

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0077887 (43) 공개일자 2014년06월24일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07C 251/86</i> (2006.01) <i>C07C 241/04</i> (2006.01) <i>C07D 279/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/54</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)		(71) 출원인 유니버시티 오브 유타 리서치 파운데이션 미국 유타주 84108, 솔트레이크 시티, 스위트 310, 아라핀 드라이브 615
(21) 출원번호 10-2014-7006969		(72) 발명자 벤카야라파티 하리프라사드 미국 유타주 84020 드레이퍼 사우스 슈가 베리 로 드 11558
(22) 출원일자(국제) 2012년08월15일 심사청구일자 없음		소르나 벤카타스와미 미국 유타주 84108 솔트레이크 시티 유니버시티 빌리지 #831 (뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2014년03월14일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/050948		
(87) 국제공개번호 WO 2013/025805 국제공개일자 2013년02월21일		
(30) 우선권주장 61/523,801 2011년08월15일 미국(US)		(74) 대리인 장훈

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **히스톤 데메틸라제 억제제로서의 치환된 (E)-N'-(1-페닐에틸리덴)벤조하이드라지드 유사체**

(57) 요약

하나의 측면에서, 본 발명은 치환된 (E)-N'-(1-페닐에틸리덴)벤조하이드라지드 동족체, 이의 유도체 및 LSD1을 포함하는 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제의 억제제로서 유용한 관련 화합물; 상기 화합물을 제조하기 위한 합성 방법; 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물; 및 상기 화합물을 사용하는 방법 및 LSD1의 기능부전과 관련된 장애를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다. 본 요약서는 특정 업계에서 조사 목적의 스캐닝 도구(scanning tool)로서 의도되고 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

(72) 발명자

워너 스티브 엘.

미국 유타주 84094 샌트 홀리 릿지 로드 1237

베어스 데이비드 제이.

미국 유타주 84004 알파인 1287이 900에스

샤르마 수닐

미국 유타주 94103 솔트 레이크 시티 엡지컴 드라이브 91

스티븐스 브렛

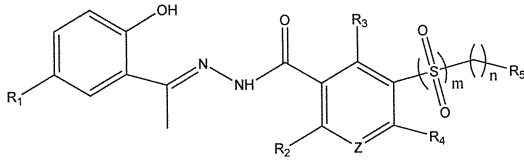
미국 유타주 84065 리버턴 헤더 디 씨클 11934

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

m은 0 또는 1이고;

n은 0 내지 3의 정수이고;

Z는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고;

R1은 할로, C1-C3 할로알킬 및 C1-C3 폴리할로알킬로부터 선택되고;

R2, R3 및 R4는 각각, 수소, 할로, 하이드록실, 시아노, 아미노, C2-C6 알킬알콕시, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬, C1-C6 폴리할로알킬 및 C1-C6 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

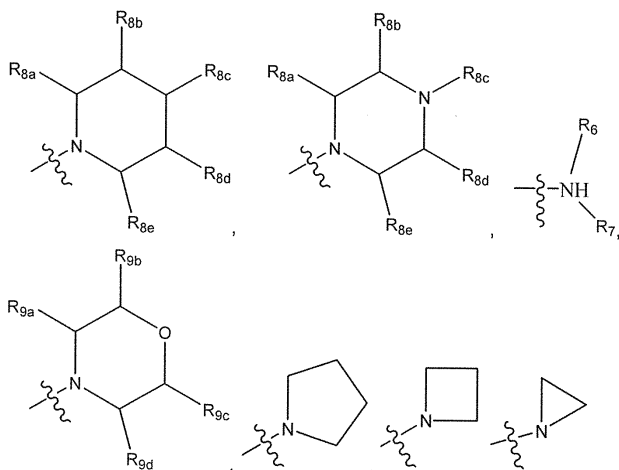
R5는 NR6 R7, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 Cy로부터 선택되고, R6는 할로, 하이드록실, 아미노, C2-C6 알킬알콕시, C1-C6 알킬알콜, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 할로알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 Cy로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

Cy는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 옥사진아닐, 모르폴리닐, 헥사하이드로피리미디닐 및 헥사하이드로피리다지닐로부터 선택된 헤테로사이클로알킬이고;

R6 및 R7은 각각, 수소, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 C3-C6 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R5가



..., C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 Cy로부터 선택되고,

R_{8a} , R_{8b} , R_{8c} , R_{8d} 및 R_{8e} 는 각각, 수소, 할로, 아미노, 시아노, 하이드록실, C_2 - C_6 알콕시알킬, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 할로알킬 및 C_1 - C_3 폴리할로알킬 및 C_1 - C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

R_{9a} , R_{9b} , R_{9c} 및 R_{9d} 는 각각, 수소, 아미노, 할로, 하이드록실, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, C_1 - C_3 할로알킬, C_1 - C_3 폴리할로알킬, 아지리디닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 3

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

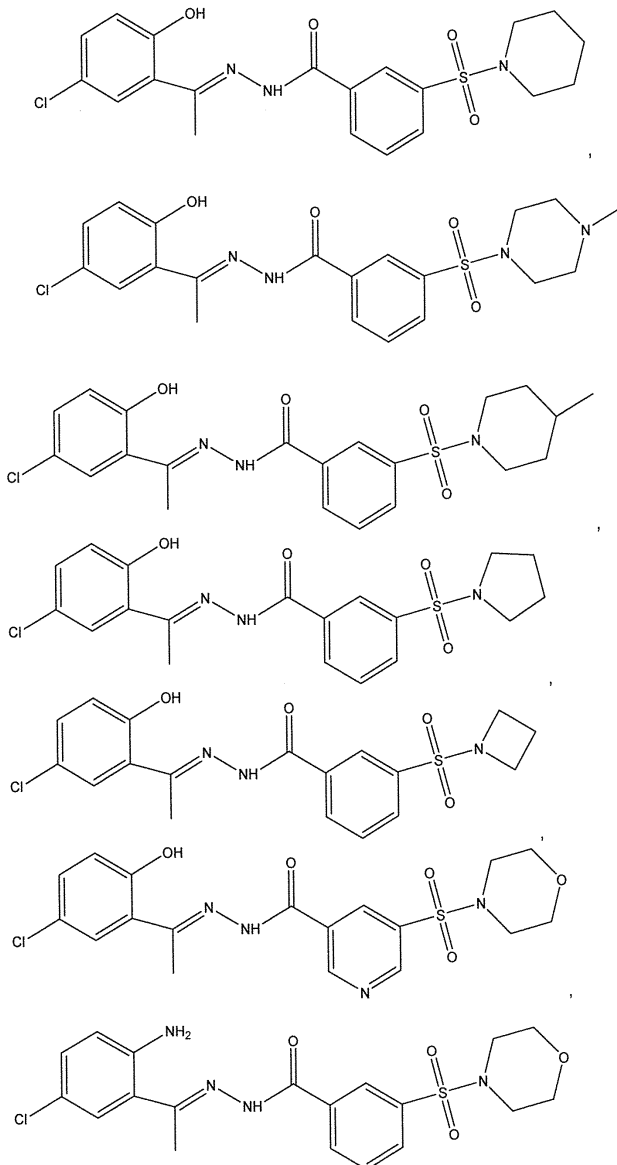
청구항 4

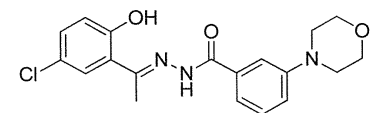
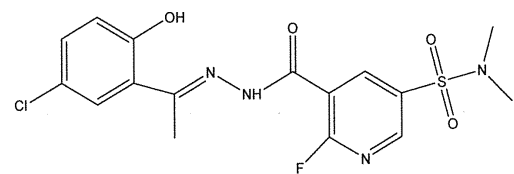
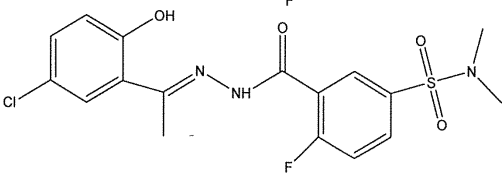
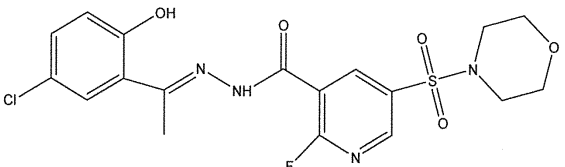
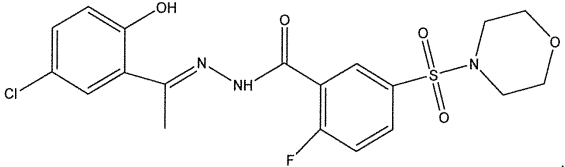
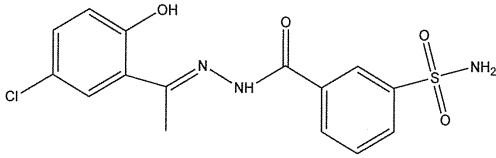
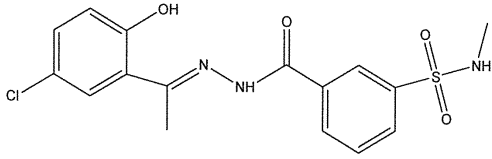
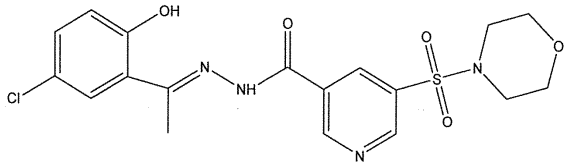
유효량의 제1항의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

청구항 5

유효량의 제1항에 따른 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 방법.

청구항 6





로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

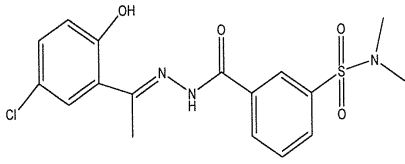
치료학적 유효량의 제6항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

유효량의 제6항의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

청구항 9

하기 화학식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 10

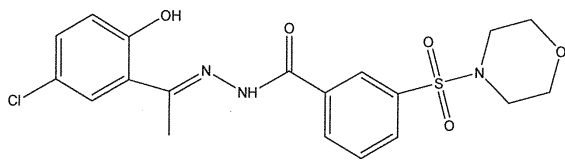
치료학적 유효량의 제9항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 11

유효량의 제9항의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

청구항 12

하기 화학식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 13

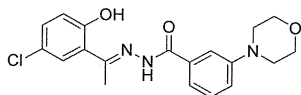
치료학적 유효량의 제12항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

유효량의 제12항의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

청구항 15

하기 화학식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 16

치료학적 유효량의 제15항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

유효량의 제15항의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법.

명세서

배경기술

[0001] 과거 십년에 걸쳐, DNA 서열을 변경시키지 않고 유전자 활성을 변경시키는 후생적 변화는, 암 발병 및 진행을

촉진시키는 유전학적 착오와 함께 작용한다는 것이 명백해졌다(참조: Tsai, H. C. and Baylin, S. B. Cell Res 2011, 21 (3), 502-17; and Fullgrabe, J., Kavanagh, E., and Joseph, B. Oncogene 2011). DNA 및 DNA와 관련된 단백질에서의 변형의 조절은 매우 관심있는 분야가 되었고, 이들 과정에 관여하는 효소는 약물 개발을 위해 새로운 부류의 단백질 표적으로서 제안되었다. DNA와 관련된 주요 단백질은 히스톤 단백질이다. 히스톤 꼬리는 인산화, 아세틸화, 메틸화 및 유비퀴틴화와 같은 다양한 해독후 변형에 대한 대상이고, 이들 변형, 특히 라이신 잔기에 대한 아세틸화 및 메틸화는 유전자 발현의 조절에 주요 역할을 수행하고, 암에서는 종종 조절이 상이다(dysregulated)(참조: Fullgrabe, J., Kavanagh, E., and Joseph, B. Oncogene 2011).

[0002] 최근에 라이신-특이적 데메틸라제 1(LSD1)로 불리는 효소가 플라빈 아데닌 디뉴클레오타이드(FAD)-의존성 반응을 통해 라이신 4(H3K4me1 및 H3K4me2) 및 라이신 9(H3K9me1 및 H3K9me2)에서 모노메틸화되고 디메틸화된 히스톤 H3의 산화적 탈메틸화를 촉매하는 것으로 밝혀졌다(참조: Shi, Y., et al. Cell 2004, 119 (7), 941-53; and Metzger, E., et al. Nature 2005, 437 (7057), 436-9). 히스톤 아세틸화는 느슨해진 염색질 및 유전자 활성화와 연관되는 반면, 히스톤의 메틸화는 복잡하다. 일례로서 LSD1에 의해 조절되는 라이신 잔기를 사용하여, H3K4에서의 메틸화는 일반적으로 유전자 활성화와 연관되는 반면, H3K9의 메틸화는 전사 억제와 연관된다.

[0003] LSD2, KDM1b 및 AOF1로 다양하게 지정되는 단백질인 LSD1의 현재 하나의 공지된 포유동물 동족체가 있다. 이것은 유사한 도메인 상동성을 공유지만 31% 미만의 서열 동일성을 나타낸다(참조: Fang, R. et al. Molecular Cell 2010, 39:222-233). LSD2가 이의 표적 유전자의 유전자 내 영역 내에 히스톤 H3K4 메틸화를 특이적으로 조절하는 H3K4me1/2 데메틸화제인 것으로 나타났다(상기 참조). LSD1과 LSD2 둘 다는 모두가 효소 활성화에 중요한, SWIRM 도메인, FAD 조효소-결합 모티프 및 C-말단 아민 옥시다제 도메인을 함유한다. 그러나, LSD1과는 달리, 단백질 LSD2는 LSD1에서 비구조화된 영역인 이의 N-말단 도메인에서 CW형 아연 핑거 도메인을 함유한다. 추가로, LSD2에는 LSD1의 "타워(tower) 도메인"이 없다. 세포 단계에서, LSD2는 전사를 조절하는 역할을 하는 것을 시사하였다(상기 참조). 예상된 바와 같이, LSD2는 또한 DNA 메틸화를 조절하는 역할을 수행하는 것으로 나타나지만 DNA 메틸화에서의 역할은 특이적 발육 스테이지일 수 있다(상기 참조; Ciccone, D.N., et al. Nature 2009 461:415-418; Karytinis, A., et al. J. Biol. Chem. 2009 284:17775-17782; and Yang, Z., et al. Cell Res. 2010 20:276-287).

[0004] 여러 종류의 증거는 LSD1을 암에서 가능한 치료학적 표적인 것으로서 지목한다. LSD1은 보고에 따르면 신경아세포종, ER-음성 유방 종양, 방광 종양, 폐 종양 및 결장직장 종양을 포함하는 다양한 종양에서 과발현된다(참조: Schulte, J. H., et al. Cancer Res 2009, 69 (5), 2065-71; Lim, S., et al. Carcinogenesis 2010, 31 (3), 512-20; and Hayami, S., et al. Int J Cancer 2011, 128 (3), 574-86). LSD1 억제에 의해 허용되는 H3K4 마크의 증가된 메틸화는 암 모델에서 종양 서프레스 유전자들의 발현을 재활성화시키는 것으로 나타났다(참조: Huang, Y., et al. Clin Cancer Res 2009, 15 (23), 7217-28). 또한, LSD1은 에스트로젠 및 안드로젠 수용체와 회합하여 억제성 H3K9 마크의 특이적 탈메틸화를 유도함으로써 표적 유전자 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌다(참조: Metzger, E., et al. Nature 2005, 437 (7057), 436-9; and Garcia-Bassets, I., et al. Cell 2007, 128 (3), 505-18). 따라서, LSD1에 결합된 보조인자(cofactor)에 따라, LSD1에 의한 탈메틸화는 허용성 H3K4 및 억제성 H3K9 마크 둘 다를 통해 암에 기여할 수 있다. 따라서, LSD1의 억제는 다수의 암 유형에서 중요한 암 경로의 하향 조절 뿐만 아니라 후생적으로 사일런싱된 종양 서프레스 유전자의 재발현을 위해 효과적인 전략일 수 있다. 여러 LSD1 억제체가 보고되었지만 이들은 불량한 선택성 및/또는 약리학적 성질을 나타내어 LSD1 생물학 작용의 추가 활용을 어렵게 한다.

[0005] 모노아민 옥시다제(MAO) 억제제, 예를 들어, 트라닐사이프롤린 및 파르길린은 LSD1 억제제로서 보고되었고, MAO에 비해 LSD1에 대해 증가된 선택성을 갖는 유도체를 모색하기 위한 시도에 관한 다수의 보고가 있었다(참조: Mimasu, S., et al. Biochemistry 2010, 49 (30), 6494-503; Binda, C., et al. J Am Chem Soc 2010, 132 (19), 6827-33; Culhane, J. C., et al. J Am Chem Soc 2006, 128 (14), 4536-7; Culhane, J. C., et al. J Am Chem Soc 2010, 132 (9), 3164-76; and Ueda, R., et al. J Am Chem Soc 2009, 131 (48), 17536-7). 이들 화합물들은 상기 FAD 보조인자에 공유 결합함에 의해 LSD1을 비가역적으로 불활성화시킨다. 폴리아민 유도체는 또한 LSD1 억제제로서 평가되었고, 여기서, μM 범위의 활성을 갖는 화합물들이 기재되어 있다(참조: Huang, Y., et al. Clin Cancer Res 2009, 15 (23), 7217-28; Sharma, S. K., et al. J Med Chem 2010, 53 (14), 5197-212; and Huang, Y., et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2007, 104 (19), 8023-8). 일반적으로, 이들 및 다른 보고된 LSD1 억제제는 적절하게 선택적이지도 않고 LSD1에 존재하는 기질-결합 부위의 중요한 아미노산 잔기와 최적으로 상호작용하기에는 충분히 강력하지 않다.

[0006] 요약하면, 상기 LSD 단백질은 후생적 및 전사적 조절에서 중요한 역할을 수행하고, 이들은 빈번하게 포유동물

암에서 변형되어 이들이 치료학적 중재를 위해 매력적인 표적이 되게 한다. LSD1 및/또는 LSD2 단백질 활성의 억제제를 동정하는 것에 대한 약물 찾기가 진보되었음에도 불구하고, LSD1 또는 LSD2의 강력하고 효과적이면서 선택적인 억제제인 화합물들은 여전히 부족하다. 추가로, 암과 LSD1 및/또는 LSD2에서 기능부전과 연관된 다른 질환의 치료에 효과적인 화합물들이 부족하다. 이들 필요성 및 다른 필요성은 본 발명에 의해 충족된다.

발명의 내용

- [0007] 본 발명의 목적(들)에 따라, 본원에서 구현되고 광범위하게 기재된 바와 같이 본 발명은 하나의 측면에서 라이신-특이적 데메틸라제, 또는 LSD의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물 및 상기 기재된 제조 방법의 생성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체(polymorph)는 LSD 활성의 조절제이고, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물을 사용하여 LSD 활성 기능부전과 관련된 장애를 치료하는 방법이 있다. 더 한층 추가의 측면에서, 본 발명은 LSD 단백질에 결합하여 LSD 활성을 음성으로 조절하는 화합물에 관한 것이다. 상기 기재된 화합물은, 하나의 측면에서, 서브타입 선택성을 나타낼 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질 계열 중 LSD1 구성원에 대해 선택성을 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질 계열 중 LSD2 구성원에 대해 선택성을 나타낸다.
- [0008] 또한, 치료학적 유효량의 상기 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 기재되어 있다.
- [0009] 또한, 상기 기재된 화합물을 제조하기 위한 합성 방법이 기재되어 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 합성 방법의 생성물이 기재되어 있다.
- [0010] 치료학적 유효량의 상기 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 LSD 활성 기능부전과 관련된 장애를 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0011] 또한, 치료학적 유효량의 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 LSD 활성을 억제하는 방법이 기재되어 있다.
- [0012] 또한, 하나 이상의 세포를 유효량의 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 하나 이상의 세포에서 LSD 활성을 억제하는 방법이 기재되어 있다.
- [0013] 또한, 상기 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 용도가 기재되어 있다. 추가의 측면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 및 유효량의 상기 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0014] 또한, 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체, 및 하기 중 하나 이상을 포함하는 키트가 기재되어 있다: (a) 히스톤 데메틸라제 활성을 증가시키는 것으로 공지된 하나 이상의 제제; (b) 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 것으로 공지된 하나 이상의 제제; (c) 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 공지된 하나 이상의 제제; (d) 신경퇴행성 장애를 치료하는 것으로 공지된 하나 이상의 제제; (e) 신경퇴행성 장애를 치료하기 위한 지침서; 또는 (f) 비조절된 세포 증식과 관련된 장애를 치료하기 위한 지침서.
- [0015] 또한, 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 하나 이상의 상기 기재된 생성물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 배합함을 포함하는, 약물의 제조 방법이 기재되어 있다. 추가의 측면에서, 본 발명은 LSD 활성 기능부전과 관련된 장애의 치료를 위한 약물의 제조에 있어서 상기 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 LSD 활성 기능부전은 LSD1 활성 기능부전이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 LSD 활성 기능부전은 LSD2 활성 기능부전이다. 더 한층 추가의 측면에서, 본 발명은 비조절된 세포 증식 장애를 치료하기 위한 약물의 제조에서 상기 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0016] 또한, 포유동물에서 LSD 기능부전과 관련된 장애를 치료하기 위한 약물의 제조에서 상기 기재된 화합물 또는 상기 기재된 생성물의 용도가 기재되어 있다.

[0017] 본 발명의 측면들이 특정 법정 부류, 예를 들어, 시스템 법정 부류로 기재되고 청구될 수 있고, 이것은 단지 편의를 위한 것이고 당업자는 본 발명의 각각 측면이 임의의 법정 부류로 기재되고 청구될 수 있음을 이해할 것이다. 달리 명백히 언급하지 않는 한, 어떠한 방식으로든지 본원에 제시된 임의의 항체 또는 측면이 이의 단계가 특정 순서로 수행되어야 하는 것으로 해석되는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 방법 청구항이 그 단계가 특정 순서로 제한되어야만 한다는 청구항 또는 발명의 상세한 설명에 구체적으로 기재되어 있지 않은 경우, 임의의 관점에서 순서가 추론되는 것으로 의도되지 않는다. 이것은 단계의 배열 또는 작동 흐름과 관련하여 논리 문제, 문법적 구성 또는 구두법으로부터 유래된 평범한 의미, 또는 본 명세서에 기재된 측면의 수 또는 유형을 포함하여, 해석을 위한 임의의 가능한 비-표현적 근거를 유지한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명은 하기의 발명의 상세한 설명 및 본원에 포함된 실시예를 참조로 보다 용이하게 이해될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 화합물, 조성물, 제품, 시스템, 장치 및/또는 방법을 개시하고/하거나 기재하기 전에, 이들은 달리 특정되지 않는 한, 특정 합성 방법으로 제한되거나, 특정 시약으로 제한되지 않고 다양할 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 측면을 기재할 목적이고 제한하려고 하는 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 수행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시된 방법 및 재료를 지금부터 기재한다.
- [0020] 본원에 언급된 모든 문헌들은 상기 문헌들이 언급하는 것과 연계하여 방법 및/또는 재료를 개시하고 기재하기 위해 인용에 의해 본원에 포함된다. 본원에서 논의된 문헌들은 오로지 본원의 출원일 전에 개시된 내용이 제공된다. 본원에서 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 상기 문헌보다 먼저 선행되지 못했음을 인정하는 것으로 해석되지 말아야 한다. 추가로, 본원에 제공된 공개일은 실제 공개일과는 상이할 수 있고, 이는 독자적 확인이 필요할 수 있다.
- [0021] A. 정의
- [0022] 본원에 사용된 바와 같은, 유기 화합물을 포함하는 화합물들에 대한 명명법은 통상의 명칭, 명명을 위한 IUPAC, IUBMB, 또는 CAS 추천 명명법을 사용하여 주어질 수 있다. 하나 이상의 입체화학적 특징이 존재하는 경우, 입체화학에 대해 Cahn-Ingold-Prelog 규칙을 사용하여 입체화학적 우선성, E/Z 세부사항 등을 지정할 수 있다. 당업자는 명칭이 주어진 경우, 명명 규정을 사용하여 화합물 구조의 전체 축소에 의해 또는 ChemDraw™(제조원: CambridgeSoft Corporation, U.S.A.)와 같이 상업적으로 구입가능한 소프트웨어에 의해 화합물의 구조를 확인할 수 있다.
- [0023] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 본 내용에서 명백하게 달리 언급하지 않는 한 복수의 개념을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "관능성 그룹(a functional group)", "알킬(an alkyl)" 또는 "잔기(a residue)"에 대한 언급은 2개 이상의 상기 관능성 그룹들, 알킬들 또는 잔기들 등의 혼합물을 포함한다.
- [0024] 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값 및/또는 "약" 또 다른 특정 값으로서 표현될 수 있다. 상기 범위가 표현되는 경우, 추가의 측면은 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게는, 앞에 "약"을 사용하여 값이 대략적으로 표현되는 경우, 상기 특정 값은 추가의 측면을 형성하는 것으로 이해될 것이다. 범위 각각의 중점은 다른 중점과 관련하여 그리고 다른 중점과는 무관하게 둘 다 유의적인 것으로 이해된다. 또한 본원에 교시된 수치가 있고 각각의 수치는 또한 본원에서 그 값 자체 뿐만 아니라 "약" 특정 값으로서 교시되는 것으로 이해한다. 예를 들어, 값 "10"이 교시되는 경우, "약 10" 또한 교시된다. 또한, 2개의 특정 단위 사이의 각각의 단위가 또한 기재된 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 교시된다면, 11, 12, 13, 및 14가 또한 교시되는 것이다.
- [0025] 본원 명세서 및 최종 특허청구범위에서 조성물 중의 특정 요소 또는 성분의 중량부에 대한 언급은, 중량부가 표현되는 조성물 또는 제품 내 요소 또는 성분과 임의의 다른 요소들 또는 성분들 간의 중량 관계를 나타낸다. 따라서, 2중량부의 성분 X 및 5중량부의 성분 Y를 함유하는 화합물에서, X 및 Y는 2:5의 중량비로 존재하고, 추가의 성분들이 화합물에 함유되는지의 여부에 상관없이 상기 비로 존재한다.

- [0026] 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 성분의 중량%(wt.%)는 성분이 포함되는 제형 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0027] 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어 "LSD"는 총체적으로 LSD1 및 LSD2 중 어느 하나 또는 둘 다를 언급한다.
- [0028] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "LSD1" 및 "라이신-특이적 데메틸라제 1"은 상호교환적으로 사용할 수 있고 KDM1A 유전자에 의해 암호화된 히스톤 데메틸라제를 언급한다. 상기 KDM1A 유전자는 엔트레즈 유전자(Entrez Gene) 세포유전학 밴드, Ensembl 세포유전학 밴드 및 HGNC 세포유전학 밴드에 의해 기재된 바와 같이 1p36.12의 유전자 맵 위치를 갖는다. 상기 용어 LSD1은 분자량이 약 92903 Da이고 852개의 아미노산을 갖는 고유 단백질 을 언급하고, 플라빈 모노아민 옥시다제 계열의 구성원이다. 상기 용어 LSD1은 당업자에 의해 사용되는 바와 같이 LSD1, KDM1; RP1-184J9.1; AOF2; BHC110; KIAA0601; LSD1; BRAF35-HDAC 복합 단백질 BHC110; FAD-결합 단백질 BRAF35-HDAC 복합체, 110 kDa 서브유닛; 아민 옥시다제(플라빈 함유) 도메인 2; 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제 1; 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제 1A; 플라빈-함유 아민 옥시다제 도메인-함유 단백질 2; 라이신 (K)-특이적 데메틸라제 1; 아민 옥시다제(플라빈 함유) 도메인 2; 및 FAD-결합 단백질 BRAF35-HDAC 복합체, 110 kDa 서브유닛으로서 이러한 대안적인 표시로 언급되는 단백질, 유전자 생성물 및/또는 유전자를 포괄한다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "LSD2" 및 "라이신-특이적 데메틸라제 2"는 상호교환적으로 사용될 수 있고 KDM1B 유전자에 의해 암호화된 히스톤 데메틸라제를 언급한다. 상기 KDM1B 유전자는 엔트레즈 유전자(Entrez Gene) 세포유전학 밴드, Ensembl 세포유전학 밴드 및 HGNC 세포유전학 밴드에 의해 기재된 바와 같이 6p22.3의 유전자 맵 위치를 갖는다. 상기 용어 LSD21은 분자량이 약 92098 Da이고 822개의 아미노산을 갖는 고유 단백질을 언급하고, 플라빈 모노아민 옥시다제 계열의 구성원이다. 상기 용어 LSD2는 LSD2, AOF1; FLJ33898; FLJ34109; FLJ43328; C6orf193; DKFZp68610412; OTTHUMP00000179125; bA204B7.3; dJ298J15.2; 플라빈-함유 아민 옥시다제 도메인-함유 단백질 1; 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제 2; 라이신(K)-특이적 데메틸라제 1B; 아민 옥시다제(플라빈 함유) 도메인 1; 아민 옥시다제, 플라빈 함유 1; 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제 2; 염색체 6 개방 관독 프레임 193; 및 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제 1B로서 이러한 대안적인 표시로 언급되는 단백질, 유전자 생성물 및/또는 유전자를 포괄한다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어 "히스톤 데메틸라제"는 히스톤 단백질로부터 메틸 그룹을 제거하는 효소 그룹을 언급한다. 상기 용어는 히스톤 라이신 데메틸라제, 즉, 히스톤에서 라이신 잔기로부터 메틸 그룹을 제거하는 효소 및 히스톤 아르기닌 데메틸라제, 즉, 히스톤에서 아르기닌 잔기로부터 메틸 그룹을 제거하는 효소 둘 다를 포괄한다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같은, 상기 용어 "히스톤 라이신 데메틸라제" 또는 "라이신-특이적 히스톤 데메틸라제"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 둘 다는 히스톤 단백질의 라이신 잔기로부터 메틸 그룹을 제거하는 효소 그룹을 언급한다. 상기 히스톤 라이신 데메틸라제는 하기의 특정 형태인 LSD1, LSD2, JMJD2A, JMJD2B, JMJD2C 및 JMJD2D를 포함하는 효소 그룹이다.
- [0032] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 이벤트 또는 상황이 존재하거나 존재하지 않을 수 있음을 의미하고 상기 기재는 상기 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우 및 이들이 발생하지 않는 경우를 포함한다.
- [0033] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "피검체"는 포유동물, 어류, 조류, 파충류 또는 양서류와 같은 척추동물일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법의 피검체는 사람, 비-사람 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니아 피그 또는 설치류일 수 있다. 상기 용어는 특정 연령 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 수컷 또는 암컷에 상관없이 태아 뿐만 아니라 성체 및 새로 태어난 피검체가 포함되는 것으로 의도된다. 하나의 측면에서, 상기 피검체는 포유동물이다. 환자는 질환 또는 장애를 앓는 피검체를 언급한다. 상기 용어 "환자"는 사람 및 가축 피검체를 포함한다. 상기 기재된 방법의 몇몇 측면에서, 상기 피검체는 투여 단계 전에 히스톤 라이신 데메틸라제 기능부전과 연관된 비조절된 세포 증식 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되었다. 상기 기재된 방법의 몇몇 측면에서, 상기 피검체는 투여 단계 전에 히스톤 라이신 데메틸라제의 억제가 필요한 것으로 진단되었다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료"는 질환, 병리학적 상태 또는 장애를 치유, 개선, 안정화 또는 예방하고자 하는 환자의 의학적 처치를 언급한다. 상기 용어는 능동 치료, 즉, 질환, 병리학적 상태 또는 장애의 개선 쪽으로 특이적으로 지시된 치료를 포함하고, 또한 일상 치료, 즉, 관련된 질환, 병리학적 상태 또는 장애의 원인을 제거하는 쪽으로 지시된 치료를 포함한다. 또한, 상기 용어는 일시적 치료, 즉, 질환, 병리학적 상태 또

는 장애의 치유보다는 증상의 경감을 위해 디자인된 치료; 예방적 치료, 즉, 관련된 질환, 병리학적 상태 또는 장애의 발병을 감소시키거나 부분적으로 또는 완전히 억제하도록 지시된 치료, 및 보완 치료, 즉, 관련된 질환, 병리학적 상태 또는 장애의 개선쪽으로 지시된 또 다른 특이적 치료를 보충하기 위해 사용되는 치료를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 용어는 포유동물(예: 사람)을 포함하는 피검체의 임의의 치료를 포함하고, (i) 질환에 대한 성향을 가질 수 있지만 아직 그것을 앓는 것으로 진단되지 않은 피검체에서 상기 질환의 발병을 예방하고; (ii) 상기 질환을 억제하고, 즉, 이의 발병을 억제하거나; (iii) 상기 질환을 완하시키는, 즉, 질환을 경감시키는 것을 포함한다. 하나의 측면에서, 상기 피검체는 영장류와 같은 포유동물이고, 추가의 측면에서, 상기 피검체는 사람이다. 용어 "피검체"는 또한 애완동물(예: 고양이, 개 등), 가축(예: 소, 말, 돼지, 양, 염소 등) 및 연구용 동물(예: 마우스, 토끼, 래트, 기니아 피그, 과일 파리, 제브라 피쉬 등)을 포함한다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 특히 미리 작용시켜 무엇인가 발생하는 것을 배제하거나, 피하거나, 제거하거나, 정지시키거나, 방해함을 언급한다. 감소, 억제 또는 예방이 본원에 사용되는 경우, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 다른 2개의 단어의 사용이 또한 명확히 기재된 것으로 이해된다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "진단된"은 기술자, 예를 들어, 담당의에 의해 신체 검사를 받아서, 본원에 기재된 화합물, 조성물 또는 방법에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미한다. 예를 들어, "비조절된 세포 증식 장애를 갖는 것으로 진단된"은 기술자, 예를 들어, 담당의에 의한 신체 검사를 받아서 히스톤 라이신 데메틸라제를 억제할 수 있는 화합물 또는 조성물에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미한다. 추가의 예로서, "히스톤 데메틸라제의 억제가 필요한 것으로 진단된"은 기술자, 예를 들어, 담당의에 의한 신체 검사를 받아서 히스톤 데메틸라제 기능부전을 특징으로 하는 상태를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미한다. 상기 진단은, 본원에 논의된 바와 같은, 비조절된 세포 증식 장애, 암 등과 같은 장애를 대상으로 할 수 있다. 예를 들어, 용어 "히스톤 데메틸라제 활성의 억제가 필요한 것으로 진단된"은 기술자, 예를 들어, 담당의에 의한 신체 검사를 받아서 히스톤 데메틸라제 활성의 억제에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 밝혀진 것을 언급한다. 예를 들어, "히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된 비조절된 세포 증식의 하나 이상의 장애의 치료가 필요한 것으로 진단된"은 기술자, 예를 들어, 담당의에 의한 신체 검사를 받아서 히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된 비조절된 세포 증식의 하나 이상의 장애를 갖는 것으로 밝혀진 것을 의미한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같은, 구 "장애의 치료가 필요한 것으로 동정된" 등은 장애의 치료에 대한 필요성을 근거로 피검체를 선별하는 것을 언급한다. 예를 들어, 피검체는 기술자에 의한 조기 진단을 근거로 장애(예를 들어, 히스톤 데메틸라제 활성의 기능부전과 관련된 장애)를 치료할 필요성을 갖는 것으로 동정되고, 이후 장애치료를 받는다. 하나의 측면에서 상기 동정은 진단하는 자와는 상이한 자에 의해 수행될 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 추가의 측면에서, 상기 투여는 후속적으로 투여를 수행하는 자에 의해 수행될 수 있는 것으로 고려된다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "투여하는" 및 "투여"는 약제학적 제제를 피검체에게 제공하는 임의의 방법을 언급한다. 상기 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 경구 투여, 경피 투여, 흡입 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안구내 투여, 귀내 투여, 뇌내 투여, 직장 투여, 설하 투여, 협측 투여, 요도 내 투여, 및 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여 및 피하 투여와 같은 주사 투여를 포함하는 비경구 투여를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 다양한 측면에서, 제제는 치료학적으로 투여될 수 있고, 즉, 기존의 질환 또는 상태를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 제제는 예방학적으로 투여될 수 있고, 즉, 질환 또는 상태의 예방을 위해 투여될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "접촉시키는"은 상기 기재된 화합물 및 세포, 표적 수용체, 또는 기타 생물학적 실체를, 상기 화합물이 직접적으로, 즉, 표적 자체와 상호작용함에 의해, 또는 간접적으로 즉, 또 다른 분자, 보조인자, 인자, 또는 표적의 활성이 의존하는 단백질과 상호작용함에 의해 표적(예: 수용체, 세포 등)의 활성에 영향을 미칠 수 있도록 하는 것을 언급한다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "유효량" 및 "효과적인 양"은 목적하는 결과를 달성하기에 또는 원치않는 상태에 영향을 미치기에 충분한 양을 언급한다. 예를 들어, "치료학적 유효량"은 목적하는 치료학적 결과를 달성하거나 원치않는 증상에 대한 효과를 갖기에 충분하지만 일반적으로 부작용을 유발하기에는 불충분한 양을 언급한다. 임의의 특정 환자에 대한 특이적 치료학적 유효 용량 수준은 치료받는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특이적 조성; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이물; 투여 시간; 투여 경로; 사용되는 특이적 화합물의 배설 속도; 치료 지속 기간; 사용되는 특이적 화합물과 병용하거나 동시에 사용되는 약물 및 의학 분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존한다. 예를 들어, 목적하는 치료학적 효과를 달성하고 목

적하는 효과가 달성될 때까지 상기 용량을 점진적으로 증가시키기 위해 요구되는 수준보다 낮은 수준에서 화합물의 용량을 개시하는 것이 당업자의 기술 범위 내에 있다. 경우에 따라, 하루 유효량은 투여 목적을 위해 다중 용량으로 분할될 수 있다. 결과적으로, 단일 용량 조성물은 하루 용량을 구성하기 위한 양 또는 서브다중(submultiple) 용량을 함유할 수 있다. 상기 용량은 임의의 급기의 경우에 개인 담당의에 의해 조정될 수 있다. 상기 용량은 다양할 수 있고, 매일 또는 수일 동안 매일 1회 이상의 용량 투여로 투여될 수 있다. 소정 부류의 약품에 대한 적당한 용량에 대한 지침은 문헌에서 찾을 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 제제는 "생리학적 유효량", 즉 질환 또는 상태의 예방을 위해 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은, "EC₅₀"은 생물학적 과정의, 또는 단백질, 서브유닛, 기관, 리보뉴클레오타이드 등을 포함하는, 과정의 성분의 50% 효능작용 또는 활성화를 위해 요구되는 물질(예: 화합물 또는 약물)의 농도를 언급하는 것으로 의도된다. 하나의 측면에서, EC₅₀은 본원의 다른 곳에 추가로 정의된 바와 같이 50% 효능작용 또는 생체내 활성을 위해 요구되는 물질의 농도를 언급할 수 있다. 추가의 측면에서, EC₅₀은 기저선과 최대 반응 간의 중간지점에서 반응을 유발하는 효능제 또는 활성화인자의 농도를 언급한다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은, "IC₅₀"은 생물학적 과정의, 또는 단백질, 서브유닛, 기관, 리보뉴클레오타이드 등을 포함하는, 과정의 성분의 50% 억제를 위해 요구되는 물질(예: 화합물 또는 약물)의 농도를 언급하는 것으로 의도된다. 예를 들어, IC₅₀은 생체내 50% 억제를 위해 요구되는 물질의 농도를 언급할 수 있거나, 상기 억제는 본원에 다른 곳에 추가로 정의된 바와 같이 시험관내 측정된다. 또는, IC₅₀은 물질의 최대 절반(50%) 억제 농도(IC)를 언급한다. 상기 억제는 AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, 및 U-87 MG와 같은 세포주에서 측정될 수 있다. 또한, 추가의 측면에서, 상기 억제는, 돌연변이 또는 야생형 포유동물 히스톤 데메틸라제, 예를 들어, LSD1 또는 LSD2로 형질감염된 세포주, 예를 들어, EK-293 또는 HeLa에서 측정된다.

[0043] 상기 용어 "약제학적으로 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 목적하지 않는 것이 아닌, 허용되지 않는 수준의 목적하지 않는 생물학적 효과를 유발하지 않거나 해로운 방식으로 상호작용하지 않는 물질을 기재한다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "안정한"은 생산, 검출 및 특정 측면에서 이들의 회수, 정제 및 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위해 사용을 허용하는 조건에 적용시키는 경우 실질적으로 변하지 않는 화합물을 언급한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "유도체"는 이의 구조가 본원에 기재된 것들과 충분히 유사하고 이의 유사성을 기준으로 당업자는 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 용도를 나타내거나, 전구체로서, 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 용도를 유도할 것으로 예상되는 모 화합물(예: 본원에 기재된 화합물)의 구조로부터 유래된 구조를 갖는 화합물을 언급한다. 예시된 유도체는 모 화합물의 염, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염 및 N-산화물을 포함한다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말 뿐만 아니라 멸균 수용액 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 유제를 언급한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카복시메틸셀룰로스 및 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예: 올리브 오일) 및 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적당한 유동성은, 예를 들어, 래시틴과 같은 피복 물질을 사용하고, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지시키고, 계면활성제를 사용함에 의해 유지할 수 있다. 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항세균 및 항진균제를 포함시킴에 의해 보장될 수 있다. 또한 당, 염화나트륨 등과 같은 등장성 체제를 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 약제학적 형태의 장기 흡수는 흡수를 지연시키는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 체제를 포함시켜 유발할 수 있다. 주사가 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드, 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)와 같은 생분해성 중합체에서 마이크로캡슐 매트릭스를 형성시킴에 의해 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도는 조절될 수 있다. 데포 주사가 가능한 제형은 또한 제조직과 양립가능한 리포솜 또는 마이크로유체 중에 약물을 포집시킴에 의해 제조된다. 상기 주사가 가능한 제형은, 예를 들어, 보균 필터를 통해 여과시키거나, 사용 직전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사가 가능한 매질 중에 용해시키거나 분산시킬 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균화제를 혼합시킴에 의해 멸균될 수 있다. 적합한 비활성 담체는 락토스와 같은 당을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분 입자의 95중량% 이상이

0.01 내지 10마이크로미터 범위에서 유효 입자 크기를 갖는다.

[0047] 본원 명세서 및 최종 특허청구범위에 사용된 바와 같은 화학 종의 잔기(residue)는 특정 반응식에서의 화학 종들에 의한 수득한 생성물 또는 후속적 제형 또는 화학 생성물인 모이어티(moiety)를 언급하며, 상기 모이어티가 상기 화학 종으로부터 실제로 수득되는 지의 여부에는 상관없다. 따라서, 폴리에스테르에서 에틸렌 글리콜 잔기는, 상기 에틸렌 글리콜이 폴리에스테르를 제조하기 위해 사용되는지의 여부에 상관없이 폴리에스테르 중의 하나 이상의 $-OCH_2CH_2O-$ 단위를 언급한다. 유사하게는, 폴리에스테르에서 세박산 잔기는, 상기 잔기가, 상기 폴리에스테르를 얻기 위해 세박산 또는 이의 에스테르를 반응시킴에 의해 수득되는지의 여부에 상관없이, 상기 폴리에스테르 중의 하나 이상의 $-CO(CH_2)_8CO-$ 모이어티를 언급한다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 상기 허용가능한 치환체는 유기 화합물의 비사이클릭(acyclic) 및 사이클릭, 측쇄 및 비측쇄, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭 및 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 예시된 치환체는, 예를 들어, 하기 기재된 것들을 포함한다. 상기 허용가능한 치환체는 적당한 유기 화합물에 대해 하나 이상일 수 있고 동일하거나 상이할 수 있다. 본원의 목적을 위해, 상기 헤테로원자, 예를 들어, 질소는 헤테로원자의 원자수를 충족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 수소 치환체 및/또는 임의의 허용가능한 치환체를 가질 수 있다. 이러한 기재는 유기 화합물의 허용가능한 치환에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 상기 용어 "치환" 또는 "로 치환된"은, 상기 치환이 치환된 원자의 허용되는 원자수에 따라 상이 치환은 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 폐환, 제거 등에 의해서와 같이 자발적으로 변형되지 않는 화합물을 유도한다는 내포된 단서를 포함한다. 또한, 특정 측면에서 달리 명백히 나타내지 않는 한, 개별 치환체는 추가로 임의로 치환될 수 있다(즉, 추가로 치환되거나 치환되지 않는다).

[0049] 각종 용어들의 정의에서, " A^1 ", " A^2 ", " A^3 " 및 " A^4 "는 각종 특정 치환체를 나타내는 포괄적인 부호로서 본원에 사용된다. 이들 부호들은 임의의 치환체일 수 있지만 본원에 기재된 것들로 제한되지 않으며, 이들이 일례로 특정 치환체로 정의되는 경우, 이들은, 또 다른 예로, 몇몇 기타 치환체로서 정의될 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 24개의 탄소원자의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 그룹, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, s-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실 등이다. 상기 알킬 그룹은 사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있다. 상기 알킬 그룹은 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 상기 알킬 그룹은 또한 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 알킬 그룹은 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설폰-옥소 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다. "저급 알킬" 그룹은 1 내지 6개(예: 1 내지 4개)의 탄소원자를 함유하는 알킬 그룹이다.

[0051] 예를 들어, " C_1-C_3 알킬" 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 및 사이클로프로필로부터, 또는 이들의 서브세트(subset)로부터 선택될 수 있다. 특정 측면에서, 상기 " C_1-C_3 알킬" 그룹은 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가의 예로서, " C_1-C_4 알킬" 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸 및 사이클로부틸, 또는 이들의 서브세트로부터 선택될 수 있다. 특정 측면에서, 상기 " C_1-C_4 알킬" 그룹은 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가의 예로서, " C_1-C_6 알킬" 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, n-헥실, i-헥실, 3-메틸펜탄, 2,3-디메틸부탄, 네오펜산 및 사이클로헥산, 또는 이들의 서브세트로부터 선택될 수 있다. 특정 측면에서, 상기 " C_1-C_6 알킬" 그룹은 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가의 예로서, " C_1-C_8 알킬" 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, n-헥실, i-헥실, 3-메틸펜탄, 2,3-디메틸부탄, 네오펜산, 사이클로헥산, 헵탄, 사이클로헵탄, 옥탄 및 사이클로옥탄, 또는 이들의 서브세트로부터 선택될 수 있다. 특정 측면에서, 상기 " C_1-C_8 알킬" 그룹은 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가의 예로서, " C_1-C_{12} 알킬" 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, n-헥실, i-헥실, 3-메틸펜탄, 2,3-디메틸부탄, 네오펜산, 사이클로헥산, 헵탄, 사이클로헵탄, 옥탄, 사이클로옥탄, 노난,

사이클로노난, 데칸, 사이클로데칸, 운테칸, 사이클로운테칸, 도데칸 및 사이클로도데칸, 또는 이들의 서브세트로부터 선택될 수 있다. 특정 측면에서, 상기 " C_1 - C_{12} 알킬" 그룹은 임의로 추가로 치환될 수 있다.

[0052] 명세서 전반에 걸쳐 "알킬"은 일반적으로 비치환된 알킬 그룹과 치환된 알킬 그룹 둘 다를 언급하는데 사용되지만, 치환된 알킬 그룹은 또한 구체적으로 상기 알킬 그룹 상의 특정 치환체(들)를 확인함으로써 본원에 언급된다. 예를 들어, 용어 "할로겐화 알킬" 또는 "할로알킬"은 구체적으로 하나 이상의 할라이드, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드로 치환된 알킬 그룹을 언급한다. 용어 "알콕시알킬"은 구체적으로 아래에 기재된 하나 이상의 알콕시 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 언급한다. 용어 "알킬아미노"는 구체적으로 아래에 기재된 하나 이상의 아미노 그룹 등으로 치환된 알킬 그룹을 나타낸다. "알킬"이 일례로 사용되고 "알킬알콜"과 같은 특정 용어가 달리 사용되는 경우, 상기 용어 "알킬"은 또한 "알킬알콜" 등과 같은 특정 용어를 나타내지 않음을 암시함을 의미하지 않는다.

[0053] 이러한 관행은 본원에 기재된 다른 그룹에도 사용된다. 즉, "사이클로알킬"과 같은 용어는 비치환된 및 치환된 사이클로알킬 잔기 둘 다를 언급하는 한편, 상기 치환된 잔기는 또한 구체적으로 본원에서 확인될 수 있다; 예를 들어, 특정 치환된 사이클로알킬은, 예를 들어, "알킬사이클로알킬"로서 언급될 수 있다. 유사하게는, 치환된 알콕시는 구체적으로, 예를 들어, "할로겐화 알콕시"로서 언급될 수 있으며, 특정 치환된 알케닐은, 예를 들어, "알케닐알콜" 등일 수 있다. 또한, "사이클로알킬"과 같은 일반적인 용어 및 "알킬사이클로알킬"과 같은 특정 용어를 사용하는 관행은 일반 용어가 또한 특정 용어를 포함하지 않음을 암시함을 의미하지 않는다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 3개 이상의 탄소원자로 이루어진 비-방향족 탄소계 환이다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보닐 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 상기 정의된 사이클로알킬 그룹의 타입이며, 용어 "사이클로알킬"의 의미 내에 포함되고, 여기서, 상기 환의 하나 이상의 탄소원자는 이로써 제한되지 않지만 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로원자로 대체된다. 상기 사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알킬 그룹은 치환될 수 있거나, 치환되지 않을 수 있다. 상기 사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알킬 그룹은 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 니트릴, 설폰아미드 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 용어 "폴리알킬렌 그룹"은 서로 연결된 두 개 이상의 CH_2 그룹을 갖는 그룹이다. 상기 폴리알킬렌 그룹은 화학식 $-(CH_2)_a-$ (여기서, "a"는 2 내지 500의 정수이다)로 나타낼 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "알콕시" 및 "알콕실"은 에테르 결합을 통해 결합된 알킬 또는 사이클로알킬 그룹을 언급한다; 즉 "알콕시" 그룹은 $-OA^1$ (여기서, A^1 은 상기 정의한 알킬 또는 사이클로알킬이다)로 정의될 수 있다. "알콕시"는 또한 방금 정의된 알콕시 그룹의 중합체를 포함한다; 즉, 알콕시는 $-OA^1-OA^2$ 또는 $-OA^1-(OA^2)_a-OA^3$ (여기서, "a"는 1 내지 200의 정수이고, A^1 , A^2 및 A^3 은 알킬 및/또는 사이클로알킬 그룹이다)과 같은 폴리에테르일 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 구조 화학식을 갖는, 2 내지 24개의 탄소원자의 탄화수소 그룹이다. $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ 와 같은 비대칭 구조는 E 이성체와 Z 이성체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 이는 본원의 구조 화학식에서 추정할 수 있거나(여기서, 비대칭 알켄은 존재한다), 결합 부호 C=C에 의해 분명하게 나타낼 수 있다. 상기 알케닐 그룹은 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 니트릴, 설폰아미드 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 3개 이상의 탄소원자로 이루어지고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 즉 C=C를 함유하는 비-방향족 탄소계 환이다. 사이클로알케닐 그룹의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 노르보르네닐 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알케닐"은 상기 정의된 사이클로알케닐 그룹 타입이고, 용어 "사이클로알케닐"의 의미 내에 포함되고, 여기서 상기 환의 하나 이상의 탄소원자는 이로써 제한되지 않지만 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로원자로 대체된다. 상기 사이클로알케닐 그룹 및 헤테로사이클로알케닐 그룹은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 상기 사이클로알케닐 그룹 및 헤테로사이클로알케닐 그룹은 본원에 기재된

알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 니트릴, 설포아미드 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 함유하는 구조 화학식을 갖는, 2 내지 24개의 탄소원자의 탄화수소 그룹이다. 상기 알키닐 그룹은 치환되지 않거나, 또는 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 니트릴, 설포아미드 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "사이클로알키닐"은 7개 이상의 탄소원자로 이루어지고, 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 함유하는 비-방향족 탄소계 환이다. 상기 사이클로알키닐 그룹의 예는 사이클로헥티닐, 사이클로옥티닐, 사이클로노니닐 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알키닐"은 상기 정의된 사이클로알케닐 그룹 타입이고, 용어 "사이클로알키닐"의 의미 내에 포함되고, 여기서 상기 환의 하나 이상의 탄소원자는 이로써 제한되지 않지만 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로원자로 대체된다. 상기 사이클로알키닐 그룹 및 헤테로사이클로알키닐 그룹은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 상기 사이클로알키닐 그룹 및 헤테로사이클로알키닐 그룹은 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 니트릴, 설포아미드 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 벤젠, 나프탈렌, 페닐, 바이페닐, 페녹시벤젠 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 임의의 탄소계 방향족 그룹을 함유하는 그룹이다. 용어 "아릴"은 또한 상기 방향족 그룹의 환 내에 혼입된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 그룹을 함유하는 그룹으로서 정의되는 "헤테로아릴"을 포함한다. 헤테로원자의 예는 질소, 산소, 황 및 인을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 마찬가지로, 용어 "아릴"에도 포함되는 용어 "비-헤테로아릴"은 헤테로원자를 함유하지 않는 방향족 그룹을 함유하는 그룹을 정의한다. 상기 아릴 그룹은 치환되거나, 치환되지 않을 수 있다. 상기 아릴 그룹은 본원에 정의된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실릴, 설폰-옥소, 니트릴, 설포아미드 또는 티올을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다. 용어 "바이아릴"은 아릴 그룹의 특정 타입이고, "아릴"의 정의 내에 포함된다. 바이아릴은 나프탈렌에서와 같이 융합된 환 구조를 통해 함께 결합되어 있는 2개의 아릴 그룹을 언급하거나, 또는 바이페닐에서와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 결합을 통해 결합된다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "알데하이드"는 화학식 $-C(O)H$ 로 나타낸다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "C(O)"는 카보닐 그룹, 즉 $C=O$ 에 대한 속기 표기법이다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 $-NA^1A^2$ (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 수소, 또는 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노"는 화학식 $-NH(-알킬)$ (여기서, 알킬은 본원에 기재되어 있다)로 나타낸다. 대표적인 예는 메틸아미노 그룹, 에틸아미노 그룹, 프로필아미노 그룹, 이소프로필아미노 그룹, 부틸아미노 그룹, 이소부틸아미노 그룹, (2급-부틸)아미노 그룹, (3급-부틸)아미노 그룹, 펜틸아미노 그룹, 이소펜틸아미노 그룹, (3급-펜틸)아미노 그룹, 헥실아미노 그룹 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "디알킬아미노"는 화학식 $-N(-알킬)_2$ (여기서, 알킬은 본원에 기재되어 있다)로 나타낸다. 대표적인 예는 디메틸아미노 그룹, 디에틸아미노 그룹, 디프로필아미노 그룹, 디이소프로필아미노 그룹, 디부틸아미노 그룹, 디이소부틸아미노 그룹, 디(2급-부틸)아미노 그룹, 디(3급-부틸)아미노 그룹, 디펜틸아미노 그룹, 디이소펜틸아미노 그룹, 디(3급-펜틸)아미노 그룹, 디헥실아미노 그룹, N-에틸-N-메틸아미노 그룹, N-메틸-N-프로필아미노 그룹, N-에틸-N-프로필아미노 그룹 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "카복실산"은 화학식 $-C(O)OH$ 로 나타낸다.

- [0067] 본원에 사용된 용어 "에스테르"는 화학식 $-OC(O)A^1$ 또는 $-C(O)OA^1$ (여기서, A^1 은 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "폴리에스테르"는 화학식 $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ 또는 $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있고, "a"는 1 내지 500의 정수이다)로 나타낸다. 용어로서의 "폴리에스테르"는 2개 이상의 카복실산 그룹을 갖는 화합물을 2개 이상의 하이드록실 그룹을 갖는 화합물과 반응시킴으로써 제조된 그룹을 기술하는데 사용된다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "에테르"는 화학식 A^1OA^2 (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "폴리에테르"는 화학식 $-(A^1O-A^2O)_a-$ (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있고, "a"는 1 내지 500의 정수이다)로 나타낸다. 폴리에테르 그룹의 예는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드 및 폴리부틸렌 옥사이드를 포함한다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "할로젠" "할라이드" 및 "할로"는 할로젠인 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 언급한다. 또한, 각종 측면에서, 할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택될 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 할로젠은 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택될 수 있다. 추가의 예로서, 할로젠은 플루오로 및 클로로로부터 선택될 수 있다. 추가의 예로서, 할로젠은 클로로 및 브로모로부터 선택될 수 있다. 추가의 예로서, 할로젠은 브로모 및 요오도로부터 선택될 수 있다. 추가의 예로서, 할로젠은 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택될 수 있다. 하나의 측면에서, 할로젠은 플루오로일 수 있다. 추가의 측면에서, 할로젠은 클로로일 수 있다. 보다 추가의 측면에서, 할로젠은 브로모이다. 보다 더 추가의 측면에서, 할로젠은 요오도이다.
- [0070] 또한, 특정 측면에서, 유사할로젠(pseudohalogen)(예: 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트 등)은 할로젠 대신에 사용될 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 특정 측면에서, 할로젠은 유사할로젠으로 대체될 수 있다. 추가의 예로서, 유사할로젠은 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트 및 브로실레이트로부터 선택될 수 있다. 하나의 측면에서, 유사할로젠은 트리플레이트이다. 추가의 측면에서, 유사할로젠은 메실레이트이다. 추가의 측면에서, 유사할로젠은 토실레이트이다. 추가의 측면에서, 유사할로젠은 브로실레이트이다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클"은, 하나 이상의 환 구성원이 탄소가 아닌, 단일 및 다중-사이클릭 방향족 또는 비-방향족 환 시스템을 언급한다. 헤테로사이클은 아제티딘, 디옥산, 푸란, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 모르폴린, 옥사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸 및 1,3,4-옥사디아졸을 포함하는 옥사졸, 피페라진, 피페리딘, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 테트라하이드로, 푸란, 테트라하이드로피란, 1,2,4,5-테트라진을 포함하는 테트라진, 1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸을 포함하는 테트라졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸 및 1,3,4-티아디아졸을 포함하는 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 1,3,5-트리아진 및 1,2,4-트리아진을 포함하는 트리아진, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸을 포함하는 트리아졸 등을 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "하이드록실"은 화학식 $-OH$ 로 나타낸다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "케톤"은 화학식 $A^1C(O)A^2$ (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "아지드"는 화학식 $-N_3$ 로 나타낸다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 화학식 $-NO_2$ 로 나타낸다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "니트릴"은 화학식 $-CN$ 으로 나타낸다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "실릴"은 화학식 $-SiA^1A^2A^3$ (여기서, A^1 , A^2 및 A^3 은, 독립적으로, 수소, 또는 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)으로 나타낸다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "설폰-옥소"는 화학식 $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$ 또는 $-OS(O)_2OA^1$ (여기서, A^1 은 수소, 또는 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "S(O)"는 S=O에 대한 속기 표기법이다. 용어 "설폰"은 본원에서 화학식 $-S(O)_2A^1$ (여기서, A^1 은 수소, 또는 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸 설폰-옥소 그룹을 언급하는데 사용된다. 본원에 사용된 용어 "설폰"은 화학식 $A^1S(O)_2A^2$ (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)로 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "설폭사이드"는 화학식 $A^1S(O)A^2$ (여기서, A^1 및 A^2 는, 독립적으로, 본원에 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹일 수 있다)를 나타낸다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "티올"은 화학식 $-SH$ 로 나타낸다.

[0080] 본원에 사용된 " R^1 ", " R^2 ", " R^3 ", " R^n "(여기서, n 은 정수이다)은, 독립적으로, 상기 언급된 하나 이상의 그룹을 갖는다. 예를 들어, R^1 이 직쇄 알킬 그룹인 경우, 상기 알킬 그룹의 수소원자들 중 하나는 하이드록실 그룹, 알콕시 그룹, 알킬 그룹, 할라이드 등으로 임의로 치환될 수 있다. 선택되는 그룹에 따라, 제1 그룹은 제2 그룹 내에 혼입될 수 있거나, 선택적으로, 상기 제1 그룹은 상기 제2 그룹에 펜던트(즉, 결합될)일 수 있다. 예를 들어, "아미노 그룹을 포함하는 알킬 그룹"의 구에서, 상기 아미노 그룹은 상기 알킬 그룹의 주쇄 내에 혼입될 수 있다. 선택적으로, 상기 아미노 그룹은 상기 알킬 그룹의 주쇄에 결합될 수 있다. 선택되는 그룹(들)의 성질은 상기 제1 그룹이 상기 제2 그룹에 포함되거나 부착되는 경우, 결정될 것이다.

[0081] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 앞에 있는지에 상관없이 용어 "치환된"은, 나타낸 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환된" 그룹은 상기 그룹의 각각의 치환가능한 지점에서 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 지정된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 예상되는 치환체들의 조합으로 바람직하게는 안전하거나 화학적으로 가능한 화합물이 형성된다. 또한, 특정 측면에서, 명백히 달리 나타내지 않는 한, 개별 치환체는 추가로 임의로 치환(즉, 추가로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)될 수 있음이 고려된다.

[0082] "임의로 치환된" 그룹의 치환가능한 탄소원자 상의 적합한 1가 치환체는, 독립적으로, 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -페리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌) $O-N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 이고, 각각의 R° 은 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5 내지 6원의 헤테로아릴 환), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 R° 는 이들의 개재하는 원자(들)과 함께, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원의 포화, 부분 불포화된 아릴 모노- 또는

는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0083] $R^\bullet$ (또는 이들의 개재하는 원자(들)과 함께 2개의 독립적인 경우의 $R^\bullet$ 에 의해 형성된 환)에 대한 적합한 1가 치환체는, 독립적으로, 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌) $C(O)OR^\bullet$ 또는 $-SSR^\bullet$ 이고, 각각의 $R^\bullet$ 은 치환되지 않거나, 앞에 "할로"가 있는 것은 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환으로부터 독립적으로 선택된다. $R^\bullet$ 의 포화된 탄소원자의 적합한 2가 치환체는 $=O$ 및 $=S$ 를 포함한다.

[0084] "임의로 치환된" 그룹의 포화된 탄소원자 상의 적합한 2가 치환체는 하기를 포함한다: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$, $=NNHC(O)R^\bullet$, $=NNHC(O)OR^\bullet$, $=NNHS(O)_2R^\bullet$, $=NR^\bullet$, $=NOR^\bullet$, $-O(C(R^\bullet_2))_{2-3}O-$ 또는 $-S(C(R^\bullet_2))_{2-3}S-$ (여기서, 각각의 독립적인 경우의 $R^\bullet$ 은 수소, 하기 정의한 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 치환되지 않은 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환으로부터 선택된다). "임의로 치환된" 그룹의 인접한 치환가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 $-O(C(R^\bullet_2))_{2-3}O-$ (여기서, 각각의 독립적인 경우의 $R^\bullet$ 은 수소, 하기 정의한 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 치환되지 않은 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환으로부터 선택된다)를 포함한다.

[0085] $R^\bullet$ 의 지방족 그룹 상의 적합한 치환체는 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ 또는 $-NO_2$ 를 포함하고, 각각의 $R^\bullet$ 은 치환되지 않거나, 앞에 "할로"가 있는 것은 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환이다.

[0086] "임의로 치환된" 그룹의 치환가능한 질소 상의 적합한 치환체는 $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ 또는 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ 를 포함하고; 각각의 $R^\dagger$ 는, 독립적으로, 수소, 하기 정의한 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 $-OPh$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 치환되지 않은 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 경우의 $R^\dagger$ 는 이들의 개재하는 원자(들)과 함께, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 치환되지 않은 3 내지 12원의 포화, 부분 불포화된 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0087] $R^\dagger$ 의 지방족 그룹 상의 적합한 치환체는, 독립적으로, 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ 또는 $-NO_2$ 이고, 각각의 $R^\bullet$ 은 치환되지 않거나, 앞에 "할로"가 있는 것은 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 포화, 부분 불포화된 아릴 환이다.

[0088] 용어 "이탈 그룹"은 결합 전자를 π 는 안정한 종으로서 대체될 수 있는 전자 구인력을 갖는 원자(또는 원자의 그룹)을 언급한다. 적합한 이탈 그룹의 예는 할라이드(클로로, 브로모 및 요오도를 포함함) 및 유사할라이드(설폰네이트 에스테르)(트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트 및 브로실레이트를 포함함)를 포함한다. 또한, 하이드록실 모이어티가 미쓰노부 반응(Mitsunobu reaction)을 통해 이탈 그룹으로 전환될 수 있음이 고려된다.

[0089] 용어 "가수분해성 그룹" 및 "가수분해성 모이어티"는, 예를 들어, 염기성 또는 산성 조건하에 가수분해를 진행

할 수 있는 관능성 그룹을 언급한다. 가수분해성 잔기의 예는 제한 없이 당해 기술분야에 공지된 산 할로젠화물, 활성화된 카복실산 및 각종 보호 그룹을 포함한다(예를 들어, Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 참조).

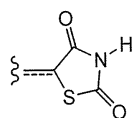
[0090] 용어 "보호 그룹"은 명시된 화합물의 보호된 유도체를 발생시키는 화합물의 하나 이상의 관능성 그룹을 보호하는 그룹을 의미한다. 보호될 수 있는 관능성 그룹은 예로서 아미노 그룹, 하이드록실 그룹 등을 포함한다. 보호 그룹은 당업자에게 익히 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌(참조: T. W. Greene and G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999) 및 본원에 인용된 참조문헌에 기재되어 있다.

[0091] 용어 "아미노-보호 그룹"은 아미노 그룹에서 바람직하지 않은 반응을 방지하기에 적합한 보호 그룹을 의미하며, 3급-부톡시카보닐(BOC), 트리틸(Tr), 벤질옥시카보닐(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카보닐(FMOC), 포르밀, 트리메틸실릴(TMS), 3급-부틸디메틸실릴(TBS), 벤질, p-메톡시벤질, p-플루오로벤질, p-클로로벤질, p-브로모벤질, 디페닐메틸 나프틸메틸, 테트라하이드로피란(THP) 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0092] 용어 "하이드록실-보호 그룹"은 하이드록실 그룹에서 바람직하지 않은 반응을 방지하기에 적합한 보호 그룹을 의미한다. 대표적인 하이드록실-보호 그룹은 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 3급-부틸디메틸실릴(TBS) 등과 같은 트리(C₁₋₆)-알킬실릴 그룹을 포함하는 실릴 그룹; 포르밀, 아세틸 등과 같은 (C₁₋₆)-알카노일 그룹을 포함하는 에스테르(아실 그룹); 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오레닐메틸(Fm), 디페닐메틸(벤즈하이드릴, DPM), 테트라하이드로피란(THP), 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), 벤질옥시메틸(BOM) 등과 같은 아릴메틸 그룹을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

[0093] 용어 "유기 잔기"는 잔기, 즉 하나 이상의 탄소원자를 포함하는 잔기를 함유하는 탄소를 의미하며, 상기 정의된 탄소-함유 그룹, 잔기 또는 라디칼을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 유기 잔기는 각종 헤테로원자를 함유할 수 있거나, 또는 산소, 질소, 황, 인 등을 포함하는 헤테로원자를 통해 또 다른 분자에 결합될 수 있다. 유기 잔기의 예는 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 일치환 또는 이치환된 아미노, 아미드 그룹 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 유기 잔기는 바람직하게는 1 내지 18개의 탄소원자, 1 내지 15개의 탄소원자, 1 내지 12개의 탄소원자, 1 내지 8개의 탄소원자, 1 내지 6개의 탄소원자, 또는 1 내지 4개의 탄소원자를 포함할 수 있다. 추가의 측면에서, 유기 잔기는 2 내지 18개의 탄소원자, 2 내지 15개의 탄소원자, 2 내지 12개의 탄소원자, 2 내지 8개의 탄소원자, 2 내지 4개의 탄소원자를 포함할 수 있다.

[0094] 용어 "잔기"의 매우 근접한 유의어는 명세서와 최종 특허청구범위에 사용된 바와 같이 분자가 어떻게 제조되는지에 무관하게 본원에 기재된 분자의 부분, 그룹 또는 하부구조를 언급하는 용어 "라디칼"이다. 예를 들어, 특정 화합물 내의 2,4-티아졸리딘디온 라디칼은, 화합물을 제조하기 위해 티아졸리딘디온이 사용되는 지에 무관하게 하기 구조:



[0095]

[0096] 를 갖는다. 몇몇 양태에서, 라디칼(예: 알킬)은, 이에 결합된 하나 이상의 "치환체 라디칼"을 가짐으로써 추가로 개질(즉, 치환된 알킬)될 수 있다. 주어진 라디칼 내의 원자의 수는 본원의 다른 곳에 달리 나타내지 않는 한 본 발명에 중요하지 않다.

[0097] 용어가 본원에 정의되고 사용되는 "유기 라디칼"은 하나 이상의 탄소원자를 함유한다. 유기 라디칼은, 예를 들어, 1 내지 26개의 탄소원자, 1 내지 18개의 탄소원자, 1 내지 12개의 탄소원자, 1 내지 8개의 탄소원자, 1 내지 6개의 탄소원자 또는 1 내지 4개의 탄소원자를 가질 수 있다. 추가의 측면에서, 유기 라디칼은 2 내지 26개의 탄소원자, 2 내지 18개의 탄소원자, 2 내지 12개의 탄소원자, 2 내지 8개의 탄소원자, 2 내지 6개의 탄소원자 또는 2 내지 4개의 탄소원자를 가질 수 있다. 유기 라디칼은 종종 유기 라디칼의 탄소원자의 적어도 일부에 결합된 수소를 갖는다. 무기 원자를 포함하지 않는 유기 라디칼의 일례는 5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프틸 라디칼이다. 몇몇 양태에서, 유기 라디칼은 할로젠, 산소, 황, 질소, 인 등을 포함하는, 그것에 또는 거기에 결합된 1 내지 10개의 무기 헤테로원자를 함유할 수 있다. 유기 라디칼의 예는 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 아실옥시, 시아노, 카복시, 카보알콕시, 알킬카복사미드, 치환된 알킬카복사미드, 디알킬카복사미드, 치환된 디알킬카복사미드, 알킬설폰, 알킬설폰, 티오알킬, 티오알로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 치환

된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 라디칼을 포함하지만, 이로써 제한되지 않으며, 상기 용어들은 본원의 다른 곳에 정의되어 있다. 헤테로원자를 포함하는 유기 라디칼의 약간 비제한적인 예는 알콕시 라디칼, 트리플루오로메톡시 라디칼, 아세톡시 라디칼, 디메틸아미노 라디칼 등을 포함한다.

[0098] 용어가 본원에 정의되고 사용되는 "무기 라디칼"은 탄소원자를 함유하지 않고 따라서 탄소 이외의 원자만을 포함한다. 무기 라디칼은, 수소, 질소, 산소, 규소, 인, 황, 셀레늄 및 할로젠, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 및 요오드로부터 선택된 원자의 결합된 조합을 포함하고, 개별적으로 존재할 수 있거나 이들의 화학적으로 안정한 조합으로 함께 결합될 수 있다. 무기 라디칼은 상기 기재된 바와 같이 함께 결합된 10개 이하, 또는 바람직하게는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 무기 원자를 갖는다. 무기 라디칼의 예는 아미노, 하이드록시, 할로젠, 니트로, 티올, 설페이트, 포스페이트 및 유사한 통상적으로 공지된 무기 라디칼을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 이러한 금속 이온이 종종 음이온성 무기 라디칼, 예를 들어, 설페이트, 포스페이트 또는 유사한 음이온성 무기 라디칼에 대한 약제학적으로 허용되는 양이온으로서 기능할 수 있지만, 상기 무기 라디칼은 이에 결합된 주기율표의 금속 원소(예: 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, 란타늄 금속 또는 악티나이드 금속)를 갖지 않는다. 무기 라디칼은, 본원의 다른 곳에 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 반금속 원소, 예를 들어, 붕소, 알루미늄, 갈륨, 게르마늄, 비소, 주석, 납 또는 텔루르, 또는 비활성 가스 원소를 포함하지 않는다.

[0099] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 따라서 잠재적으로 다른 구조의 이성체 뿐만 아니라 시스/트랜스(E/Z) 이성체를 생성시킨다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명은 상기 이성체의 혼합물 뿐만 아니라 모든 가능한 이성체를 포함한다.

[0100] 달리 언급되지 않는 한, 쉐기 또는 점선으로서가 아니라 단지 실선으로 나타낸 화학적 결합을 갖는 화학식은 각각의 가능한 이성체, 예를 들어, 각각 에난티오머 및 부분입체이성체, 및 이성체들의 혼합물, 예를 들어, 라세미 또는 스칼레믹(scalemic) 혼합물을 고려한다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 잠재적으로 부분입체이성체 및 광학 이성체를 생성시킨다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명은 모든 상기 가능한 부분입체이성체 및 이들의 라세미 혼합물, 이들의 실질적으로 순수하게 분리된 에난티오머, 모든 가능한 기하학적 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 입체이성체의 혼합물 및 분리된 특정 입체이성체가 또한 포함된다. 상기 화합물을 제조하기 위해 사용되는 합성 과정의 경로 동안에 또는 당업자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 과정을 사용하는데 있어서, 상기 과정의 생성물은 입체이성체의 혼합물일 수 있다.

[0101] 많은 유기 화합물은 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는 광학 활성 형태로 존재한다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 이의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전 표시를 표시하는데 사용되고 (-) 또는 l은 상기 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d가 앞에 표시된 화합물은 우선성이다. 소정의 화학적 구조에 대해, 입체이성체로 불리는 상기 화합물은 이들이 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 이들 특이적 입체이성체는 또한 에난티오머로서 언급될 수 있고 상기 이성체의 혼합물은 종종 에난티오머 혼합물로 불린다. 에난티오머의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물로서 언급된다. 본원에 기재된 많은 화합물들은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 상이한 에난티오머 형태로 존재할 수 있다. 경우에 따라, 키랄 탄소는 별표(*)로 표시할 수 있다. 키랄 탄소로의 결합이 기재된 화학식에서 직선으로서 묘사되는 경우, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배위 둘 다, 및 따라서 이의 에난티오머 및 혼합물 둘 다가 상기 화학식에 포괄되는 것으로 이해된다. 당해 기술분야에 사용되는 바와 같이, 키랄 탄소에 대한 절대 배위를 특정하고자 하는 경우, 상기 키랄 탄소로의 결합들 중 하나는 쉐기(평면 위의 원자로의 결합)로서 나타낼 수 있고, 다른 하나는 짧은 평행선의 시리즈 또는 쉐기(평면 아래의 원자로의 결합)로서 나타낼 수 있다. 상기 카혼-인글로드-프레로그 시스템을 사용하여 키랄 탄소에 (R) 또는 (S) 배위를 할당할 수 있다.

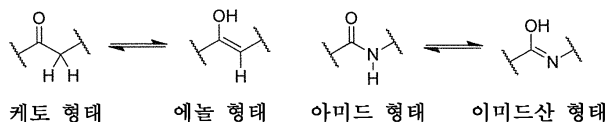
[0102] 본원에 기재된 화합물은 이들의 천연 동위원소 존재 및 비천연 존재도 둘 다에서의 원자를 포함한다. 상기 기재된 화합물은 상기 기재된 것들과 동일한 방사성-표지되거나 방사성-치환된 화합물일 수 있지만, 상기 사실 때문에 하나 이상의 원자가 전형적으로 천연에 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다. 본 발명의 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 화합물은 추가로 이의 프로드럭, 및 상기 언급된 동위원소를 함유하는 상기 화합물 또는 상기 프로드럭의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고/하거나, 기타 원자의 기타 동위원소는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 특정 방사성-표지된 화합물, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사능 동위원소가 혼입되는 것들은 약물 및/또는 기질 조직

분포 분석에 유용하다. 삼중수소형태, 즉, ^3H , 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소가 특히, 이들의 제조 용이성 및 검출능 때문에 바람직하다. 추가로, 중수소, 즉, ^2H 와 같은 보다 무거운 동위원소로의 치환은 보다 큰 대사적 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량의 요구성으로부터 비롯되는 특정 치료학적 잇점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 방사성-표지된 화합물 및 이의 프로드럭은 일반적으로 하기 과정을 수행함에 의해, 즉, 비-방사성-표지된 시약을 쉽게 구입가능한 방사성-표지된 시약으로 대체함에 의해 제조될 수 있다.

[0103] 본 발명에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 용매화물을 제조하기 위해 사용되는 용매는 수용액이고, 따라서 상기 용매화물은 종종 수화물로서 언급된다. 상기 화합물은, 예를 들어, 용매 또는 수용액으로부터 결정화함에 의해 수득될 수 있는 수화물로서 존재할 수 있다. 이와 관련하여, 용매화물 또는 물 분자 1개, 2개, 3개 또는 임의의 수는 본 발명에 따른 화합물과 배합되어 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명은 상기 모든 가능한 용매화물을 포함한다.

[0104] 상기 용어 "공-결정(co-crystal)"은 비-공유 상호작용을 통해 이들의 안정성을 갖는 2개 이상의 분자들의 물리적 회합을 의미한다. 상기 분자 복합체의 하나 이상의 성분들은 결정 격자에서 안정한 골격을 제공한다. 특정 경우에, 게스트 분자는 무수화물 또는 용매화물로서 결정 격자에 혼입된다[참조: "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004]. 공-결정의 예는 p-톨루엔설폰산 및 벤젠설폰산을 포함한다.

[0105] 또한, 본원에 기재된 특정 화합물들이 평형상태의 토토머로서 존재할 수 있는 것으로 인지된다. 예를 들어, α -수소를 갖는 케톤은 평형상태의 케토 형태 및 에놀 형태로 존재할 수 있다.



[0106]

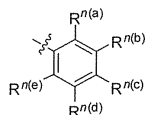
[0107] 마찬가지로, N-수소를 갖는 아미드는 평형상태의 아미드 형태 및 이미드산 형태로 존재할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명은 상기 모든 가능한 토토머를 포함한다.

[0108] 화학 물질이 다형체성 형태 또는 변형으로 칭명되는 상이한 정도의 상태로 존재하는 고체를 형성하는 것으로 공지되어 있다. 상이한 변형의 다형체성 물질은 이들의 물리적 성질이 크게 상이할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형체성 형태로 존재할 수 있고 특정 변형은 준-안정성일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명은 상기 모든 가능한 다형체성 형태를 포함한다.

[0109] 몇몇 측면에서, 화합물의 구조는 하기 화학식:



[0110] 으로 나타낼 수 있고, 이는 화학식:



[0111] 의 등가물인 것으로 이해되고:

[0112] 여기서, n은 전형적으로 정수이다. 즉, R^n 은 5개의 독립적인 치환체 $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$ 을 나타내는 것으로 이해된다. "독립적인 치환체"란 각각의 R 치환체가 독립적으로 정의될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 일례에서, $R^{n(a)}$ 이 할로젠인 경우, $R^{n(b)}$ 은 상기 예에서 필수적으로 할로젠이 아니다.

[0113] 본원에 기재된 특정 물질, 화합물, 조성물 및 성분들은 상업적으로 구입할 수 있거나, 당업자에게 일반적으로 공지된 기술을 사용하여 용이하게 합성할 수 있다. 예를 들어, 상기 기재된 화합물 및 조성물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업체, 예를 들어, 제조원[Sigma-Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI.), Acros Organics (Morris Plains, NJ), Fisher Scientific (Pittsburgh, PA.), 또는 Sigma (St. Louis, MO.)]으로부터 구입할 수 있거나, 예를 들어, 문헌[참조: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5

and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); and Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)]에 제시된 과정에 따른 당업자에게 공지된 방법으로 제조한다.

[0114] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제시된 임의의 방법이 어떠한 방식으로든지 이의 단계가 특정 순서로 수행되어야만 하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 따라서, 방법 청구항이 실제로 이의 단계에 의해 이어지는 순서를 언급하지 않는 경우 또는 특허청구범위 또는 명세서에서 상기 단계가 특정 순서로 제한되어야만 하는 것으로 달리 구체적으로 기재되어 있지 않은 경우 임의의 관점에서 어떠한 방식으로든지 순서가 추론되는 것으로 의도되지 않는다. 이것은 단계의 배열 또는 작동 흐름과 관련하여 논리 문제; 문법적 구성 또는 구두법으로부터 유래된 평범한 의미; 및 본 명세서에 기재된 양태들의 수 또는 유형을 포함하여, 해석을 위한 임의의 가능한 비-표현적 근거를 유지한다.

[0115] 본 발명의 조성물을 제조하기 위해 사용되는 성분들 및 본원에 기재된 방법에서 사용되는 조성물 자체가 기재되어 있다. 이들 및 기타 물질이 본원에 기재되어 있고, 이들 물질의 배합, 서브세트, 상호작용, 그룹 등이 기재되고 이들 화합물의 각각의 다양한 개별 및 총체적 배합 및 치환이 명백히 기재될 수 없는 경우, 각각은 본원에서 구체적으로 고려되고 기재된 것으로 이해된다. 예를 들어, 특정 화합물이 기재되고 논의되고 상기 화합물을 포함하는 다수의 분자에게 가해질 수 있는 다수의 변형이 논의되는 경우, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 화합물의 각각 및 모든 배합 및 변형 및 가능한 변형이 구체적으로 고려된다. 따라서, 분자 A, B 및 C의 부류 및 분자 D, E 및 F의 부류 및 배합 분자의 예가 기재된 경우, A-D는 기재된 것이고, 이어서 각각이 개별적으로 언급되지 않더라도 각각은 개별적으로 및 총체적으로 고려되고 배합 A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F가 고려되고 기재된 것이다. 마찬가지로, 이들의 임의의 서브세트 또는 배합이 또한 기재된다. 따라서, 예를 들어, A-E, B-F, 및 C-E의 서브 그룹은 고려되고 기재된 것이다. 상기 개념은 본 발명의 조성물을 제조하고 사용하는 방법에서의 단계를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 본원의 모든 측면에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가의 단계가 있는 경우, 이것은 이들 추가의 단계 각각이 본 발명의 방법의 임의의 특정 양태 또는 배합 양태로 수행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0116] 본원에 기재된 조성물은 특정 기능을 갖는 것으로 이해된다. 기재된 기능을 수행하기 위한 특정 구조적 요건들이 본원에 기재되어 있고, 기재된 구조와 관련된 동일한 기능을 수행할 수 있는 다양한 구조들이 있고, 이들 구조들이 전형적으로 동일한 결과를 성취하는 것으로 이해된다.

[0117] B. 화합물

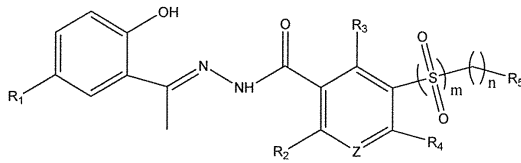
[0118] 하나의 측면에서, 본 발명은 히스톤 데메틸라제의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 상기 화합물은 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제("LSD")의 억제제로서 유용하다. 더욱이, 하나의 측면에서, 본 발명의 화합물은 비조절된 세포 증식 장애의 치료에 유용하다. 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 암 또는 종양이다. 더 한층 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, LSD 기능부전과 관련된다.

[0119] 각각 기재된 유도체는 임의로 추가로 치환될 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 임의의 하나 이상의 유도체가 임의로 본 발명으로부터 생략될 수 있는 것으로 고려된다. 상기 기재된 화합물은 상기 기재된 방법에 의해 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 기재된 화합물이 상기 기재된 사용 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0120] 1. 구조

[0121] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0122] 화학식 I



[0123]

[0124] 상기 화학식 I에서,

[0125] m은 0 또는 1이고;

[0126] n은 0 내지 3의 정수이고;

[0127] Z는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고;

[0128] R1은 할로, C1-C3 할로알킬 및 C1-C3 폴리할로알킬로부터 선택되고;

[0129] R2, R3 및 R4는 각각, 수소, 할로, 하이드록실, 시아노, 아미노, C2-C6 알킬알콕시, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬, C1-C6 폴리할로알킬 및 C1-C6 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

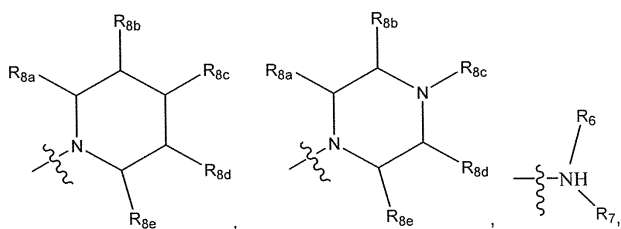
[0130] R5는 NR6, R7, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 Cy로부터 선택되고, R6는 할로, 하이드록실, 아미노, C2-C6 알킬알콕시, C1-C6 알킬알콜, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 할로알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 Cy로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 그룹으로 치환되고;

[0131] Cy는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 옥사진아닐, 모르폴리닐, 헥사하이드로피리미디닐 및 헥사하이드로피리다지닐로부터 선택된 헤테로사이클로알킬이고;

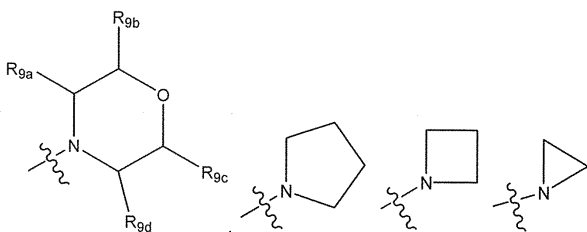
[0132] 각각의 R6 및 R7은 수소, C1-C6 알킬, C3-C6 사이클로알킬 및 C3-C6 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0133] 몇몇 양태에서, R5는

[0134]



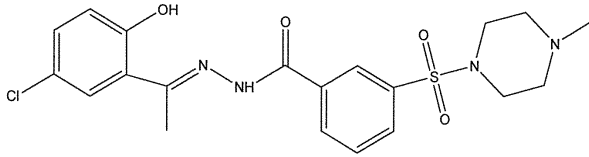
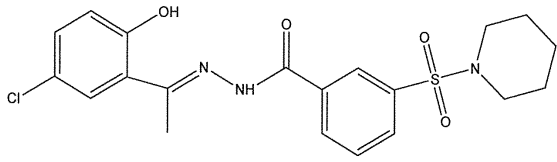
[0135]



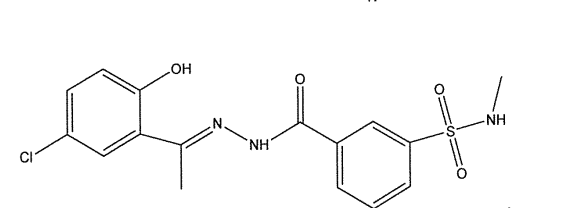
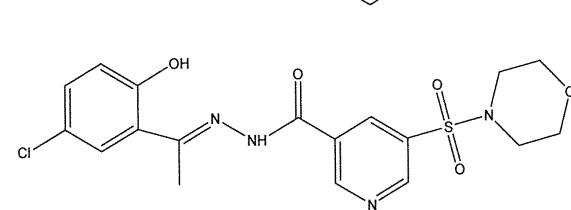
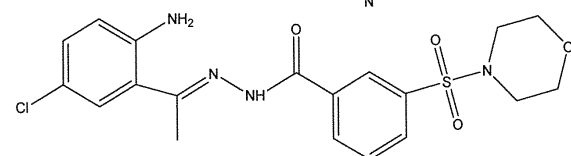
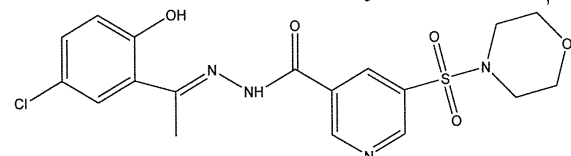
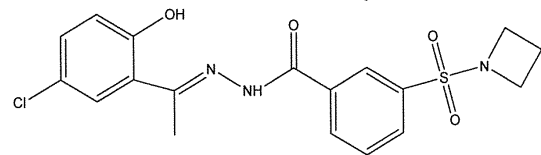
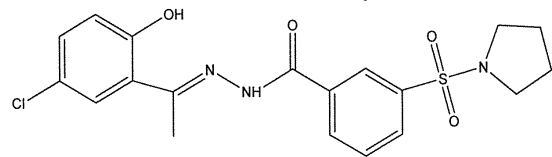
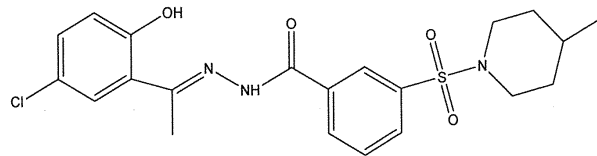
[0136] R8a, R8b, R8c, R8d 및 R8e는 각각, 수소, 할로, 아미노, 시아노, 하이드록실, C2-C6 알콕시알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬 및 C1-C3 폴리할로알킬 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0137] R9a, R9b, R9c 및 R9d는 각각, 수소, 아미노, 할로, 하이드록실, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, C1-C3 폴리할로알킬, 아지리디닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된다.

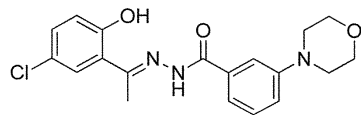
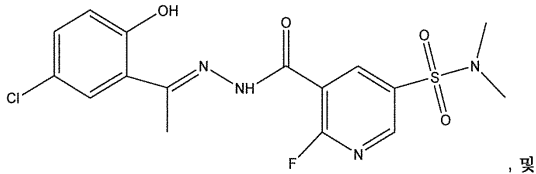
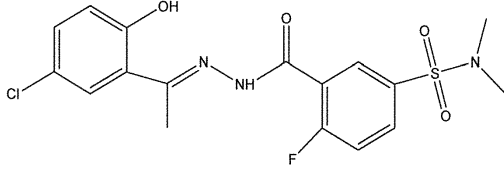
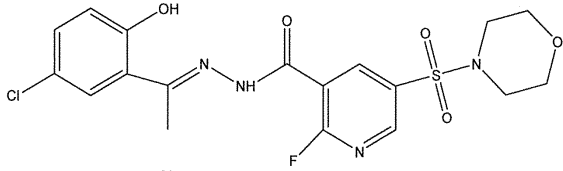
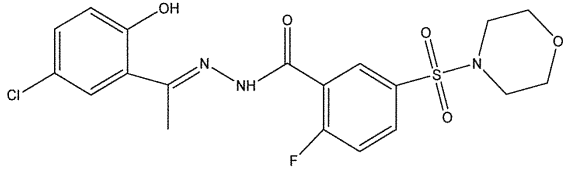
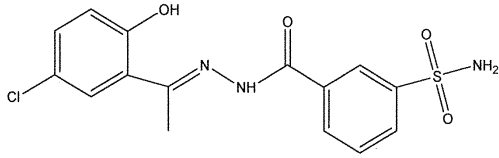
[0138] 몇몇 양태에서, 본 발명은



[0139]



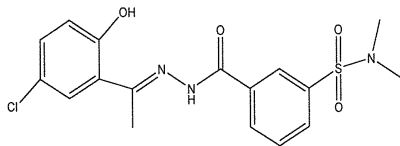
[0140]



[0141]

[0142] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

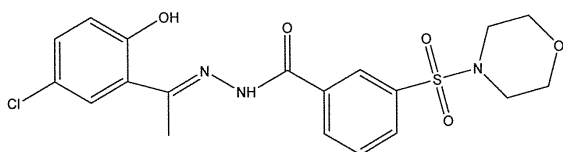
[0143] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식:



[0144]

[0145] 로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

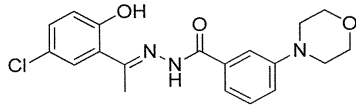
[0146] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식:



[0147]

[0148] 로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0149] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식:



[0150]

[0151] 로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0152] 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다.

[0153] 본 발명은 또한 포유동물에서 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 임의의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0154] 본 발명은 또한 포유동물에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 임의의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0155] 2. 히스톤 데메틸라제 활성의 억제

[0156] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질 활성의 억제를 나타낸다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1 단백질 활성의 선택적 억제를 나타낸다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2 단백질 활성의 선택적 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 양태에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 데메틸라제 활성을 억제한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD의 FAD 도메인에 결합하는 것으로 나타난다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 Lys4 위치에서 히스톤 3(H3)의 LSD-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 H3K3m1 및 H3K4me2의 LSD-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 H3K9me2 및 H3K9me1의 LSD-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다.

[0157] 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1 데메틸라제 활성을 억제한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1의 FAD 도메인에 결합하는 것으로 나타난다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 Lys4 위치에서 히스톤 3(H3)의 LSD1-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 H3K3m1 및 H3K4me2의 LSD1-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 H3K9me2 및 H3K9me1의 LSD1-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다.

[0158] 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2 데메틸라제 활성을 억제한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2의 FAD 도메인에 결합하는 것으로 나타난다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 Lys4 위치에서 히스톤 3(H3)의 LSD2-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 H3K3m1 및 H3K4me2의 LSD2-매개된 탈메틸화의 억제를 나타낸다.

[0159] 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 및 BHC80 단백질 중 하나 이상을 포함하는 복합체와 LSD의 상호작용을 붕괴시키는 것으로 나타난다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 및 BHC80 단백질로부터 선택된 하나 이상의 단백질로 LSD1의 결합을 붕괴시킨다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 G9a, NSD3, HDAC1/2, CoREST, CtBP1, BRAF35 및 BHC80 단백질로부터 선택된 하나 이상의 단백질로 LSD2의 결합을 붕괴시킨다.

[0160] LSD 활성의 억제는 당업자에게 공지된 다양한 시험관내 및 생체내 방법 둘 다에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 효소적 활성은 시험관내 효소 분석 시스템으로 측정할 수 있다. 다양한 측면에서, LSD1 또는 LSD2의 효소적 활성은 분광측정 분석으로 측정할 수 있다. 간략하게는, 상기 분석은 LSD1 또는 LSD2가 먼저 히스톤 H3의 N-말단 꼬리의 처음 21개 아미노산에 상응하는 펩타이드에 대해 라이신 4의 탈메틸화 동안에 H₂O₂를 생성하는 단계 효소적 반응을 기반으로 한다. 서양고추냉이 퍼옥시다제의 존재하에, 생성된 H₂O₂는 여기 파장 530 내지 540nm 및 발광 파장 585 내지 595nm로 분석될 수 있는 고도의 형광성 화합물 레소루핀을 생성하기 위해 ADHP와 반응한다. 상기 분석은 천연 공급원(예: 조직 또는 배양 세포)으로부터 정제되거나, 재조합 발현 단백질로서 또는 전체 세포 추출물에서 비정제된 단백질로서 분리된 LSD1 또는 LSD2 효소의 공급원을 필요로 한다. 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질 활성의 억제를 나타내고, EMSA 분석에서 IC₅₀이 약 300 μM 미만,

약 100 μ M 미만, 약 50 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1 단백질 활성의 억제제를 나타내고 EMSA 분석에서 IC_{50} 은 약 300 μ M 미만, 약 100 μ M 미만, 약 50 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2 단백질 활성의 억제제를 나타내고 EMSA 분석에서 IC_{50} 은 약 300 μ M 미만, 약 100 μ M 미만, 약 50 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만이다.

[0161] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD에 선택적이다. 추가의 측면에서, LSD 활성의 선택적 억제는 효소 분석을 사용하여 측정한다. 다양한 추가의 측면에서, 상기 화합물은 효소 분석에서 LSD 활성을 억제하고 IC_{50} 은 MAO A 및/또는 MAO B에 대한 IC_{50} 미만이다. 즉, 상기 기재된 화합물은 MAO A 및/또는 MAO B에 비해 LSD 단백질에 대한 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD를 억제할 수 있고 IC_{50} 은 MAO A의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 50배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 100배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 250배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 500배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 1000배 미만 및 MAO A의 IC_{50} 보다 약 1000배 초과 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD를 억제할 수 있고 IC_{50} 은 MAO B의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 50배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 100배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 250배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 500배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 1000배 미만 및 MAO B의 IC_{50} 보다 약 100배 초과 미만이다.

[0162] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1에 선택적이다. 추가의 측면에서, LSD1 활성의 선택적 억제는 효소 분석을 사용하여 측정한다. 다양한 추가의 측면에서, 상기 화합물은 효소 분석에서 LSD1 활성을 억제하고 IC_{50} 은 LSD2, MAO A 및 MAO B 중 하나 이상에 대한 IC_{50} 미만이다. 즉, 상기 기재된 화합물은 LSD2, MAO A 및 MAO B 중 하나 이상에 비해 LSD1 단백질에 대한 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1을 억제할 수 있고 IC_{50} 은 LSD2의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, LSD2의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, LSD2의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, LSD2의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, LSD2의 IC_{50} 보다 약 50배 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1을 억제할 수 있고, MAO A의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 50배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 100배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 250배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 500배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 1000배 미만 및 MAO A의 IC_{50} 보다 약 1000배 초과 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1을 억제할 수 있고 IC_{50} 은 MAO B의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 50배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 100배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 250배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 500배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 1000배 미만 및 MAO B의 IC_{50} 보다 약 1000배 초과 미만이다.

[0163] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2에 선택적이다. 추가의 측면에서, LSD2 활성의 선택적 억제는 효소 분석을 사용하여 측정한다. 다양한 추가의 측면에서, 상기 화합물은 효소 분석에서 LSD2 활성을 억제하고 IC_{50} 은 LSD1, MAO A 및 MAO B 중 하나 이상에 대한 IC_{50} 미만이다. 즉, 상기 기재된 화합물은 LSD1, MAO A 및 MAO B 중 하나 이상에 비해 LSD2 단백질에 대한 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2를 억제할 수 있고 IC_{50} 은 LSD1의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, LSD1의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, LSD1의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, LSD1의 IC_{50} 보다 약 30배 미만 또는 LSD1의 IC_{50} 보다 약 50배 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2를 억제할 수 있고, IC_{50} 은 MAO A의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 50배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 100배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 250배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 500배 미만, MAO A의 IC_{50} 보다 약 1000배 미만 및 MAO A의 IC_{50} 보다 약 1000배 초과 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물

은 LSD2를 억제할 수 있고 IC_{50} 은 MAO B의 IC_{50} 보다 약 5배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 10배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 20배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 30배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 50배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 100배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 250배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 500배 미만, MAO B의 IC_{50} 보다 약 1000배 미만 및 MAO B의 IC_{50} 보다 약 1000배 초과 미만이다.

[0164] 다양한 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질에 결합하는 것으로 나타난다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질의 FAD 도메인에 결합하는 것으로 나타난다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1 단백질에 결합하는 것으로 나타난다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2 단백질에 결합하는 것으로 나타난다. LSD 단백질, 예를 들어, LSD1 단백질에 대한 기재된 화합물의 결합 친화성은 당업자에게 공지된 다양한 방법에 의해 측정할 수 있다. 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD 단백질에 결합하는 것으로 나타나고, K_D 는 약 50 μM 미만, 약 10 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100nM 미만이다. 추가의 측면에서, 상기 K_D 는 SPR 방법을 사용하여 측정한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 결합은 LSD1 단백질을 사용하여 측정한다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 결합은 LSD2 단백질을 사용하여 측정한다.

[0165] 다양한 추가의 측면에서, LSD로의 결합은 선택적이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO A 및/또는 MAO B의 K_D 미만의 LSD 결합에 대한 K_D 를 나타낸다. 즉, 상기 기재된 화합물은 MAO A 및/또는 MAO B 단백질에 비해 LSD 단백질에 대해 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO A에 대한 K_D 보다 약 5배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 10배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 20배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 30배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 50배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 100배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 250배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 500배 미만, MAO A에 대한 K_D 보다 약 1000배 미만 및 MAO A에 대한 K_D 보다 약 1000배 초과 미만의 K_D 로 LSD에 결합할 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO B에 대한 K_D 보다 약 5배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 10배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 20배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 30배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 50배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 100배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 250배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 500배 미만, MAO B에 대한 K_D 보다 약 1000배 미만 및 MAO B에 대한 K_D 보다 약 1000배 초과 미만의 K_D 로 LSD에 결합할 수 있다.

[0166] 다양한 추가의 측면에서, LSD1로의 결합은 선택적이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2, MAO A, 및 MAO B 중 하나 이상에 대한 K_D 미만의 LSD1 결합에 대한 K_D 를 나타낸다. 즉, 상기 기재된 화합물은 LSD2, MAO A, 및 MAO B 단백질 중 하나 이상에 비해 LSD1 단백질에 대해 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD2에 대한 K_D 보다 약 5배 미만의 K_D , LSD2에 대한 K_D 보다 약 10배 미만의 K_D , LSD2에 대한 K_D 보다 약 20배 미만의 K_D , LSD2에 대한 K_D 보다 약 30배 미만의 K_D 또는 LSD2에 대한 K_D 보다 약 50배 미만의 K_D 로 LSD1에 결합할 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO A에 대한 K_D 보다 약 5배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 10배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 20배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 30배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 50배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 100배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 250배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 500배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 1000배 미만의 K_D , 및 MAO A에 대한 K_D 보다 약 1000배 초과 미만의 K_D 로 LSD1에 결합할 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO B에 대한 K_D 보다 약 5배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 10배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 20배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 30배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 50배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 100배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 250배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 500배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 1000배 미만의 K_D , 및 MAO B에 대한 K_D 보다 약 1000배 초과 미만의 K_D 로 LSD1에 결합할 수 있다.

[0167] 다양한 추가의 측면에서, LSD2로의 결합은 선택적이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1, MAO A, 및 MAO B 중 하나 이상에 대한 K_D 미만의 LSD2 결합에 대한 K_D 를 나타낸다. 즉, 상기 기재된 화합물은 LSD1, MAO A, 및 MAO B 단백질 중 하나 이상에 비해 LSD2 단백질에 대해 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 하나의

측면에서, 상기 기재된 화합물은 LSD1에 대한 K_D 보다 약 5배 미만의 K_D , LSD1에 대한 K_D 보다 약 10배 미만의 K_D , LSD1에 대한 K_D 보다 약 20배 미만의 K_D , LSD1에 대한 K_D 보다 약 30배 미만의 K_D 또는 LSD1에 대한 K_D 보다 약 50배 미만의 K_D 로 LSD2에 결합할 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO A에 대한 K_D 보다 약 5배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 10배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 20배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 30배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 50배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 100배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 250배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 500배 미만의 K_D , MAO A에 대한 K_D 보다 약 1000배 미만의 K_D , 및 MAO A에 대한 K_D 보다 약 1000배 초과 미만의 K_D 로 LSD2에 결합할 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 MAO B에 대한 K_D 보다 약 5배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 10배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 20배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 30배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 50배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 100배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 250배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 500배 미만의 K_D , MAO B에 대한 K_D 보다 약 1000배 미만의 K_D , 및 MAO B에 대한 K_D 보다 약 1000배 초과 미만의 K_D 로 LSD2에 결합할 수 있다.

[0168] 대안으로, STAT 단백질 활성의 억제제는 세포 기반 분석에서 측정할 수 있다. 당업자에게 공지된 LSD 단백질 활성의 억제 측정을 위해 적합한 다양한 세포 기반 분석이 있다. 예를 들어, 세포 성장 억제 또는 세포 저지는 기능부전 활성을 갖는 LSD 단백질을 갖는 세포, 영구 세포주 또는 1차 세포 배양물을 사용하여 측정할 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 LSD 단백질은 LSD이다. 더 한층 추가의 측면에서, LSD 단백질은 LSD2이다. 더 한층 추가의 측면에서, LSD 단백질 기능부전은 LSD 단백질이 기능성 돌연변이의 획득으로 얻은 기능부전이다. 또는, 상기 LSD 단백질 기능부전은 지속성 또는 구성적 활성의 표현형을 갖는다. 예를 들어, 상기 LSD 단백질은 업스트림 조절 단백질에서 기능부전으로 인해 지속성 또는 구성성 활성을 가질 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 LSD 단백질은 LSD 유전자의 전사 및/또는 해독의 조절에서 기능부전으로 인해 과발현된다. 추가의 측면에서, 상기 세포는 LSD 기능부전과 관련된 활성 발암유전자를 함유한다.

[0169] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물 및 상기 기재된 제조 방법의 생성물은 세포 성장을 억제한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물 및 상기 기재된 방법의 생성물은 시험관내 분석 시스템에서 세포 성장을 억제한다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 시험관내 분석 시스템은 유방암, 난소암, 고환암, 폐암, 간암, 전립선암, 췌장암 및 육종으로부터 선택된 암 또는 종양으로 유래된 세포주를 사용한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 세포주는 사람 공급원으로부터 유래한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 영구적 활성 LSD 단백질을 갖는 세포에서 세포 성장을 억제한다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 세포주는 활성화된 LSD 단백질을 갖는다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 세포주는 AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, 및 U-87 MG로부터 선택된다. 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 시험관내 세포 기반 분석에서 세포 성장 활성의 억제를 나타내고 IC_{50} 은 약 500 μM 미만, 약 250 μM 미만, 약 100 μM 미만, 약 50 μM 미만, 약 10 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 10 nM 미만, 및 약 1 nM 미만이다.

[0170] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물 및 상기 기재된 제조 방법의 생성물은 세포 이동을 억제한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물 및 상기 기재된 방법의 생성물은 시험관내 분석 시스템에서 세포 이동을 억제한다. 보다 더 추가의 측면에서, 시험관내 분석 시스템은 유방암, 난소암, 고환암, 폐암, 간암, 전립선암, 췌장암 및 육종으로부터 선택된 암 또는 종양으로부터 유래된 세포주를 사용한다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 세포주는 사람 공급원으로부터 유래한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 영구적 활성인 LSD 단백질을 갖는 세포에서 세포 성장을 억제한다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 세포주는 활성화된 LSD 단백질을 갖는다. 더 한층 추가의 측면에서, 세포주는 AN3 CA, BT-20, BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, 및 U-87 MG로부터 선택된다. 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 시험관내 세포 기반 분석에서 세포 이동의 억제를 나타내고 IC_{50} 은 약 300 μM 미만, 약 100 μM 미만, 약 50 μM 미만, 약 10 μM 미만, 약 1 μM 미만, 1약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만이다.

[0171] C. 화합물의 제조 방법

[0172] 하나의 측면에서, 본 발명은 LSD의 억제제로서 유용한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 제조 방법의 생성물은 LSD 활성의 조절제이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 기재된 제조 방법의 생성물은 STAT 단백질에 결합하고 LSD 활성을 음성적으로 조절한다. 상기 화합물은, 하나의 측면에서, 서브타입 선택성을 나타낼 수 있다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 기재된 제조 방법의 생성물은 LSD 단백질 계열의 LSD1 구성원에 대해 선택성을 나타낸다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 기재된 제조 방법의 생성물은 LSD 단백질 계열의 LSD2 구성원에 대해 선택성을 나타낸다.

[0173] 하나의 측면에서, 본 발명은 비조절된 세포 증식 장애의 치료에서 유용할 수 있는 히스톤 데메틸라제의 억제제로서 유용한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 LSD1이다. 또 다른 추가의 측면에서, 히스톤 데메틸라제는 LSD2이다.

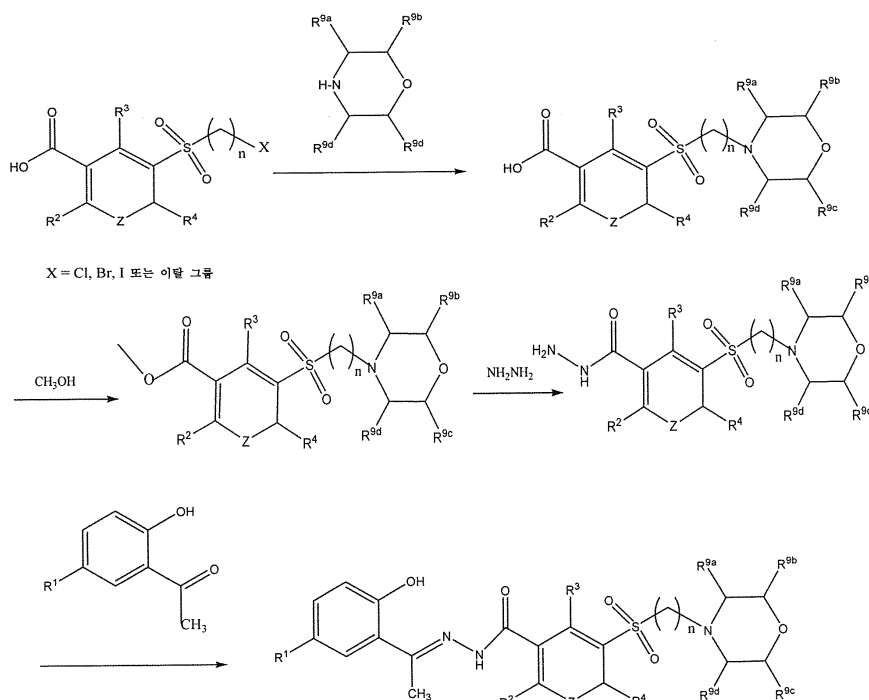
[0174] 본 발명의 화합물은 문헌에 공지되어 있거나, 실험부에서 예시되어 있거나 당업자에게 자명한 다른 표준 조작 뿐만 아니라 하기의 반응식으로 나타낸 바와 같은 반응을 사용함에 의해 제조될 수 있다. 명백성을 위해, 단일 치환체를 갖는 실시예는 다중 치환체가 본원에 기재된 정의하에 허용되는 경우 나타낸다.

[0175] 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 반응은 문헌 또는 당업자에게 공지된 다른 표준 조작 이외에 하기의 반응식에 나타낸 바와 같은 반응을 사용함에 의해 제조된다. 하기의 실시예는 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 제공된 것이지만 이는 단지 설명을 위한 것이고 제한하는 것으로서 해석되지 말아야한다.

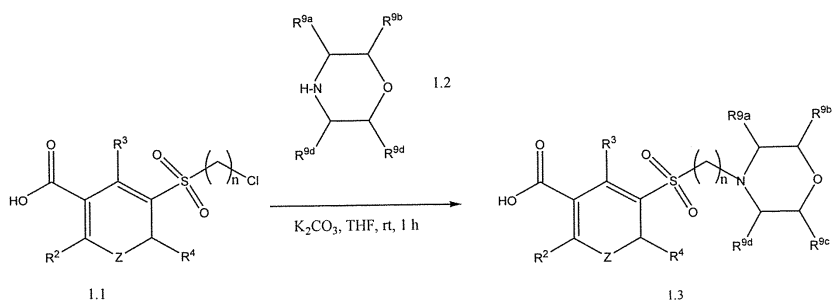
[0176] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 본원에 기재된 합성 방법의 생성물을 포함한다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 본원에 기재된 합성 방법에 의해 제조된 화합물을 포함한다. 더 한층 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 방법의 치료학적 유효량의 생성물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 더 한층 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 화합물 중 어느 하나 이상의 화합물 또는 상기 기재된 방법의 하나 이상의 생성물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 배합함을 포함하는 약물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0177] 1. 경로 I

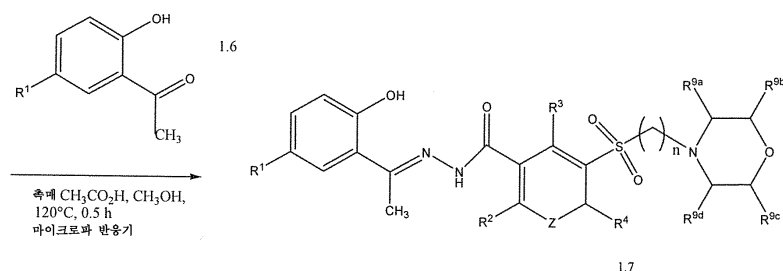
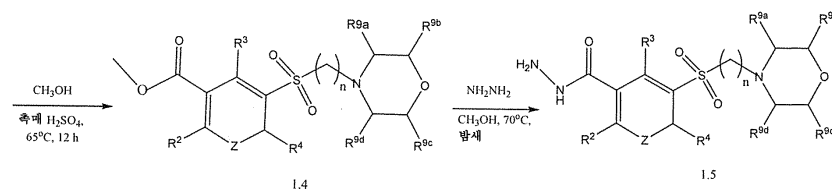
[0178] 하나의 측면에서, 본 발명의 치환된 (E)-N'-(1-페닐에틸리덴)벤조하이드라지드 동족체는 일반적으로 하기 나타낸 바와 같은 합성 도식에 의해 제조될 수 있다.



[0179] 화합물은 본원의 다른 곳에 화합물 기술시 나타낸 바와 같이 치환체를 갖는 일반 형태로 나타낸다. 보다 구체적인 예는 하기에 기술되어 있다.



[0181]



[0182]

[0183]

하나의 측면에서, 경로 I은 적합한 치환된 산 유도체(1.1)를 사용하여 개시된다. 적합한 치환된 산 유도체(1.1)는 상업적으로 구입가능하거나, 당업자에 의해 쉽게 제조할 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 1.1의 화합물을 적합한 염기(예: 탄산칼륨)의 존재하에 THF와 같은 적합한 용매 중에서 타입 1.2의 아민 유도체에 첨가한다. 상기 반응은 실온(약 15 내지 30℃)에서 상기 반응을 완료하기에 충분한 시간, 예를 들어, 약 12시간 동안 교반시킨다. 상기 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 1.3의 화합물을 크로마토그래피로 분리하고 정제한다.

[0184]

하나의 측면에서, 타입 1.4의 화합물은 에스테르화 반응에 의해 타입 1.3의 화합물을 알콜과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 1.3의 화합물을 적합한 온도(예: 환류에서 약 65℃)에서 적합한 알콜 용매(예: 메탄올) 중에서 농축 황산과 같은 산 촉매의 존재하에 상기 반응을 완료하기에 충분한 시간 동안, 예를 들어, 밤새(약 8 내지 18시간) 가열한다. 상기 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 1.4의 화합물을 크로마토그래피로 분리하고 정제한다.

[0185]

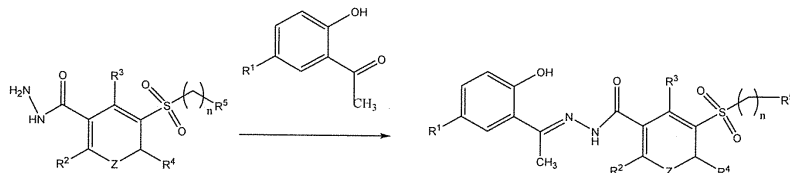
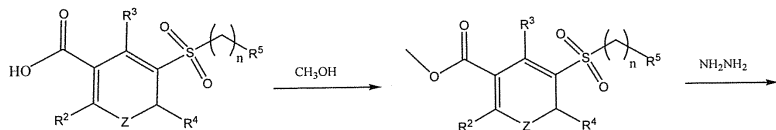
하나의 측면에서, 타입 1.4의 화합물은 적절한 하이드라진 유도체(NH_2NHR^4)와의 반응에 의해 타입 1.5의 화합물을 제공할 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 1.4의 화합물을 적합한 하이드라진 유도체(NH_2NHR^4)에 첨가하고, 적합한 온도(예: 환류에서 약 65℃)에서 적합한 용매(예: 메탄올) 중에서 상기 반응을 완료하기에 충분한 시간(예: 약 12시간) 동안 가열한다. 상기 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 1.5의 화합물을 크로마토그래피로 분리하고 정제한다.

[0186]

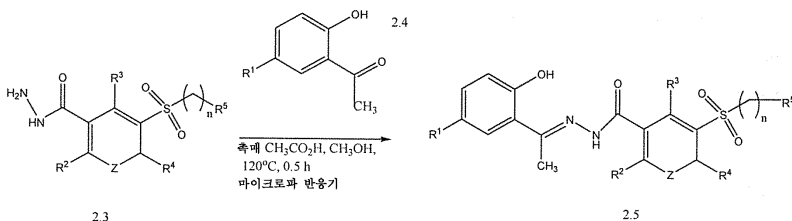
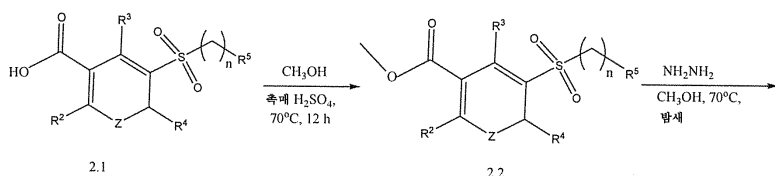
하나의 측면에서, 타입 1.5의 화합물은 적절한 카보닐-함유 화합물(1.6)과의 반응에 의해 타입 1.7의 화합물을 제공할 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 1.6의 화합물 및 적합한 하이드라진 유도체(1.5)를 적합한 용매(예: 메탄올) 중에서 적합한 산 촉매(예: 아세트산)의 존재하에 용해시키고, 상기 혼합물을 적합한 온도(예: 약 120℃)에서 반응은 완결시키기에 충분한 시간(예: 약 30분) 동안 마이크로파 반응기를 사용하여 가열한다. 상기 반응의 완료에 이어 냉각 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 1.7의 화합물을 크로마토그래피로 분리하고 정제한다.

2. 경로 II

하나의 측면에서, 본 발명의 치환된 (E)-N'-(1-페닐에틸리덴)벤조하이드라지드 동족체는 일반적으로 하기 나타낸 바와 같은 합성 도식에 의해 제조될 수 있다.



화합물은 본원의 다른 곳에 화합물 기술시 나타내 바와 같이 치환체를 갖는 일반 형태로 나타낸다. 보다 구체적인 예는 하기에 기술되어 있다.



하나의 측면에서, 경로 II는 적합한 치환된 산 유도체(2.1)를 사용하여 개시된다. 적합한 치환된 산 유도체(2.1)는 상업적으로 구입가능하거나, 당업자에 의해 쉽게 제조할 수 있다. 하나의 측면에서, 타입 2.2의 화합물은 에스테르화 반응에 의해 타입 2.1의 화합물을 알콜과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 2.1의 화합물을 적합한 온도(예: 환류에서 약 70°C)에서 적합한 알콜 용매(예: 메탄올) 중에서 농축 황산과 같은 산 촉매의 존재하에 상기 반응을 완료하기에 충분한 시간 동안, 예를 들어, 밤새(약 8 내지 18시간) 가열한다. 상기 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 2.2의 화합물을 크로마토그래피로 분리하고 정제한다.

하나의 측면에서, 타입 2.2의 화합물은 적절한 하이드라진 유도체(NH_2NHR^4)와의 반응에 의해 타입 2.3의 화합물을 제공할 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 2.2의 화합물을 적합한 하이드라진 유도체(NH_2NHR^4)에 첨가하고, 적합한 온도(예: 환류에서 약 70°C)에서 적합한 용매(예: 메탄올) 중에서 상기 반응을 완료하기에 충분한 시간 동안, 예를 들어, 밤새(8 내지 18시간) 가열한다. 상기 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 2.3의 화합물을 크로마토그래피로 분리하고 정제한다.

하나의 측면에서, 타입 2.3의 화합물은 적절한 카보닐-함유 화합물(2.4)과의 반응에 의해 타입 2.5의 화합물을 제공할 수 있다. 통상적인 반응에서, 타입 2.4의 화합물 및 적합한 하이드라진 유도체(2.3)를 적합한 용매(예: 메탄올) 중에서 적합한 산 촉매(예: 아세트산)의 존재하에 용해시키고, 상기 혼합물을 적합한 온도(예: 약 120°C)에서 반응은 완결시키기에 충분한 시간(예: 약 30분) 동안 마이크로파 반응기를 사용하여 가열한다. 상기 반응의 완료에 이어 냉각 후에, 상기 용매를 진공하에 제거하고, 타입 2.5의 화합물을 크로마토그래피로 분리하

고 정제한다.

[0196] 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 히스톤 데메틸라제를 억제하는 것으로 나타난다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 라이신 특이적("LSD") 계열의 히스톤 데메틸라제의 구성원이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 LSD1이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 LSD2이다. 더 한층 추가의 측면에서, 제조된 상기 화합물은 세포 생존성을 억제하는 것으로 나타난다.

[0197] 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 IC_{50} 이 약 $1.0 \times 10^{-4} M$ 미만인 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 IC_{50} 이 약 $1.0 \times 10^{-5} M$ 미만인 억제를 나타낸다. 또 다른 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 IC_{50} 이 약 $1.0 \times 10^{-6} M$ 미만인 억제를 나타낸다. 보다 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 IC_{50} 이 약 $1.0 \times 10^{-7} M$ 미만인 억제를 나타낸다. 더 한층 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 IC_{50} 이 약 $1.0 \times 10^{-8} M$ 미만인 억제를 나타낸다. 또 다른 추가의 측면에서, 제조된 화합물은 IC_{50} 이 약 $1.0 \times 10^{-9} M$ 미만인 억제를 나타낸다.

[0198] 기재된 각각의 방법은 추가의 단계, 조작 및/또는 성분을 추가로 포함할 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 임의의 하나 이상의 단계, 조작 및/또는 성분이 임의로 본 발명으로부터 생략될 수 있는 것으로 고려된다. 상기 기재된 방법은 상기 기재된 화합물을 제공하기 위해 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 기재된 방법의 생성물은 상기 기재된 사용 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0199] D. 약제학적 조성물

[0200] 하나의 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 즉, 치료학적 유효량의 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 상기 기재된 제조 방법의 하나 이상의 생성물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0201] 추가의 측면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 및 상기 기재된 합성 방법의 유효량의 생성물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 유효량은 치료학적 유효량이다. 추가의 측면에서, 유효량은 예방학적 유효량이다. 추가의 측면에서, 상기 화합물은 상기 기재된 화합물이다.

[0202] 특정 측면에서, 상기 기재된 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 상기 기재된 화합물(약제학적으로 허용되는 임의의 염을 포함), 약제학적으로 허용되는 담체, 및 임의의 기타 치료학적 성분 또는 보조제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내를 포함) 투여를 위해 적합한 조성물을 포함하지만 임의의 소정의 경우에 가장 적합한 경로는 활성 성분이 투여되는 특정 숙주, 상태의 성질 및 중증도에 따라 좌우된다. 약제학적 조성물은 단위 투여형으로 간편하게 제공될 수 있고 약제 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0203] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 언급한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 이의 상응하는 염은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는, 약제학적으로 허용되는 비독성 염기로부터 간편하게 제조될 수 있다. 상기 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제2 구리 및 제1 구리), 제2 철, 제1 철, 리튬, 마그네슘, 망간(제2 망간 및 제1 망간), 칼륨, 나트륨, 아연 염을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민의 염, 및 사이클릭 아민 및 치환된 아민, 예를 들어, 자연 발생의 치환된 아민 및 합성된 치환된 아민을 포함한다. 염이 형성될 수 있는 기타 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기는, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라브아민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등과 같은 이온 교환 수지를 포함한다.

[0204] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적으로 허용되는 비독성 산"은 무기산, 유기산, 및 예를 들어, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산,

석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설푼산 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 바람직하다.

- [0205] 실제로, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 친밀하게 혼합하여 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 상기 담체는, 예를 들어, 경구 또는 비경구(정맥내를 포함) 투여용으로 목적하는 제제의 형태에 따라 광범위한 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 소정량의 활성 성분을 각각 포함하는 캡슐제, 카세트 또는 정제와 같이 경구 투여용으로 적합한 개별 단위로서 제공될 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 산제로서, 과립제로서, 용제로서, 수용액 중의 현탁제로서, 비-수성 액제로서, 수중유 유제로서 또는 유중수 액체 유제로서 제공될 수 있다. 상기 기재된 통상의 투여형 이외에, 본 발명의 화합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 이의 염(들)은 또한 조절 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약제의 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 상기 방법은 활성 성분을, 하나 이상의 필수 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이 둘 다와 활성 성분을 균일하게 및 친밀하게 혼합함에 의해 제조된다. 이어서, 상기 생성물은 목적하는 제공 형태로 간편하게 성형될 수 있다.
- [0206] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 및 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 또한 하나 이상의 기타 치료학적 활성 화합물과 배합된 약제학적 조성물 중에 포함될 수 있다.
- [0207] 사용되는 약제학적 담체는, 예를 들어, 고체, 액체 또는 가스일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라알바, 슈크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩유, 올리브유 및 물이다. 가스 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.
- [0208] 경구 투여형용 조성물을 제조하는데 있어서, 임의의 간편한 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향제, 방부제, 착색제등을 사용하여 현탁제, 엘릭시르제 및 용제와 같은 경구 액체 제제를 형성할 수 있고, 전분, 당, 미세결정성 셀룰로스, 희석제, 과립제, 운환제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체를 사용하여 산제, 캡슐제 및 정제와 같은 경구 고체 제제를 형성할 수 있다. 이들의 투여의 용이함 때문에, 정제 및 캡슐제는 바람직한 경구 투여 단위이고 이에 의해 고체 약제학적 담체가 사용된다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 피복될 수 있다.
- [0209] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분 또는 조보제와 함께 압착 또는 성형함에 의해 제조될 수 있다. 타정된 정제는 적합한 기계에서 임의로 결합제, 운환제, 불활성 희석제, 계면활성제 또는 분산제와 배합된, 산제 또는 과립제와 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 타정시킴에 의해 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 산제 화합물의 혼합물을 성형시킴에 의해 제조될 수 있다.
- [0210] 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물(또는 약제학적으로 허용되는 이의 염), 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 하나 이상의 추가의 치료학적 제제 또는 보조제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내를 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하지만 임의의 소정의 경우에 가장 적합한 경로는 활성 성분이 투여되는 특정 숙주 및 상태의 성질 및 중증도에 따라 좌우된다. 상기 약제학적 조성물은 단위 용량형으로 간편하게 제공될 수 있고 약제 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0211] 비경구 투여용으로 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 물에서 활성 화합물의 용제 또는 현탁제로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로스,와 같은 적합한 계면활성제가 포함될 수 있다. 분산제는 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 추가로, 방부제는 미생물의 해로운 성장을 예방하기 위해 포함될 수 있다.
- [0212] 주사용으로 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수성 용제 또는 분산제를 포함한다. 추가로, 상기 조성물은 상기 멸균 주사용제 또는 분산제의 즉석 제제를 위한 멸균 산제의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사가 가능한 형태는 멸균된 것이어야만 하고 용이한 주사능력을 위해 효과적으로 유동성이어야만 한다. 상기 약제학적 조성물은 제조 및 저장 조건하에서 안정해야만 하고; 따라서, 바람직하게는 세균 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야만 한다. 상기 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

- [0213] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 에어로졸제, 크림제, 연고제, 로션제, 분진 산제, 구강 세척제, 가글 등과 같은 국소용으로 적합한 형태일 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 경피 장치용으로 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 통상적인 프로세싱 방법을 통해 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사용하여 제조될 수 있다. 일례로서, 크림 또는 연고는 목적하는 점도를 갖는 크림 또는 연고를 생성하기 위해 약 5중량% 내지 약 10중량%의 화합물과 함께 친수성 물질 및 물을 혼합함에 의해 제조된다.
- [0214] 본 발명의 약제학적 조성물은 담체가 고체인 직장 투여용으로 적합한 형태일 수 있다. 상기 혼합물은 단위 투여 좌제를 형성하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당업계에 통상적으로 사용되는 기타 물질을 포함한다. 상기 좌제는 먼저 상기 조성물과 연질화되거나 용융된 담체(들)를 혼합하고, 이어서 냉각시키고 금형에서 성형함에 의해 간편하게 형성될 수 있다.
- [0215] 상기 언급된 담체 성분은 추가로, 상기 기재된 약제학적 제형은 적당하게 하나 이상의 추가의 담체 성분, 예를 들어, 희석제, 완충제, 향제, 결합제, 계면활성제, 증점제, 윤활제, 방부제(산화방지제 포함) 등을 포함할 수 있다. 추가로, 기타 보조제는 상기 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형이 되도록 하기 위해 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 조성물은 또한 산제 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.
- [0216] LSD 단백질 활성의 억제 또는 음성 조절을 요구하는 치료 상태에서, 적당한 용량 수준은 일반적으로 하루 환자 제중 kg당 약 0.01 내지 500mg이고 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용량 수준은 하루 약 0.1 내지 약 250mg/kg; 보다 바람직하게는 0.5 내지 100mg/kg이다. 적합한 용량 수준은 하루 약 0.01 내지 250mg/kg, 약 0.05 내지 100mg/kg, 또는 약 0.1 내지 50mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서, 상기 용량은 하루 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 상기 조성물은 치료될 환자의 용량의 증상적 조절을 위해, 바람직하게는 1.0 내지 1000mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태로 제공된다. 상기 화합물은 하루 1 내지 4회, 바람직하게는 하루 1회 또는 2회의 투여 계획으로 투여될 수 있다. 상기 투여 계획은 최적의 치료학적 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다.
- [0217] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특이적 용량 수준은 다양한 인자들에 좌우되는 것으로 이해된다. 상기 인자들은 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이물을 포함한다. 다른 인자들은 투여 시간 및 경로, 배설 속도, 약물 배합 및 치료 받는 특정 질환의 유형 및 중증도를 포함한다.
- [0218] 본 발명은 추가로 하나 이상의 상기 기재된 화합물, 생성물 또는 조성물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 배합함을 포함하는, 포유동물(예: 사람)에서 LSD 단백질 활성을 억제하거나 음성적으로 조절하는(예: LSD 기능부전과 관련된 비조절된 세포 증식 장애 또는 하나 이상의 신경퇴행성 장애의 치료) 약물의 제조 방법에 관한 것이다. 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 하나 이상의 상기 기재된 생성물과 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 배합함을 포함하는 약물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0219] 상기 기재된 약제학적 조성물은 추가로 상기 언급된 병리학적 상태의 치료에 일반적으로 적용되는 다른 치료학적 활성 화합물을 포함할 수 있다.
- [0220] 상기 기재된 조성물은 상기 기재된 화합물로부터 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 기재된 조성물이 상기 기재된 사용 방법에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0221] E. 화합물 및 조성물을 사용하는 방법
- [0222] 상기 기재된 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 기타 약물이 용도를 갖는 상기 언급된 질환, 장애 및 상태의 치료, 예방, 억제, 완화 또는 이의 위험성의 감소에 있어서 단일 제제 또는 하나 이상의 약물과 병용하여 사용될 수 있고, 여기서, 약물을 함께 배합하는 것은 단독의 약물보다 안전하고 보다 효과적이다. 기타 약물(들)은 상기 기재된 화합물과 함께 또는 후속적으로 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 상기 기재된 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 함께 동시에 사용되는 경우, 상기 약물 및 상기 기재된 화합물을 함유하는 단위 투여형의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 상기 병용 치료제는 또한 중첩된 스케줄상에서 투여될 수 있다. 또한 하나 이상의 활성 성분과 상기 기재된 화합물의 병용물이 단일 제제보다 더 효과적인 것으로 고려된다.

- [0223] 본 발명의 억제학적 조성물 및 방법은 추가로 본원에 주지되는 바와 같이 상기 언급된 생리학적 상태의 치료에 일반적으로 적용되는 기타 치료학적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0224] 1. 치료 방법
- [0225] 본원에 기재된 화합물은 환자 또는 피검체가 LSD 단백질의 억제 또는 음성 조절로부터 이로울 다양한 장애를 치료하거나, 예방하거나, 완화시키거나, 억제하거나 이의 위험성을 감소시키기 위해 유용하다. 하나의 측면에서, 치료는 히스톤 탈메틸화 활성에 영향을 미치는데 효과적인 정도로 LSD의 선택적 억제를 포함할 수 있다. 따라서, 장애는 히스톤 탈메틸화 활성, 예를 들어, 암 세포에서 유전자의 기능부전의 후생적 조절과 관련될 수 있다. 하나의 측면에서, 피검체에서 장애를 치료하기 위해 효과적인 용량 및 양으로 하나 이상의 기재된 화합물; 하나 이상의 기재된 억제학적 조성물 및/또는 하나 이상의 기재된 생성물을 상기 피검체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피검체에서 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0226] 또한, 피검체에서 장애를 치료하기 위해 효과적인 용량 및 양으로 하나 이상의 상기 기재된 화합물; 하나 이상의 상기 기재된 억제학적 조성물 및/또는 하나 이상의 상기 기재된 생성물을 피검체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피검체에서 LSD 억제가 이로울 것으로 예측되는 하나 이상의 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0227] 하나의 측면에서, 피검체에서 장애를 치료하기 위해 효과적인 용량 및 양으로 하나 이상의 상기 기재된 화합물; 하나 이상의 상기 기재된 억제학적 조성물 및/또는 하나 이상의 상기 기재된 생성물을 피검체에게 투여함을 포함하는, 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 추가의 측면에서, 피검체에서 장애를 치료하기 위해 효과적인 용량 및 양으로 하나 이상의 상기 기재된 화합물, 하나 이상의 상기 기재된 억제학적 조성물 및/또는 하나 이상의 상기 기재된 생성물을 피검체에게 투여함을 포함하는, 신경퇴행성 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 또한, 하나 이상의 기재된 화합물, 조성물 또는 약물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0228] 본 발명은 LSD 억제가 치료학적 효과를 가질 것으로 예측되는, 비조절된 세포 증식(예: 암) 및 신경퇴행성 장애, 예를 들어, 알츠하이머병, 헌팅팅병 및 파킨슨병과 같은 질환 또는 장애를 환자(바람직하게는 사람)에서 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 생성물을 투여함에 의해 치료하기 위한 상기 기재된 화학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0229] 본원에 기재된 화합물은 비조절된 세포 증식의 다양한 장애를 치료하거나, 예방하거나, 완화시키거나, 억제하거나, 이의 위험성을 감소시키기 위해 유용하다. 하나의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된다. 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제 기능부전은 LSD의 조절이상이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제 기능부전은 LSD1의 조절이상이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제 기능부전은 LSD2의 조절이상이다.
- [0230] 또한, 기재된 화합물, 조성물 또는 약물의 사용 방법이 제공된다. 하나의 측면에서, 상기 사용 방법은 장애의 치료에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 상기 화합물 또는 기타 약물이 유용성을 갖는 상기 언급된 질환, 장애 및 상태의 치료, 예방, 억제, 완화 또는 이의 위험성의 감소에서 단일 제제로서 사용되거나 하나 이상의 기타 약물과 배합하여 사용될 수 있고, 여기서, 약물을 함께 배합하는 것은 약물 단독보다 안전하고 효과적이다. 기타 약물(들)은 상기 기재된 화합물과 함께 또는 후속적으로 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 기재된 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 함께 사용되는 경우, 이러한 약물 및 상기 기재된 화합물을 함유하는 단위 용량형의 억제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 상기 배합 치료제는 또한 중첩된 스케줄상에서 투여될 수 있다. 또한, 하나 이상의 활성 성분과 상기 기재된 화합물의 병용물은 단일 제제로서 보다 더 효과적일 수 있는 것으로 고려된다.
- [0231] 히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된 장애의 예는 비조절된 세포 증식 장애를 포함한다. 또 다른 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 암은 백혈병이다. 보다 더 특정 측면에서, 상기 암은 육종이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 림프종이다.
- [0232] 암은 전형적으로 비조절된 세포 증식을 특징으로 하는 포유동물에서 생리학적 상태를 언급하거나 기재하는 것으로 이해된다. 상기 암은 다중 약물 내성(MDR) 또는 약물 민감성일 수 있다. 암의 예는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 상기 암의 보다 특정 예는 유방암, 전립선

암, 결장암, 편평 세포암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 위장암, 췌장암, 경부암, 난소암, 복강암, 간암, 예를 들어, 간 암종, 방광암, 결장직장암, 자궁내막 암종, 신장암 및 전립선암을 포함한다.

[0233] 다양한 측면에서, 암의 추가의 예는 기저 세포 암종, 담관 암, 골암, 뇌 및 CNS 암, 융모막암종, 연결 조직 암, 식도암, 눈암, 두경부암, 위암, 상피내 신생물, 후두암, 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종, 흑색 종, 골수종, 신경아세포종, 구강암(예: 입술, 혀, 입 및 인두), 망막아종, 횡문근육종, 직장암, 호흡기암, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 자궁암, 비뇨기계 암, 및 기타 암종 및 육종이다.

[0234] 추가의 측면에서, 상기 암은 혈액암이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 혈액암은 급성 골수 백혈병(AML), 급성 림프아세포성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프성 백혈병(CLL), 모발 세포 백혈병, 만성 골수단핵 백혈병(CMML), 청소년 골수단핵 백혈병(JMML), 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 다중 골수종, 고립성 골수종, 국부 골수종 및 골수외성 골수종으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병, 소형 림프구성 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종 및 대형 B-세포 림프종으로부터 선택된다.

[0235] 추가의 측면에서, 상기 암은 뇌암이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 뇌암은 신경교종, 수아세포종, 원시 신경외 배엽성 종양(PNET), 청신경종, 신경교종, 수막종, 뇌하수체 선종, 신경초종, CNS 림프종, 원시 신경외배엽 종양, 두개인두종, 척색종, 수아세포종, 뇌 신경아세포종, 중추 신경세포종, 송과체세포종, 송과체아세포종, 비정형 기형종의 횡문근양 종양, 연골육종, 연골종, 맥락종 암, 맥락열기 유두종, 두개인두종, 배엽부전성 신경상피종, 신경절세포종, 배세포종, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 및 전이성 뇌 종양으로부터 선택된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 신경교종은 상의세포종, 성상세포종, 희돌기교종, 및 뿔지성상세포종으로부터 선택된다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 신경교종은 청소년 모양세포성성상세포종, 상의하 거대 세포 성상세포종, 신경절교세포종, 상의하세포종, 다형성 크산토성상세포종, 미분화성상세포종, 다형교아종, 뇌간 신경교종, 희돌기교종, 상의세포종, 뿔지성상세포종, 소뇌성상세포종, 결합조직형성의 유사 성상세포종, 상의하 거대 세포 성상세포종, 확산 성상세포종, 혼합된 신경교종, 광학 신경교종, 대뇌신경아교종증, 다초점 신경교종성 종양, 다형성 다중심 신경교아세포종 종양, 부신경절종, 및 신경절교세포종으로부터 선택된다.

[0236] 하나의 측면에서, 상기 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식관, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장 및 피부의 암으로부터 선택된 암일 수 있다. 추가의 측면에서, 상기 암은 전립선 암, 다형성 신경아세포종, 자궁내막암, 유방암 및 결장암으로부터 선택된다. 추가의 측면에서, 상기 암은 유방, 난소, 전립선, 두부, 경부 및 신장의 암으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식관, 위장관, 결장, 직장, 유방, 간, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장 및 피부의 암으로부터 선택된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 폐 및 간의 암으로부터 선택된다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 유방, 난소, 고환 및 전립선의 암으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 유방의 암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 난소의 암이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 전립선 암이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고환암이다.

[0237] 다양한 측면에서, 히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된 장애는 신경퇴행성 장애를 포함한다. 추가의 측면에서, 상기 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅팅병으로부터 선택된다.

[0238] 상기 화합물은 추가로 본원에 주지된 질환, 장애 및 상태의 예방, 치료, 억제, 완화 또는 이의 위험성을 감소시키는 방법에 유용하다. 상기 화합물은 추가로 기타 제제와 병용하여 상기 언급된 질환, 장애 및 상태의 예방, 치료, 억제, 완화 또는 이의 위험성을 감소시키는 방법에서 유용하다.

[0239] 본 발명은 추가로 암을 포함하여 비조절된 세포 증식 장애와 관련하여 치료 결과를 개선시키기 위한 LSD 억제제의 투여에 관한 것이다. 즉, 하나의 측면에서, 본 발명은 암 치료제와 연계하여 본 발명의 하나 이상의 화합물의 유효량 또는 용량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 보조치료학적 방법에 관한 것이다.

[0240] 추가의 측면에서, 투여는 암 치료와 관련하여 치료 결과를 개선시킨다. 암 치료와 연계된 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 투여는 치료와 동시에 할 필요는 없고, 치료 전, 치료 동안 및/또는 치료 후에 수행할 수 있다. 예를 들어, 암 치료는 화합물의 투여 전 또는 후 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 내에 제공될 수 있다. 추가의 예로서, 암 치료는 화합물 투여 전 또는 후 1, 2, 3 또는 4주 내에 제공될 수 있다. 더 한층 추가의 예로서, 인식 또는 행동 치료는 투여된 화합물의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 반감기 기간 내에 투여 전 또는 후에 제공될 수 있다.

[0241] 하나의 측면에서, 상기 기재된 화합물은 상기 기재된 화합물 또는 기타 약물이 유용성 가질 수 있는 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 완화 또는 이의 위험성을 감소시키는데 있어서 하나 이상의 기타 약물과 병용하여 사

용될 수 있고, 여기서, 상기 약물의 병용은 약물 단독보다 안전하고 효과적이다. 기타 약물(들)은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 후속적으로 이를 위해 통상적으로 사용되는 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 기타 약물과 상기 기재된 화합물을 함유하는 단위 용량형의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 상기 병용 치료는 또한 상기 기재된 화합물 및 하나 이상의 기타 약물이 상이한 중첩 스케줄로 투여되는 치료를 포함할 수 있다. 또한, 하나 이상의 다른 활성 성분들과 함께 사용되는 경우, 상기 기재된 화합물 및 다른 활성 성분이 각각이 단독으로 사용되는 경우 보다 낮은 용량으로 사용될 수 있는 것으로 고려된다.

[0242] 따라서, 상기 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에, 하나 이상의 기타 활성 성분을 함유하는 것들을 포함한다.

[0243] 상기 병용물은 하나의 기타 활성 화합물 및 2개 이상의 기타 활성 화합물과 상기 기재된 화합물의 병용물을 포함한다. 마찬가지로, 상기 기재된 화합물은, 상기 기재된 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 억제, 완화 또는 이의 위험성의 감소에 사용되는 기타 약물과 병용하여 사용될 수 있다. 이러한 기타 약물은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 후속적으로 이를 위해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 기타 약물과 동시에 사용되는 경우, 상기 기재된 화합물 이외에 기타 약물을 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 상기 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 하나 이상의 기타 활성 성분을 또한 함유하는 것들을 포함한다.

[0244] 상기 기재된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 다양할 수 있고 각각의 성분의 유효 용량에 따라 좌우된다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용된다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 배합되는 경우, 상기 기재된 화합물 대 다른 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200이다. 본 발명의 화합물 및 기타 활성 성분의 배합은 일반적으로 또한 상기 언급된 범위 내에 있지만, 각각의 경우, 각 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야만 한다.

[0245] 상기 배합에서, 상기 기재된 화합물 및 기타 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분은 기타 제제(들)의 투여 전, 이와 동시에 또는 후속적으로 투여될 수 있다.

[0246] 따라서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 본원의 징후에서 이로운 것으로 공지된 기타 제제, 또는 상기 기재된 화합물의 효능, 안전성, 간편성을 증가시키거나 원치않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 미치는 기타 약물과 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 기타 제제는 동시 치료 또는 고정된 배합으로 동시 투여될 수 있다.

[0247] 하나의 측면에서, 상기 화합물은 항암 치료학적 제제 또는 기타 공지된 치료학적 제제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0248] LSD의 억제 또는 음성 조절을 필요로 하는 상태의 치료에서, 적당한 용량 수준은 일반적으로 하루 환자 체중 kg 당 약 0.01 내지 1000mg이고 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용량 수준은 하루 약 0.1 내지 약 250mg/kg; 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 100mg/kg이다. 적합한 용량 수준은 하루 약 0.01 내지 250mg/kg, 약 0.05 내지 100mg/kg, 또는 약 0.1 내지 50mg/kg일 수 있다. 상기 범위 내에서, 상기 용량은 하루 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5 또는 5 내지 50mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 상기 조성물은 치료될 환자에게 증상의 용량을 조정하기 위해 바람직하게는 1.0 내지 1000mg의 활성 성분, 특히, 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 및 1000mg의 활성 성분을 함유하는 정제 형태가 제공된다. 상기 화합물은 하루 1회 내지 4회의 투여 계획, 바람직하게는 하루 1회 또는 2회의 투여 계획으로 투여될 수 있다. 상기 투여 계획은 최적의 치료학적 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 투여 횟수는 다양할 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사적 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별, 식이물, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 배합, 특정 상태의 중증도 및 치료받은 숙주를 포함하는 다양한 인자에 좌우되는 것으로 이해된다.

[0249] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은, 하나 이상의 세포에서 LSD 활성 반응, 예를 들어, LSD1 또는 LSD2를 조절하거나 활성화시키기에 효과적인 양으로 본 발명의 하나 이상의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 하나 이상의 세포에서 LSD를 억제하거나 음성적으로 조절하는 방법에 관한 것이다. 추가의 측면에서, 상기 세포는 포유동물 세포, 예를 들어, 사람 세포이다. 추가의 측면에서, 상기 세포는 접촉 단계 전에 피검체로부터 분리되었다. 추가의 측면에서, 접촉하는 단계는 피검체에게 투여하는 것이다.

- [0250] a. 비조절된 세포 증식 장애의 치료
- [0251] 하나의 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 화합물을 제조하는 상기 기재된 방법의 생성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포유동물에게 투여하여 비조절된 세포 증식 장애를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0252] 더 한층 추가의 측면에서, 상기 유효량은 치료학적 유효량이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 유효량은 예방학적 유효량이다.
- [0253] 추가의 측면에서, 상기 포유동물은 사람이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 방법은 비조절된 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물을 동정하는 단계를 추가로 포함한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 비조절된 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 것으로 진단되었다.
- [0254] 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된다. 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제는 LSD1이다. 보다 추가의 측면에서, 상기 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제는 LSD2이다.
- [0255] 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 육종이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 만성 림프성 백혈병, 소형 림프구성 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종 및 대형 B-세포 림프종으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 혈액, 뇌, 비뇨기관, 위장관, 결장, 직장, 유방, 간, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장 및 피부의 암으로부터 선택된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 폐 및 간의 암으로부터 선택된다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 유방, 난소, 고환 및 전립선의 암으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 유방암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 난소암이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 전립선암이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고환암이다.
- [0256] b. 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 것
- [0257] 하나의 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 화합물을 제조하는 상기 기재된 방법의 생성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포유동물에게 투여하여 포유동물에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0258] 더 한층 추가의 측면에서, 상기 유효량은 치료학적 유효량이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 유효량은 예방학적 유효량이다.
- [0259] 추가의 측면에서, 상기 포유동물은 사람이다. 추가의 측면에서, 상기 방법은 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시킬 필요가 있는 포유동물을 동정하는 단계를 추가로 포함한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시킬 필요가 있는 것으로 진단되었다.
- [0260] 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제이다. 또 다른 추가의 측면에서, 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제는 LSD1이다. 보다 더 추가의 측면에서, 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제는 LSD2이다.
- [0261] 추가의 측면에서, 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시킬 필요성은 히스톤 데메틸라제 기능부전과 관련된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제 기능부전은 비조절된 세포 증식 장애와 관련된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 방법은 비조절된 세포 증식 장애를 치료할 필요가 있는 동물을 동정하는 단계를 포함한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 비조절된 세포 증식 장애를 치료할 필요가 있는 것으로 진단되었다.
- [0262] 더 한층 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 육종이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병, 소

형 림프구성 림프종, B-세포 비호지킨 림프종 및 대형 B-세포 림프종으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식관, 위장관, 결장, 직장, 유방, 간, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장 및 피부의 암으로부터 선택된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 폐 및 간의 암으로부터 선택된다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 유방암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 난소암이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 전립선암이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고환암이다.

[0263] c. 세포에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 것

[0264] 하나의 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 세포에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 하나 이상의 세포를, 유효량의 하나 이상의 상기 기재된 화합물 또는 화합물의 상기 기재된 제조 방법의 생성물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체와 접촉시켜 상기 세포에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0265] 더 한층 추가의 측면에서, 유효량은 치료학적 유효량이다. 여전히 또 다른 추가의 측면에서, 유효량은 예방학적 유효량이다.

[0266] 추가의 측면에서, 상기 세포는 포유동물이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 세포는 사람 세포이다. 또 다른 추가의 측면에서, 접촉시키는 단계는 포유동물에 투여하는 것이다. 추가의 측면에서, 상기 방법은 세포에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시킬 필요가 있는 포유동물을 동정하는 단계를 추가로 포함한다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 포유동물은 투여 단계 전에 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시킬 필요가 있는 것으로 진단되었다.

[0267] 추가의 측면에서, 상기 히스톤 데메틸라제는 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제는 LSD1이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 라이신-특이적 히스톤 데메틸라제는 LSD2이다.

[0268] 추가의 측면에서, 세포에서 히스톤 데메틸라제 활성을 감소시키기 위한 필요성은 비조절된 세포 증식 장애와 관련된다. 더 한층 추가의 측면에서, 비조절된 세포 증식 장애는 암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 육종이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병, 소형 림프구 백혈병, B-세포 비호지킨 림프종 및 대형 B-세포 림프종으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식관, 위장관, 결장, 직장, 유방, 간, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장 및 피부의 암으로부터 선택된다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 폐 및 간의 암으로부터 선택된다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 유방암, 난소, 고환 및 전립선의 암으로부터 선택된다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 유방암이다. 또 다른 추가의 측면에서, 상기 암은 난소암이다. 보다 더 추가의 측면에서, 상기 암은 전립선암이다. 더 한층 추가의 측면에서, 상기 암은 고환암이다.

[0269] 2. 약물의 제조

[0270] 하나의 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 기재된 화합물 또는 상기 기재된 방법의 생성물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 병용함을 포함하는, 포유동물에서 히스톤 데메틸라제 활성을 억제하는 약물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0271] F. 실험

[0272] 하기의 실시예는 본원에 청구된 화합물, 조성물, 제품, 장치 및/또는 방법이 어떻게 제조되고 평가되는지에 대한 완전한 기재 및 기술과 함께 당업자에게 제공하기 위해 제시되고, 본 발명의 순전히 예시에 불과한 것으로 의도되고, 발명자가 이들의 발명으로서 간주되는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 수치(예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 확신시키기 위해 노력했지만, 몇몇 오류 및 오차가 고려되어야만 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고 온도는 °C이거나 주위 온도이고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0273] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 몇가지 방법이 하기의 실시예에서 설명된다. 출발 물질 및 요구되는 중간체

는, 몇몇 경우에, 상업적으로 구입가능하거나, 문헌의 과정에 따라 또는 본원에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0274] 본 발명의 하기의 예시적 화합물은 합성되었다. 상기 실시예는 본원에서 본 발명을 설명하기 위해 제공되는 것이고, 어떠한 방식으로든지 발명을 제한하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 상기 실시예는 전형적으로 IUPAC 명명 협약에 따라 유리 염기 형태로 기재된다. 그러나, 상기 실시예의 일부는 염 형태로 수득되거나 분리되었다.

[0275] 지적된 바와 같이, 실시예의 일부는 하나 이상의 에난티오머 또는 부분입체이성체의 라세미 혼합물로서 수득하였다. 상기 화합물은 당업자에 의해 분리되어 개별 에난티오머를 분리해낼 수 있다. 분리는 화합물의 라세미 혼합물을 에난티오머적으로 순수한 화합물에 커플링시켜 부분입체이성체 혼합물을 형성하고, 이어서 분획 결정화 또는 크로마토그래피와 같은 표준 방법에 의해 개별 부분입체이성체를 분리하여 수행될 수 있다. 화합물의 라세미 또는 부분입체 혼합물은 또한 직접적으로 키랄 고정 상을 사용하여 크로마토그래피 방법으로 분리할 수 있다.

[0276] 1. 일반적인 화학 물질 및 방법

[0277] 모든 분석용 또는 무수 등급 시약은 시판 업체로부터 구입하였고, 추가의 정제 없이 사용하였다. 용매는 분석용 또는 무수 등급(Sigma-Aldrich)이다. 여러 공급업체로부터 구입한 특정 화학물질 및 빌딩 블록은 최고로 제공된 순도(항상 $\geq 95\%$)를 갖는다.

[0278] NMR 분광법은 5mm 브로드밴드 프로브와 표준 펄스 시퀀스를 사용하여 베리언 유나이티 400 장치 상에서 수행하였다. 화학적 쉬프트(δ)는 용매 표준물로부터 100만분율(ppm) 다운필드로 보고한다. 커플링 상수(J-값)는 Hz로 나타낸다.

[0279] 질량 분석법은 Finnigan LCQ Duo LCMS 이온 포집 전기분무(ESI) 질량 분석기 상에서 수행하였다. 모든 샘플은 양성 ESI-MS로 분석하였고, 양성화화된 분자 이온의 질량-대-하전 비(m/z)를 보고한다.

[0280] 마이크로파-보조된 반응은 다양한 분말에서 바이오타지 이니시에이터(Biotage Initiator) 2.5 상에서 수행하였다.

[0281] 수소화 반응은 표준 파르(Parr) 수소화 장치 상에서 수행하였다.

[0282] 반응은 HPLC 또는 TLC로 모니터링하였다. TLC로 모니터링하는 경우, 반응은 형광 지시제를 함유하는 200 μ m의 실리카 겔로 피복된 베이커(Baker)의 가요성-지지된 플레이트(flexible-backed plate) 상에서 분석하였다. 제조용 TLC는 형광(UV 254) 지시제를 함유하는 1000 또는 2000 μ m의 실리카 겔 층으로 피복된 20cm $\times$ 20cm 아날테크(Analtech)의 단일플레이트(uniplate) 상에서 수행하였다. 용출 혼합물은 v:v로서 보고한다. 스팟 가시화는 UV 광을 사용하여 성취하였다.

[0283] 플래쉬 크로마토그래피는 적당한 크기별 Redisep Rf 골드 또는 표준 정상 실리카 또는 역상 C-18 컬럼을 사용하여 텔레다인 이스코(Teledyne Isco)의 콤비플래쉬(CombiFlash) RF 200 상에서 수행하였다. 조 화합물은 실리카 겔, 70 내지 230메쉬 40Å(정상의 경우) 또는 셀라이트(Celite) 503(역상의 경우) 상에 흡수시키고, 고체 카트리지에 로딩시켰다. 용출 혼합물은 v:v로서 보고한다.

[0284] 2. 분자 모델링 및 실제 스크리닝 방법

[0285] 모든 컴퓨터 계산 연구는 LSD1의 구조 좌표를 위해 PDB ID 2Z5U를 사용하였다. 실제 도킹 방법 ICM, 글라이드(Glide) 및 골드(GOLD) 프로그램을 수행하였다. 상기 단백질 구조는 3D 양성자화, 물 분자의 제거 및 ICM 역장(force field) 및 거리-의존적 유전체 잠재력(RMS 기울기는 0.1)을 사용한 에너지 최소화로 제조하였고 단백질 내 RMS 중원자는 고정된 채로 유지하였고 히스티딘 잔기는 중성으로서 간주되었다. 실제 스크리닝 계산은 각각 스코어링 함수로서 ICM 및 글라이드와 함께 디폴트 파라미터(달리 명백히 특정되지 않는 한)를 사용하였다. 둘다의 경우에, FAD는 리간드로서 정의되었고 활성 부위 영역은 LSD1과의 복합체에서 결합된 FAD 주변의 반경 12 Å의 구형으로 정의하였다.

[0286] 적용된 도킹 프로토콜의 정확도 및 효율성의 확인은 FAD 보조인자 아데닌 디뉴클레오타이드 단편 및 플라빈 단

편, 및 양성 대조군으로서 공지된 LSD1 억제제(데코이 세트)를 사용하였다. 2개의 개별적인 도킹 시험은 ICM 및 글라이드 도킹 프로그램으로 수행하였고; 골드 도킹은 재스코어링을 위해 사용하였다.

[0287] 상기 화합물 데이터베이스는 Ligprep 2.1.23 (Schrodinger, LLC, New York, New York)을 사용하여 구축하였다. HTVS 및 표준 정확도(SP) 도킹을 포함하는 2회의 VS를 채택하였다. 글라이드에 의해 랭킹된 상위 10000개의 화합물을 저장하고 ICM 도킹을 사용하는 추가의 도킹 실험을 위해 제출하였다. 최종 세트의 2000개 히트를 ICM 스코어를 기준으로 선별하였고 개별 화합물들은 육안 검사하여 리간드와 LSD1 간의 상호작용 및 도킹 포즈를 조사하였다. 골드 킨센시스 스코어링 함수를 추가로 사용하여 글라이드 및 ICM으로부터 선택된 상위 2000개 히트를 재스코어링하였다. 최종적으로, 121개의 화합물은 LSD1 억제 연구를 위해 구입하였거나(구입가능한 경우), 합성하였다.

[0288] 3. MD 자극 방법

[0289] 모든 자극은 LSD1의 경우 AMBER ff99SB 역장(참조: Hornak, V., et al. Proteins 2006, 65 (3), 712-25), 화합물 12의 경우 일반 Amber 역장("gaff"; 문헌참조: Wang, J., et al. J Comput Chem 2004, 25 (9), 1 157-74) 및 물의 경우 TIP3P(참조: Jorgensen, W. L., Journal of Chemical Physics 1982, (77), 4156-4163) 모델을 사용하여 수행하였다. 상기 자극은 입자-메쉬 에발 방법(PME: particle-mesh Ewald method) 과정을 사용하는 장과 범위 정전기 상호작용에 근접하였다(참조: Essmann, U., et al. Journal of Chemical Physics 1995, (103), 8577-8593; Darden, T., et al. Journal of Chemical Physics 1993, (98), 10089-10092). LEaP를 사용하여, LSD1과의 복합체에서 ICM 도킹으로부터 생성된 결합 방식은 중성 전하로 용매화하였고 상기 복합체는 먼저 PMEMD로 최소화하였다(참조: Case, D. A., et al. AMBER11, San Francisco, 2010). 최소화 후, 9Å의 비결합된 상호작용 컷오프를 사용하는 200ps의 비억제된 분자 동역학 자극은 1기압을 유지하는 정압 주기 경계선 및 2ps의 완화 시간과 함께 등방성 위치 스칼링(scaling)과 함께 수행하였다. SHAKE를 사용하여 수소를 포함하는 결합을 제한하였고 랑게빈 역동학을 사용하여 온도를 300K로 유지하면서 조절하였다(참조: Case, D. A., et al. AMBER11, San Francisco, 2010). 결합 방식간의 비교를 위해 결합의 상대적 유리 에너지는 궤도 내로 1ps 또는 10ps에서 개시하여 1-ps의 간격으로 100회의 스냅샷과 함께 MMPBSA.py9을 사용하여 예측하였다.

[0290] 4. 실제 스크리닝 결과

[0291] 중요 구조적 특징을 설명하는 LSD1의 제1 결정 구조는 이후에 수행하였다[참조: Stavropoulos et al. (Nat Struct Mol Biol 2006, 13(7):626-32; Protein Data Bank or PDB ID 2H94; see <http://www.wwpdb.org/>), Yang et al.(Mol Cell 2006, 23 (3), 377-87; PDB ID 2IW5), and Chen et al. (Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103 (38), 13956-61; PDB ID 2HKO)]. 이들 2.9Å, 2.57Å, 및 2.8Å 구조는 각각 히스톤 H3의 N-말단 꼬리를 수용하기에 충분히 넓은 고도로 음으로 하전된 기질 결합 공간을 보여준다. 추가로, 타워 도메인으로 칭명되는 코어 촉매 도메인에서 N-말단 SWIRM 도메인 및 삽입부는 효소 활성 및 CoREST와 같은 보조인자와의 상호작용을 위해 필요한 구조적 모티프로서 확립하였다. 본원에 기재된 연구를 위해, 상기 구조체, PDB ID 2Z5U는 실제 스크리닝, 도킹 및 분자 역동학을 포함하는 컴퓨터 계산 연구를 위해, 결합된 LSD1 억제제 트라닐사이프로민과 함께 사용하였다(참조: Mimasu, S., et al. Biochem Biophys Res Commun 2008, 366 (1), 15-22). 트라닐사이프로민과 폴리아민 유도체의 외부 화학적 공간을 평가하기 위해, HTVS는 인-하우스 라이브러리(in-house library)와 함께 사용하였다. 상기 라이브러리는 인-하우스 개발된 커스텀 필터를 사용하여 대략 총 1300만개의 화합물에 달하는 대중에게 공개된 벤도르 라이브러리로부터 큐레이트하였다. 상기 화합물은 단지 62,000개 화합물에 존재하는 것을 제외하고는 5개의 리핀스키(Lipinski)의 규칙을 기준으로 여과하였다. 추가로, 구조적으로 중복된 화합물들을 제거하여 수득한 라이브러리가 다양하지만 취급할수 있는 약 200만개 화합물 세트를 함유하도록 하였다. 스크리닝 전에, 상기 화합물은 3차원(3D) 리간드의 ICM의 인빌트 제조 뿐만 아니라 쉬로딩거 스위트(Schrodinger Suite)의 LigPrep 모듈을 사용하여 제조하여 생리학적으로 관련된 양성자화 상태가 사용되도록 하였다.

[0292] 이어서, 제조된 리간드를 LSD1 상의 3개의 상이한 부위, 즉 아민 옥시다제 도메인 및 상기 포켓의 아데닌 디뉴클레오타이드 및 플라빈 단편에 위치하는 FAD 부위에 대해 도킹하였다. ICM 및 글라이드(Glide) 둘 다에 의해 사용된 도킹 프로토콜은 FAD, 아데닌 디뉴클레오타이드, 플라빈 단편 및 공지된 LSD1 억제제와 함께 수행하여 정확도를 조사하였다. 도킹 알고리즘 랭킹 이외에, 도킹 결과의 육안 검사를 사용하여 결합 위치, 적합한 포즈

및 배향을 평가하였다. 이들을 함께 종합하여, ICM 및 글라이드로부터의 스코어링 함수는, 사용되는 데코이 세트(decoy set) 상위 2% 이내에서 공지된 억제제를 옳게 동정할 수 있었다. 골드(GOLD)를 사용하여 재스코어링하고 골드 피트니스 함수(GOLD fitness function)로 유사한 결과를 생성하였다.

[0293] 실제 스크린은 확립된 도킹 프로토콜 및 200만-화합물 데이터베이스를 사용하여 LSD1의 FAD-결합 포켓에 대해 설정하였다. 상위 10,000개 화합물은 추가의 분석을 위해 ICM 및 글라이드 스코어링 함수 둘 다로부터 선택하였다. 몇개의 동일한 화합물은 2개의 알고리즘 간에 유사하게 스코어링하였고, 상기 중복은 걸러내었다. 추가로, 육안 검사를 수행하여 유사한 화합물들을 걸러내고 최종 선별의 다양성을 증가시켰다. 또한 가시적 분석은 LSD1의 FAD-결합 포켓 내 주요 상호작용의 동정을 가능하게 하였다. 이들은 Ser289, Arg310 및 Arg316과 수소 결합, Val590 및 Leu625와의 반데르 발스 상호작용, 및 Trp756과의 π 상호작용을 포함한다. 더욱이, 하이드록실 및 소수성 전자 구인 그룹을 갖는 화합물들은 초기 도킹 결과에서 증가된 집적된 결과를 보여주는 것처럼 보였다. LSD1의 상기 FAD-결합 포켓은 단백질 내부에 깊고 좁은 틈이고 소수성 아미노산 잔기로 둘러싸여 있다. 따라서, 상기 화합물들의 소수성 특성은 활성 부위로 화합물의 무작위 워크(walk)에 중요한 역할을 수행할 수 있다.

[0294] 상기 논의된 선별 표준을 기준으로, 121개의 구조적으로 독특한 화합물을 제조하였고 LSD1에 대한 생화학적 스크리닝을 위해 제출하였다. 실험 부분에 기재된 바와 같은 생화학적 분석은 펩타이드 기질의 산화 탈메틸화로부터 제조된 H_2O_2 를 측정한다. 121개의 화합물로부터, 생화학적 분석에서 강력한 활성을 나타내는 일련의 관련 화합물들을 동정하였다. 도킹 스코어, 랭크 및 상기 시리즈를 위해 수반된 생화학적 분석은 표 1, 2 및 6 내지 9에 제공한다.

[0295] 실제 스크리닝 방법을 사용하여 발견된 표 1(및 관련 표는 생화학적 및 세포 데이터를 제공하고, 표 6, 8 및 9)에서 10개의 활성 화합물 중, 예를 들어, 화합물 1, 2, 4 및 5는 LSD1의 FAD-결합 부위 내에 유사한 결합 방식을 보여주었다. 추가로, 화합물 1, 2, 4 및 5의 도킹 스코어는 관찰된 생화학적 활성과 잘 관련되어 있다. 이들 결과는 LSD1의 아민 옥시다제 도메인에서 아데닌 디뉴클레오타이드 포켓을 향해 표적화된 개선된 억제제가 가능함을 시사하였다.

[0296] 상기 글라이드 스코어는 예측된 것이고 p-OH 또는 m-Cl 아릴 치환을 갖는 화합물(화합물 1 및 5)과 잘 관련되어 있다. -Cl과 같은 소수성 전자 구인 그룹이 가능한 반면에 메틸과 같은 작은 알킬 치환체(예: 화합물 8) 또는 융합된 바이사이클릭 함유 화합물 10은 보다 낮은 활성을 갖는다는 것이 명백하다. 2번째 부위에서 임의의 공여 그룹, 특히, -OCH₃ 관능성 그룹의 도입은 Gly314 H-결합 상호작용 부재로 인해 활성을 상실시킨다(예: 화합물 6). 화합물 6의 생화학적 활성 부재는 도킹 스코어로부터 고도로 예측가능하였고, 여기서, ICM 및 글라이드는 각각 -18.39kcal/mol 에너지 및 -6.63kcal/mol 에너지를 제공하였다. 후속적 도킹 분석에서, 추가의 벤조하이드라진 계열의 화합물이 동정되었고, 실제 히트 화합물 9에 의해 예시된 바와 같이 하이드라진 -C 메틸 또는 아릴 4-치환된 설폰 함유 화합물은 IC₅₀이 19nM인 강력한 LSD1 억제 활성을 나타냈다. 화합물 9의 낮은 도킹 스코어는 주로 2-OH 아릴 환 위치에서의 쉬프트로 인한 것이다. 설폰/모르폴린 치환체를 갖는 화합물 9는, 부분적으로는, 이의 화학적 안정성으로 인해 추가의 최적화를 위한 골격으로서 선택되었다.

[0297] 설폰/모르폴린을 갖는 화합물 12의 결합 방식은 도 1에서 ICM으로부터 예측된 도킹 포즈로 묘사된다. 상기 모델에서, 포켓에 잘 맞는 페놀성 그룹은 잔기 Ser289, Gly314 및 Arg316으로 이루어진다. 상기 중심 카보닐 그룹은 Arg310 아미노 그룹과 강한 H-결합 상호작용에 관여하는 것으로 나타났고 상기 모르폴린 산소는 Val590과 H-결합 상호작용을 보여준다. 이들 세트의 수소 결합 상호작용은 또한 글라이드 및 골드 도킹 실험으로 관찰되었다. 추가의 실험은 Trp756 잔기와 π 상호작용에 관여하는 모르폴린 치환된 아릴 환을 보여주는 반면, 모르폴린 산소는 Val590과의 H-결합에 보유되었다.

[0298] 화학적 최적화는 또한 화합물 12의 양쪽 측면 중 하나에 헤테로아릴 환을 함유하는 화합물의 디자인에 집중되었다. 이들 결과를 사용한 컴퓨터 계산 모델은 다양한 화학적으로 가능한 스캐폴드를 생성시켰고, 이로부터 치환된 피리딘은 잔기를 둘러싸는 Ser289, Gly314 및 Arg316과 상호작용할 수 있는 적당한 모이어티이고 이상적인 성질인 것으로서 동정되었다. 상기 대표적인 화합물은 화합물 24이고 이는 28nM의 강한 LSD1 활성을 갖고 또한 화합물 12와 유사한 결합 방식을 나타냈다(도 2 참조).

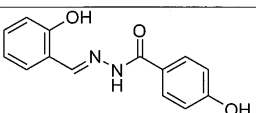
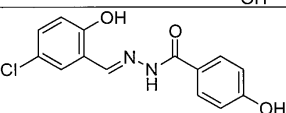
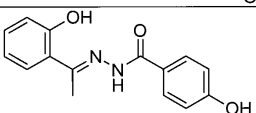
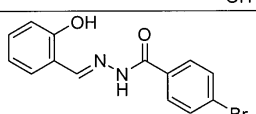
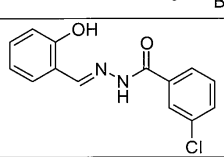
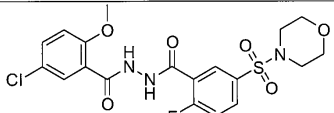
[0299] 대표적인 많은 화합물들은 C-알킬 하이드라진을 함유하여 상기 시리즈의 대사적 안정성을 증가시킨다. 그러나, 화합물 21의 에틸 그룹 처럼 보다 큰 그룹은 화합물 12와 21의 상이한 생화학적 활성에서 설명되는 바와 같이 결합 포켓에 잘 수용되지 않는다. 메틸설폰으로 치환된 아릴(화합물 25) 및 모르폴린 환으로 치환된 아닐(화합

물 12)은 화합물 11과 비교하는 경우 대략 다수의 정도로 생화학적 효능을 증가시켰다. 단지 모르폴린 환의 첨가는 화합물 23에 의해 설명된 바와 같이 일부 생화학적 활성을 유지한다. 설폰-모르폴린의 설폰-N-디메틸로의 대체는 또한 화합물 18에 의해 설명된 바와 같이 생화학적 활성을 유지시켰다. 추가로, 2-OH 그룹의 클로로로의 대체는 잘 수용되지 않는 것으로 밝혀졌고 상당한 활성 저하는 화합물 12와 16간에 입증되었다. 화합물 24에 대한 결과는 치환된 피리딘을 사용하는 것이 효소에 의해 수용되지만, 다양한 다른 치환 및 헤테로사이클은 일반적으로 화합물 13, 14, 15, 17, 19, 20 및 22에서 설명된 바와 같이 생화학적 활성이 저하된다.

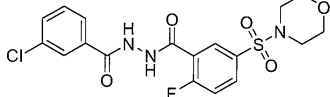
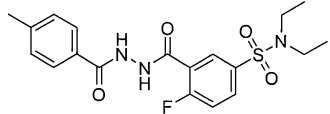
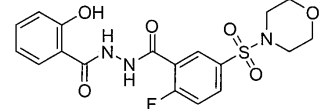
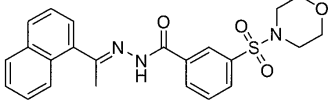
[0300]

표 2에서 대표적인 많은 화합물들은 C-알킬 하이드라진을 함유하여 상기 시리즈의 대사적 안정성이 증가된다. 그러나, 보다 큰 그룹, 예를 들어, 화합물 21의 에틸 그룹은 화합물 12 및 21의 상이한 생화학적 활성에서 설명된 바와 같이 결합 포켓에 의해 보다 적게 수용된다. 메틸설폰으로 치환된 아닐(예: 화합물 25) 및 모르폴린 환으로 치환된 아릴(화합물 12)은 화합물 11과 비교하는 경우 대략 2 정도로 생화학적 효능을 증가시켰다. 헤테로사이클, 예를 들어, 모르폴린 환의 부가는 화합물 23에 의해 설명된 바와 같이 생화학적 활성을 유지시킨다. 설폰-모르폴린의 설폰-N-디메틸로의 대체는 또한 화합물 18에 의해 설명된 바와 같이 생화학적 활성을 유지시켰다. 추가로, 2-OH 그룹의 클로로로의 대체는 수용되지 않는 것으로 밝혀졌고 화합물 12와 16간에 활성이 상당히 저하되었다. 상기 논의된 바와 같이, 화합물 24는, 치환된 피리딘을 사용하는 것이 효소에 의해 수용됨을 시사한다. 추가의 분석은 화합물 12의 하이드록실이 증가된 생화학적 활성과 관련됨을 시사하고, 예를 들어, 상기 치환체 그룹이 염소로 치환된 경우(화합물 16) 활성은 감소하였다.

표 1

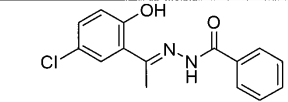
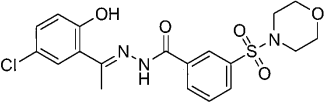
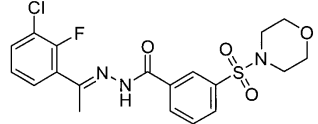
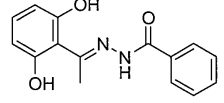
번호	구조	ICM 스코어	글라이드 스코어	골드 퍼트니스
1		-42.25	-8.14	56.26
2		-42.25	-7.92	58.21
3		-21.91	-7.87	51.29
4		-37.77	-8.64	57.69
5		-36.3	-8.84	47.98
6		-18.39	-6.63	49.93

[0301]

번호	구조	ICM 스코어	글라이드 스코어	골드 퍼트니스
7		-8.16	-7.21	41.86
8		-8.5	-6.81	52.19
9		-24	-6.26	43.26
10		-20.97	-6.14	46.64

[0302]

표 2

번호	구조	ICM 스코어	글라이드 스코어	골드 퍼트니스
11		-29.76	-7.89	58.21
12		-38.16	-8.96	58.17
13		-36.14	-9.21	54.88
14		-23.81	-6.75	46.21

[0303]

번호	구조	ICM 스코어	글라이드 스코어	폴드 피트니스
15		-31.24	-7.91	51.29
16		-41.26	-6.87	53.29
17		-29.23	-7.93	43.29
18		-41.96	-9.87	53.92
19		-27.24	-6.87	43.76
20		-21.41	-6.28	37.28
21		-23.11	-7.21	39.84
22		-19.88	-6.97	37.24
23		-38.11	-8.21	46.81

[0304]

번호	구조	ICM 스코어	글라이드 스코어	폴드 피트니스
24		-37.11	-9.23	51.65
25		-39.14	-8.21	49.11

[0305]

[0306]

[0307]

5. 분자 동력학적 자극 결과

분자 동력학적("MD") 자극은 화합물 12의 2개의 상이한 도킹 포즈를 사용하여 수행하여 또 다른 것에 비해 하나의 도킹 포즈가 선호되는지의 여부를 결정한다. 이들 데이터는 어느 상호작용이 합성된 화합물로 수득된 결과에서 역할을 수행하는지를 보다 잘 알려줄 수 있다. 상기 도킹 결과는 이의 하이드록실 모이티티를 통한 Ser289 또는 Arg316과의 직접적인 H-결합 상호작용을 통해 디뉴클레오타이드 결합 포켓에 결합된 화합물 12와의 보다 높이 랭크된 포즈를 보여준다(결합 방식 1, 도 3 및 표 3 참조). 그러나, Ser289 및 Arg316과 상호작용하

는 화합물 12의 모르폴린 환으로 보다 선호되게 스코어링되는 또 다른 포즈가 있다(결합 방식 2, 도 3 및 표 3 참조).

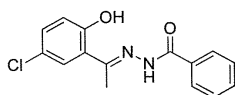
[0308] AMBER 슈트를 사용한 MD를 사용하여 둘 다 예측된 결합 방식에 대한 결합의 에너지를 평가하였다. 결합 방식 1에 대한 자극은 하이드록실과 Ser289 간의 수소 결합을 위한 잠재력 뿐만 아니라 화합물 12와 Arg 316 간의 π -공액화된 전자 상호작용을 보여주었다. 결합 방식 2의 분석은 화합물 12와 Trp756 간의 잠재적인 π - π 상호작용을 나타내고 Arg310 및 Arg316과의 수소 결합이 보다 호전적이었다. 추가로, 결합 방식 1은 Val590과의 수소 결합을 갖는 것으로 예측되고, 결합 방식 2는 클로로 그룹을 포함하는 반데르 발스 상호작용을 갖는다. 최종 100ps의 자극의 MMPBSA 분석은 결합 방식 2가 약 -40.8kcal/몰의 결합의 유리 에너지를 갖는 것으로 예측되었고, 이는 결합 방식 1에 대해 약 -21.0kcal/몰인 것보다 더 호전적인 거의 20kcal/몰이었다. 제1의 100ps의 자극은 또한 부분적으로 복합체의 평형화를 반영하여 결합의 계산된 유리 에너지는 호전적이지 않다. 상기 발견은 도킹 공정 동안에 결합 포즈의 랭킹과 대조적이다. 상기 차이는 도킹 및 MD 동안에 단백질 구조에서의 차이로부터 비롯되고, 강성 구조는 도킹 프로토콜의 속도를 증가시키기 위해 사용되고 가요성 구조는 MD를 위해 사용될 수 있다.

표 3

MD	화합물 번호 12 (결합 방식 1)	화합물 번호 12 (결합 방식 2)
1-100ps: ΔG -결합 (kcal/mol)	-20.2154	-32.9117
101-200ps: ΔG -결합 (kcal/mol)	-21.0263	-40.8046
150-200ps: 리간드 RMSD (Å)	0.394	1.560

[0309]

[0310] 6. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)벤조하이드라지드의 제조



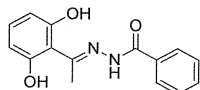
[0311]

[0312] 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄올(100mg, 0.586mmol) 및 벤조하이드라지드(80mg, 0.586mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(90mg)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.8 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.35 (s, 3H). ESI-MS: 289.0 [M+H]⁺.

[0313]

[0314] 7. (E)-N'-(1-(2,6-디하이드록시페닐)에틸리덴)벤조하이드라지드의 제조

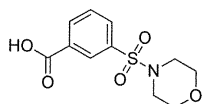


[0315]

[0316] 1-(2,6-디하이드록시페닐)에탄올(100mg, 0.657mmol) 및 벤조하이드라지드(89mg, 0.657mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(100mg)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). ESI-MS: 271.1 [M+H]⁺.

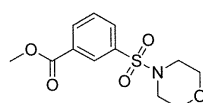
8. 3-(모르폴리노설포닐)벤조산의 제조



3-(클로로설포닐)벤조산(250mg, 1.133mmol)을 실온에서 THF(5mL) 중의 탄산칼륨(313mg, 2.266mmol)의 존재하에 모르폴린(99mg, 1.133mmol)에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(160mg)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.99 (m, 1H), 7.76 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.70 (m, 4H), 2.98 (m, 4H). ESI-MS: 272.0 [M+H]⁺.

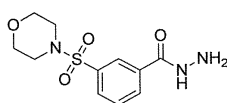
9. 메틸 3-(모르폴리노설포닐)벤조에이트의 제조



3-(모르폴리노설포닐)벤조산(100mg, 0.369mmol)을 촉매적 농축 H₂SO₄의 존재하에 메탄올 중에서 65℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체(60mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.27 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.64 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.00 (m, 4H). ESI-MS: 286.1 [M+H]⁺.

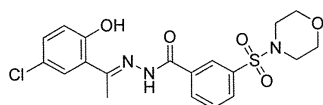
10. 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



메틸 3-(모르폴리노설포닐)벤조에이트(120mg, 0.421mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(17.52mg, 0.547mmol)에 첨가하고, 65℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 및 상기 반응 혼합물의 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(90mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.63 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.19 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.97 (m, 4H). ESI-MS: 286.1 [M+H]⁺.

11. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조

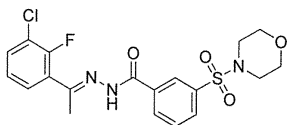


1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(20mg, 0.117mmol) 및 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(33.5mg, 0.117mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조약한 물

질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(16mg)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.22 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.72 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.43 (s, 3H). ESI-MS: 438.1 [M+H]⁺.

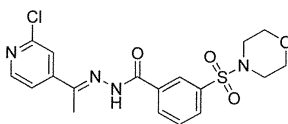
12. (E)-N'-(1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



1-(3-클로로-2-플루오로페닐)에탄논(20mg, 0.116mmol) 및 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(33.1mg, 0.116mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(22mg)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.43 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.71 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). ESI-MS: 440.1 [M+H]⁺.

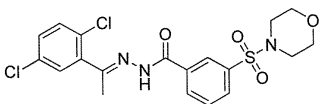
13. (E)-N'-(1-(2-클로로피리딘-4-일)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



1-(2-클로로피리딘-4-일)에탄논(20mg, 0.129mmol) 및 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(36.7mg, 0.129mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 60% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.43 (m, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.52 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). ESI-MS: 423.1 [M+H]⁺.

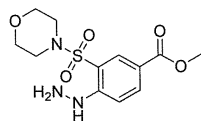
14. (E)-N'-(1-(2,5-디클로로페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



1-(2,5-디클로로페닐)에탄논(20mg, 0.106mmol) 및 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(30.2mg, 0.106mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 냉각 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 10mg 수율로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). ESI-MS: 456.1 [M+H]⁺.

[0346] 15. 메틸 4-하이드라지닐-3-(모르폴리노설포닐)벤조에이트의 제조



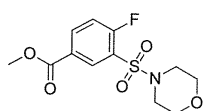
[0347]

[0348] 메틸 4-플루오로-3-(모르폴리노설포닐)벤조에이트(30mg, 0.099mmol)를 메탄올(8mL) 중의 하이드라진(4.44mg, 0.138mmol)에 첨가하고, 5시간 동안 65℃에서 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 및 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(20mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.15 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J = 2.4$ & 9.2 Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.04 (m, 4H). ESI-MS: 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0349]

[0350] 16. 메틸 4-플루오로-3-(모르폴리노설포닐)벤조에이트의 제조



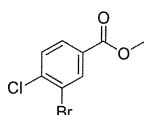
[0351]

[0352] 4-플루오로-3-(모르폴리노설포닐)벤조산(50mg, 0.173mmol)을 농축 황산(1.117mg, 8.64 μmol)의 존재하에 메탄올(8mL) 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(20mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (dd, 1H, $J = 2.0$ & 6.4 Hz), 8.33 (m, 1H), 7.49 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.16 (m, 4H).

[0353]

[0354] 17. 메틸 3-브로모-4-클로로벤조에이트의 제조



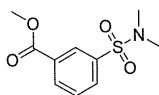
[0355]

[0356] 3-브로모-4-클로로벤조산(200mg, 0.849mmol)을 농축 황산(5.49mg, 0.042mmol)의 존재하에 메탄올(10mL) 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(130mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J = 2.0$ & 8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.92 (s, 3H). ESI-MS: 250.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0357]

[0358] 18. 메틸 3-(N,N-디메틸설파모일)벤조에이트의 제조



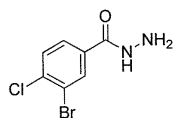
[0359]

[0360] 3-(N,N-디메틸설파모일)벤조산(200mg, 0.872mmol)을 농축 황산(5.64mg, 0.044mmol)의 존재하에 메탄올(10mL) 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(125mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.96 (s, 3H), 2.74 (s, 6H). ESI-MS: 244.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0361]

[0362] 19. 3-브로모-4-클로로벤조하이드라지드의 제조



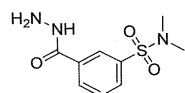
[0363]

[0364] 메틸 3-브로모-4-클로로벤조에이트(120mg, 0.481mmol)를 메탄올(8mL) 중의 하이드라진(23.12mg, 0.721mmol)에 첨가하고, 70℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(30mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 2.0 & 8.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz). ESI-MS: 250.9 [M+H]⁺.

[0365]

[0366] 20. 3-(하이드라진카보닐)-N,N-디메틸벤젠설포나미드의 제조



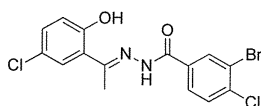
[0367]

[0368] 메틸 3-(N,N-디메틸설포나미드)벤조에이트(150mg, 0.617mmol)를 메탄올(10mL) 중의 하이드라진(29.6mg, 0.925mmol)에 첨가하고, 65℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(60mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.73 (s, 6H). ESI-MS: 244.0 [M+H]⁺.

[0369]

[0370] 21. (E)-3-브로모-4-클로로-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)벤조하이드라지드의 제조



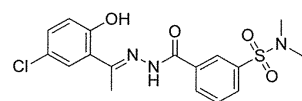
[0371]

[0372] 3-브로모-4-클로로벤조하이드라지드(30mg, 0.120mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄올(20.51mg, 0.120mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(15mg)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.30 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.4 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 2.55 (s, 3H). ESI-MS: 402.9 [M+H]⁺.

[0373]

[0374] 22. (E)-3-(2-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)하이드라진카보닐)-N,N-디메틸벤젠설포나미드의 제조

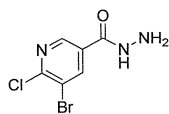


[0375]

[0376] 3-(하이드라진카보닐)-N,N-디메틸벤젠설포나미드(50mg, 0.206mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄올(35.1mg, 0.206mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 고체(15mg)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6): δ 8.29 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.83 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.8 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 2.73 (s, 6H), 2.58 (s, 3H). ESI-MS: 396.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

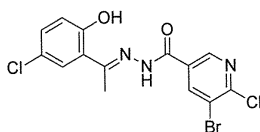
23. 5-브로모-6-클로로니코티노하이드라지드의 제조



메틸 5-브로모-6-클로로니코티네이트(100mg, 0.399mmol)를 메탄올(8mL) 중의 하이드라진(19.19mg, 0.599mmol)에 첨가하고, 70°C에서 밤새 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(20mg)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.4 Hz).

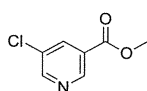
24. (E)-5-브로모-6-클로로-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)니코티노하이드라지드의 제조



5-브로모-6-클로로니코티노하이드라지드(15mg, 0.060mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄논(10.22mg, 0.060mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120°C로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 표제 화합물을 고체(8mg)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.39 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.28 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 2.47 (s, 3H). ESI-MS: 404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

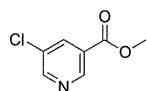
25. 메틸 5-클로로니코티네이트의 제조



5-클로로니코틴산(200mg, 1.269mmol)을 농축 황산(8.20mg, 0.063mmol)의 존재하에 메탄올(10mL) 중에서 70°C에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(120mg)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.07 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.26 (m, 1H), 3.95 (s, 1H).

26. 메틸 5-클로로니코티네이트의 제조



5-클로로니코틴산(200mg, 1.269mmol)을 농축 황산(8.20mg, 0.063mmol)의 존재하에 메탄올(8mL) 중에서 70°C에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(120mg)을 수득하였다.

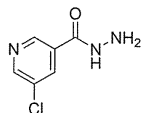
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ 9.07 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.72 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.26 (m, 1H), 3.95 (s, 1H).

[0393]

[0394] 27. 5-클로로니코티노하이드라지드의 제조

[0395]



[0396]

하이드라진(17.93mg, 0.560mmol)을 메탄올(8mL) 중의 메틸 5-클로로니코티네이트(80mg, 0.466mmol)에 첨가하고, 70°C에서 밤새 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(40mg)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.70

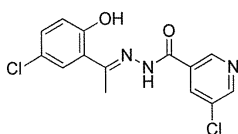
[0397]

(d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.22 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz). ESI-MS: 172.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0398]

28. (E)-5-클로로-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)니코티노하이드라지드의 제조

[0399]



[0400]

5-클로로니코티노하이드라지드(30mg, 0.175mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄올(29.8mg, 0.175mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120°C로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 표제 화합물을 고체(20mg)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62

(d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 2.0$ & 8.4 Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.58 (s,

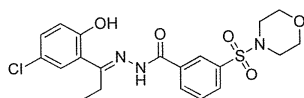
[0401]

3H). ESI-MS: 324.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0402]

29. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로필리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조

[0403]



[0404]

3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(40mg, 0.140mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)프로판-1-올(25.9mg, 0.140mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120°C로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제하여 표제 화합물을 고체(20mg)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6): δ 8.26 (m, 2H), 8.00 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.84

(t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.33 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz),

3.69 (m, 4H), 3.10 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.99 (m, 4H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). ESI-MS:

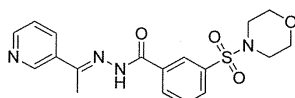
452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0405]

[0406]

30. (E)-3-(모르폴리노설포닐)-N'-(1-(피리딘-3-일)에틸리덴)벤조하이드라지드의 제조

[0407]



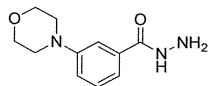
[0408]

3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(40mg, 0.140mmol) 및 1-(피리딘-3-일)에탄올(16.98mg, 0.140mmol)을 촉

매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 고체(15mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.67 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). ESI-MS: 389.0 [M+H]⁺.

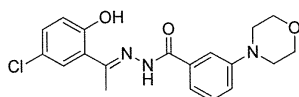
31. 3-모르폴리노벤조하이드라지드의 제조



메틸 3-모르폴리노벤조에이트(100mg, 0.452mmol)를 메탄올(10mL) 중의 하이드라진(14.48mg, 0.452mmol)에 첨가하고, 65℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 고체(52mg)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 4.45 (bs, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.14 (m, 4H). ESI-MS: 222.1 [M+H]⁺.

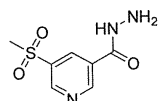
32. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-모르폴리노벤조하이드라지드의 제조



1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄논(40mg, 0.234mmol) 및 3-모르폴리노벤조하이드라지드(51.9mg, 0.234mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(60mg)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.77 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). ESI-MS: 374.1 [M+H]⁺.

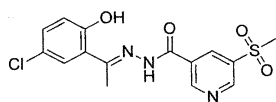
33. 5-(메틸설포닐)니코티노하이드라지드의 제조



메틸 5-(메틸설포닐)니코티네이트(100mg, 0.465mmol)를 메탄올(10mL) 중의 하이드라진(17.87mg, 0.558mmol)에 첨가하고, 70℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(83mg, 80% 수율)을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.20 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.17 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.61 (s, 1H), 3.11 (s, 3H). ESI-MS: 216.1 [M+H]⁺.

[0422] 34. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-5-(메틸설포닐)니코티노하이드라지드의 제조

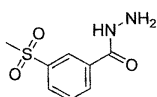


[0423]

[0424] 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(50mg, 0.293mmol) 및 5-(메틸설포닐) 니코티노하이드라지드(63.1mg, 0.293mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(4mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(70mg, 63.0% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0425]

[0426] 35. 3-(메틸설포닐)벤조하이드라지드의 제조

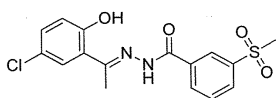


[0427]

[0428] 메틸 3-(메틸설포닐)벤조에이트(100mg, 0.467mmol)를 메탄올(10mL) 중의 하이드라진(22.44mg, 0.700mmol)에 첨가하고, 70℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 화합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(80mg, 80% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0429]

[0430] 36. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(메틸설포닐)벤조하이드라지드의 제조

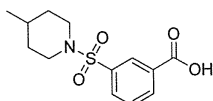


[0431]

[0432] 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(55mg, 0.322mmol) 및 3-(메틸설포닐) 벤조하이드라지드(69.1mg, 0.322mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(5mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 직후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물(75mg, 63.4% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0433]

[0434] 37. 3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조산의 제조



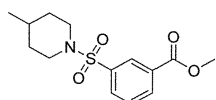
[0435]

[0436] 4-메틸피페리딘(180mg, 1.813mmol)을 실온에서 THF(용적: 5mL) 중의 탄산칼륨(251mg, 1.813mmol)의 존재하에 3-(클로로설포닐)벤조산(200mg, 0.906mmol)에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로

마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.32 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.72 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.72 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.88 (d, 3H, J = 6.4 Hz).
ESI-MS: 284.1 [M+H]⁺

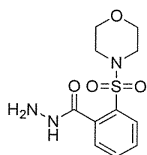
38. 메틸 3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조에이트의 제조



3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조산(120mg, 0.424mmol)을 농축 황산(2.74mg, 0.021mmol)의 존재하에 메탄올 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조에이트(100mg, 0.319mmol, 75% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.39 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.29 (m, 3H), 0.90 (d, 3H, J = 4.8 Hz). ESI-MS: 298.1 [M+H]⁺

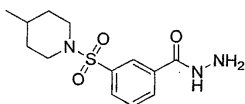
39. 2-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



하이드라진(22.46mg, 0.701mmol)을 메탄올 중의 메틸 2-(모르폴리노설포닐)벤조에이트(100mg, 0.350mmol)에 첨가하고, 70℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(40mg, 0.129mmol, 36.8% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.86 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.2 & 7.6 Hz), 7.40 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.15 (m, 4H). ESI-MS: 286.1 [M+H]⁺

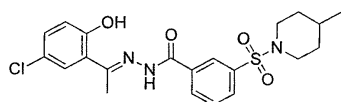
40. 3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조하이드라지드의 제조



메틸 3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조에이트(100mg, 0.336mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(21.55mg, 0.673mmol)에 첨가하고, 65℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조하이드라지드(70mg, 0.217mmol, 64.4% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.16 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.70 (t, 1H, J = 7.6Hz), 3.74 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 3H), 0.90 (d, 3H, J = 6.0 Hz). ESI-MS: 298.1 [M+H]⁺

41. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조하이드라지드의 제조



[0451]

[0452]

3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조하이드라지드(70mg, 0.235mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄논(40.2mg, 0.235mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-((4-메틸피페리딘-1-일)설포닐)벤조하이드라지드(15mg, 0.032mmol, 13.60% 수율)를 고체로서 수득하였다.

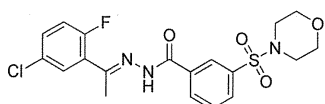
¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.11 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.87 (d, 3H, J = 4.4 Hz). 질량 [M+H]⁺: 450.2

[0453]

[0454]

42. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-플루오로페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



[0455]

[0456]

1-(5-클로로-2-플루오로페닐)에탄논(20mg, 0.116mmol) 및 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(33.1mg, 0.116mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-플루오로페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(10mg, 0.022mmol, 19.22% 수율)를 고체로서 수득하였다.

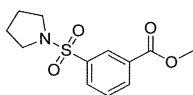
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.26 (m,

1H), 8.09 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.37 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 440.1

[0457]

[0458]

43. 메틸 3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조에이트의 제조



[0459]

[0460]

3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조산(200mg, 0.783mmol)을 농축 황산(5.06mg, 0.039mmol)의 존재하에 메탄올 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조에이트(150mg, 0.535mmol, 68.3% 수율)를 수득하였다.

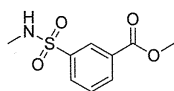
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.47 (m, 1H), 8.25 (d, 1H,

J = 7.6 Hz), 8.02 (dt, 1H, J = 1.2 & 8.0 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 1.77 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 270.1

[0461]

[0462]

44. 메틸 3-(N-메틸설파모일)벤조에이트의 제조



[0463]

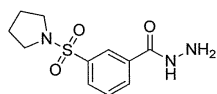
[0464]

3-(N-메틸설파모일)벤조산(200mg, 0.929mmol)을 농축 황산(6.01mg, 0.046mmol)의 존재하에 메탄올 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다

음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(N-메틸설파모일)벤조에이트(120mg, 0.497mmol, 53.5% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.06 (dt, 1H, J = 1.2 & 8.0 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 230.1

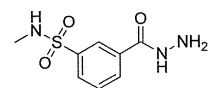
45. 3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드의 제조



메틸 3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조에이트(150mg, 0.557mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(35.7mg, 1.114mmol)에 첨가하고, 65℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드(110mg, 0.396mmol, 71.1% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.18 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78 (bs, 1H), 7.63 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.17 (bs, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.77 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 270.1

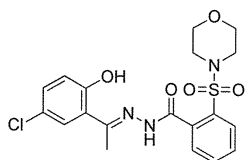
46. 3-(하이드라진카보닐)-N-메틸벤젠설포나미드의 제조



하이드라진(43.3mg, 1.352mmol)을 메탄올 중의 메틸 3-(N-메틸설파모일)벤조에이트(155mg, 0.676mmol)에 첨가하고, 65℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(하이드라진카보닐)-N-메틸벤젠설포나미드(120mg, 0.502mmol, 74.3% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.25 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.69 (d, 3H, J = 5.2 Hz). ESI-MS: 230.0 [M+H]⁺

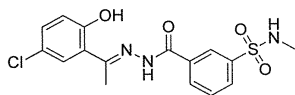
47. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-2-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



2-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(30mg, 0.105mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄올(17.94mg, 0.105mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-2-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(10mg, 0.022mmol, 21.28% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95-7.70 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 2.8 & 8.8 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.66 (m, 4H), 3.2(m, 4H), 2.36 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 438.1

[0478] 48. (E)-3-(2-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)하이드라진카보닐)-N-메틸벤젠설포아미드의 제조



[0479]

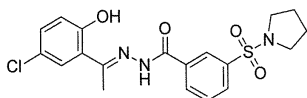
[0480] 3-(하이드라진카보닐)-N-메틸벤젠설포아미드(120mg, 0.523mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(89mg, 0.523mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 (E)-3-(2-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)하이드라진카보닐)-N-메틸벤젠설포아미드(75mg, 0.192mmol, 36.8% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.21 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 382.1

[0481]

[0482] 49. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드의 제조



[0483]

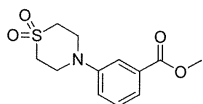
[0484] 3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드(105mg, 0.390mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(66.5mg, 0.390mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(피롤리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드(70mg, 0.163mmol, 41.7% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.18

(m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.23 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.75 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 422.1

[0485]

[0486] 50. 메틸 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조에이트의 제조



[0487]

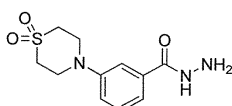
[0488] 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조산(100mg, 0.392mmol)을 농축 황산(6.01mg, 0.046mmol)의 존재하에 메탄올(5mL) 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조에이트(99mg, 0.353mmol, 90% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (m, 2H), 7.36

(t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 3.11 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 270.1

[0489]

[0490] 51. 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조하이드라지드의 제조



[0491]

[0492]

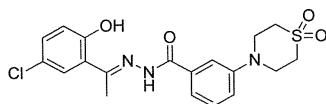
메틸 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조에이트(95mg, 0.353mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(22.61mg, 0.705mmol)에 첨가하고, 65℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조하이드라지드(32mg, 0.109mmol, 31.0% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34 (m, 1H), 7.29 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 4.8 & 8.0 Hz), 3.85 (m, 4H), 3.05 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 270.1

[0493]

[0494]

52. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조하이드라지드의 제조



[0495]

[0496]

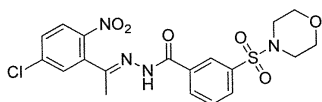
3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조하이드라지드(30mg, 0.111mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(19.00mg, 0.111mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)벤조하이드라지드(15mg, 0.035mmol, 31.3% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.65 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.41 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.94 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.87 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 422.2

[0497]

[0498]

53. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-니트로페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



[0499]

[0500]

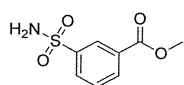
1-(5-클로로-2-니트로페닐)에타논(30mg, 0.150mmol) 및 3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(42.9mg, 0.150mmol)를 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-니트로페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(15mg, 0.030mmol, 20.09% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.20 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 468.0

[0501]

[0502]

54. 메틸 3-설파모일벤조에이트의 제조



[0503]

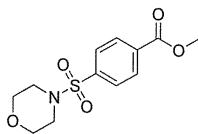
[0504]

3-설파모일벤조산(150mg, 0.746mmol)을 농축 황산(4.82mg, 0.037mmol)의 존재하에 메탄올(5mL) 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-설파모일벤조에이트(115mg, 0.524mmol, 70.2% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.92 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 216.0

[0505]

55. 메틸 4-(모르폴리노설포닐)벤조에이트의 제조



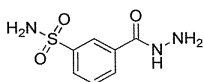
[0507]

4-(모르폴리노설포닐)벤조산(150mg, 0.553mmol)을 농축 황산(3.57mg, 0.028mmol)의 존재하에 메탄올 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(모르폴리노설포닐)벤조에이트(135mg, 0.464mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.21 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.02 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 286.0

[0509]

56. 3-(하이드라진카보닐)벤젠설포나미드의 제조



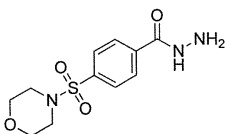
[0511]

메틸 3-설포모일벤조에이트(110mg, 0.511mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(32.8mg, 1.022mmol)에 첨가하고, 65℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피(5% 메탄올/DCM)로 정제하여 3-(하이드라진카보닐)벤젠설포나미드(57mg, 0.260mmol, 50.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.32 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 8.0 Hz). 질량 [M+H]⁺: 216.0

[0513]

57. 4-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드의 제조



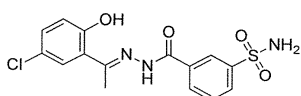
[0515]

메틸 4-(모르폴리노설포닐)벤조에이트(135mg, 0.473mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(30.3mg, 0.946mmol)에 첨가하고, 65℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피(3% 메탄올/DCM)로 정제하여 4-(모르폴리노설포닐)벤조하이드라지드(102mg, 0.350mmol, 74.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.99 (m, 4H). 질량 [M+H]⁺: 286.0

[0517]

58. (E)-3-(2-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)하이드라진카보닐)벤젠설포나미드의 제조



[0519]

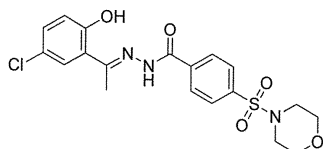
3-(하이드라진카보닐)벤젠설포나미드(50mg, 0.232mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에탄논(39.6mg, 0.232mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이 크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각 시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2%

[0520]

CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 ((E)-3-(2-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)하이드라진카보닐)벤젠설폰아미드(36mg, 0.094mmol, 40.4% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (m, 1H), 7.51 (bs, 2H), 7.32 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.4 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.49 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 368.0

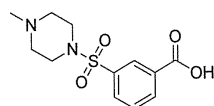
59. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-4-(모르폴리노설폰닐)벤조하이드라지드의 제조



4-(모르폴리노설폰닐)벤조하이드라지드(100mg, 0.350mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(59.8mg, 0.350mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-4-(모르폴리노설폰닐)벤조하이드라지드(80mg, 0.177mmol, 50.6% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.16 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.8 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.64 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 2.49 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 438.0

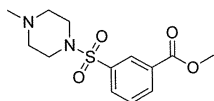
60. 3-((4-메틸피페라진-1-일)설폰닐)벤조산의 제조



3-(클로로설폰닐)벤조산(200mg, 0.906mmol)을 실온에서 THF(용적: 5mL) 중의 탄산칼륨(251mg, 1.813mmol)의 존재하에 1-메틸피페라진(100mg, 0.997mmol)에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 컬럼 크로마토그래피(3% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 3-((4-메틸피페라진-1-일)설폰닐)벤조산(100mg, 0.320mmol, 35.3% 수율)을 고체로서 수득하였다.

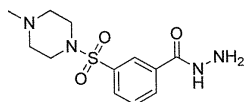
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.77 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.31 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 285.1

61. 메틸 3-((4-메틸피페라진-1-일)설폰닐)벤조에이트의 제조



3-((4-메틸피페라진-1-일)설폰닐)벤조산(250mg, 0.879mmol)을 농축 황산(5.68mg, 0.044mmol)의 존재하에 메탄올 중에서 70℃에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 조악한 물질을 정제 없이 추가의 반응에 사용하였다.

[0533] 62. 3-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)벤조하이드라지드의 제조



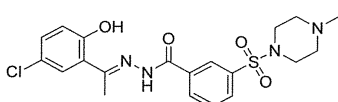
[0534]

[0535] 메틸 3-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)벤조에이트(200mg, 0.670mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(43.0mg, 1.341mmol)에 첨가하고, 65℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피(3% 메탄올/DCM)로 정제하여 3-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)벤조하이드라지드(125mg, 0.406mmol, 60.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.08 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.57 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.10 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 298.9

[0536]

[0537] 63. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)벤조하이드라지드의 제조



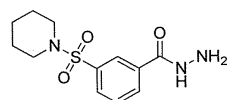
[0538]

[0539] 3-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)벤조하이드라지드(85mg, 0.285mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(48.6mg, 0.285mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)벤조하이드라지드(70mg, 0.152mmol, 53.4% 수율)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 2.4 & 9.2 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.09 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 질량 [M+H]⁺: 450.9

[0540]

[0541] 64. 3-(피페리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드의 제조



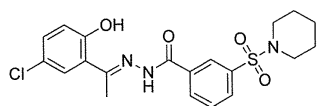
[0542]

[0543] 메틸 3-(피페리딘-1-일설포닐)벤조에이트(150mg, 0.529mmol)를 메탄올 중의 하이드라진(50.9mg, 1.588mmol)에 첨가하고, 65℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 냉각 후에, 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거한 다음, 화합물을 플래쉬 크로마토그래피(3% 메탄올/DCM)로 정제하여 3-(피페리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드(70mg, 0.245mmol, 46.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.17 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 8.05 (dt, 1H, J = 1.2 & 8.0 Hz), 7.90 (dt, 1H, J = 1.2 & 8.0 Hz), 7.69 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 2.99 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.43 (m, 2H). 질량 [M+H]⁺: 284.1

[0544]

[0545] 65. (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(피페리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드의 제조



[0546]

[0547] 3-(피페리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드(65mg, 0.229mmol) 및 1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에타논(39.1mg, 0.229mmol)을 촉매로서 아세트산의 존재하에 메탄올(용적: 4mL) 중에 용해시킨 다음, 상기 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 통해 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응의 완료에 이어 냉각시킨 후에, 상기 용매를 진공에 의해 제거하고, 생성된 조악한 물질을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(2% CH₃OH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(피페리딘-1-일설포닐)벤조하이드라지드(55mg, 0.124mmol, 53.9% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0548]

[0549] 66. 일반 생화학적 및 세포 물질 및 방법

[0550] LSD1 활성은 제조원(Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan))으로부터 구입한 LSD1 억제제 스크리닝 분석 키트(Cayman Chemical Item Number 700120)를 사용하여 측정하였다. 재조합(바콜로바이러스 감염된 BTI 곤충 세포에서 발현되는) 모노아민 옥시다제 A 및 모노아민 옥시다제 B(각각 카탈로그 번호 M7316 및 M7441)는 제조원(Sigma-Aldrich Co. LLC. (St. Louis, Missouri))으로부터 구입하였다. MAO-Glo™ 분석 키트는 제조원(Promega Corporation (Madison, Wisconsin))으로부터 구입하였다. ATPlite™ 발광 분석 시스템(예: 카탈로그 번호 V1401)은 제조원(PerkinElmer Inc. (Waltham, Massachusetts))으로부터 구입하였다.

[0551] 67. 세포 배양

[0552] 암 세포주는 ATCC로부터 수득하였다. 상기 세포는 제공된 과정에 따라 배양처리하였다. 사용되는 세포주는 하기 표 4에 나타난 것들을 포함했다. 표 4에 나타난 보충물 이외에, 배지에는 또한 1% 페니실린/스트렙토마이신 (100IU/ml의 페니실린 및 100μg/mL의 스트렙토마이신)이 보충되었다. 세포는 37℃ 및 5% CO₂에서 배양처리하였다. ATCC는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection (Manassas, Virginia))이다.

표 4

세포주	ATCC® 번호	기관/조직/병리학*	배양 배지
AN3 CA	HTB-111™	자궁 / 자궁내막 / 선암종	10% FCS 가 보충된 이글스 최소 필수 배지 (Eagle's Minimum Essential Medium) **
BT-20	HTB-19™	유방 /암종	10% FCS 가 보충된 이글스 최소 필수 배지
BT-549	HTB-122™	유방 /유관암종	0.023 IU/ml 인슐린 및 10% FCS 가 보충된 RPMI-1640 배지
HCT 116	CCL-247™	결장 /결장직장 암종	10% FCS 가 보충된 변형된 맥코이 배지
HER218***	적용될 수 없음	유방 /선암종	10% FCS 가 보충된 RPMI-1640 배지
MCF7	HTB-22™	유방 /선암종	0.01 mg/ml 소 인슐린 및 10% FCS 가 보충된 이글스 최소 필수 배지.
MDA-MB-231	HTB-26™	유방 /선암종	10% FCS 가 보충된 Leibovitz's L-15 배지
MDA-MB-435S	HTB-129™	홍수; 가능한 흑색종	0.01mg/ml 소 인슐린, •0.01mg/ml 글루타티온, 및 10% FCS 가 보충된 Leibovitz's L-15 배지
MDA-MB-468	HTB-132™	유방 /선암종	10% FCS 가 보충된 Leibovitz's L-15 배지
PANC-1	CRL-1469™	췌장 /관 / 상피형 암종	10% FCS 가 보충된 들베코 변형 이글 배지
PC-3	CRL-1435™	전립선 선암종	10% FCS 가 보충된 F-12K 배지
SK-N-MC	HTB-10™	뇌 /신경상피종	10% FCS 가 보충된 이글스 최소 필수 배지
T-47D	HTB-133™	유방 /유관암종	0.2 단위 /ml 소 인슐린 및 10% FCS 가 보충된 RPMI-1640 배지
U-87 MG	HTB-14™	뇌 /악성 뇌교종, 성상세포종	10% FCS 가 보충된 이글스 최소 필수 배지

* 모든 기관/조직 공급원은 사람 기원이었다.

** FCS 는 소 태아 혈청이다.

*** 비-핵 에스트로젠 수용체 및 높은 수준의 HER2 를 특징으로 하는 MCF7 세포주 유도제 (참조: Massarweh S, et al. (2008) Cancer Research 68: 826-33).

[0553]

[0554]

68. LSD1 히스톤 데메틸라제 분석

[0555]

화합물 억제 활성에 대한 주요 분석은 LSD1 억제제 스크리닝 분석 키트(Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan; Cayman Chemical Item Number 700120)였다. 간략하게는, 시험 화합물을 100% DMSO 중에 20×의 목적하는 시험 농도로 희석시키고, 2.5μl의 희석된 약물 샘플을 블랙 384-웰 플레이트에 첨가하였다. 상기 LSD1 효소 스톱을 분석 완충액으로 17배 희석시켰고 40 μ M의 희석된 LSD1 효소를 적당한 웰에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 서양고추냉이 퍼옥시다제, 디메틸 K4 펩타이드(히스톤 H3의 N-말단 꼬리의 제1의 21개 아미노산에 상응함)를 포함했고 10-아세틸-3,7-디하이드록시페녹사진을 이어서 웰에 첨가하였다. 레소루핀(반응에서 생성되는 H₂O₂와 반응시켜 생성된)의 생성은 여기 파장이 530nm이고 발광 파장이 595nm인 엔비전(Envision) 미세플레이트 판독기 상에서 분석하였다.

[0556]

69. 모노아민 옥시다제("MAO") 분석

[0557]

모노아민 옥시다제 활성의 억제는 제조업체의 제안된 프로토콜에 따라 MAO-G10™ 분석 키트를 사용하여 수행하였다. 간략하게는, 6.25μl의 시험 화합물을 384-웰 플레이트 각각의 웰에 첨가하였다. 효소(MAO A 또는 B)를 첨가하였고(1μg의 단백질을 함유하는 2× 완충액에서 12.5μl), 5분 동안 항온처리하였다. 최종적으로, 6.25μl의 4 × MAO 기질을 각각의 웰에 첨가하였다. 1시간 항온처리 후, 25μl의 루시페린 검출 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 20분 동안 항온처리하였다. 이어서, 발광은 엔비전 마이크로플레이트 판독기 상에서 측정하였다. 각각 MAO 이소형의 억제에 대한 IC₅₀을 측정하기 위해 사용된 대표적인 데이터는 도 4에 제공되고, 여러 화합물에 대한 대표적인 데이터는 하기 표 8에 요약한다.

[0558] 70. 세포 생존성 분석

[0559] 세포 생존성은 상기 기재되고 표 4에 기재된 다양한 세포주를 사용하는 ATPlite™ 발광 분석 시스템 (PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts)을 사용하여 측정하였다. 간략하게는, 세포는 96-웰 플레이트에 씨딩한 다음, 상이한 농도의 억제제(0.1% 최종 DMSO 농도)로 처리하였다. 96시간의 항온처리 후, ATPlite 검출 시약을 직접 배양 웰에 첨가하였다. 발광은 엔비전 마이크로플레이트 판독기 상에 5분 후에 판독하였다. 다양한 세포주와 함께 세포 성장의 억제를 위한 대표적인 IC₅₀ 데이터는 하기 표 6, 7 및 9에 제공된다.

[0560] 71. 실시간 PCR

[0561] 간략하게는, T-47D 세포는 96-웰 플레이트에 씨딩하였고 지적된 바와 같이 억제제의 농도로 처리하였다. 세포 용해물, 역전사 및 단일 색상 사이버 녹색 실시간 PCR은 세포-대-Ct 키트(Life Technologies)를 사용하여 수행하였다. 헴 옥시게나제(HMOX)의 전사체 수준은 하이포크산틴 포스포리보실트랜스퍼라제(HPRT) 및 β-액틴으로 표준화하였다. 실시간 PCR에 사용되는 프라이머는 하기 표 5에 나타내고 HMOX 발현에 대한 상기 기재된 화합물의 효과에 대한 대표적인 데이터는 표 6 및 7에 제공된다.

표 5

프라이머 명칭	증폭 표적	서열
HMOX_F	헴(Heme) 옥시게나제	AACCTTCAGAAGGGCCAGGT
HMOX_R	헴 옥시게나제	GTAGACAGGGGCGAAGACTG
HPRT_F	하이포크산틴 포스포리보실트랜스퍼라제	TGCTGAGGATTTGGAAGGGTG
HPRT_R	하이포크산틴 포스포리보실트랜스퍼라제	CCTTGAGCACACAGAGGGCTAC
B-액틴_F	β-액틴	CTGGAACGGTGAAGGTGACA
B-액틴_R	β-액틴	AAGGGACTTCCTGTAACAACGCA

[0562]

[0563] 72. IC₅₀ 계산

[0564] IC₅₀ 값은 GraphPad 프리즘 5 소프트웨어를 사용하여 측정한다. 상기 데이터는 약물의 각 농도에 대한 % 억제로서 X-Y 플롯으로서 소프트웨어에 입력하였다. 약물의 농도 값을 로그 변환시키고 비선형 회귀는 GraphPad 소프트웨어 내에서 S자형 용량 반응(가변 기울기) 옵션을 사용하여 수행하여 상기 데이터를 모델링하고 상기 IC₅₀ 값을 계산하였다. 보고된 상기 IC₅₀ 값은 50% 억제가 달성되는 약물의 농도이다.

[0565] 73. 화합물 활성

[0566] 다양한 생화학적 및 세포 활성을 조절하는 대표적인 상기 기재된 화합물의 능력은 상기된 분석을 사용하여 측정하였다. 상기 결과는 하기 표에 나타낸다. T-47D 세포를 사용하는 LSD1 활성 또는 세포 성장의 억제에 대한 IC₅₀ (μM)은 표 6 및 7에 나타낸다. 추가로, 헴 옥시다제(HMOX) 발현에 대한 대표적인 화합물의 효과는 또한 표 6 및 7에 나타낸다. 대조군 화합물, 트라닐사이프로민과 비교하여 대표적인 화합물에 의한 모노아민 옥시다제 A("MAO A") 및 B("MAO B")의 억제에 대한 IC₅₀은 표 8에 나타낸다. 다양한 세포주에 대한 세포 성장에 대한 화합물 12(표 7에 사용된 화합물 번호를 참조로 또는 (E)-N'-(1-(5-클로로-2-하이드록시페닐)에틸리덴)-3-(모르폴리노실페닐)벤조하이드라지드)의 효과는 표 9에 나타낸다. IC₅₀ 또는 기타 분석 결과가 "n.d."로서 지적되는 경우, 지적된 분석에서 결정하지 않았다.

[0567] 화합물 12를 사용하여 암 세포주의 판넬에서 민감성을 평가하였다(표 9). 상기 생존성 분석에서 화합물 12에 대한 세포주 민감성은 1 로그로 다양하였고, IC₅₀ 값은 약 300nM 내지 3 μM 미만이다. 대표적인 화합물 중의 비교를 위해, IC₅₀ 값은 T-47D 세포에서 측정하였다(참조: 표 6 및 7). 거의 예외 없이, T-47D 세포가 LSD1 생화학

적 분석에서 활성인 시험 화합물에 민감성이고 LSD1 분석에서 덜 활성을 나타내는 화합물에 덜 민감성이다.

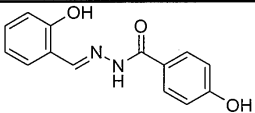
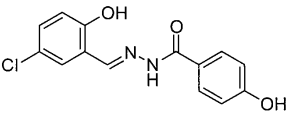
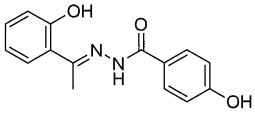
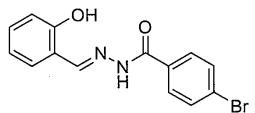
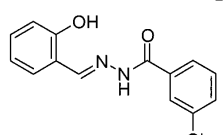
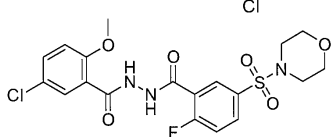
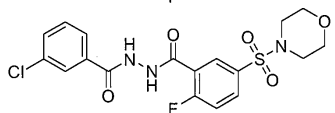
[0568]

이들 화합물에 의한 세포 배양처리에서 LSD1 억제 분석의 추가의 수준을 부가하기 위해, 발현 어레이 실험은 화합물 12에 의해 유도된 전사적 변화를 평가하기 위해 수행하였다(데이타는 나타내지 않음). 이들 데이타는 헵 옥시게나제 1(HMOX1)이 상기 화합물로 처리 후 다중 세포주에 걸쳐 가장 일관되게 상향조절된 유전자 중 하나였다. HMOX1이 프로모터에서 H3 메틸화에 의해 조절되는 것으로 공지되어 있기때문에(참조: Krieg, A. J., et al. Mol Cell Biol 2010, 30 (1), 344-53), T-47D 세포에서 HMOX1 발현에 대한 시험 화합물의 효과를 측정하였다(표 6 및 7 참조). 상기 데이타는 HMOX1 발현의 상향조절과 관련된 대표적인 화합물이 또한 LSD1 분석 및 세포 생존성 분석에서 억제 활성과 관련됨을 보여준다.

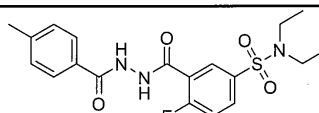
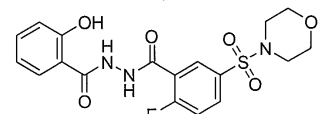
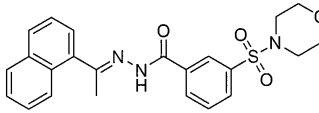
[0569]

LSD1은 모노아민 옥시다제 계열의 효소의 높은 구조적 상동성을 갖는다(모노아민 옥시다제 A 및 B 둘 다에 대해 17.6%; 각각 MAO A 및 B; 예를 들어, 문헌참조: Gooden, D. M., et al. Bioorg Med Chem Lett 2008, 18 (10), 3047-51). MAO A 또는 MAO B와 비교하여 LSD1에 대한 대표적인 화합물의 선택적 활성은 LSD1을 표적화하는 치료학적 화합물에 대한 목적하는 성질이다. 화합물 1 및 화합물 12의 특이성은 본원에 기재된 MAO 생화학적 분석에서 시험하였다(표 8에 요약된 대표적인 결과에 대해 도 3 참조). 상기 분석에서, 공지된 MAO 억제제 트라닐사이프롬인은 MAO A 및 B 둘 다에 대해 활성을 나타냈다. 대조적으로, 화합물 1은 MAO B에 대해 트라닐사이프롬인에 상응하는 활성을 나타내었지만 MAO A에 대해서는 어떠한 활성도 나타내지 않았다. 그러나, 화합물 12는 MAO 효소(> 300 μ M)에 대해 활성을 나타내지 않는다. 화합물 18 및 24를 또한 시험하였고 MAO A 또는 B에 대해 어떠한 활성을 나타내지 않았고 상기 결과는 표 8에 제공된다. 이들 결과는 대표적인 화합물이 LSD1에 대해 특이성을 가짐을 입증하였고 MAO 효소에 대해 상당히 감소된 효과를 갖는다. MAO A 및 B 둘 다는 FAD가 각각 Cys406 및 Cys397과 티오에테르 연결을 통해 효소에 공유적으로 결합된다는 점에서 LSD1과 상이함을 주지해야 한다(참조: Kearney, E. B., et al. European Journal of Biochemistry 1971, (24), 321-327; and Bach, A. W., et al. Proc Natl Acad Sci USA 1988, (85), 4934-4938).

표 6

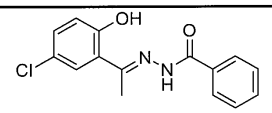
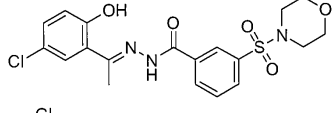
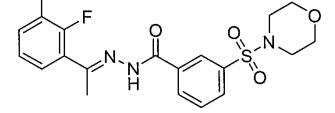
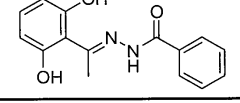
번호	구조	LSD1 활성, IC ₅₀ (μ M)	세포 성장, IC ₅₀ (μ M)	HMOX 발현 (배수-유도)
1		0.218	2.7	2.3
2		0.275	0.821	13
3		0.291	0.971	15.1
4		0.196	0.096	20.3
5		0.333	0.615	31.5
6		> 3	> 10	1.9
7		> 3	> 10	1.1

[0570]

번호	구조	LSD1 활성, IC ₅₀ (μM)	세포 성장, IC ₅₀ (μM)	HMOX 발현 (배수-유도)
8		> 3	> 10	0.9
9		0.013	0.524	31.7
10		> 10	> 10	1.0

[0571]

표 7

번호	구조	LSD1 활성, IC ₅₀ (μM)	세포 성장, IC ₅₀ (μM)	HMOX 발현 (배수-유도)
11		0.128	0.352	31.3
12		0.013	0.649	26.9
13		> 3	> 10	ND
14		> 3	> 10	1.1

[0572]

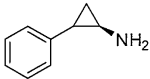
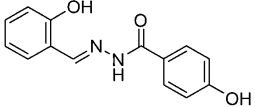
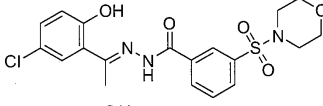
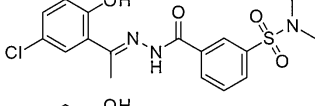
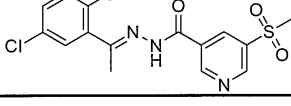
번호	구조	LSD1 활성, IC ₅₀ (μ M)	세포 성장, IC ₅₀ (μ M)	HMOX 발현 (배수-유도)
15		> 3	> 10	ND
16		> 3	> 10	0.9
17		> 3	1.700	ND
18		0.013	0.565	56.4
19		> 3	1.375	ND
20		> 3	0.270	ND
21		> 3	0.616	ND
22		> 3	ND	ND
23		0.519	ND	ND

[0573]

번호	구조	LSD1 활성, IC ₅₀ (μ M)	세포 성장, IC ₅₀ (μ M)	HMOX 발현 (배수-유도)
24		0.028	ND	ND
25		0.049	ND	50.3

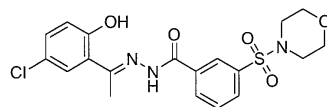
[0574]

표 8

번호	구조	MAO A, IC50 (μM)	MAO B, IC50 (μM)
---		2.1	3.6
1		88.5	1.3
12		> 300	> 300
18		> 300	> 300
24		>300	> 300

[0575]

표 9



세포주	세포 성장, IC50 (μM)
AN3 Ca	0.356
BT-20	0.489
BT-549	1.010
HCT 116	0.614
HER218	0.612
Hs-578-T	1.700
HT29	0.429
MCF-7	0.637
MDA-MB-231	1.040
MDA-MB-235	0.728
MDA-MB-435	1.440
MDA-MB-468	2.730
MIA PaCa-2	0.468
PANC-1	1.104
PC-3	2.160
SK-N-MC	0.329
T-47D	0.649
U87	1.160

[0576]

[0577]

74. 예측된 생체내 항종양 효과: 세포주 이종이식체 모델

[0578]

상기 기재된 화합물의 생체내 효과의 하기의 예는 예측된 것이다. 일반적으로, 히스톤 데메틸라제 억제제를 포함하는 염색질의 조절을 조정하는 제제는 암의 임상전 모델에서 효능을 나타낸다. 선행 실시예에 기재된 화합물의 생체내 효과는 당업자에게 공지된 암의 다양한 동물 모델, 예를 들어, 종양 이종이식체 모델에서 나타나는 것으로 예상된다. 이들 모델은 전형적으로 설치류에서 수행되고 가장 흔하게는 마우스에서 수행되지만 연구 목적에 간편한 다른 동물 중에서 수행될 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 생성물 및 조성물은 당업자에게 공지된 암의 다양한 동물 모델, 예를 들어, 마우스 종양 이종이식체 모델에서 생체내 효과를 나타내는 것으로 예상된다.

[0579]

화합물의 생체내 효과는 마우스 이종이식체 연구에서 평가할 수 있고, 한가지 가능한 연구 프로토콜이 본원에

기재되어 있다. 간략하게는, 세포(100mL의 배양 배지에서 2 내지 5×10^6)는, 예를 들어, 무흉선 nu/nu 누드 마우스(5 내지 6주령, 18 내지 22g)의 우측 뒷다리 플랭크에서 피하 주사에 의해 피하 이식하였다. 본 발명의 시험 화합물에 대해, 종양 이종이식체 연구를 위해 사용되는 전형적인 세포주는 AN3 CA 또는 BT-20이다. 이들 연구를 위해 다른 적합한 세포주는 BT-549, HCT 116, HER218, MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-235, MDA-MB-435S, MDA-MB-468, PANC-1, PC-3, SK-N-MC, T-47D, 및 U-87 MG 세포이다. 상기 세포는 본원에 기재된 바와 같은 상기 프로토콜을 위해 수거 전에 배양처리한다.

[0580] 이식 후, 전형적으로 약 6일 내지 18일째에 동물을 치료 그룹으로 무작위로 할당(예: 비히클, 양성 대조군 및 시험 화합물의 다양한 용량 수준)하기 전에 종양이 약 100mm^3 까지 성장하도록 방지하고, 여기서, 그룹당 동물의 수는 전형적으로 8마리 내지 12마리이다. 연구 1일째는 동물이 이들의 제1 용량을 투여받는 날에 상응한다. 시험 화합물의 효능은 연구 목적에 따라 다양한 기간의 연구에서 측정할 수 있다. 전형적인 연구 기간은 14, 21 및 28일이다. 상기 투여 횟수(예: 동물이 매일, 격일로, 3일마다 또는 다른 횟수로 시험 화합물을 투여받는지에 상관없이)는 시험 화합물의 독성 및 효능에 따라 각 연구를 위해 결정한다. 전형적인 연구 디자인은 시험 화합물로 매일(M-F) 투여함을 포함하고 주말에는 회복시킨다. 연구 전반에 걸쳐, 종양 용적 및 체중은 1주 2회 측정한다. 연구 말기에, 상기 동물을 안락사시키고 종양을 수거하고 추가의 분석을 위해 동결시킨다. 또는, 상기 종양은 분석을 위해 즉시 프로세싱할 수 있고, 예를 들어, 완충된 포르말린에 고정시키고, 파라핀 매립시키고 헤마톡실린/에오신 염색 및 추가로 목적하는 발암 마커에 대해 면역조직화학적 분석을 절개한다.

[0581] 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 수화물 및 입체화학적 이성체 형태는 상기 생체내 효과를 나타내는 것으로 예상된다.

[0582] 75. 예측적 생체내 항-종양 효과: 종양 그래프트 모델

[0583] 또는, 종양 외식편 또는 종양 그래프트 동물 모델에서 상기 기재된 화합물의 생체내 효능을 평가하는 것이 바람직할 수 있다(예를 들어, 문헌참조: Rubio-Viqueira B., et al. Clin Cancer Res. (2006) 12:4652-4661; Fiebig, H.H., Maier, A. and Burger, A.M. Eur. J. Cane. (2004) 40:802-820; and DeRose, Y.S., et al. "Patient-derived tumor grafts authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes." (2011) Nat. Med., in press). 이들 모델은 치료학적 화합물의 생체내 효과에 대해 보다 높은 품질의 정보를 제공할 수 있다. 종양 그래프트 모델이 많은 유형의 암, 예를 들어, 종양의 생물학 및 이들이 어떻게 전이하는지를 조사하기 위해 사람 유방암의 생체내 모델에서 보다 정확한 것으로 사료된다. 실제 환자 종양 조직의 면역결핍 마우스로의 이식('종양 그래프트'로 칭명됨)은 사람 종양을 표현복사하고 환자에서 약물 반응을 예측하는 측면에서 세포주의 이식에 비해 개선점을 제공한다(참조: Clarke, R. Breast Cancer Res (2009) 11 Suppl 3, S22; Press, J.Z, et al. Gynecol Oncol (2008) 110:56-264; Kim, M.P., et al. Nat Protoc (2009) 4:670-1680; Daniel, V.C., et al. Cancer Res (2009) 69:3364-3373; and Ding, L., et al. Nature (2010) 464:999-1005).

[0584] 간략하게는, 조직 샘플은 승인된 IRB 프로토콜하에 유타의 훈츠만 암 병원/대학에서 통지 승인된 환자로부터 수거한다. 샘플은 이식을 위해 수득하기 전에 기관[Huntsman Cancer Institute Tissue Resource and Application Core facility]에서 수거하고 동정한다. 모든 1차 종양이 조직 수거 전에 화학치료를 받지 않은 개체로부터 기원하는 것이고 모든 전이성 삼출물은 화학치료, 호르몬 치료 및/또는 방사선 치료로 치료 받은 개체로부터 기원하는 것으로 예상된다. 기관[The University of Utah Institutional Animal Care and Use Committee]은 모든 마우스 실험을 검토하고 승인한다. 실험 그룹당 최소 3마리의 마우스가 사용되고 암컷 마우스만이 유방암 종양을 포함하는 연구를 위해 사용되는 것으로 예상된다. 새로운 또는 동결된 종양의 단일 단편(약 8mm^3) 또는 마트리겔에서 약 10^6 세포를 3 내지 4주령의 암컷 NOD/SCID 마우스의 세정된 사타구니 유방 지방 패드로 이식한다. 동시에, 견갑골 사이에 에스트로겐 펠렛을 ER+ 종양과 함께 마우스에 피하 이식한다. 종양 성장은 주마다 캘리퍼를 사용하여 측정한다. 종양이 약 150 내지 $2,000\text{mm}^3$ 에 도달하는 경우, 상기 마우스를 안락사시키고 조직 단편을 또 다른 집단의 마우스에 재이식하고, 이후 사용을 위해 동결시키고/시키거나 조직학분석, 유전자 발현 및 DNA 복제 수에 대해 분석한다. 종양 용적은 화학식 $0.5 \times \text{길이} \times (\text{폭})^2$ 을 사용하여 계산한다. 에스트로겐 의존성을 결정하는 실험을 위해, ER+ 종양을 견갑골 사이의 에스트로겐 펠렛의 존재 또는 부재 하에 및 표준 방법에 따라 수행되는 난소를 제거하기 위한 동시 수술 과정을 수행하거나 수행하지 않고 상기

기재된 바와 같이 마우스에 이식한다.

[0585] 환자 또는 마우스 기원의 새롭게 수거된 종양 조직을 약 8mm³의 조각으로 절단하고, 이후 이식을 위해 95% FBS 및 5% DMSO의 용액 중에서 액체 질소에 저장한다. 또는, 상기 조직은 250rpm에서 진탕시키면서 37℃에서 40 내지 60분 동안 콜라게나제 용액(2.5% FBS, 10mM HEPES, 10μg/mL 페닐실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640에서 1mg/mL의 콜라게나제[IV형, Sigma])으로 분해한다. 분해된 조직을 염색시켜 잔해를 제거하고 사람 유방 상피 세포(HBEC) 배지(10mM HEPES, 5% FBS, 1mg/mL BSA, 0.5μg/mL 하이드로코르티손, 50μg/mL 젠타마이신, 1μg/mL ITS-X100이 보충된 DMEM F/12))로 3회 세척한다. 상기 펠렛을 동결 배지 (HBEC 배지 내 5% FBS 및 10% DMSO)에서 재현탁시키고 액체 질소에 보관한다.

[0586] 상기 기재된 화합물의 효과를 평가하기 위해, 이식 후 전형적으로 약 6일 내지 18일째에 동물을 치료 그룹으로 무작위로 할당(예: 비히클, 양성 대조군 및 시험 화합물의 다양한 용량 수준)하기 전에 마우스내 종양이 약 100mm³까지 성장하도록 방치하고, 여기서, 그룹당 동물의 수는 전형적으로 8마리 내지 12마리이다. 연구 1일째는 동물이 이들의 제1 용량을 투여받는 날에 상응한다. 시험 화합물의 효능은 연구 목적에 따라 다양한 기간의 연구에서 측정할 수 있다. 전형적인 연구 기간은 14, 21 및 28일이다. 상기 투여 횟수(예: 동물이 매일, 격일로, 3일마다 또는 다른 횟수로 시험 화합물을 투여받는지에 상관없이)는 시험 화합물의 독성 및 효능에 따라 각 연구를 위해 결정한다. 전형적인 연구 디자인은 시험 화합물로 매일(M-F) 투여함을 포함하고 주말에는 회복시킨다. 연구 전반에 걸쳐, 종양 용적 및 체중은 1주 2회 측정한다. 연구 말기에, 상기 동물을 안락사시키고 종양을 수거하고 추가의 분석을 위해 동결시킨다. 또는, 상기 종양은 분석을 위해 즉시 프로세싱할 수 있고, 예를 들어, 완충된 포르말린에 고정시키고, 파라핀 매립시키고 헤마톡실린/에오신 염색 및 추가로 목적하는 발암 마커에 대해 면역조직화학적 분석을 절개한다.

[0587] 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 수화물 및 입체화학적 이성체 형태는 상기 생체내 효과를 나타내는 것으로 예상된다.

[0588] 76. 예측적 약제학적 조성물 실시예

[0589] "이들 실시예 전반에 걸쳐 사용된 "활성 성분"은 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체, 수화물 및 입체화학적 이성체 형태에 관한 것이다. 정제, 현탁제, 주사제 및 연고제에서 본 발명의 화합물의 제형에 대한 하기의 실시예가 예측된다.

[0590] 본 발명의 제형 조성법에 대한 전형적인 실시예는 하기에 나타난다. 본 발명에 따른 목적하는 투여량으로 상기 기재된 화합물을 사용하는 충전된 젤라틴 캡슐제, 액체 유제/현탁제, 연고제, 좌제 또는 주입 정제 형태와 같이 다양한 다른 투여 형태가 적용될 수 있다. 적합한 용량형을 제조하기 위한 다양한 통상적인 기술을 사용하여 본원에 기재되고 표준 참조 문헌[예를 들어, British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) and Martindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press)]에 기재된 것들과 같이 예측적 약제학적 조성물을 제조할 수 있다.

[0591] 상기 참조문헌의 기재는 본원에 참조로서 인용된다.

[0592] a. 경구 투여용 약제학적 조성물

[0593] 정제는 다음과 같이 제조할 수 있다:

성분	양
활성 성분	10 내지 500 mg
락토스	100 mg
결정 셀룰로스	60 mg
마그네슘 스테아레이트	5
전분 (예를 들어, 감자 전분)	하기 지적인 총 중량을 산출하는데 필요한 양
총계 (캡슐제당)	1000 mg

[0594]

[0595] 또는, 약 100mg의 기재된 화합물, 50mg의 락토스(1수화물), 50mg의 옥수수 전분(천연), 10mg의 폴리비닐피롤리돈(PVP 25)(예: 제조원: BASF, Ludwigshafen, Germany) 및 2mg의 마그네슘 스테아레이트를 정제당 사용한다.

활성 성분의 혼합물, 락토스 및 전분은 수 중에서 PVP의 5% 용액(m/m)으로 과립화한다. 건조시킨 후, 상기 과립을 5분 동안 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 상기 혼합물은 통상의 타정기를 사용하여 성형한다(예: 정제 포맷: 직경 8mm, 굴곡 반경 12mm). 인가되는 성형력(moulding force)은 전형적으로 약 15kN이다.

[0596] 또는, 상기 기재된 화합물은 경구용으로 제형화된 현탁제로 투여할 수 있다. 예를 들어, 약 100 내지 5000mg의 목적하는 상기 기재된 화합물, 1000mg의 에탄올 (96%), 400mg의 크산탄 겜, 및 99g의 물을 교반하면서 배합한다. 약 10 내지 500mg의 목적하는 상기 기재된 화합물의 단일 용량은 10ml의 경구 현탁제에 의해 제공될 수 있다.

[0597] 이들 실시예에서, 활성 성분은 본 발명에 따른 동일량의 임의의 화합물, 특히 동일량의 임의의 예시된 화합물로 대체될 수 있다. 몇몇 상황에서, 정제 형태 대신 캡슐제, 예를 들어, 충전된 젤라틴을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 정제 또는 캡슐제의 선택은, 부분적으로는, 사용되는 특정 기재된 화합물의 물리화학적 특성에 좌우된다.

[0598] 경구 제제를 제조하기 위한 대안적인 유용한 담체의 예는 락토스, 슈크로스, 전분, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 결정성 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 글리세린, 나트륨 알기네이트, 아라비아 겜 등이다. 이들 대안적인 담체는 목적하는 용해, 흡수 및 제조 특성을 위해 요구되는 바와 같이 상기된 것들을 대체할 수 있다.

[0599] 사람용 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 정제당 상기 기재된 화합물의 양은 적합한 동물 모델, 예를 들어, 래트 및 하나 이상의 비-설치류 종에서 수득된 독성학적 및 약리역학적 데이터 둘 다로부터 결정하고 사람 임상 시험 데이터를 기초로 조정한다. 예를 들어, 기재된 화합물은 정제 투여 단위당 약 10 내지 1000mg의 수준으로 존재한다.

[0600] b. 주사용 약제학적 조성물

[0601] 비경구 조성물은 다음과 같이 제조할 수 있다:

성분	양
활성 성분	10 내지 500 mg
탄산나트륨	560 mg*
수산화나트륨	80 mg*
증류된 멸균수	하기 지적된 총 용량을 제조하기에 충분한 양.
총계 (캡슐제당)	앰플당 10 ml
* 활성 성분의 양, 활성 성분의 형태, 예를 들어, 활성 성분의 특정 염 형태와 관련하여 생리학적 pH를 유지하기 위해 요구되는 바와 같이 조정되는 양.	

[0602]

[0603] 또는, 정맥내 주사용 약제학적 조성물이 사용될 수 있고, 조성물은 약 100 내지 5000mg의 상기 기재된 화합물, 15g의 폴리에틸렌글리콜 400 및 250g의 식염수를 포함하고 임의로 약 15% 이하의 Cremophor EL, 및 임의로 15% 이하의 에틸 알콜 및 임의로 2당량 이하의 약제학적으로 적합한 산, 예를 들어, 시트르산 또는 염산이 함께 사용된다. 상기 주사용 조성물의 제조는 하기와 같이 성취될 수 있다: 상기 기재된 화합물 및 폴리에틸렌글리콜 400을 교반하면서 물에 용해시킨다. 상기 용액을 멸균 여과(공극 크기 0.22 μ m)시키고 무균 조건하에서 열 멸균된 주입 병에 충전시킨다. 상기 주입 병은 고무 밀봉제로 밀봉한다.

[0604] 추가의 예에서, 정맥내 주사용 약제학적 조성물이 사용될 수 있고, 조성물은 약 10 내지 500mg의 상기 기재된 화합물, 표준 식염 용액을 포함하고 임의로 약 15중량% 이하의 Cremophor EL, 및 임의로 15중량% 이하의 에틸 알콜 및 임의로 2당량 이하의 약제학적으로 적합한 산, 예를 들어, 시트르산 또는 염산이 함께 사용된다. 제조는 하기와 같이 성취될 수 있다: 목적하는 상기 기재된 화합물을 교반하면서 식염 용액에 용해시킨다. 임의로 Cremophor EL, 에틸 알콜 또는 산을 첨가한다. 상기 용액을 멸균 여과(공극 크기 0.22 μ m)시키고 무균 조건하에서 열 멸균된 주입 병에 충전시킨다. 상기 주입 병은 고무 밀봉제로 밀봉한다.

[0605] 상기 실시예에서, 활성 성분은 본 발명에 따른 동일한 양의 임의의 화합물, 특히 동일한 양의 임의의 예시된 화합물로 대체될 수 있다.

[0606] 사람용 약제학적 조성물에서 사용하기 위한 앰플당 상기 기재된 화합물의 양은 적합한 동물 모델, 예를 들어,

래트 및 하나 이상의 비-설치류 중에서 수득된 독성학적 및 약리역학적 데이터 둘 다로부터 결정하고 사람 임상 시험 데이터를 기초로 조정한다. 예를 들어, 상기 기재된 화합물은 정제 용량 단위당 약 10 내지 1000mg의 수준으로 존재한다.

[0607] 비경구 제제를 위해 적합한 담체는, 예를 들어, 물, 생리학적 식염 용액 등이고 이들은 가용화제 또는 pH 조정제로서 작용하는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등과 함께 사용될 수 있다. 상기 비경구 제제는 용량 단위당 바람직하게는 50 내지 1000mg의 상기 기재된 화합물을 함유한다.

[0608] 다양한 변형 및 변화가 본 발명의 범위 또는 취지에서 벗어나는 것 없이 만들어질 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명의 다른 양태는 명세서 및 본원에 기재된 발명의 실시를 고려하여 당업자에게 자명할 것이다. 상기 명세서 및 실시에는 단지 예시하기 위한 것으로 고려되어야 하고 본 발명의 진정한 범위 및 취지는 하기의 특허청구범위에 의해 지적되는 것으로 의도된다.