의 195JP26을 얻었다.

<264> R<sub>f</sub> = 0.28 (EtOAc/n-헵탄 1:1). LC/MS m/z 322 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.12 (t, 1H, J = 5.0), 3.82 (br s, 2H), 2.30-2.13 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 4H).

<265> **실시예 14: 엔도-8-(2-클로로-3-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (196MBT14-B)**

<266> 농축 황산(2.5 mL) 내 2,3-디클로로톨루엔(500 mg, 3.11 mmol)의 현탁액에 실온에서 농축 황산(2.5 mL) 내 질산 칼륨 용액(314 mg, 3.11 mmol)을 액적 첨가하였다. 생성 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 교반하면서 얼음/물(100 mL) 안으로 부었다. 생성된 물 층을 25% 수용성 암모니아를 첨가하여 pH 10으로 염기화하였고,



이어서 디클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 분취형 TLC(헵탄 내 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 6-질산화 생성물 및 5-질산화 생성물의 4:1 혼합물(232 mg)을 얻었다. 이 혼합물 80 mg을 피리딘(1 mL)에 용해시켰다. 노르트로핀(198 mg, 1.553 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 20시간 동안 밀봉된 플라스크에서 110 °C까지 가열한 후 농축시켰다. 잔여물을 2M HCl(20 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄(2x20 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 증발시키고, 생성된 오일을 분취형 TLC(디클로로메탄으로 용리)에 의해 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물(35 mg, 2,3-디클로로톨루엔으로부터 14%)을 얻었다.

<267> LC/MS m/z 297 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, J = 10.5, 1H), 6.80 (d, J = 10.5, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.55 (s, 1H).

<268> **실시예 15: 2-클로로-6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-니트로-벤즈알데히드 (196MBT30)**

<269> 질산 칼륨(638 mg, 6.31 mmol)을 농축 황산(4.5 mL)에 용해시키고, 실온에서 2-클로로-6-플루오로벤즈알데히드 (1.0 g, 6.31 mmol)의 교반된 용액에 액적 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후 교반하면서 얼음물(100 mL)에 부었다. 생성된 물 층을 25% 수용성 암모니아의 첨가에 의해 pH 10으로 염기화하고, 이어서 디클로로메탄(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 2-클로로-6-플루오로-3-니트로페닐벤즈알데히드(196MBT28-A, 1.16 g, 91%)를 얻었다. 위치선택성은 <sup>13</sup>C-NMR에 의해 확인하였다.

<270> 노르트로핀(62 mg, 0.491 mmol) 및 196MBT28-A(100 mg, 0.491 mmol)를 피리딘(2 mL)에서 용해시키고, 상기 혼합물을 2시간 동안 밀봉된 플라스크에서 흔들어 준 후 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄(40 mL)에서 용해시키고, 유기층을 2M HCl(40 mL)로 씻어주고, 2M NaOH(40 mL)로 씻어주고 마지막으로 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜, 여과 및 증발시켰다. 생성된 오일을 분취형 TLC(디클로로메탄 내 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물 40 mg(26%)을 얻었다.

<271> LC/MS m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.5, 1H), 6.84 (d, J = 9.5, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 1H).

<272> **실시예 16: 엔도-8-(3-클로로-2-히드록시메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]-옥탄-3-올 (196MBT32)**

<273> 196MBT30(20 mg, 0.064 mmol)을 메탄올(1 mL)에 용해시켰다. 보로수소화 나트륨(3 mg, 0.064 mmol)을 넣고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 포화 수용성 염화 암모니아(1 mL)를 넣고, 디클로로메탄(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 노란색 고체로서 표제 화합물 18 mg(90%)을 얻었다.

<274> LC/MS m/z 313 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, J = 9.0, 1H), 6.82 (d, J = 9.0, 1H), 4.86 (d, J = 6.5, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.5, 1H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.36 (s, 1H).

<275> **실시예 17: 2-클로로-6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-니트로-벤즈알데히드 옥심 (196MBT40)**

<276> 196MBT30(132 mg, 0.426 mmol)을 테트라히드로퓨란(2 mL)에 용해시켰다. 탄산 나트륨(45 mg, 0.426 mmol), 물 (0.5 mL) 및 히드록실아민 염산(30 mg, 0.426 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 농축하였다. 디클로로메탄(50 mL)을 넣고 유기층을 2M HCl(50 mL), 2M NaOH(50 mL)로 씻어준 후 최종적으로 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 생성된 잔여물을 분취형 TLC(디클로로메탄 내 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물 45 mg (32%)을 얻었다.

<277> LC/MS m/z 326 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ 8.15 (s, 1H), 7.90-6.90 (m, 2H), 4.25-4.00 (m, 3H), 2.35-1.80 (m, 8H).

<278> **실시예 18: 엔도-8-(2-클로로-3-히드록시메틸-4-니트로페닐)-8-아지비시클로[3.2.1]-옥탄-3-올 (196MBT48)**

- <279> 질산 칼륨(578 mg, 5.71 mmol)을 농축 황산(4.5 mL)에 용해시키고, 실온에서 2,3-디클로로벤즈알데히드(1.0 g, 5.71 mmol)의 교반 용액에 액적 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10일간 교반없이 방치하였다. 반응 혼합물의 석출된 물질을 여과에 의해 수거하여 노란 바늘(needles)로서 2,3-디클로로-6-니트로벤즈알데히드(196MBT36, 433 mg, 34%)를 얻었다. 위치선택성은 베이어-드루슨 인디고 합성(Bayer-Drewson indigo synthesis)에 의해 확인하였다.
- <280> 196MBT36(100 mg, 0.455 mmol)을 메탄올(2 mL)에 용해시켰다. 보로수소화 나트륨(17 mg, 0.455 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 포화된 수용성 염화 암모니아(1 mL)를 넣고, 디클로로메탄(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증류시켜 노란색 고체로서 2,3-디클로로-6-니트로벤질 알코올(196MBT46-A, 92 mg, 91%)을 얻었다.
- <281> 196MBT46-A(92 mg, 0.418 mmol) 및 노르트트로핀(53 mg, 0.418 mmol)을 피리딘(2 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 3일간 밀봉된 플라스크에서 110 °C까지 가열한 후 농축시켰다. 붉은 잔여물을 2M HCl(20 mL)에 용해시키고 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증발시켜, 얻어진 오일을 분취형 TLC(디클로로메탄 내 0-5% 메탄올)로 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물 1.0 mg (1%)을 얻었다.
- <282> LC/MS m/z 313 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-6.85 (m, 2H), 5.00-4.97 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 4H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.27 (s, 1H).
- <283> **실시예 19: 엔도-8-(5-클로로-2-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (196MBT6-1)**
- <284> 노르트트로핀(269 mg, 2.12 mmol) 및 4-클로로-2-플루오로-5-니트로톨루엔(100 mg, 0.527 mmol)을 피리딘(2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 20시간 동안 밀봉된 플라스크에서 110 °C까지 가열한 후, 농축시켰다. 잔여물을 2M HCl(20 mL)에서 용해시키고 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 얻어진 오일을 분취형 TLC(디클로로메탄으로 용리)에 의해 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물 14 mg (9%)을 얻었다.
- <285> LC/MS m/z 297 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 7H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 1H).
- <286> **실시예 20: 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)벤조니트릴 (196MBT8-B)**
- <287> 노르트트로핀(269 mg, 2.12 mmol) 및 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴(100 mg, 0.643 mmol)을 피리딘(2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 20시간 동안 밀봉된 플라스크에서 110 °C까지 가열한 후 농축시켰다. 잔여물을 2M HCl(20 mL)에 용해시켜 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증발시켜, 얻어진 오일을 분취용 TLC(디클로로메탄으로 용리)에 의해 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물 107 mg (63%)을 얻었다.
- <288> LC/MS m/z 263 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-6.51 (m, 3H), 4.29-4.16 (m, 2H), 4.16-4.00 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 4H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.56 (s, 1H).
- <289> **실시예 21: 6-클로로-2-메틸-3-니트로벤조산 (198RL35)**
- <290> 2-클로로-6-메틸벤조산(99 mg, 0.58 mmol)을 농축 염산(1 mL)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시켰다. 이 용액에 농축 염산(1 mL) 내 질산 칼륨을 액적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반 후, 얼음조를 제거하고 2 시간 동안 더 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 얼음(25 g)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 바람직한 3-니트로(70%) 및 5-니트로(30%) 유도체 혼합물(118.6 mg, 95 %)을 얻었다. 두 이성질체를 분리하고자 하는 어떠한 노력도 하지 않고, 상기 혼합물을 다음 단계에서 사용하였다.
- <291> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.53 (br, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.91 (d, 0.7H, J = 8.8, Ar-H), 7.85 (d, 0.3H, J = 8.4, Ar-H), 7.44 (d, 0.7H, J = 8.8, Ar-H), 7.31 (d, 0.3H, J = 8.4, Ar-H), 2.59 (s, 2.1H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 0.9H, Ar-CH<sub>3</sub>).

- <292> **실시예 22: 6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-메틸-3-니트로벤조산 (198RL39)**
- <293> 6-클로로-2-메틸-3-니트로벤조산(5-니트로 이성질체 30%를 함유하는 198RL35, 227 mg, 1.05 mmol) 및 노르트로핀(536 mg, 4.21 mmol)을 피리딘(5 mL)에 용해시키고, 5일간 90 °C에서 유리병에서 흔들었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석시키고, 수산화나트륨 용액(2M, 3 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합 알칼리성 층의 pH는 염산 용액(6 M)으로 대략 5로 규제하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층들을 황산 나트륨에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 미정제 생성물은 분취용 HPLC에 의해 정제하여 노란색 고체(154 mg, 48 %)를 얻었다.
- <294> LC/MS m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.90 (br, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.90 (d, 1H, J = 9.2, Ar-H), 6.87 (d, 1H, J = 9.2, Ar-H), 4.20 (m, 3H, Tr-H), 2.52 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.40 - 2.27 (m, 4H, Tr-H), 2.12 - 2.04 (m, 4H, Tr-H), 1.90 (m, 1H, Tr-OH).
- <295> **실시예 23 : 엔도-8-(2-히드록시메틸-3-메틸-4-니트로페닐)-8-아자비시클로[3.2.1]-옥탄-3-올 (198RL48-3)**
- <296> 6-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-메틸-3-니트로벤조산(198RL39, 64 mg, 0.21 mmol)을 THF(1 mL)에 용해시켰다. 이것을 0 °C에서 교반하면서 보레인-THF 복합체(1 M, 0.35 mL, 0.35 mmol)를 액적 첨가하였다. 혼합물의 완전한 첨가 후, 실온으로 올리고, 밤새 교반을 계속한 후 LC-MS 분석으로 대략 50% 전환율을 나타내었다. 반응을 끝냈다(물/에틸 아세테이트). 미정제 생성물을 이동상으로서 에틸 아세테이트를 사용 한 분취용 TLC에 의해 2번 정제하여 표제 화합물(2.1 mg, 3 %)을 얻었다.
- <297> R<sub>f</sub> = 0.57 (에틸 아세테이트). LCMS m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, 1H, J = 9.1, Ar-H), 6.85 (d, 1H, J = 9.1, Ar-H), 4.89 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>OH), 4.21 (m, 1H, Tr-H), 3.95 (m, 2H, Tr-H), 2.57 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.43 - 2.25 (m, 4H, Tr-H), 2.14 - 2.01 (m, 4H, Tr-H).
- <298> **실시예 24: 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-1-니트로벤젠 (198RL41)**
- <299> 1-클로로-3-플루오로-2-메틸벤젠(1.00 mL, 8.24 mmol)을 황산(18 M, 10 mL)에 용해시키고, 얼음조에서 냉각시켰다. 황산(18 M, 10 mL)에 용해된 질산 칼륨(0.87 g, 8.65 mmol)을 차가운 용액에 액적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반하고, 그 후 얼음조를 제거하고 다른 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 얼음(25 g)에 붓고 5분간 교반하고, 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 혼합 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 맑은 노란색 오일(1.34 g, 순도 85%)을 얻었다. 생성물은 다음 반응 단계에서 다른 정제 없이 사용하였다.
- <300> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.10 (m, 1H, J = 8.3, Ar-H), 2.40 (m, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).
- <301> **실시예 25: 4-(3-엔도-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-트리플루오로메틸벤조니트릴 (196MBT10-B)**
- <302> 노르트로핀(269 mg, 2.12 mmol) 및 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(100mg, 0.529 mmol)을 피리딘(2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 20시간 동안 밀봉된 플라스크에서 110 °C까지 가열한 후, 농축시켰다. 잔여물을 2M HCl(20 mL)에 용해시키고 디클로로메탄(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 혼합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 증발시켜 얻어진 오일을 분취형 TLC(디클로로메탄으로 용리)에 의해 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물 55 mg(35%)을 얻었다.
- <303> LCMS m/z 297 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-6.85 (m, 3H), 4.15-4.00 (m, 3H), 2.33-2.10 (m, 4H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.39 (s, 1H).
- <304> **실시예 26: 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 (198RL93)**
- <305> 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조니트릴(198RL18, 2.48 g, 14.6 mmol), 엔도-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 염산(197FBA20a, 3.37 g, 19.0 mmol), 및 탄산 칼륨(6.67 g, 48.2 mmol)을 디메틸 설폭시드(40 mL)에 용해시키고, 상기 혼합물을 18시간 동안 80 °C에서 아르곤 하에 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 30분간 교반하였다. 회색 고체를 여과하고 톨루엔으로 두 차례 재결정하여, 흰색 파우더(1.53 g)를 얻었다. 모액을 증발시켜 잔여물을 결정화하여 전체 수율이 40%로 제2 배취(batch) 화합물(210 mg)을 얻었다.

다.

- <306> Mp = 145 - 147°C. R<sub>f</sub> = 0.68 (에틸 아세테이트/디클로로메탄 1:1) LC/MS m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, 1H, J = 8.6, Ar-H), 6.84 (d, 1H, J = 8.6, Ar-H), 3.82 (m, 2H, Tr-H), 2.36 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.32 - 2.22 (m, 2H, Tr-H), 2.17 - 1.98 (m, 2H, Tr-H), 1.92 - 1.77 (m, 4H, Tr-H), 1.26 (s, 3H, Tr-CH<sub>3</sub>).
- <307> **실시예 27: 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 (198RL26)**
- <308> 디에틸 에테르에 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 (198RL93)을 용해시키고, HCl(1.1 당량, 1,4-디옥산 내 4M 용액)을 첨가하여 염산염을 제조하였다. 상기 혼합물을 15분간 교반하고, 침전된 염을 여과하여 미세한 흰색 파우더를 얻었다.
- <309> Mp = 160°C (분해).
- <310> **실시예 28: 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 메실레이트 (198RL93-MS)**
- <311> 디에틸 에테르에 2-클로로-4-(3-엔도-히드록시-3-엑소-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸벤조니트릴 (198RL93)을 용해시키고, 메틸설포산염(1.1 당량)을 첨가함으로써 메실레이트 염을 제조하였다. 상기 혼합물을 15분간 교반하고, 침전된 염을 여과하여 미세한 흰색 파우더를 얻었다.
- <312> Mp = 164°C (분해) .
- <313> **실시예 29: 수용체 활성의 생체 밖 측정**
- <314> 작용성 수용체 분석, 수용체 선택 및 증폭 기술(R-SAT(TM))은 앞서 기술한 절차(Brann, M. R., U.S. Patent No. 5,707,798, 전체가 본 발명에 참고문헌으로 통합됨)로부터 최소한의 변형을 하여 안드로겐 AR 수용체에서 효능에 대하여 화합물을 스크린하는데 사용하였다. 즉, NIH3T3 세포들을 플러 병에서 키워 70-80% 합류시킨다 (confluence). 그 후 세포들을 제조자의 프로토콜마다 Polyfect(Qiagen 사)를 사용하여 플라스미드 DNA로 12-16시간 동안 감염시켰다. 수용체의 보틀(bottle) 당 30 μg 및 β-갈락토시데이즈 플라스미드 DNA 보틀 당 50 μg 을 감염시킴으로써 R-SAT 분석을 전형적으로 수행하였다. 사용된 모든 수용체 및 헬퍼 구조물은 포유동물 발현 벡터에 있었다. 헬퍼는 AR 수용체, 전형적으로 동반활성인자의 리간드 의존형 및/또는 리간드 비의존형 작용을 둘 다 조절하는 신호 분자로서 정의한다.
- <315> NIH3T3 세포들을 12-16 시간동안 감염시키고, 그 후 트립신화하고 DMSO에서 냉동시켰다. 냉동 세포들을 나중에 녹여, 약물을 함유하는 96 웰(well) 평판의 웰 당 10,000-40,000 세포들을 평판 배양하였다. 그 후 5일간 5% 주 변 CO<sub>2</sub>를 가진 축축한 분위기하에서 세포들을 키웠다. 그 후 배지(media)를 평판으로부터 제거하고, β-갈락토 시데이즈 기질 o-니트로페닐 β-D-갈락토피라노시드(ONPG, 5% NP-40을 가진 PBS 내)를 첨가하여 표지 유전자 활성을 측정하였다. 생성된 비색 반응은 420 nm에서 분광광도 평판 리더(spectrophotometric plate reader)(Titertek 사)로 측정하였다. 모든 데이터는 컴퓨터 프로그램 XLFit (IDBSm)을 사용하여 분석하였다.
- <316> 선택된 화합물의 결과는 표 1에 나타내었다.

**표 1**

화합물	% 효능	pEC <sub>50</sub>
173FBA73bL	80	8.5
198RL26	79	8.8
165RL90	81	8.7

<318> **실시예 30: 안드로겐 수용체 작용제의 생체 내 활성**

<319> 화학식 I의 테스트 화합물을 거세된 수컷 Sprague Dawley 래트 (n=3)에게 2주간 매일 경구투여하였다. 테스트 화합물(1, 3, 10, 30 mg/kg)의 효과를 테스트스테론 프로피오네이트(1 및 3 mg/kg s.c; 양성 대조군) 및 비히클 (10% Tween80; 음성 대조군)과 비교하였다. 혈액 및 전립샘과 정낭의 젖은 무게는 마지막 투여 후 24시간이 경

과하고 희생시킨 후 측정하였다. 혈액은 마지막 투여 후 24시간이 경과하고 희생시킨 후 헤파린 채취 튜브에 채취하였다. 혈액을 원심분리하고 혈장을 수집하여 혈장 샘플을 냉동시켰다.

<320> 래트 황체 호르몬(LH) 혈장 농도는 각 제조자의 지침에 따라 Amersham의 효소면역흡착 분석법(ELISA)을 사용하여 측정하였다. 고체상 분석은 제한된 양의 rLH 특이적 항체에 대하여 비표지 rLH와 고정된 양의 비오틴 표지 rLH 사이의 경쟁을 기반으로 한다. 집합 스트렙타아비딘/페옥시다제는 기질의 존재하에서 신호 증폭 및 검출을 고려한다.

<321> 198RL26에 대한 결과

<322> 2주간에 걸쳐 1 mg/kg의 투여량으로 테스토스테론 프로피오네이트(TP)의 매일 피하(s.c.) 투여는 비히클 치료에 비해 전립선(도 1), 정낭(도 2), 및 항문 거근(도 3) 젖은 조직 중량에서 현저한 증가를 산출했다. 반대로, 2주간에 걸친 3 mg/kg 198RL26의 매일 피하 투여는 젖은 조직 중량을 현저하게 바꾸는 것으로 보이지 않았다. 더 높은 투여량(3 및 10 mg/kg)의 198RL26 매일 투여는 젖은 조직 중량을 현저하게 증가시키는 것으로 보였으나, TP 만큼은 아니었다. TP와 비교할 때, 이러한 데이터는 TP의 적어도 100배의 투여량에 도달할 때까지 198RL26의 부정적인 부작용(즉, 정낭 및 전립선 크기 증가)에 대한 잠재성이 나타나지 않음을 제시한다. 거세하자, 황체 호르몬(LH)의 혈장 농도가 대략 3-4배 증가했다(Figure 4). TP(1 mg/kg, 14일간 피하)의 만성적인 투여는 본래의 래트(거세안된 동물)에서 얻어지는 것으로 LH 농도를 회복시켰다. 198RL26(다양한 투여량, 14일간 경구)의 매일 투여는 혈장 LH 농도의 투여량 의존성 억제를 초래했고, 완전한 반전은 10 mg/kg에서 분명히 나타났다.

<323> 본 발명을 구체예 및 실시예로 기술하였지만, 본 발명의 범주 및 본질을 벗어나지 않는 한 여러 다양한 변형이 있을 수 있음을 이해해야 한다.

### 도면의 간단한 설명

<214> 도 1은 2주 기간 동안 다양한 투여량의 화합물 198RL25(p.o.)과 테스토스테론 프로피오네이트(TP) 1 또는 3 mg/kg을 래트에게 매일 피하(s.c.) 투여할 때, 전립선 조직의 젖은 조직 중량을 비교하는 막대 그래프를 나타낸다.

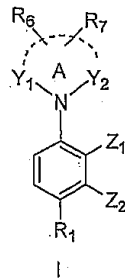
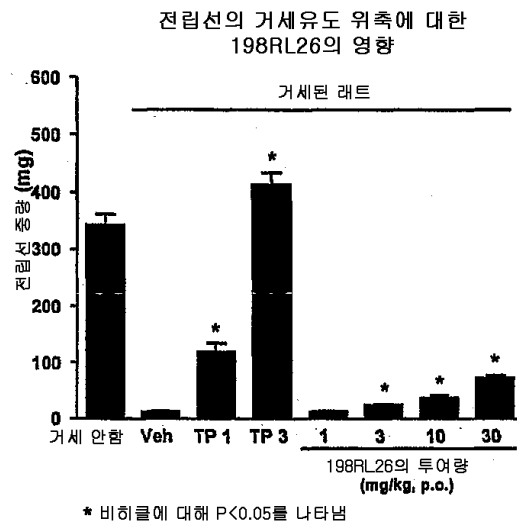
<215> 도 2는 2주 기간 동안 다양한 투여량의 화합물 198RL25(p.o.)과 테스토스테론 프로피오네이트(TP) 1 또는 3 mg/kg을 래트에게 매일 피하 투여할 때, 정낭(seminal vesicle) 조직의 젖은 조직 중량을 비교하는 막대 그래프를 나타낸다.

<216> 도 3은 2주 기간 동안 다양한 투여량의 화합물 198RL25(p.o.)과 테스토스테론 프로피오네이트(TP) 1 또는 3 mg/kg을 래트에게 매일 피하 투여할 때, 항문 거근 조직의 젖은 조직 중량을 비교하는 막대 그래프를 나타낸다.

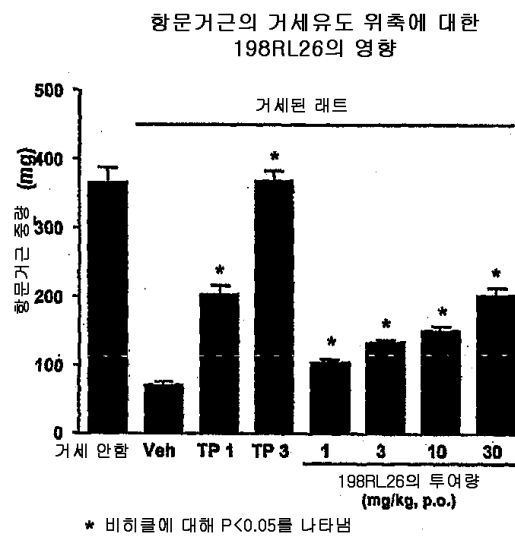
<217> 도 4는 2주 기간 동안 다양한 투여량의 화합물 198RL25(p.o.)과 테스토스테론 프로피오네이트(TP) 1 또는 3 mg/kg을 래트에게 매일 피하(s.c.) 투여 후 거세할 때, 래트에서 황체형성 호르몬(LH)의 혈장 농도의 막대 그래프를 나타낸다.

도면

도면1



도면3



도면4

198RL26은 거세유도 LH 스파이크의  
투여량 의존성 억제를 일으킨다

