



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월30일

(11) 등록번호 10-1573026

(24) 등록일자 2015년11월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/365 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7004170

(22) 출원일자(국제) 2008년07월25일

심사청구일자 2013년07월19일

(85) 번역문제출일자 2010년02월25일

(65) 공개번호 10-2010-0044868

(43) 공개일자 2010년04월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/071256

(87) 국제공개번호 WO 2009/015368

국제공개일자 2009년01월29일

(30) 우선권주장

60/951,901 2007년07월25일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020050007437 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에자이 알앤디 매니지먼트 가부시카이가이사

일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

(72) 발명자

아고울닉 세르게이

미국 매사추세츠 01887 윌밍턴 매리언 스트리트 91

데코스타 부르스

미국 뉴햄프셔 03079 세일럼 클루프 크로싱 로드 99 아파트먼트 씨-8

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 신영신

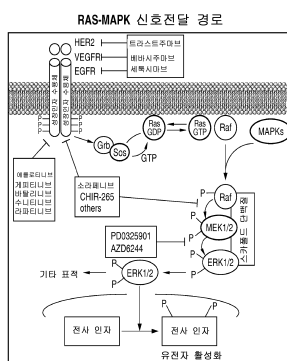
(54) 발명의 명칭 암 치료에서 이용하기 위한 멀티키나아제 억제제

## (57) 요약

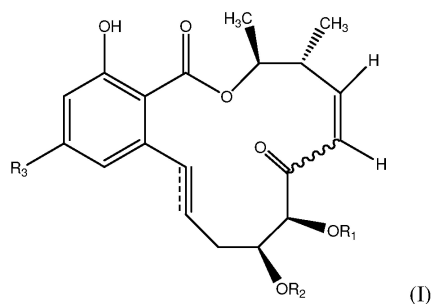
본 발명은 특정한 암의 치료를 위한 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 제공한다. 그와 같은 조성물은 일반적인

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



로  $R_1$  내지  $R_3$ 이 본 명세서에서 정의된 바와 같은 것인 하기 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다:



(72) 발명자

**두 홍**

미국 메사추세츠 01845 노쓰 앤도버 업랜드 스트리트 43

**지양 이민**

미국 뉴햄프셔 03053 런던데리 데본셔 레인 16

**리 시양-이**

미국 메사추세츠 01810 앤도버 하이 플레인 로드 229

**노모토 겐이치**

미국 메사추세츠 02478 벨몬트 워싱턴 스트리트 72

**왕 존 (위안)**

미국 메사추세츠 01810 앤도버 리버 로드 344

**장 후이밍**

미국 메사추세츠 01810 앤도버 도싯 씨클 2

(30) 우선권주장

60/951,906 2007년07월25일 미국(US)

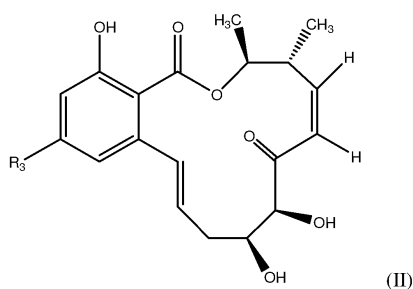
61/029,196 2008년02월15일 미국(US)

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

SrcTK/MEK 억제제를 포함하는, SrcTK/MEK 연관 암의 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 하기 식 (II)를 가지며:



식 중에서:

$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 것인 약제학적 조성물.

### 청구항 2

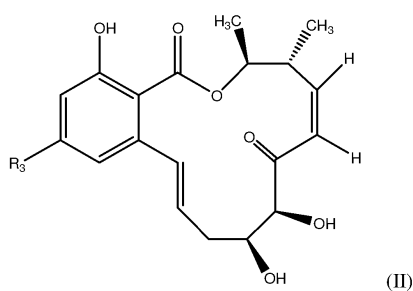
삭제

### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 SrcTK/MEK 연관 암은 만성 골수성 백혈병 및 대장암으로 구성된 군으로부터 선택된 암인 것인 약제학적 조성물.

### 청구항 4

TrkB/MEK 억제제를 포함하는, TrkB/MEK 연관 암의 치료용 약제학적 조성물로서, 상기 TrkB/MEK 억제제는 하기 식 (II)를 가지며:



식 중에서:

$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 것인 약제학적 조성물.

### 청구항 5

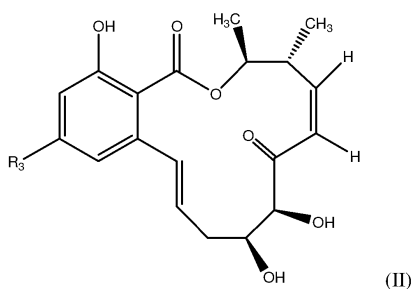
삭제

### 청구항 6

청구항 4에 있어서, 상기 TrkB/MEK 연관 암은 췌장암, 신경암, 신경아교종, 신경모세포종 및 망막모세포종으로 구성된 군으로부터 선택된 암인 것인 억제학적 조성물.

### 청구항 7

하기 식 II의 화합물 또는 그의 억제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 전이 과정의 억제용 억제학적 조성물로서,

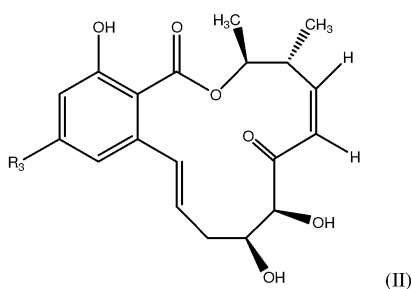


식 중에서:

$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 억제학적 조성물.

### 청구항 8

하기 식 II의 화합물 또는 그의 억제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, B-RAF 돌연변이 암(B-RAF mutated cancer)의 치료용 억제학적 조성물로서,



식 중에서:

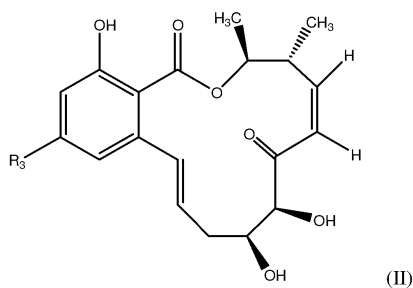
$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 억제학적 조성물.

### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 B-RAF 돌연변이 암은 난소암, 갑상선암, 대장암 및 흑색종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 억제학적 조성물.

### 청구항 10

하기 식 II의 화합물 또는 그의 억제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, FLT3 돌연변이 암의 치료용 억제학적 조성물로서,



식 중에서:

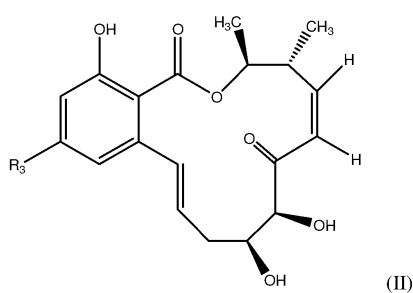
$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 FLT3 돌연변이 암은 백혈병인 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

하기 식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 중추신경계 종양의 치료용 약제학적 조성물로서,



식 중에서:

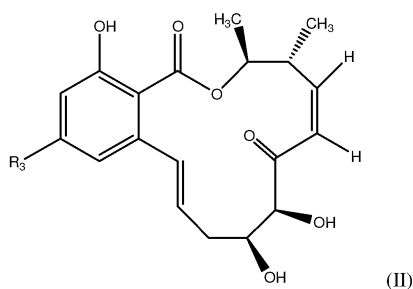
$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 중추신경계 종양은 뇌종양, 신경아교종 및 신경모세포종으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

하기 식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 신경암, 신경아교종, 신경모세포종, 망막모세포종, 난소암, 갑상선암, 대장암, 및 흑색종으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 암의 치료용 약제학적 조성물로서,



식 중에서:

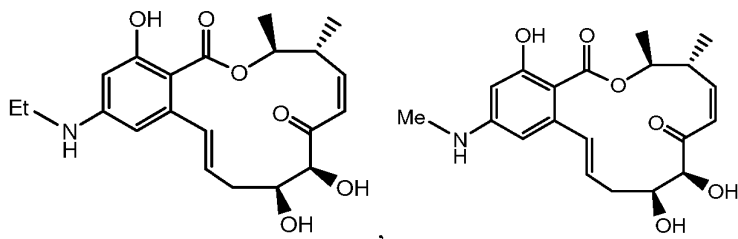
$R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

청구항 1, 4, 7, 8, 10, 12, 및 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R_c$ 는 H이며 상기  $R_b$ 는 메틸 또는 에틸인 것인 약제학적 조성물.

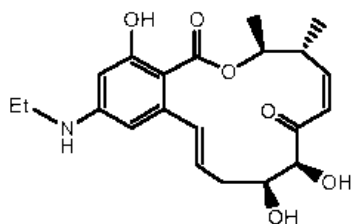
#### 청구항 16

청구항 1, 3, 4, 및 6 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 식의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물인 것인 약제학적 조성물:



#### 청구항 17

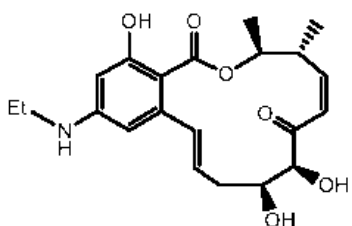
청구항 16에 있어서, 상기 화합물은



또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 화합물은



인 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

## 청구항 22

청구항 1, 3, 4, 및 6 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 제2 화학요법 약물을 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

## 청구항 23

청구항 1, 3, 4, 및 6 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 정맥 내 투여를 위해 제제화되는 것인 약제학적 조성물.

## 청구항 24

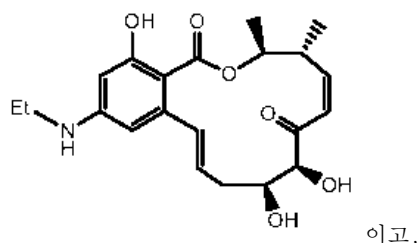
삭제

## 청구항 25

청구항 11에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병인 것인 약제학적 조성물.

## 청구항 26

청구항 10에 있어서, 상기 식 II의 화합물은



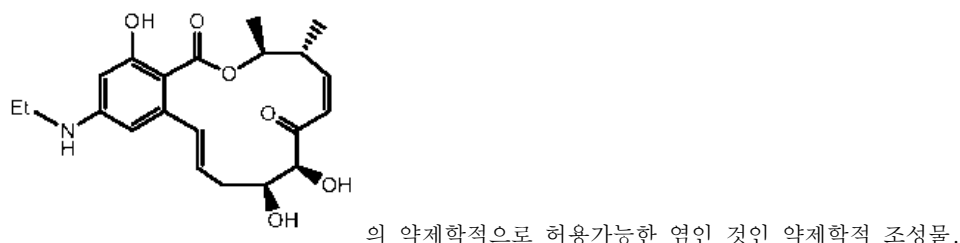
상기 FLT3 돌연변이 앓은 급성 골수성 백혈병인 것인 약제학적 조성물.

## 청구항 27

청구항 12에 있어서, 상기 식 (II)의 화합물은 혈뇌 장벽을 통과할 수 있는 것인 약제학적 조성물.

## 청구항 28

청구항 17에 있어서, 상기 화합물은



## 청구항 29

청구항 22에 있어서, 상기 제2 화학요법 약물은 SN-38, 메클로레타민, 클로람부실, 시클로포스파미드, 멜팔란, 이소포스파미드, 메토트렉세이트, 6-머캅토피린, 5-플루오로우라실, 시타라빌(Cytarabine), 겐시타빈, 빈블라틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀, 에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신, 카르무스틴, 로무스틴, 시스플라틴, 카르보플라틴, 아스파라기나아제, 타목시펜, 레우프로리드(Leuprolide), 플루타미드, 메게스트롤, 트라스투주마브, 베바시주마브, 세톡시마브, 및 리톡시마브로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

## 청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

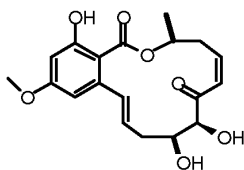
본 출원은 2008년 2월 15일에 제출된 미국 임시출원 제61/029,196호; 2007년 7월 25일에 제출된 미국 임시출원 제60/951,906호; 및 2007년 7월 25일에 제출된 미국 임시출원 제60/951,901호에 기초해 우선권을 주장한다. 상기 출원 각각의 전체 내용은 이에 의해 참조로 본 명세서에 포함된다.

## 배경 기술

[0002]

제아랄레논-유사 마크로라이드(zearalenone-like macrolide)인, F152(LL-Z1640-2)는 최초로 진탕 플라스크(shake flask) 발효로부터 분리되었고, 그의 조 추출물은 섬모가 있는 원생동물 테트라하이메나 피리포미스(Tetrahymena pyriformis)를 저해하였다(McGahren et al. J. Org. Chem. 1978, 43, 2339 참조). 이 천연 산물을 이용한 초기의 생물학적 연구는 특별히 흥미로운 활성을 도출하지 못했으나,





F152

[0003]

[0004]

추가적인 유도체를 제조하고 및/또는 그들의 생물학적 활성을 더 탐색할 가능성이 추구되었다. 예를 들면, F152 및 그의 일부 이성질체는 인산화 효소 Map/Erk 키나아제(MEK)를 억제하고 일부 MEK-관련 암 및 신생혈관형성을 특징으로 하는 다른 질환의 치료에서 유용할 수 있다(예를 들면, GB 323 845 참조). F152의 유도체는 또한 예를 들면, 암 및 염증성 질환의 치료를 위해 유용한, 티로신 키나아제 억제제로서 활성을 갖는 것으로 확인되었다(예를 들면, EP 606 044; WO 00/38674; JP 8-40893; WO 96/13259; 5,728,726; 5,674,892; 5,795,910 참조). 그러나, 종종 F152 및 그의 유도체는 발효 기법 및 천연 생물물로의 변형에 의해 수득되고, 따라서, 제조되고 생물학적 활성에 대해 테스트될 수 있는 유도체의 수 및 종류가 제한되었다. 추가적으로, F152 및 일부 그의 유도체는 강력한 인 비트로(in vitro) 활성을 갖는 것으로 입증되었으나, 이 화합물들은 생물학적으로 불안정하고(예를 들면, 그들은 마우스 및 인간 혈장에서 에논 이성질체화(enone isomerization)에 예민함), 따라서, 이 화합물들을 인간 또는 다른 동물의 치료를 위한 치료제로서 개발하는 것을 제한한다.

[0005]

최근에, F152 유사체가 NF- $\kappa$ B 활성화, 및 MEK1의 억제제인 것으로 확인되었다(예를 들면, 미국특허출원 제 10/507,067호 및 미국 특허출원 공개 제2004/0224936호 참조). 상기 화합물들은 또한 AP-1 활성화 및 일부 단백질 키나아제(예를 들면, MEKK, PDGFr, VEGFr)를 억제하는 것으로 보고되었다. 이 작용 메커니즘에 근거하여, 상기 화합물이 TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-2 등과 같은 다양한 염증촉진성(pro-inflammatory) 사이토카인 및/또는 면역성 사이토카인의 생성을 억제하고, 또한 NF- $\kappa$ B 경로의 조절 하에 COX-2, ICAM-1 및 MMP-1 및 3 등으로부터 생성된 프로스타글란딘과 같은 다양한 염증촉진성 분자의 생성을 억제한다는 것이 제안되었다. 또한, 상기 화합물은 MEK1의 억제를 통해 AP-1 경로의 조절 하에 있는 세포 증식을 억제하는 능력을 갖는 것으로 보고되었다. 또한, 상기 화합물은 가능하게 VEGFr 키나아제 대한 억제 활성 및 PDGFr 키나아제에 대한 약한 억제 활성에 근거하여, 혈관형성을 억제하는 능력을 갖는 것으로 보고되었다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0006]

발명의 요약

[0007]

본 발명은 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일을 갖는다는 발견에 적어도 부분적으로 근거하며, 이는 상기 화합물의 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일에 근거하여 선택된 특정한 암에 대해 유용할 수 있다. 일반적으로, 화학요법 약물은 종종 특이성을 갖지 않으며 그와 연관된 원치않는 부작용을 갖는다. 따라서, 본 발명의 목적은 표적화된 암 치료법을 위한 암-특이적 작용제, 및 화학요법제와 종종 연관되는 유해한 부작용을 피할 수 있는, 암을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

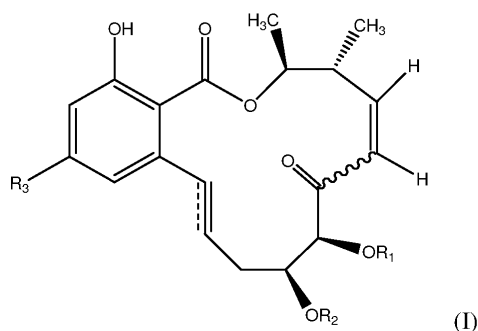
[0008]

따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 SrcTK/MEK 연관 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 SrcTK/MEK 연관 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 상기 개체에게 SrcTK/MEK 연관 암을 치료하기 위한 유효량으로 SrcTK/MEK 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명은 또한 SrcTK/MEK 연관 암의 치료용 약제의 제조에서 SrcTK/MEK 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0009]

일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원(member)의 활성을 약 75% 이상 억제한다. 상기 Src 티로신 키나아제 패밀리의 일원들은 cSrc, Fyn, Lyn, Lck, Yes, Fgr, Hck 및 Blk를 포함한 Src 패밀리의 일원일 수 있다. 일부 구체예에서, SrcTK/MEK 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 50% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 50% 이상 억제한다.

[0010] 일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 하기 식 (I)을 가지며:

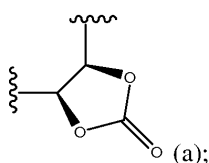


[0011]

[0012] 식 중에서:

[0013]  $R_1$ 은 H이고,

[0014]  $R_2$ 는 H 및 트리플루오로메틸카르보닐로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티(moiety)이거나; 또는  $R_1$  및  $R_2$ 가 코어 구조(core structure)와 함께 하기 식 (a)의 헤테로시클리디일(heterocyclidyyl) 모이어티를 형성하며:



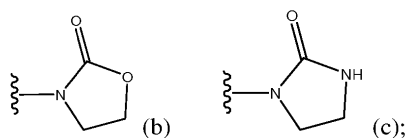
[0015]

[0016]  $R_3$ 은  $-OR_a$  및  $-NR_bR_c$ 로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이고;

[0017]  $R_a$ 는 선택적으로 이미다졸릴에 의해 치환된,  $C_{1-4}$  알킬기이며;

[0018]  $R_b$ 는  $C_{1-4}$  알킬기 및  $C_{1-4}$  알콕시기로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이고, 상기에서  $R_b$ 는 각각  $-OCH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-NH(C_{1-3}$  알킬),  $n$ 은 2 내지 4인 것인  $-NH(CH_2CH_2O)_nCH_3$ , 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, N-모르폴리닐, 이미다졸릴, 피롤리디닐,  $-OPO_3H_2$  및 히드록실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 작용기에 의해 치환되며, 상기  $-NH(C_{1-3}$  알킬)기는 0개, 1개 또는 2개의 히드록실 모이어티에 의해 치환되고, 상기에서  $R'$  및  $R''$ 은 각각  $-H$  또는  $-CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0019]  $R_c$ 는 H이거나, 또는  $R_b$ 와  $R_c$ 가 그들이 결합된 질소와 함께 하기 식 (b) 및 식 (c)로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로시클릴 모이어티를 형성하는 것인 화합물:



[0020]

[0021] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다.

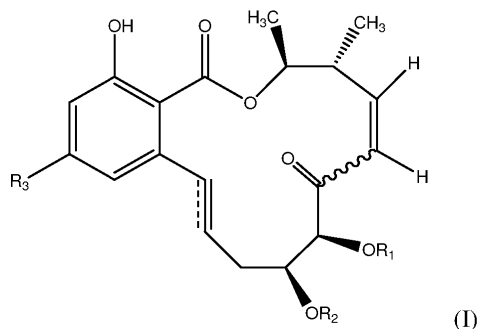
[0022] 일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 연관 암은 만성 골수성 백혈병 또는 대장암이다. 일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 Bcl-Abl의 활성도 억제하고, 상기 SrcTK/MEK 연관 암은 백혈병이다. 일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 TrkB의 활성도 억제한다. 일부 구체예에서, 상기 SrcTK/MEK 억제제는 또한 약 0.1  $\mu M$ 의 농도에서 TrkB의 활성을 본 명세서에 더 설명된 바와 같은 정도 이상으로, 예를 들면 약 75% 이상 억제한다.

[0023] 일부 양태에서, 본 발명은 TrkB/MEK 연관 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 TrkB/MEK 연관 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 일반적으로 TrkB/MEK 억제제를 포함하는 조성물을 TrkB/MEK 연관 암의 치료를 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명은 또한 TrkB/MEK 연관 암의 치료용 약제의

제조에서 TrkB/MEK 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0024] 일부 구체예에서, 상기 TrkB/MEK 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 75% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 상기 TrkB/MEK 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 50% 이상 억제한다.

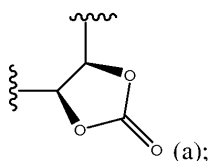
[0025] 일부 구체예에서, 상기 TrkB/MEK 억제제는 하기 식 (I)을 가지며:



[0026] 식 중에서:  
[0027]

[0028]  $R_1$ 은 H이고,

[0029]  $R_2$ 는 H 및 트리플루오로메틸카르보닐로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티(moiety)이거나; 또는  $R_1$  및  $R_2$ 가 코어 구조와 함께 하기 식 (a)의 헤테로시클리드 모이어티를 형성하며:

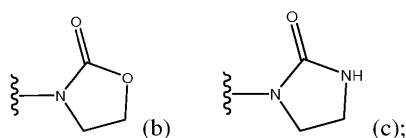


[0030]  $R_3$ 은  $-OR_a$  및  $-NR_bR_c$ 로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이고;  
[0031]

[0032]  $R_a$ 는 선택적으로 이미다졸릴에 의해 치환된,  $C_{1-4}$  알킬기이며;

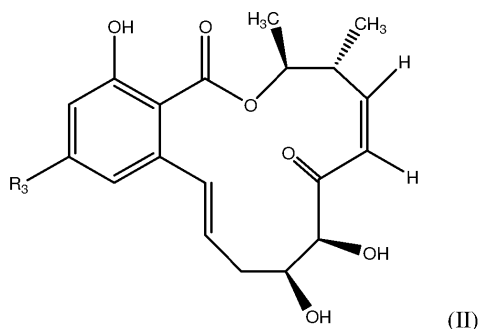
[0033]  $R_b$ 는  $C_{1-4}$  알킬기 및  $C_{1-4}$  알콕시기로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이고, 상기에서  $R_b$ 는 각각  $-OCH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-NH(C_{1-3}$  알킬),  $n$ 은 2 내지 4인 것인  $-NH(CH_2CH_2O)_nCH_3$ , 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, N-모르폴리닐, 이미다졸릴, 피롤리디닐,  $-OPO_3H_2$  및 히드록실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 작용기에 의해 치환되며, 상기  $-NH(C_{1-3}$  알킬)기는 0개, 1개 또는 2개의 히드록실 모이어티에 의해 치환되고, 상기에서  $R'$  및  $R''$ 은 각각  $-H$  또는  $-CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되고;  
및

[0034]  $R_c$ 는 H이거나, 또는  $R_b$ 와  $R_c$ 가 그들이 결합된 질소와 함께 하기 식 (b) 및 식 (c)로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로시클릴 모이어티를 형성하는 것인 화합물:



[0035] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다.  
[0036]

[0037] 일 구체예에서, 상기 식 (I)의 화합물은 하기 식 (II)를 가지며:



[0038]

[0039]

[0040] 식 중에서,  
 $R_3$ 은  $-NHR_b$ 이고,  $R_b$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다.

[0041] 본 명세서에서 식 (I) 또는 (II)의 화합물(또는 상기 화합물을 포함하는 조성물)에 대한 지칭(reference)은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르(또는 상기를 포함하는 조성물)를 포함한다.

[0042] 일부 구체예에서, 상기 TrkB/MEK 연관 암은 췌장암, 신경암, 신경아교종, 신경모세포종 또는 망막모세포종이다. 일부 구체예에서, 상기 TrkB/MEK 억제제는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성도 억제한다. 일부 구체예에서, 상기 TrkB/MEK 억제제는 또한 약  $0.1 \mu M$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성을 본 명세서에서 더 설명된 정도 이상으로, 예를 들면, 약 75% 이상 억제한다.

[0043] 일부 양태에서, 본 발명은 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 신경암, 신경아교종, 신경모세포종, 망막모세포종, 난소암, 갑상선암, 대장암, 및 흑색종으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 상기 개체에게 식 (I), (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물을 상기 암을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 (II)의 화합물일 수 있다.

[0044] 일부 양태에서, 본 발명은 또한 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 신경암, 신경아교종, 신경모세포종, 망막모세포종, 난소암, 갑상선암, 대장암 또는 흑색종의 치료용 약제의 제조에서 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 발명은 전이 과정(metastatic process)의 억제를 필요로 하는 개체에서 전이 과정을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 상기 개체에게 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물을 전이 과정을 억제하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에 기재된 식 (I) 또는 (II)의 화합물일 수 있다.

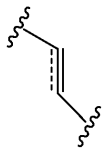
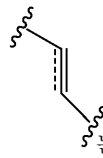
[0045] 다른 양태에서, 본 발명은 B-RAF 돌연변이 암(B-RAF mutated cancer)의 치료를 필요로 하는 개체에서 B-RAF 돌연변이 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 상기 개체에게 하나 이상의 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물을 B-RAF 돌연변이 암을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에 기재된 식 (I) 또는 (II)의 화합물일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 B-RAF 돌연변이 암은 B-RAF V600E 돌연변이 암이다. 일부 구체예에서, 상기 B-RAF 돌연변이 암은 난소암, 갑상선암, 대장암 또는 흑색종이다.

[0046] 다른 양태에서, 본 발명은 FLT3 돌연변이 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 FLT3 돌연변이 암을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 상기 방법은 상기 개체에게 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르(또는 상기를 포함하는 조성물)를 FLT3 돌연변이 암을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법의 일부 구체예에서, 상기 FLT3 돌연변이 암은 잔기 D835의 돌연변이 및/또는 잔기 I836의 돌연변이, 예를 들면, D835Y 돌연변이를 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 FLT3 돌연변이 암은 급성 골수성 백혈병(AML)이다.

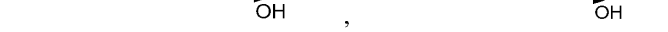
[0047] 다른 양태에서, 본 발명은 중추신경계 종양의 치료를 필요로 하는 개체에서 중추신경계 종양을 치료하는 방법을

제공한다. 상기 방법은 일반적으로 상기 개체에 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물을 상기 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 약 20% 이상이 혈뇌 장벽을 통과하도록 상기 종양을 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 상기 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에 기재된 식 (I) 또는 (II)의 화합물일 수 있다. 일부 구체예에서, 혈장 중의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양 대비 뇌 중의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양의 비에 근거하여, 약 65% 이상의 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 혈뇌 장벽을 통과한다. 일부 구체예에서, 상기 중추신경계 종양은 뇌종양, 신경아교종 또는 신경모세포종이다.

[0048]

일부 구체예에서, 식 (I)의 는 이중 결합을 나타낸다. 일부 구체예에서, 는 삼중 결합을 나타낸다. 일부 구체예에서, 상기 R<sub>3</sub>은 -NR<sub>6</sub>R<sub>c</sub>이고, 상기 R<sub>c</sub>는 H이며 상기 R<sub>6</sub>는 미치환 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 일부 구체예에서, 상기 R<sub>c</sub>는 H이며 상기 R<sub>6</sub>는 메틸 또는 에틸이다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물은 하기의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르를 포함한다:

[0049]



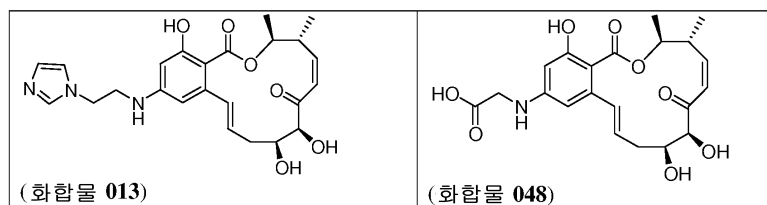
[0050]

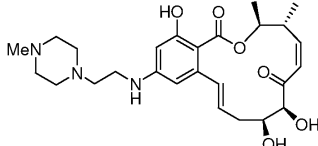
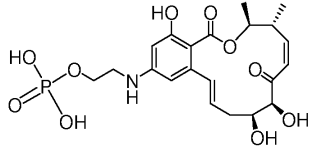
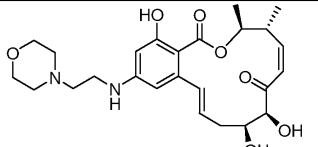
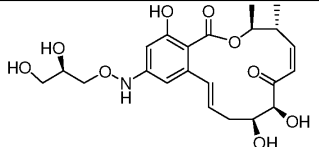
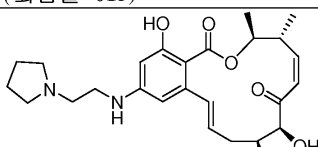
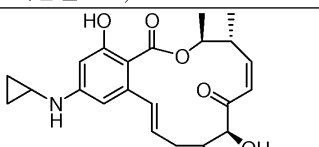
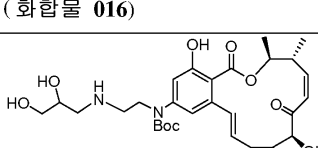
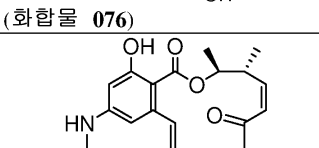
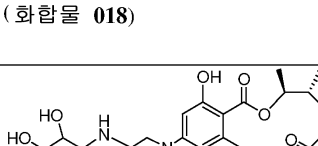
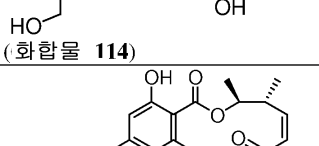
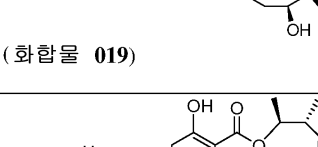
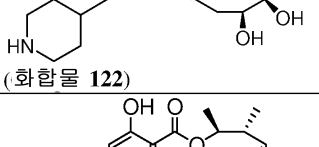
일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 본 명세서에 기재된 조성물의 정맥내 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 본 명세서에 기재된 조성물을 약 0.10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 체중의 용량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0051]

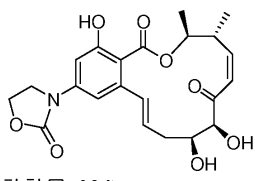
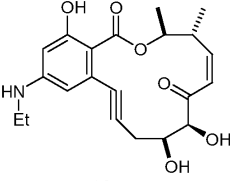
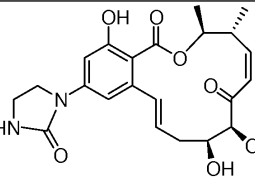
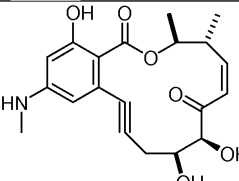
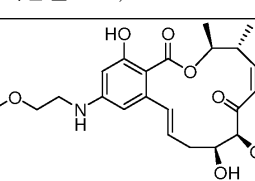
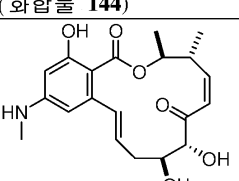
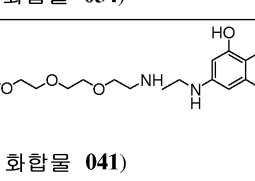
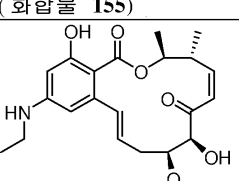
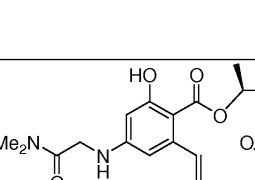
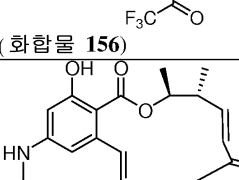
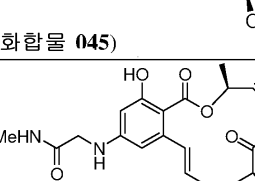
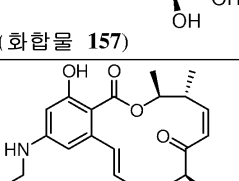
일부 양태에서, 본 발명은 하기의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르에 관한 것이다:

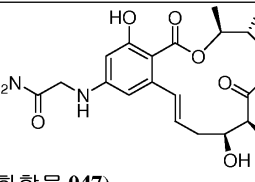
[0052]



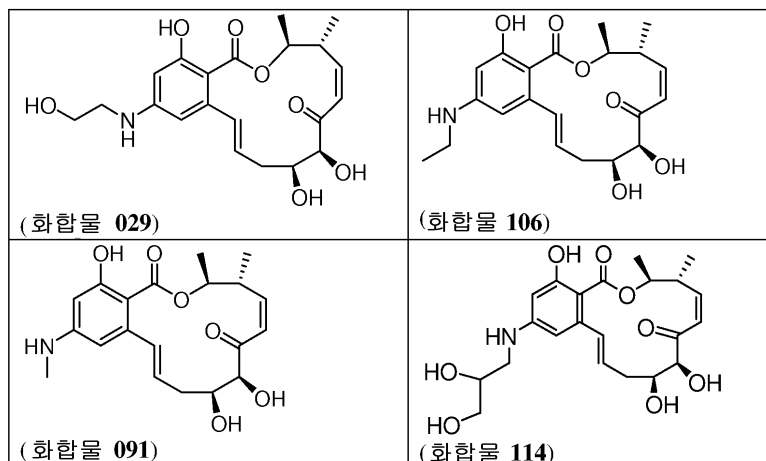
 <p>(화합물 014)</p>	 <p>(화합물 054)</p>
 <p>(화합물 015)</p>	 <p>(화합물 065)</p>
 <p>(화합물 016)</p>	 <p>(화합물 076)</p>
 <p>(화합물 018)</p>	 <p>(화합물 114)</p>
 <p>(화합물 019)</p>	 <p>(화합물 122)</p>
 <p>(화합물 022)</p>	 <p>(화합물 127)</p>

[0053]

 (화합물 024)	 (화합물 137)
 (화합물 025)	 (화합물 144)
 (화합물 034)	 (화합물 155)
 (화합물 041)	 (화합물 156)
 (화합물 045)	 (화합물 157)
 (화합물 046)	 (화합물 158)

 (화합물 047)	(의도적 공백)
--	----------

식 (II)의 화합물의 경우, 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 미치환  $C_{1-3}$  알킬아미노이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 메틸아미노 및 에틸아미노로 구성된 군으로부터 선택된 작용기이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 2-히드록시에틸아미노 및 2,3-디히드록시프로필아미노로 구성된 군으로부터 선택된 작용기이다. 예를 들면, 식 (II)의 화합물은 하기의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:



일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 제2의 화학요법 약물의 투여를 포함한다.

### 과제의 해결 수단

WO 05/023792 및 WO 03/076424에서 검토된 바와 같이, F152의 일부 유사체는 MEK1에 대한 억제 활성을 갖는 것으로 보고되었고, 증가된 안정성을 보였으며, NF- $\kappa$ B 활성화, AP-1 활성화 및 단백질 키나아제(예를 들면, MEKK, MEK1, PDGFr, VEGFr)의 강력한 억제제이다. 본 발명은 특정한 F152 마크로라이드(macrolide) 유사체가 또한 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일을 갖는다는 발견에 적어도 부분적으로 근거한다. 즉, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에서 보다 상세하게 검토될, 다수의 특정한 키나아제의 억제제로서 효과적이다. 일부 멀티키나아제는 이전에 암에 대해 효과적인 것으로 입증되었다. 최근에, 예를 들면, Bcr-Abl 키나아제의 억제제인 이마티니브 메실레이트(STI571, GLEEVEC)가 만성 골수성 백혈병의 치료에서 성공적인 것으로 발견되었다. 이 성공은 적어도 부분적으로, 이마티니브 메실레이트의 멀티키나아제 활성으로부터 기인된다. 따라서, 특정한 이론에 한정되기를 원치 않으면서, 이 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일을 갖는 화합물, 예를 들면, 식 (I) 또는 (II)의 F152 마크로라이드는 선택적 MEK1 억제제보다 더 넓은 치료 스펙트럼을 갖는 것으로 사료된다. 예를 들면, 이 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일을 갖는 화합물은 특정한 암의 치료 및/또는 예방에서 이용될 수 있다.

### 정의

청구항의 대상을 보다 명확하고 간결하게 기술하기 위해, 하기의 정의가 본 명세서에서 사용된 구체적 용어의 의미에 대해 지침을 제공하도록 의도된다.

본 명세서에서 사용된 단수 형태("a," "an," 및 "the")는 달리 표시되지 않으면 "하나 이상(at least one)" 및 "하나 또는 그 이상(one or more)"을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "약제학적으로 허용가능한 담체(a pharmacologically acceptable carrier)"라는 기재는 단수 담체 뿐 아니라 두개 이상의 담체의 혼합물 등을 포함한다.

본 명세서에서 사용된, 용어 "SrcTK/MEK 억제제(SrcTK/MEK inhibitor)"는 MEK1 및 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원을 억제하는 단일 화합물을 의미한다. Src 티로신 키나아제 패밀리의 대표적인 일원들은 cSrc, Fyn, Lyn, Lck, Yes, Fgr, Hck 및 Blk를 포함한다. 일부 구체예에서, 용어 "SrcTK/MEK 억제제(SrcTK/MEK inhibitor)"는 MEK1 및 Src 티로신 키나아제 패밀리의 1개 내지 5개의 일원들, 예를 들면, Src 티로신 키나아제 패밀리의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 일원을 억제하는 단일 화합물을 의미한다.

본 명세서에서 사용된, 용어 "TrkB/MEK 억제제(TrkB/MEK inhibitor)"는 MEK1 및 TrkB를 억제하는 단일 화합물을 의미한다.

본 명세서에서 사용된, 특정한 단백질 키나아제는 특정한 명칭, 예를 들면, Src, TrkB, 및 본 명세서에서 구체적으로 언급된 기타 키나아제로 지칭되나, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 알려진 다수의 동의어를 가질 수 있다. 예를 들면, Src 단백질 키나아제는 또한 ASV, c-Src, p60-Src, pp60c-src, 원종양유전자(proto-oncogene) 티로신-단백질 키나아제 Src, SRC1, AW259666, 신경원성 원종양 유전자 티로신-단백질 키나아제, fc54g04,



wu:fc54g0 및/또는 SDR로 지칭될 수 있다. 또한, TrkB는 BDNF/NT-3 성장 인자 수용체 전구체, GP145-TrkB, 신경영양성 티로신 키나아제 수용체 타입 2, Trk-B, TrkB 티로신 키나아제, AI848316, C030027L06Rik, GP145-TrkB/GP95-TrkB 및/또는 Tkrb로도 지칭될 수 있다. Yes는 또한 c-Yes, HsT441, p61-Yes, 원종양 유전자 티로신-단백질 키나아제 Yes, Yes, AI323763, p61-Yes, 티로신 단백질 키나아제 Yes, MGC94936 및/또는 p60c-yes로도 지칭될 수 있다. Lck는 또한 LSK, 림프구-세포 특이적(lymphocyte cell-specific) 단백질-티로신 키나아제, p56-LCK, 원종양 유전자 티로신-단백질 키나아제 LCK, T 세포-특이적 단백질-티로신 키나아제, Hck-3 및/또는 Lsk-t로도 지칭될 수 있다. Fyn은 또한 MGC45350, p59-Fyn, 원종양 유전자 Syn, 원종양 유전자 티로신-단백질 키나아제 Fyn, SLK, SYN, AI448320, AW552119, MGC1 15870, MGC132140, MGC52878, Src 키나아제 p59, c-fyn 및/또는 zgc:86720로 지칭될 수 있다. Lyn은 또한 FLJ26625, JTK8, 티로신-단백질 키나아제 Lyn, AA407514, Hck-2, Lyncein 및/또는 TBC1 도메인 패밀리 멤버 1로 지칭될 수 있다. 예를 들면, 검색가능한 단백질 데이터베이스를 통해 명칭이 본 명세서에 기재된 단백질에 대한 동의어인지 여부를 결정하는 것은 당업자의 역량 내에 속한다.

[0066]

본 명세서에서 사용된, 특정한 단백질 키나아제는 천연 키나아제, 예를 들면, Src, TrkB, 및 본 명세서에 구체적으로 기재된 다른 키나아제, 및 변형된 키나아제를 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 천연 대응물(naturally occurring counterpart)과 90% 이상의 서열 동일성을 공유하는 키나아제를 억제한다. 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 천연 대응물과 95% 이상의 서열 동일성을 공유하는 키나아제를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 천연 대응물과 97% 이상의 서열 동일성을 공유하는 키나아제를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 천연 대응물과 99% 이상의 서열 동일성을 공유하는 키나아제를 억제한다. 천연 대응물과 서열 동일성을 공유하는 키나아제는 천연이거나 또는 합성될 수 있다. 용어 "서열 동일성(sequence identity)"은 일반적으로 두 개의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드 서열가 특정한 비교 영역에 대해 잔기별(residue-by-residue)로 동일한 정도를 의미한다. 용어 "서열 동일성 백분율(percentage of sequence identity)"은 비교 영역에 대해 두 개의 최적으로 정렬된 서열을 비교하여, 두 서열에서 동일한 핵산 염기(예를 들면, 핵산의 경우, A, T, C, G, U, 또는 I)가 나타나는 위치의 갯수를 결정하고, 일치된 위치의 갯수를 비교 영역(즉, 창 크기(window size)) 내의 위치의 총수로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 구하는 것에 의해 계산된다. 일부 구체예에서, 창 크기는 20개 이상의 뉴클레오타이드로 구성된 크기, 예를 들면, 25개 내지 50개 이상의 뉴클레오타이드로 구성된 크기이다. 다른 구체예에서, 창 크기는 50개보다 많은 갯수의 뉴클레오타이드로 구성된 크기이다. 일부 구체예에서, 창 크기는 전체 천연 단백질 키나아제이다. 다른 구체예에서, 창 크기는 적어도 천연 단백질 키나아제 상의 ATP 결합 부위에 상응하는 서열이다.

[0067]

본 명세서에서 사용된, 용어 "SrcTK/MEK 연관 암(SrcTK/MEK associated cancer)"은 MEK1 및 Src 티로신 키나아제의 하나 이상의 일원의 활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은 암을 의미한다. 일 양태에서, SrcTK/MEK 연관 암에서 MEK1의 활성 또는 기능이 상승되고, Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성 또는 기능이 상승된다. 대표적인 SrcTK/MEK 연관 암은 본 명세서에서 보다 상세하게 검토되고, 만성 골수성 백혈병(CML) 및 대장암이다.

[0068]

본 명세서에서 사용된, 용어 "TrkB/MEK 연관 암(TrkB/MEK associated cancer)"은 MEK1 및 TrkB의 활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은 암을 의미한다. 일 양태에서, TrkB/MEK 연관 암에서 MEK1의 활성 또는 기능이 상승되고, TrkB의 활성 또는 기능이 상승된다. 대표적인 TrkB/MEK 연관 암은 또한 본 명세서에서 보다 상세하게 검토되고 췌장암, 신경암, 신경아교종, 신경모세포종 및 망막모세포종을 포함할 수 있다.

[0069]

일부 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은(associated with or otherwise affected by the activity or function)" 암은 단백질 키나아제 활성의 조절이상(disregulation)에 기인될 수 있는 암이다. 다른 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은" 암은 단백질 키나아제 경로의 상류 또는 하류 사건의 조절이상에 기인될 수 있는 암이다. 다른 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은" 암은 단백질 키나아제 활성을 조절하는 유전자의 돌연변이에 기인될 수 있는 암이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은" 암은 하나 이상의 신호 분자의 증가된 활성화 또는 구성적(constitutive) 활성화에 기인될 수 있는 암이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은" 암은 단백질을 인산화시킬 수 있는 단백질 키나아제의 증가된 능력 또는 구성적 능력에 기인될 수 있는 암이다. 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은" 암은 키나

아제 활성이 증가되도록 효소의 결합 부위에 대한 아데노신 트리포스페이트(ATP)의 결합의 변화에 기인될 수 있는 암이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 단백질 키나아제의 "활성 또는 기능과 연관되거나 또는 그에 의해 영향받은" 암은 단백질 키나아제로의 리간드 결합 및/또는 단백질 키나아제의 이량체화에 기인될 수 있는 암이다.

[0070]

"SrcTK/MEK 연관," "TrkB/MEK 연관," "B-RAF 돌연변이 연관(associated with B-RAF mutations)" 및/또는 "FLT3 돌연변이 연관"으로 표시된 암은 본 명세서에서 보다 상세하게 설명되는 바와 같이, 일부 단백질 키나아제 또는 특정한 단백질 돌연변이와의 명백한 연관성 때문에 선택된 암이다. 일단 암(예를 들면, 췌장암)이 MEK1, Src, TrkB, 또는 본 명세서에 기재된 다른 키나아제 또는 단백질 돌연변이와 연관된 것으로 결정되면(예를 들면, 문헌에서 또는 실험을 통해), 당업자는 특정한 암의 치료가 본 발명의 암(예를 들면, TrkB/MEK 연관 암)의 치료를 나타내는 것으로 이해할 것이다.

[0071]

식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에 기재된 다수의 단백질 키나아제를 억제한다. 본 명세서에 사용된, 용어, "억제하다(inhibit)"는 단백질 키나아제와 관련하여 사용되는 경우, 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 단백질 키나아제의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키는 능력을 의미한다. 특정한 이론에 의해 한정되기를 원하지 않으면서, 단백질 키나아제의 억제제는 특정한 키나아제의 결합 포켓(binding pocket)에 대해 ATP와 직접적으로 경쟁하거나 또는 상기 키나아제와 상호작용하여, 상기 결합 포켓이 더 이상 ATP에 대해 이용가능하지 않게 할 수 있는 것으로 사료된다. 단백질 키나아제를 억제할 화합물의 양은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 다수의 분석법에 의해 확인가능하다. 예를 들면, 화합물이 허용가능한 완충액(예를 들면, MOPS, EDTA, Brij-35, 글리세롤, NaCl, BSA, HEPES, Triton X-100, 또는 TRIS)에 희석되고, 특정한 양의  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P-ATP}]$  및 기질 펩티드의 존재 하에 단백질 키나아제에 노출된다. 인큐베이션 및 퀀칭(quenching) 후에, 결합된  $^{33}\text{P}$ 의 양을 결정하기 위해 분액(aliquot)을 채취한다. 예를 들면, 키나아제 활성과 연관된 기질에 내포(incorporate)된  $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$ 의 양을 결정하기 위해, 신틸레이션 카운터(scintillation counter)로 이온화 방사선량(ionizing radiation)을 측정한다. 이 값을 적합한 대조군, 예를 들면, 억제제의 부재 하에 동일한 방법을 통해 처리된 대조군과 비교한다. 화합물이 키나아제 활성을 억제하는 능력이 적합한 방법에 의해 평가되거나 측정될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, 포스포-펩티드 또는 포스포-단백질 기질에 결합하는 항체가 키나아제 활성을 나타내는 것인 인산화 산물을 검출하기 위해 이용될 수 있다. 항체의 기질로의 결합은 표지된 제2 항체와 같은, 적합한 방법에 의해 검출될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물이 수용체 티로신 키나아제 서브유닛의 인산전달(transphosphorylation)을 억제하거나 수용체 티로신 키나아제의 자가인산화(autophosphorylation)를 억제하는 능력이 평가되거나 측정될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 30% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 45% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 50% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 55% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 40% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 50% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 75%, 80%, 85%, 또는 90% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 억제제 농도에서 특정된 단백질 키나아제의 활성의 약 95% 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 억제제의 양을 결정하는 분석법은 ATP의 존재 하에 수행된다. 일부 구체예에서, 억제제의 양을 결정하는 분석법은 10  $\mu\text{M}$  ATP의 존재 하에 수행된다. 일부 구체예에서, 억제제의 양을 결정하는 분석법은  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P-ATP}]$ 의 존재 하에 수행된다. 일부 구체예에서, 억제제의 양을 결정하는 분석법은 약 500 cpm/pmol의 비활성(specific activity)을 제공하는 양의  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P-ATP}]$ 의 존재 하에 수행된다. 일부 구체예에서, 억제제의 양을 결정하는 분석법은 미량의  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P-ATP}]$ 의 존재 하에 수행된다.

[0072]

본 명세서에서 사용된, 용어 "전이 과정의 억제(inhibition of a metastatic process)"는 단일 종양의 성장, 및 종양의 원발성 부위로부터 원위 기관(distant organ)으로의 전파를 억제하는 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 능력을 의미한다. 특정한 이론에 의해 한정되지 않기를 원하면서, 전이(metastasis)는 암 치료의 실패의 통상적인 원인인 것으로 사료된다. 일 구체예에서, 전이 과정의 억제는 종양 세포가 그의 인접 세포로부터 분리되는 능력을 억제하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 전이 과정의 억제는 종양 세포가 세포의 매트릭스(extracellular matrix)를 통과하는 능력을 억제하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 전이 과정의 억제는 종양

세포가 세포외 매트릭스를 분해하는 효소를 분비하는 능력을 억제하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 전이 과정의 억제는 종양 세포가 혈관의 내피 내막(endothelial lining)을 통과하는 능력을 억제하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 전이 과정의 억제는 종양 세포가 순환계에서 생존하는 능력을 억제하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 전이 과정의 억제는 종양 세포가 기관의 주변 조직으로 유출되는 능력을 억제하는 것을 포함한다. 전이 과정에 관해 사용되는 경우, 용어 "억제(inhibition)"는 개체에서 전이 과정의 완전한 중단 또는 개체에서 전이 과정의 둔화를 의미할 수 있다. 특정한 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 전이 과정을 억제하는 능력은 적어도 부분적으로 상기 화합물이 Src 티로신 키나아제를 억제하는 능력 때문인 것으로 사료된다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 "치료(treatment)", 또는 "치료하는(treating)"은 환자 또는 환자로부터 분리된 조직 또는 세포주로의 치료제(예를 들면, 본 발명의 특정한 멀티키나아제 억제제)의 적용 또는 투여로 정의된다. 환자는 일반적으로 질병 또는 질환, 또는 질병 또는 질환의 증상, 또는 질병 또는 증상에 대한 소인(predisposition)을 갖는다. 치료의 목적은 일반적으로 그와 같은 질병, 질환, 증상, 또는 소인을 치료, 치유, 완화, 경감, 해소, 개선, 또는 향상시키는 것이다. 본 명세서에서 사용된 "치료되는(treated),"은 치료, 치유, 경감, 완화, 해소, 개선 또는 향상되는 질병 또는 질환을 의미한다. 예를 들면, 본 발명의 치료 방법은 본 명세서에 기재된 억제제의 투여를 제공하여 특정한 암 또는 특정한 종류의 암(예를 들면, SrcTK/MEK 연관 암)의 진행이 둔화되거나 또는 중단되게 한다. 본 발명의 치료 방법은 특정한 암이 치료되게 하는 억제제의 투여를 포함한다.

[0074] 용어 "유효 투여량(effective dose)" 또는 "유효 용량(effective dosage)"은 원하는 효과를 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 용어 "원하는 효과(desired effect)"는 일반적으로 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 조성물이 개체에게 투여되는 경우, 당업자에 의해 예상되는 결과를 의미한다. 일부 구체예에서, 원하는 효과는 질병 또는 질환의 완전한 완화이다. 다른 구체예에서, 원하는 효과는 질병 또는 질환의 부분적 치료이다. 또 다른 구체예에서, 원하는 효과는 질병 또는 질환의 증상의 완전한 또는 부분적 치료이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 원하는 효과는 고형 종양의 수축이다. 또 다른 대표적인 구체예에서, 원하는 효과는 고형 종양의 제거이다. 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective dose)"은 해당 질환을 이미 앓고 있는 개체에서 상기 질환 및 그의 합병증을 치료하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 정의된다.

[0075] 본 명세서에서 사용된 용어 "개체(subject),"는 인간, 영장류, 소, 양, 염소, 말, 돼지, 개, 고양이, 토끼, 기니어 피그, 랫트, 마우스 또는 기타 소, 양, 말, 개, 고양이, 설치류 또는 쥐과(murine) 종을 포함하나, 이에 한정되지 않는 포유동물과 같은 동물을 의미한다. 일부 구체예에서, 개체는 인간이다.

[0076] 본 발명의 다양한 구체예와 관련하여 다수의 값들 및 범위들, 예를 들면, 조성물 중에 존재하는 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양이 기재된다. 명백하게 달리 표시되지 않으면, 열거된 값들 및 범위들 사이에 존재하는 모든 값들 및 범위들이 본 발명에 의해 내포되는 것으로 이해된다. 파라미터, 범위 및 양과 연관되어 본 명세서에서 사용된 용어 "약(about)"은 해당 파라미터 또는 양이 기재된 파라미터 또는 양의  $\pm 1\%$  내에 속한다는 것을 의미한다.

[0077] 본 명세서에서 사용된 용어 "안정한(stable)"은 일반적으로 제조를 가능하게 하고 검출되기에 충분한 기간 동안 화합물의 완전성(integrity)을 유지하는 화합물을 의미한다. 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 안정한 화합물은 본 발명에 상세하게 설명된 목적을 위해 유용할 수 있도록 충분한 시간 동안 그들의 완전성을 유지하는 화합물이다. 예를 들면, 전구체 약물(prodrug)은 궁극적으로 체내에서 대사되더라도, "안정한" 것으로 간주될 수 있다.

[0078] 본 명세서에서 사용된, "알킬(alkyl)"기는 직쇄 알킬기(예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 등), 고리형 알킬기(또는 "시클로알킬(cycloalkyl)" 또는 "지방족 고리형(alicyclic)" 또는 "탄소고리형(carbocyclic)"기) (예를 들면, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 등), 분지쇄 알킬기(이소프로필, 터트-부틸, 세크-부틸, 이소부틸, 등), 및 알킬-치환 알킬기(예를 들면, 알킬-치환 시클로알킬기 및 시클로알킬-치환 알킬기)를 포함한, 하나 이상의 탄소 원자를 갖는 포화된 탄화수소를 포함한다. 특정한 구체예에서, 직쇄 알킬기 또는 분지쇄 알킬기는 그의 백본에 8개 또는 그보다 작은 수의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들면, 직쇄형의 경우,  $C_1-C_8$ , 또는 분지쇄의 경우,  $C_3-C_8$ 일 수 있다. 특정한 구체예에서, 직쇄 알킬기 또는 분지쇄 알킬기는 그의 백본에 6개 또는 그보다 작은 수의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들면, 직쇄형의 경우,  $C_1-C_6$ , 또는 분지쇄의 경우,  $C_3-C_6$ 일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 알킬기는 약 1개 내지 4개의 탄소를 포함한다. 다른 구체

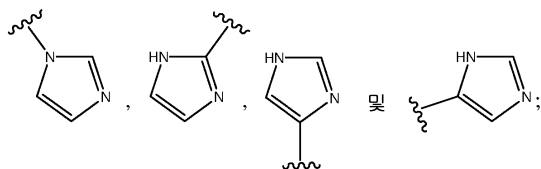
예에서, 알킬기는 약 1개 내지 3개의 탄소를 포함한다. 다른 구체예에서, 알킬기는 약 1개 또는 2개의 탄소를 포함한다. 용어 "저급 알킬(lower alkyl)"은 사슬 중에 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 및 고리 구조 중에 3개 내지 6개의 탄소를 갖는 시클로알킬기를 의미한다. " $C_1-C_6$  알킬"에서와 같이 용어 " $C_1-C_6$ "는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 의미한다. 용어 "알케닐(alkenyl)" 및 "알키닐(alkynyl)"은 알킬에 유사하나, 각각 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합 또는 삼중 탄소-탄소 결합을 포함하는 불포화 지방족기를 의미한다.

[0079]

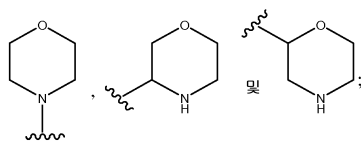
본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시(alkoxy)"는 그에 결합된 산소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다. 일부 구체예에서, 알콕시기는 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 작용기를 포함한다. 일부 구체예에서, 알콕시기는 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 작용기를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 알콕시기는 약 4개 미만의 탄소 원자를 갖는 작용기를 포함한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시, 및 펜톡시기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알콕시기는 직쇄이거나 또는 분지쇄일 수 있다.

[0080]

용어 "헤테로시클릭기(heterocyclic group)"는 고리 중의 하나 이상의 탄소 원자가 탄소가 아닌 원자, 예를 들면, 질소, 황, 또는 산소인 것인 탄소고리기에 유사한 폐쇄된 고리 구조를 포함한다. 헤테로시클릭기는 포화 또는 불포화일 수 있다. 또는, 헤테로시클릭기(예를 들면, 피롤릴, 피리딜, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 푸리딜, 및 푸릴)는 방향족 특성을 가질 수 있고, 이 경우, 그들은 "헤테로아릴 (heteroaryl)" 또는 "헤테로방향족(heteroaromatic)"기로 지칭될 수 있다. 대표적인 이미다졸릴, 예를 들면, 헤테로시클릭기는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

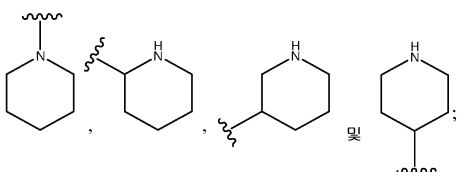


[0081]



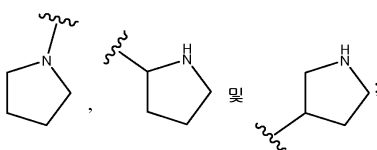
[0082]

모르폴리닐, 예를 들면,



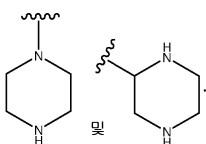
[0083]

피페리디닐, 예를 들면,



[0084]

피롤리디닐, 예를 들면,



[0085]

피페라지닐, 예를 들면,

[0086]

본 명세서에서 사용된 "아민(amine)" 또는 "아미노(amino),"는  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릭이거나, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 고리 중에 3개 내지 8개의 원자를 갖는 고리형 모이어티를 형성하는 것인 식  $-NR^aR^b$ 의 미치환 또는 치환 모이어티를 의미한다. 따라서, 용어 아미노는 달리 표시되지 않으면, 피페리디닐 또는 피롤리디닐기와 같은 고리형 아미노 모이어티를 포함한다.

[0087]

연결성(connectivity)과 관련하여, "아릴알킬(arylalkyl)"기는 예를 들면, 아릴기에 의해 치환된 알킬기(예를



들면, 페닐메틸 (즉, 벤질))이다. "알킬아릴(alkylaryl)" 모이어티는 알킬기로 치환된 아릴기(예를 들면, p-메틸페닐 (즉, p-톨리일))이다. 따라서, 용어 "이미다졸릴-알킬(imidazolyl-alkyl)"은 이미다졸릴 모이어티에 의해 치환된 알킬기를 의미한다.

[0088] 특정된 경우, 앞서 검토된 기들을 포함한, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 화학적 모이어티는 "치환 또는 미치환(substituted or unsubstituted)"일 수 있다. 일부 구체예에서, 용어 "치환된(substituted)"은 해당 모이어티가 분자가 그의 의도된 기능을 수행할 수 있게 하는, 수소가 아닌 모이어티에 배치된 치환기(즉, 대부분의 경우, 수소를 치환하는 치환기)를 갖는다는 것을 의미한다. "치환(substitution)" 또는 "치환된(substituted with)"은 그와 같은 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가(valence)에 따르며, 치환이 안정한 화합물, 예를 들면, 재배열(rearrangement), 고리화(cyclization), 제거(elimination) 등과 같은 변환을 자발적으로 수행하지 않는 화합물을 가져온다는 명백한 조건을 포함한다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "치환된(substituted)"은 유기 화합물의 모든 가능한 치환기를 포함하도록 의도된다. 광범위한 양태에서, 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 비고리형(acyclic) 및 고리형, 분지형 및 비분지형(unbranched), 탄소고리형(carbocyclic) 및 헤테로고리형(heterocyclic), 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다.

[0089] 본 명세서의 설명 및 도면에서 사용된 바와 같이, 선택적 이중/삼중 결합은 두개의 실선(solid line) 및 제3의 점선(dashed line)으로 표현되고, 이중 결합 또는 삼중 결합일 수 있는 두 개의 탄소 원자 간의 공유 결합을 의미한다. 예를 들면, 하기 구조:



[0090] 는 부텐(butene) 또는 부틴(butyne)을 나타낸다.

[0091]

[0092] 조합된 화합물 명칭, 예를 들면, "알킬아릴," "아릴옥시," 등이 본 명세서에서 이용되는 경우, 그들은 화학 구조의 코어(core)에 특정한 연결성을 갖는 것으로 이해된다. 우측으로 가장 멀리 열거된 모이어티(예를 들면, "알킬아릴"에서 아릴)는 코어에 직접적으로 연결된 모이어티이다. 즉, 예를 들면, 구조  $V-CH_2CH_2CH_3$ 에 변수 "V"가 알킬아릴인 경우, 상기 구조는 알킬-아릴- $CH_2CH_2CH_3$ 인 것으로 이해된다.

[0093] 본 명세서에서 사용된, 용어 "화합물(compound)"은 원자로 이루어진 분자로 구성된 물질을 의미하도록 의도된다. 화합물은 천연 물질 또는 비-천연 물질, 예를 들면, 펩티드, 폴리펩티드 서열, 유기 또는 무기 분자 또는 조성물, 핵산 분자, 탄수화물, 지질 또는 이들의 조합일 수 있다. 화합물은 일반적으로 고체, 액체 또는 기체 상태인지 여부에 관계없이, 및 조 혼합물(crude mixture) 또는 정제되고 분리된 것인지 여부에 관계없이 화학적 물질(chemical entity)을 의미한다. 화합물은 화학적 화합물 자체, 및 적용가능한 경우, 화합물의 무정형, 및 다형성 형태를 포함한 결정형, 혼합물 또는 분리된 상기 형태, 화합물의 유리산 및 유리 염기 형태, 기하 이성질체, 광학 이성질체, 및 호변(tautomeric) 이성질체로서, 상기 광학 이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 키랄 이성질체, 비-키랄 이성질체를 포함하고, 상기 광학 이성질체는 분리된 광학 이성질체, 및 라세미 혼합물 및 비-라세미 혼합물을 포함한 광학 이성질체의 혼합물을 포함하고, 상기 기하 이성질체는 이성질체가 분리된 형태이거나 또는 하나 이상의 다른 이성질체의 혼합물일 수 있는 것인 트랜스 형태(transoid form) 및 시스 형태(cisoid form)를 포함하는 것인 이성질체를 포함한 화합물의 이성질체, 이중수소(deuterium)- 및 삼중수소(tritium)-함유 화합물을 포함하고, 치료적으로 유효한 방사성동위원소 또는 진단적으로 유효한 방사성동위원소를 포함한 방사성동위원소 함유 화합물의 동위원소, 이량체, 삼량체 등을 포함한, 화합물의 다량체 형태, 산 부가염 및 염기 부가염을 포함하고, 유기 상대이온(counterion) 및 무기 상대이온을 포함하고, 화합물이 두개 이상의 상대이온과 결합된 경우, 상기 두개 이상의 상대 이온이 동일하거나 상이한 것인, 양성 이온 형태를 포함한, 화합물의 염, 및 반용매화물(hemisolvate), 모노용매화물(monosolvate), 이용매화물(disolvate) 등을 포함하고, 유기 용매화물, 및 수화물을 포함한 무기 용매화물을 포함하고, 화합물이 두개 이상의 용매 분자와 결합된 경우, 상기 두개 이상의 용매 분자는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것인 화합물의 용매화물을 포함한다.

[0094] 일부 구체예에서, 용어 "화합물(compound)"은 명시적으로 작은 분자를 의미한다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "작은 분자(small molecule)"는 그 자체로 유전자 전사 또는 번역의 산물 (예를 들면, 단백질, RNA, 또는 DNA)이 아니고, 바람직하게는 저분자량을 갖는 화합물, 예를 들면, 약 2,000 달톤 (Da) 미만의 분자량을 갖는 유기 분자를 의미한다. 일부 구체예에서, 작은 분자는 약 1,500 Da 미만의 분자량을 갖는다. 다른 구체예에서, 작은 분자는 약 1,000 Da 미만의 분자량을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 작은 분자는 약 750 Da 미만의 분자량을

갖는다. 또 다른 구체예에서, 작은 분자는 약 500 Da 미만의 분자량을 갖는다.

[0095] 본 명세서에서 사용된 구, "약제학적으로 허용가능한 전구체 약물(pharmaceutically acceptable prodrug)"은 비보(in vivo)에서 모 분자(parent molecule)를 약리학적으로 활성인 종으로 생성하기 위해 제거되는, 추가적인 모이어티를 포함하는, 통상적으로 인 상당히 감소된 약리적 활성을 갖는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구체 약물의 예는 인 비보에서 목적 화합물을 생성하기 위해 절단되는 에스테르이다. 다양한 화합물의 전구체 약물 및 모 화합물을 유도체화하여 전구체 약물을 생성하기 위한 물질 및 방법이 알려져 있고, 본 발명에 맞게 개조될 수 있다.

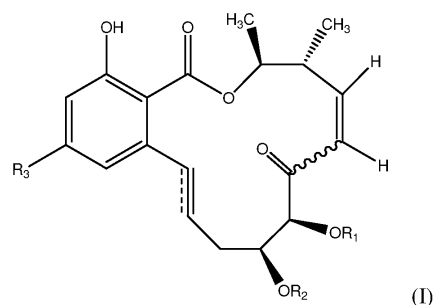
[0096] 본 명세서에서 사용된 용어 "에스테르(ester)"는 R' 또는 R 중 하나는 예를 들면, 알킬기, 할로알킬기 또는 방향족기이고, 나머지 R' 또는 R은 활성 모이어티인 것인 식 R'-COOR을 갖는 작용기를 의미한다. "약제학적으로 허용가능한 에스테르(pharmaceutically acceptable ester)"는 전구체 약물, 예를 들면, 인 비보에서 코어 구조로부터 적어도 부분적인 제거(예를 들면, 가수분해 또는 기타 절단에 의한 제거)를 거치는 에스테르로 작용하는 에스테르를 의미한다.

[0097] 본 명세서에서 사용된 용어 "보호기(protecting group)" (예를 들면, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 합성과 관련하여)는 반응이 다기능성 화합물 중의 또 다른 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 일시적으로 차단된, 특정한 작용성 모이어티(functional moiety), 예를 들면, O, S, 또는 N을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 보호기는 예정된 반응에 대해 안정한 보호된 기질을 제공하기 위해 우수한 수율로 선택적으로 반응하고, 상기 보호기는 용이하게 이용가능한, 바람직하게는 나머지 관능성 기를 공격하지 않는 무독성 시약에 의해 우수한 수율로 선택적으로 제거되어야 하며, 상기 보호기는 (보다 바람직하게는 새로운 입체이성질체 생성 중심(stereogenic center)의 생성 없이) 용이하게 제거가능한 유도체를 생성하고, 상기 보호기는 추가적인 반응 부위를 피하기 위해 최소의 추가적인 관능성을 갖는다.

[0098] 본 명세서에서 사용된 용어 "아민(amine)" 또는 "아미노(amino)"는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 예를 들면, 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴이거나, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 고리 중에 3개 내지 8개의 원자를 갖는 고리형 모이어티를 형성하는 것인 식 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>의 미치환 또는 치환 모이어티를 의미한다.

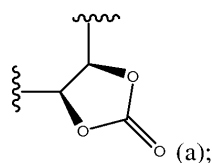
[0099] 식 (I) 및 (II)의 화합물

[0100] 본 발명은 하기 식 (I)을 가지며:



[0101] 식 중에서:  
[0102] R<sub>1</sub>은 H이고,

[0104] R<sub>2</sub>는 H 및 트리플루오로메틸카르보닐로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티(moiety)이거나; 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 코어 구조(core structure)와 함께 하기 식 (a)의 헤테로시클리디일 모이어티를 형성하며:

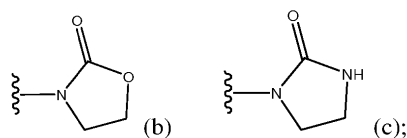


[0105] R<sub>3</sub>은 -OR<sub>a</sub> 및 -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이고;  
[0106]

[0107]  $R_a$ 는 선택적으로 이미다졸릴에 의해 치환된,  $C_{1-4}$  알킬기이며;

[0108]  $R_b$ 는  $C_{1-4}$  알킬기 및  $C_{1-4}$  알콕시기로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티이고, 상기에서  $R_b$ 는 각각  $-OCH_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-NH(C_{1-3}$  알킬),  $n$ 은 2 내지 4인 것인  $-NH(CH_2CH_2O)_nCH_3$ , 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, N-모르폴리닐, 이미다졸릴, 피롤리디닐,  $-OPO_3H_2$  및 히드록실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 작용기에 의해 치환되며, 상기  $-NH(C_{1-3}$  알킬)기는 0개, 1개 또는 2개의 히드록실 모이어티에 의해 치환되고, 상기에서  $R'$  및  $R''$ 은 각각  $-H$  또는  $-CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되고; 및

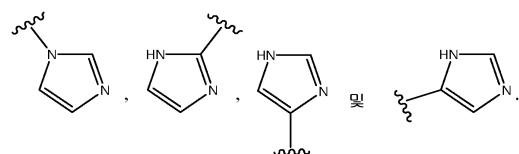
[0109]  $R_c$ 는 H이거나, 또는  $R_b$ 와  $R_c$ 가 그들이 결합된 질소와 함께 하기 식 (b) 및 식 (c)로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로시클릴 모이어티를 형성하는 것인 화합물:



[0110] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함한다.

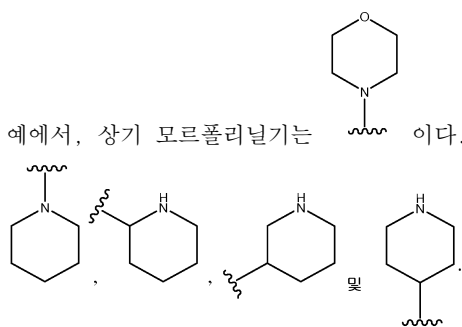
[0112] 일부 구체예에서, 는 이중 결합을 나타낸다. 일부 구체예에서, 는 삼중 결합을 나타낸다. 일부 구체예에서,  $R_2$ 는 H이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은  $R_b$ 는 미치환  $C_{1-4}$  알킬인 것인  $-NR_bR_c$ 이다. 일부 구체예에서,  $R_b$ 는 메틸이다. 일부 구체예에서,  $R_b$ 는 에틸이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은  $-NR_bR_c$ 이고 상기에서  $R_b$ 는 미치환  $C_{1-4}$  알킬이거나, 또는 1개 또는 2개의 2  $-OH$ 기로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다. 일부 구체예에서,  $R_b$ 는 2-히드록시에틸이다. 일부 구체예에서,  $R_b$ 는 2,3-디히드록시프로필이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은  $-OR_a$ 이고, 상기에서  $R_a$ 는 이미다졸릴기로 치환된  $C_{2-3}$  알킬이다.

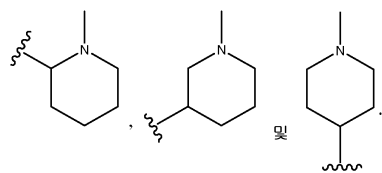
[0113] 대표적인 이미다졸릴기는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:



[0114] 일부 구체예에서, 상기 이미다졸릴기는 이다. 대표

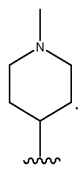
적인 모르폴리닐기는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 일부 구체





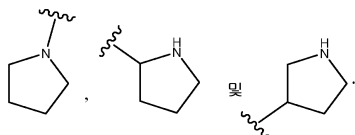
메틸피페리디닐기는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

일부 구체예



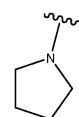
에서, 상기 N-메틸피페리디닐기는

이다. Exemplary pyrrolidinyl groups include, but are not

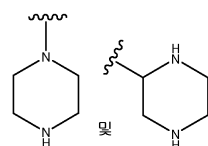


limited to,

일부 구체예에서, the pyrrolidinyl group is

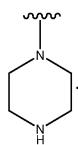


. 대표



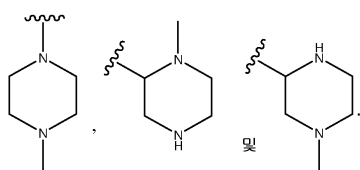
적인 피페라지닐기는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

일부 구체예에서, 상기 피

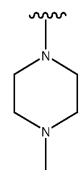


페라지닐기는

이다. 대표적인 N-메틸피페라지닐기는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:



. 일부 구체예에서, 상기 메틸피페라지닐기는

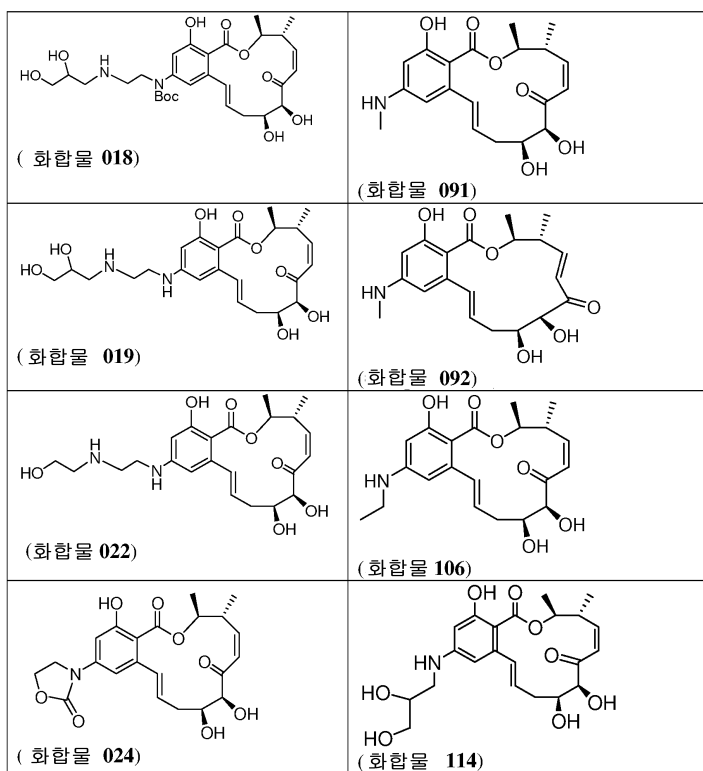
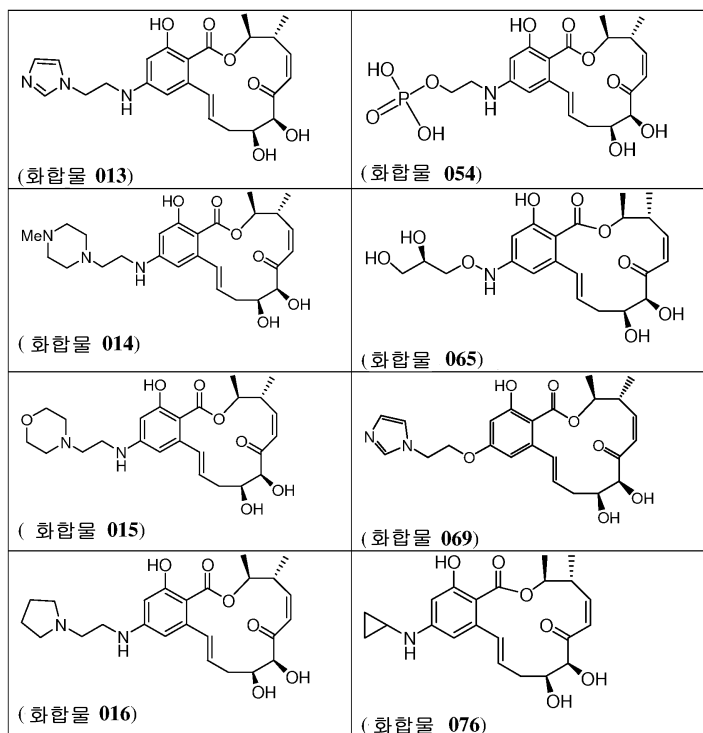


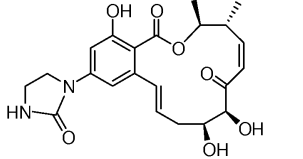
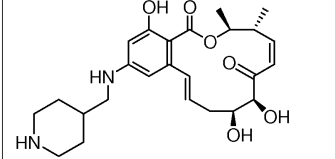
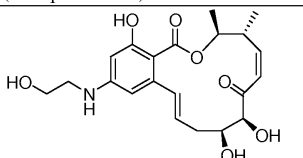
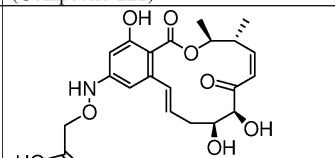
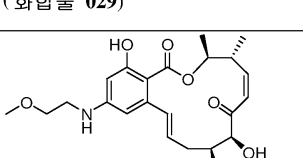
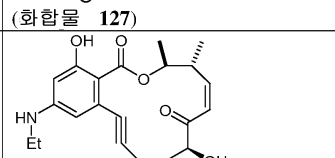
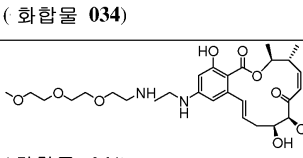
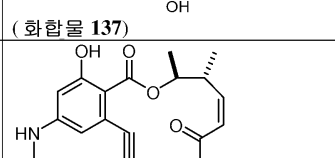
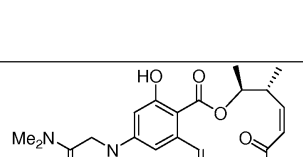
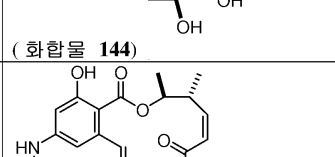
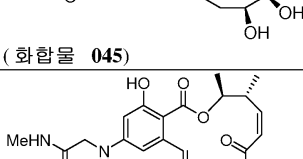
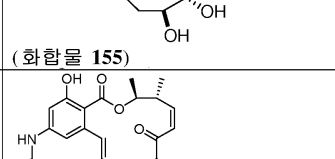
이다.

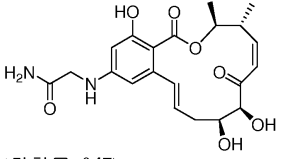
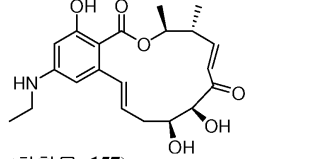
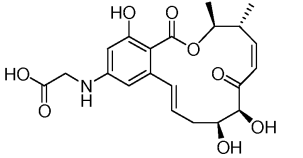
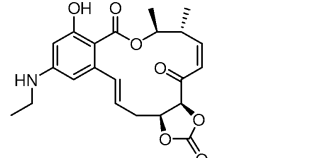
[0115]

다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 하기에 열거된 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함한다:

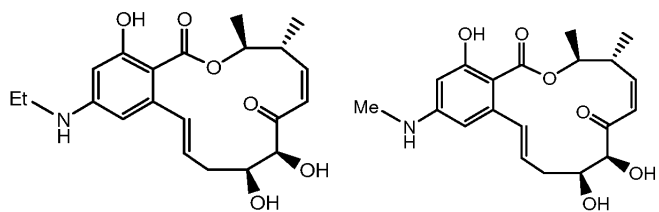




	
(Compound <b>025</b> )	(Compound <b>122</b> )
	
(화합물 <b>029</b> )	(화합물 <b>127</b> )
	
(화합물 <b>034</b> )	(화합물 <b>137</b> )
	
(화합물 <b>041</b> )	(화합물 <b>144</b> )
	
(화합물 <b>045</b> )	(화합물 <b>155</b> )
	
(화합물 <b>046</b> )	(화합물 <b>156</b> )

	
(화합물 <b>047</b> )	(화합물 <b>157</b> )
	
(화합물 <b>048</b> )	(화합물 <b>158</b> )

일부 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이다:



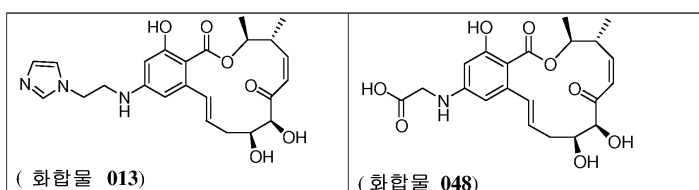
[0121]

[0122]

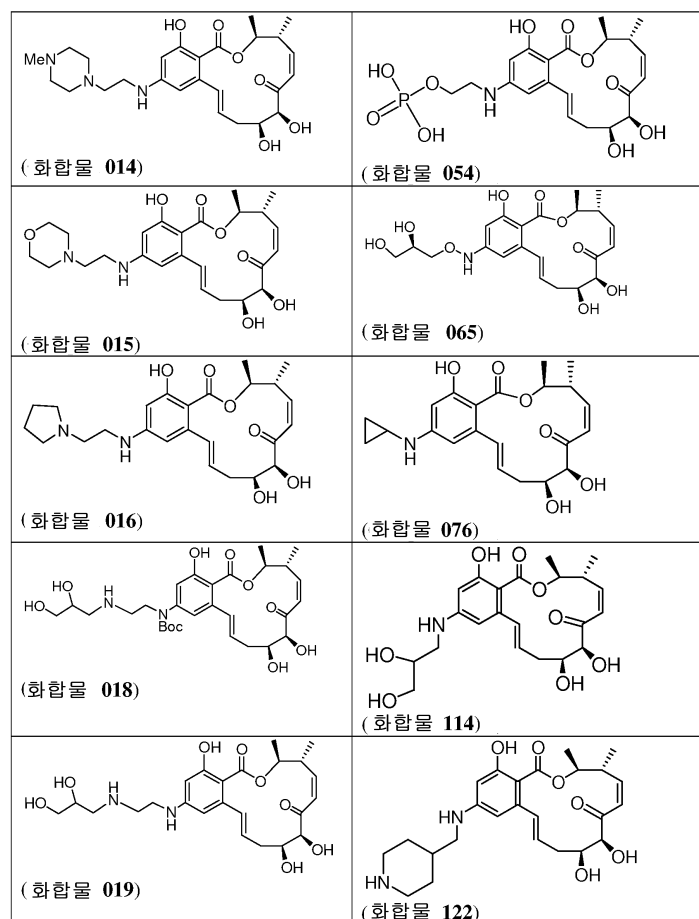
하나 이상의 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 029, 화합물 069, 화합물 091 또는 화합물 106이 아니다. 하나 이상의 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 미국출원공개 제2004/0224936호에 열거된 특정한 화합물이 아니다.

[0123]

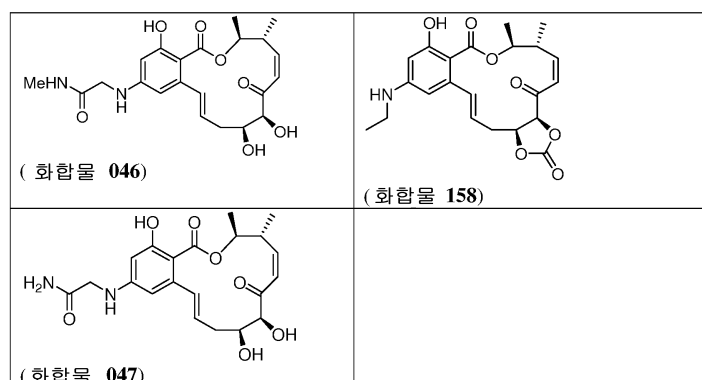
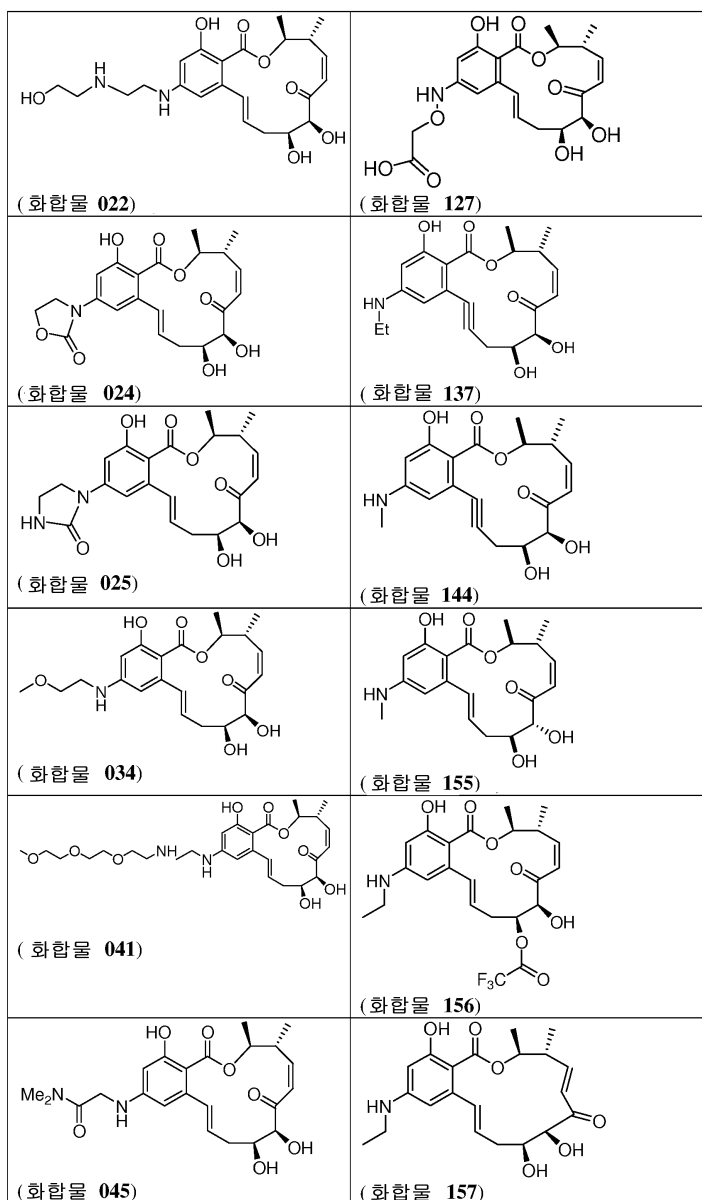
일부 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 신규한 화합물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 식 (I)의 모든 신규한 화합물은 화합물로서 본 발명에 포함된다. 일부 구체예에서, 본 발명은 하기에 열거된 화합물 중 하나 이상에 관한 것이다:



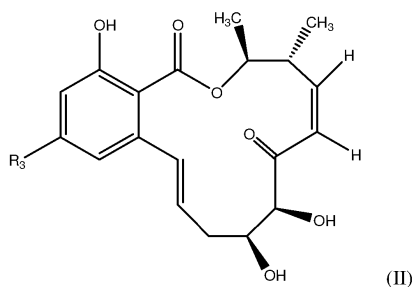
[0124]



[0125]



[0128] 일부 구체예에서, 상기 식 (I)의 화합물은 하기 식 (II)를 가지며:



[0129]

[0130]

[0131]

상기에서,

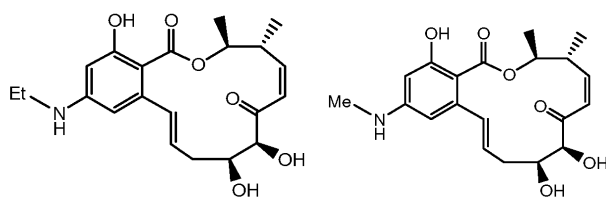
$R_3$ 은  $-NHR_6$ 이고,  $R_6$ 는 0개, 1개, 또는 2개의 히드록실 모이어티로 치환된  $C_1-C_3$  알킬인 것인 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함한다.

[0132]

일부 구체예에서,  $R_3$ 은 미치환  $C_1-3$  알킬-아미노이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 methylamino. 다른 구체예에서,  $R_3$ 은 ethylamino. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 하나의 히드록실 모이어티에 의해 치환된  $C_1-3$  알킬-아미노이다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 두 개의 히드록실 모이어티에 의해 치환된  $C_1-3$  알킬-아미노이다. 히드록실 모이어티는  $C_1-3$  알킬 사슬 중의 탄소 원자들 중 하나에 존재할 수 있다. 또한, 두 개 이상의 히드록실 모이어티는  $C_1-3$  알킬 사슬의 단일 탄소 상에 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 알킬 사슬의 2번 탄소 상에 히드록실 모이어티가 있다. 일부 구체예에서,  $R_3$ 은 히드록시에틸아미노, 예를 들면, 2-히드록시에틸아미노이다. 다른 구체예에서,  $R_3$ 은 디히드록시프로필아미노, 예를 들면, 2,3-디히드록시프로필아미노이다. 일부 구체예에서, 상기  $C_1-3$  알킬은 비고리형  $C_1-3$  알킬 사슬이다.

[0133]

일부 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물이다:



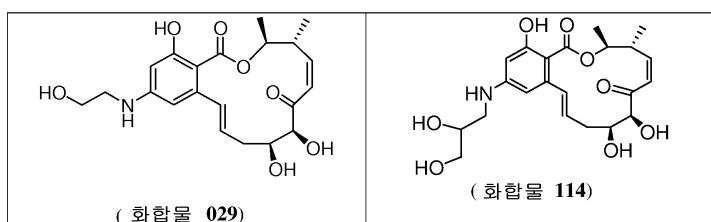
[0134]

[0135]

하나 이상의 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 029, 화합물 069, 화합물 091 또는 화합물 106가 아니다. 하나 이상의 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 미국특허출원 공개 제2004/0224936호에 열거된 특정한 화합물이 아니다.

[0136]

일부 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 신규한 화합물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 식 (I)의 모든 신규한 화합물은 화합물로서 본 발명에 포함된다. 일부 구체예에서, 본 발명은 하기에 열거된 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르 전구체 약물 중 하나 이상에 관한 것이다:



[0137]

[0138]

하나 이상의 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 화합물 029, 화합물 091 또는 화합물 106이 아니다. 하나 이상의 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 미국특허출원 공개 제2004/0224936호에 열거된 특정한 화합물이 아니다.

- [0139] 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서, 다양한 이성질체 형태, 예를 들면, 입체이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 조성물은 개별적인 거울성이성질체, 부분입체이성질체, 또는 기하이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 광학적으로 순수한 (enantiopure) 화합물일 수 있다. 특정한 다른 구체예에서, 입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물이 제공된다.
- [0140] 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 또한 달리 표시되지 않으면, Z 이성질체 또는 E 이성질체로 존재할 수 있는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 본 발명은 또한 다른 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 개별적인 이성질체로서, 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물, 예를 들면, 입체이성질체의 라세미 혼합물로서 화합물을 포함한다.
- [0141] 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 또한 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 결정질 형태, 예를 들면, 다형체(polymorph), 용매화물 또는 수화물 중 하나 또는 이들의 조합으로 존재할 수 있다. 다양한 결정질 형태가 재결정화를 위해 상이한 용매 또는 용매의 상이한 혼합물을 이용하거나, 상이한 온도에서 결정화를 수행하거나, 또는 결정화 동안 매우 신속한 냉각 내지 매우 느린 냉각의 다양한 냉각 방식을 이용하는 것에 의해 확인되고 및/또는 제조될 수 있다. 또한, 상이한 결정 형태가 화합물을 가열 또는 용융시키는 단계 및 뒤이어 점진적인 냉각 또는 신속한 냉각에 의해 수득될 수 있다. 다형체의 존재는 고체 프로브 NMR 분광분석법, IR 분광분석법, 시차주사열량계(differential scanning calorimetry), 분말 X-선 회절도(powder X-ray diffractogram) 및/또는 기타 기법에 의해 결정될 수 있다.
- [0142] 합성 방법
- [0143] 본 발명을 실행하기 위해 유용한 화합물을 제조하기 위한 지침(guidance)은 예를 들면, WO 05/023792의 페이지 32 내지 38 및 WO 03/076424의 페이지 28 내지 36, 및 상기 문헌 중에 제시된 실시예에서 찾을 수 있다. 상기 출원들의 내용은 이 참조에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함된다. 마크로라이드에 관해 본 명세서에 포함된 정보 및 추가적인 지식과 조합된 이 참조문헌들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 합성 전략, 보호기, 및 그 합성을 위해 유용한 기타 물질 및 방법에 관한 지침을 제공한다. 예를 들면, 전술된 참조문헌은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 관련된 중간체와 유사한 화합물의 제조에 관한 배경 지식, 및 그와 같은 화합물의 제제, 용도, 및 투여에 관한 정보를 제공한다. 다양한 대표적 화합물 및 그의 중간체에 대한 구체적인 지침 및 실시예도 본 명세서에 제공된다. 따라서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 그들의 제조가 본 명세서의 실시예에 의해 더 이해될 수 있으며, 상기 실시예는 이 화합물들이 제조되거나 또는 이용되는 방법의 일부를 예시한다. 그러나, 이 실시예들은 본 발명을 한정하지 않는 것으로 이해될 것이다. 현재 알려지거나 또는 이후에 개발되는 본 발명의 변형은 본 명세서에서 설명되고 이후에 청구된 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다.
- [0144] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물 또는 이들을 포함하는 조성물을 제조 또는 준비하는 이용가능한 기법들이 이용될 수 있다. 예를 들면, 하기에서 상세하게 검토되는 것들과 같은 다양한 용액상 합성 방법이 이용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명의 화합물은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 다양한 조합 기법(combinational technique), 평행 합성(parallel synthesis) 및/또는 고체상 합성 방법을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0145] 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 합성에서 유용한 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업체로부터 통상적으로 이용가능하거나 또는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 출발 물질, 중간체, 및 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함한 통상적인 기법을 이용하여 분리되고 정제될 수 있다. 그들은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한, 통상적인 방법을 이용하여 규명(characterize)될 수 있다.
- [0146] 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 대표적 합성이 예시(exemplification)에서 제공된다. 본 명세서에 기재된 방법이 본 명세서에 개시된 화합물 및 그의 균등물에 적용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 또한, 시약 및 출발 물질은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 전술된 참조 문헌에 기재된 체계(scheme)는 일부 대표적 화합물을 기술하나, 대안적인 출발 물질의 이용이 식 (I) 또는 (II)의 다른 유사체를 생성할 것으로 이해될 것이다.

- [0147] 구체적으로 언급되지 않으면, 반응 혼합물은 실온 또는 그 미만으로 냉각되고, 그 후, 필요한 경우, 물 또는 염화나트륨 포화 수용액에 의해 퀀칭(quench)되었다. 원하는 생성물은 물과 적합한 물-비혼화성(물-immiscible) 용매(예를 들면, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 디에틸 에테르) 간에 분배시키는 것에 의해 추출되었다. 원하는 생성물 함유 추출액을 적절하게 물로 세척하고 뒤이어 포화 염수 용액(saturated solution of brine)으로 세척하였다. 생성물 함유 추출물은 잔류 산화제를 포함하는 것으로 간주되는 경우, 추출액을 전술된 세척 단계 전에, 중탄산나트륨 포화 수용액 중의 아황산나트륨 10% 용액으로 세척하였다. 생성물 함유 추출액이 잔류 산을 포함하는 것으로 간주되는 경우, 추출액을 전술된 세척 단계 전에, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였다(원하는 생성물 자체가 산성을 갖는 경우는 제외). 생성물 함유 추출액이 잔류 염기를 포함하는 것으로 간주되는 경우, 추출액을 전술된 세척 단계 전에, 10% 시트르산 수용액으로 세척하였다(원하는 생성물 자체가 염기성을 갖는 경우는 제외). 세척 후, 원하는 생성물 함유 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그 후, 여과시켰다. 그 후, 조 생성물(crude product)을 적절한 온도(일반적으로 45℃ 미만)에서, 감압 하에 회전 증발에 의한 용매(들)의 제거에 의해 분리하였다.
- [0148] 트리페닐포스핀 옥시드가 반응의 주요한 부산물인 경우, 반응 혼합물을 직접 대량의 잘-교반된 헥산에 첨가하였다. 결과물인 트리페닐포스핀 옥시드의 침전물을 여과에 의해 제거하고 여과액을 통상적인 방식으로 처리하였다.
- [0149] 구체적으로 언급되지 않으면, 크로마토그래피 정제를 이용하였다. 크로마토그래피 정제는 용리액으로서 단일 용매 또는 혼합 용매를 이용한, 실리카 상에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)를 의미한다. 적절하게 정제된 원하는 생성물 함유 용리물을 통합하고 적절한 온도(일반적으로 45℃ 미만)에서, 감압 하에 일정한 매스로 농축시켰다. 고체인 경우, 고체 형태인 최종 생성물에 대해 생물학적 테스트를 수행하였다. 동결건조가 바람직하거나 또는 필요한 경우, 최종 화합물은 일반적으로 50% 수성 아세트니트릴 또는 다른 적합한 용매 또는 용매의 혼합물에 용해시키고, 여과시키고, 바이알로 옮기고, 생물학적 테스트를 수행하기 전에 고진공 하에 동결건조시켰다.
- [0150] 약제학적 조성물
- [0151] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 중 하나(또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르), 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 특정한 구체예에서, 이 조성물들은 선택적으로 하나 이상의 추가적인 치료제를 더 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 조합되어 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 합동(conjoint) 투여 또는 본 발명의 화합물과의 약제학적 조성물 중의 내포를 위한 추가적인 치료제는 본 명세서에서 보다 상세하게 검토되는 바와 같이, 암의 치료를 위해 허용된 항암제일 수 있거나, 또는 궁극적으로 암 치료를 위한 허가를 얻기 위해 식품의약청(FDA)에서 허가 절차 중에 있는 다수의 작용제 중 하나일 수 있다. 본 발명의 일부 화합물은 치료를 위해 유리된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 적합한 경우, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르로 존재할 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0152] 본 명세서에서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 과민 반응 등 없이 인간 및 하류 동물의 조직과의 접촉을 위해 적합하고, 합리적인 이익/위험도(benefit/risk) 비를 갖는 염을 의미한다. 아민, 카르복시산, 및 다른 종류의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들면, 참조에 의해 본 명세서에 포함된, S. M. Berge, 등은 J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)에서 약제학적으로 허용가능한 염을 상세하게 설명한다. 상기 염은 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 인 시투로 제조될 수 있거나, 또는 전반적으로 하기에 기재된 바와 같이, 별개로 유리 염기 또는 유리 산 관능기(funciton)를 적합한 시약과 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 유리 염기 관능기는 적합한 산과 반응될 수 있다. 또한, 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 산성 모이더티를 갖는 경우, 그의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨염 또는 칼륨염, 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 칼슘염 또는 마그네슘염과 같은 금속염을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산 부가염의 예는 염화수소산, 염화브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산에 의해 형성되거나, 이온 교환과 같은, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 사용된 다른 방법을 이용하는 것에 의해 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티



레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오디드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트(oleate), 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(pamoate), 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트(picrate), 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트(valerate salt), 등을 포함한다. 대표적인 알칼리염 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼슘, 칼슘, 마그네슘, 등을 포함한다. 추가적인 약제학적으로 허용가능한 염은 적합한 경우, 할로겐화물, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트, 및 아릴 술포네이트와 같은 상대이온을 이용하여 형성된 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0153] 추가적으로, 본 명세서에서 사용된 용어, "약제학적으로 허용가능한 에스테르(pharmaceutically acceptable ester)"는 인 비보에서 가수분해되고 인체 내에서 모 화합물 또는 그의 염을 남기기 위해 용이하게 분해되는 에스테르를 의미한다. 적합한 에스테르기는 예를 들면, 각각의 알킬, 또는 알케닐 모이어티는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는 것인, 약제학적으로 허용가능한 지방족 카르복시산, 특히, 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸디오산(alkanedioic acid)으로부터 유래된 에스테르를 포함한다. 특정한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트를 포함한다.

[0154] 전술된 바와 같이, 식 (I) 또는 (II)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 추가적으로, 원하는 투여 제형에 적합한 본 명세서에서 사용된 모든 용매, 희석제, 또는 기타 액체 비히클, 분산제 또는 현탁 보조제(suspension aid), 계면활성제, 등장제(isotonic agent), 증점제 또는 유화제(emulsifying agent), 보존제, 고체 결합제, 윤활제, 등을 포함할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)은 약제학적 조성물을 제제화하기 위해 이용되는 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기법을 개시한다. 통상적인 담체 매질이 원치 않는 생물학적 효과를 생성하거나 약제학적 조성물의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같이, 식 (I) 또는 (II)의 화합물과 조합될 수 없는 경우를 제외하고는, 그의 이용이 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다. 약제학적으로 허용가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그의 유도체; 분말화된 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약용 왁스(suppository wax)와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유; 홍화유, 참깨유; 올리브 오일; 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 아가; 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열원 불포함수(pyrogenfree 물); 등장성 염수; 링거액(Ringer's solution); 에틸 알코올, 및 인산염 완충액, 및 소듐 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 무독성 조화가 가능한 윤활제, 및 착색제, 방출제(releasing agent), 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제(flavoring and perfuming agent)를 포함하나, 이에 한정되지 않고, 보존제 및 항산화제도 제조자의 판단에 따라 본 발명의 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0155] 식 (I) 또는 (II)의 화합물을 포함하는 조성물이 원하는 농도를 갖도록 제제화될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 치료적 유효량 이상을 포함하도록 제제화된다. 일부 구체예에서, 조성물은 하나 이상의 원치 않는 부작용을 유발하지 않는 양을 포함하도록 제제화된다. 특정한 구체예에서, 조성물은 화합물이 약 1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL; 약 1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL; 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL; 약 2 mg/mL 내지 약 9 mg/mL; 약 3 mg/mL 내지 약 8 mg/mL; 약 4 mg/mL 내지 약 7 mg/mL; 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 농도로 존재하도록 제제화된다. 특정한 구체예에서, 조성물은 화합물이 약 5 mg/mL의 농도로 존재하도록 제제화된다.

[0156] 치료 방법

[0157] 앞서 검토된 바와 같이, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 독특한 키나아제 억제 프로파일을 보인다. 일부 구체예에서, 이 독특한 키나아제 억제 프로파일에 적어도 부분적으로 근거하여, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 본 명세서에서 보다 상세하게 검토되는 바와 같이, 다양한 암의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다. 대표적인 암은 고형종양, 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종과 같은 골수종, 신경암(예를 들면, 신경아교종, 신경모세포종, 또는 망막모세포종), 백혈병(예를 들면, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및/또는 급성 림프모세포성 백혈병



(ALL)), 흑색종, 췌장암, 대장암, 갑상선암 및/또는 유방암을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은 개체에서 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 본 발명은 개체에서 SrcTK/MEK 연관 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 TrkB/MEK 연관 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0158] 본 발명의 방법은 일반적으로 상기 암을 치료하기 위해, 선택된 멀티키나아제 억제제의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 선택된 멀티키나아제 억제제는 상기 암을 표적화하거나 또는 상기 암과 연관된, 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일을 갖도록 선택된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, SrcTK/MEK 연관 암을 치료하는 방법은 대상 개체에게 SrcTK/MEK 억제제 또는 식 (I) 또는 (II)의 또 다른 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, TrkB/MEK 연관 암을 치료하는 방법은 대상 개체에게 TrkB/MEK 억제제 또는 식 (I) 또는 (II)의 또 다른 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0159] 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일을 갖는다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 Src 티로신 키나아제 패밀리, MEK1, MEKK1, TrkB, BCR-ABL, FLT-3 및 KDR 키나아제를 포함하는 다수의 단백질 키나아제에 대한 억제 활성을 갖는다. 그와 같은 화합물은 예를 들면, 화합물 106 및 091이고, 그의 합성 및 특정한 생물학적 특성이 본 명세서의 실시예 및 도면에 특정된다. 이 독특한 키나아제 억제 프로파일은 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 선택적 MEK1 억제제보다 더 광범위한 치료적 스펙트럼을 가질 수 있다는 것을 시사한다.

[0160] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 MEK1의 억제제; Src 패밀리의 일원(예를 들면, Src, Lyn, Fyn, Lck, Yes)의 억제제; MEKK1 억제를 통한 NF- $\kappa$ B 경로의 억제제; TrkB의 억제제; Bcr-Abl의 억제제; FLT-3의 억제제; 및/또는 KDR의 억제제로서 활성을 보이는 화합물을 포함한다.

[0161] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 MEK1의 억제제로서 활성을 보이는 화합물을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 50% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 51% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 52% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% 또는 심지어 60% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 85% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 86% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 MEK1의 활성을 약 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 또는 심지어 95% 이상 억제한다.

[0162] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 MEK1을 억제한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 10  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 특정한 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 7.5  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 5  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 2.5  $\mu$ M 미만, 1  $\mu$ M 미만, 0.75  $\mu$ M 미만, 0.5  $\mu$ M 미만, 0.25  $\mu$ M 미만, 0.1  $\mu$ M 미만, 75 nM 미만 또는 50 nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 열거된 값들 사이의 모든 범위와 값들이 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0163] RAS-MAPK 신호전달 경로도 광범위한 인간 종양으로부터 유래된 세포의 성장 및 생존의 조절에서의 중심적인 역할에 근거하여, 항암 요법을 위한 중요한 경로로 판단된다(도 1). MEK1은 종종 암에서 돌연변이되고 비정상적인 활성을 갖는, RAS 및 RAF 단백질의 하류에 존재한다. 따라서, B-RAF 돌연변이에 근거한 상승된 MEK 신호전달을 갖는 종양은 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하기 위한 매력적인 표적이다.

[0164] Ras/Raf/MEK/ERK 신호 변환 경로(signal transduction pathway)는 다양한 종류의 세포에서 세포 증식을 조절하는 것으로 사료된다. 이 경로에서의 돌연변이가 종종 형질전환된 세포주에서 관찰되고 빈번하게 인간 암과 연관된다. 예를 들면, Davies 등(Nature 417, 949-954, 2002)은 악성 흑색종의 67% 및 대장암의 12%에서 B-RAF(Raf의 이소형) 체세포 미스센스 돌연변이(somatic missense mutation)를 확인했다. 모든 돌연변이는 V600E(V599E)와 같은 단일 치환을 가지며 키나아제 도메인 내에 존재했고, 단일 치환이 이 돌연변이들의 90%를 차지했다. 돌연변이된 B-RAF 단백질은 상승된 키나아제 활성을 가져서, MEK의 구성적 활성화(constitutive activation)를 초래하고, ERK 인산화를 유발하며, 하류 경로를 활성화시킨다. 흑색종을 포함한 B-RAF 돌연변이 암은 MEK 억제제의 유력한 치료적 표적으로 사료된다. 흑색종 및 대장암에서의 B-RAF 돌연변이의 빈도 및 상기 질환들의 진행된 단계에 대한 효과적인 치료법의 상대적 부족은 B-RAF 활성의 억제가 이 종류의 암에서 중요한

새로운 전략일 수 있다는 것을 시사한다. 또한, 특정한 구체예에서, B-RAF 돌연변이는 "환자 보강 전략(patient enrichment strategy)"(즉, 본 발명의 조성물 및 방법으로부터 혜택을 입을 수 있는 B-RAF 돌연변이 보유 환자들을 표적으로 하기 위해)을 위한 분자적 마커로 이용될 수 있다.

[0165]

본 발명자들은 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 B-RAF 돌연변이 암세포 성장의 강력한 억제제이고, 따라서, B-RAF 돌연변이 암을 선택적으로 표적화할 수 있다는 것을 발견했다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "B-RAF 돌연변이 암(B-RAF mutated cancer)"은 B-RAF의 특정한 점 돌연변이와 연관된 암을 의미한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 B-RAF 돌연변이 암의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 B-RAF 돌연변이 암에 대한 항증식 활성을 보이고; 인 비트로에서 유지된 적절한 세포주에 대해, 또는 과학적으로 허용가능한 모델을 이용한 동물 연구에서 항증식 활성을 보이며; 및/또는 유리한 치료 프로파일(예를 들면, 안전성, 효능, 및 안정성)을 보이는 화합물을 포함한다.

[0166]

특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 B-RAF 돌연변이를 갖는 암을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 상승된 MEK 신호전달을 갖는 종양을 치료 및/또는 예방하기 위해 유용하다. 다수의 단백질이 상승된 MEK 신호전달을 위한 표적으로 주목을 받았다(Nature Reviews Cancer: 4:937-947, 2004의 표 1로부터 변형된, 하기의 표 1 참조). 이 단백질들의 돌연변이가 MEK-ERK 경로의 활성화를 가져올 수 있다. 구체적으로, 난소암, 갑상선암, 대장암 및 흑색종은 B-RAF 돌연변이의 높은 빈도를 보인다.

표 1

종양 종류	환자 종양의 경로 돌연변이
결장암	KRAS (45%), B-RAF (12%)
췌장암	KRAS (90%)
난소암	B-RAF (30%)
흑색종	NRAS(15%), B-RAF (67%)
비-소세포 폐암	KRAS (35%)
유두 갑상선암 (Papillary thyroid)	HRAS, KRAS 및 NRAS (60%); B-RAF (30-70%)
ALL, AML	NRAS (30%)

[0167]

따라서, 특정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 B-RAF 돌연변이를 갖는 종양을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 상승된 MEK 신호전달을 갖는 종양을 갖는 종양을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 흑색종, 대장암, 난소암 및/또는 갑상선암의 치료 또는 예방을 위해 유용하다. 따라서, 특정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 B-RAF 돌연변이 암을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 B-RAF 돌연변이(예를 들면, V600E 돌연변이)를 갖는 암의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다. 특정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 V600E 돌연변이를 갖는 B-RAF 돌연변이 암을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0169]

일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 Src 티로신 키나아제 패밀리의 다수의 일원들의 억제제로서 활성을 보이는 화합물을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 40% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 45% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 또는 심지어 55% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 85% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 90% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개 이상의 일원의 활성을 약 91%, 92%, 93%, 94%, 또는 심지어 95% 이상 억제한다. Src 티로신 키나아제 패밀리의 대표적인 일원들은 cSrc, Fyn, Lyn, Lck 및 Yes를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

- [0170] 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 4개 이상의 일원의 활성을 약 40% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 4개 이상의 일원의 활성을 약 45% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 4개 이상의 일원의 활성을 약 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 또는 심지어 55% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 4개 이상의 일원의 활성을 약 90% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 4개 이상의 일원의 활성을 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 또는 심지어 97% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제, 예를 들면, SrcTK/MEK 억제제에 의해 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 4개의 일원은 cSrc, Fyn, Lyn 및 Lck이다.
- [0171] 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개 이상의 일원의 활성을 약 55% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개 이상의 일원의 활성을 약 60% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개 이상의 일원의 활성을 약 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68% 또는 심지어 69% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개 이상의 일원의 활성을 약 93% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개 이상의 일원의 활성을 약 94%, 95%, 96%, 97% 또는 심지어 98% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제, 예를 들면, SrcTK/MEK 억제제에 의해 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개의 일원은 cSrc, Fyn, Lyn 및 Lck로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 억제제에 의해 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개의 일원은 Fyn, Lyn 및 Lck이다. 예를 들면, 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제에 의해 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 3개의 일원은 cSrc, Fyn 및 Lck이다.
- [0172] 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 2개 이상의 일원의 활성을 약 65% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 2개 이상의 일원의 활성을 약 70% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 2개 이상의 일원의 활성을 약 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78% 또는 심지어 79% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 2개 이상의 일원의 활성을 약 95% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 2개 이상의 일원의 활성을 약 96%, 97%, 98% 또는 심지어 99% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 억제제, 예를 들면, SrcTK/MEK 억제제에 의해 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 2개의 일원은 Fyn 및 Lck이다.
- [0173] 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성을 약 70% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성을 약 75% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성을 약 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84% 또는 심지어 85% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성을 약 97% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나 이상의 일원의 활성을 약 98%, 99% 이상 또는 심지어 100% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및/또는 억제제, 예를 들면, SrcTK/MEK 억제제에 의해 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 하나의 일원은 Fyn 및 Lck로부터 선택된다.
- [0174] 당업자는 앞서 표시된 Src 티로신 키나아제 프로파일 중 하나 또는 모두가 하나의 단일 화합물에 대해 정확할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 즉, 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 본 발명의 단일 억제제가 Src 티로신 키나아제 패밀리의 5개의 일원을 약 45% 이상 억제하고, 4개의 일원을 약 50% 이상 억제하고, 3개의 일원을 약 60% 이상 억제하고, 2개의 일원을 약 70% 이상 억제하고, 및 1개의 일원을 약 75% 이상 억제할 수 있다. 전술된 시나리오에서, 75% 이상 억제되는 Src 티로신 키나아제 패밀리의 일원은 또한 45% 이상 억제되는 5개의 일원들 중 하나일 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 대표적인 케이스에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 약 0.1  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 하기의 프로파일을 가질 수 있다: cSrc의 50% 억제, Fyn의 31% 억제, Lyn의 42% 억제, Lck의 73% 억제 및 Yes의 56% 억제.
- [0175] 특정한 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, Src 티로신 키나아제 패밀리의 일원들이 또한 전이 과정의 억제에서 유용할 수 있는 것으로 사료된다. 예를 들면, Src는 세포 이동 및 침윤(invasion)을 통한 전이의 확립과

연관되었다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 개체에서 전이 과정을 억제하는 방법을 포함한다.

[0176] 최근에, Src 티로신 키나아제 패밀리의 일원인 Lyn이 이마티니브 메실레이트 내성의 메카니즘에서 중요한 역할을 수행한다는 것이 확인되었다. 특정한 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 또한 Src 티로신 키나아제 패밀리의 일부 일원들이 만성 골수성 백혈병 및/또는 대장암과 연관되는 것으로 사료된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 만성 골수성 백혈병 및/또는 대장암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, Src 티로신 키나아제 패밀리의 일부 일원들이 예를 들면, 만성 골수성 백혈병에서, 이마티니브 메실레이트 내성과 연관되었다. 따라서, 본 발명은 이마티니브 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 에스테르, 예를 들면, 이마티니브 메실레이트에 대해 내성을 갖는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 이마티니브 메실레이트 내성 만성 골수성 백혈병에 관한 것이다.

[0177] 본 명세서에서 사용된, 용어 "내성(resistance)"은 개체가 시간의 경과에 따라 치료제에 대해 보다 약하게 반응하게 되는 경우를 의미한다. 따라서, 일부 구체예에서, 치료제에 대한 내성은 해당 작용제의 투여 부재 시 대비 개체의 해당 작용제에 대한 완전한 무-반응성(non-responsiveness)(예를 들면, 종양의 성장 속도가 억제되지 않는 경우)을 의미한다. 일부 구체예에서, 치료제에 대한 내성은 해당 작용제의 투여 부재 시 대비 개체의 해당 작용제에 대한 부분적 무-반응성(예를 들면, 종양의 성장 속도가 매우 낮은 정도로만 억제되는 경우)을 의미한다. 치료제에 대해 내성인 특성은 매우 가변적이고, 상이한 종양은 상이한 조건에서 주어진 치료제에 대해 상이한 수준의 "내성"을 보인다. 다른 구체예에서, 치료제에 대한 내성은 치료제의 이전 투여 대비, 개체의 해당 치료제에 대한 완전한 또는 부분적인 무-반응성을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 치료제에 대한 내성은 해당 치료제를 투여받고, 추가적인 치료를 필요로 하는 개체를 의미한다.

[0178] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 TrkB의 억제제로서의 활성을 보이는 화합물을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 65% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 70% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 75% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 76%, 78%, 80%, 82%, 84%, 86% 또는 심지어 88% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 85% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 90% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 TrkB의 활성을 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 또는 심지어 98% 이상 억제한다.

[0179] 특정한 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 신경 유래 성장 인자(nerve derived growth factor, NGF) 수용체인 TrkB가 신경아교종, 망막모세포종 및 신경모세포종과 같은 신경 암의 증식 및 생존에서 중요한 역할을 수행할 수 있는 것으로 사료된다. 또한, TrkB 활성이 체장암과 연관될 수 있는 것으로 사료된다. 예를 들면, TrkB를 통한 신호 변환(signal transduction)이 체장암 환자에서 심한 통증을 유발할 수 있는 것으로 사료된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 신경아교종, 망막모세포종 및 신경모세포종을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 체장암을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0180] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 활성 대사산물(metabolite)은 혈뇌장벽(blood brain barrier, BBB)를 통한 높은 통과율(penetration)을 보인다. BBB를 통과하는 양과 관련하여 사용되는 경우, 용어 "식 (I) 또는 (II)의 화합물(a compound of formula (I) or (II))"은 그들의 활성 대사산물을 포함하도록 의도된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 중추신경계 종양의 치료를 필요로 하는 개체에서 중추신경계 종양을 치료하는 방법을 포함한다. 상기 방법은 일반적으로 본 명세서에 기재된 (식 (I) 또는 (II)의 화합물을 포함한)조성물의 투여를 포함하여, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 적어도 일부가 적합한 동물에서 입증된 바와 같이, 혈뇌 장벽을 통과한다. 일부 구체예에서, 적합한 동물에서 입증된 바와 같이, 혈장 중의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양 대비 뇌 중의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양의 비에 근거하여, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 약 20% 이상이 혈뇌 장벽을 통과한다. 일부 구체예에서, 적합한 동물에서 입증된 바와 같이, 혈장 중의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양 대비 뇌 중의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 양의 비에 근거하여, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 약 40% 이상이 혈뇌 장벽을 통과한다. 다른 구체예에서, 적합한 동물에서 입증된 바와 같이, 식(I) 또는 (II)의 화합물의 약 50% 이상이 혈뇌 장벽을 통과한다. 또 다른 구체예에서, 적합한 동물에서 입증된 바와 같이, 식(I) 또는 (II)의 화합물의 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상 또는 심지어 100%가 혈뇌 장벽을 통과한다. 따라서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 개체(예를 들면, 인간)의 혈뇌장벽을 통과하는지 여부가 적합한 동물(예를 들면, 마우스와 같은 설치류)에서 결정될 수 있다. 백분율(percentage)은



뇌 내비 혈장에서 주어진 시간 동안 농도-시간 곡선 하 면적( $AUC_{0-t}$ )에 근거하여 계산된다는 것이 주목된다. 따라서, 상기 백분율은 농도의 비를 나타낸다. 즉, 화합물에 대한 ( $AUC_{0-24h}$ )가 뇌에서 20ng/mL이고, 혈장에서 80ng/mL인 경우, 혈뇌장벽을 통과한 화합물의 백분율은 20% (뇌 중의 20ng/mL를 (20ng/mL + 80ng/mL)의 총 농도로 나눈 값)이다. 일부 구체예에서, 백분율은 t=0 (투여 시기)부터 최종 정량가능한 농도점까지의 시간에 대한 농도-시간 곡선하 면적, 즉, ( $AUC_{0-last}$ )에 근거하여 계산된다. 대표적인 중추신경계 종양은 뇌종양, 신경아교종, 및 신경모세포종을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0181] 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 Bcr-Abl 및/또는 FLT-3을 억제한다. Bcr-Abl 및 FLT-3은 백혈병 치료를 위한 공인된 표적이다. 따라서, 특정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 백혈병을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Bcr-Abl의 활성을 약 40% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Bcr-Abl의 활성을 약 45% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 Bcr-Abl의 활성을 약 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 52% 또는 심지어 54% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 Bcr-Abl의 활성을 약 75% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 Bcr-Abl의 활성을 약 80% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 Bcr-Abl의 활성을 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 88%, 또는 심지어 90% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 FLT-3의 활성을 약 45% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 FLT-3의 활성을 약 50% 이상 억제한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 0.1  $\mu$ M의 농도에서 FLT-3의 활성을 약 52%, 54%, 56%, 58%, 60%, 65% 또는 심지어 70% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 FLT-3의 활성을 약 85% 이상 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 FLT-3의 활성을 약 90% 이상 억제한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 억제제는 약 1.0  $\mu$ M의 농도에서 FLT-3의 활성을 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 또는 심지어 96% 이상 억제한다.

[0182] 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 조성물은 개체에서 FLT3 돌연변이 암의 치료를 위해 유용하다. 본 명세서에서 사용된, FLT3 돌연변이 암은 코딩된 단백질의 키나아제 기능을 활성화시키는 FLT3의 활성화 돌연변이와 연관된 암이다.

[0183] FMS-유사 티로신 키나아제 3 유전자(FMS-like tyrosine kinase 3 gene, FLT3 또는 FLT-3)는 수용체 티로신 키나아제의 타입 III 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 일원을 코딩한다. FLT3은 다수의 혈액암에서 발현되고, 그의 신호전달 캐스케이드(signaling cascade)가 복수의 종양형성 경로에 관련되었다. 예를 들면, FLT3 돌연변이는 STAT5 및 Ras/MAPK 경로의 활성화를 초래할 수 있다. (Parcells et al, Stem Cells, 24(5); 1174 -1184 (2006))

[0184] FLT3의 활성화 돌연변이가 백혈병 환자에서 보고되었다. 예를 들면, 성인 CN-AML(cytogenetically normal acute myeloid leukemia)과 연관된 FLT3 돌연변이의 2개의 가장 빈번한 유형은: (1) 막근접 도메인(juxtamembrane domain)의 내부 탠덤 중복(internal tandem duplication, ITD)(CN-AML 환자의 약 30%에 존재함); 및 (2) 제2 티로신 키나아제 도메인(TKD)의 돌연변이(CN-AML 환자의 약 7%에 존재함)이다. 흔한 TKD 돌연변이는 TKD의 활성화 루프(A-루프) 내의 아미노산 잔기 D835 및/또는 I836에 영향을 미치는 뉴클레오티드 치환, 결실 또는 삽입을 포함한다. D835Y 치환은 보고된 TKD 돌연변이의 약 50%를 차지한다. Y842C, K663Q, 및 V592A 돌연변이도 관찰되었다. 이 ITD 또는 TKD 돌연변이를 갖는 FLT3 단백질은 리간드-비의존적(ligand-independent) FLT3 이량체화 및 자가 인산화(autophosphorylation)를 통한 구성적 활성화를 보인다(Whitman et al, Blood, 111(3):1552-1559 (2008); 또한, Parcells et al, Stem Cells, 24(5); 1174 -1184 (2006) 참조). FLT3의 활성화 돌연변이가 열등한 예후(inferior prognosis)와 연관되었다. (Stone, Blood, 104(1): 915-916 (2004))

[0185] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 FLT3 돌연변이 암세포 성장을 억제할 수 있다. 특정한 구체예에서, 상기 화합물은 FLT3 돌연변이 암에 대한 항증식 활성; 인 비트로에서 유지된 적절한 세포주에 대한 항증식 효과 또는 동물 모델(예를 들면, FLT3의 활성화 돌연변이를 포함함)에서 항증식 효과; 및/또는 유리한 치료 프로파일(예를 들면, 안전성, 효능, 및 안정성)을 보일 수 있다.

[0186] 따라서, 본 발명은 개체에게 치료적 유효량의 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, FLT3 돌연변이 암의 치료를 필요로 하는 개체에서 FLT3 돌연변이 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기

방법의 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 FLT3 돌연변이를 갖는 암의 치료를 위해 이용된다. 상기 방법의 일부 구체예에서, FLT3 돌연변이 암은 막근집 도메인에 ITD(internal tandem duplication)를 갖는다. 상기 방법의 일부 구체예에서, FLT3 돌연변이 암은 제2 티로신 키나아제 도메인, 예를 들면, 활성화 루프에 돌연변이를 갖는다. 상기 방법의 일부 구체예에서, FLT3 돌연변이 암은 잔기 D835의 돌연변이 및/또는 잔기 1836의 돌연변이, 예를 들면, D835Y 돌연변이를 갖는다. 상기 방법의 일부 구체예에서, FLT3 돌연변이 암은 Y842C, K663Q 또는 V592A 돌연변이를 갖는다. 또한, 특정한 구체예에서, FLT3 돌연변이는 치료대상 환자를 확인하기 위해 "환자 보장 전략"을 위한 분자적 마커로 이용될 수 있다.

[0187] 전술된 바와 같이, FLT3의 활성화 돌연변이가 백혈병 환자에서 보고되었고, 본 발명은 개체에게 치료적 유효량의 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법의 일 구체예에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)이다.

[0188] 특정한 이론에 의해 한정되기를 원치 않으면서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 독특한 멀티키나아제 억제 프로파일은 그와 같은 화합물이 혈액암 및 고형 종양의 표적화에서 유용할 수 있다는 것을 나타내는 것으로 사료된다. (예를 들면, Warmuth, M et al. Ann Hematol. 78(2):49-64 (1999) 및 Harder, KW et al. Immunity. 15(4):603-15 (2001) 참조.) 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 가능하게는 아포토시스(apoptosis)에 대한 화학요법 내성(chemoresistance)을 초래하는 NF- $\kappa$ B 활성화를 위한 상류 분자인 MEKK1의 억제에 의해, B-세포 비호지킨 림프종에서 아포토시스의 증거에 의해 항암 활성을 보인다. 따라서, 특정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 다발성 골수종 및 B-세포 림프종과 같은 혈액암 세포 성장을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0189] 또 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 인 비모에서 종양 세포주의 성장을 억제한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 10  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 특정한 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 7.5  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 5  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 특정한 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 2.5  $\mu$ M 미만, 1  $\mu$ M 미만, 0.75  $\mu$ M 미만, 0.5  $\mu$ M 미만, 0.25  $\mu$ M 미만, 0.1  $\mu$ M 미만, 75 nM 미만 또는 50 nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 보인다. 열거된 값들 사이의 모든 범위 및 값들이 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0190] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 인 비모에서 종양 퇴행(tumor regression)을 유발한다. 특정한 대표적인 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 적절한 마우스 종양 이종이식 모델에서 인 비모에서 종양 퇴행을 유발한다. 본 명세서의 실시예에서 입증된 바와 같이, 특정한 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 정맥내 투여(i.v. dosing)에 의해 다중 이종이식(multiple xenograft)에서 강력한 인 비모 효능을 갖는다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 적절한 암세포 이종이식 모델에서 종양 크기를 화합물 투여의 개시 시 종양 크기의 70% 미만으로 감소시킨다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 적절한 암세포 이종이식 모델에서 종양 크기를 화합물 투여의 개시 시 종양 크기의 65% 미만으로 감소시킨다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 적절한 암세포 이종이식 모델에서 종양 크기를 화합물 투여의 개시 시 종양 크기의 60% 미만, 55% 미만 또는 50% 미만으로 감소시킨다. 열거된 값들 사이의 모든 범위 및 값들이 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0191] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 인 비모에서 종양 성장의 억제를 유발한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 적절한 암세포 이종이식 모델에서 종양 성장의 상당한 억제를 유발한다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 적절한 암세포 이종이식 모델에서 대조군 동물의 종양 성장 대비 처리된 동물에서 종양 성장의 50%보다 높은 비율의 억제를 유발한다(즉, "처리된(treated)" 종양 크기 < "대조군(control)" 종양 크기; 또는 T/C 값 < 50%). 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 < 70%의 T/C 값을 갖는다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 < 65%, < 60%, 또는 < 55%의 T/C 값을 갖는다. 열거된 값들 사이의 모든 범위 및 값들이 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0192] F152 (천연 산물)를 포함한 대표적인 화합물들을 MDA-MB-435 및 다른 암세포주에서 그들의 성장 억제 활성에 대해 테스트하였다. 여러 화합물들이 탁월한 암세포 성장 억제 활성을 갖는 것으로 확인되었다(예를 들면, nM IC<sub>50</sub> 값을 가짐). 다양한 관련 분석법에서의 생물학적 특성 규명에 근거하여(실시예 및 도면 참조), 특정한 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 특히 B-RAF 돌연변이 세포에 대해 강력한 성장 억제 활성을 보이고; MEK1, MEKK1, Src 키나아제 패밀리 티로신 키나아제, TrkB, FLT-3, 및 Bcr-Abl을 포함한, 멀티키나아제 억제 프로파일을 가지며; 상당한 체중 손실 없이 "주요한 종양 타입(major tumor type)"을 포함한 다중 종양 이종이식에서 강력한 인 비모

항종양 활성을 가지고; 개체에서 Q4D 및/또는 Q7D iv 투여에서 현저한 효능을 가지며; 조합 요법에서 당해 분야에서 공지된 특정한 MEK1 억제제보다 더 우수한 효능의 징후를 가지며; 혈뇌 장벽을 통과할 수 있어서, 화합물을 뇌종양의 치료/예방을 위해 잠재적으로 유용하게 하며; 특정 암에 대한 가능한 바이오마커에 근거한 표적 치료법을 위해 잠재적으로 유용한 것으로 사료된다.

[0193] 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 Src 패밀리(Src, Lyn, Fyn, Lck, Yes)를 포함한 암-관련 키나아제, MEKK1 억제제를 통한 NF- $\kappa$ B 경로, TrkB, Bcr-Abl, FLT-3 및 KDR, 및 B-RAF 돌연변이 암세포에 대해 매우 효과적인 천연 산물-기반 멀티-키나아제 억제제이다. 이 독특한 프로파일이 임상에서 식 (I) 또는 (II)의 화합물에 경쟁력, 예를 들면, 비-분열(non-dividing) 세포에 대한 낮은 수준의 세포독성 및 그에 따른 잠재적으로 우수한 치료 마진(therapeutic margin)을 제공할 수 있다.

[0194] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 또 다른 항암제와의 조합 요법에서 상승적 효과(synergy)를 보인다. 특정한 대표적 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 SN-38 (CPT-11의 활성 대사산물)과의 조합 요법에서 상승적 효과를 보인다. 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 또 다른 항암제(예를 들면, CPT-11의 활성 대사산물인 SN-38, 예를 들면, 실시예 9 참조)와 조합으로 이용될 때 종양 세포 살해에서 더 효과적이다.

[0195] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 NF- $\kappa$ B에 대해 억제 활성을 보인다. 따라서, 그들은 NF- $\kappa$ B 활성화와 관련된 암의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 다발성 골수종 및/또는 B 세포 림프종과 같은 혈액암(hematologic malignancy)의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다. 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 NF- $\kappa$ B 활성화를 통한 통상적인 화학요법에서 내성을 보이는 암 환자를 위해 유용하다.

[0196] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 예를 들면, MEK1 억제 활성, 단백질 키나아제 억제 활성, NF- $\kappa$ B 활성화 억제 활성 및 암세포 성장 억제 활성을 갖는 화합물을 확인하기 위해 본 발명이 속하는 기술 분야에서 알려진 이용가능한 분석법에서 분석될 수 있다. 예를 들면, 상기 분석법은 세포성 또는 비-세포성, 인 비보 또는 인 비트로, 고-효율(high-throughput) 또는 저-효율 포맷, 동일 수 있다.

#### [0197] 투여량 및 투여 방식

[0198] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 암의 치료를 위해 효과적인 양 및 투여 경로를 이용하여 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 표현 "유효량(effective amount)"은 종양 세포의 성장을 억제하기 위해 충분한 작용제의 양을 의미하거나, 또는 암의 효과를 저하시키기 위해 충분한 양을 의미한다. 필요한 정확한 양은 개체의 종, 연령 및 전반적 상태, 질병의 중증도, 특정한 항암제, 투여 방식, 등에 따라, 개체 간에 다양할 것이다. 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위한 투여량 단위로 제제화된다. 본 명세서에서 사용된 표현 "투여량 단위 제형(dosage unit form)"은 치료 대상 환자에게 적합한 치료제의 물리적으로 별개인 단위를 의미한다. 그러나, 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정되는 것으로 이해될 것이다. 특정한 환자 또는 개체에 대한 특정한 치료적 유효 투여량 수준은 치료 대상 질환 및 상기 질환의 중증도; 이용된 특정한 화합물의 활성; 이용된 특정한 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식단; 이용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; 치료의 지속기간; 이용된 특정한 화합물과 조합으로 또는 동시에 사용되는 약물; 의학 분야에서 잘 알려진 유사한 인자들을 포함한 다양한 인자들에 의존적일 것이다(예를 들면, 참조에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함된, Goodman and Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001 참조).

[0199] 특정한 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 전신으로 투여된다. 본 명세서에서 사용된, "전신 투여(systemic administration)"는 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 전신에서 이용될 수 있는 방식을 의미한다. 예를 들면, 장관(enteral)(예를 들면, 경구 및 직장) 투여 방법 및 비경구 투여 방법을 포함한다. 특정한 구체예에서, 전신 투여는 정맥내 투여, 복막내 투여, 근육내 투여, 관상동맥내 투여, 동맥내 투여(예를 들면, 경동맥내 투여), 피부내 투여, 피하 투여, 경피 전달, 기관내(intratracheal) 투여, 관절내 투여, 심실내(intraventricular) 투여, 흡입(예를 들면, 에어로졸), 뇌내(intracerebral) 투여, 경비(nasal) 투여, 제(navial) 투여, 경구 투여, 안내 투여, 폐 투여, 카테터 주입, 좌제에 의한 투여 및 조직으로의 직접 주사, 또는

전신 흡수 국소 투여(systemically absorbed topical administration) 또는 점막 투여를 포함한다. 점막 투여는 호흡 조직으로의 투여, 예를 들면, 흡입에 의한 투여, 점비제(nasal drop), 점안제 등에 의한 투여; 항문 또는 질 투여 경로에 의한 투여, 예를 들면, 좌제에 의한 투여; 등을 포함한다. 특정한 대표적 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 정맥 내로 투여된다.

[0200] 본 발명의 화합물은 화합물의 효과가 최적화되도록 통상적인, 무독성의 약제학적으로 허용가능한 담체 및 아쥘반트(adjuvant)를 포함하는 투여량 제형(dosage form), 제제, 또는 예를 들면, 적절한 전달 장치 또는 이식물로 전신으로 투여될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 적합한 부형제와 함께, 개체에게 투여시 활성 물질을 제어된 방식으로 전신으로 방출하는 약제학적 조성물로 제제화될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 화합물 투여량 제형 설계는 투여시 화합물 효과를 증가시키기 위해 최적화될 수 있다. 단독으로, 또는 조합되어 이용되는 경우, 전술된 전략(즉, 투여량 제형 설계 및 약물 투입의 속도 조절)은 화합물 효과의 유의성 있는 증가를 가져올 수 있고, 본 발명의 일부로 간주된다.

[0201] 또한, 원하는 투여량으로 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제제화된 후, 본 발명의 약제학적 조성물은 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로(intracisternally), 질내로, 복막내로, 국소로(산제(powder), 연고, 크림 또는 점적약제(drop)로서), 구강으로(bucally), 경구 또는 비강 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 원하는 치료 효과를 수득하기 위해, 개체의 체중에 대해 1일 1회 이상, 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 0.001 mg/kg 미만의 투여량 또는 50 mg/kg 보다 높은 투여량(예를 들면, 50-100 mg/kg)이 개체에게 투여될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 특정한 구체예에서, 화합물은 경구로 또는 비경구로 투여된다. 특정한 구체예에서, 투여는 주당 1회 내지 3회로 간헐적 투여에 의해 수행된다.

[0202] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 원하는 치료 효과를 수득하기 위해 주당 1회 이상 약 1-500 mg/m<sup>2</sup>; 예를 들면, 약 5-400 mg/m<sup>2</sup>; 약 10- 250 mg/m<sup>2</sup>의 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 열거된 범위 내에 속하는 특정한 범위 및 값들도 본 발명에 의해 고려된다.

[0203] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 주당 1회 내지 3회 정맥내로 투여될 수 있다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 주당 1회 정맥내로 투여될 수 있다. 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 주당 2회 정맥내로 투여될 수 있다.

[0204] 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 투여는 특정된 기간 동안 연속적일 수 있거나, 간헐적일 수 있거나, 또는 볼루스(bolus)로 수행될 수 있다. 예를 들면, 일 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 정맥내 사용을 위해 제제화되고 완서 주사(slow injection)로, 예를 들면, 약 30분 내지 약 3시간에 걸쳐 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 정맥내 사용을 위해 제제화되고 IV(정맥내) 푸쉬(push)로도 지칭되는 볼루스 주사로 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 정맥내 사용을 위해 제제화되고 균등하거나 또는 균등하지 않을 수 있는 기간에 의해 분리된 별개의 주사로 환자에게 투여될 수 있다.

[0205] 경구 투여용 액체 투여량 제형은 약제학적으로 허용가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르(elixir)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 활성 화합물 외에, 액체 투여량 제형은 예를 들면, 물, 또는 기타 용매, 가용화제(solubilizing agent), 및 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 유화제와 같은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구용 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 및 방향제(perfuming agent)와 같은 아쥘반트를 포함할 수 있다.

[0206] 주사용 제제(injectable preparation), 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성(oleaginous) 현탁액이 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구로 허용가능한(parenterally acceptable) 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용액, 현탁액 또는 에멀션, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비휘발 및 용매는 물, 링거액(Ringer's solution), U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다. 또한, 멸균 고정유(fixed oil)가 용매 또는 현탁 매질(suspension medium)로서 편리하게 이용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리



세리드를 포함한, 무자극성 고정유(bland fixed oil)가 이용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제(injectable)의 제조에서 이용된다.

[0207] 주사용 제제(injectable formulation)는 예를 들면, 세균-보전 필터(bacterial-retaining filter)에 의한 여과, 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사용 매질에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 제형으로 멸균제를 내포시키는 것에 의해 멸균될 수 있다.

[0208] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 주사 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 종종 바람직하다. 약물 효과의 연장은 현탁액 또는 낮은(poor) 수용해도를 갖는 결정형 물질 또는 무정형 물질의 이용에 의해 달성될 수 있다. 이때, 약물의 흡수 속도는 약물의 용해 속도에 의존적이고, 약물의 용해 속도는 결정 크기 및 결정형에 의존적일 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 제형의 지연 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시키는 것에 의해 달성된다. 주사용 데포 제형(injectable depot form)은 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 중에 약물의 마이크로엔캡슐 매트릭스(microencapsule matrix)를 형성하는 것에 의해 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정한 중합체의 속성에 따라, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예는 (폴리(오르토에스테르)) 및 폴리(무수물)(poly(anhydrides))을 포함한다. 데포 주사형 제제는 또한 신체 조직과 조화될 수 있는, 리포솜 또는 마이크로에멀션에 약물을 포획하는 것에 의해 제조된다.

[0209] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을, 주변 온도에서 고체이나 체온에서 액체이고 따라서, 직장 또는 질강에서 용해되어 활성 물질을 방출하는, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스와 같은 적절한 무-자극성 부형제 또는 담체와 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있는 좌제이다.

[0210] 경구 투여를 위한 고체 투여량 제형은 캡슐, 정제, 환제, 산제(powder), 및 과립을 포함한다. 그와 같은 고체 투여량 제형에서, 활성 화합물이 하나 이상의 불활성의 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산 나트륨 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제(extender), b) 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제(humectant), d) 아가-아가(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용액 완연제(solution retarding agent), f) 4차 암모늄과 같은 흡수 촉진제(absorption accelerator), g) 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제(wetting agent), h) 카올린 및 벤토나이트 점토(bentonite clay)와 같은 흡수제(adsorbent), 및 i) 탈크(talc), 칼슘스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여량 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0211] 유사한 종류의 고체 조성물이 또한 락토오스 또는 유당(milk sugar)과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용하여 연질 및 경질(hard-filled) 젤라틴 캡슐에서 충전제로 이용될 수 있다. 정제, 당의정(dragee), 캡슐, 환제(pill), 및 과립의 고체 투여량 제형은 장용 코팅(enteric coating) 및 약제 제제화 기술 분야에서 잘 알려진 기타 코팅과 같은 코팅 및 셸(shell)을 갖도록 제조될 수 있다. 그들은 선택적으로 유백제(opacifying agent)를 포함할 수 있고 또한 그들이 활성 성분만을, 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 종류의 고체 조성물이 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 이용하여 연질 및 경질 젤라틴 캡슐에서 충전제로 이용될 수 있다.

[0212] 활성 화합물은 또한 전술된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화(microencapsulated) 제형 중에 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여량 제형은 장용 코팅, 방출 제어 코팅(release controlling coating) 및 약제 제제화 기술 분야에서 잘 알려진 기타 코팅과 같은 코팅 및 셸을 갖도록 제조될 수 있다. 그와 같은 고체 투여량 제형에서, 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 및 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 그와 같은 투여량 제형은 또한 통상적인 실시에서와 같이, 불활성 희석제가 아닌 추가적인 물질, 예를 들면, 타정 윤활제(tableting lubricant) 및 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스와 같은 기타 타정 보조제(tableting aid)를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여량 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 그들은 선택적으로 유백제를 포함할 수 있고 또한 그들이 활성 성분만을, 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0213] 본 발명은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 국소 제제를 포함한다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "

약제학적으로 허용가능한 국소 제제(pharmaceutically acceptable topical formulation)"는 제제의 표피로의 적용에 의해 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 피부내 투여를 위해 약제학적으로 허용가능한 제제를 의미한다. 본 발명의 특정한 구체예에서, 국소 제제는 담체 시스템(carrier system)을 포함한다. 약제학적으로 효과적인 담체는 용매(예를 들면, 알코올, 폴리 알코올, 물), 크림, 로션, 연고, 오일, 고약(plaster), 리포솜, 산제, 에멀션, 마이크로에멀션, 및 완충된 용액(예를 들면, 저장성 염수 또는 완충된 염수) 또는 약제의 국소 투여를 위한 본 발명이 속하는 기술 분야에서 알려진 기타 담체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 알려진 담체의 보다 완전한 목록이 당해 분야에서 표준인 참조 텍스트, 예를 들면, 그 개시가 전체로 참조에 의해 본 명세서에 포함된, Mack Publishing Company, Easton, Pa.에 의해 발표된, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980 및 17th Edition, 1985에 의해 제공된다. 특정한 다른 구체예에서, 본 발명의 국소 제제는 부형제를 포함할 수 있다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 약제학적으로 허용가능한 부형제가 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 국소 제제를 제조하기 위해 이용될 수 있다. 본 발명의 국소 제제에 포함될 수 있는 부형제의 예는 보존제, 향산화제, 보습제, 연화제, 완충제, 가용화제, 기타 투과제(penetration agent), 피부 보호제, 계면활성제, 및 추진제(propellant), 및/또는 본 발명의 화합물과 조합되어 이용되는 추가적인 치료제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 보존제는 알코올, 4차 아민, 유기산, 파라벤, 및 페놀을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 향산화제는 아스코르브산 및 그의 에스테르, 아황산나트륨, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 토크페롤, 및 EDTA 및 시트르산과 같은 킬레이트제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 보습제는 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 우레아, 및 프로필렌 글리콜을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명과 사용될 수 있는 적합한 완충제는 시트르산 완충액, 염산 완충액, 및 락트산 완충액을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 가용화제는 4차 염화암모늄, 시클로텍스트린, 벤질 벤조에이트, 레시틴, 및 폴리스orbey트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 국소 제제에서 이용될 수 있는 적합한 피부 보호제는 비타민 E 오일, 알라토인, 디메티콘, 글리세린, 페트롤라툼(petrolatum) 및, 산화아연을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0214]

특정한 구체예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 국소 제제는 적어도 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 투과 증강제(penetration enhancing agent)를 포함한다. 국소 제제의 선택은 치료대상 상태, 본 발명의 화합물 및 존재하는 기타 부형제의 물리화학적 특성, 제제에서 그들의 안정성, 이용가능한 제조 장비, 및 비용 제한(cost constraint)을 포함한 다수의 인자들에 의존적일 것이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "투과 증강제(penetration enhancing agent)"는 약리적 활성 화합물을 각질층을 통과시켜 표피 또는 진피로, 바람직하게는 전신 흡수의 거의 또는 완전한 부재 하에 운반할 수 있는 작용제를 의미한다. 다양한 화합물들이 피부를 통한 약물의 통과 속도를 증가시키는 효과에 대해 평가되었다. 예를 들면, 다양한 피부 투과 증강제의 이용 및 테스트를 조사한, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), 및 Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, 111. (1997)을 참조한다. 특정한 대표적 구체예에서, 본 발명과 사용하기 위한 투과제(penetration agent)는 트리글리세리드(예를 들면, 대두유), 알로에 조성물(예를 들면, 알로에-베라 겔), 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 옥틸리페닐폴리에틸렌 글리콜, 올레산, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, N-데실메틸술폭시드, 지방산 에스테르(예를 들면, 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 및 프로필렌 글리콜 모노올리에이트) 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0215]

특정한 구체예에서, 조성물은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치의 제형일 수 있다. 특정한 대표적 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물의 제제는 크림이고, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 팔미토-올레산, 세틸 알코올 또는 올레일 알코올과 같은 포화 지방산 또는 불포화 지방산을 더 포함할 수 있고, 스테아르산이 특히 바람직하다. 본 발명의 크림은 또한 비이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리옥시-40-스테아레이트를 포함한다. 특정한 구체예에서, 활성 성분이 무균 조건 하에서 약제학적으로 허용가능한 담체 및 요구되는 보존제, 또는 요구될 수 있는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제(opthalmic formulation), 점이제(eardrop), 및 점안제도 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다. 또한, 본 발명은 신체로 화합물의 제어된 전달을 제공하는 부가적인 장점을 갖는, 경피 패치의 이용을 고려한다. 그와 같은 투여량 제형은 적절한 매질에 화합물을 용해시키거나 분산시키는 것에 의해 제조된다. 전술된 바와 같이, 투과 증강제가 또한 피부를 통한 화합물의 흐름(flux)을 증가시키기 위해 이용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막(rate controlling membrane)을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시키는 것에 의해 제어될 수 있다.

[0216]

특정한 대표적 구체예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 국소 제제는 치료 대상 피부의 영역에 인접하여 적용되는 패치에 함유된다. 본 명세서에서 사용된, "패치(patch)"는 적어도 국소 제제 및 피복층(covering

layer)을 포함하여, 패치가 피부의 영역 상에 배치될 수 있다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 패치가 본 발명의 조성물 및 방법과 함께 이용될 수 있다.

[0217] 특정한 대표적 구체예에서, 본 발명의 화합물은 스텐트를 위한 코팅으로 이용될 수 있다. 이 용도에서 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 이용에 대한 지침은 예를 들면, WO 05/023792에서 찾을 수 있다.

[0218] 병용 투여(Coadministration)

[0219] 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 약제학적 조성물은 치료제와 조합되어 제제화되어 이용될 수 있고, 즉, 상기 화합물 및 약제학적 조성물은 하나 이상의 다른 원하는 치료제 또는 의학적 절차와 함께 제제화되거나, 하나 이상의 다른 원하는 치료제 또는 의학적 절차와 동시에, 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 조합 요법에서 이용되는 치료법(치료제 또는 절차)의 특정한 조합은 원하는 치료제 및/또는 절차의 적합성(compatibility) 및/또는 달성될 원하는 치료적 효과를 고려할 것이다. 이용되는 치료법은 또한 동일한 질환에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있거나(예를 들면, 본 발명의 화합물이 또 다른 항암제와 동시에 투여될 수 있음), 또는 그들은 상이한 효과(예를 들면, 부작용의 제어)를 달성할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0220] 예를 들면, 본 발명의 식 (I) 또는 (II)의 화합물과 조합되어 이용될 수 있는 다른 치료법 또는 항암제는 수술, 방사선 요법(일부 예를 들면,  $\gamma$ -선 조사, 중성자 빔 방사선 요법(neutron beam radiotherapy), 전자빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접치료법(brachytherapy), 및 전신 방사성활성 동위원소(systemic radioactive isotope)), 내분비 요법, 생체 반응 조절제(biologic response modifier)(일부 예를 들면, 인터페론, 인터루킨, 및 종양 괴사 인자(TNF)), 온열요법(hyperthermia) 및 냉동요법(cryotherapy), 부작용을 약화시키는 작용제(예를 들면, 항구토제), 및 알킬화제(메클로레타민, 클로람부실, 시클로포스파미드, 멜팔란, 이소프스파미드), 항대사산물(메토트렉세이트), 퓨린 길항제 및 피리미딘 길항제(6-머캅토피리딘, 5-플루오로우라실, 시타라빌(Cytarabine), 겐시타빈), 방추체 독(spindle poison)(빈블라틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀), 포도필로톡신 (에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸), 항생제(독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신), 니트로소우레아(카르무스틴, 로무스틴), 무기 이온(시스플라틴, 카르보플라틴), 효소(아스파라기나아제), 및 호르몬(타목시펜, 레우프로리드(Leuprolide), 플루타미드, 및 메게스트롤)를 포함하나 이에 한정되지 않는 기타 허가된 화학요법 약물을 포함한다. 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 조성물과 조합되어 이용될 수 있는 기타 항암제는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 및/또는 단쇄 항체(single-chain antibody) 또는 항체 단편(예를 들면, Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, dAb) 또는 그 등가물(예를 들면, 트라스투주마브, 베바시주마브, 세툽시마브, 리툽시마브)과 같은 치료 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 업데이트된 암 치료법의 보다 포괄적인 검토를 위해, 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999를 참조한다. 또한, 국립 암 연구소(the National Cancer Institute, CNI) 웹사이트([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)) 및 FDA 허가 종양 약물의 목록에 대한 식품의약국(FDA) 웹사이트([www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe](http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe) - Appendix A 참조)를 참조한다.

[0221] 특정한 구체예에서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가적인 치료적 활성 성분(예를 들면, 화학요법제 및/또는 완화제(palliative))을 더 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 용어 "완화제(palliative)"는 질병의 증상 및/또는 치료 요법(therapeutic regimen)의 부작용의 완화에 중점을 두나, 치유적인 것은 아닌 치료제를 의미한다. 예를 들면, 완화적 치료제는 진통제, 항구토제, 및 항-멀미제(anti-sickness drug)을 포함한다. 또한, 화학요법, 방사선요법 및 외과수술이 모두 완화적으로(즉, 치유 없이 증상을 경감시키기 위해; 예를 들면, 종양을 축소시키고, 압력, 출혈, 통증 및 암의 기타 증상을 경감시키기 위해) 이용될 수 있다.

[0222] 치료 키트

[0223] 일부 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 일반적으로, 약제학적 팩(pack) 또는 키트는 식 (I) 또는 (II)의 약제학적 조성물의 하나 이상의 성분을 포함한다. 예를 들면, 상기 키트는 식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 조성물에 의해 (완전히 또는 부분적으로) 충전된 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 그와 같은 키트는 예를 들면, 정제 또는 캡슐과 같은 고체 경구 제형의 전달을 위해 적합하다. 일부 구체예에서, 상기 키트는 다수의 단위 투여량을 포함하고, 또한 그들의 의도된 이용의 순서로 배열된 투여량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 필요한 경우, 예를 들면, 숫자, 문자, 또는 기타 표시(marking)의 형태로, 또는 투여량이 투여될 수 있는 치료 스케줄의 일자를 표시한, 달력 삽입물과 함께 기억 보조물(memory aid)이

제공될 수 있다. 대안적으로, 위약 투여량(placebo dosage), 또는 칼슘 식이 보충제(calcium dietary supplement)가 약제학적 조성물의 투여량과 유사한 제형 또는 구별되는 제형으로 투여량이 매일 복용되어야 하는 것인 키트를 제공하기 위해 포함될 수 있다. 일부 구체예에서, 키트는 키트의 다른 성분들의 이용에 대한 설명서 또는 지시서를 포함한다. 일부 구체예에서, 키트는 식 (I) 또는 (II)의 화합물 및 제2 치료제를 포함하고, 상기 두 작용제의 병용 투여에 대한 설명서를 포함한다. 선택적으로, 약제학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 고지(notice)가 그와 같은 용기(들)에 부착되고, 상기 고지는 정부 기관에 의한, 인간으로의 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매의 승인을 반영한다.

[0224]

#### 균등물(EQUIVALENTS)

[0225]

당업자는 관용적인 실험을 이용하여, 본 명세서에 기재된 발명의 특정한 구체예의 다수의 균등물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 그와 같은 균등물은 하기의 청구항에 의해 포함되도록 의도된다.

[0226]

#### 참조에 의한 포함(INCORPORATION BY REFERENCE)

[0227]

본 출원 전체에서 인용된 모든 참조 문헌, 특허, 및 특허 출원의 내용은 이에 의해 참조로 본 명세서에 포함된다.

### **도면의 간단한 설명**

[0228]

도 1은 RAS-MAPK 신호전달 경로의 개략적 표현을 도시한다.

도 2a는 생화학적 및 세포 기반 MEK1 분석에서 대표적인 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 결과를 기재한다.

도 2b는 화합물의 대표적인 키나아제 억제 결과를 기재한다.

도 3은 다양한 암세포주에서 수행된 세포 성장 억제 분석법에서 대표적인 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 결과를 기재한다.

도 4는 Colo-205 인간 결장암 이종이식에서 대표적인 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 인 비보 항종양 활성에 대한 결과를 도시하는 그래프를 포함한다.

도 5는 BxPC-3 인간 췌장암 이종이식에서 대표적인 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 인 비보 항종양 활성에 대한 결과를 도시하는 그래프를 포함한다.

도 6은 LOX 인간 흑색종 이종이식에서 대표적인 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 인 비보 항종양 활성에 대한 결과를 도시하는 그래프를 포함한다.

도 7은 B-세포 유도 혈액암(hematological malignant cancer) 세포 성장에 대한 화합물의 효과를 기재한다.

도 8은 PANC-1 췌장암 세포에서 CPT-11 (SN-38)의 항암 활성에 대한 화합물의 효과를 도시한다.

도 9는 화합물의 혈뇌장벽(BBB) 실험을 설명한다.

도 10은 MV-4-11 AML 세포에서 FLT-3 수용체의 인산화에 대한 화합물의 효과를 도시한다.

도 11은 화합물에 의한 MV-4-11 세포 증식의 억제를 도시하는 그래프이다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0229]

본 발명의 화합물 및 그의 제조방법이 상기 화합물이 제조되거나 또는 사용되는 방법 중 일부를 예시하는 실시예에 의해 더 이해될 수 있다. 그러나, 이 실시예들은 본 발명을 한정하지 않는 것으로 이해될 것이다. 현재 알려지거나 또는 더 개발되는 본 발명의 변형은 본 명세서에 기재되고 하에서 청구된 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다.

[0230]

본 명세서에 열거된 도식(scheme)은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법을 예시하는 것에 불과하며, 이 도식들의 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해된다.

[0231]

#### 실시예 1: 화합물의 합성



[0232] 일반적인 반응 방법:

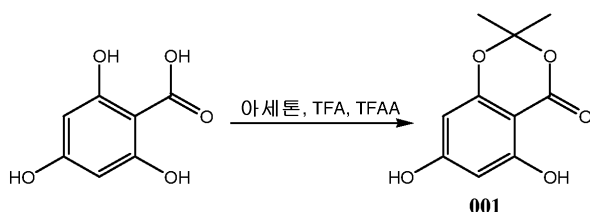
[0233] 달리 명시하지 않는 경우에, 반응 혼합물은 자성으로 구동되는 교반기 막대를 이용하여 교반하였다. 불활성 대기는 일반적으로 건조 아르곤 또는 건조 질소를 의미한다. 반응은 반응 혼합물의 적절한 시료에서 박막 크로마토그래피, 양성자 핵 자기 공명(NMR) 또는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)로 모니터링하였다.

[0234] 공통된 약어는 하기를 포함한다:

[0235] m-CPBA: 메타-클로로과산화벤조산(meta-chloroperoxybenzoic acid); DDQ: 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone); DEAD: 디에틸 아조디카복실레이트(Diethyl azodicarboxylate); DIBAL-H: 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(Diisobutyl aluminum hydride); DMAP: N,N-디메틸아미노피리딘(N,N-Dimethylaminopyridine); DMF: N,N-디메틸포름아마이드(N,N-Dimethylformamide); HMPA: 헥사메틸포스포르아마이드(Hexamethylphosphoramide); LDA: 리튬 디이소프로필 아마이드(Lithium diisopropyl amide); LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴) 아마이드(Lithium bis(trimethylsilyl) amide); PCC: 피리디늄 클로로크로메이트(Pyridinium chlorochromate); TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오르화물(Tetrabutylammonium fluoride); THF: 테트라히드로푸란(Tetrahydrofuran); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 또는 DCM: 염화 메틸렌(methylene chloride); MPM: 파라-메톡시 벤질(para-methoxy benzyl); Boc: 터트-부틸 옥시 카르바메이트(tert-butyl oxy carbamate); TfOH: 트리플루오로메탄 술폰산(trifluoromethane sulfonic acid); Tf<sub>2</sub>O: 트리플루오로메탄 술폰산 무수물(trifluoromethane sulfonic acid anhydride); TFA: 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid); 및 TFAA: 트리플루오로아세트산 무수물(trifluoroacetic acid anhydride).

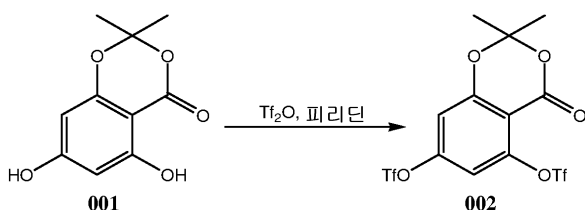
[0236] 공통된 출발 물질의 합성

[0237] 화합물 003:



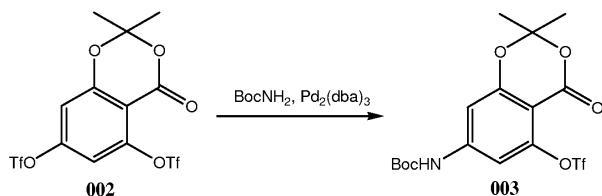
[0238]

[0239] 350 mL의 아세톤 중 트리히드록시-벤조산(120 g)의 용액에, 교반 하에 40℃에서 500 mL의 TFA(trifluoroacetic acid)를 첨가하였다. 40℃에서 1시간 후에, 300 mL의 TFAA(trifluoroacetic anhydride)를 첨가하였다. 혼합물을 3일 동안 가열하였다. 용매를 제거하기 위해 상기 혼합물을 50℃에서 하우스 진공(house vacuum) 하에 증류시켰다. 그 후, 조 생성물(crude product)을 4L의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물, 포화(sat.) NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 85 g의 반 순수 고체(semi pure solid) 001을 생성하였다. 상기 고체를 EtOH (1g/ 2mL)에서 결정화시켜 20g의 순수 결정을 수득하였다. 그 후, 모액(mother liquor)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내지 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 실리카 겔에 의해 정제하여 55g의 추가적인 생성물 001을 수득하였다.



[0240]

[0241] 156 mL의 피리딘 중 001 (50g, 238 mmol)의 용액에, Tf<sub>2</sub>O (100mL, 595 mmol, 2.5eq.)을 0℃에서 3시간 동안 첨가하였다. 그 후, 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시켰다. 상기 혼합물을 여과시키고, 필터 상의 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 100g의 고체 002를 수득하였다.



[0242]

[0243]

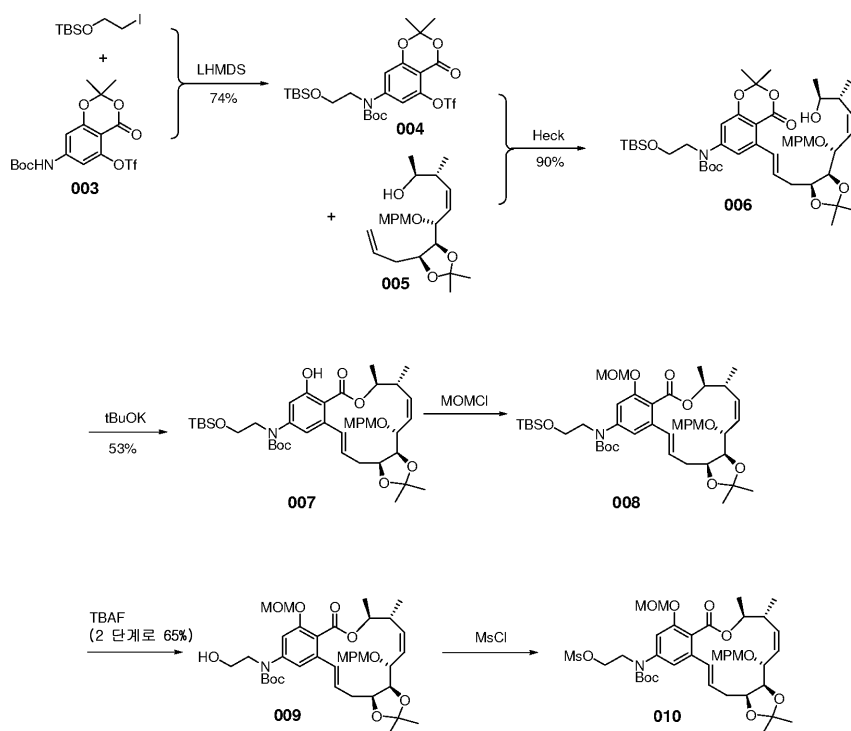
디트리플레이트(ditriflate) 002 (45.35g), BocNH<sub>2</sub> (17.22g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.38g) 및 Pt-Bu<sub>3</sub> (4.38g)을 150 mL의 톨루엔 중에서 혼합하였다. 트리에틸아민(26.92 mL)을 이 혼합물에 첨가하고 불활성 대기 하에 80℃에서 4시간 동안 반응을 가열시켰다. 조 반응 혼합물을 냉각시키고 셀라이트(celite)의 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 실리카 겔 상에서 Hex/EtOAc, 9:1, 4:1에 의해 정제하여 28.3 g의 원하는 생성물, 화합물 003을 수득하였다.

[0244]

공통 중간체의 합성

[0245]

중간체 009 및 010을 하기 도식(scheme) 1에 예시된 바와 같이 합성하였다.



[0246]

[0247]

화합물 004:

[0248]

DMPU (42 ml) 중의 화합물 003 (18.6g, 42.1 mmol)을 0℃까지 냉각시켰다. THF (1.0 M, 47 ml, 47 mmol) 중의 리튬 헥사메틸디실릴아미드의 용액을 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 시린지(syringe) 펌프를 이용하여 서서히 첨가하였다. 결과물인 짙은 적-갈색(dark red-brown) 용액을 추가적인 1시간 20분 동안 0℃에서 교반하였다. 내부 온도를 3℃ 미만으로 유지하면서, TBSO-에틸요오드(16.0g, 55.9 mmol)를 10분에 걸쳐 카놀라(canula)를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가적인 10분 동안 0℃에서 교반하고 뒤이어 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 포화된 중탄산나트륨(30 ml)으로 퀀칭(quench)시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 5% EtOAc/헥산에 의해 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 18.5g (74%)의 순수한 원하는 생성물, 화합물 004를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ: 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.18 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), -0.07 (s, 6H); MS m/e: (M+23) = 622.

[0249] 화합물 006:

[0250] 005 (13.0 g, 33.4 mmol) 및 004 (18.6 g, 31.0 mmol)에 N-메틸피롤리딘 (30 mL), 디시클로헥실메틸아민(8 mL, 37.4 mmol) 및  $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$  (8.51g, 9.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2.5 시간 동안 가열하고, 뒤이어 110℃에서 10시간 동안 가열하였다. 그 후, 가열을 동반한 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산의 10 내지 17% 구배 용매에 의해 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 24.7g (90%)의 화합물 006을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8.10 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.57-6.49 (m, 1H), 5.62-5.48 (m, 2H), 4.6 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (s, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); MS  $m/e$ : ( $M+23$ ) = 862.

[0251] 화합물 007:

[0252] THF (1.48 L) 중의 006 (12.0 g, 14.3 mmol)에 톨루엔 (0.5M, 30 mL, 6.0 mmol) 중의 포타슘 헥사메틸-디실릴아미드를 1.5 시간에 걸쳐 시린지 펌프를 통해 실온에서 서서히 벽을 따라(down wall) 첨가하였다. 반응을 염화암모늄 수용액(800 mL)으로 쿼칭시켰다. 층을 분리시키고 수성층을 MTBE로 3회 역 추출(back extract)하고 (3x400mL) 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다(3x400mL). 합쳐진 추출물을 황산나트륨에 의해 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 5% EtOAc/헥산 및 뒤이은 10% EtOAc/헥산에 의해 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 5.99 g (54%)의 화합물 007 및 2.32 g (19%)의 회수된 출발 물질 006을 수득하였다. 007의  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.29 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.93-5.86 (m, 1H), 5.67 (dd,  $J$  = 8.8 and 9.2 Hz, 1H), 5.46 (dd,  $J$  = 10.4 and 8.8 Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J$  = 9.6 and 10.4 Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.11- 3.02 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.77 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.01 (s, 6H); MS  $m/e$ : ( $M+23$ ) = 804.

[0253] 화합물 008:

[0254] 0℃ (얼음/물 수조)에서 냉각시킨 THF 중의 007 (5.94 g, 7.60 mmol)에 DBU (4.9 mL, 33 mmol) 및 메톡시메틸 클로라이드 (2.3 mL, 30.3 mmol)를 소량씩 벽을 따라 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 수용액, 물 및 염수로 3회 세척하였다. 수성층을 MTBE로 3회 역 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산나트륨에 의해 건조시키고 농축하여 6.27g (99%)의 백색 포말(foam) 조 생성물을 수득하였고, 상기 생성물은 깨끗하여 다음 탈실릴화(desilylation) 반응을 위해 직접 사용하였다. 소량의 조 생성물을 제조용(pre)-TLC (30% EtOAc/헥산에 의해 용리시킴)에 의해 정제하여 원하는 생성물, 008을 확인하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (br s, Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 6.49-6.41 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 2H), 5.33 (dd,  $J$  = 10.4 and 10 Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J$  = 8.8 and 8.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.74 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 6.4 and 6.4 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 9.6 and 7.2 Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); MS  $m/e$ : ( $M+23$ ) = 848.

[0255] 화합물 009:

[0256] 화합물 008 (6.27g)을 1 L 둥근 바닥 플라스크에서 THF (230mL)에 용해시키고 0℃까지 냉각시켰다. 여기에 시린지 펌프를 통해 26분에 걸쳐 완충된 TBAF (THF 중의 1.0 M TBAF 및 0.5 M 이미다졸/ $\text{HCl}$ , 15.2mL)를

첨가하였다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산염 포화 수용액, 물, 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 수성상을 MTBE로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 황산나트륨에 의해 건조시키고 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로 5.08g (94%)의 009를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-6.85 (m, 6H), 6.78 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 2H), 5.33 (dd,  $J$  = 10.4, and 10.0 Hz, 1H), 4.96 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 5.25 (d,  $J$  = 11.2Hz, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 11.2Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 6.4, and 6.4Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.22- 3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.66-2.50 (m, 2H), 1.30 (d,  $J$  = 1.2Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (d,  $J$  = 6.8Hz, 3H); MS,  $m/e$  ( $m+23$ )=734. 113mg (2%)의 부산물(side product), 화합물 023도 분리하고 화합물 024를 합성하기 위해 이용하였다.

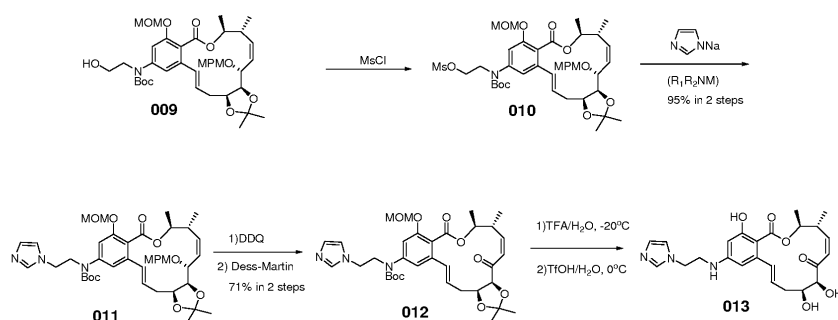
[0257] 화합물 010:

[0258] 둥근 바닥 플라스크에 009 (500 mg, 0.702 mmol) 및 염화메틸렌(14.0 mL)을 첨가하고 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(0.29 mL, 2.10 mmol)을 첨가하고, 그 후, 메탄술포닐 클로라이드(0.082 mL, 1.00 mmol)를 서서히 첨가하였다. 2시간 후에, TLC 및 MS 확인은 반응이 완료되었다는 것을 확인하고, 깨끗한 원하는 생성물을 관찰하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액에 붓고, DCM으로 3회 추출하였다. 추출물을 합치고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 톨루엔과 공비(azeotrope)시켰다. 무색 오일 조 생성물, 010은 상당히 깨끗했고 정제 없이 다음 단계 반응에서 직접적으로 친핵체(nucleophile)와 반응시켰다. 수율: 555mg (100%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-6.90 (m, 6H), 6.83 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.57-5.50 (m, 2H), 5.38 (dd,  $J$  = 10.0, and 10.4 Hz, 1H), 5.00 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (AB, 2H), 4.78 (d,  $J$  = 11.2Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 11.2Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J$  = 6.8, and 6.4Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02 (t,  $J$  = 5.6Hz, 2H), 3.51 (t,  $J$  = 5.6Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.38-1.33 (s and d overlapped, 12H), 1.33 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 6.8Hz, 3H); MS,  $m/e$  ( $M+23$ )=812).

[0259]

[0260] 선택된 화합물의 합성

[0261] 화합물 011:



[0262]

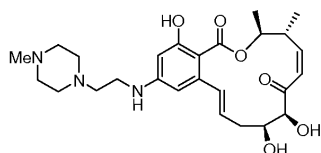
[0263] 전술된 바와 같이 제조된 010 (554 mg, 0.702 mmol)에 DMF (5.44 mL) 및 이미다졸 소디움 유도체(1.26 g, 14.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC를 통한 확인은 반응이 완료되었다는 것을 나타냈다. 용매를 감압 하에 제거하고 잔류물을 디클로로메탄(DCM)과 중탄산염 수용액 간에 분배시켰다. 상기 혼합물을 DCM (3x100ml)으로 추출하고 합쳐진 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 50% 구배의 EtOAc/헥산 및 0 내지 7%의 0-7% MeOH/DCM에 의해 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 포말(white foam)인 531mg (100%)의 011을 수득하였다.

[0264] 그 후, 화합물 011을 대상으로 DDQ, Dess-Martin 산화의 순차적 처리를 수행하여 화합물 012를 생성하고, 하기에 기재된 화합물 091의 합성과 유사하게, TFA/물, 및 TfOH/물로 처리하여 백색 분말인 유사체 013을 수득하였다. 수율: 41mg (55%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 10%  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (d, 3H,  $J$  = 8 Hz), 1.29 (d, 3H,  $J$  = 8 Hz), 1.97 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 3.42 (m, 3H,  $J$  = 4 Hz), 3.85 (br s, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.05 (t, 2H, 8 Hz),



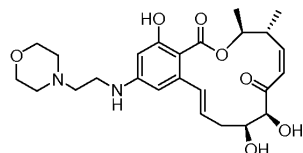
4.39 (d, 1H, J = 3 Hz), 4.78 (m, 1H, J = 3 Hz), 5.82 (m, 1H, J = 3 Hz), 5.89 (d, 1H, J = 3 Hz), 5.92 (d, 1H, J = 3 Hz), 6.02 (dd, 1H, J = 12 Hz), 6.13 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.38 (s, 1H). MS m/e: (m+1) 456 (5%), (m+23) 478 (100%).

화합물 014:



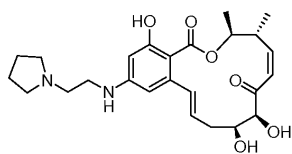
소듐 이미다졸 대신에 N-메틸피페리딘(N-methylpiperidine)을 이용한 것을 제외하고는, 화합물 013의 합성과 동일한 절차에 따라 화합물 010으로부터 화합물 014를 합성하였다. 수율: 18mg (30%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.15 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.36 (d, 2H, J = 6 Hz), 1.45 (t, 2H, J = 6 Hz), 1.97 (s, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.70 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.79 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.95 (m, 2H), 6.12 (dd, 2H, J = 8 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+1) 488 (100%).

화합물 015:



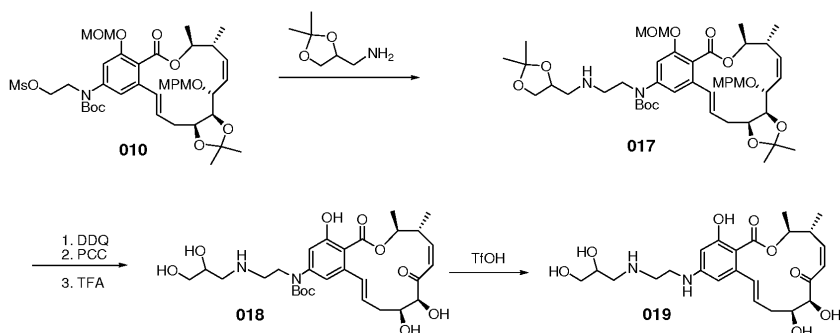
소듐 이미다졸 대신에 모르폴린을 사용한 것을 제외하고는, 화합물 013의 합성과 동일한 절차에 따라 화합물 010으로부터 화합물 015를 합성하였다. 수율은 백색 분말, 80 mg (76%)이었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ : 0.78 (d, 3H, J=8 Hz), 0.93 (t, 3H, J=8 Hz), 1.00 (d, 3H, J=8 Hz), 1.94 (m, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.61 (q, 2H, J = 4 Hz), 3.46 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.94 (m, 1H), 4.30 (d, 1H, J = 3 Hz), 4.66 (m, 2H), 5.41 (t, 1H, J = 8 Hz), 5.55 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.97 (m, 1H), 6.02 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.22 (d, 1H, J = 3 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+1) 475 (100%), (m+23) 497 (9%).

화합물 016:



소듐 이미다졸 대신에 피롤리딘이 이용된 것을 제외하고는, 화합물 013의 합성과 동일한 절차에 따라, 화합물 010으로부터 화합물 016을 합성하였다. 수율: 14.6mg (47%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.14 (d, 3H, J = 3 Hz), 1.27 (s, 2H), 1.34 (d, 3H, J = 3 Hz), 1.85, (m, 4H, J = 3 Hz), 2.08 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 2.79 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.31 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.46 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 3 Hz), 5.95 (m, 1H), 5.97 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.09 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.14 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: ( $m^{+1}$ ) 459 (100).

[0274] 화합물 018 및 019:



[0275]

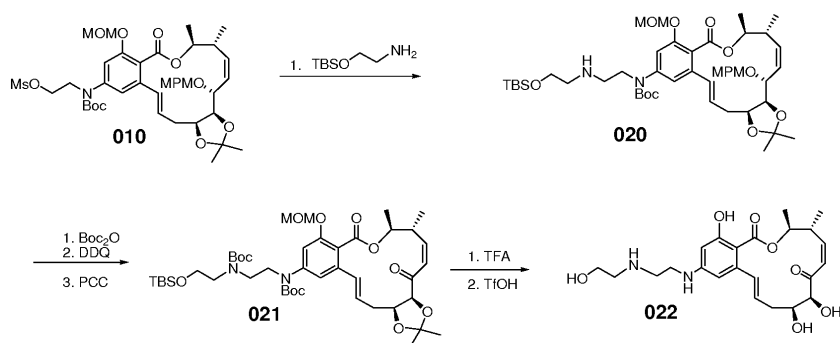
[0276] 소듐 이미다졸 대신에 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄아민이 사용된 것을 제외하고는, 화합물 013의 합성과 동일한 절차에 따라, 화합물 010으로부터 화합물 017을 제조하였다. 화합물 017에 DDQ, PCC 및 TFA에 의한 순차적 처리를 수행하여 화합물 018을 수득하였다. 수율: 32mg. MS m/e: ( $m^{+1}$ ) 579.

[0277]

그 후, 화합물 013의 합성과 동일한 방식으로 화합물 018을 TfOH로 처리하여, 화합물 019 (9.2mg, 23%)를 생성하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.16 (d, 3H,  $J = 6.73$  Hz), 1.36 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 2.09 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.48 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 5.58 (m, 1H), 6.06 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.12 (m, 2H), 6.19 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.32 (d, 2H,  $J = 11.5$  Hz), 6.9 (d, 1H,  $J = 16$  Hz). MS, m/e: ( $m+23$ ) 479 (100%).

[0278]

화합물 022:



[0279]

[0280]

2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄아민 대신 2-TBSO-에탄아민을 이용한 것을 제외하고는, 017의 합성과 동일한 절차에 따라 화합물 010으로부터 화합물 020을 제조하였다. 그 후, 화합물 020을 대상으로  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DDQ 및 PCC에 의한 순차적 처리를 수행하여 021을 수득하고 뒤이어 이를 019의 합성을 위한 절차와 동일한 방식으로 TFA 및 TfOH에 의해 처리하였다. 역상 HPLC 정제 후에, 화합물 022 (5.2mg)를 TFA 염 형태로 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.18 (d, 3H,  $J = 6.75$  Hz), 1.41 (d, 3H,  $J = 6.15$  Hz), 2.1 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 3.15 (t, 2H,  $J = 5.25$  Hz), 3.22 (t, 2H,  $J = 6.75$  Hz), 3.50 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.49 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 4.93 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 6.13 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.32 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 6.92 (d, 1H,  $J = 15.85$  Hz). MS, m/e ( $m+1$ ) 445 (100%).

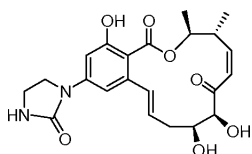
[0281] 화합물 024:



[0282]

[0283] 009의 합성 동안 부산물로서 화합물 023 (113mg)을 수득하였다. 그 후, 화합물 023을 대상으로 화합물 013의 합성과 동일한 방법을 수행하여 유사체 화합물 024를 수득하였다. 수율: 16.8mg (3 단계에서 30%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 3H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS,  $m/e$  ( $M+23$ )=454, ( $M-1$ )=430.

[0284] 화합물 025



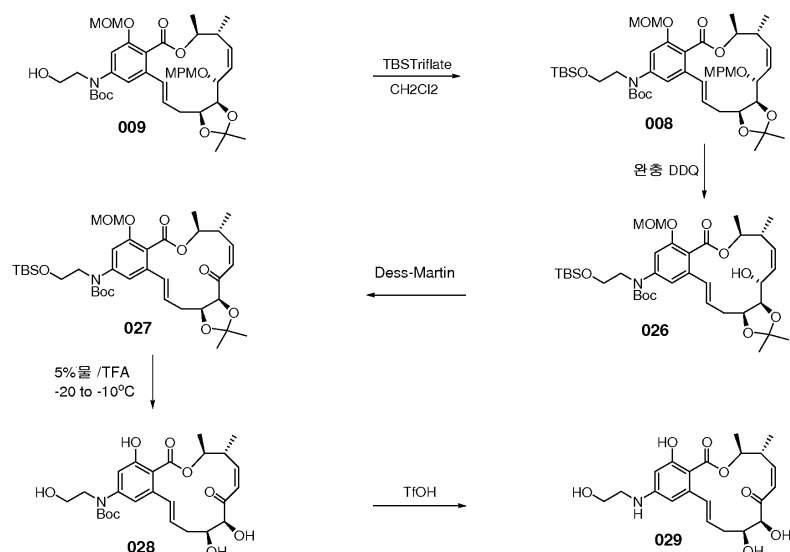
[0285]

[0286] 화합물 010 (220mg, 0.28mmol)에 메탄올 중 암모니아 용액(2M, 100ml) 및 농축 암모니아 수용액(22ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산염 포화 용액(500ml)에 붓고 DCM으로 4회 추출하고 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축하고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 100mg의 우레아 화합물(60%)을 수득하였다.

[0287] 상기 우레아 화합물에 Dess-Martin 산화 대신에 PCC 산화를 적용한 것을 제외하고는 화합물 013의 합성과 동일한 방법을 수행하였다. 화합물 025를 91% 수율(49 mg)로 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.14 (d, 3H,  $J = 8$  Hz), 1.38 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 2.07 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.12 (m, 2H), 6.25 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 6.89 (s, 1H), 6.93 (d, 1H,  $J = 3$  Hz), 7.25 (d, 1H,  $J = 3$  Hz). MS,  $m/e$  ( $m+23$ ) 453 (100%).

[0288]

화합물 029:



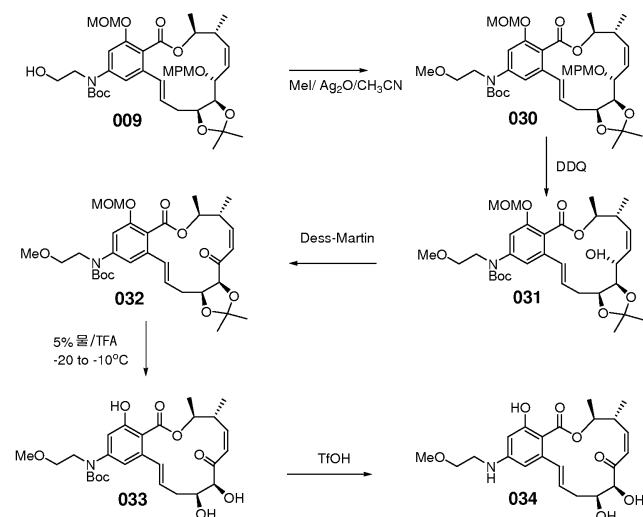
[0289]

[0290]

화합물 008로부터 화합물 029를 합성하였다. 화합물 008에 DDQ, Dess-Martin 산화를 순차적으로 수행하여 027을 수득하였다. 013의 합성과 유사하게, 027을 TFA/물 및 TfOH/물로 처리하여, 백색 분말인 유사체 029를 수득하였다. 수율: 40.1 mg (45%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.20 (d, 1H, J = 4 Hz), 1.12 (s, 1H), 1.25 (t, 8H, J = 8 Hz), 1.39 (d, 3H, J = 8 Hz), 2.04 (s, 8H), 3.31 (t, 2H, J = 4 Hz), 3.54 (m, 1H), 3.82 (t, 2H, 4 Hz), 3.91 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.94 (m 1H), 6.03 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.09 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.16 (q, 2H, J = 8 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+23) 428 (100%).

[0291]

화합물 034:



[0292]

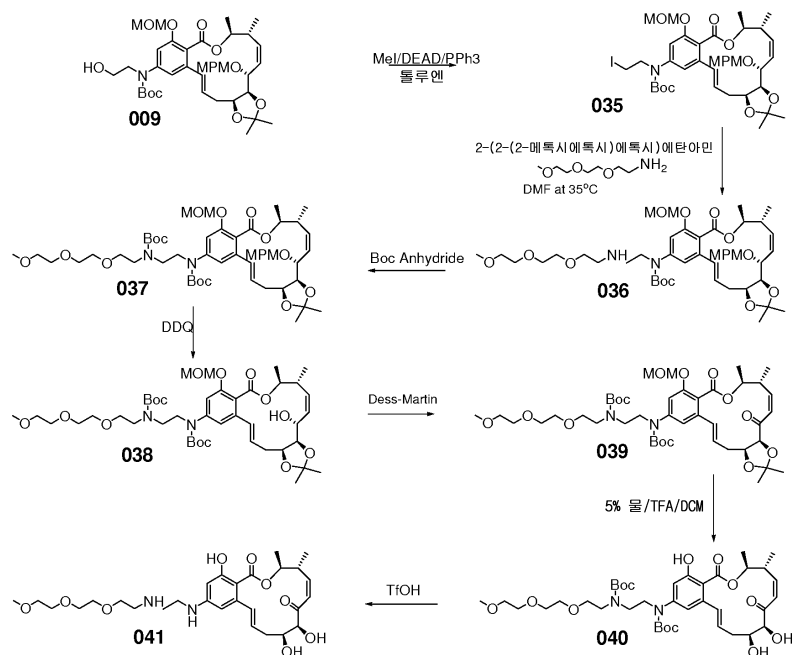
[0293]

화합물 009 (310.0 mg, 0.0004355 mol), 산화은 (I)(202 mg, 0.000871 mol), 및 요오드화 메틸(542.2 μl, 0.008710 mol)을 무수 아세트니트릴(1.581 mL, 0.03027 mol) 중에서 혼합하고 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 5 분 구간 동안 마이크로웨이브에 의해 가열하였다. TLC (5% MeOH/DCM)에 의해 확인된 바와 같이, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 셀라이트 545를 통해 여과시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 0-5% 아세톤/DCM을 이용한 12g Redi-Sep pack Si-Gel 컬럼 크로마토그래피는 불완전한 분리를 가져오므로, 5% 아세톤/DCM을 이용하여 2mm Prep Plate X2 상에서 재정제하는 것이 필요했다. 원하는 생성물로부터 모든 부산물을 제거하기 위해 이 방법을 반복하였다. EtOAc/헥산 공-용매는 원하는 생성물, 030으로부터 모든 불순물을 제거하는 것에 기여했다. 수율: 160mg (51%). 그 후, 013의 합성과 동일한 절차에 따라, 화합물 034를 수득하였다. 수율:

25mg (47%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (d, 3H,  $J = 8$  Hz), 1.26 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 1.40 (d, 3H,  $J = 8$  Hz), 2.05 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.62 (d, 1H,  $J = 3$  Hz) 3.31 (t, 2H,  $J = 3$  Hz), 3.38 (s, 3H), 3.58 (t, 3H,  $J = 4$  Hz), 3.86 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 4.01 (s, 1H), 4.12 (q, 1H,  $J = 4$  Hz), 4.49 (m, 1H) 4.53 (br s, 1H), 4.88 (m 1H), 5.94 (m, 1H), 6.03 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 6.09 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 6.17 (m 2H), 6.84 (d, 1H,  $J = 16$  Hz). MS  $m/e$ : ( $m+1$ ) 420 (30%), ( $m+23$ ) 442 (100%).

[0294]

화합물 041:



[0295]

[0296]

009 (26.9 mg, 0.0378 mmol) 및 트리페닐포스핀(16.8 mg, 0.0642 mmol)을 톨루엔(0.40 mL, 3.78 mmol)에 용해시켰다. 요오드화 메틸(3.06  $\mu\text{L}$ , 0.049 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트(6.54  $\mu\text{L}$ , 0.0416 mmol)를 동시에 1회(one shot) 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고 15분 간격으로 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응액을 밤새 교반시켰다. 다음 날 아침, TLC (50% EtOAc/헥산)는 생성물 대 출발물질의 1:1 혼합물을 보여주었고, 이를 MS에 의해 확인하였다. 추가적인 트리페닐포스핀(16.8 mg, 0.0642 mmol), 및 뒤이어 요오드화 메틸(3.06  $\mu\text{L}$ , 0.0491 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트(6.54  $\mu\text{L}$ , 0.0416 mmol)를 동시에 첨가하였다. 반응을 10분 간격으로 모니터링하였고, 여전히 상당량의 출발 물질을 보였다. 추가적인 트리페닐포스핀(16.8 mg, 0.0642 mmol), 및 뒤이어 요오드화 메틸(3.06  $\mu\text{L}$ , 0.0491 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트(6.54  $\mu\text{L}$ , 0.0416 mmol)를 동시에 첨가하였다. 반응을 10분 간격으로 TLC에 의해 모니터링하였고, 반응이 완료되었다는 것을 보여주었다. 수성 워크업(aqueous workup)을 수행하고 MTBE로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 4g Redi-sep 컬럼 상에 적재하고, 10% 에탄올/헥산으로 용리시켰다. 화합물 035를 TLC, MS 및 NMR에 의해 확인된 깨끗한 오일로 분리하였다. 수율: 31mg (100%)

[0297]

화합물 013의 합성에서 사용된 것과 동일한 절차를 이용하여, 아미노-폴리에테르 단편(amino-polyether fragment)을 035에 첨가하여 화합물 036을 생성하였다. 생성물 구조를 NMR, MS, 및 TLC에 의해 확인하였다. 수율:150.2mg (61%).

[0298]

오븐에서 건조시킨 둥근 바닥 플라스크에 질소 대기 하에 036 (174.5 mg, 0.0002036 mol)을 첨가하고, 뒤이어 테트라히드로푸란(1.651 mL, 20.36 mmol) 및 디-tert-부틸디카르보네이트(222.2 mg, 1.018 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (4.97 mg, 0.0407 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 1시간 동안 교반하고, TLC 및 MS에 의해 완료 여부를 결정하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 MTBE로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물인 화합물 037을 red-sep 컬럼 상에서 0-5% MeOH/DCM으로 용리시켜 정제하였다. 수율: 162.3mg (83%).

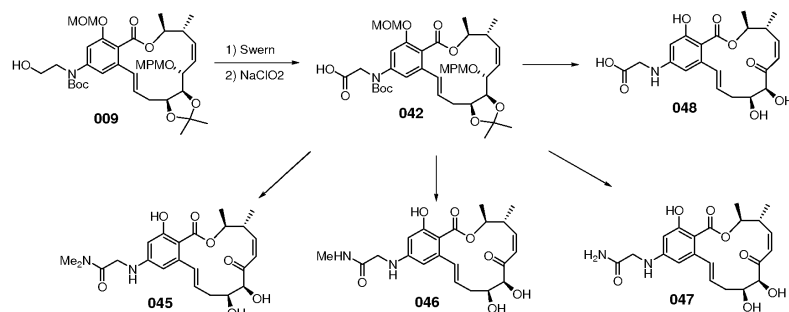
[0299]

화합물 013의 합성에서 사용된 것과 동일한 절차를 화합물 037에 대해 수행하여 최종 폴리에테르 생성물 041을 수득하였다. 수율: 43.2mg (80%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (d, 3H,  $J = 7$  Hz), 1.37 (d, 3H,  $J = 7$

Hz), 2.05 (s, 1H), 2.07 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J = 3 Hz), 3.08 (t, 2H, J = 3 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.64 (m, 8H), 3.69 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 4.18 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 4.47 (d, 1H, J = 3 Hz), 4.84 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 3 Hz), 6.12 (m, 4H), 6.79 (d, 1H, J = 16 Hz). MS m/e: (m+1) 551 (100%), (m+23) 573 (10%).

[0300]

화합물 042



[0301]

[0302]

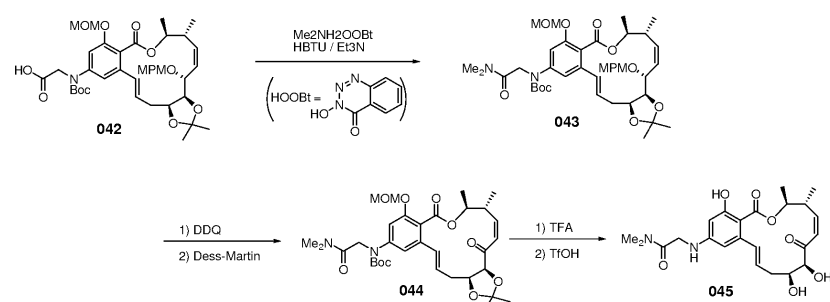
250 ml 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (4 ml) 및 디클로로메탄 중 옥살릴 클로라이드 용액(2.0M, 2.1ml)을 첨가했다. 용액을 -78℃까지 냉각시키고 DMSO를 첨가했다. 5분 동안 교반 후, 디클로로메탄 중 009(0.05M, 55 ml, 2.75 mmol)를 첨가했다. 추가적으로 30분 동안 교반한 후, 트리에틸아민(2.3ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 45분에 걸쳐 0℃까지 가온되게 하였다. 상기 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 부었다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 3회 역추출시켰다. 합쳐진 유기 추출물을 황산나트륨에 의해 건조시키고 농축시켰다.

[0303]

200 ml 둥근 바닥 플라스크에서 전술된 조 알데히드 생성물 (1.95g)에서 t-부틸 알코올(52 ml)과 혼합하였다. 여기에 주사기 및 바늘을 이용하여 아염소산나트륨(2.5 g), 인산 수소 칼륨(potassium hydrogen phosphate)(1.8 g) 및 물(25ml)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 티오솔페이트 수용액(150ml) 및 에틸 아세테이트(150ml)를 첨가하고 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 0℃까지 냉각시키고, 1N HCl을 이용하여 약 3의 pH까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트를 이용하여 3회 역 추출시켰다. 합쳐진 유기 추출물을 증류수로 3회 세척하고, 황산나트륨에 의해 건조시키고 농축시켜 2 단계로 1.8g (90%)을 수득하였다. 상기의 도식에 표시된 바와 같이, 042로부터 4개의 유사체를 합성하였다.

[0304]

화합물 045:

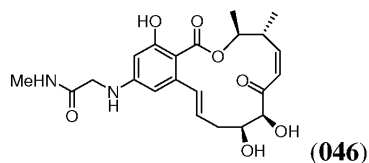


[0305]

[0306]

화합물 042 (316 mg), 디메틸암모늄-OObt 염 (370mg), HBTU (672mg), 트리에틸 아민 (0.43ml) 및 디클로로메탄 (3 ml)을 10 ml 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액에 붓고 디클로로메탄을 이용하여 3회 추출하였다. 합쳐진 추출물을 황산나트륨에 의해 건조시키고 Biotage 크로마토그래피에 의해 정제하여 320 mg (98%)의 043을 수득하였다. 그 후, 화합물 043에 화합물 013의 합성과 동일한 절차를 수행하여 화합물 045를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 6.88 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 11.6 and 10.0 Hz, 1H), 6.02-5.95 (m, 1H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H); MS m/e: (M+23) = 469.

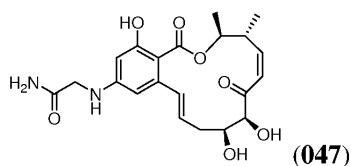
[0307] 화합물 046:



[0308]

[0309] 화합물 046의 합성은 디메틸암모늄-00Bt 대신에 메틸암모늄-00Bt 염을 사용한 것을 제외하고는 045의 합성과 동일했다. MS m/e: ( $M^{+23}$ ) = 455.

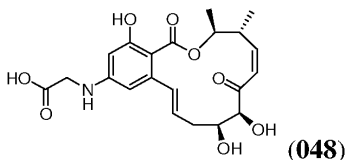
[0310] 화합물 047:



[0311]

[0312] 화합물 047의 합성은 디메틸암모늄-00Bt 대신에 암모늄-00Bt 염을 사용하고 Dess-Martin 시약 대신에 피리디늄 클로로크로메이트(PCC)를 사용한 것을 제외하고는 045의 합성과 동일했다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6.89 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 6.31 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J$  = 11.2 and 9.6 Hz, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.16- 2.02 (m, 2H), 1.35 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); MS m/e: ( $M+23$ ) = 441.

[0313] 화합물 048:

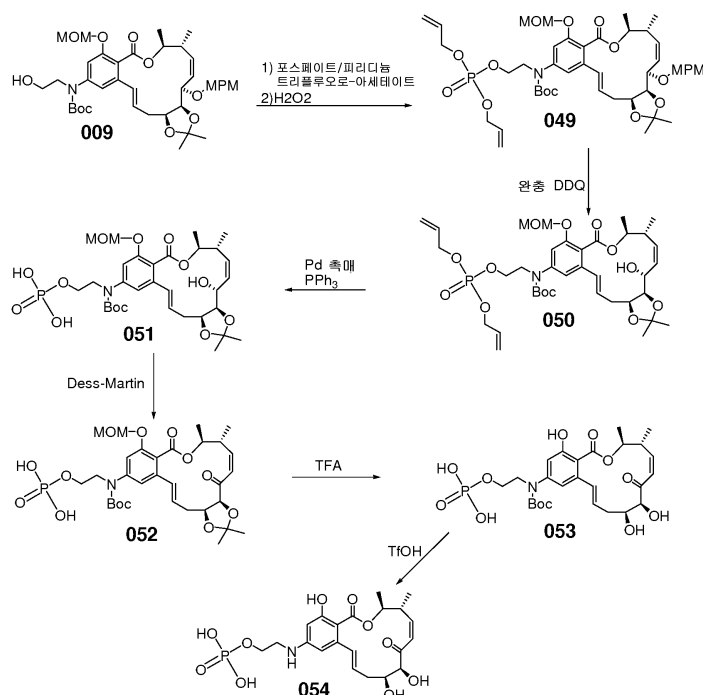


[0314]

[0315] 화합물 013의 합성과 동일한 절차를 화합물 042에 수행하여 8.5mg (58%)의 화합물 048을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.16 (d, 3H,  $J$  = 6.75 Hz), 1.36 (d, 3H,  $J$  = 5.86 Hz), 2.0 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.09 (d, 1H,  $J$  = 7 Hz), 4.12 (m, 1H), 4.48 (d, 1H,  $J$  = 2.40 Hz), 5.91 (d, 1H,  $J$  = 2.40 Hz), 5.97 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.16 (d, 1H,  $J$  = 3 Hz), 6.32 (d, 1H,  $J$  = 12 Hz), 6.89 (d, 1H,  $J$  = 15.5 Hz). MS m/e: ( $m-1$ ) 418 (100%).

[0316]

화합물 054:



[0317]

[0318]

화합물 009 (200 mg, 0.00028 mol)를 염화메틸렌(1.44 mL, 0.0225 mol)에 용해시켰다. 디알릴디이소프로필포스포르아미다이트(diallyldiisopropylphosphoramidite) (172 mg, 0.000702 mol), 및 피리디늄 트리플루오로아세테이트 (136 mg, 0.000702 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 교반하였다. 그 후, 반응을 약 0 내지 5℃까지 냉각시키고 물 중의 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3:7, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:물, 0.14 mL)에 첨가했다. 15분 후에, TLC (MTBE)는 중간체의 소실을 보여주었다. 반응에 물을 첨가하고(1.98 mL, 0.1101 mol) 생성물을 MTBE로 3회 세척하였다. 유기상을 건조시키고 회전 증발기(rotavap) 상에서 정제되지 않은(crude) 무색 필름으로 농축시켰다. 생성물인 화합물 049를 4g redi-sep 컬럼 상에서 0 내지 10% 아세톤/DCM로 용리시켜 정제하였다. 수율: 242mg (99%). 049의 DDQ 탈보호(deprotection)를 화합물 013의 합성에서와 동일하게 수행하여 201mg (97%)의 화합물 050을 수득하였다.

[0319]

질소 대기 하에, 둥근 바닥 플라스크에서 화합물 050 (100.5 mg, 0.134 mmol)을 테트라히드로푸란 (4 mL)에 용해시키고 뒤이어 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (31 mg, 0.027 mmol), 실란, 페닐- (99.0  $\mu$ L, 0.000802 mol) 및 트리페닐포스핀(42 mg, 0.00016 mol)을 첨가했다. 혼합물을 60분 동안 교반하고, TLC (1:1 Maigic)가 반응이 완료되었다는 것을 보여줄 때까지 15분 간격으로 반응을 모니터링하였다. 진공 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 2:3:1 용매 시스템에 용해시키고 1" 직경 컬럼 중의 DEAE 수지 상에 적재하였다. 모든 촉매 및 비-극성 물질을 제거하기 위해 수지를 2:3:1 용매 시스템으로 플러싱(flush)시켰다. 여과액이 투명해질 때까지, 0.04 M 암모늄 아세테이트를 이용하여 수지를 지속적으로 세척하고 생성물, 화합물 051을 용리시켰다. 암모늄 아세테이트의 농도를 0.1M까지 증가시켜 잔류 생성물을 수지로부터 제거하였다. 생성물을 함유한 분획을 수집하고 잔류물까지 농축하였다; 플라스크를 고 진공 하에 배치하고 40℃까지 가열하여 암모늄 아세테이트를 완전히 제거했다. 수율: 94.3mg (100%).

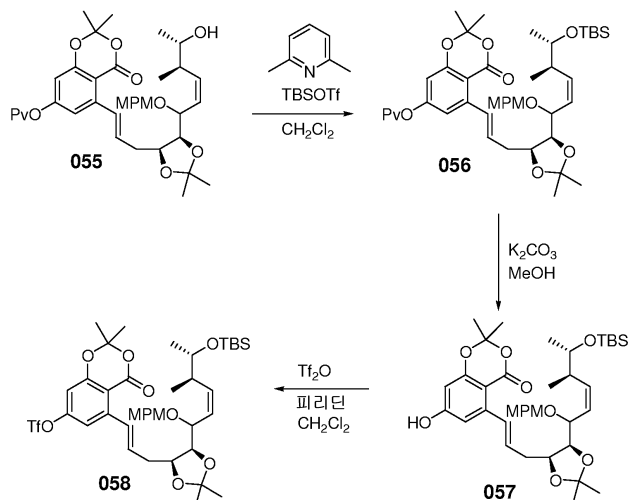
[0320]

화합물 054의 합성을 위한 절차의 나머지는 054를 위한 워크업 및 정제가 화합물 051에 대해 전술된 바와 같이 DEAE 수지에 의해 달성된 것을 제외하고는, 유사체 화합물 013과 유사했다. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>31</sup>P-NMR, 및 MS가 구조를 확인했다. 유리 형태의 생성물 054로 수행하였다. 수율: 7.0 mg (30%); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.15 (d, 3H, J = 6.75 Hz), 1.36 (d, 3H, J = 5.9 Hz), 2.10 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 6 Hz), 4.06 (m, 2H), 4.48 (d, 1H, J = 3 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 3 Hz), 5.98 (m, 1H), ), 6.12 (m, 1H), 6.18 (d, 1H, J = 3 Hz), 6.32 (s, 1H, J = 12 Hz), 6.87 (s, 1H, J = 16 Hz). <sup>31</sup>P NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.60 (s, 1P). MS m/e: (m<sup>-1</sup>) 484



[0321]

화합물 065:



[0322]

[0323]

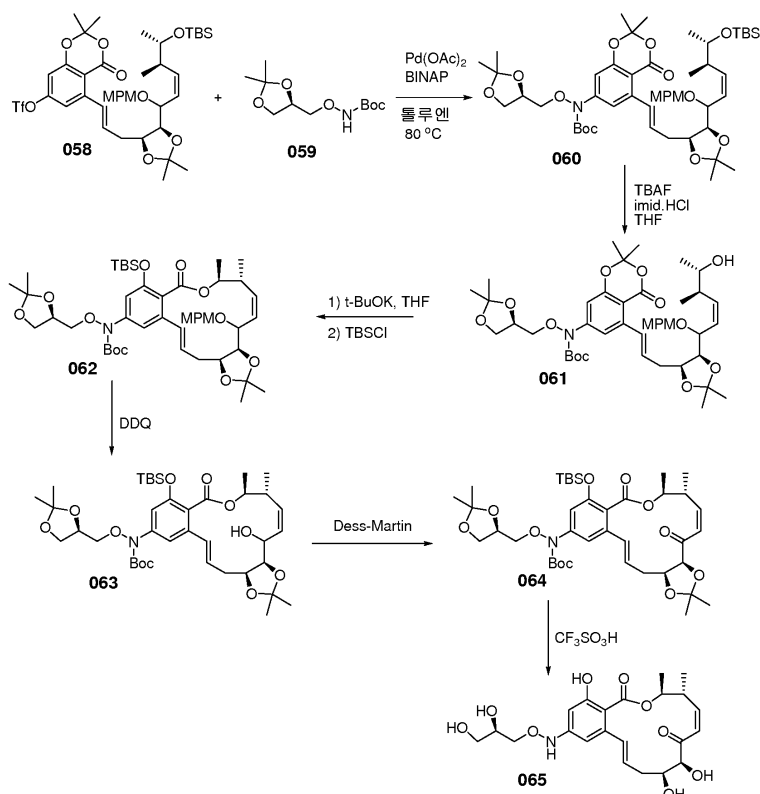
화합물 055를 전술된 화합물 006의 합성과 유사한 방식으로 합성하였다. 055 (5.3 g, 7.95 mmol) 및 2,6-루티딘 (2.3 ml, 19.87 mmol)의 용액에 실온에서 TBSOTf (2.19 ml, 9.54 mmol)를 점적하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 수용액으로 퀀칭시키고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합치고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 건조시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 5 내지 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 5.26 g의 원하는 생성물, 화합물 056을 수득하였다.

[0324]

메탄올 (100 ml) 중의 056 (5.26 g, 6.73 mmol)에 실온에서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.86 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 진공 하에 농축시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 2.48 g의 원하는 생성물, 화합물 057을 수득하였다.

[0325]

염화 메틸렌 (20 ml) 중의 057 (2.48 g, 3.56 mmol) 및 피리딘 (0.86 ml)에 0℃에서 Tf<sub>2</sub>O (0.72 ml)를 점적하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 퀀칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 5 내지 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 2.77 g의 원하는 생성물, 화합물 058을 수득하였다.



[0326]

[0327]

화합물 058 (1.74 g, 2.1 mmol), 화합물 059 (0.62 g) 및 (rac)-BINAP (196.1 mg)를 100 ml 둥근 바닥 반응 플라스크에 정량하여 첨가하고 공비식으로 (azeotropically) 톨루엔과 건조시켰다. Pd(OAc)<sub>2</sub> (47.1 mg) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (821.1 mg)를 드라이 박스(dry box)에서 정량하여 반응 플라스크에 첨가하였다. 상기 플라스크를 드라이 박스에서 꺼내고 탈기된(de-gassed) 톨루엔 (20 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 80℃까지 가열하고 진공 하에 농축시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 5 내지 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 1.64 g의 원하는 생성물, 화합물 060을 수득하였다.

[0328]

이미다졸 HCl (659.0 mg)을 TBAF (THF 중의 1.0 M, 12.6 ml)에 용해시키는 것에 의해 완충된 TBAF를 제조하였다. 완충된 TBAF 중의 060 (1.67 g) 용액을 60℃까지 가열하고 60시간 동안 교반하였다. 반응을 NH<sub>4</sub>Cl 수용액에 의해 퀀칭시켰다. 수성층을 에테르로 추출하였다. 유기층을 합치고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 10 내지 30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 0.80 g의 원하는 생성물, 화합물 061을 수득하였다.

[0329]

THF (9 ml) 중의 t-BuOK(1.31 ml, THF 중의 1.0 M) 용액에 THF (3 ml) 중의 화합물 061 (710 mg, 0.87 mmol)을 0℃에서 서서히 첨가하고 2 ml의 THF로 세정하였다. 출발 물질의 첨가를 완료한 후, THF (2 ml) 중의 TBSCl (138.7 mg)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 20분 내에 퀀칭시키고 수성층을 AcOEt로 추출하였다. 유기층을 합치고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 401.3 mg의 원하는 생성물, 화합물 062를 수득하였다.

[0330]

염화 메틸렌과 물(10 ml, 4:1 혼합물) 중의 062 (401.3mg, 0.46 mmol)에 DDQ (128.0 mg)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 및 NaHCO<sub>3</sub>수용액으로 퀀칭시켰다. 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기층을 합치고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. SiO<sub>2</sub> 상에서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 335.4 mg의 원하는 생성물, 화합물 063을 수득하였다.

[0331]

염화 메틸렌(8 ml) 중의 063 (335.4 mg, 0.45 mmol) 및 피리딘 (54.4 μl)에 실온에서 Dess-Martin 페리오디난

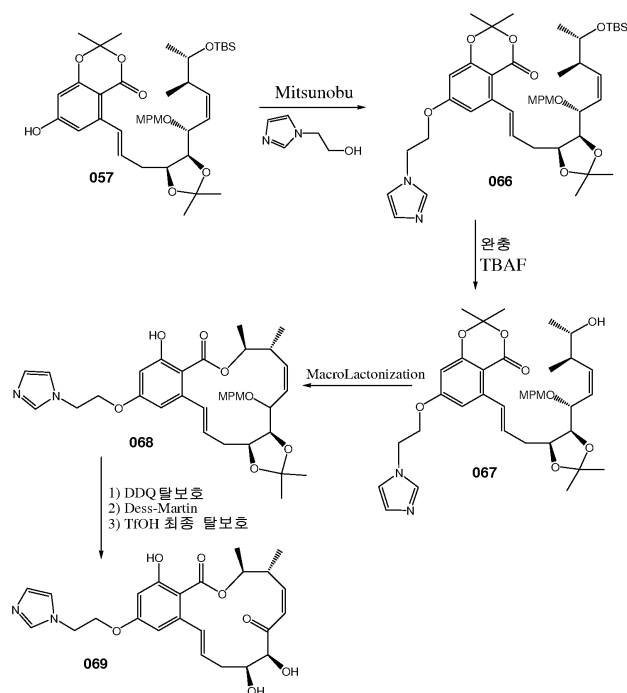
(259.2 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 킁칭시켰다. 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기층을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다.  $\text{SiO}_2$  상에서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 232.5 mg의 원하는 생성물, 화합물 064를 수득하였다.

[0332]

톨루엔/물 (1 ml/0.035 ml) 중의 064 (47.1 mg, 0.063 mmol)에  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (16.8  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고 실온까지 가온시켰다. 추가적인 TfOH (16.8  $\mu\text{l}$ )를 첨가하고 반응을 5분 내에  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액으로 킁칭시켰다. 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기층을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다.  $\text{SiO}_2$  상에서 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 7.4 mg의 원하는 생성물, 화합물 065를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.92, (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.36, (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.34 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 15.2$  Hz), 6.13 (dd,  $J = 11.6, 10.0$  Hz, 1H), 6.04-5.96 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.48 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.38 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

[0333]

화합물 069:



[0334]

[0335]

둥근 바닥 플라스크에 057 (2.331 g, 0.003345 mol), 트리페닐포스핀 (1.14 g, 0.00435 mol) 및 테트라히드로푸란 (13.6 mL, 0.167 mol)을 첨가하였다. 질소 대기 하에 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 까지 냉각시켰다. 이미다졸 에탄올 단편 (0.450 g, 0.00401 mol) 첨가하고 뒤이어, 디에틸 아조디카복실레이트 (0.685 mL, 0.00435 mol)를 첨가하였다. 반응을 교반하면서 서서히 실온까지 가온시켰다. TLC 테스트는 일부 미반응 출발 물질과 함께 강력한 생성물 스팟을 보여주었다. 반응을  $0^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키고 추가적인 0.2 당량의 아민, 트리페닐포스핀, 및 DEAD를 첨가하였다. 얼음 조(ice bath)를 꺼내고 반응을 실온까지 가온시켰다. 30분 후에, TLC는 반응이 완료되었고 모든 출발 물질이 소모되었다는 것을 보여주었다. 고 진공 하에 모든 용매를 제거하였다. 잔류물을 MTBE에 용해시키고, 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고 일부 트리페닐 포스페이트를 여과에 의해 제거하였다. 잔류물을 40g 컬럼 상에서, 0-5%MeOH/DCM을 이용하여 정제하였다. 화합물 066을 포함하는 생성물 분획을 합치고 잔류물까지 농축시켰다. 수율: 3.65g(100%).

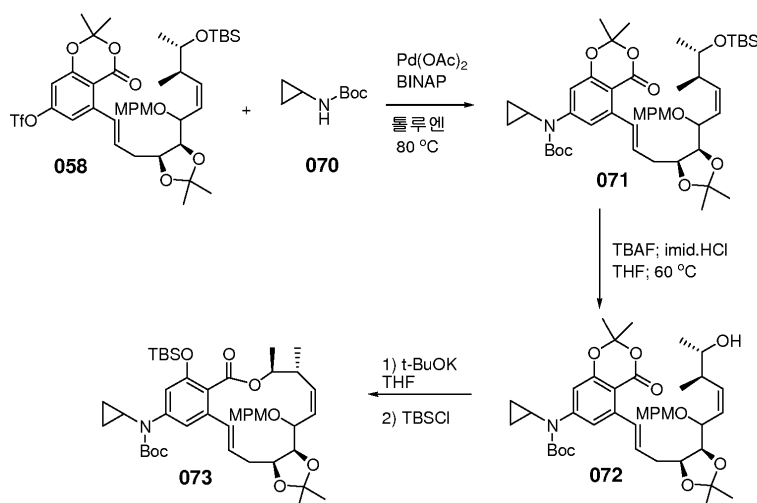
[0336]

이미다졸 히드로클로라이드를 포함하는 완충된 TBAF를 이용하여 TBS 보호기를 제거하여, ~2.0g (90%)의 화합물 067의 총 수율을 수득하였다.

[0337] 화합물 007의 합성에서 이용된 것과 동일한 절차를 이용하여 화합물 067로부터 화합물 068을 생성하였다. 모든 회분(batch)을 통합하여, 총 수율은 467mg (50%)이었다.

[0338] 중간체 화합물 068을 DDQ에 의해 탈보호시키고, Dess-martin 시약으로 산화시키고 TfOH로 탈보호시켜 생성물인 화합물 069 (100mg)를 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 3.58-3.65 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 4.22 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 4.34 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 4.50 (d,  $J=2.4$ , 1H), 4.88-4.95 (m, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 6.14 (dd,  $J=9.6$ , 11.2Hz, 1H), 6.22 (d,  $J=1.6$ , 1H), 6.33 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.37 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 12.17 (s, 1H).

[0339] 화합물 076:

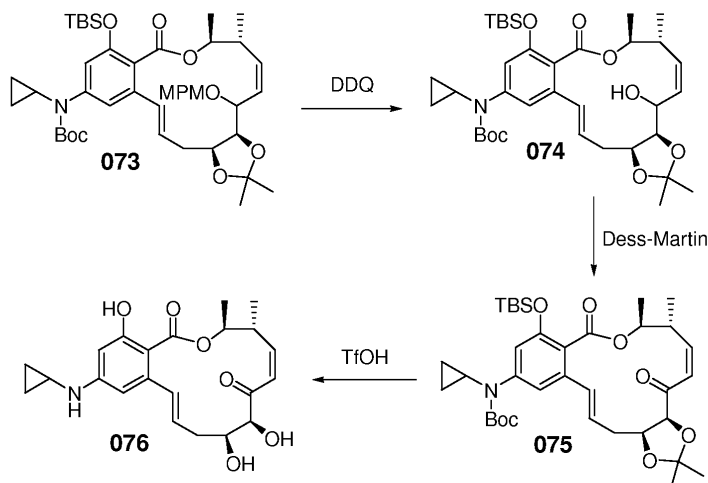


[0340]

[0341] 전술된 바와 같이 합성된 화합물 058 (459.7 mg, 0.55 mmol), 화합물 070 (104.6 mg) 및 (rac)-BINAP (51.8 mg)를 25 ml 둥근 바닥 반응 플라스크에 정량하여 첨가하고 공비에 의해 톨루엔과 함께 건조시켰다.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12.4 mg) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (216.8 mg)를 드라이 박스에서 상기 반응 플라스크에 정량하여 첨가하였다. 플라스크를 드라이 박스로부터 꺼내고 탈기된 톨루엔(3 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60시간 동안 80℃까지 가열하고 진공 하에 농축하였다.  $\text{SiO}_2$  상에서 헥산 중의 5 내지 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 247.5 mg의 원하는 생성물, 화합물 071을 수득하였다.

[0342] TBAF (THF 중의 1.0 M, 2.1 ml)에 이미다졸 HCl(108.3 mg)을 용해시키는 것에 의해 완충된 TBAF를 제조하였다. 완충된 TBAF 중의 071 (247.5 mg, 0.3 mmol) 용액을 60℃ 까지 가열하고 36시간 동안 교반하였다. 반응을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액에 의해 퀸칭시켰다. 수성 물질을 에테르로 추출하였다. 유기상을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에 의해 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다.  $\text{SiO}_2$  상에서 헥산 중의 10 내지 20% 에틸 아세테이트로 용리시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 116.6 mg의 원하는 생성물, 화합물 072를 수득하였다.

[0343] THF (2 ml) 중의 t-BuOK(0.24 ml, THF 중의 1.0 M) 용액에 0℃에서 THF (1 ml) 중의 072 (116.6 mg, 0.16 mmol)를 서서히 첨가하고 2 ml의 THF로 세정하였다. 출발 물질의 첨가를 완료한 후, 0℃에서 THF (2 ml) 중의 TBSCl (25.6 mg)을 첨가하였다. 반응을 20분 내에 퀸칭시키고 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기상을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트에 의해 전개시킨 pTLC에 의해 잔류물을 정제하여 40.0 mg의 원하는 생성물, 화합물 073을 수득하였다.



[0344]

[0345]

염화 메틸렌과 물(2 ml, 4:1 혼합물) 중의 화합물 073 (40.0 mg, 0.051 mmol)에 DDQ (14.2 mg)를 첨가하고 밤새 실온에서 교반시켰다. 반응을  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  및  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 퀀칭시켰다. 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기상을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트에 의해 전개시킨 pTLC에 의해 잔류물을 정제하여 25.0 mg의 원하는 생성물, 화합물 074를 수득하였다.

[0346]

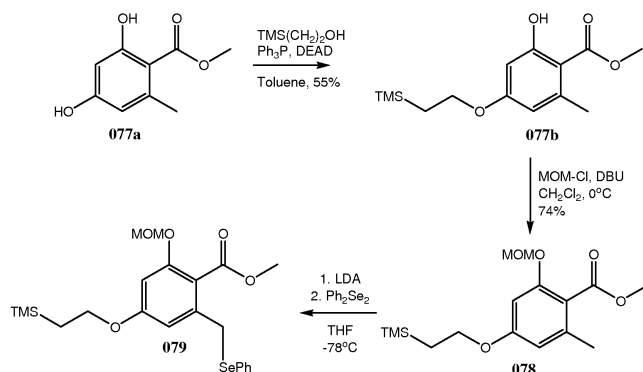
염화 메틸렌(2 ml) 중의 화합물 074 (25.0 mg, 0.038 mmol) 및 피리딘(6.1  $\mu\text{l}$ )에 실온에서 Dess-Martin 페리오디난(31.0 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하고  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 퀀칭시켰다. 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기상을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트에 의해 전개시킨 pTLC에 의해 잔류물을 정제하여 24.0 mg의 원하는 생성물, 화합물 075를 수득하였다.

[0347]

톨루엔/물 (1 ml/0.035 ml) 중의 화합물 075 (24.0 mg, 0.037 mmol)에 0°C에서  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (19.4  $\mu\text{l}$ )를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고 실온까지 가온시켰다. 반응을 1 시간 내에  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액으로 퀀칭시켰다. 수성 물질을 AcOEt로 추출시켰다. 유기상을 합치고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 염화 메틸렌 중의 10% 메탄올에 의해 전개시킨 pTLC에 의해 잔류물을 정제하여 2.4 mg의 원하는 생성물, 화합물 076을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.86 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.26-6.12 (m, 3H), 5.99-5.90 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.84 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.82-0.76 (m, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H).

[0348]

화합물 081:



[0349]

[0350]

0°C에서 톨루엔 중의 화합물 077a,  $\text{Ph}_3\text{P}$  및 2-TMS-에탄올의 용액에 DEAD를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실

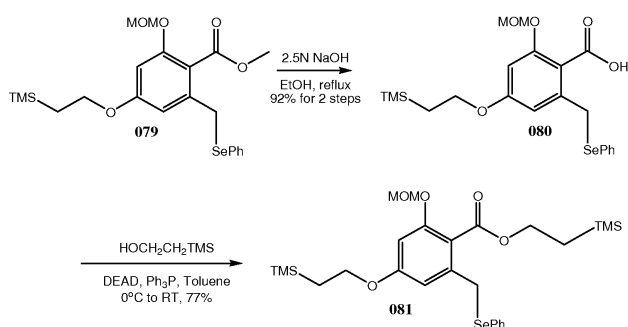
온에서 교반시키고  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 퀀칭시켰다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 077b를 수득하였다.

[0351]

MOM-Cl (2.8 mL, 37 mmol)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 10 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 077b (2.1 g, 7.4 mmol) 및 DBU (7.1 mL, 48 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 유기상을  $\text{NaHCO}_3$ 으로 세척하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 실리카 겔 플러그(plug)로부터 74% 수율로 화합물 078 (1.8 g, 5.5 mmol)을 수득하였다.

[0352]

헥산 중의 2.5 M n-BuLi를  $-5^\circ\text{C}$ 에서 THF 중의 디소프로필아민의 교반 용액에 소량씩 도입하였다. 용액을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반시키고  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각시켰다. THF 중의 화합물 078을 차가운 LDA에 서서히 첨가하여 내부 온도를  $-78^\circ\text{C}$  미만으로 유지시켰다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 45분 동안 교반하고, THF 중의  $(\text{PhSe})_2$ 를 서서히 첨가하여 내부 온도를  $-60^\circ\text{C}$  미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 40분 동안 교반하고  $-78^\circ\text{C}$ 에서  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 퀀칭시켰다. 실온에서 상기 혼합물에 EtOAc를 첨가하였다. 분리 후에, 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켰다. 톨루엔 중의 5% EtOAc을 이용하여 실리카 겔 컬럼으로부터 079를 용리시켰다.



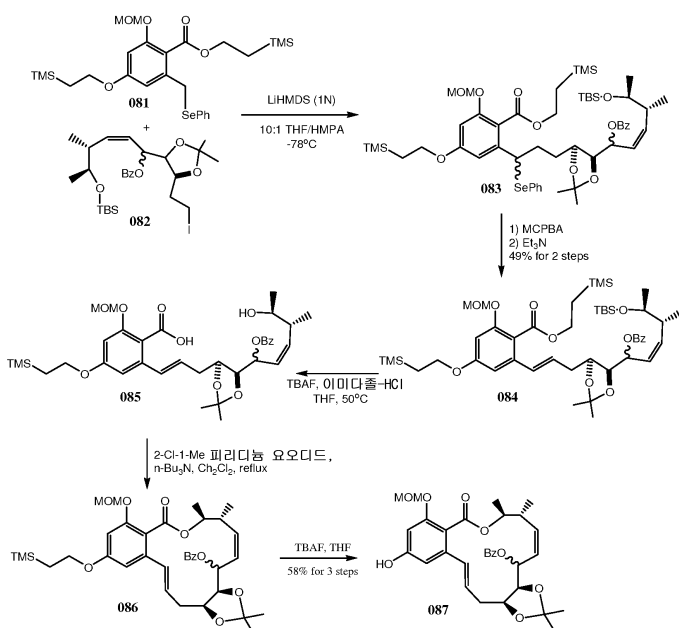
[0353]

[0354]

2.5 N NaOH를 EtOH 중의 079에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 환류시키고 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축하여 고체 080을 수득하였다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 톨루엔 중의 080,  $\text{Ph}_3\text{P}$  및 2-TMS-에탄올 용액에 DEAD를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 퀀칭시켰다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 081을 수득하였다.

[0355]

화합물 087:



[0356]

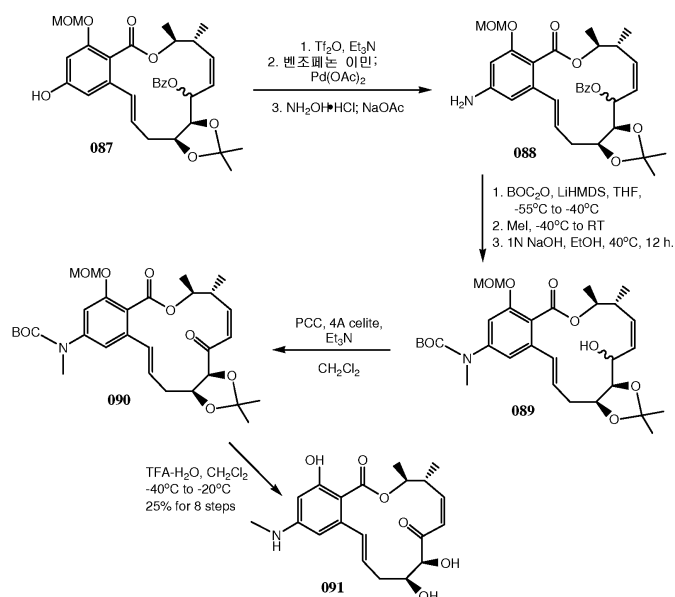
[0357] THF 중의 LiHMDS를 10:1 THF-HMPA 중의 화합물 081 및 082의 차가운( $-78^{\circ}\text{C}$ ) 용액에 소량씩 도입하였다. 첨가 동안 내부 온도를  $-70^{\circ}\text{C}$  미만으로 유지시켰다. 혼합물을 약 30분 동안  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시키고  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 쿨링시키고  $\text{EtOAc}$ 로 희석시켰다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 82% 수율로 083 (1.9 g, 1.6 mmol)을 수득하였다.

[0358] m-CPBA (1.0 g, 4.2 mmol)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 083의 차가운( $0^{\circ}\text{C}$ ) 용액에 3개의 분량(portion)으로 첨가하였다. 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고  $\text{Et}_3\text{N}$ 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액으로 쿨링시키고  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 희석시켰다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 084를 수득하였다.

[0359] 0.33 몰 당량(mole equivalent)의 이미다졸·HCl에 의해 환충된 TBAF 용액을 THF 중의 084의 용액에 도입하였다. 혼합물을  $50^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 희석하고  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축하여 조 085를 수득하고, 이를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오드 및 n-Bu<sub>3</sub>N의 환류 혼합물에 점적하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류시키고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 희석시키고 0.05 N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$  및  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 086을 수득하였다.

[0360] THF (7.0 mL, 7.0 mmol) 중의 TBAF를 7 mL의 THF 중의 086 (0.87 g, 1.3 mmol) 용액에 도입하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3 단계를 통해 58% 수율로 화합물 087 (0.43 g, 0.78 mmol)을 수득하였다.

[0361] 화합물 091:



[0362]  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.42 mL, 2.5 mmole)를  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 20 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 087 (0.95 g, 1.7 mmole) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.58 mL, 4.2 mmole) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고  $\text{NaHCO}_3$  수용액을 첨가하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출하였다. 유기상을 농축하고 실리카 겔의 짧은 플러그(20% EtO Ac/Hex)를 통해 통과시켰다.

[0364] 그에 의해 수득된 트리플레이트(triflate)를 드라이 박스에서  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (19 mg, 0.08mmole), BINAP (64 mg, 0.10 mmole) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.66 g, 2.0 mmole)에 첨가하였다. 벤조페논 이민(0.32 mL, 1.9 mmole) 및 30 mL의 톨루엔을 질소 하에 첨가하고 혼합물을  $90^{\circ}\text{C}$ 에서 14시간 동안 가열하였다. 그 후, 혼합물을  $\text{EtOAc}$  및 염수로 희석시켰다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 농축시켰다.



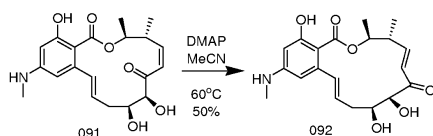
[0365] 결과물인 조 물질을 8 mL의 MeOH 및 5 mL의 THF에 용해시키고 실온에서 NaOAc (0.56 g, 6.8 mmole) 및  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (0.24g, 3.4 mmole)을 첨가하였다. 50분 후, EtOAc 및 염수를 첨가하였다. 유기상을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시키고 실리카 겔(30 EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 결정질 화합물 088 (0.88 g, 1.6 mmole)을 생성하였다.

[0366] LiHMDS (THF 중의 1N, 8.0 mmole)를 -55 내지 -50°C에서 16 mL의 THF 중의 088 (0.88 g, 1.6 mmole) 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -45°C에서 5분 동안 교반하고  $\text{BOC}_2\text{O}$  (0.38 mL, 1.8 mmole)를 첨가하였다. 혼합물을 -40°C에서 30분 동안 교반한 후, MeI (0.60 mL, 9.6 mmole)를 첨가하였다. 10분 후에, 상기 혼합물을 2시간 동안 실온까지 가온시켰다. 상기 혼합물을 -35°C까지 재냉각시키고 72 mL의 1N NaOH 및 48 mL의 EtOH을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45°C에서 가열한 후, 상기 혼합물을 100 mL의 물 및 150 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석시켰다. 수성층을 50 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출하였다. 유기층을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(30% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 무색의 겔 089 (0.58 g, 1.0 mmole)를 수득하였다.

[0367] 8 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 화합물 089 (0.40 g, 0.71 mmole), PCC (0.46 g, 2.1 mmole), 4Å 분자 시브(molecular sieve) (0.50 g), 및 셀라이트 (0.50 g)의 현탁액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.29 mL, 2.1 mmole)을 첨가하였다. 5분 후에, 30 mL의  $\text{Et}_2\text{O}$ 를 첨가하고 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 농축시키고 짧은 실리카 겔 플러그(75% EtOAc/Hex)를 통해 통과시켜 무색의 결정질 090 (0.35g, 0.63 mmole)을 수득하였다.

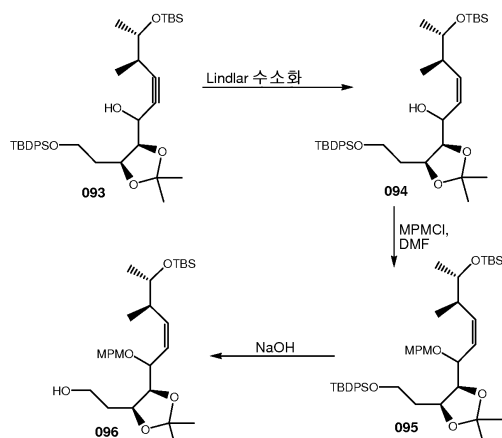
[0368] TFA (5% 물, 6 mL)를 -35°C에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 화합물 090 (0.35g, 0.63 mmole) 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반하고  $\text{NaHCO}_3$  (pH ~ 8) 포화 수용액 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하였다. 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 2회 추출하였다. 유기층을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(75% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 8 단계에 대해 25%의 총 수율로 화합물 091 (124 mg, 0.33 mmole)을 수득하였다. NMR:  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  (Benzene- $d_6$ ) 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C4- $\text{CH}_3$ ), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 2.07 (d, J = 5.1 Hz, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.11 (m, 2H, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.26 (d, J = 11.3 Hz, 1H, C9-OH), 3.06 (m, 1H, NH), 3.44 (m, 1H, 4-CH), 3.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H, C8-OH), 3.89 (ddt, J1 = 11.3 Hz, J2 = 2.8 Hz, J3 = 7.0 Hz, 1H, 9-CH), 4.22 (dd, J1 = 2.6 Hz, J2 = 5.1 Hz, 1H, 8-CH), 4.67 (dq, J1 = 6.0 Hz, J2 = 10.4 Hz, 1H, 3-CH), 5.40 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 11.3 Hz, 1H, 5-CH), 5.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H, 6-CH), 5.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H, aromatic CH), 6.00 (dt, J1 = 15.2 Hz, J2 = 7.5 Hz, 1H, 11-CH), 6.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H, aromatic CH), 6.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 12-CH), 13.03 (s, 1H, phenol). MS: 398 ( $\text{M}^+\text{Na}$ , 100%).

[0369] 화합물 092:



[0370]  $\text{CH}_3\text{CN}$  중의 화합물 091 (16 mg) 용액에 DMAP (20 mg)를 첨가하였다. 그 후, 상기 용액을 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 그 후 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 실리카 겔 상에서 정제하고 원하는 생성물 092 (13 mg)를 60% EtOAc/헥산으로 용리시켰다.  $^1\text{H}$ -NMR (Benzene- $d_6$ ): 6.79 (2H, dd, J1=100 Hz, J2=5.95 Hz); 6.09 (1H, d, J=2.3 Hz); 5.92 (1H, dd, J1=10.0 Hz, J2=1.4 Hz); 5.82 (1H, m); 5.81 (1H, d, J=2.3 Hz); 4.98 (1H, m); 4.42 (1H, m); 3.97 (1H, m); 3.80 (1H, d, J=5.7 Hz); 3.04 (1H, m); 2.37 (2H, m); 2.04 (3H, d, J=5.7 Hz); 2.04 (1H, m); 1.67 (1H, m); 0.86 (3H, d, J=7.1 Hz); 0.56 (3H, d, J=7.1 Hz). 2 에는 올레핀 수소의 커플링 상수(coupling constant)가 091의 11 Hz에서 092의 16 Hz로 변했다는 것에 주목한다.

[0372] 화합물 106:



[0373]

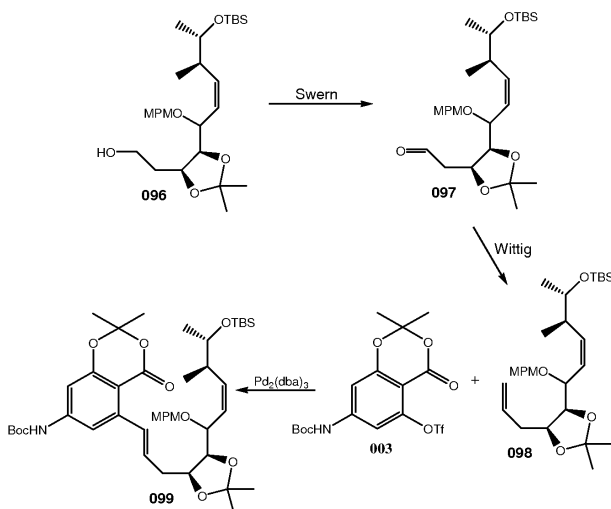
[0374] 2.65 L의 핵산 중 093 (165.9g, 265 mmol) 용액에, 퀴놀린(2.65 mL) 및 Lindlar 촉매(28.2g, 13.3 mmol, 0.05 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 반복적으로 탈기시키고 질소(3x) 및 수소(3x)로 재충전시켰다. 수소화기(hydrogenator) 상에서 수소의 흡수를 0.114 mol로 설정하고 반응을 MS/<sup>1</sup>H NMR에 의해 모니터링하였다. 반응을 밤새 진행시킨 후, 현탁액을 여과시키고 촉매 및 수소를 재충전시켰다. 3일 후에, 반응액을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 농축하고 실리카 겔 상에서 정제하여 오일인 104 g의 094를 수득하였다.

[0375]

094 (67.4 g, 107 mmol)의 용액에, MPMCl (21.9 mL, 161 mmol, 1.5 eq.) 및 THF (140 mL, 140 mmol, 1.3 eq.) 중의 NaHMS의 1M 용액을 0°C에서 시린지 펌프로 2시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1.5 시간 동안 교반시킨 후, 0°C에서 포화 NH<sub>4</sub>Cl에 의해 퀀칭시키고 실온까지 가온시켰다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 그 후, 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 정제하여 정량적으로 095를 수득하였다.

[0376]

095 (119.6g, 160 mmol)를 메탄올(3.2 L, v/v) 중의 10% NaOH 및 3.5 mL의 물의 혼합물에 용해시켰다. 반응을 45°C에서 48시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 반응액을 9L의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물로 2회, 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 1회 및 염수로 1회 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 10% 내지 25-35%의 EtOAc/핵산으로 정제하여 096 (78g, 96% 수율)을 수득하였다.



[0377]

[0378] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (870 mL) 중의 (COCl)<sub>2</sub> (25 mL, 295 mmol, 2 eq.) 용액에, -78°C에서 DMSO (41.85 mL, 590 mmol, 4 eq.)를 서서히 첨가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL) 중의 096 (75 g, 147.4 mmol) 용액을 45분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 45분 동안 교반한 후, 동일한 온도에서 Et<sub>3</sub>N (82.2 mL, 590 mmol, 4 eq.)을 첨가하였다. 반응을 30분 동안 더 교반시킨 후, 1.5시간 동안 0°C까지 가온시켰다. 반응을 750

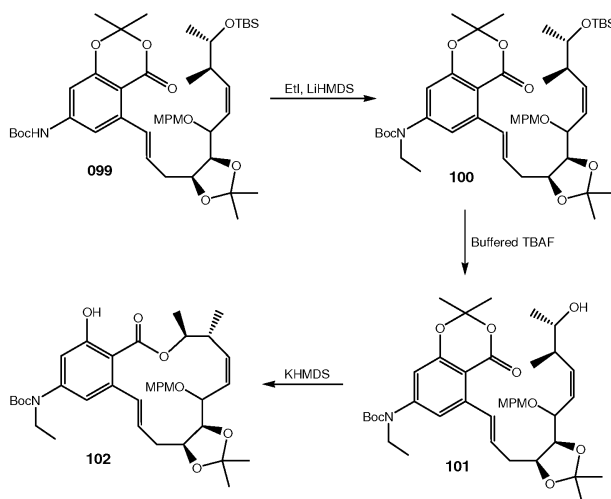
mL의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀀칭시키고  $\text{EtOAc}$ 로 3회 추출하였다. 추출물을 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 2.5 L의  $\text{EtOAc}$ /헥산 1:1 용액에 재현탁시키고 물로 3회 세척하고 염수로 1회 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물 097를 직하접 다음 단계에서 사용하였다.

[0379]

THF (870 mL) 및 DMSO (433.6 mL)의 혼합물 중의  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$  (115.8 mL, 324.3 mmol, 2.2 eq.) 현탁액에, 0℃에서  $\text{ra-BuLi}$  (184.3 mL의 1.6 M 용액, 294.8 mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반시킨 후, 0℃에서 097 (175 mL의 THF 중 74.7 g, 147.4 mmol)을 첨가하였다. 30분 후에, 실온까지 가온시켰다. 2시간 후에, 반응을 1.1 L의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀀칭시키고  $\text{EtOAc}$ 로 3회 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 5-10%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 정제하여 오일인 66.5g의 098을 수득하였다(89% 수율).

[0380]

드라이 박스에서 098 (2.5 g, 4.95 mmol)과 트리플레이트 003 (2.7 g, 6.4 mmol, 1.3 eq.)의 혼합물에,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.36 g, 1.48 mmol, 0.3 eq.)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 드라이 박스에서 꺼낸 후에, 8.3 mL의 디옥산에 현탁시키고, N-메틸 N-디시클로헥산 아민(2.1 mL, 9.9 mmol, 2eq.)을 첨가하였다. 반응을 강한 교반과 함께 12 시간 동안 100℃에서 가열하였다. 냉각시킨 후에, 6 g의 셀라이트를 첨가하고  $\text{EtOAc}$ 로 희석시켰다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고  $\text{EtOAc}$ 로 세정하였다. 여과액을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 10-20%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 정제하여 3g의 순수한 099 (76% 수율)를 수득하였다.



[0381]

[0382]

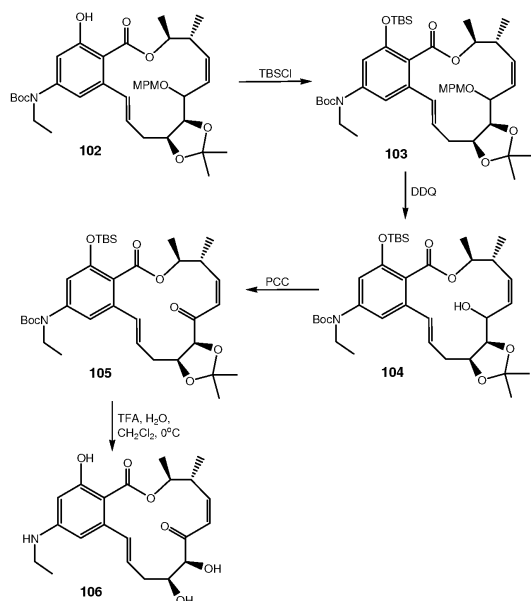
DMPU (291 mL) 중의 099 (46.3 g, 58.16 mmol) 용액에, 0℃에서 LiHMDS (116 mL의 THF 중 1M 용액, 116.3 mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 40분 동안 교반시킨 후에, EtI (27.9 mL, 349 mmol, 6 eq.)를 첨가하였다. 5분 후에, 혼합물을 실온까지 가온시켰다. 혼합물을 3시간 동안 교반시킨 후, 0℃에서 1L의 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀀칭시켰다. 혼합물을 MTBE/헥산 (1:1)으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 그 후, 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 15 내지 20%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 정제하여 40 g의 원하는 생성물, 100 (84% 수율)을 수득하였다.

[0383]

230 mL 중의 100 (48 g, 58.2 mmol)의 용액에, TBAF (407 mL의 1M 용액, 407 mmol, 7 eq.) 및 이미다졸.HCl (21.3 g, 203.9 mmol, 3.5 eq.)의 용액을 첨가하였다. 반응을 60℃에서 72 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후에, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀀칭시키고 에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 20-30%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 정제하여 31.4 g의 원하는 생성물, 101 (76% 수율)을 수득하였다.

[0384]

3L의 THF 중 101 (20.3 g, 28.6 g)의 용액에, 0.5M KHMDS 용액(60 mL, 30 mmol, 1.05 eq.)을 120분에 걸쳐 서서히 펌프로 서서히 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 1.5L의  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액으로 퀀칭시켰다. 상기 혼합물을 에테르로 3회 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 10-20% 내지 50%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 정제하여 14.2 g의 원하는 생성물, 102 (76% 수율)를 수득하였다.



[0385]

[0386]

DMF (194 mL) 중의 102 (19 g, 29.15 mmol) 용액에, 이미다졸 (4 g, 58.3 mmol, 2 eq.) 및 TBSCl (5.27 g, 35 mmol, 1.2 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, NaHCO<sub>3</sub>의 포화 용액과 물로 퀀칭시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 정제하여 22 g(99% 수율)의 103을 수득하였다.

[0387]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 mL)와 H<sub>2</sub>O (57.4 mL)의 혼합물 중 103 (22 g, 28.7 mmol) 용액에, 0°C에서 DDQ (9.78g, 43 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액과 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액의 1:1 혼합물 1L로 퀀칭시켰다. 상기 혼합물을 에테르로 3회 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 정제하여 18.1 g의 104를 수득하였다.

[0388]

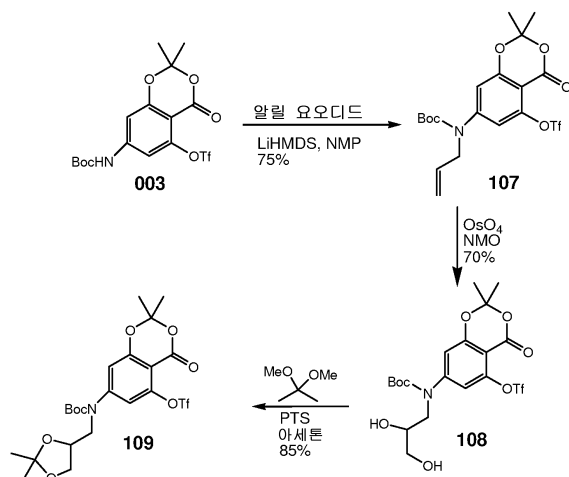
279 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 104 (18g, 27.9 mmol) 용액에, 건조된 4Å 분자 시브 (18g) 및 PCC (18 g)를 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 교반한 후, Et<sub>3</sub>N (19.45 mL)으로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과시키고 상기 플러그를 헥산 (900 mL) 중의 75% EtOAc로 세정하였다. 추출물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 10-15% 내지 20% EtOAc/헥산으로 정제하여 14.6 g의 105 (81% 수율)를 수득하였다.

[0389]

2L 플라스크에서, 105 (8.5g, 13.2 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 5% H<sub>2</sub>O/TFA (4.1/78.1 mL) 용액을 서서히(~ 30분) 첨가하고 혼합물을 0°C에서 14.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시켰다. 상기 반응을 물 중 NaHCO<sub>3</sub> 용액(TFA 대비 ~ 1.2 당량)으로 퀀칭시켰다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3회 추출하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 그 후, 용액을 여과시키고 농축시켰다. Si-Gel, 50-60-75% EtOAc/헥산의 크로마토그래피에 의해 106(4.8 g, 93% 수율)을 수득하였다. NMR: <sup>1</sup>H-NMR δ (Benzene-d<sub>6</sub>) 0.65 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C4-CH<sub>3</sub>), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 2.12 (m, 2H, 10-CH<sub>2</sub>), 2.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H, C9-OH), 2.52 (dt, J<sub>1</sub> = 5.3 Hz, J<sub>2</sub> = 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.22 (t, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 3.44 (m, 1H, 4-CH), 3.89 (m, 2H, 9-CH and C8-OH), 4.24 (dd, J<sub>1</sub> = 2.4 Hz, J<sub>2</sub> = 4.8 Hz, 1H, 8-CH), 4.67 (dq, J<sub>1</sub> = 6.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.4 Hz, 1H, 3-CH), 5.40 (dd, J<sub>1</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2</sub> = 11.4 Hz, 1H, 5-CH), 5.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H, 6-CH), 5.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H, aromatic CH), 6.01 (m, 1H, 11-CH), 6.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H, aromatic CH), 6.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 12-CH), 13.05 (s, 1H, phenol).

[0390]

화합물 114:



[0391]

[0392]

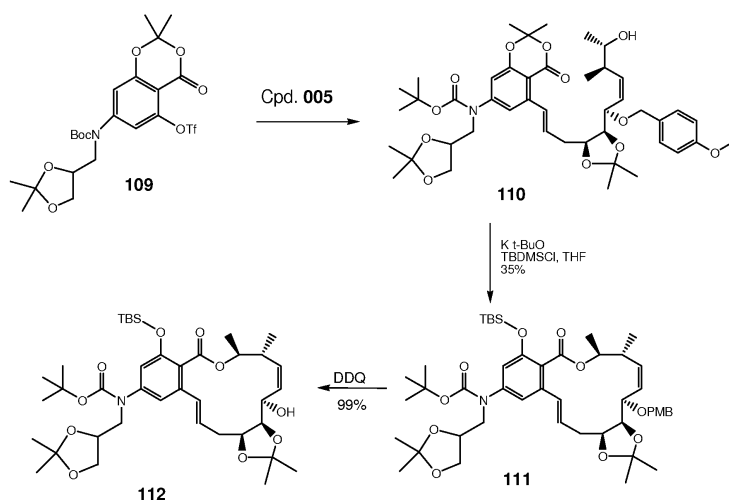
0 내지  $-5^\circ\text{C}$ 에서 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘(20.0 mL, 0.166 mol) 중 003 (2.914 g, 6.60 mmol) 용액에 리튬 헥사메틸디실라지드(8.0 mL, THF 중 1.0M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 낮은 온도에서 (at cold) 30분 동안 교반한 후, 상기 용액에 3-요오도-1-프로펜(0.74 mL, 7.9 mmol)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온까지 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 10.0 mL의 1.0 N HCl을 첨가하고, 에테르로 추출하였다. 합쳐진 에테르 용액을 포화 중탄산염 용액(30 mL), 및 염수(20 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 10, 15% EtOAc/헥산에 의한 크로마토그래피 정제로 백색 고체인 화합물 107 (2.4 g, 75%)을 수득하였다.

[0393]

실온에서 *t*-BuOH:THF:물 (100.0 mL, *t*-BuOH:THF:물 =10:3:1) 중의 화합물 107 용액에 *N*-메틸모르폴린 *N*-옥사이드 (0.79 g, 6.7 mmol) 및 오스뮴 테트라옥사이드(1.70 g, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 반응을 서서히 진행시켰다. 상기 반응 혼합물에 추가적인 오스뮴 테트라옥사이드(4.71 g, 0.463 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc (250 mL)로 희석하고, 소듐 디오술포이트(10%, 150 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에서 수성 물질을 EtOAc (2x250mL)로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 용매의 증발에 의해 화합물 108 (1.8g, 70%)을 수득하였다.

[0394]

아세톤 (20 mL) 중 108의 용액에 2,2-디메톡시프로판(2.0 mL, 0.016 mol) 및 PTS (110 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 5% NaOH (40 mL)로 세척하였다. 수성 물질을 EtOAc로 추출하였다(3x50 mL). 합쳐진 유기 용매를 농축시켰다. 크로마토그래피 정제(20 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 오일인 화합물 109 (1.63g, 84%)를 수득하였다.



[0395]

[0396]

10 mL의 플라스크에 화합물 005 (0.9624 g, 0.002464 mol) 및 109 (1.45 g, 0.00261 mol)를 첨가하고, 그 혼합

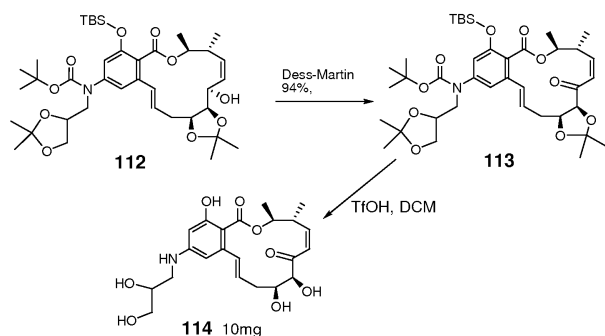
물을 고 진공하에 건조시켰다. 상기 혼합물에 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.677 g, 0.000739 mol), 및 N-메틸피롤리딘은 (2.50 mL, 0.0259 mol) 및 N-시클로헥실-N-메틸-시클로헥산아민(1.06 mL, 0.00493 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, TBME로 희석시켰다. 유기 용액을 1N HCl, 염수로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 크로마토그래피 정제(20% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 110 (1.73g, 88%)을 수득하였다.

[0397]

50 mL 둥근 바닥 플라스크에 담긴 THF (10.0 mL) 중의 1.0 M 포타슘 터트-부톡사이드(3.2 mL, 3.2mmol) 용액에, 0℃에서 시린지 펌프를 통해 THF (5.0 mL) 중의 화합물 110 (1.72g, 2.16 mmol) 용액을 첨가하였다. 화합물 110의 첨가 후에 10분 동안 반응 혼합물을 교반하고 0℃에서 THF (5.0 mL) 중 터트-부틸디메틸실릴 클로라이드 (490 mg, 0.0032 mol)로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 크로마토그래피 정제 (20% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 111 (0.64g, 35%)을 수득하였다.

[0398]

0℃에서 DCM (8.0 mL) 중의 111 (0.65 g, 0.00076 mol) 용액에 물 (2.0 mL) 및 2,3-디클로로-5,6-디시아노히드로퀴논(0.245 g, 0.00106 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (30% EtOAc/헥산)를 확인한 후, 반응을 중탄산염 포화 용액 중의 소듐 티오술파이트로 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 TBME로 추출하고, 건조시키고 농축시켰다. 크로마토그래피 정제(20% - 40% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 112 (0.557g, 100%)를 수득하였다.



[0399]

[0400]

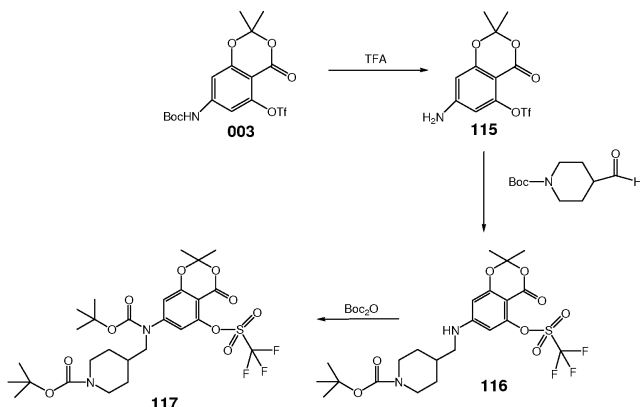
DCM (1.0 mL) 중의 화합물 112 (111.2 mg, 0.0001519 mol) 용액에, 0℃에서 피리딘 (18  $\mu$ L, 0.00023 mol) 및 Dess-Martin 페리오디난(0.077 g, 0.00018 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였고, 여전히 일부 출발 물질에 TLC에 의해 검출되었다. 그 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 30% EtOAc/헥산으로 희석시키고, 결과물인 용액을 실리콘 플러그를 통해 여과시키고, 30% EtOAc/헥산으로 세척하였다. 크로마토그래피 정제(30% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 113 (103.8 mg, 94%)을 수득하였다.

[0401]

DCM (1.0 mL) 중 113 (101.5 mg, 0.0001390 mol) 용액에, 0℃에서 물(20 마이크로리터) 및 트리플루오로메탄술폰산(61.5  $\mu$ L, 0.000695 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, 다시 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 퀀칭시키고, DCM으로 추출하였다. 크로마토그래피 정제(5%MeOH/DCM)에 의해 화합물 114 (42.0 mg, 69.4%)를 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 6.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.10-6.18 (m, 2H), 5.93-6.00 (m, 2H), 4.47 {d, J = 2.0 Hz 1H), 4.04 (t, J= 2.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.35 (J, J = 5.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J= 7.2 Hz, 3H). 매스 457.95 관찰.

[0402]

화합물 122:



[0403]

[0404]

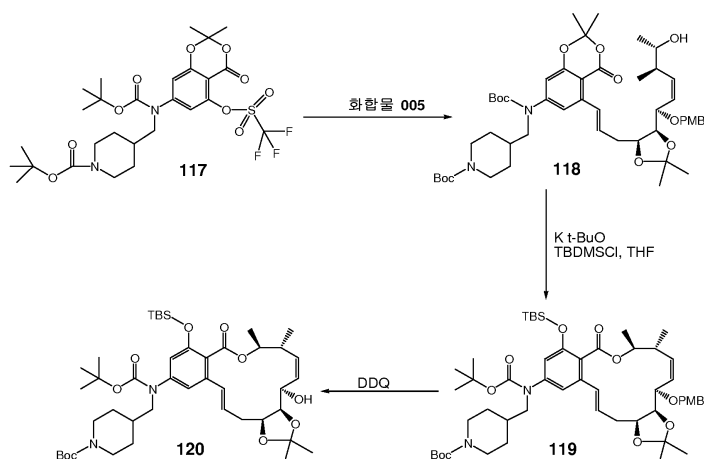
0℃에서 트리에틸실란 (510  $\mu$ l, 0.0032 mol) 및 트리플루오로아세트산(75  $\mu$ l, 0.97mmol)을 DCM (3.0 mL) 중의 003 (176 mg, 0.399 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, TLC (30% EtOAc/Hex)에 의한 확인 후에, 여전히 다량의 출발 물질이 남아 있었다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 주변 온도에서 밤새 교반하였다. TLC에 의한 확인 시 반응의 진행은 거의 없었다. 0℃에서 상기 반응 혼합물에 추가적인 TFA (1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. TLC에 의한 확인 시 출발 물질이 검출되지 않았다. 반응 혼합물을 중탄산염 포화 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다(3x20 mL). 합쳐진 유기층을 건조시키고 여과시켰다. 혼합물을 농축하고 제조용(preparative) TLC(30%EtOAc/헥산)에서의 정제로 화합물 115 (0.107g, 79%)를 수득하였다.

[0405]

소듐 트리아세톡시보로히드라이드(0.57 g, 0.0027 mol)를 실온에서 THF (10.0 mL) 중 N-터트-부톡시카르보닐 피페리딘-1-카르복실레이트 (448.1 mg, 0.002101 mol), 화합물 115 (348.0 mg, 0.001020 mol), 및 아세트산(1300  $\mu$ l, 0.023 mol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 수성 워크업(aqueous workup) 없이 농축하였다. 제조용 TLC (35% EtOAc/헥산)에 의한 정제로 화합물 116 (0.4164g, 76%)을 수득하였다.

[0406]

디-터트-부틸디카르보네이트(0.0251 g, 0.000115 mol)를 DCM (1.0 mL) 중 화합물 116 (31.0 mg, 0.0000576 mol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 4-디메틸아미노피리딘 (0.00703 g, 0.0000576 mol) 및 트리에틸아민 (8.02  $\mu$ l, 0.0000576 mol)을 첨가하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 제조용 TLC 정제 (30% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 117 (16.4 mg, 45%)을 수득하였다.



[0407]

[0408]

화합물 117 (0.3916 g, 0.0006132 mol) 및 005 (0.2422 g, 0.0006202 mol)를 반응 플라스크에서 조합하고 고진공하에 건조시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (0.17 g, 0.00019 mol)을 드라이 박스에서 상기 혼합물에 첨가하였다. N-메틸피롤리디논(2.0 mL, 0.021 mol) 및 시클로헥사민, N-시클로헥실-N-메틸- (268  $\mu$ l, 0.00125 mol)을 상기 반응 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일조(oil bath)에서 80℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 MTBE로 희석하고, 1.0 M 염산으로 세척하였다. 수성 물질을 MTBE로 추출하고 농축하



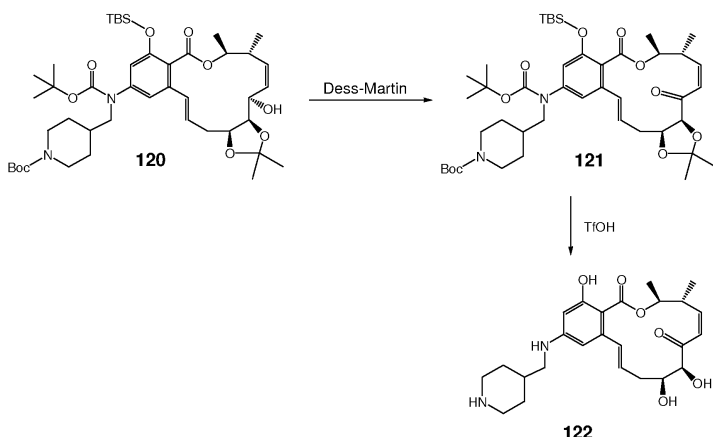
였다. 크로마토그래피 정제(20-40%EtOAc/헥산)에 의해 화합물 118 (0.373 g, 69%)을 수득하였다.

[0409]

THF (7.2 mL) 중의 화합물 118 (0.37 g, 0.00042 mol)을 0℃에서 5분에 걸쳐 테트라히드로푸란(7.20 mL, 0.0888 mol) 중의 테트라히드로푸란 중의 포타슘 터트-부톡사이드 (0.716 mL, 1.00 M) 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후 출발 물질이 관찰되지 않았다(TLC, 30% EtOAc/헥산). 반응을 0℃에서 THF (1.0 mL) 중 터트-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.108 g, 0.000716 mol)로 쿼칭시키고, 10분 동안 교반하였다. 크로마토그래피 정제(20%EtOAc/헥산)에 의해 화합물 119 (0.182g, 46%)를 수득하였다.

[0410]

물 (2.0 mL) 및 디클로로디시아노퀴논(57.3 mg, 0.000252 mol)을 0℃에서 DCM (8.0 mL) 중의 화합물 119 (181.6 mg, 0.0001942 mol) 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 주변 온도까지 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 더 이상 검출되지 않은 후에(TLC, 30%EtOAc/헥산), 반응을 1:1 10% 소디움 티오솔페이트/포화 중탄산염으로 쿼칭시켰다. 수성 물질을 TBME로 추출하였다. 크로마토그래피 정제(20% 내지 40% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 120 (0.1461g, 92%)을 수득하였다.



[0411]

[0412]

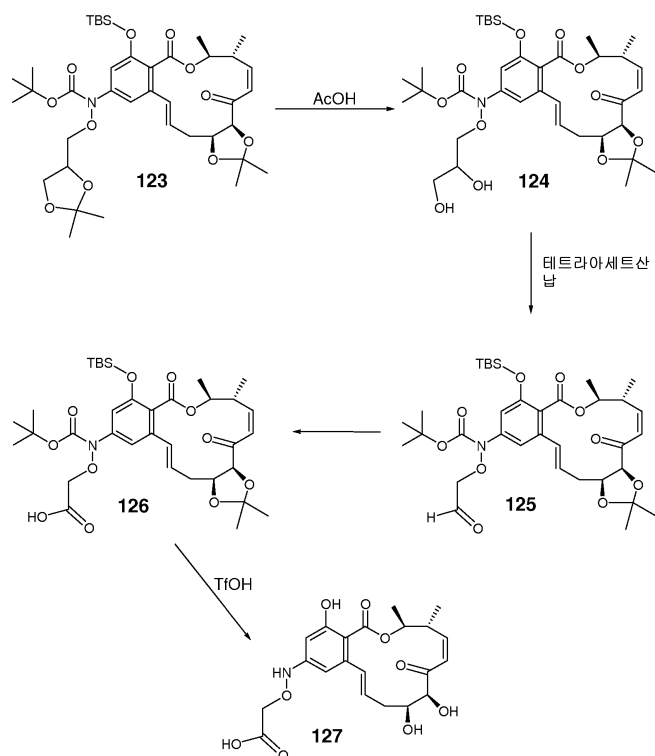
DCM (1.0 mL) 중의 화합물 120 (146.1mg, 0.179 mmol) 용액에 0℃에서 피리딘 및 Dess-Martin 페리오디난 (0.099 g, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였고, 여전히 일부 출발 물질이 TLC에 의해 검출되었다. 그 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 모든 출발 물질이 소비될 때까지 주변 온도에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30% EtOAc/헥산으로 희석시키고, 결과물인 용액을 실리온 플러그를 통해 여과시키고, 30% EtOAc/헥산으로 세척하였다. 크로마토그래피 정제(30% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 121 (107.4 mg, 74%)을 수득하였다.

[0413]

염화 메틸렌(1.50 mL, 0.0234 mol) 중의 화합물 121 (107.4 mg, 0.0001321 mol) 용액에 0℃에서 물 (22.4  $\mu$ L, 0.00124 mol) 및 트리플루오로메탄술포산 (55.0  $\mu$ L, 0.000622 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 90분 동안 교반하였다. 여전히 일부 출발 물질은 소비되지 않았다(TLC, 10%NH<sub>4</sub>OH/EtOH). 반응 혼합물을 실온에서 다시 30분 동안 교반하고 20 mL TBME로 희석하였다. 상기 반응 혼합물에 중탄산나트륨 포화 용액을 첨가하고, EtOAc로 추출하고(3x20 mL), 수성 물질을 EtOAc로 더 추출하였다(3x20 mL). 합쳐진 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 조 물질을 제조용 TLC에 적재하고, 10% NH<sub>4</sub>OH/EtOH로 용리시켰다(Rf 0.1). 원하는 밴드를 수집하고, 10% NH<sub>4</sub>OH/EtOH로 세정하여 화합물 122 (46.8 mg, 77%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 6.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.08-6.11 (m, 2H), 5.91-5.98 (m, 2H), 4.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.22, (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0414]

화합물 127:



[0415]

[0416]

0℃에서 아세트산/물 (4.0 mL, 아세트산:물 = 4:1)의 용액에 화합물 123 (화합물 064와 동일한 방식으로 제조됨) (195.2 mg, 0.0002617 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 유지시키고 그 후, 주변 온도까지 가온시켰다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 제조용 TLC (75% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 124 (0.1686 g, 91%)를 수득하였다.

[0417]

톨루엔 (3.0 mL, 0.028 mol) 및 DCM (1.0 mL) 중의 화합물 124 (168.6 mg, 0.0002388 mol) 용액에 테트라아세트산 납(0.127 g, 0.000287 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 20분 내지 30분 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 상기 셀라이트를 DCM으로 세척하였다. 제조용 TLC (50% EtOAc/헥산)에 의해 화합물 125 (106.1 mg, 66%)를 수득하였다.

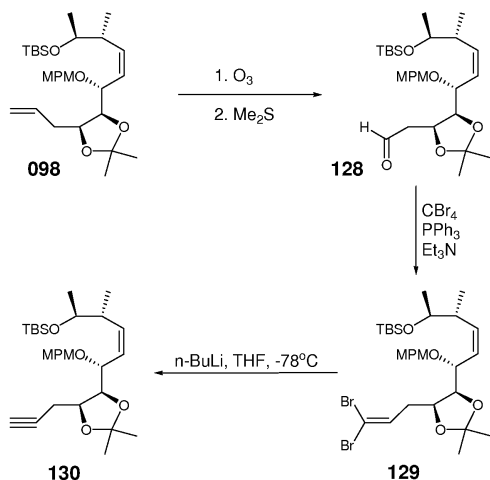
[0418]

테트라히드로푸란(0.50 mL, 0.0062 mol) 중의 화합물 125 (106.0 mg, 0.0001573 mol) 용액, 터트-부틸 알코올 (1.50 mL, 0.0157 mol), 2-메틸부트-2-엔 (0.50 mL, 0.0047 mol)에 주변 온도에서 0.6 ml의 물 중 아염소산나트륨(88.9 mg, 0.000786 mol) 및 제1인산칼륨(100 mg, 0.0007 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 희석된 HCl에 의해 pH 2까지 산성화시켰다. 수성 물질을 EtOAc로 추출하였다. 제조용 TLC에 의해 화합물 126 (66.1 mg, 61%)를 수득하였다.

[0419]

0℃에서 염화 메틸렌(1.0 mL, 0.016 mol) 및 물 (1.7  $\mu$ L, 0.094 mmol) 중의 화합물 126 (32.5 mg, 0.0471 mmol) 용액에, 트리플루오로메탄술폰산(17  $\mu$ L, 0.00019 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하고, 주변 온도에서 60분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 퀀칭시켰다. 수성 상을 DCM으로 추출하였다(2X20 mL). DCM 용액의 TLC에서 원하는 생성물이 나타나지 않았다. 그 후, 수성 상을 pH 3까지 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다(3X10 mL). 제조용 TLC에 의해 화합물 127 (10.2 mg, 50%)를 수득하였다.

[0420] 화합물 137:

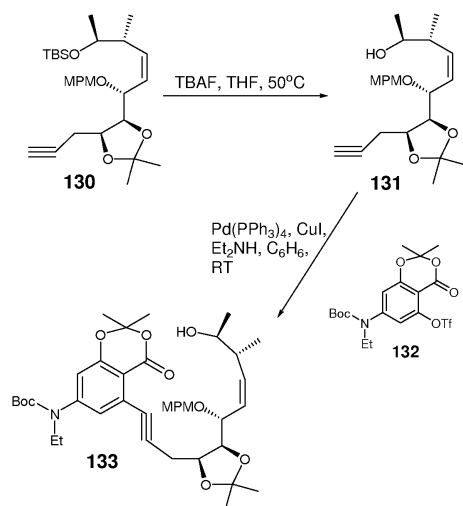


[0421]

[0422]  $-78^\circ C$ 에서  $MeOH/CH_2Cl_2$  (5ml/5ml) 중의 화합물 098 (1.0g, 1.98 mmol) 용액에,  $O_3$ 를 기포로 주입하였다 (bubble). 7분 후에,  $N_2$ 를 10분 동안 기포로 주입하고, 2회 피펫량(2 pipettes)의  $Me_2S$ 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 용매를 증발에 의해 제거하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 128 (735mg, 73%)을 수득하였다.

[0423] 10ml의  $CH_2Cl_2$  중  $CBr_4$  (969mg, 2.90mmol) 및  $PPh_3$  (15.2g 5.80mmol)를 포함하는 반응 플라스크에  $0^\circ C$ 에서 5ml의  $CH_2Cl_2$  중 화합물 128 (734mg, 1.45mmol) 및  $Et_3N$  (202 $\mu l$ , 1.45mmol)의 용액을 첨가하였다. 얼음조를 꺼내고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 헥산에 의한 적정(titration) 후, 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 129 (557g, 58%)를 수득하였다.

[0424] THF (5ml) 중의 화합물 129 (557mg, 0.84mmol)의 용액에  $-78^\circ C$ 에서  $n-BuLi$  (840 $\mu l$ , 헥산 중 2.5M)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응을  $NH_4Cl$  포화 수용액으로 퀀칭시켰다. 수성층을 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 130 (360mg, 85%)을 수득하였다.

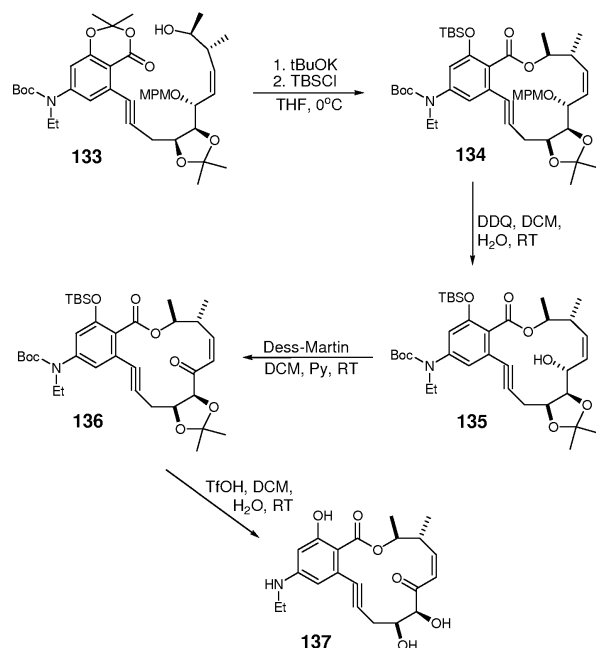


[0425]

[0426] THF (5ml) 중의 화합물 130 (358mg, 0.71mmol) 용액에 실온에서 TBAF (1.1ml, THF 중 1.0M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ C$ 에서 4시간 동안 가열하였다. 그 후, 상기 혼합물을 MTBE로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 131 (277mg, 100%)을 수득하였다.

[0427] 벤젠 (1.8ml) 및  $Et_2NH$  (1.2ml) 중의 화합물 131 (263.8mg, 0.678mmol) 및 화합물 132 (637.4mg, 1.356mmol) 용액에, 실온에서  $Pd(PPh_3)_4$  (39.2mg, 0.034mmol) 및  $CuI$  (12.9mg, 0.068mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5

시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 MTBE로 희석시키고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 133 (251.5mg, 52%)을 수득하였다.



[0428]

[0429]

THF (13.0ml) 중의  $t\text{-BuOK}$  ( $565\mu\text{l}$ , THF 중 1.0M) 용액에,  $0^\circ\text{C}$ 에서 0.1 ml/분의 속도로 THF (8.0ml) 중 화합물 133 (200.0mg, 0.28mmol)의 용액을 첨가했다. 1시간 후에, TBSCl (169mg, 0.56mmol)을 첨가했다. 5분 후에, 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 퀀칭시키고, 물로 희석하고, MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 134 (175.4mg, 82%)를 수득하였다.

[0430]

DCM (4.0ml) 및 물 (1.0ml) 중 화합물 134 (200.0 mg, 0.28 mmol)의 용액에, 실온에서 DDQ (96.2mg, 0.42mmol)를 첨가하였다. 2 시간 후에, 반응을  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액 중 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 에 의해 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 135 (133.1mg, 74%)를 수득하였다.

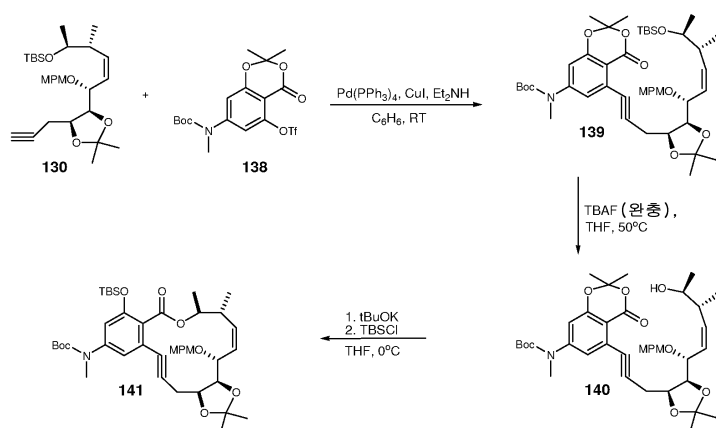
[0431]

DCM (3.0ml) 중 화합물 135 (133.0mg, 0.207mmol) 용액에, 실온에서 피리딘 ( $42.0\mu\text{l}$ , 0.518mmol) 및 Dess-Martin 시약(175.0mg, 0.414mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응을  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액 중 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 에 의해 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 136 (114.8mg, 86%)을 수득하였다.

[0432]

DCM (2.0ml) 중 화합물 136 (113.0mg, 0.176mmol)의 용액에,  $0^\circ\text{C}$ 에서 물 ( $19.0\mu\text{l}$ , 1.056mmol) 및 TfOH ( $46.0\mu\text{l}$ , 0.528mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시켰다. 30분 후에, 반응을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 에 의해 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 화합물 137 (46.4mg, 68%)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (t,  $J=6.8$ , 3H), 1.38 (d,  $J=6.0$ , 3H), 2.47–2.48 (m, 2H), 2.85 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 3.70–3.21 (m, 2H), 3.41–3.45 (m, 1H), 3.95 (d,  $J=5.2$ , 1H), 4.00–4.40 (m, 1H), 4.27–4.33 (m, 1H), 4.54–4.56 (m, 1H), 4.93–5.00 (m, 1H), 6.04 (d,  $J=2.4$ , 1H), 6.23–6.32 (m, 3H), 12.10 (s, 1H).

[0433] 화합물 144:



[0434]

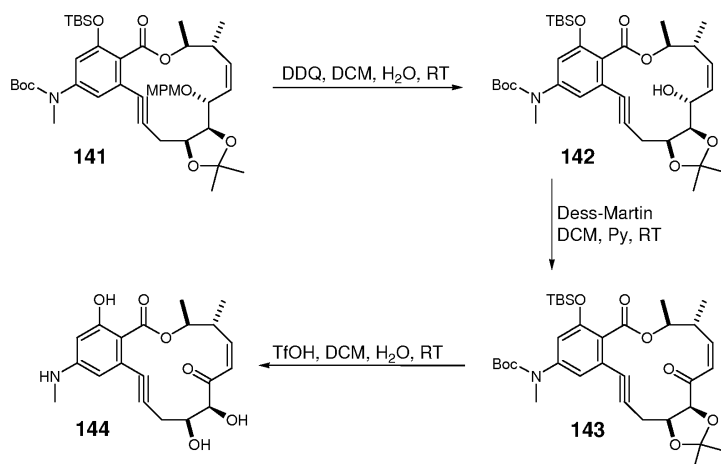
[0435] 실온에서 벤젠 (2.2ml) 및 Et<sub>2</sub>NH (1.5ml) 중 화합물 130 (475mg, 0.944mmol) 및 화합물 138 (558mg, 1.227mmol)의 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (55mg, 0.0472mmol) 및 CuI (18mg, 0.0944mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 MTBE로 희석하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 139 (485mg, 56%)를 수득하였다.

[0436]

THF (5.0ml) 중 화합물 139 (485mg, 0.60mmol) 용액에 실온에서 완충된 TBAF (3.6ml, 이미자졸/HCl에 의해 완충된, 0.5N)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 60분 동안 가열하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 MTBE로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 140 (280.8mg, 67%)를 수득하였다.

[0437]

0°C에서 THF (13.5ml) 중 t-BuOK (720μl, THF 중 1.0M) 용액에 THF (13.5ml) 중 화합물 140 (250mg, 0.36mmol)의 용액을 첨가하였다. 2시간 후에, TBSCl (217mg, 1.44mmol)을 첨가했다. 5분 후에, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭시키고, 물로 희석하고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 141 (155mg, 52%)를 수득하였다.



[0438]

[0439] 실온에서 DCM(4.0ml) 및 물 (1.0ml) 중의 화합물 141 (153mg, 0.204mmol)의 용액에, DDQ (69.5mg, 0.306mmol)를 첨가하였다. 2.5 시간 후에, 반응을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭시키고, MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 142 (124.0mg, 96%)를 수득하였다.

[0440]

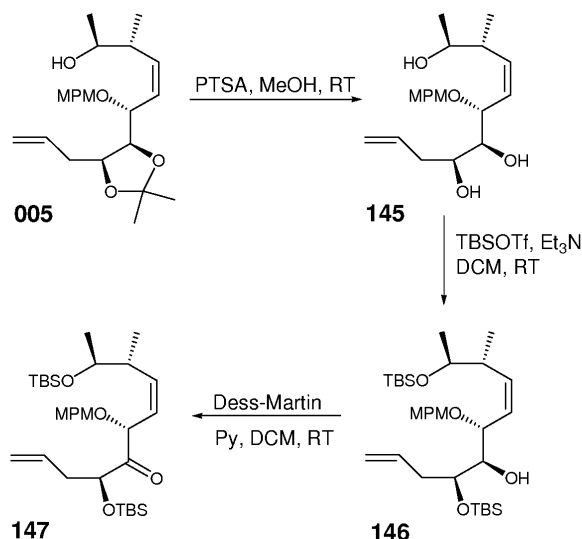
실온에서, DCM (5.0ml) 중의 화합물 142 (124.0mg, 0.197mmol) 용액에 피리딘 (40.0μl, 0.492mmol) 및 Dess-Martin 시약(167.0mg, 0.394mmol)을 첨가하였다. 2.5 시간 후에, 반응을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 중 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 퀀칭시키고, DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 143 (122.8mg, 99%)를 수득하였다.

[0441]

0℃에서 DCM (2.0ml) 중 화합물 143 (54.5mg, 0.087mmol)의 용액에, 물 (9.4 $\mu$ l, 0.522mmol) 및 TfOH (23.0 $\mu$ l, 0.261mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시켰다. 30분 후에, 반응을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭시키고, DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 화합물 144 (30.0mg, 92%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.20 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.0Hz, 3H), 2.47-2.48 (m, 2H), 2.85 (d, J=5.2Hz, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.94 (d, J=5.2), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 6.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.33 (m, 2H), 12.11 (s, 1H).

[0442]

화합물 155:



[0443]

[0444]

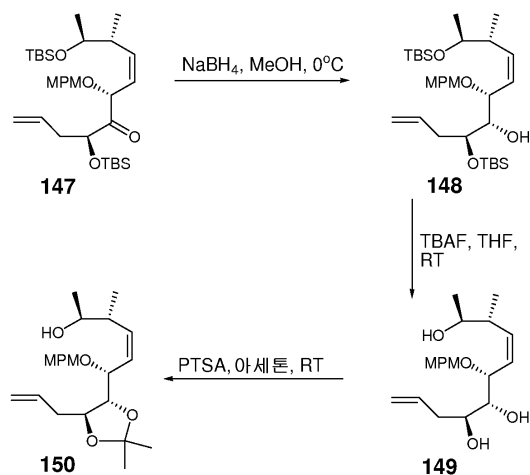
0℃에서 MeOH (40ml) 중 005 (2.46g, 4.87mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(1.02g, 5.36mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 18시간 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 145 (1.42g, 64%)를 수득하였다.

[0445]

0℃에서 DCM 중 화합물 145 (1.53g, 4.37mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (1.83ml, 13.11mmol) 및 TBSOTf (2.10ml, 9.18mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 35분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 146 (1.18g, 41%)를 수득하였다.

[0446]

실온에서 DCM (10.0ml) 중 화합물 146 (1.09g, 1.88mmol)의 용액에, 피리딘 (303 $\mu$ l, 3.76mmol) 및 Dess-Martin 시약(1.20g, 2.82mmol)을 첨가하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>중 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 147을 조 생성물로 수득하였다.

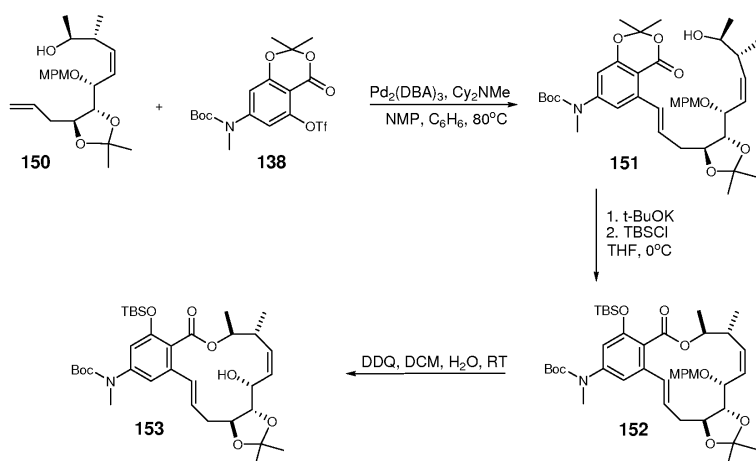


[0447]

[0448] 0℃에서 MeOH (15.0ml) 중 화합물 147의 용액에 NaBH<sub>4</sub> (142mg, 3.76mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 148 (714mg, 1006-216로부터 66%)을 수득하였다.

[0449] 실온에서 THF (10ml) 중 화합물 148 (710mg, 1.23mmol)의 용액에 TBAF (3.7ml, THF 중 1.0M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 17시간 동안 가열하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 MTBE로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 149 (419mg, 97%)를 수득하였다.

[0450] 실온에서 아세톤(10 ml) 중 화합물 149 (400mg, 1.14mmol)의 용액에 2,2-디메톡시프로판(419μl, 3.42mmol) 및 PTSA (100mg)를 첨가하였다. 20분 후에, MTBE로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 150 (450mg, 95%)을 수득하였다.

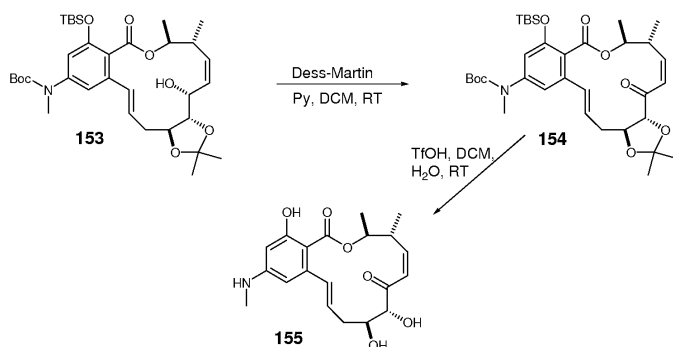


[0451]

[0452] 실온에서 NMP (2.0ml) 중 화합물 150 (384mg, 0.98mmol) 및 화합물 138 (582mg, 1.27mmol)의 용액에 Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (90.0mg, 0.098mmol) 및 Cy<sub>2</sub>NMe (272μl, 1.27mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 MTBE로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 1.0 N HCl 수용액 및 염수로 세척하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 151 (441.3mg, 65%)을 수득하였다.

[0453] 0℃에서 THF (15.0ml) 중의 t-BuOK (884μl, THF 중 1.0M) 용액에 THF (5.0ml) 중 화합물 151 (410mg, 0.59mmol) 용액을 첨가하였다. 30분 후에, TBSCl (178mg, 1.18mmol)을 첨가하였다. 10분 후에, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭시키고 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 152 (170.1mg, 34%)를 수득하였다.

[0454] 실온에서 DCM(4.0ml) 및 물(1.0 ml) 중 화합물 152 (170mg, 0.226mmol)의 용액에, DDQ (77.0mg, 0.339mmol)를 첨가하였다. 2.5시간 후에, 반응을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 중 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 153 (122.6mg, 86%)을 수득하였다.



[0455]

[0456] 실온에서 DCM (2.5ml) 중 화합물 153 (61.0mg, 0.097mmol) 용액에 피리딘 (19.6μl, 0.243mmol) 및 Dess-Martin



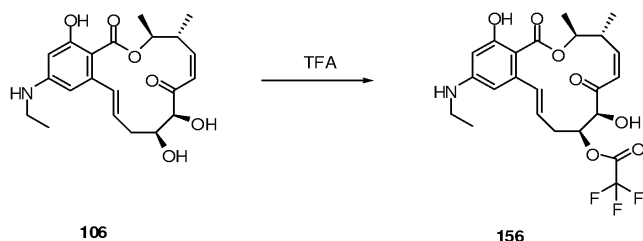
시약 (82.0mg, 0.194mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응을  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액 중 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 154 (46.1mg, 76%)를 수득하였다.

[0457]

0°C에서 DCM(2.0 ml) 중 화합물 154 (41.8mg, 0.066mmol)의 용액에 물 (7.1 $\mu\text{l}$ , 0.396mmol) 및 TfOH (17.6 $\mu\text{l}$ , 0.198mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시켰다. 30분 후에, 반응을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 화합물 155 (11.1mg, 45%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.64 (d, J=6.80, 3H), 0.93 (d, J=6.0, 3H), 2.06(d, J=3.6Hz, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.79 (br, 1H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 1H), 4.60-4.71 (m, 1H), 5.33 (t, J=1.6Hz, 1H), 5.86 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.91-6.03 (m, 1H), 6.04(d, J=11.6Hz, 1H), 6.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=15.6Hz, 1H), 12.86 (s, 1H).

[0458]

화합물 156:



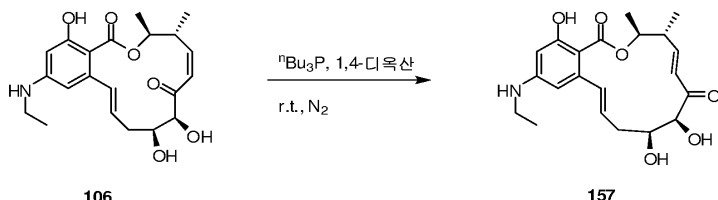
[0459]

[0460]

화합물 106 (1 wt)을 TFA (3배 부피(vols), 15 eq.)에 용해시키고 실온에서 교반시켰다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 48시간의 교반 후에, 반응 혼합물을 DCM (20 vols)으로 희석시키고,  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체인 156을 수득하였다(48.3% 수율) (하기의 NMR 데이터). 화합물 106도 회수하였다.(9.1% 회수율).  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 6.83 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.81 (dt, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.40 (dd, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.26 (q, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.48 (q, 2H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.12 (q, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.75 (d, 3H), 0.60 (t, 3H), -2.00 (s, 1H)

[0461]

화합물 157:

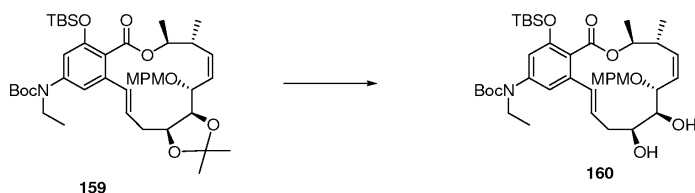


[0462]

[0463]

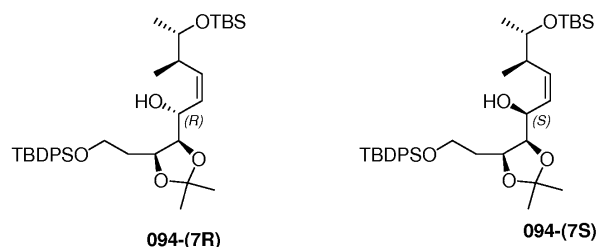
화합물 106을 1,4-디옥산(11배 부피)에 용해시키고,  $\text{N}_2$  대기 하에  $t\text{Bu}_3\text{P}$  (1.2 eq.)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, 반응의 진행을 TLC 및 HPLC에 의해 모니터링하였다. 실온에서 23시간 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 TBME (100배 부피)로 희석하고, 물 (2 x 10 vols) 및 염수(10 vols)로 세척하였다. 수성층을 TBME (50 vols)로 역 추출시켰다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체(58.5%)인 157을 수득하였다. MS (ES $^+$ ):  $\text{M}+\text{Na}^+$  = 412.1,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 390.1; MS (ES $^-$ ):  $\text{M}-\text{H}^+$  = 388.0;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 6.78-6.84 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.26 (t, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.64 (t, 3H), 0.58 (d, 3H), -2.38 (s, 1H).

[0464] 화합물 158:



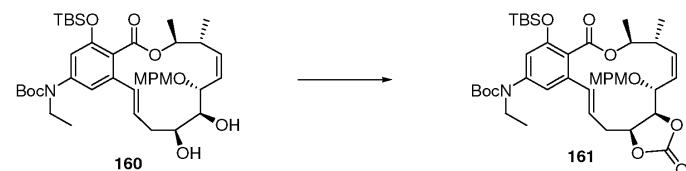
[0465]

[0466] 0℃에서 출발 물질 (159) (100.0mg, 0.13mmol)을 1.0 ml의 메탄올에 용해시켰다. p-톨루엔술폰산(49.4mg, 0.28mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 25분 동안 교반하고, 그 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 실리카 겔 컬럼 상에서의 정제 후에, 160을 84% 수율로 수득하였다. 094의 라세미 혼합물을 분리하고(106의 제조 참조) 103을 수득하기 위한 단계들을 수행하는 것에 의해 키랄 출발 물질(159)을 수득할 수 있다.



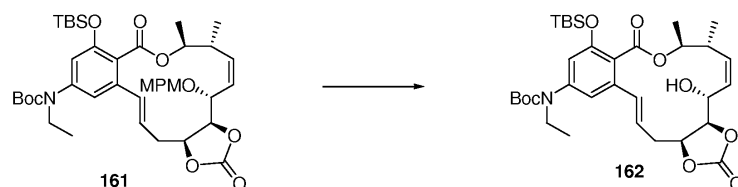
[0467]

[0468] 094 (7번 위치)의 두 개의 입체이성질체를 헥산/에틸 아세테이트의 12:1 혼합물을 용리액으로 이용한 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 입체화학(stereochemistry)의 확인은 NMR 분광분석법에 의해 수행하였다. 보다 낮은 극성의 이성질체는 7번 위치에서 "R" 입체 화학을 가지며, 보다 높은 극성은 "S" 입체 화학을 갖는 것으로 확인되었다. "R" 이성질체, 094-(7R)를 이용하여 094로부터 103을 생성하기 위해 이용되었던 동일한 합성 경로로 159를 생성하였다(참조를 위해 화합물 106 참조).



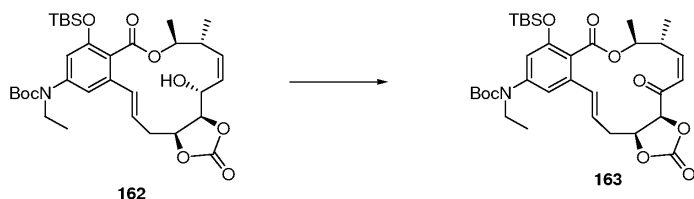
[0469]

[0470] 화합물 160 (46.0mg, 0.063mmol)을 0℃에서 2.0 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 피리딘 (51.0μl, 0.63mmol) 및 포스겐(phosgene) (167. 0μl, 0.32mmol)을 각각 첨가하였다. 0℃에서 반응 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후, 중탄산나트륨 포화 용액으로 퀀칭시키고, 메틸 t-부틸 에테르로 추출하였다. 실리카 겔 프랩 플레이트(pre plate) 상에서의 정제 후에, 161을 정량적 수율(quantitative yield)로 수득하였다.



[0471]

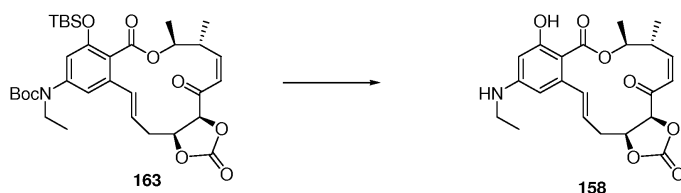
[0472] 화합물 161 (47.4mg, 0.063mmol)을 2.0ml 디클로로메탄과 0.5ml 물의 혼합물에 용해시켰다. 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(31.5ml, 0.14mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액 중 10% 소듐 티오술페이트로 퀀칭시키고, 메틸 t-부틸 에테르로 추출하였다. 실리카 겔 컬럼 상에서의 정제 후에, 162를 69% 수율로 수득하였다.



[0473]

[0474]

화합물 162 (27.6mg, 0.044mmol)를 디클로로메탄에 용해시켰다. 피리딘 (8.9 $\mu$ l, 0.11mmol) 및 Dess-Martin 시약 (37.0mg, 0.088mmol)을 각각 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액 중 10% 소듐 티오술페이트로 퀀칭시키고, 메틸 t-부틸 에테르로 추출하였다. 실리카 겔 컬럼 상에서의 정제 후에, 163을 100% 수율로 수득하였다.



[0475]

[0476]

화합물 163 (27.7mg, 0.044mmol)을 1.0 ml 디클로로메탄에 용해시켰다. 트리플산(triflic acid)(11.0  $\mu$ l, 0.13mmol) 및 물 (4.8 $\mu$ l, 0.26mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 퀀칭시키고 디클로로메탄으로 추출시켰다. 실리카 겔 컬럼 상에서의 정제 후에, 158을 89% 수율로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.10 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J=15.2$ , 2.4 Hz, 1H), 6.11 (m, 2H), 6.03 (dd,  $J=13.2$ , 2.4 Hz, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.19 (dd,  $J=21.6$ , 7.2 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.45 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J=1.2$ , 3H), 1.14 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

[0477]

[0478]

## 실시예 2 내지 12 생물학적 분석법

[0479]

30개의 식 (I) 또는 (II)의 화합물의 세트를 무작위로 선택하고, 각 화합물을 대상으로 MDA-MB-435 및 HT-29 암 세포주에서 성장 억제 활성에 대해 테스트하였다. 여러 화합물들이 현저한 암세포 성장 억제 활성(예를 들면, nM  $\text{IC}_{50}$  값)을 갖는 것으로 확인되었다. 두 개의 화합물(본 명세서에서 화합물 091 및 106으로 지칭됨)을 이 종류(즉, F152 유사체)의 화합물의 생물학적 특성을 더 평가하고 규명하기 위한 추가 연구를 위해 선택하였다. 생물학적 분석법, 예를 들면, 세포 기반 분석법에 대해, 주어진 결과는 하나 이상의 데이터 세트를 대표할 수 있는 것으로 이해된다. 특정한 경우, 예를 들면, 특정한 인 비트로 분석법에서, 평균 및 표준 편차는 획득된 데이터를 대표한다. 다른 경우에, 예를 들면, 특정한 인 비보 분석법에서, 하나의 대표적인 데이터 세트는 여러 개의 실질적으로 유사한 데이터 세트(예를 들면, 다양한 투여량 등을 이용하여 동일한 분석법으로부터 취해진 데이터 세트)로부터 선택된다. 대표적인 데이터 세트는 종종 인간 투여량에 대한 임상적 연구에서 이용된 분석 조건과 가장 유사한 분석 조건에 근거하여 선택된다. 당업자는 상이한 분석 조건, 예를 들면, 상이한 투여량 또는 투여 일정이 상이한 결과를 가져올 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0480]

## 실시예 2

[0481]

식 (I) 또는 (II)의 화합물, 예를 들면, 화합물 029, 091, 106 및 114가 MEK1 억제제인지 여부를 조사하기 위해 생화학적 MEK1 분석을 수행하였다. ELISA 분석법을 이용하여 화합물의 생화학적 MEK1 억제를 평가하였다. 모든 분석은 96 웰 포맷(format)에서 수행하였다. MEK1에 대한 기질 단백질인 ERK2로 코팅된 플레이트를 생화학적 MEK1 분석법을 위해 사용하였다. 40  $\mu$ l의 최종 부피로, MEK1 (25 ng)을 테스트 화합물의 부재 또는 존재 하에 50 mmol/L HEPES, 20 mmol/L  $\text{MgCl}_2$ , 4 mmol/L  $\text{MnCl}_2$ , 및 0.5 mmol/L  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 와 인큐베이션시켰다. 1  $\mu$ mol/L ATP의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 30℃에서 40분의 인큐베이션 후에, 반응 혼합물을 버리고, 플레이트를 0.05% Tween20/PBS로 4회 세척하였다. 각 웰을 실온에서 100  $\mu$ l의 1:4000 희석된 포스포-ERK1/2 단일클론 항체

(Cell Signaling, MA)와 1.5 시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 후, 항체를 제거하고 상기 플레이트를 0.05% Tween20/PBS로 6회 세척하였다. 최종적으로, 100  $\mu$ l의 1:2000 희석된 HRP 접합 항-마우스 IgG 항체(Cell Signaling, MA)를 첨가하였다. 90분 동안 인큐베이션한 후, 이 항체를 버리고, 상기 플레이트를 0.05% Tween20/PBS로 8회 세척하였다. 그 후, 인산화된 ERK2를 퍼옥시다아제 반응에 의해 가시화시키고, 450 nm에서 관독하였다. 도 2a는 MEK1 분석으로부터의 결과를 보여주는 표이다.

[0482] 이 실험은 화합물 091 및 106이 낮은 nM 활성을 갖는 강력한 MEK1 억제제라는 것을 확인했다(도 2a 참조). 화합물 091은 ATP의 낮은 농도에서 보다 강력한 MEK1 억제 활성을 보여서, MEK1으로의 결합 방식이 ATP와 경쟁적이라는 것을 시사한다.

### [0483] 실시예 3

[0484] 인 비트로에서 다양한 암 관련 키나아제에 대한 화합물의 특이성을 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 화합물 091 및 106을 0.1  $\mu$ M 내지 1  $\mu$ M의 농도에서 하기를 포함한 95개의 암 관련 키나아제의 패널(panel)에 대해 테스트하였다: Abl(h), Abl(T315I)(h), ALK(h), AMPK(r), Arg(m), Aurora-A(h), Axl(h), Blk(m), Bmx(h), BTK(h), CaMKII(r), CaMKIV(h), CDK1/cyclinB(h), CDK2/cyclinA(h), CDK2/cyclinE(h), CDK3/cyclinE(h), CDK5/p35(h), CDK6/cyclinD3(h), CDK7/cyclinH/MAT1(h), CHK1(h), CHK2(h), CK1 $\delta$  (h), CK2(h), c-RAF(h), CSK(h), cSRC(h), EGFR(h), EphB2(h), EphB4(h), Fes(h), FGFR3(h), Flt3(h), Fms(h), Fyn(h), GSK3 $\alpha$  (h), GSK3 $\beta$  (h), IGF-1R(h), IKK $\alpha$  (h), IKK $\beta$  (h), IR(h), JNK1 $\alpha$ 1(h), JNK2 $\alpha$ 2(h), JNK3(h), Lck(h), Lyn(h), MAPK1(h), MAPK2(h), MAPKAP-K2(h), MEK1(h), Met(h), MKK4(m), MKK6(h), MKK7 $\beta$  (h), MSK1(h), MST2(h), NEK2(h), p70S6K(h), PAK2(h), PAR-1B $\alpha$  (h), PDGFR $\alpha$  (h), PDGFR $\beta$  (h), PDK1(h), PKA(h), PKB $\alpha$  (h), PKB $\beta$  II(h), PKB $\gamma$  (h), PKC $\alpha$  (h), PKC $\beta$  (h), PKC $\gamma$  (h), PKC $\delta$  (h), PKC $\epsilon$  (h), PKC $\eta$  (h), PKC $\iota$  (h), PKC $\mu$  (h), PKC $\theta$  (h), PKC $\xi$  (h), PKD2(h), PRAK(h), PRK2(h), ROCK-II(r), ROCK-II(h), Ros(h), Rsk1(h), Rsk2(h), Rsk3(h), SAPK2a(h), SAPK2b(h), SAPK3(h), SAPK4(h), SGK(h), Syk(h), Tie2(h), TrkB(h), Yes(h) & ZAP-70(h) (도 2b).

[0485] 25  $\mu$ l의 최종 반응 부피로, 각각의 인간 효소를 적합한 완충액과 인큐베이션시켰다. [ $\gamma$  <sup>33</sup>P-ATP]를 포함한 MgATP 믹스의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 실온에서 40분의 인큐베이션 후에, 5  $\mu$ l의 인산 용액의 첨가에 의해 반응을 중단시켰다. 모든 분석은 10  $\mu$ M의 ATP 농도에서 수행하였다.

[0486] 10  $\mu$ l의 반응액을 P30 필터매트(filtermat) 상에 스핀팅하고 인산 용액에서 5분 동안 3회 세척하였다. 그 후, 기질 펩티드로 이전된 <sup>33</sup>P를 신틸레이션 카운팅(scintillation counting)에 의해 측정하였다. 결과를 대조군 인큐베이션에서의 양 대비 백분율로 표현하였다. (1) 0.1  $\mu$ M의 화합물 농도에서 50%보다 높은 비율의 억제를 갖고, 및 (2) 0.1  $\mu$ M 내지 1  $\mu$ M 농도에서 억제 농도-반응(concentration-response)을 갖는 키나아제를 본 발명의 화합물의 표적 키나아제로 간주하였다.

[0487] 강한 MEK1 억제 외에, 본 발명의 화합물은 또한 0.1  $\mu$ M 농도에서 Src 티로신 키나아제 패밀리(Lyn, Fyn, Lck, Yes, c-Src)의 일원들, FLT-3 및 TrkB 키나아제 활성을 억제하였다. 또한, 본 발명의 화합물은 다수의 세린/쓰레오닌 키나아제의 억제의 부재에 의해 표시된 바와 같이, 티로신 키나아제에 대해 매우 선택적이다.

[0488] 또한, 본 발명의 화합물의 억제 활성은 모든 범위의 농도에서 이 키나아제 중 6개에 대해 확인되었다. 3개의 세포질 Src 패밀리 키나아제, c-Src, Fyn 및 Lyn를 연구하였다. 본 발명자들은 또한 세포질 Abl 키나아제 및 두 개의 수용체 티로신 키나아제: Flt3, 및 TrkB를 연구하였다. 10  $\mu$ M의 표준 ATP 농도를 모든 반응에서 이용하였다. 모든 실험은 중복 측정(duplicate measurement)으로 수행하였다. 도 2b에 표시된 바와 같이, 6개의 키나아제는 화합물 091에 대해 214 nM 미만의 IC<sub>50</sub>을 보였다. TrkB 및 Src 패밀리의 일원들이 화합물 091 억제에 대해 가장 민감한 효소였다.

### [0489] 실시예 4

[0490] 대표적인 화합물의 인 비트로 항암 활성. 화합물 091 및 106을 고형암 세포주에서 광범위하게 테스트하였다(화합물 091에 대해 테스트된 18개의 세포주 및 화합물 106에 대해 테스트된 20개의 세포주가 도 3에 표시됨). 모든 세포주를 96-웰 플레이트로 도입하고 96시간 동안 화합물 091 또는 화합물 106의 부재 또는 0.3 내지 10000

nM의 화합물 091 또는 화합물 106의 연속적 존재에서 배양시켰다. 세포 성장을 CellTiter-Glo<sup>®</sup> Luminescent Cell Viability Assay (Promega) 또는 메틸렌 블루 분석법을 이용하여 평가하였다. 미처리 세포군 대비 세포 성장을 50% 억제하는 농도를 IC<sub>50</sub> 값으로 결정하였다.

도 3에 표시된 바와 같이, B-Raf V600E 돌연변이를 갖는 세포주는 낮은 nM 또는 1 μM 미만(sub-μM) 농도 범위에서 화합물 091 및 106에 매우 민감했다.

#### 실시예 5

**Colo205 인간 결장암 이종이식에서의 인 비보 항암 활성 (도 4).**

인간 Colo205 BRAF 돌연변이 결장암 이종이식에서 화합물 091 및 106의 항암 활성을 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 상기 화합물을 암컷 무흉선 마우스에서 피하-이식된 Colo205 인간 결장암 이종이식에 대해 평가하였다.

인간 결장암 세포주인, B-Raf (V600E) 돌연변이를 갖는 Colo205를 암컷 누드 마우스에 피하로 이식했다. 실험은 치료의 제1일에 그룹당 6 마리의 마우스로 구성되었다. 화합물을 5회의 일별(daily) 주사(q1d x 5)로 구성된 2개의 주 과정(weekly round) 동안 정맥 내로 투여했고, 각 과정 간에 2일의 휴식기를 두었다. 화합물 091을 0.1 mL/10g의 체중의 비히클 용량으로 투여하였다.

마우스의 전반적 건강을 매일 모니터링하였다. 종양 크기 및 체중을 치료 제1일부터 시작하여 주당 2회 기록하였다. 종양 중량을  $l$  및  $w$ 는 각 측정에서 수집된 보다 큰 치수 및 보다 작은 치수를 의미하는 것인, 식  $(l \times w^2)/2$ 를 이용하여 계산하였다. 평균 종양 부피가 140 mm<sup>3</sup>에 도달했을 때, 비히클 (크레모포르(cremophor):에탄올:5% 글루코오스; 1:1:8) 또는 테스트 화합물(30 mg/kg)을 마우스에 투여하였다(6/그룹).

도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 091은 Colo205 BRAF 돌연변이 결장암 이종이식에서 약 70%의 종양 퇴행을 가져왔다. 상이한 투여 일정에 의한 유사한 연구에서, 화합물 106은 Colo205 BRAF 돌연변이 결장암 이종이식에서 치료의 제1일부터 70% 종양 퇴행을 유발했다.

#### 실시예 6

**BxPC-3 인간 췌장암 이종이식에서의 인 비보 항암 활성 (도 5).**

인간 BxPC-3 췌장암 이종이식에서 화합물 091의 항암 활성을 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 상기 화합물을 암컷 무흉선 마우스에서 피하-이식된 BxPC-3 인간 췌장암 이종이식에 대해 평가하였다.

인간 췌장암 세포주인, BxPC-3-T1 (B-Raf 및 Ras 유전자 상에 돌연변이를 갖지 않음)를 암컷 누드 마우스에 피하로 이식했다. 실험은 치료의 제1일에 그룹당 8 마리의 마우스로 구성되었다. 화합물을 5회의 일별 주사(q1d x 5)로 구성된 2개의 주 과정 동안 정맥 내로 투여했고, 각 과정 간에 2일의 휴식기를 두었다. 상기 화합물을 0.1 mL/10g의 체중의 비히클 용량으로 투여하였다.

마우스의 전반적 건강을 매일 모니터링하였다. 종양 크기 및 체중을 치료 제1일부터 시작하여 주당 2회 기록하였다. 종양 중량을  $l$  및  $w$ 는 각 측정에서 수집된 보다 큰 치수 및 보다 작은 치수를 의미하는 것인, 식  $(l \times w^2)/2$ 를 이용하여 계산하였다. 평균 종양 부피가 130 mm<sup>3</sup>에 도달했을 때, 비히클 (크레모포르:에탄올:5% 글루코오스; 1:1:8) 또는 테스트 화합물(15, 30 mg/kg)을 마우스에 투여하였다(8/그룹).

도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 30 mg/kg의 화합물 091은 50%의 종양 퇴행을 가져왔다.

#### 실시예 7

**LOX 인간 흑색종 이종이식에서의 인 비보 항암 활성 (도 6).**

인간 LOX BRAF 돌연변이 흑색종 이종이식에서 화합물 091 및 106의 항암 활성을 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 상기 화합물을 암컷 무흉선 마우스에서 피하-이식된 LOX 인간 흑색종 이종이식에 대해 평가하였다.

인간 흑색종 세포주인, B-Raf (V600E) 돌연변이를 갖는 LOX를 암컷 누드 마우스에 피하로 이식했다. 실험은 치

료의 제1일에 그룹당 8 마리의 마우스로 구성되었다. 화합물을 5회의 일별 주사(q1d x 5)로 구성된 2개의 주 과정 동안 정맥 내로 투여했고, 각 과정 간에 2일의 휴식기를 두었다. 상기 화합물을 0.1 mL/10g의 체중의 비히클 용량으로 투여하였다.

[0509] 마우스의 전반적 건강을 매일 모니터링하였다. 종양 크기 및 체중을 치료 제1일부터 시작하여 주당 2회 기록하였다. 종양 중량을  $l$  및  $w$ 는 각 측정에서 수집된 보다 큰 치수 및 보다 작은 치수를 의미하는 것인, 식  $(l \times w^2)/2$ 를 이용하여 계산하였다. 평균 종양 부피가  $128 \text{ mm}^3$ 에 도달했을 때, 비히클 (크레모포르:에탄올:5% 글루코스; 1:1:8) 또는 테스트 화합물 중 하나(10, 20, 30, 또는 40 mg/kg)를 마우스에 투여하였다(8/그룹).

[0510] 도 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 10 mg/kg의 화합물 091은 최초 3주 동안 100% 종양 퇴행을 가져왔다. 화합물 091은 또한 모든 마우스에서 20, 30, 40 mg/kg의 투여량으로 100% 종양 퇴행을 가져왔다. 화합물 091을 투여받은 마우스는 연구의 종료시 종양이 제거되었다. 또한, 화합물 106의 3개의 투여량, 10, 20, 및 40 mg/kg/투여량의 투여는 통계적으로 유의성 있는 항암 활성을 유발했다. 10 mg/kg의 106은 8마리의 마우스 중 5마리에서 종양을 제거시켰고, 20 mg/kg 또는 40 mg/kg은 연구의 종료시 8마리의 마우스 중 8마리의 마우스 모두에서 종양을 제거시켰다.

## [0511] 실시예 8

[0512] B-세포 유도 혈액암 세포 성장/비-호지킨 림프종의 억제 (도 7).

[0513] 인 비트로에서 일련의 인간 혈액암 세포에서 화합물 091 및 106의 항암 활성을 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 화합물 091 및 106의 항증식 활성을 혈액암의 여러 상이한 암 종류를 대표하는 7개의 인간 암세포주에서 평가하였다. 배양된 암 세포를 96-웰 플레이트에 넣고 테스트 화합물의 부재 또는 0.3 내지 1000 nM의 테스트 화합물의 지속적인 존재 하에 96시간 동안 배양하였다. 세포 성장은 MTT 분석법을 이용하여 평가하였다. 미처리 세포군 대비 세포 성장을 50% 억제하는 농도를  $IC_{50}$  값으로 결정하였다.

[0514] 도 7에 표시된 바와 같이, B-세포 비-호지킨 림프종으로부터 유래된 2개의 세포주는 화합물 091에 민감했고, 백혈형으로부터 유래된 세포주 또는 비-호지킨 림프종과 같은 B-세포는 화합물 106에 민감했다.

## [0515] 실시예 9

[0516] PANC-1 췌장암 세포에서 CPT-11 (SN-38)의 항암 활성의 강화 (도 8).

[0517] CPT-11의 활성 대사산물인 SN-38은 NF- $\kappa$ B 활성을 증가시켜서, 화학요법-내성(chemo-resistance)을 초래하는 것으로 잘 알려져 있다. SN-38과 조합된 화합물 091 또는 106이 MEKK1 억제에 의해 화학요법의 항암 활성을 강화시키는지 여부를 결정하기 위해, PANC-1 인간 췌장암 세포를 조사하였다.

[0518] 별개의 실험에서 1  $\mu$ M의 화합물 091 또는 화합물 106 단독은 PANC-1 암 세포 성장에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다(데이터는 표시되지 않음). 화합물 091 또는 106과 조합하여 SN-38의 항증식 효과를 PANC-1 췌장암 세포에서 평가하였다. 배양된 인간 암세포를 96-웰 플레이트에 넣고 1  $\mu$ M의 테스트 화합물의 존재 또는 부재 하에, SN-38의 부재 또는 0.03 내지 1000 nM의 SN-38의 지속적인 존재 하에 96 시간 동안 배양하였다. 세포 성장을 CellTiter-Glo<sup>®</sup> Luminescent Cell Viability Assay (Promega)를 이용하여 평가하였다. 미처리 세포군 대비 세포 성장을 50% 억제하는 농도를  $IC_{50}$  값으로 결정하였다.

[0519] SN-38 단독에 의한 세포 성장 억제에 대한  $IC_{50}$  값은 82.5 nM 이었다. 1  $\mu$ M의 화합물 091 및 화합물 106은 조합된 셋팅에서 SN-38의 세포 독성을 강화시켰다 (예를 들면, 16.2 nM의  $IC_{50}$  값). 두 개의 독립적인 실험에서, 화합물 091 및 106은 이 세포주에서 CPT-11 (SN-38)의 항암 활성을 강화시켰다. 이 실험들이 여전히 진행중이기는 하나, 이 결과는 화합물 091 및 106이 화학요법-유도 NF- $\kappa$ B 활성화를 차단하여, 화학요법-민감성의 강화를 가져온다는 것을 시사한다. 화합물 091 및 106은 조합 셋팅에서 항암 활성을 강화할 수 있다.

## [0520] 실시예 10



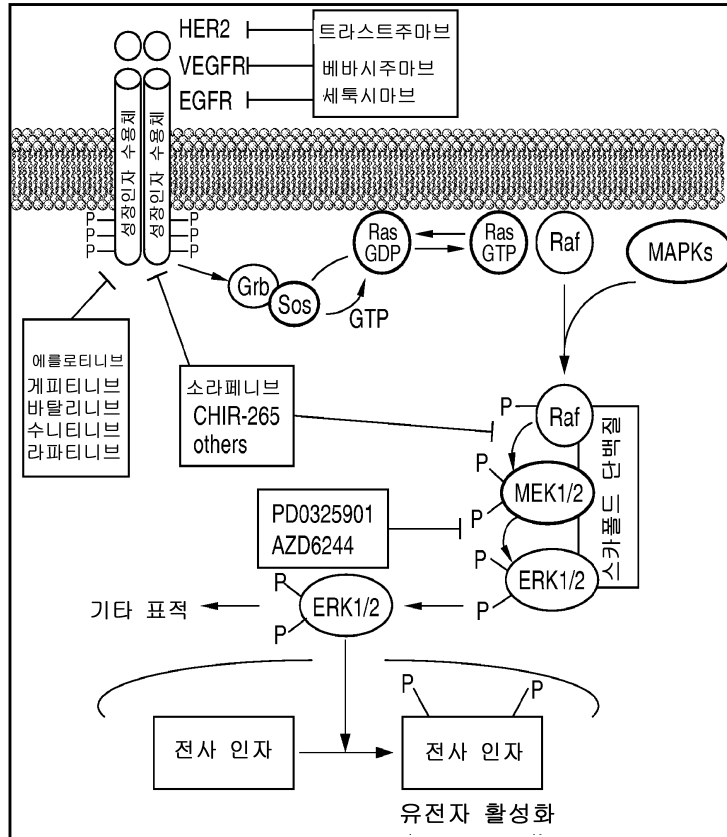
- [0521] **화합물 091은 혈뇌 장벽(Blood Brain Barrier, BBB)을 통과한다(도 9).**
- [0522] 3.170의 뇌/혈장 AUC<sub>0-t</sub> 비로 측정된 바와 같이, 화합물 091의 뇌 조직으로의 통과는 현저하게 높았다. 이 데이터는 화합물 091이 본 명세서에 기재된 것과 같은 키나아제의 조합의 억제, 예를 들면, MEK와 TrkB 및/또는 기타 키나아제의 억제를 통한 신경아교종을 포함한 CNS 종양의 치료에서 유용할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0523] **실시예 11**
- [0524] **Flt-3 수용체 티로신 키나아제 (FLT3)의 인산화의 억제 (도 10).**
- [0525] 인 비트로에서 화합물 106이 FLT3-돌연변이 (AML) 세포주에서 Flt-3 수용체의 인산화를 억제하는 능력을 조사하기 위해 연구를 수행하였다. Flt-3의 활성화 돌연변이를 갖는, MV-4-11 인간 급성 골수성 백혈병(AML) 세포 (Catalog # CRL-9591, ATCC, Rockville, MD)를 25 mm<sup>3</sup> 플라스크에 접종하고 1일 동안 인큐베이션시켰다. 그 후, 0.1 nmol/L 내지 300 nmol/L 농도의 화합물 106 (또는 배양 배지)을 각 플라스크에 첨가하고 24시간 동안 배양하였다. 대조군 디쉬에는 배양 배지만을 넣었다. 얼음처럼 차가운 용해 완충액을 이용하여 세포 용해물을 제조하였다.
- [0526] 포스포-Flt-3 단백질을 검출하기 위해, MV-4-11 세포 용해물 단백질에 대해 환원 조건 하의 SDS-PAGE를 수행하고, 포스포-Flt-3 항체에 대한 항체(Catalog # 3464, Cell Signaling Technology, Danvers, MA)로 면역블로팅을 수행하였다. 웨스턴 블롯을 이차 IRDye 항체(LI-COR, Inc., Lincoln, NE)와 반응시켰다(probe). 블로팅된 단백질을 Odyssey 적외선 이미징 시스템(LI-COR, Inc., Lincoln, NE)을 이용하여 가시화시켰다. 항-액틴 항체 (Catalog # sc-8432, Santa Cruz Biotechnologies, Inc., Santa Cruz, CA)를 적재 대조군(loading control)으로 이용하였다.
- [0527] MV-4-11 세포는 화합물 106의 부재시 Flt-3 수용체의 구성적 인산화(constitutive phosphorylation)를 보였다. 포스포-Flt-3의 단백질 수준은 MV-4-11 세포주에서 농도-의존적 방식으로 화합물 106에 의해 감소되었다. 10nmol/L의 화합물 106은 Flt-3 수용체의 구성적 인산화를 완전히 억제하여, 화합물 106이 전 세포(whole cell)에서 Flt-3 수용체 티로신 키나아제의 강력한 억제제라는 것을 보여주었다.
- [0528] **실시예 12**
- [0529] **인 비트로에서 FLT3-돌연변이 세포주의 세포 증식의 억제 (도 11).**
- [0530] 인 비트로에서 FLT3 돌연변이 (AML) 세포주에서 화합물 106의 항암 활성을 조사하기 위해 연구를 수행하였다. MV-4-11 AML 세포를 이용한 세포 증식 분석에서 화합물 106의 항증식 효과를 측정하였다.
- [0531] Flt-3의 활성화 돌연변이를 갖는, MV-4-11 인간 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포를 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 화합물 106의 부재 또는 0.03 내지 1,000 nmol/L의 화합물 106의 지속적인 존재 하에 96시간 동안 배양하였다. 세포 성장을 CellTiter-Glo<sup>®</sup> Luminescent Cell Viability Assay (Promega, Madison, WI)를 이용하여 평가하였다. EnVision 2102 Multilabel Counter (Perkin-Elmer/Wallac, Waltham, MA)에서 발광을 판독하였다. IC<sub>50</sub> 값을 결정하기 위해 소프트웨어, Graphpad Prism (ver.4, San Diego, CA)을 이용하였다. 미처리 대조군에 대한 가공되지 않은 값(raw value)은 4개의 웰로부터의 평균을 나타낸다.
- [0532] Flt-3 수용체 티로신 키나아제의 활성화 돌연변이를 갖는 MV-4-11 세포는 낮은-nmol/L 농도 범위에서 화합물 106에 민감했다. 화합물 106은 낮은-nmol/L 범위의 IC<sub>50</sub> 값으로, 인 비트로에서 FLT-3 돌연변이 인간 암세포에 대한 항증식 활성을 보였다.



도면

도면1

# RAS-MAPK 신호전달 경로



도면2a

생화학적 MEK1 분석

화합물	생화학적 MEK1 억제 (IC <sub>50</sub> ; nM)	
	10 $\mu$ M ATP	100 $\mu$ M ATP
091	10	70

화합물	IC <sub>50</sub> (nM)	화합물	IC <sub>50</sub> (nM)
화합물 013	120	화합물 054	>330
화합물 014	471 946	화합물 065	187
화합물 015	91 101	화합물 069	37 9.5
화합물 016	356 640	화합물 076	657
화합물 018	-	화합물 091	34 37 22 10.9 24 2.8 24.4 51 33 113 73 71
화합물 019	658	화합물 092	27 4.8 14.8 715
화합물 022	846	화합물 106	107 13 172 45 71
화합물 024	187	화합물 114	56 101
화합물 025	484	화합물 122	356
화합물 029	91 198 182	화합물 127	>330
화합물 034	172	화합물 137	182
화합물 041	756	화합물 144	75 163 104 117
화합물 045	318	화합물 155	433 421
화합물 046	657	화합물 156	79
화합물 047	99 310 310	화합물 157	240 421
화합물 048	366	화합물 158	145

도면2b

키나아제 억제

키나아제	분류(class)	암에서의 중요성	화합물 091 IC50 (nM)
Abl	TK	백혈병	214
c-Src	Src TK 패밀리	결장, 췌장	91
Flt3	수용체 TK	백혈병	91
Fyn	Src TK 패밀리	백혈병	47
Lyn	Src TK 패밀리	백혈병	35
TrkB	수용체 TK	전립선, 췌장, 신경아교종	26
MEK1	MAPKK	증식	10
MEKK1	MAPKKK	세포사멸억제 MM/림프종	46*
KDR	수용체 TK	혈관형성	500*
* 별개의 연구로부터의 결과			

잔류 키나아제 활성 퍼센트

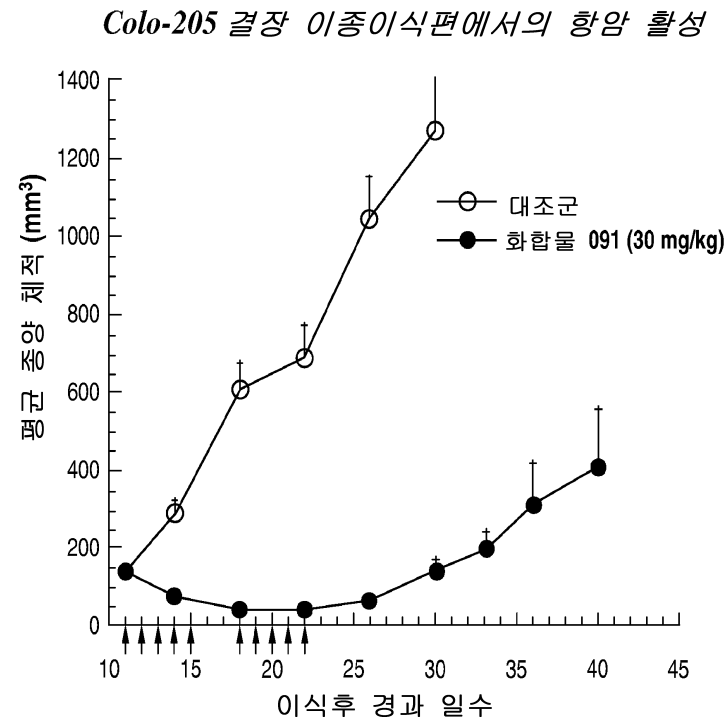
키나아제	화합물 091		화합물 106	
	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M
Abl	69	22	51	15
cSRC	47	5	31	1
Flt3	48	8	33	6
Fyn	25	2	24	0
Lck	38	3	27	0
Lyn	15	2	45	2
MEK1	30	4	-	-
TrkB	15	4	24	4
Yes	46	7	54	8

도면3

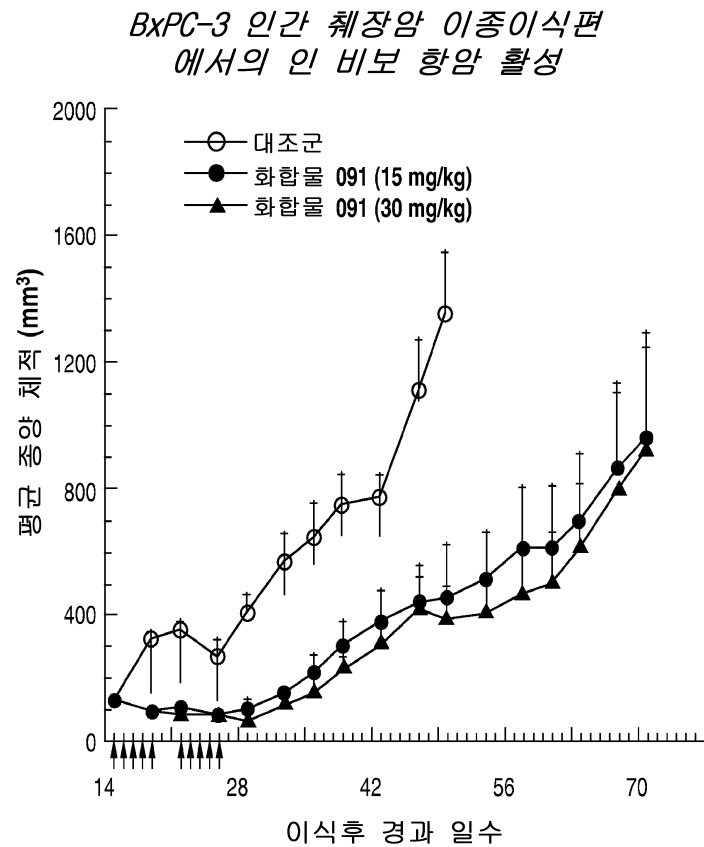
**B-RAF 돌연변이 암세포 성장의 억제**

세포주	설명	K-ras 돌연변이	B-RAF 돌연변이	평균 IC <sub>50</sub> nmol/L	
				Cpd 106	Cpd 091
AU-565	유방암		WT	>10000	>10000
MCF-7			WT	>10000	>10000
MDA-MB-231		G13D	WT	156	119
MDA-MB-435			V600E	71	50
DU4475			V600E	52	30
SK-MEL-2	흑색종	Q61R (N-ras)	WT	135	113
SK-MEL-3			V600E	24	19
SK-MEL-24			V600E	66	53
SK-MEL-31			V600E	225	209
HCT-116	결장암	G13D	WT	423	257
DLD-1		G13D	WT	649	466
LoVo		G13D	WT	132	90
SW-620		G12V	WT	282	207
COLO205		WT	V600E	43	27
HT-29		WT	V600E	84	65
Mia PaCa-2	췌장암	G12C	WT	734	582
PANC-1		G12D	WT	>10000	>10000
BxPC-3		WT	WT	—	412
MES-SA	육종		WT	7490	5780
MES-SA/ Dx5-Rx1	육종 (P-당단백질 과발현)		WT	1590	908
IMR-90	비-분열성 섬유모세포			—	>10000
"WT" = 야생형 ; "—" = 테스트되지 않음					

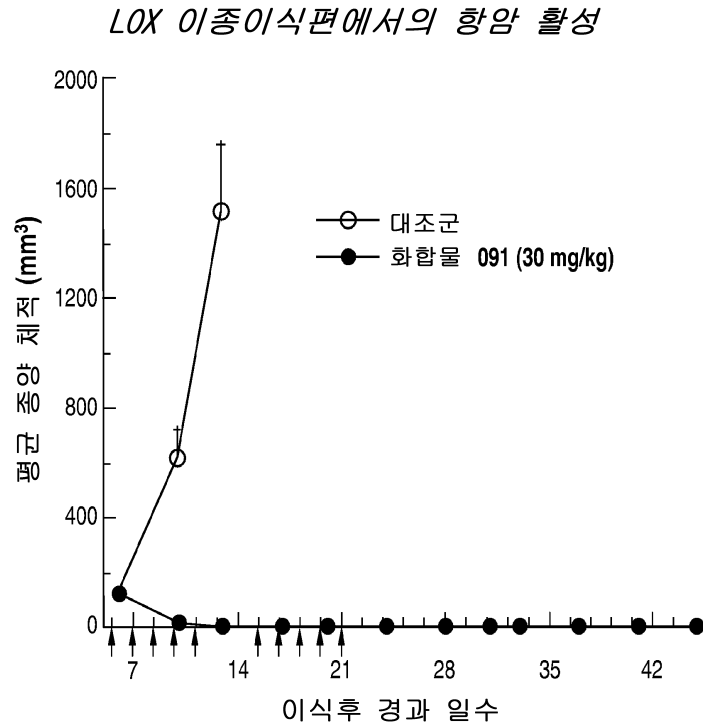
도면4



도면5



도면6

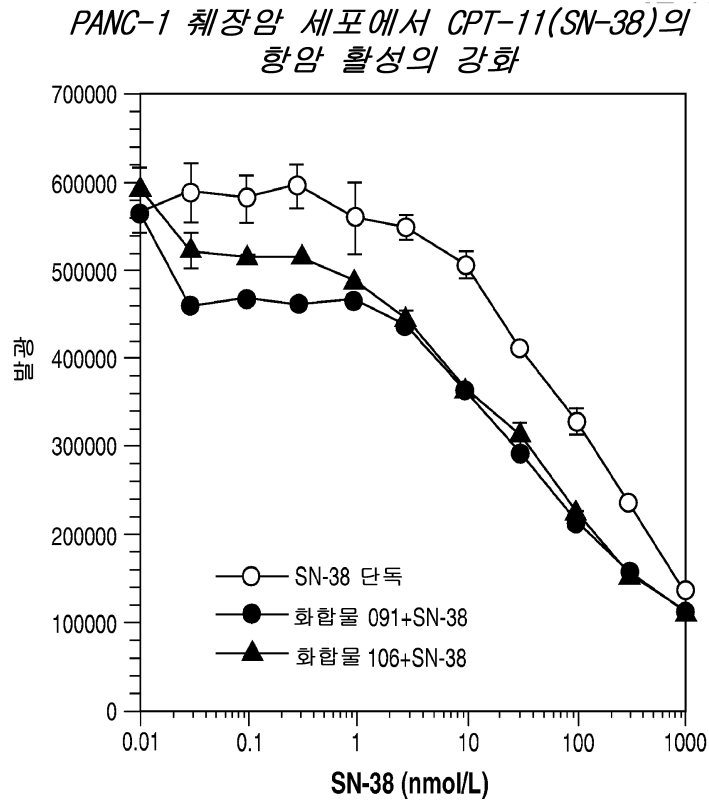


도면7

*B-세포 유도 혈액성 악성  
암 세포 성장의 억제*

세포주	종류	화합물 091 IC <sub>50</sub> (μM)	화합물 106 IC <sub>50</sub> (μM)
HL-60	급성 전골수구성 백혈병	0.05 ± 0.001	0.06 ± 0.004
THP-1	급성 단핵구성 백혈병	0.09 ± 0.012	0.12 ± 0.008
K562	급성 골수성 백혈병	1.43 ± 0.20	1.80 ± 0.09
U266	MM	1.00 ± 0.58	0.95 ± 0.22
RPMI-8226	MM	>4.83 ± 2.65	>7.05 ± 2.95
RL	비호지킨 림프종 (B-림프모세포)	1.62 ± 0.34	1.65 ± 0.37
NALM-6	비호지킨 림프종 (전구-B-림프종)'	0.65 ± 0.20	0.62 ± 0.11

도면8



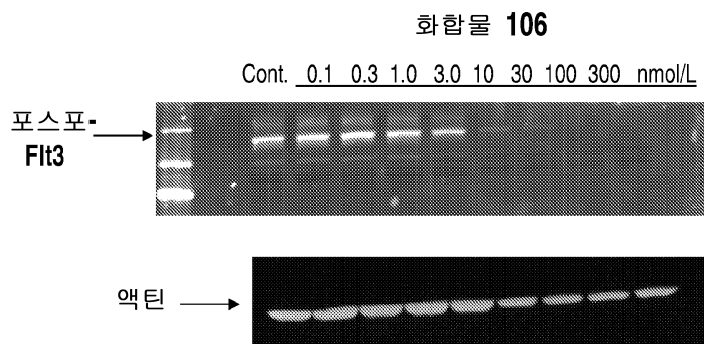
도면9

### 혈뇌 장벽의 통과

뇌/혈장  $AUC_{0-t}$  비에 의해 측정된 화합물 091의 뇌조직으로의 통과능은 하기와 같다:

종	화합물	투여량	뇌 통과 비율 ( $AUC_{0-t}$ , 뇌 / $AUC_{0-t}$ , 혈장)
마우스 (n=10)	<b>091</b>	20 mg/kg, i.v.	$3.170 \pm 1.289$

도면10





도면11

