



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0122597
(43) 공개일자 2022년09월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/33 (2006.01) A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 207/33 (2013.01)
A61K 31/402 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7013520
- (22) 출원일자(국제) 2020년09월25일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/076933
- (87) 국제공개번호 WO 2021/058754
국제공개일자 2021년04월01일
- (30) 우선권주장
1913921.1 2019년09월26일 영국(GB)

- (71) 출원인
센티넬 온콜로지 리미티드
영국 씨비4 0지제이 케임브리지셔 케임브리지 밀턴 로드 사이언스 파크 181
- (72) 발명자
보일 로버트 조지
영국 씨비4 0지제이 케임브리지셔 케임브리지 밀턴 로드 사이언스 파크 181
메이저 메리얼 루쓰
영국 씨비4 0지제이 케임브리지셔 케임브리지 밀턴 로드 사이언스 파크 181
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 18 항

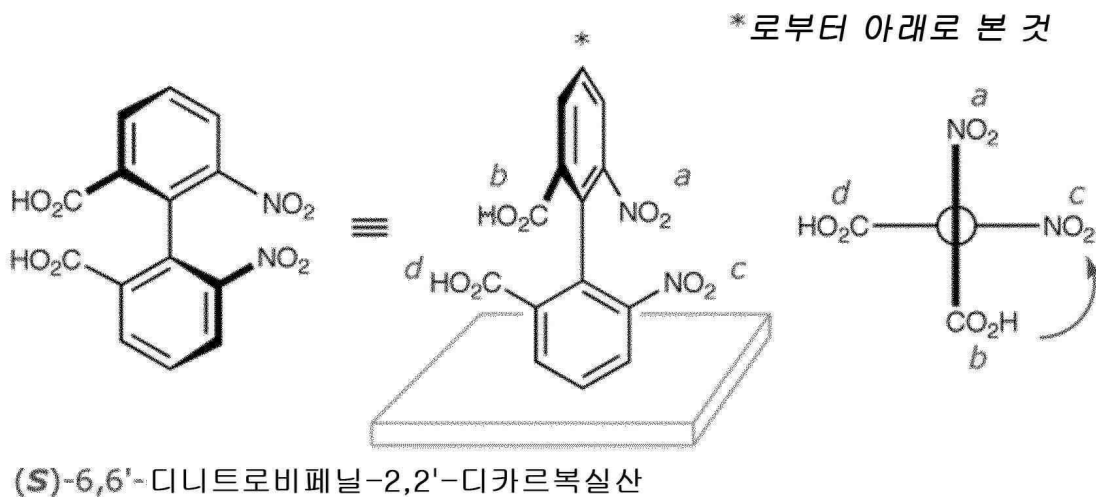
(54) 발명의 명칭 약학적 화합물

(57) 요약

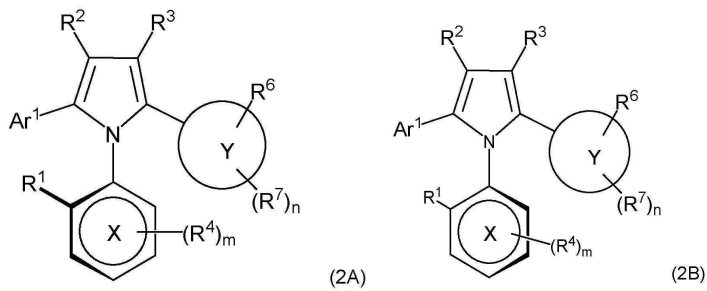
본 발명은 (i) 적어도 90 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체로 이루어지거나; 또는 (ii) 적어도 90 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체로 이루어진 물질의 조성물로서, 여기서 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 및 화학식

(뒷면에 계속)

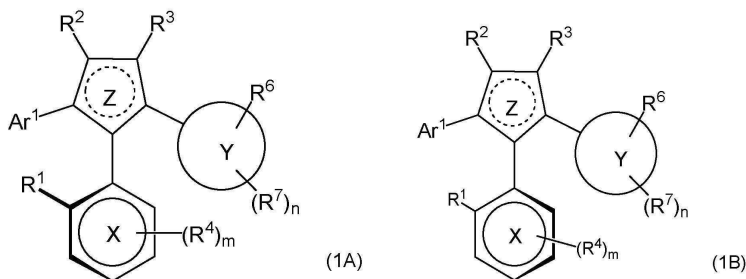
대표도 - 도1



(2B)의 회전장애 이성질체는 하기 화학식 (2A) 및 (2B)에 의하여 나타낸 것 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 호변이성질체인 물질의 조성물을 제공한다:



상기 식에서, 고리 X는 벤젠 또는 피리딘 고리이며; 고리 Y는 벤젠 고리, 피리딘 고리 및 티오펜 고리로부터 선택되며; R¹은 트리플루오로메틸이며; R²은 수소이며; R³은 수소이며; m은 0 또는 1이며; n은 0, 1 또는 2이며; Ar¹은 벤젠 및 피리딘으로부터 선택된 모노시클릭 방향족 고리이며; 각각의 모노시클릭 방향족 고리는 본원에 정의된 바와 같이 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 치환기 R⁵로 치환되며; R⁴; R⁵, 존재할 경우, R⁶ 및 R⁷은 본원에서 정의된 바와 같이 다양한 치환기로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 본 발명은 그의 개개의 회전장애 이성질체 뿐만 아니라, 1 또는 2개의 질소 원자 또는 1개의 질소 및 1개의 산소원자를 함유하고, 3개의 고리 Ar¹, X 및 Y 및 치환기 R¹-R⁷ 모두가 하기 화학식 (1A) 또는 화학식 (1B)에서 정의된 바와 같은 것인 5원 헤테로방향족 고리를 갖는 다양한 화합물의 회전장애 이성질체를 제공한다. 추가로, 본 발명은 약학 조성물, 및 약학 조성물 및 회전장애 이성질체의 용도를 제공하며, 여기서 용도는, 예를 들면 암의 치료에서의, PLK1- 및 PLK4 키나제의 억제제에 해당한다.



(52) CPC특허분류

- A61K 31/4439 (2013.01)
- A61K 31/496 (2013.01)
- A61K 31/5377 (2013.01)
- A61P 35/00 (2018.01)
- C07D 401/04 (2013.01)
- C07D 401/12 (2013.01)
- C07D 403/12 (2013.01)
- C07D 405/14 (2013.01)
- C07D 409/04 (2013.01)

(72) 발명자

트래버스 스투어트

영국 씨비4 0지제이 케임브리지셔 케임브리지 밀턴 로드 사이언스 파크 181

윌커 데이비드 윈터

영국 씨비4 0지제이 케임브리지셔 케임브리지 밀턴 로드 사이언스 파크 181

츠제브스키 미할

영국 에스알5 2티큐 선덜랜드 타인 위어 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트 실버브리어 유닛즈 97-98 오닉스 사이언티픽

론데브로 데릭 존

영국 에스알5 2티큐 선덜랜드 타인 위어 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트 실버브리어 유닛즈 97-98 오닉스 사이언티픽

노던 줄리안 스콧

영국 에스알5 2티큐 선덜랜드 타인 위어 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트 실버브리어 유닛즈 97-98 오닉스 사이언티픽

산토니 스테파니아

영국 에스알5 2티큐 선덜랜드 타인 위어 선덜랜드 엔터프라이즈 파크 이스트 실버브리어 유닛즈 97-98 오닉스 사이언티픽

명세서

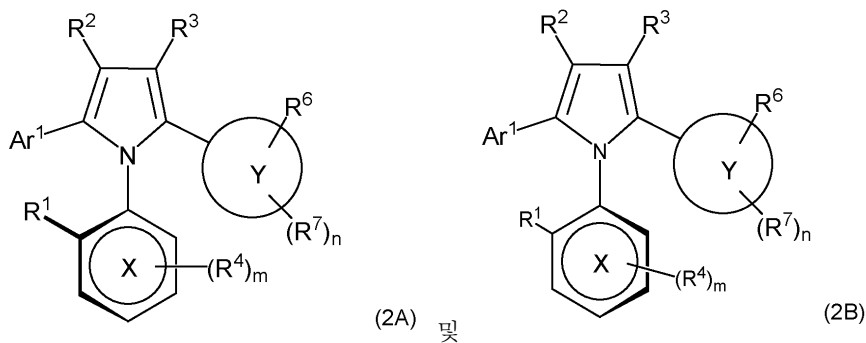
청구범위

청구항 1

(i) 90 중량% 이상의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체로 이루어지거나; 또는

(ii) 90 중량% 이상의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체로 이루어지는

물질의 조성물로서, 여기서 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 및 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체는 하기에 의하여 나타낸 것이거나 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 호변이성질체인 물질의 조성물:



상기 식에서,

고리 X는 벤젠 또는 피리딘 고리이며;

고리 Y는 벤젠 고리, 피리딘 고리 및 티오펜 고리로부터 선택되며;

R¹은 트리플루오로메틸이며;

R²는 수소이며;

R³은 수소이며;

m은 0 또는 1이며;

n은 0, 1 또는 2이며;

R⁴는

- 불소;
- 염소;
- 브롬; 및

- C₁₋₄ 알킬 기로서, 알킬 기에서의 탄소 중 0 또는 1개가 헤테로원자 0로 치환되며, 알킬 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₄ 알킬 기

로부터 선택되며;

Ar¹은 벤젠 및 피리딘으로부터 선택된 모노시클릭 방향족 고리이며; 각각의 모노시클릭 방향족 고리는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 치환기 R⁵로 치환되며;

R^5 는, 존재할 경우, 브롬; 불소; 염소; 및 시아노로부터 선택되며;

R^7 은 R^4 로부터 독립적으로 선택되며;

R^6 은 기 $Q^1-R^a-R^b$ 이며;

Q^1 은 존재하지 않거나 또는 CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, 시클로프로판-1,1-디일 및 시클로부탄-1,1-디일로부터 선택되며;

R^a 는 존재하지 않거나 또는 O; $C(O)$; $C(O)O$; $CONR^c$; $N(R^c)CO$; $N(R^c)CONR^c$; NR^c ; 및 SO_2 로부터 선택되며;

R^b 는

- C_{1-8} 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C_{1-8} 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc^1 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 C_{1-8} 비방향족 탄화수소 기; 및

- 기 Cyc^1

로부터 선택되며;

R^c 는 수소 및 C_{1-4} 비방향족 탄화수소 기로부터 선택되며;

Cyc^1 은 질소 고리 구성원 및 임의로 N 및 O로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 비방향족 4-7원-헤테로시클릭 고리 기이며; 비방향족 4-7원-헤테로시클릭 고리 기는 히드록실; 아미노; 모노- C_{1-4} 알킬아미노; 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 C_{1-4} 포화 탄화수소 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 전부는 아니지만 0 또는 1개는 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, m은 0인 물질의 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar^1 은 하나 이상의 치환기 R^5 로 임의로 치환된 벤젠 고리인 물질의 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 벤젠 고리 Ar^1 은 비치환되거나 또는 1개의 치환기 R^5 로 치환되는 것인 물질의 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는, 존재할 경우, 불소, 염소 및 시아노로부터 선택되는 것인 물질의 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 Y는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리인 물질의 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 기 $Q^1-R^a-R^b$ 이며; Q^1 은 존재하지 않거나 또는 CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, 시클로프로판-1,1-디일 및 시클로부탄-1,1-디일로부터 선택되는 것인 물질의 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 CONR^c인 물질의 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^b는

C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 1개가 질소 헤테로원자로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기

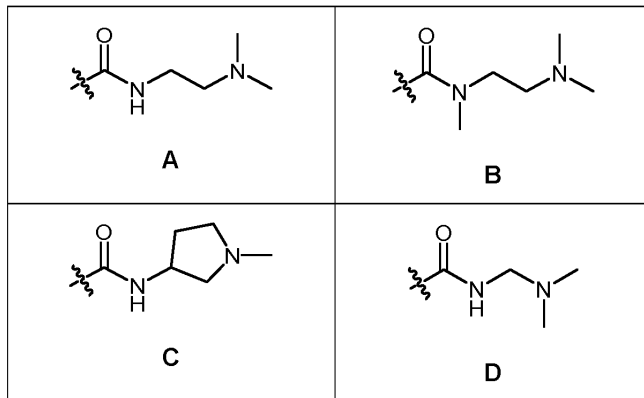
로부터 선택되는 것인 물질의 조성물.

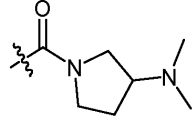
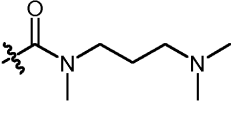
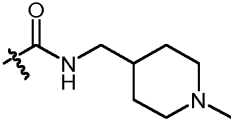
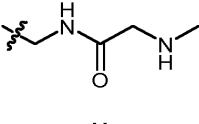
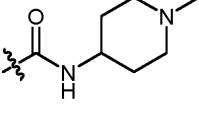
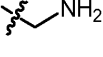
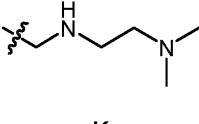
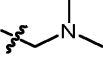
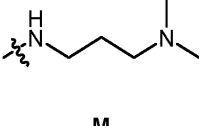
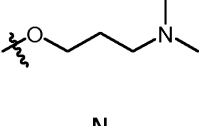
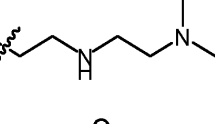
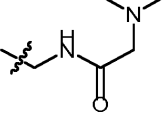
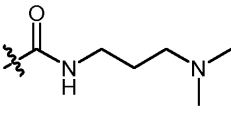
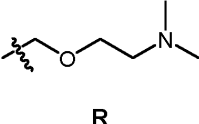
청구항 10

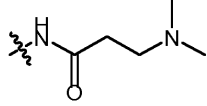
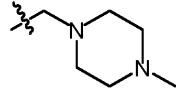
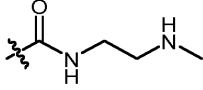
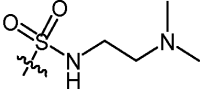
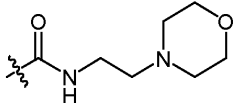
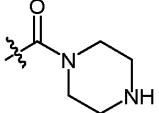
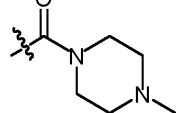
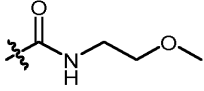
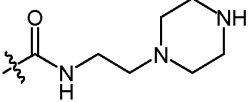
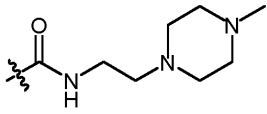
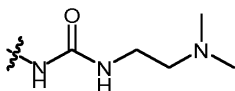
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^c는, 존재할 경우, 수소인 물질의 조성물.

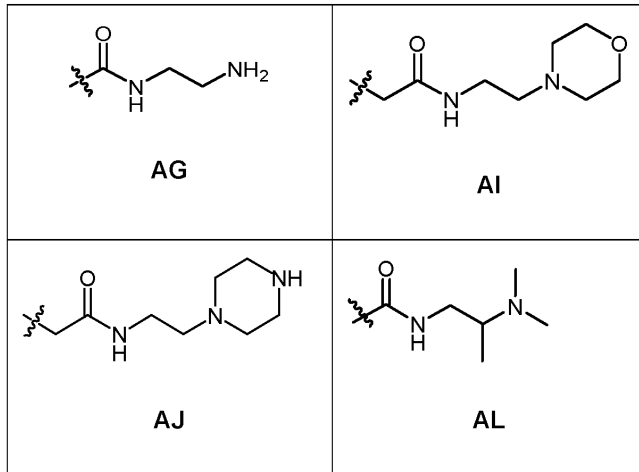
청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 하기 표의 기로부터 선택되는 것인 물질의 조성물:



 <p style="text-align: center;">E</p>	 <p style="text-align: center;">F</p>
 <p style="text-align: center;">G</p>	 <p style="text-align: center;">H</p>
 <p style="text-align: center;">I</p>	 <p style="text-align: center;">J</p>
 <p style="text-align: center;">K</p>	 <p style="text-align: center;">L</p>
 <p style="text-align: center;">M</p>	 <p style="text-align: center;">N</p>
 <p style="text-align: center;">O</p>	 <p style="text-align: center;">P</p>
 <p style="text-align: center;">Q</p>	 <p style="text-align: center;">R</p>

 <p style="text-align: center;">S</p>	 <p style="text-align: center;">U</p>
	 <p style="text-align: center;">X</p>
 <p style="text-align: center;">Y</p>	 <p style="text-align: center;">Z</p>
 <p style="text-align: center;">AA</p>	 <p style="text-align: center;">AB</p>
 <p style="text-align: center;">AC</p>	 <p style="text-align: center;">AD</p>
 <p style="text-align: center;">AE</p>	 <p style="text-align: center;">AF</p>



청구항 12

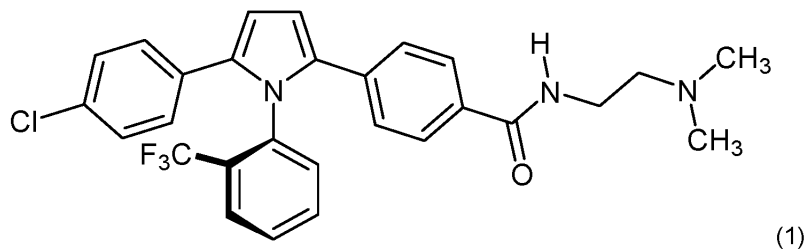
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에서 정의된 화학적 구조를 갖는 단일 회전장애 이성질체로서, 임의의 기타 회전장애 이성질체가 동반되지 않거나 또는 임의의 기타 회전장애 이성질체의 단일 회전장애 이성질체가 0.5 중량 % 이하로 동반되는 것인 단일 회전장애 이성질체.

청구항 13

제12항에 있어서, 고리 X를 피롤 질소 원자에 연결하는 결합 주위에서 R-배치를 갖는 단일 회전장애 이성질체.

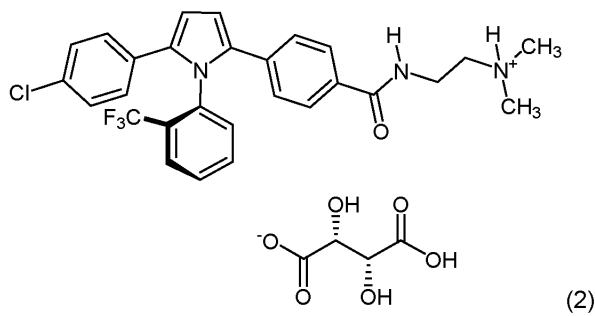
청구항 14

제13항에 있어서, 하기 화학식 (1)에 의하여 나타낸 R 배치를 갖거나 또는 그의 염인 단일 회전장애 이성질체:



청구항 15

하기 화학식 (2)를 갖는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 (+)-L-타르타르산 염:



청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 물질의 조성물, 단일 회전장애 이성질체 또는 (+)-L-타르타르산 염 및

약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

의약으로 사용하기 위한, 예를 들면 항암제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 물질의 조성물, 단일 회전장애 이성질체 또는 (+)-L-타르타르산 염.

청구항 18

본원의 실시양태 1.1 내지 1.211, 2.1 내지 2.15, 3.1 내지 3.38, 4.1 내지 4.12 및 5.1 내지 5.9 중 어느 한 실시양태에 정의된 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 트리-아릴 피롤 유도체의 회전장애 이성질체 및 그의 유사체, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 약학 조성물 및 암과 같은 질환의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 정상 KRAS 유전자에 의하여 발현되는 단백질은 정상 조직 신호에서 필수적인 기능을 수행한다. 단일 아미노산 치환, 특히 단일 뉴클레오티드 치환에 의한 KRAS 유전자의 변이는 다수의 암의 발생에서 필수 단계인 활성화 변이의 원인이 된다. 발생하는 변이된 단백질은 폐 선암종, 점액 선종, 췌장의 도관 암종 및 결장직장 암종을 포함한 각종 악성종양에 연루되어 있다. Ras 패밀리의 기타 구성원과 같이, KRAS 단백질은 GTPase이며, 다수의 신호 전달도입 경로에 관련되어 있다.

[0003] KRAS는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 일단 온이 되면 이는 c-Raf 및 PI-3 키나제와 같이 성장 인자 및 기타 수용체의 신호의 전파에 필요한 단백질을 동원 및 활성화시킨다. 정상 KRAS는 활성 상태로 GTP에 결합되며, 뉴클레오티드의 말단 포스페이트를 분할하여 이를 GDP로 전환시키는 고유 효소 활성을 갖는다. GTP를 GDP로 전환시 KRAS는 오프 상태가 된다. 전환율은 일반적으로 느리지만, GTPase-활성화 단백질(GAP) 유형, 예를 들면 RasGAP의 부속 단백질에 의하여 크게 가속될 수 있다. 다시 KRAS는 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF) 유형, 예를 들면 SOS1의 단백질에 결합될 수 있으며, 이는 결합된 뉴클레오티드를 방출시킨다. 그 후, KRAS는 시토솔 중에 존재하는 GTP를 결합시키며, GEF는 ras-GTP로부터 방출된다. 변이 KRAS에서, 그의 GTPase 활성은 직접 제거되어 KRAS가 구성적으로 활성 상태가 되게 한다. 변이 KRAS는 종종 코돈 12, 13, 61 또는 그의 혼합에서의 변이를 특징으로 한다.

[0004] 변이 KRAS를 지니는 암 세포의 생존율은 폴로 유사 키나제 1(PLK1)에 의존하는 것으로 공지되어 있으며, 이는 침묵 PLK1이 변이 KRAS를 함유하는 세포사를 초래하는 것으로 밝혀졌다(Luo et al., *Cell*. 2009 May 29; 137(5): 835-848 참조). 그러므로, PLK1을 억제시키는 화합물은 KRAS 변이로부터 발생하는 암의 치료에 유용하여야 하지만, PLK1의 보존된 ATP 결합 도메인에 결합되도록 설계된 통상의 키나제 억제제는 기타 키나제에 대하여 비선택성이 커서 상기 유형의 작용에 접근할 수 없게 한다(예를 들면 Elsayed et al., *Future Med. Chem.* (2019) 11(12), 1383-1386 참조).

[0005] PLK1은 603개의 아미노산으로 이루어지며, 66 kDa의 분자량을 갖는 세린/트레오닌 키나제이며, 세포 주기의 중요한 조절체이다. 특히, PLK1은 유사분열에 중요하며, 유사분열 방추에서의 형성 및 변화 및, 세포 주기의 M 단계 중에 CDK/사이클린 복합체의 활성화에 관여한다.

[0006] 모든 폴로 유사 키나제는 N 말단 세린/트레오닌 키나제 촉매 도메인 및, 1 또는 2개의 폴로 박스를 함유하는 C 말단 영역을 함유한다(Lowery et al., *Oncogene*, (2005), 24, 248-259). 폴로 유사 키나제 1, 2 및 3의 경우, 폴로 박스 둘다를 포함한 전체 C 말단 영역은 폴로 박스 도메인(PBD)으로서 공지된 단일 모듈 포스포세린/트레오닌 결합 도메인으로서 작용한다. 결합된 기질의 부재하에서, PBD는 키나제 도메인의 기초 활성을 억제한다. PBD를 그의 리간드로의 인산화 의존성 결합은 키나제 도메인을 방출하는 한편, 폴로 유사 키나제를 특정 세포하 구조에 동시에 국소화시킨다.

[0007] PLK1은 그의 폴로 박스 도메인을 경유하여 그의 세포내 고정 부위로 국소화시키므로, PLK1의 작용은 PBD의 기능을 억제하여 그의 세포내 국소화를 간접하는 소분자에 의하여 억제될 수 있는 것으로 밝혀졌다(Reindl et

al., *Chemistry & Biology*, 15, 459-466, May 2008).

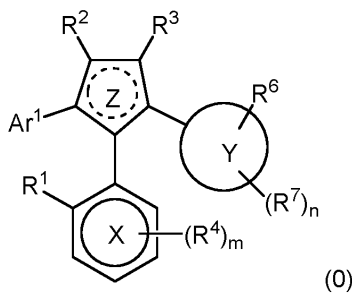
- [0008] 종양 단백질 p53은 종양 억제인자로서 기능하며, 아포토시스, 게놈 안정성 및 혈관신생의 억제의 역할을 한다. p53 결핍 및 높은 PLK1 발현 둘다를 갖는 종양이 PLK1 억제제에 대하여 특히 민감성일 수 있는 것으로 공지되어 있다(Yim et al., *Mutat Res Rev Mutat Res*, (2014). 761, 31-39).
- [0009] 그래서, 문헌에서의 증거는 PBD에 결합되어 그의 기능을 억제하는 소분자가 PLK1 키나제의 효과적인 억제제이어야 하며, 그러므로 또한 KRAS 및/또는 p53 변이로부터 발생하는 암의 치료에 유용하여야 한다는 것을 시사한다. 특히, PBD 도메인만이 PLK에 존재하므로, 상기 도메인에 설계된 억제제가 종래의 ATP 경쟁적 억제제에 비하여 더 큰 선택성을 가질 가능성은 KRAS 변이 및 p53 결핍 암을 표적화하는 더 큰 능력을 가능케 할 수 있다.
- [0010] 원발성 뇌암의 치료를 위한 약물의 식별 및 개발은 특히 도전적인 것으로 입증되었다. 표적화된 암 요법, 특히 단백질 키나제 억제제를 사용하는 요법은 약학 및 생명공학 회사의 주된 관심사가 되었다(*Nature Reviews Clinical Oncology* 2016, 13, 209-227). 그러나, 30여종의 키나제 억제제가 종양학에 사용이 승인되기는 하였으나, 이들 어느 것도 원발성 뇌암의 치료를 위한 것은 아니었다. 특정한 문제는 승인된 키나제 억제제 종양학 약물의 대부분이 뇌암의 치료에 사용되는 경우 요구되는 뇌 노출을 달성하는데 필요한 약물 물질 품질이 결여되었다는 점이다(*JMC* 2016, 59(22), 10030-10066).
- [0011] 알킬화제 테모졸로미드(테모다르(Temodar)®, 테모달(Temodal)®)는 현재 뇌암 다형성 아교모세포종에 대한 1차 치료이며, 종종 방사선 요법과 병용된다. 그러나, 약물 내성은 교모세포종의 관리에서 주요한 문제가 되며, 그러므로 테모졸로미드의 유용성을 제한한다. 그러므로, 현재, 악성 교모세포종은 여전히 치료 불가하다.
- [0012] 폴로 유사 키나제 1(PLK1)은 다형성 아교모세포종을 포함한 다양한 종양 유형으로 과발현된다(*Translational Oncology* 2017, 10, 22-32). 더욱이, 최근 연구는 PLK1이 다형성 아교모세포종에서 테모졸로미드에 대한 내성 및 체크포인트 적응을 유도한다는 것을 밝혀냈다(*Oncotarget* 2017, 8, 15827-15837).
- [0013] 뇌실막세포종은 수술 및 방사선으로 제한된 현재의 진료 표준을 사용한 뇌 및 척수의 종양이다. PLK1은 뇌실막세포종과 연관되어 있으며, PLK1의 억제제는 뇌실막세포종 세포주에 대하여 활성이다(Gilbertson et al., *Cancer Cell* (2011) 20, 384-399).
- [0014] PLK1은 또한 산재적 내재성 뇌교종(DIPG), 고 등급 공격성 소아 뇌 종양에 대한 표적으로서 연구되어 왔다(Amani et al., *BMC Cancer* (2016) 16, 647 and *Cancer Biology and Therapy* (2018) 19, 12, 1078-1087).
- [0015] 보다 구체적으로, PLK1의 억제는 IDH1 변이 신경교종에서의 테모졸로미드 효능을 향상시키며(*Oncotarget*, (2017) 8, 9, 15827-15837), MMR 결핍, 테모졸로미드 내성 교모세포종 이중이식 모델에서의 종양 성장을 억제시키는(*Mol Cancer Ther*; 17(12) December 2018] 것으로 밝혀졌다.
- [0016] 상기 경우에서, 통상의 억제제는 충분한 뇌 노출이 부족하다.
- [0017] 약물 내성을 유도하지 않으면서 PLK1을 억제하며, 우수한 뇌 노출을 나타내는 화합물은 다형성 아교모세포종 및 기타 뇌 암의 치료에서 유용한 것으로 예상된다.
- [0018] PLK4는 중심체 복제에서 핵심적인 역할을 하여 중심소체 복제의 중심 조절체로서 작용하는 세린/트레오닌 키나제의 폴로 유사 키나제 패밀리 구성원이다(Bettencourt-Dias, *Curr Biol*. 2005 15(24):2199-207). 중심체에서 PLK4 의존성 변성은 유사분열에서의 비대칭 염색체 분리를 초래할 수 있으며, 이는 염색체 오분리후 세포사 및 유사분열 결함을 촉발시킬 수 있다.
- [0019] PLK4는 사람 암에서 이상 발현되며, 종양발생 및 전이에 연루되어 있다. 그 결과, PLK4는 암 요법을 위한 유망한 표적으로서 강조되어 왔다(Zhao, *J Canc Res Clin Oncol.*, 2019).
- [0020] PLK4는 뇌의 간상 종양, 수모세포종 및 기타 배아성 종양(*Pediatr Blood Cancer*. 217)뿐 아니라, 유방암, 폐암, 흑색종, 위암, 결장직장암, 췌장암 및 난소암을 포함한 다수의 암에서 과발현된다. 증가되거나 또는 과활성화된 PLK4는 난소암, 유방암 및 폐암을 포함한 암 환자에서의 불량한 생존율과 관련되어 있다(Zhao, *J Canc Res Clin Oncol.*, 2019).
- [0021] PLK4 억제제는 다형성 아교모세포종의 치료를 위하여 연구되어 왔으며, PLK4는 테모졸로미드 화학민감성의 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 입증되었다. 교모세포종 PDX 모델에서 PLK4의 억제와 테모졸로미드의 조합은 테모졸로미드 단독에 비하여 항종양 효과를 향상시키는 것으로 밝혀졌다(*Cancer Letters*, Vol 443, 2019, 91-107).

[0022] PLK4는 암 발생에서 p53 불활성화와 협력하는 것으로 보고되며, PLK4 과발현 및 p53 결핍을 갖는 암이 종양을 형성하기 쉬운 것으로 예상된다(Sercin, 2016; *Nat Cell Biol* 18:100-110). 그러므로, PLK4 활성을 억제하는 화합물은 p53 변이 암의 치료에서 유용한 것으로 예상된다.

[0023] PLK4의 억제는 폐암에서 항종양 활성을 초래하며, 활성은 야생형 및 변이 KRAS를 지닌 암에서 나타난다(Kawakami, *PNAS* 2018, 115(8) 1913-18). 그러므로, PLK4 활성을 억제하는 화합물은 KRAS 변이 암의 치료에서 유용한 것으로 예상된다.

[0024] 통상의 PLK4 억제제는 키나제 활성 부위에서 작용하며, 뇌 침투에 최적이지는 않다(*Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2112). 그러므로, PLK4 PBD를 억제하지만, 또한 우수한 뇌 노출을 나타내는 화합물은 다형성 아교모세포종 및 기타 뇌암의 치료에서 유용한 것으로 예상된다.

[0025] 본 출원인의 이전의 국제 특허 출원 W02018/197714는 하기 화학식 (0)의 화합물을 개시한다:



[0026]

[0027] 상기 식에서, 고리 X는 벤젠 또는 피리딘 고리이며, 고리 Y는 벤젠, 피리딘, 티오펜 또는 푸란 고리이며, Ar¹은 임의로 치환된 벤젠, 피리딘, 티오펜 또는 푸란 고리이며, R¹ 내지 R⁴, R⁶, R⁷은 수소 또는 다양한 치환기이다. 상기 화합물은 항암 활성을 가지며, 경구 투여후 우수한 뇌 노출을 가져서 뇌암의 치료에 대한 우수한 후보가 되는 것으로 기재되어 있다. 상기 화합물은 교모세포종 세포주에 대하여 활성이며, PLK1 키나제의 폴로 박스 도메인의 억제제로서 작용하는 것으로 여겨진다. 또한, 상기 화합물은 변이 RAS 암 세포주(예컨대 HCT116)에 대하여 활성이며, 또한 KRAS 변이로부터 발생하는 암의 치료에 유용하여야 하는 것으로 개시되어 있다.

발명의 내용

[0028] 발명의 개요

[0029] R¹이 메틸 기 또는 더 큰 크기의 치환기이며, 특히 트리플루오로메틸 기인 본 출원인의 이전의 출원에 개시된 유형의 화합물은 회전장애 이성질체를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 회전장애 이성질체는 단일 결합 축 주위에서의 방해된 회전으로부터 발생하는 입체이성질체이며, 여기서 회전 장애에 대한 에너지 장애는 개개의 회전 이성질체의 단리를 허용하기에 충분히 높다. 문헌[LaPlante et al., *J. Med. Chem.*, 54:7005-7022 (2011)] 참조.

[0030] 회전장애 이성질체는 키랄 축에 대하여 회전에 의하여 라세미화되는데 필요한 에너지의 양 및 라세미화를 발생 시키는데 요구되는 시간의 길이에 기초하여 3개의 카테고리 분류될 수 있다. 유형 1 회전장애 이성질체는 <84 kJ/mol(20 kcal/mol)의 키랄 축 주위에서 회전에 대한 장애를 지니며, 실온에서 수분 이하로 측정되는 기간에 걸쳐 라세미화되며; 유형 2 회전장애 이성질체는 84 및 117 kJ/mol(20-28 kcal/mol) 사이의 회전에 대한 장애를 지니며, 실온에서 수시간 내지 수개월 내로 측정된 시간 기간에 걸쳐 라세미화되며; 유형 3 회전장애 이성질체는 >117 kJ/mol(28 kcal/mol)의 회전에 대한 장애를 지니며, 실온에서 수년 내로 측정된 시간 기간에 걸쳐 라세미화된다.

[0031] 회전장애 이성질체는 도 1에 도시된 (S)-6,6'-디니트로비페닐-2,2'-디카르복실산에 의하여 예시된 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R 및 S 시스템을 사용하여 분류될 수 있다.

[0032] 상기 시스템에서, 아릴-아릴 결합축에서 가장 근접한 치환기는 a-b-c-d의 순서로 우선 순위로 할당된다. 치환기 a, b 및 c는 시계반대방향으로 배열되어 있으므로, 회전장애 이성질체는 S 이성질체이다. 해당 R 이성질체에서, 치환기 a, b 및 c는 시계방향으로 배열된다.

[0033] 본 발명의 회전장애 이성질체 화합물은 단리 및 특정화하기에 충분히 안정하며, 80°C 이하의 온도로 10 일의 기간 동안 가열시조차 임의의 상당한 정도로 라세미화되지 않는 것으로 밝혀졌다. 그러므로 본 발명의 회전장애

- [0052] - 카르복실;
- [0053] - C(O)O(Hyd¹);
- [0054] - CONH₂;
- [0055] - 아미노;
- [0056] - (Hyd²)NH;
- [0057] - (Hyd²)₂N; 및
- [0058] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기
- [0059] 로부터 선택되며;
- [0060] Hyd¹, Hyd^{1a}, Hyd^{1b}, Hyd², Hyd^{2a}, Hyd^{2b} 및 Hyd^{2c}는 동일하거나 또는 상이하하며, C₁₋₄ 탄화수소 기이며;
- [0061] R²는 수소 및 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되며;
- [0062] R³은 수소 및 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되며;
- [0063] R⁴는
- [0064] - 불소;
- [0065] - 염소;
- [0066] - 브롬;
- [0067] - 히드록실;
- [0068] - 시아노;
- [0069] - 카르복실;
- [0070] - C(O)O(Hyd^{1a});
- [0071] - CONH₂;
- [0072] - 아미노;
- [0073] - (Hyd^{2a})NH;
- [0074] - (Hyd^{2a})₂N; 및
- [0075] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기
- [0076] 로부터 선택되며;
- [0077] R⁵는 할로젠; O-Ar²; 시아노, 히드록시; 아미노; Hyd^{1b}-SO₂- 및 비방향족 C₁₋₈ 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기에서 탄소의 전부가 아닌 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 치환되며, 탄화수소 기는 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되며;
- [0078] Ar²는 할로젠; 시아노 및 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택된 치환기 1 또는

2개로 임의로 치환된 페닐, 피리딜 또는 피리돈 기이며;

[0079] R^6 은 할로젠, 시아노, 니트로 및 기 $Q^1-R^a-R^b$ 로부터 선택되며;

[0080] Q^1 은 존재하지 않거나 또는 C_{1-6} 포화 탄화수소 링커이며;

[0081] R^a 는 존재하지 않거나 또는 O; C(O); C(O)O; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c, NR^c; S; SO; SO₂; SO₂NR^c; 및 NR^cSO₂로부터 선택되며;

[0082] R^b 는

[0083] - 수소;

[0084] - C_{1-8} 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 0, 1 또는 2개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C_{1-8} 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc¹로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 C_{1-8} 비방향족 탄화수소 기; 및

[0085] - 기 Cyc¹로부터 선택되며;

[0086] Cyc¹은 N, O 및 S로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하며, 히드록실; 아미노; (Hyd^{2c})NH; (Hyd^{2c})₂N; 및 C_{1-5} 탄화수소 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 비방향족 4-7원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 기이며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기는 하나 이상의 불소 원자로 또는, N 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴 기에 의하여 임의로 치환되며;

[0087] R^c 는 수소 및 C_{1-4} 비방향족 탄화수소 기로부터 선택되며;

[0088] R^7 은 R^4 로부터 독립적으로 선택된다.

[0089] 화학식 (1A) 및 (1B)에서, Z는 1 또는 2개의 질소 고리 구성원 및 임의로 N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 5원 헤테로아릴 고리이다.

[0090] 5원 헤테로아릴 고리 Z가 제2의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 경우, 예를 들면 피라졸 또는 이속사졸인 경우, R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘다는 존재하지 않을 수 있는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 5원 헤테로아릴 고리가 피롤을 제외한 것인 상기 및 하기 측면 및 실시양태 각각에서, 상기 정의는 R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘다가 존재하지 않는 화합물을 포함하는 것으로 한다.

[0091] 본 발명의 특정한 및 바람직한 측면 및 실시양태는 하기 실시양태 1.2 내지 1.191로 제시한다.

[0092] 1.2 물질의 조성물이

[0093] (i) R^1 이 메틸이며, R^4 가 4-시아노 또는 4-카르바모일 기인 회전장애 이성질체;

[0094] (ii) R^6 이 히드록시, 메톡시메틸 또는 비치환된 또는 플루오로-치환된 C_{1-8} 알콕시(예, 트리플루오로메톡시)인 회전장애 이성질체;

[0095] (iii) 고리 Z가 이속사졸 고리이며, Ar¹이 이속사졸 3-위치에 결합된 비치환된 4-피리딜 기이며, R^2 및 R^3 이 둘다 존재하지 않는 회전장애 이성질체; 또는

[0096] (iv) Z가 이속사졸 고리이며, R^4 가 아제티딘-4-일옥시 기인 회전장애 이성질체를 함유하는 것 이외의 것인 실시양태 1.1에 의한 물질의 조성물.

[0097] 1.3 1, 2 및 3 위치 각각에서 치환된 페닐 또는 피리딜 고리로 치환된 피롤을 제외한 것인 실시양태 1.1 또는 실시양태 1.2에 의한 물질의 조성물.

- [0098] 1.4 고리 Z가 1,2,3-삼치환된 피롤 고리 이외의 것인 실시양태 1.1 내지 1.3 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0099] 1.5 고리 Z가 이미다졸 고리를 제외한 것인 실시양태 1.1 내지 1.4 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0100] 1.6 고리 Z가 1,2,4 트리아졸 고리를 제외한 것인 실시양태 1.1 내지 1.5 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0101] 1.7 Z가 질소 고리 구성원 및 임의로 N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 헤테로아릴 고리이거나; 또는 Z가 트리아졸 고리인 실시양태 1.1 내지 실시양태 1.6 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0102] 1.8 Z가 피롤, 이속사졸, 이미다졸, 피라졸 및 트리아졸 고리로부터 선택되는 것인 실시양태 1.7에 의한 물질의 조성물.
- [0103] 1.9 Z가 피롤, 피라졸 및 이속사졸 고리로부터 선택되는 것인 실시양태 1.8에 의한 물질의 조성물.
- [0104] 1.10 Z가 피롤 고리인 실시양태 1.9에 의한 물질의 조성물.
- [0105] 1.11 고리 X가 피롤 고리의 질소 원자에 결합되는 것인 실시양태 1.10에 의한 물질의 조성물.
- [0106] 1.12 Z가 피라졸 고리인 실시양태 1.9에 의한 물질의 조성물.
- [0107] 1.13 고리 X가 피라졸 고리의 탄소 원자에 결합되는 것인 실시양태 1.12에 의한 물질의 조성물.
- [0108] 1.14 고리 Y가 피라졸 고리의 탄소 원자에 결합되는 것인 실시양태 1.12 또는 실시양태 1.13에 의한 물질의 조성물.
- [0109] 1.15 고리 Y가 피라졸 고리의 질소 원자에 결합되는 것인 실시양태 1.12 또는 실시양태 1.13에 의한 물질의 조성물.
- [0110] 1.16 Ar¹이 피라졸 고리의 탄소 원자에 결합되는 것인 실시양태 1.12 내지 1.15 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0111] 1.17 Z가 이속사졸 고리인 실시양태 1.9에 의한 물질의 조성물.
- [0112] 1.18 고리 X가 이속사졸 고리의 4-위치에 결합되는 것인 실시양태 1.17에 의한 물질의 조성물.
- [0113] 1.19 고리 Y가 이속사졸 고리의 5-위치에 결합되는 것인 실시양태 1.17 또는 실시양태 1.18에 의한 물질의 조성물.
- [0114] 1.20 Ar¹이 이속사졸 고리의 3-위치에 결합되는 것인 실시양태 1.17 내지 1.19 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0115] 1.21 고리 X가 벤젠, 피리딘 또는 피리미딘 고리인 실시양태 1.1 내지 1.20 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0116] 1.22 고리 X가 벤젠 고리 또는 피리딘 고리인 실시양태 1.21에 의한 물질의 조성물.
- [0117] 1.23 고리 X가 벤젠 고리인 실시양태 1.22에 의한 물질의 조성물.
- [0118] 1.24 고리 X가 피리딘 고리인 실시양태 1.22에 의한 물질의 조성물.
- [0119] 1.25 피리딘 고리가 2-피리딘 고리인 실시양태 1.21, 1.22 및 1.24 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0120] 1.26 피리딘 고리가 3-피리딘 고리인 실시양태 1.21, 1.22 및 1.24 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0121] 1.27 피리딘 고리가 4-피리딘 고리인 실시양태 1.21, 1.22 및 1.24 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0122] 1.28 피리딘 고리가 2-피리딘 또는 3-피리딘 고리인 실시양태 1.21, 1.22 및 1.24 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0123] 1.29 R¹이
- [0124] - 염소;

- [0125] - 브롬;
- [0126] - 히드록실;
- [0127] - 시아노;
- [0128] - 카르복실;
- [0129] - 아미노;
- [0130] - (Hyd²)NH;
- [0131] - (Hyd²)₂N;
- [0132] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기
- [0133] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.28 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0134] 1.30 R¹이
- [0135] - 염소;
- [0136] - 브롬;
- [0137] - 히드록실;
- [0138] - 카르복실;
- [0139] - 아미노;
- [0140] - 메틸아미노;
- [0141] - 디메틸아미노;
- [0142] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기
- [0143] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0144] 1.31 R¹이
- [0145] - 염소;
- [0146] - 브롬;
- [0147] - 히드록실;
- [0148] - 아미노;
- [0149] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기
- [0150] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0151] 1.32 R¹이
- [0152] - 히드록실;
- [0153] - 아미노; 및
- [0154] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기

- [0155]로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0156] 1.33 R¹이
- [0157] - 히드록실;
- [0158] - 아미노; 및
- [0159] - C₁₋₄ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₄ 탄화수소 기
- [0160]로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0161] 1.34 R¹이 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 0 또는 1 또는 2개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0162] 1.35 R¹이 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 0 또는 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0163] 1.36 R¹이 C₁₋₄ 알킬 기로부터 선택되며, 여기서 알킬 기에서의 탄소 중 0 또는 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0164] 1.37 R¹이 히드록실; 카르복실; 아미노; 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬 기; 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알콕시 기; (디메틸아미노)메틸 및 (메톡시)메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0165] 1.38 R¹이 히드록실; 카르복실; 아미노; 트리플루오로메틸; (디메틸아미노)메틸 및 (메톡시)메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0166] 1.39 R¹이 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 C₁₋₄ 알킬 기; 또는 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알콕시 기인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0167] 1.40 R¹이 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁₋₄ 알킬 기인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0168] 1.41 R¹이 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁₋₂ 알킬 기인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0169] 1.42 R¹이 2 또는 3개의 불소 원자로 치환된 메틸 기인 실시양태 1.41에 의한 물질의 조성물.
- [0170] 1.43 R¹이 트리플루오로메틸인 실시양태 1.42에 의한 물질의 조성물.
- [0171] 1.44 R¹이 수소, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메틸 또는 디플루오로메톡시, 히드록실, 아미노, 카르복실, (디메틸아미노)메틸 및 (메톡시)메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0172] 1.45 R¹이 트리플루오로메틸; 히드록실; 아미노; (디메틸아미노)메틸 및 (메톡시)메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.29에 의한 물질의 조성물.
- [0173] 1.46 m이 0 또는 1인 실시양태 1.1 내지 1.45 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0174] 1.47 m이 0인 실시양태 1.1 내지 1.45 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.

- [0175] 1.48 m이 1인 실시양태 1.1 내지 1.45 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0176] 1.49 m이 2인 실시양태 1.1 내지 1.45 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0177] 1.50 R⁴가
- [0178] - 불소;
- [0179] - 염소;
- [0180] - 브롬;
- [0181] - 시아노; 및
- [0182] - C₁₋₅ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₅ 탄화수소 기
- [0183] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.46, 1.48 및 1.49 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0184] 1.51 R⁴가
- [0185] - 불소;
- [0186] - 염소;
- [0187] - 브롬;
- [0188] - 시아노; 및
- [0189] - C₁₋₄ 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 중 0 또는 1개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₄ 탄화수소 기
- [0190] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.50에 의한 물질의 조성물.
- [0191] 1.52 R⁴가
- [0192] - 불소;
- [0193] - 염소;
- [0194] - 브롬;
- [0195] - 시아노; 및
- [0196] - C₁₋₄ 알킬 기로서, 알킬 기에서의 탄소 중 0 또는 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, 알킬 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₄ 알킬 기
- [0197] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.51에 의한 물질의 조성물.
- [0198] 1.53 R⁴가
- [0199] - 불소;
- [0200] - 염소;
- [0201] - 브롬; 및
- [0202] - C₁₋₄ 알킬 기로서, 알킬 기에서의 탄소 중 0 또는 1개가 헤테로원자 O로 치환되며, 알킬 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₄ 알킬 기
- [0203] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.52에 의한 물질의 조성물.
- [0204] 1.54 R⁴가 불소; 염소; 브롬 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되는 것인 실시양태 1.53에 의한 물질의 조성물.

- [0205] 1.55 R⁴가 불소; 염소; 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되는 것인 실시양태 1.54에 의한 물질의 조성물.
- [0206] 1.56 R²가 수소 및 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.55 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0207] 1.57 R²가 수소; C₁₋₄ 알킬; 시클로프로필 및 시클로프로필메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.56에 의한 물질의 조성물.
- [0208] 1.58 R²가 수소; C₁₋₃ 알킬 및 시클로프로필로부터 선택되는 것인 실시양태 1.57에 의한 물질의 조성물.
- [0209] 1.59 R²가 수소; 메틸 및 에틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.58에 의한 물질의 조성물.
- [0210] 1.60 R²가 수소 또는 메틸인 실시양태 1.59에 의한 물질의 조성물.
- [0211] 1.61 R²가 수소인 실시양태 1.60에 의한 물질의 조성물.
- [0212] 1.62 R³이 수소 및 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.61 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0213] 1.63 R³이 수소; C₁₋₄ 알킬; 시클로프로필 및 시클로프로필메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.62에 의한 물질의 조성물.
- [0214] 1.64 R³이 수소; C₁₋₃ 알킬 및 시클로프로필로부터 선택되는 것인 실시양태 1.63에 의한 물질의 조성물.
- [0215] 1.65 R³이 수소; 메틸 및 에틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.64에 의한 물질의 조성물.
- [0216] 1.66 R³이 수소 또는 메틸인 실시양태 1.65에 의한 물질의 조성물.
- [0217] 1.67 R³이 수소인 실시양태 1.66에 의한 물질의 조성물.
- [0218] 1.68 Ar¹이 벤젠; 피리딘; 피리미딘; 티오펜; 및 푸란으로부터 선택된 모노시클릭 방향족 고리이며; 각각의 모노시클릭 방향족 고리가 하나 이상의 치환기 R⁵로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.67 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0219] 1.69 Ar¹이 벤젠; 피리딘 및 피리미딘으로부터 선택된 모노시클릭 방향족 고리이며; 각각의 모노시클릭 방향족 고리가 하나 이상의 치환기 R⁵로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.68에 의한 물질의 조성물.
- [0220] 1.70 Ar¹이 벤젠 및 피리딘으로부터 선택된 모노시클릭 방향족 고리이며; 각각의 모노시클릭 방향족 고리가 하나 이상의 치환기 R⁵로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.69에 의한 물질의 조성물.
- [0221] 1.71 Ar¹이 하나 이상의 치환기 R⁵로 임의로 치환된 벤젠 고리인 실시양태 1.70에 의한 물질의 조성물.
- [0222] 1.72 Ar¹이 하나 이상의 치환기 R⁵로 임의로 치환된 피리딘 고리인 실시양태 1.70에 의한 물질의 조성물.
- [0223] 1.73 모노시클릭 방향족 고리 Ar¹이 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁵로 치환되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.72 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0224] 1.74 모노시클릭 방향족 고리 Ar¹이 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 치환기 R⁵로 치환되는 것인 실시양태 1.73에 의한 물질의 조성물.
- [0225] 1.75 모노시클릭 방향족 고리 Ar¹이 비치환되거나 또는 1개의 치환기 R⁵로 치환되는 것인 실시양태 1.74에 의한

물질의 조성물.

- [0226] 1.76 모노시클릭 방향족 고리 Ar^1 이 1개의 치환기 R^5 로 치환되는 것인 실시양태 1.75에 의한 물질의 조성물.
- [0227] 1.77 모노시클릭 방향족 고리 Ar^1 이 비치환되는 것인 실시양태 1.75에 의한 물질의 조성물.
- [0228] 1.78 모노시클릭 방향족 고리 Ar^1 이 2개의 치환기 R^5 로 치환되는 것인 실시양태 1.74에 의한 물질의 조성물.
- [0229] 1.79 R^5 가 할로젠; $O-Ar^2$; 시아노, $Hyd^{1b}-SO_2-$ 및 C_{1-8} 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 일부는 아니지만 0, 1 또는 2개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자로 임의로 치환되며, 탄화수소 기가 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.76 및 1.78 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0230] 1.80 Ar^2 가 불소, 염소, 시아노 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜 기인 실시양태 1.1 내지 1.76, 1.78 및 1.79 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0231] 1.81 Ar^2 가 불소, 염소, 시아노 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로부터 임의로 치환된 페닐 기인 실시양태 1.80에 의한 물질의 조성물.
- [0232] 1.82 Hyd^{1b} 가 포화 C_{1-4} 탄화수소 기인 실시양태 1.1 내지 1.76 및 1.78 내지 1.80 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0233] 1.83 Hyd^{1b} 가 C_{1-4} 알킬; 시클로프로필 및 시클로프로필메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.82에 의한 물질의 조성물.
- [0234] 1.84 Hyd^{1b} 가 메틸; 에틸; 프로필; 시클로프로필 및 시클로프로필메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.78에 의한 물질의 조성물.
- [0235] 1.85 Hyd^{1b} 가 메틸; 에틸; 프로필 및 시클로프로필로부터 선택되는 것인 실시양태 1.79에 의한 물질의 조성물.
- [0236] 1.86 Hyd^{1b} 가 메틸 및 에틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.80에 의한 물질의 조성물.
- [0237] 1.87 Hyd^{1b} 가 메틸인 실시양태 1.81에 의한 물질의 조성물.
- [0238] 1.88 R^5 가 브롬; 불소; 염소; 시아노; 펜옥시; C_{1-4} 알킬술포닐; C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되며, 여기서 C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 알킬이 각각 하나 이상의 불소 원자로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.76 및 1.78 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0239] 1.89 R^5 가 브롬; 불소; 염소; 시아노; 펜옥시; 메틸술포닐; 메틸; 에틸; 이소프로필; 디플루오로메틸; 트리플루오로메틸; 메톡시; 디플루오로메톡시; 및 트리플루오로메톡시로부터 선택되는 것인 실시양태 1.88에 의한 물질의 조성물.
- [0240] 1.90 R^5 가 브롬; 불소; 염소; 시아노; 펜옥시; 메틸술포닐; 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 실시양태 1.89에 의한 물질의 조성물.
- [0241] 1.90A R^5 가 모노시클릭 방향족 고리 Ar^1 상의 파라 위치에 배치되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.90 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0242] 1.91 R^5 가 브롬; 불소; 염소; 및 시아노로부터 선택되는 것인 실시양태 1.90 또는 실시양태 1.91에 의한 물질의 조성물.
- [0243] 1.92 R^5 가 불소, 염소 및 시아노로부터 선택되는 것인 실시양태 1.91에 의한 물질의 조성물.

- [0244] 1.93 R⁵가 시아노인 실시양태 1.92에 의한 물질의 조성물.
- [0245] 1.94 Ar¹이 4-시아노페닐인 실시양태 1.93에 의한 물질의 조성물.
- [0246] 1.95 R⁵가 염소인 실시양태 1.92에 의한 물질의 조성물.
- [0247] 1.96 Ar¹이 4-클로로페닐인 실시양태 1.95에 의한 물질의 조성물.
- [0248] 1.97 R⁵가 불소인 실시양태 1.92에 의한 물질의 조성물.
- [0249] 1.98 Ar¹이 4-플루오로페닐인 실시양태 1.97에 의한 물질의 조성물.
- [0250] 1.99 고리 Y가 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 푸란, 티오펜 또는 피롤 고리인 실시양태 1.1 내지 1.98 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0251] 1.100 고리 Y가 a) 벤젠 고리, b) 피리딘 고리 또는 c) 티오펜 고리인 실시양태 1.99에 의한 물질의 조성물.
- [0252] 1.101 고리 Y가 벤젠 고리인 실시양태 1.100에 의한 물질의 조성물.
- [0253] 1.102 고리 Y가 피리딘 고리인 실시양태 1.100에 의한 물질의 조성물.
- [0254] 1.103 R⁶이 기 Q¹-R^a-R^b인 실시양태 1.1 내지 1.102 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0255] 1.104 Q¹이 화학식 (CR^pR^q)_r을 가지며, 여기서 r이 0, 1, 2, 3 또는 4이며, R^p 및 R^q가 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^p 및 R^q가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 3- 또는 4-원 포화 시클릭 탄화수소 고리를 형성하되, 단 Q¹에서의 탄소의 총수가 6을 넘지 않는 것인 실시양태 1.1 내지 1.103 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0256] 1.105 Q¹이 존재하지 않거나 또는 CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, 시클로프로판-1,1-디일 및 시클로부탄-1,1-디일로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.104 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0257] 1.106 Q¹이 존재하지 않는 것인 실시양태 1.105에 의한 물질의 조성물.
- [0258] 1.107 Q¹이 -CH₂- 기인 실시양태 1.105에 의한 물질의 조성물.
- [0259] 1.108 R^a가 존재하지 않거나 또는 0; C(O); C(O)O; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c; NR^c; 및 SO₂로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.107 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0260] 1.109 R^a가 존재하지 않거나 또는 0; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c, NR^c 및 SO₂로부터 선택되는 것인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0261] 1.110 R^a가 CONR^c인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0262] 1.111 R^a가 N(R^c)CO인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0263] 1.112 R^a가 NR^c인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0264] 1.113 R^a가 존재하지 않는 것인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0265] 1.114 R^a가 0인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0266] 1.115 R^a가 C(O)인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0267] 1.116 R^a가 C(O)O인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.

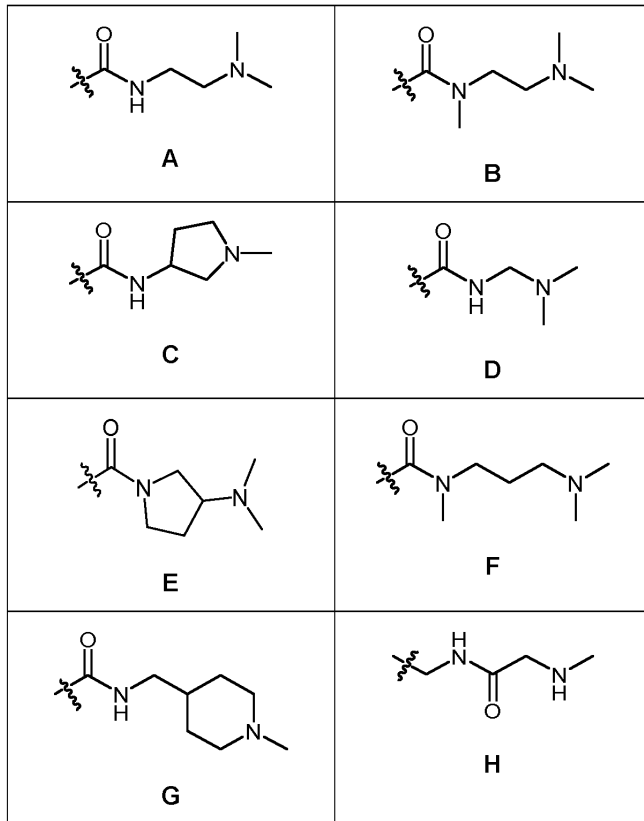
- [0268] 1.117 R^a가 SO₂인 실시양태 1.108에 의한 물질의 조성물.
- [0269] 1.118 R^b가
- [0270] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0, 1 또는 2개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc¹로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기; 및
- [0271] - 기 Cyc¹
- [0272] 로부터 선택되며; 단, R^a가 C(O)O 또는 CONR^c인 경우 R^b가 수소로부터 추가로 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.117 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0273] 1.119 R^b가
- [0274] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자의 0, 1 또는 2개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc¹로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기; 및
- [0275] - 기 Cyc¹
- [0276] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.118에 의한 물질의 조성물.
- [0277] 1.120 R^b가
- [0278] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc¹로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기; 및
- [0279] - 기 Cyc¹
- [0280] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.119에 의한 물질의 조성물.
- [0281] 1.121 R^b가
- [0282] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 기 Cyc¹로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기; 및
- [0283] - 기 Cyc¹
- [0284] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.120에 의한 물질의 조성물.
- [0285] 1.122 R^b가
- [0286] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기; 및
- [0287] - 기 Cyc¹
- [0288] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.121에 의한 물질의 조성물.
- [0289] 1.123 R^b가

- [0290] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 1개가 헤테로원자 N으로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기; 및
- [0291] - 기 Cyc¹
- [0292] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.122에 의한 물질의 조성물.
- [0293] 1.124 R^b가 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기이며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0, 1 또는 2개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc¹로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.117 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0294] 1.125 R^b가
- [0295] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 불소 및 기 Cyc¹로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기
- [0296] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.124에 의한 물질의 조성물.
- [0297] 1.126 R^b가
- [0298] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되며, C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기가 기 Cyc¹로 임의로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기
- [0299] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.125에 의한 물질의 조성물.
- [0300] 1.127 R^b가
- [0301] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 1개가 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기
- [0302] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.126에 의한 물질의 조성물.
- [0303] 1.128 R^b가
- [0304] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자 중 1개가 질소 헤테로원자로 치환되는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기
- [0305] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.127 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0306] 1.129 R^b가
- [0307] - C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기로서, 탄화수소 기에서의 탄소 원자가 질소 헤테로원자로 치환되어 말단 디메틸아미노기를 형성하는 것인 C₁₋₈ 비방향족 탄화수소 기
- [0308] 로부터 선택되는 것인 실시양태 1.118 내지 1.128 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0309] 1.130 비방향족 탄화수소 기가 아시클릭인 실시양태 1.118 또는 1.129에 의한 물질의 조성물.
- [0310] 1.131 비방향족 탄화수소 기가 포화되는 것인 실시양태 1.118 내지 1.130 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0311] 1.132 비방향족 탄화수소 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 실시양태 1.118 내지 1.131 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0312] 1.133 비방향족 탄화수소 기가 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유하는 것인 실시양태 1.118 내지 1.132 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.

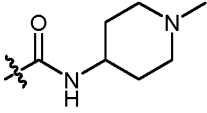
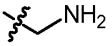
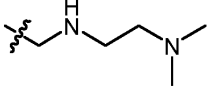
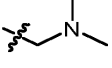
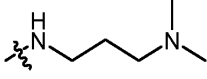
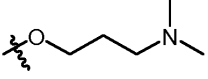
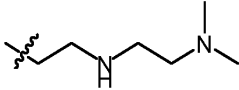
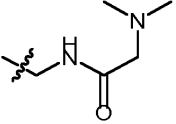
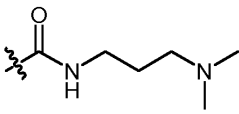
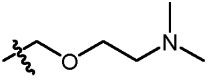
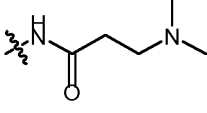
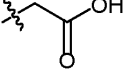
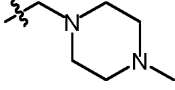
나에 의한 물질의 조성물.

- [0313] 1.134 비방향족 탄화수소 기가 3 내지 5개의 탄소 원자를 함유하는 것인 실시양태 1.118 내지 1.133 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0314] 1.135 R^b가 기 Cyc¹이거나 또는 이를 함유하는 것인 실시양태 1.1 내지 1.126 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0315] 1.136 R^b가 기 Cyc¹인 실시양태 1.128에 의한 물질의 조성물.
- [0316] 1.137 Cyc¹이 N 및 0로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하며, 히드록실; 아미노; 모노-C₁₋₄ 알킬아미노; 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 C₁₋₅ 포화 탄화수소 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 비방향족 4-7원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 기이며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 실시양태 1.136에 의한 물질의 조성물.
- [0317] 1.138 Cyc¹이 질소 고리 구성원 및 임의로 N 및 0로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 비방향족 4-7원 헤테로시클릭 고리 기이며; 비방향족 4-7원 헤테로시클릭 고리 기가 히드록실; 아미노; 모노-C₁₋₄ 알킬아미노; 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 C₁₋₄ 포화 탄화수소 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 실시양태 1.137에 의한 물질의 조성물.
- [0318] 1.139 Cyc¹이 질소 고리 구성원 및 임의로 N 및 0로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 비방향족 5-6원 헤테로시클릭 고리 기이며; 비방향족 5-6원 헤테로시클릭 고리 기가 히드록실; 아미노; 모노-C₁₋₄ 알킬아미노; 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 C₁₋₄ 포화 탄화수소 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 탄화수소 기에서의 탄소 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 실시양태 1.138에 의한 물질의 조성물.
- [0319] 1.140 Cyc¹이 질소 고리 구성원 및 임의로 N 및 0로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 비방향족 5-6원 헤테로시클릭 고리 기이며; 비방향족 5-6원 헤테로시클릭 고리 기가 히드록실; 아미노; 모노-C₁₋₂ 알킬아미노; 디-C₁₋₂ 알킬아미노; 및 C₁₋₄ 알킬 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 알킬 기에서의 탄소 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 실시양태 1.139에 의한 물질의 조성물.
- [0320] 1.141 Cyc¹이 포화 고리인 실시양태 1.1 내지 1.126 및 1.135 내지 1.140 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0321] 1.142 Cyc¹이 피롤리딘; 피페리딘; 및 피페라진으로부터 선택되며; 각각이 히드록실; 아미노; 모노-C₁₋₂ 알킬아미노; 디-C₁₋₂ 알킬아미노; 및 C₁₋₄ 알킬 기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 알킬 기에서의 탄소 중 전부는 아니지만 0 또는 1개가 N 및 0로부터 선택된 헤테로원자로 치환되는 것인 실시양태 1.141에 의한 물질의 조성물.
- [0322] 1.143 R^c가 수소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소-프로필; 시클로프로필; 시클로프로필메틸; 부틸; 이소-부틸 및 시클로부틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.112 및 1.118 내지 1.142 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0323] 1.144 R^c가 수소 및 메틸로부터 선택되는 것인 실시양태 1.143에 의한 물질의 조성물.
- [0324] 1.145 R^c가 수소인 실시양태 1.144에 의한 물질의 조성물.
- [0325] 1.146 R^c가 메틸인 실시양태 1.144에 의한 물질의 조성물.
- [0326] 1.147 R⁶이 하기 표에서 기 A 내지 AL로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.103 중 어느 하나에 의한 물질

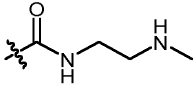
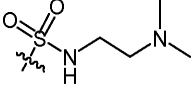
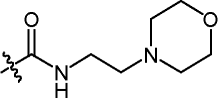
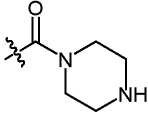
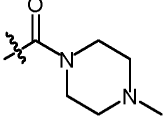
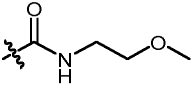
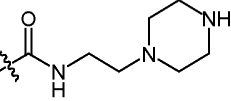
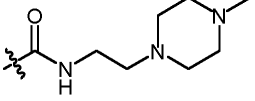
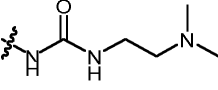
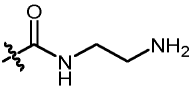
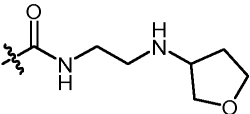
의 조성물:



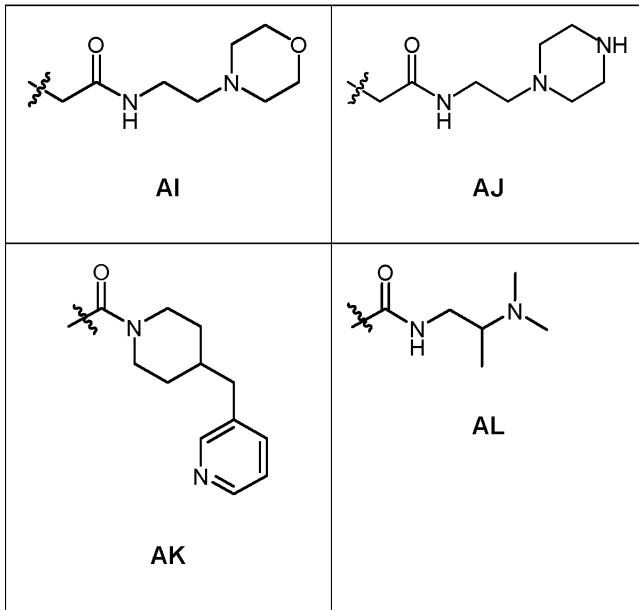
[0327]

 <p>I</p>	 <p>J</p>
 <p>K</p>	 <p>L</p>
 <p>M</p>	 <p>N</p>
 <p>O</p>	 <p>P</p>
 <p>Q</p>	 <p>R</p>
 <p>S</p>	 <p>T</p>
 <p>U</p>	<p>-CO₂H</p> <p>V</p>

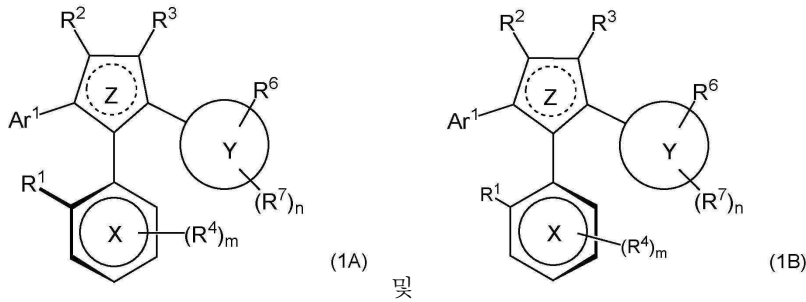
[0328]

<p>-SO₂NH₂</p> <p>W</p>	 <p>X</p>
 <p>Y</p>	 <p>Z</p>
 <p>AA</p>	 <p>AB</p>
 <p>AC</p>	 <p>AD</p>
 <p>AE</p>	 <p>AF</p>
 <p>AG</p>	 <p>AH</p>

[0329]



- [0330]
- [0331] 1.148 R⁶이 기 A 및 Q로부터 선택되는 것인 실시양태 1.147에 의한 물질의 조성물.
- [0332] 1.149 R⁶이 기 A인 실시양태 1.148에 의한 물질의 조성물.
- [0333] 1.149A n이 0 또는 1인 실시양태 1.1 내지 1.149 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0334] 1.149B n이 0인 실시양태 1.149A에 의한 물질의 조성물.
- [0335] 1.149C n이 1인 실시양태 1.149A에 의한 물질의 조성물.
- [0336] 1.149D R⁷이 불소, 염소 및 메톡시로부터 선택되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.149A 및 1.149C 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0337] 1.149E R⁷이 염소 및 메톡시로부터 선택되는 것인 실시양태 1.149D에 의한 물질의 조성물.
- [0338] 1.149F n이 1이며, R⁷이 염소인 실시양태 1.149D에 의한 물질의 조성물.
- [0339] 1.149G n이 1이며, R⁷이 메톡시인 실시양태 1.149D에 의한 물질의 조성물.
- [0340] 1.150 (i) Y가 6원 고리인 경우, R⁶이 그의 메타 또는 파라 위치에서 결합되거나; 또는 (ii) Y가 5원 고리인 경우, R⁶이 고리 Z가 결합되어 있는 Y의 고리 구성원에 이웃하지 않는 위치에서 고리 Y에 결합되는 것인 실시양태 1.1 내지 1.149 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0341] 1.151 Y가 6원 고리이며, R⁶이 그의 메타 또는 파라 위치에서 결합되는 것인 실시양태 1.150에 의한 물질의 조성물.
- [0342] 1.152 Y가 6원 고리이며, R⁶이 그의 메타 위치에서 결합되는 것인 실시양태 1.151에 의한 물질의 조성물.
- [0343] 1.153 Y가 6원 고리이며, R⁶이 그의 파라 위치에서 결합되는 것인 실시양태 1.151에 의한 물질의 조성물.
- [0344] 1.154 적어도 90 중량%의 하기 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 하기 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체로 이루어지는 물질의 조성물로서, 여기서 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 및 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체가 하기에 의하여 나타난 것이거나 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 호변이성질체인 물질의 조성물:



[0345]

[0346] 상기 식에서, R^1 내지 R^7 , Ar^1 , m , n , X , Y 및 Z 는 실시양태 1.1 내지 1.153 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.

[0347] 1.155 적어도 95 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-5 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.154에 의한 물질의 조성물.

[0348] 1.156 적어도 96 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-4 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.154에 의한 물질의 조성물.

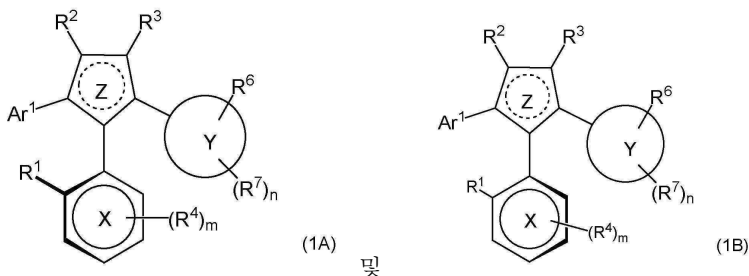
[0349] 1.157 적어도 97 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-3 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.154에 의한 물질의 조성물.

[0350] 1.158 적어도 98 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-2 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.154에 의한 물질의 조성물.

[0351] 1.159 적어도 99 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-1 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.154에 의한 물질의 조성물.

[0352] 1.160 적어도 99.5 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-0.5 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.154에 의한 물질의 조성물.

[0353] 1.161 적어도 90 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체로 이루어지는 물질의 조성물로서, 여기서 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 및 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체가 하기에 의하여 나타낸 것 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 호변이성질체인 물질의 조성물:



[0354]

[0355] 상기 식에서, R^1 내지 R^7 , Ar^1 , m , n , X , Y 및 Z 는 실시양태 1.1 내지 1.153 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.

[0356] 1.162 적어도 95 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-5 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.161에 의한 물질의 조성물.

[0357] 1.163 적어도 96 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-4 중량%의 화

학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.161에 의한 물질의 조성물.

[0358] 1.164 적어도 97 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-3 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.161에 의한 물질의 조성물.

[0359] 1.165 적어도 98 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-2 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.161에 의한 물질의 조성물.

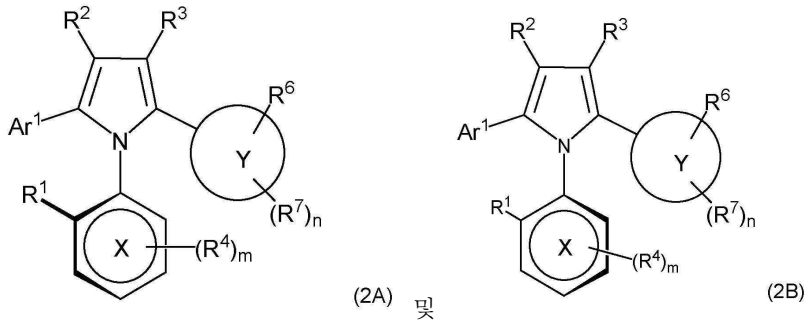
[0360] 1.166 적어도 99 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-1 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.161에 의한 물질의 조성물.

[0361] 1.167 적어도 99.5 중량%의 화학식 (1B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-0.5 중량%의 화학식 (1A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.161에 의한 물질의 조성물.

[0362] 1.168 (i) 적어도 90 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체로 이루어지거나; 또는

[0363] (ii) 적어도 90 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 및 0-10 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체로 이루어지는 물질의 조성물로서,

[0364] 여기서 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 및 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체는 하기에 의하여 나타낸 것 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 호변이성질체인 물질의 조성물:



[0365]

[0366] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , Ar^1 , X 및 Y는 실시양태 1.1, 1.2, 1.8, 1.10, 1.11 및 1.21 내지 1.153 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.

[0367] 1.169 적어도 95 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-5 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.

[0368] 1.170 적어도 96 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-4 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.

[0369] 1.171 적어도 97 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-3 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.

[0370] 1.172 적어도 98 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-2 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.

[0371] 1.173 적어도 99 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-1 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조

성물.

- [0372] 1.174 적어도 99.5 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-0.5 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.
- [0373] 1.175 적어도 95 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-5 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.
- [0374] 1.176 적어도 96 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-4 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.
- [0375] 1.177 적어도 97 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-3 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.
- [0376] 1.178 적어도 98 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-2 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.
- [0377] 1.179 적어도 99 중량%의 화학식 (2B)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체 및 0-1 중량%의 화학식 (2A)의 회전장애 이성질체 또는 그의 염 또는 호변이성질체로 이루어진 실시양태 1.168에 의한 물질의 조성물.
- [0378] 1.180 R¹은 트리플루오로메틸, 히드록실, 아미노, (디메틸아미노)메틸 및 (메톡시)메틸로부터 선택되며;
- [0379] R²는 수소이며;
- [0380] R³은 수소이며;
- [0381] R⁴는 존재하지 않거나 또는 염소, 불소 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되며;
- [0382] Ar¹은 브롬, 불소, 염소, 펜옥시, C₁₋₄ 알킬(예, 이소프로필), C₁₋₄ 알킬술폰닐(예, 메틸술폰닐) 및 시아노로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁵로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이며;
- [0383] X는 페닐 및 피리딜로부터 선택되며;
- [0384] m은 0 또는 1이며;
- [0385] Y는 페닐, 피리딜 및 티에닐로부터 선택되며;
- [0386] n은 0 또는 1이며;
- [0387] R⁶은 상기 표 1에서 기 A 내지 AM으로부터 선택되며;
- [0388] R⁷은 염소, 불소 및 C₁₋₄ 알콕시(예, 메톡시)로부터 선택되는 것인 실시양태 1.168 내지 1.179 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.
- [0389] 1.181 R¹은 트리플루오로메틸이며;
- [0390] R²는 수소이며;
- [0391] R³은 수소이며;
- [0392] Ar¹은 불소, 염소 및 시아노로부터 선택된 치환기 R⁵로 치환된 페닐이며;

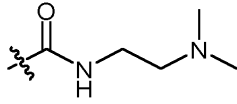
[0393] X는 페닐이며;

[0394] m은 0이며;

[0395] Y는 페닐 또는 피리딜이며;

[0396] n은 0이며;

[0397] R⁶은 하기 기 (A)인 실시양태 1.180에 의한 물질의 조성물:



(A)

[0398]

[0399] 1.182 회전장애 이성질체가 실시예 A-1 내지 A-8 및 B-2 내지 B-107 중 어느 하나의 화합물의 회전장애 이성질체인 실시양태 1.1 및 1.154 내지 1.179 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.

[0400] 1.183 회전장애 이성질체가 실시예 A-1 내지 A-8 중 어느 하나의 화합물의 회전장애 이성질체인 실시양태 1.1 및 1.154 내지 1.179 중 어느 하나에 의한 물질의 조성물.

[0401] 1.184 실시양태 1.1 내지 1.183 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 99.5-100 중량%의 단일 회전장애 이성질체로 이루어진 물질의 조성물.

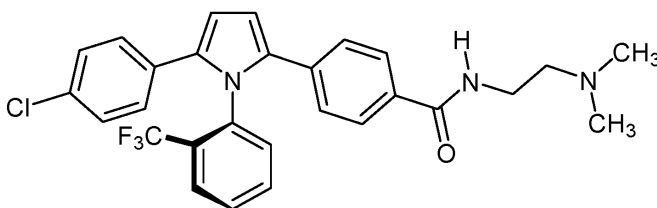
[0402] 1.185 실시양태 1.1 내지 1.183 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 99.9-100 중량%의 단일 회전장애 이성질체로 이루어진 물질의 조성물.

[0403] 1.186 실시양태 1.1 내지 1.183 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학 구조를 갖는 단일 회전장애 이성질체로서, 임의의 기타 회전장애 이성질체가 동반되지 않거나 또는 임의의 기타 회전장애 이성질체의 단일 회전장애 이성질체가 0.5 중량% 이하로 동반되는 것인 단일 회전장애 이성질체.

[0404] 1.187 실시양태 1.1 내지 1.183 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학 구조를 갖는 단일 회전장애 이성질체로서, 임의의 기타 회전장애 이성질체가 동반되지 않거나 또는 임의의 기타 회전장애 이성질체의 단일 회전장애 이성질체가 0.25 중량% 이하로 동반되는 것인 단일 회전장애 이성질체.

[0405] 1.188 실시양태 1.1 내지 1.183 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화학 구조를 갖는 단일 회전장애 이성질체로서, 임의의 기타 회전장애 이성질체가 동반되지 않거나 또는 임의의 기타 회전장애 이성질체의 단일 회전장애 이성질체가 0.1 중량% 이하로 동반되는 것인 단일 회전장애 이성질체.

[0406] 1.188A 하기 화학식 (1)에 의하여 나타낸 R 배치를 갖거나 또는 그의 염인 실시양태 1.188에 의한 단일 회전장애 이성질체:



(1)

[0407]

[0408] 1.189 실시양태 1.1 내지 1.185 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 각각의 회전장애 이성질체가 염의 형태로 존재하는 것인 실시양태 1.186 내지 1.188A 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 단일 회전장애 이성질체.

[0409] 1.190 실시양태 1.1 내지 1.187 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 각각의 회전장애 이성질체가 산 부가 염의 형태로 존재하는 것인 실시양태 1.188 또는 1.188A에서 정의된 바와 같은 단일 회전장애 이성질체.

[0410] 1.191 실시양태 1.1 내지 1.187 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 각각의 회전장애 이성질체가 비-염 형태로 존재하는 것인 실시양태 1.188 또는 1.188A에서 정의된 바와 같은 단일 회전장애 이성질체.

[0411] 1.192 실시양태 1.1 내지 1.187 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 각각의 회전장애 이성질체가 염산, 메탄술포산, 말레산, 말산, 타르타르산, p-톨루엔술포산, 인산 및 황산으로부터 선택된 산으로 형성된 산 부가 염(바람직하게는 대략 1:1 염 비를 가짐)의 형태로 존재하는 것인 실시양태 1.188 또는 1.188A에서 정의된 바와 같은 단일 회전장애 이성질체.

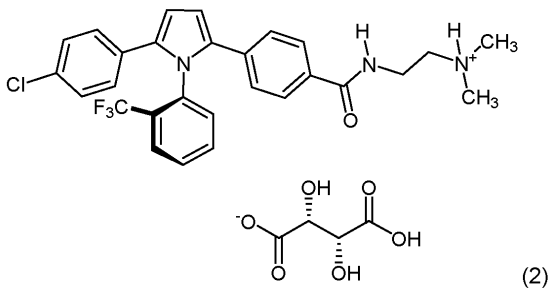
[0412] 본 발명의 바람직한 산 부가 염은 실시양태 1.88A의 단일 회전장애 이성질체 화합물(1) 및 (+)-L-타르타르산 사이에 형성된 1:1 염이다.

[0413] (+)-L-타르타르산은 결정성이 크며, 유리 염기에 비하여 개선된 수용해도와 함께 표면 수분(90% RH에서 <1%)만을 흡수하는 안정한 고체인 것이 특히 이롭다. 그러한 성질은 약학적 개발에 특히 적절하게 된다.

[0414] 따라서, 추가의 실시양태(실시양태 1.193 내지 1.211)에서 본 발명은 하기를 제공한다:

[0415] 1.193 산과 염기 간의 대략 1:1 몰비를 갖는 (R)-2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]벤즈아미드 (+)-L-타르타르산 염.

[0416] 1.194 하기 화학식 (2)를 갖는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 (+)-L-타르타르산 염:



[0417] 1.195 산과 염기 사이의 대략 1:1 몰비가 존재하고, 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-벤즈아미드가 단일 회전장애 이성질체의 형태로 존재하는 것인 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 (+)-L-타르타르산 염.

[0419] 1.196 단일 회전장애 이성질체가 실시양태 1.188A에서 정의된 바와 같은 화학식 (1)의 회전장애 이성질체인 실시양태 1.195에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0420] 1.197 단일 회전장애 이성질체가 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 R 회전장애 이성질체인 실시양태 1.195에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0421] 1.198 단일 회전장애 이성질체가 하기 파라미터 중 임의의 하나 이상을 특징으로 하는 것인 실시양태 1.95의 (+)-L-타르타르산 염:

[0422] (i) 실질적으로 본원의 실시예 3에 기재된 바와 같은 X선 결정학 데이터;

[0423] (ii) 본원의 키랄 HPLC 방법 1에 의하여 측정시 대략 20 분(예, 대략 20.5 분)의 체류 시간; 및

[0424] (iii) 본원의 실시예 2에 기재된 방법을 사용하여 측정시 대략 -11.76° 의 비선광도.

[0425] 1.199 단일 회전장애 이성질체가 본원의 실시예에서 기재된 바와 같은 회전장애 이성질체 A-2인 실시양태 1.195에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0426] 1.200 (+)-L-타르타르산 염이 본원의 실시예에 기재된 바와 같은 것인 실시양태 1.195에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0427] 1.201 결정질 형태로 존재하는 실시양태 1.193 내지 1.200 중 어느 하나에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0428] 1.202 무수화물인 실시양태 1.201에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0429] 1.203 패턴 B로서 본원에서 확인된 무수화물인 실시양태 1.202에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

[0430] 1.204 용매화물인 실시양태 1.201에 의한 (+)-L-타르타르산 염.

- [0431] 1.205 패턴 A로서 본원에서 확인된 용매화물인 실시양태 1.204에 의한 (+)-L-타르타르산 염.
- [0432] 1.206 (a) 단일 회전장애 이성질체가 조성물 중에 존재하는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 단 하나의 회전장애 이성질체이거나 또는 (b) 상기 단일 회전장애 이성질체에 대하여 10 몰% 미만의 양의 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 임의의 기타 회전장애 이성질체가 존재하는 것인 실시양태 1.193 내지 1.205 중 어느 하나의 (+)-L-타르타르산 염을 포함하는 물질의 조성물.
- [0433] 1.207 (a) 단일 회전장애 이성질체가 조성물 중에 존재하는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 단 하나의 회전장애 이성질체이거나 또는 (b) 상기 단일 회전장애 이성질체에 대하여 5 몰% 미만의 양의 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 임의의 기타 회전장애 이성질체가 존재하는 것인 실시양태 1.206 에 의한 물질의 조성물.
- [0434] 1.208 (a) 단일 회전장애 이성질체가 조성물 중에 존재하는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 단 하나의 회전장애 이성질체이거나 또는 (b) 상기 단일 회전장애 이성질체에 대하여 2 몰% 미만의 양의 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 임의의 기타 회전장애 이성질체가 존재하는 것인 실시양태 1.206 에 의한 물질의 조성물.
- [0435] 1.209 (a) 단일 회전장애 이성질체가 조성물 중에 존재하는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 단 하나의 회전장애 이성질체이거나 또는 (b) 상기 단일 회전장애 이성질체에 대하여 1.5 몰% 미만의 양의 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 임의의 기타 회전장애 이성질체가 존재하는 것인 실시양태 1.206 에 의한 물질의 조성물.
- [0436] 1.210 (a) 단일 회전장애 이성질체가 조성물 중에 존재하는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 단 하나의 회전장애 이성질체이거나 또는 (b) 상기 단일 회전장애 이성질체에 대하여 1 몰% 미만의 양의 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 임의의 기타 회전장애 이성질체가 존재하는 것인 실시양태 1.206 에 의한 물질의 조성물.
- [0437] 1.211 (a) 단일 회전장애 이성질체가 조성물 중에 존재하는 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 단 하나의 회전장애 이성질체이거나 또는 (b) 상기 단일 회전장애 이성질체에 대하여 0.1 몰% 미만의 양의 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 임의의 기타 회전장애 이성질체가 존재하는 것인 실시양태 1.206 에 의한 물질의 조성물.
- [0438] 정의
- [0439] 용어 "회전장애 이성질체 화합물(들)", "본 발명의 회전장애 이성질체 화합물(들)", "화학식 (1)의 화합물(들)", "화합물(들)" 및 "본 발명의 화합물(들)" 및 유사 용어는 본원에서 임의의 실시양태 1.1 내지 1.211에서 정의된 물질의 조성물 및 회전장애 이성질체를 지칭하기 위하여 사용될 수 있다. 문맥이 달리 나타내지 않는다면, 상기 용어는 화학식 (1A), (1B), (2A) 및 (2B)의 임의의 회전장애 이성질체 및 본원에서 정의된 바와 같은 모든 하위군, 바람직한 예, 실시양태 및 실시예를 지칭하는 것으로 간주될 수 있다. 용어 "화학식 (1)의 화합물"은 본원에서 화학식 (1A), (1B), (2A) 및 (2B)의 회전장애 이성질체 및 그의 하위군, 바람직한 예, 실시양태 및 실시예뿐 아니라, 회전장애 이성질체의 혼합물을 포함하는 일반적인 용어로서 사용될 수 있다. 화학식 (1)의 화합물에 대한 언급이 개별적인 회전장애 이성질체, 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체의 혼합물을 지칭하는지의 여부를 이룬다는 점은 문맥으로부터 자명할 것이다.
- [0440] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 '약제'는 질환을 치료, 치유 또는 개선시키거나 또는 질환의 증상을 치료, 향상 또는 완화시키는데 있어서의 용도를 갖는 약학적 제제를 지칭한다. 약학적 제제는 투여되는 대상체에게 유해하지 않은 형태의약리학적 활성 성분 및, 상기 활성 성분을 안정화시키며, 순환 또는 표적 조직으로의 그의 흡수에 영향을 미치기 위한 추가적인 성분을 포함한다.
- [0441] 연

- [0442] 실시양태 1.1 내지 1.188A 중 어느 하나에서 정의된 회전장에 이성질체가 이온성 기를 함유할 경우, 이들은 실시양태 1.189, 1.190 및 1.192 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같이 염의 형태로 제시될 수 있다.
- [0443] 예를 들면, 회전장에 이성질체가 염기성(예, 질소 염기성) 기 또는 원자를 함유할 경우, 회전장에 이성질체는 산 부가 염의 형태로 제시될 수 있다.
- [0444] 염은 문헌[*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법과 같은 통상의 화학적 방법에 의하여 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서 또는 그 둘의 혼합물 중에서 화합물의 유리 염기 형태를 산과 반응시켜 생성될 수 있으며, 일반적으로 비수성 매체, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴을 사용한다.
- [0445] 산 부가 염(실시양태 1.190에서 정의된 바와 같음)은 무기 및 유기 둘다인 각종 산으로 형성될 수 있다. 산 부가 염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산(예, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산(예, D-글루쿠론산), 글루탐산(예, L-글루탐산), α -옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 히드로브롬산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, (+)-L-락트산, (\pm)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (\pm)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오르토산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 타닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 운데실렌산 및 발레르산뿐 아니라, 아실화 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 군으로부터 선택된 산으로 형성된 염을 포함한다.
- [0446] 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체의 염 형태는 통상적으로 약학적으로 허용되는 염이며, 약학적으로 허용되는 염의 예는 문헌[Berge et al., 1977, "Pharmaceutical Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19]에서 논의된다. 그러나, 약학적으로 허용되지 않는 염은 또한 중간체 형태로 생성될 수 있으며, 그 후 약학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체의 정제 또는 분리에서 유용할 수 있는 상기 비약학적으로 허용되는 염 형태는 또한 본 발명의 일부를 형성한다.
- [0447] 기하 이성질체 및 호변이성질체
- [0448] 회전장에 이성질체로서 존재하는 것 이외에, 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체는 기하 이성질체화 및 호변이성질체화를 유발하는 기타 구조적 특징을 함유할 수 있으며, 실시양태 1.1 내지 1.211에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체에 대한 언급은 모든 기하 이성질체 및 호변이성질체 형태를 포함한다. 혼동을 피하기 위하여, 회전장에 이성질체가 수개의 기하 이성질체 또는 호변이성질체 형태 중 1종으로 존재하며, 단 1종만이 구체적으로 기재 또는 제시될 수 있는 경우, 기타 모두는 그럼에도 불구하고 화학식 (1A) (1B) 또는 그의 하위기, 하위세트, 바람직한 예 및 예에 의하여 포함된다.
- [0449] 광학 이성질체
- [0450] 본 발명의 화합물이 회전장에 이성질체화를 유발하는 구조적 특징 이외에 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 경우, 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체에 대한 언급은 문맥이 달리 요구하지 않는다면 개별적인 광학 이성질체 또는 그의 혼합물(회전장에 이성질체의 혼합물 제외)로서 그의 모든 광학 이성질체 형태(예, 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체)를 포함한다.
- [0451] 광학 이성질체는 그의 광학 활성에 의하여 특징화 및 식별될 수 있거나(즉, + 및 - 이성질체 또는 d 및 l 이성질체로서) 또는 이들은 그의 절대 입체화학에 관하여 칸, 인골드 및 프렐로그가 개발한 "R 및 S" 명명법을 사용하여 특징화할 수 있으며, 문헌[*Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114] 및 또한 [Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415]을 참조한다.
- [0452] 광학 이성질체는 키랄 크로마토그래피(키랄 지지체 상의 크로마토그래피)를 포함한 다수의 기술에 의하여 분리될 수 있으며, 상기 기술은 해당 기술분야의 기술자에게 널리 공지되어 있다.

- [0453] 키랄 크로마토그래피에 대한 대안으로서, 광학 이성질체는 키랄 산, 예컨대 (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산 및 (-)-캄포르술폰산을 사용하여 부분입체이성질체 염을 형성하고, 부분입체이성질체를 우선적 결정화에 의하여 분리한 후, 염을 해리시켜 유리 염기의 개별적인 거울상 이성질체를 산출하여 분리될 수 있다.
- [0454] 본 발명의 화합물이 2종 이상의 광학 이성질체 형태로 존재할 경우, 한쌍의 거울상이성질체 중 1종의 거울상이성질체는 예를 들면 생물학적 활성에 관하여 다른 거울상이성질체에 비하여 잇점을 나타낼 수 있다. 그래서, 특정한 상황에서, 치료제로서 한쌍의 거울상이성질체 중 단 1종 또는 복수의 부분입체이성질체 중 1종만을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 회전장애 이성질체를 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 물질의 조성물 또는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 적어도 55%(예, 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)는 단일 광학 이성질체(예, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재한다. 한 일반적인 실시양태에서, 물질의 조성물 또는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 총량의 99% 이상(예, 실질적으로 전부)은 단일 광학 이성질체(예, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다.
- [0455] 동위원소
- [0456] 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 하나 이상의 동위원소 치환을 함유할 수 있으며, 특정한 원소에 대한 언급은 그의 범주 내에서 원소의 모든 동위원소를 포함한다. 예를 들면 수소에 대한 언급은 그의 범주 내에서 ^1H , $^2\text{H(D)}$ 및 $^3\text{H(T)}$ 를 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 그의 범주 내에서 각각 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 및 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다.
- [0457] 동위원소는 방사성 또는 비방사성일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 방사성 동위원소를 함유하지 않는다. 상기 화합물은 치료적 용도에 바람직하다. 그러나, 또 다른 실시양태에서, 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 하나 이상의 방사성 동위원소를 함유할 수 있다. 상기 방사성 동위원소를 함유하는 화합물은 진단적 문맥에서 유용할 수 있다.
- [0458] 용매화물
- [0459] 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 용매화물 및 무수화물을 형성할 수 있다.
- [0460] 특정한 용매화물은 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체의 고체 상태 구조(예, 결정 구조)에 비독성 약학적으로 허용되는 용매(하기에서 용매화 용매로서 지칭됨)의 분자를 혼입하여 형성된 용매화물이다. 상기 용매의 예는 물, 알콜(예컨대 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올) 및 디메틸설폭시드를 포함한다. 용매화물은 용매 또는, 용매화 용매를 함유하는 용매의 혼합물로 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체를 재결정화시켜 생성될 수 있다. 용매화물이 임의의 제시된 경우에서 형성되는지의 여부는 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체의 결정을 널리 공지된 표준 기술, 예컨대 열중량 분석(TGE), 시차 주사 열량법(DSC) 및 X선 분말 회절(XRPD)을 사용하는 분석으로 처리하여 결정될 수 있다.
- [0461] 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 용매화물일 수 있다.
- [0462] 특히 바람직한 용매화물은 수화물이며, 수화물의 예는 헤미수화물, 일수화물 및 이수화물을 포함한다.
- [0463] 용매화물 및, 그의 제조 및 특정화에 사용되는 방법의 보다 상세한 논의의 경우, 문헌[Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3]을 참조한다.
- [0464] 용매화물의 형성 이외에, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 화합물 또는 염은 무수화물의 형태로 제공될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "무수화물"은 염 또는 화합물의 입자가 그의 외부면에 결합된 물 분자를 가질 수 있기는 하나, 그의 3차원 구조(예, 결정질 형태) 내에서 물을 함유하지 않는(및 바람직하게는 임의의 기타 용매를 함유하지 않는) 고체 입자 형태를 지칭한다.
- [0465] 프로드러그
- [0466] 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 화합물, 염, 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 프로드러그의 형태로 제시될 수 있다.

[0467] "프로드러그"라는 것은 예를 들면 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 생물학적 활성 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체로 생체내 전환되는 임의의 화합물을 의미한다.

[0468] 예를 들면, 일부 프로드러그는 활성 화합물의 에스테르(예, 생리학적으로 허용되는 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 대사 중에, 에스테르 기(-C(=O)OR)는 분해되어 활성 약물을 산출한다. 상기 에스테르는 적절할 경우 모 화합물 중에 존재하는 임의의 기타 반응성 기의 보호 이전에 모 화합물에 존재하는 임의의 히드록실 기를 에스테르화시킨 후 필요할 경우 탈보호시켜 형성될 수 있다.

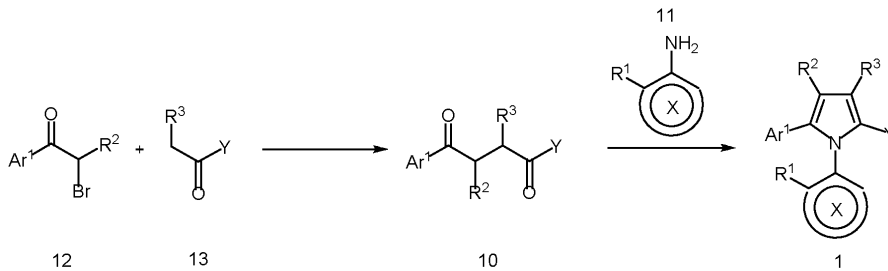
[0469] 또한, 일부 프로드러그는 효소에 의하여 활성화되어 활성 화합물을 산출하거나 또는 추가의 화학적 반응시 활성 화합물을 산출하는 화합물(예를 들면 ADEPT, GDEPT, LIDEPT 등에서와 같이)이다. 예를 들면, 프로드러그는 당 유도체 또는 기타 글리코시드 콘주게이트일 수 있거나 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

[0470] 본 발명의 화합물의 제조 방법

[0471] 본 발명의 물질의 조성물 및 회전장에 이성질체는 키랄 크로마토그래피, 특히 키랄 HPLC를 사용하여 회전장에 이성질체의 혼합물의 분리에 의하여 생성될 수 있다.

[0472] 화학식 (1A), (1B), (2A), (2B)의 회전장에 이성질체 및 그의 각종 하위군의 혼합물은 기술자에게 널리 공지된 합성 방법에 의하여 생성될 수 있다. 달리 명시하지 않는다면, R¹-R⁷, Ar¹, X, Y 및 Z는 상기에서 정의된 바와 같다. 회전장에 이성질체의 혼합물의 제조와 관련한 하기 단락에서, 혼합물은 일반적으로 화학식 (1)의 화합물로서 지칭된다.

[0473] Z가 피롤 고리인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 1에 제시된 바와 같이 화학식 (10)의 1,4-디카르보닐 화합물을 화학식 (11)의 아미노아릴 화합물과 반응시켜 생성될 수 있다.



반응식 1

[0474]

[0475] 반응식 1에 제시된 합성 경로를 위한 출발 물질은 아릴프로판(13)과 함께 1-아릴-3-브로모프로판(12)이며, 이는 둘다 상업적으로 입수할 수 있다.

[0476] 1-아릴-2-브로모에탄(12)은 아릴프로판(13)과 반응하여 1,4-디카르보닐 화합물(10)을 얻는다. 반응은 바람직하게는 비극성, 비양성자성 용매(예를 들면 벤젠 또는 톨루엔) 중에서 아연(II) 염(예를 들면 염화아연)의 존재하에서 실시된다. 바람직하게는 3급 알콜(예를 들면 t-부탄올) 및 3급 아민(예를 들면 트리에틸아민)도 또한 첨가한다. 반응은 실온에서, 예를 들면 12 내지 48 시간의 기간에 걸쳐 실시될 수 있다.

[0477] 그 후, 1,4-디카르보닐 화합물(10)은 아미노아렌(11)과 반응하여 본 발명의 삼치환된 피롤(1)을 형성할 수 있다. 반응은 비극성, 비양성자성 용매(예를 들면 디옥산) 중에서 실시될 수 있다. 반응 혼합물을 가열(예를 들면 150 및 170°C 사이) 및/또는 마이크로파 조사로 실시할 수 있다. 반응은 1 및 12 시간 사이, 예를 들면 1 및 6 시간 사이 동안 실시할 수 있다. 강산(예, p-톨루엔술폰산)을 또한 촉매로서 첨가할 수 있다.

[0478] 대안으로, R² 및 R³이 둘다 수소인 화학식 (10)의 화합물은 하기 반응식 2에 제시한 바와 같은 합성 경로에 의하여 생성될 수 있다.



반응식 2

[0479]

[0480]

출발 알데히드(11a)는 해당 산으로부터 환원제(예를 들면 NaBH_4)를 사용한 환원에 이어서 적절한 산화제를 사용한 산화에 의하여 생성될 수 있다. 카르복실산으로의 추가의 산화 없이 알데히드를 생성하기 위한 산화제의 일례는 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난이다. 출발 아민(11b)은 극성, 양성자성 용매(예를 들면 에탄올) 중에서 산 촉매의 존재하에서 디메틸아민 히드록로라이드 및 포름알데히드와의 만니히(Mannich) 반응에 의하여 생성될 수 있다.

[0481]

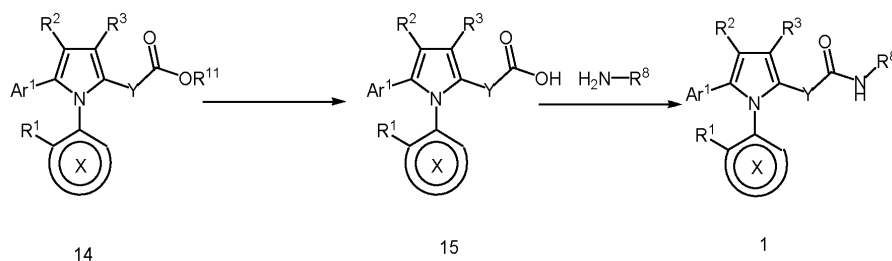
화학식 (10)의 화합물은 극성, 비양성자성 용매(예를 들면 1,2-디메톡시에탄) 중에서 화합물(11a) 및 (11b)를 적절한 촉매와 반응시켜 생성될 수 있다. 상기 적절한 촉매의 일례는 티아졸륨 염(예를 들면 3-에틸-5-(2-히드록시에틸)-4-메틸티아졸륨브로마이드)이다. 반응은 통상적으로 고온(예를 들면 80°C 및 120°C 사이)에서 1 및 24 시간 사이, 더욱 바람직하게는 2 및 12 시간 사이 동안 실시된다.

[0482]

화학식 (1)의 1종의 화합물이 형성되면 이를 해당 기술분야에 널리 공지된 표준 화학적 절차를 사용하여 화학식 (1)의 또 다른 화합물로 전환시킬 수 있다. 작용기 상호전환의 예의 경우, 예를 들면 문헌[*March's Advanced Organic Chemistry*, Michael B. Smith & Jerry March, 6th Edition, Wiley-Blackwell (ISBN: 0-471-72091-7), 2007] 및 [*Organic Syntheses*, Volumes 1-9, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-12429), 1996]을 참조한다.

[0483]

Y가 치환기 R^6 으로 치환되며, 여기서 R^6 이 화학식 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 의 아마이드 기이며, R^8 이 임의로 치환된 C_{1-8} 탄화수소 기인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 3에 제시된 바와 같은 합성 경로에 의하여 생성될 수 있다.



반응식 3

[0484]

반응식 3에서, Y는 본원에 정의된 바와 같은 고리 Y를 나타낸다.

[0485]

[0486]

화학식 (14)의 화합물은 상기 반응식 1에 제시된 바와 같은 합성 경로에 의하여 생성될 수 있으며, 여기서 R^{11} 은 C_{1-8} 탄화수소 기 또는 또 다른 카르복실산 보호기이다. 에스테르(14)는 가수분해되어 카르복실산(15)을 생성할 수 있다. 이는 바람직하게는 비극성, 비양성자성 용매(예를 들면 테트라히드로푸란) 및 극성, 양성자성 용매(예를 들면 물)의 혼합물 중에서 실시된다. 상기 적절한 용매계의 일례는 테트라히드로푸란 및 물의 1:1 혼합물이다. 강한, 수용성 염기(예를 들면 수산화리튬)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 연장된 기간, 예를 들면 6 및 48 시간 사이, 보다 일반적으로 12 및 48 시간 사이 동안 교반한다.

[0487]

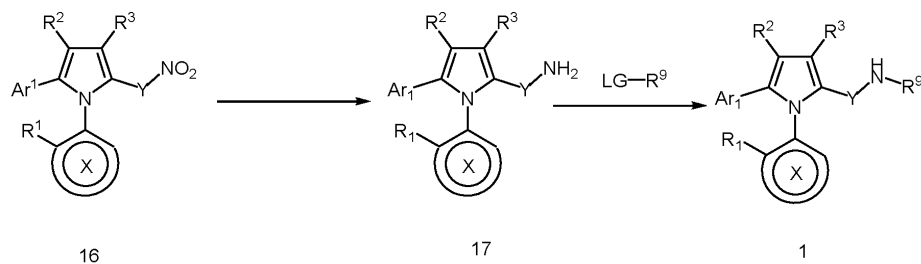
산 화합물(15)은 아마이드 형성 조건 하에서, 예를 들면 아마이드 결합의 형성에 통상적으로 사용되는 유형의 시약의 존재하에서 해당 아민($\text{H}_2\text{N-R}^8$)과 반응하여 R^6 이 아마이드인 화학식 (1)의 화합물을 얻을 수 있다. 상기 시약의 예는 통상적으로 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt)(L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) 또는 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)(Konig et al., *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034)의 조합으로 사용되는 카르보디이미드계 커플링제, 예컨대 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(Sheehan et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067) 및 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(이하 EDC 또는 EDCI로 지칭

함)(Sheehan et al., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525)를 포함한다. 상기 시약의 추가의 예는 우로늄계 커플링제, 예컨대 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)이다. 바람직한 아미드 커플링제의 일례는 HATU이다.

[0488] 커플링 반응은 통상적으로 비수성, 비양성자성 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 실온에서 비간섭 염기, 예를 들면 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 실시된다.

[0489] 화학식 (15)의 화합물은 대안으로 적절한 가수분해 조건을 사용하여 해당 니트릴의 가수분해로부터 생성할 수 있다. 바람직하게는 가수분해는 극성 양성자성 용매 또는, 극성 양성자성 용매의 혼합물 중에서 강염기, 예를 들면 알칼리 금속 수산화물(예를 들면 수산화나트륨)을 사용하여 실시된다. 상기 적절한 용매계의 일례는 메탄올 및 물의 혼합물이다. 반응은 바람직하게는 고온에서 12 및 24 시간 사이 동안 실시된다.

[0490] Y가 치환기 R⁶으로 치환되며, 여기서 R⁶이 화학식 NHR⁹를 갖는 아민 기인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 4에 제시된 바와 같은 합성 경로에 의하여 생성될 수 있다,



반응식 4

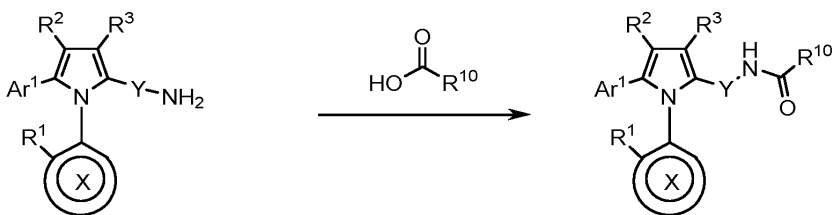
[0491] 반응식 4에서, Y는 본원에서 정의된 바와 같은 고리 Y를 나타낸다.

[0493] 화학식 (16)의 화합물은 상기 반응식 1에 제시한 합성 경로에 의하여 생성될 수 있다. 화합물(16)은 적절한 환원제(예를 들면 수소화붕소나트륨)를 사용하며, 임의로 촉매적 양의 구리(II) 염(예를 들면 이세트산구리(II))을 사용하여 화합물(17)로 환원될 수 있다. 반응은 바람직하게는 무수, 극성, 비양성자성 용매(예를 들면 메탄올) 중에서 실시한다.

[0494] 그 후, 화합물(17)은 화학식 LG-R⁹의 화합물과 반응할 수 있으며, 여기서 LG는 적절한 이탈기(예를 들면 할로젠, 더욱 바람직하게는 염소)이며, R⁹는 임의로 치환된 비방향족 C₁₋₈ 탄화수소 기이다. 아민 화합물(17)은 우선 극성, 비양성자성 용매(예를 들면 디메틸포름아미드) 중에서, 통상적으로 실온에서 적절한 염기(예를 들면 수소화나트륨)로 처리한 후, 통상적으로 고온(예를 들면 60°C 및 100°C 사이)에서 화합물 LG-R⁹와 반응한다.

[0495] 대안으로, R⁶이 아미드이며, 여기서 아미드의 질소 원자가 고리 Y에 결합된 화학식 (1)의 화합물은 반응식 4에 제시된 방법과 유사한 방법으로 화학식 (17)의 화합물 및 카르복실산 또는 활성화된 유도체(예컨대 아실 클로라이드 또는 산 무수물)로부터 생성될 수 있다.

[0496] 대안으로, R⁶이 화학식 NHCOR¹⁰의 아미드이며, 여기서 R¹⁰이 임의로 치환된 C₁₋₈ 탄화수소 기인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 5에 의하여 중간체(17)로부터 아미드 형성 조건 하에서, 예를 들면 아미드 결합의 형성에 통상적으로 사용되는 유형의 시약의 존재하에서 생성될 수 있다.



반응식 5

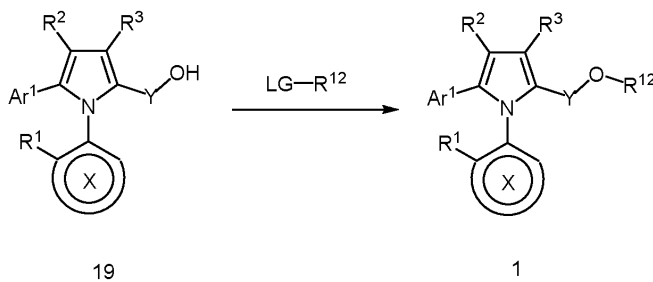
[0497]

[0498] 반응식 5에서, Y는 본원에서 정의된 바와 같은 고리 Y를 나타낸다.

[0499] 상기 시약의 예는 카르보디이미드계 커플링제, 예컨대 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(Sheehan et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067) 및 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(본원에서 EDC 또는 EDCI로 지칭됨)(Sheehan et al., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525)를 포함하며, 이는 통상적으로 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt)(L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) 또는 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)(Konig et al., *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034)과 조합하여 사용된다. 상기 시약의 추가의 예는 우로늄계 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)이다. 바람직한 아미드 커플링제의 일례는 HATU이다.

[0500] 커플링 조건은 통상적으로 비수성, 비양성자성 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 실온에서 비간섭 염기, 예를 들면 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 실시된다.

[0501] Y가 치환기 R⁶으로 치환되며, 여기서 R⁶이 화학식 OR¹²를 갖는 에테르기이며, R¹²는 임의로 치환된 C₁₋₈ 탄화수소 기인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 6에 제시된 바와 같은 합성 경로에 의하여 생성될 수 있다.



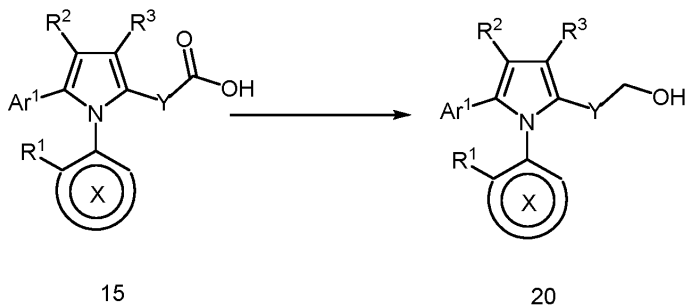
반응식 6

[0502]

[0503] 상기 반응식 6에서, Y는 본원에서 정의된 바와 같은 고리 Y를 나타낸다.

[0504] 화학식 (19)의 화합물은 상기 반응식 1에 제시된 바와 같은 합성 경로에 의하여 생성될 수 있다. 그 후, 화합물 (19)을 화학식 LG-R¹²의 화합물과 반응할 수 있으며, 여기서 LG는 적절한 이탈기(예를 들면 할로젠, 더욱 바람직하게는 염소)이며, R⁷은 임의로 치환된 비방향족 C₁₋₈ 탄화수소 기이다. 알콜 화합물(19)을 우선 극성, 비양성자성 용매(예를 들면 디메틸포름아미드) 중에서 적절한 염기(예를 들면 수소화나트륨)로 탈양성자화시킨다. 상기 반응은 실온에서 실시할 수 있다. 그 후, 반응 혼합물을 화학식 LG-R¹²의 화합물로 처리한다. 상기 반응의 제2의 단계는 고온에서, 통상적으로 80°C 및 100°C 사이에서 발생할 수 있다.

[0505] R⁶이 Q¹-R^a-R^b이며, Q¹이 메틸렌 기인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 7에 의하여 생성될 수 있다.



반응식 7

[0506]

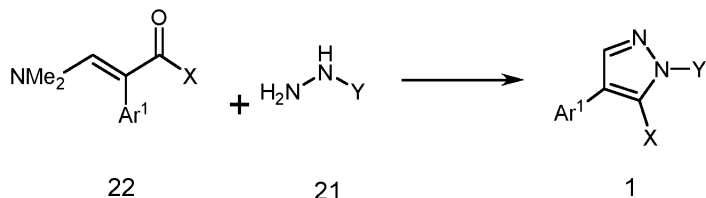
[0507] 상기 반응식 7에서, Y는 본원에서 정의된 바와 같은 고리 Y를 나타낸다.

[0508] 화합물(15)(상기 반응식 3에 기재된 바와 같이 얻을 수 있음)을 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 환원제(예를 들면 수소화붕소나트륨)로 처리하여 1급 알콜(20)을 얻는다. 그 후, 알콜(20)을 반응식

6에서 상기 기재된 방식으로 반응시켜 R⁶이 에테르인 화학식 (1)의 추가의 화합물을 제공한다.

[0509] 대안으로, 화합물(20)은 기타 표준 작용기 상호전환을 실시하여 예를 들면 알데히드로의 산화 및 환원성 아미노화에 의하여 화학식 (1)의 추가의 화합물을 산출하여 아민을 형성할 수 있다. 상기 방법에 의하여 생성된 아민은 반응식 5에서 상기 기재된 방법을 사용하여 카르복실산 또는 산 유도체와 추가로 반응하여 화학식 (1)의 아미드 화합물을 산출할 수 있다.

[0510] Z가 1,4,5-삼치환된 피라졸인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 8에 제시된 바와 같이 아릴 히드라진(21)을 α, β -불포화 카르보닐 화합물(22)과 반응시켜 생성될 수 있다.

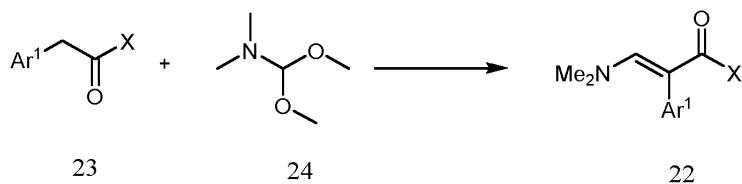


반응식 8

[0511]

[0512] 상기 반응식 8에서, X 및 Y는 각각 본원에서 정의된 바와 같은 고리 X 및 Y를 나타낸다.

[0513] 아릴 히드라진(21) 및 α, β -불포화 카르보닐 화합물(22)은 적절한 극성, 양성자성 용매계(예, 1:1 물:메탄올) 중에서 적절한 염기(예, 탄산나트륨)와 함께 용해시킨다. 혼합물은 약산, 예컨대 아세트산 첨가 전 통상적으로 실온에서 또는 대략 실온에서(예, 약 15 분 동안) 교반한다. 그 후, 생성된 혼합물을 Z가 1,4,5-삼치환된 피라졸인 화학식 (1)의 화합물을 얻기에 충분한 연장된 기간(예를 들면 6 및 12 시간 사이) 동안, 일정 기간(예, 8 시간) 동안 가열한다(예, 100°C 및 140°C 사이).

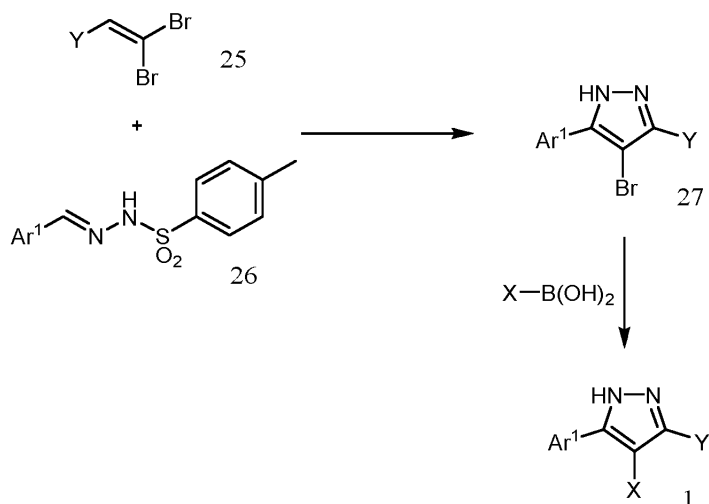


반응식 9

[0514]

[0515] 반응식 8의 출발 α, β -불포화 카르보닐 화합물(22)은 해당 케톤(23) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈로부터 생성될 수 있다. 극성 비양성자성 용매, 예컨대 DMF 중의 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈의 용액을 케톤(23)의 용액에 첨가한다. 혼합물을 통상적으로 예를 들면 70°C 및 110°C 사이(예, 대략 90°C)의 온도로 가열하여 화합물(22)을 얻는다. $\text{Ar}^1\text{CH}_2\text{CHO}$ 및 Br-X 사이의 그리나드 반응에 이어서 생성된 알콜을 용매, 예컨대 DCM 중에서 적절한 산화제(예를 들면 테스-마틴 페리오디안)로 산화시켜 케톤(23)을 얻어서 화합물(23)을 얻을 수 있다.

[0516] 대안으로, Z가 3,4,5-삼치환된 피라졸인 화학식 (1)의 대안의 이성질체가 필요할 경우, 이는 하기 반응식 10에 기재된 바와 같이 생성할 수 있다.



반응식 10

[0517]

상기 반응식 10에서, X 및 Y는 각각 본원에 정의된 바와 같이 고리 X 및 Y를 나타낸다.

[0518]

2종의 화합물을 강염기(예, 수산화나트륨)와 혼합하고, 가열하여(예, 대략 70℃의 온도로) 알케닐 브로마이드 (25)를 1,3-2극성 시클로첨가 반응으로 디아조 화합물(26)과 반응시켜 브로모-피라졸(27)을 얻는다.

[0519]

[0520]

그 후, 브로모-피라졸(27)을 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기(예컨대 세슘 또는 칼륨 카르보네이트 또는 포스페이트)의 존재하에서 스즈키 반응 조건 하에서 극성 용매, 예컨대 디옥산 중에서 화학식 X-B(OH)₂(여기서 X는 본원에서 정의된 바와 같은 고리임)를 갖는 보론산과 반응시켜 Z가 피라졸인 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 얻는다. 브로모-피라졸(27)은 보호된 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면, 피라졸 상의 NH 기에서, 보호기, 예컨대 Boc(tert-부톡시카르보닐) 기는 수소 원자에 결합되어 수소 원자를 치환시킬 수 있다. 보론산 및 피라졸(27) 사이의 반응 후, 화학식 (1)의 화합물을 얻기 위하여 탈보호 단계를 필요로 할 수 있다. Boc 보호기의 경우, 이는 산, 예컨대 염산을 사용한 처리에 의하여 제거될 수 있다.

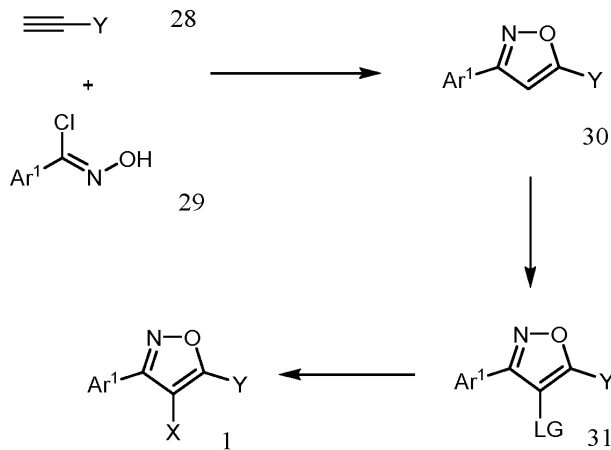
[0521]

보로네이트 및 보론산은 광범위하게 상업적으로 입수 가능하거나 또는 예를 들면 문헌[N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457]의 보고 문헌에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다. 그래서, 보로네이트는 해당 브로모-화합물을 알킬 리튬, 예컨대 부틸 리튬과 반응시킨 후, 보로네이트 에스테르와 반응시켜 생성될 수 있다. 생성된 보로네이트 에스테르 유도체는 필요할 경우 가수분해되어 해당 보론산을 얻을 수 있다.

[0522]

출발 물질(25)은 용매, 예컨대 DCM 중에서 감소된 온도(예, 대략 0℃)에서 아릴 알데히드를 사브롬화탄소 및 트리페닐포스핀으로 처리하여 생성될 수 있다. 출발 물질(26)은 극성 양성자성 용매, 예컨대 메탄올 중에서 p-톨루엔술포닐 히드라지드로 처리하고, 가열하여(예, 대략 60℃로) 해당 아릴 알데히드로부터 생성될 수 있다.

[0523] Z가 이속사졸 기인 화학식 (1)의 화합물은 하기 반응식 11에서 합성 반응식에 의하여 생성될 수 있다.



[0524]

[0525] 상기 반응식 11에서, X 및 Y는 각각 본원에서 정의된 바와 같은 고리 X 및 Y를 나타낸다.

[0526]

중간체(30)는 극성, 비양성자성 용매(예컨대 디에틸 에테르) 중에서 예를 들면 대략 실온의 온도에서 염기(예컨대 트리에틸아민)와 반응하여 알킨(28)을 옥심(29)과 반응시켜 이속사졸(30)을 얻어서 생성될 수 있다. 그 후, 이속사졸(30)은 브롬 공급원으로서 적절한 브롬화제, 예컨대 N-브로모숙신이미드로 브롬화시켜 브로모이속사졸(31)을 얻을 수 있다. 반응은 통상적으로 산성 용액(예, 아세트산) 중에서 고온(예를 들면 90°C 및 120°C 사이)에서 실시된다.

[0527]

그 후, 브로모-이속사졸(31)을 극성 용매, 예컨대 디옥산 중에서 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 비스(트리-tert-부틸 포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예, 세슘 또는 칼륨 카르보네이트 또는 포스페이트)의 존재하에서 스즈키 반응 조건 하에서 화학식 X-B(OH)₂(여기서 X는 본원에서 정의된 바와 같은 고리임)를 갖는 보론산과 반응시켜 Z가 이속사졸 또는 그의 보호된 유도체인 화학식 (1)의 화합물을 얻는다. 브로모-이속사졸(31)은 보호된 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면, 기 Ar¹ 또는 Y 상의 NH 기에서, 보호기, 예컨대 Boc(tert-부톡시카르보닐) 기는 질소 원자에 결합되어 수소 원자를 치환시킬 수 있다. 보론산 및 이속사졸(31) 사이의 반응 후, 화학식 (1)의 화합물을 얻기 위하여 탈보호 단계가 필요할 수 있다. Boc 보호기의 경우, 이는 산, 예컨대 염산으로 처리하여 제거될 수 있다.

[0528]

보로네이트 및 보론산은 널리 상업적으로 입수 가능하거나 또는 예를 들면 문헌[N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457]의 보고 논문에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다. 그래서, 보로네이트는 해당 브로모-화합물을 알킬 리튬, 예컨대 부틸 리튬과 반응시킨 후, 보레이트 에스테르와 반응시켜 생성될 수 있다. 생성된 보로네이트 에스테르 유도체는 필요할 경우 가수분해되어 해당 보론산을 얻는다.

[0529]

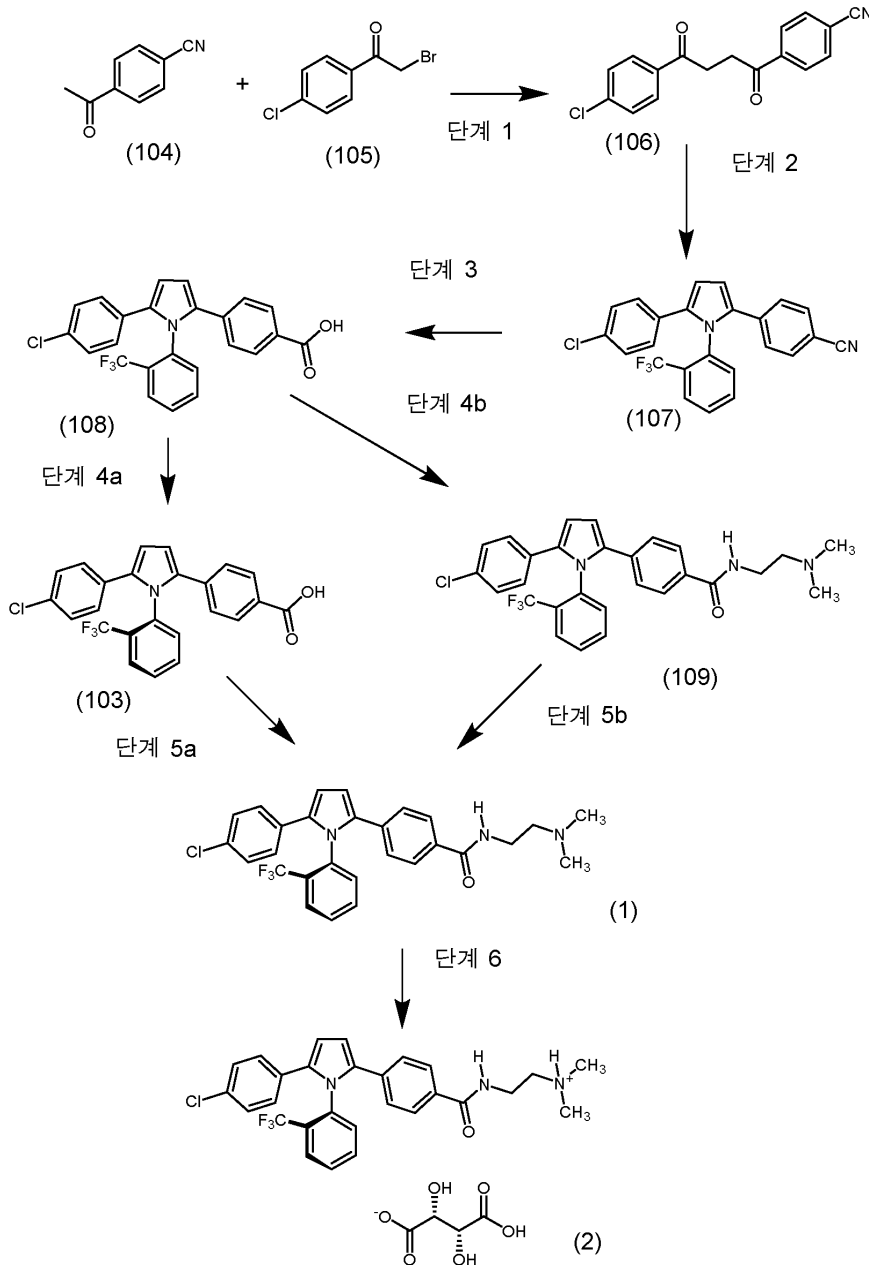
출발 물질(29)은 해당 아릴 알데히드로부터 2 단계 공정에 의하여 생성될 수 있다. 제1의 단계는 알데히드를 극성, 양성자성 용매계(예컨대 1:1 에탄올:물) 중에서 NH₂OH 및 강염기(예컨대 수산화나트륨)로 처리하여 아릴 옥심을 얻는 것으로 이루어진다. 그 후, 이를 디메틸포름아미드 중에서 N-클로로숙신이미드와 혼합하고, 18 시간 동안 교반하여 출발 물질(29)을 얻어 염소화시킬 수 있다.

[0530]

화학식 (1)의 화합물의 합성은 피롤, 이속사졸 및 피라졸을 생성하기 위한 반응식으로 상기 예시되어 있다. 그러나, 기타 5원 헤테로아릴 고리를 함유하는 화학식 (1)의 화합물을 생성하기 위하여 유사한 방법을 사용할 수 있는 것으로 쉽게 이해될 것이다.

[0531]

본 발명의 바람직한 회전장애 이성질체, 화합물(1)의 제조를 위한 구체적인 합성 경로는 하기 반응식 12에 제시된다.



반응식 12

[0532]

[0533]

반응식 1에 제시된 합성 경로에 대한 출발 물질은 4-시아노-아세트페논(104) 및 4-클로로벤자일브로마이드(105)이며, 이들 둘다 상업적으로 입수 가능하다.

[0534]

단계 1에서, 4-시아노-아세트페논(104) 및 4-클로로벤자일브로마이드(105)를 함께 반응시켜 4-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부타노일]벤조니트릴(106)을 얻는다. 반응은 통상적으로 아연(II) 염(예를 들면 염화아연)의 존재하에서 적절한 용매, 예를 들면 비극성(예, 탄화수소) 용매, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔 및 3급 알콜(예를 들면 t-부탄올)의 혼합물 중에서 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에서 실시한다. 반응은 실온에서 또는 거의 실온에서, 예를 들면 12 내지 60 시간의 기간에 걸쳐 실시할 수 있다.

[0535]

단계 2에서, 4-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부타노일]벤조니트릴(106)을 2-트리플루오로메틸 아닐린과 반응시켜 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조니트릴(107)을 얻는다. 반응은 통상적으로 산 촉매, 예컨대 p-톨루엔술폰산의 존재하에서 적절한 고 비등 용매(예를 들면 디옥산) 중에서 고온(예를 들면 130 및 170°C 사이)에서 및/또는 마이크로파 조사로 실시한다. 반응은 1 및 12 시간 사이, 예를 들면 1 및 6 시간 사이 동안 실시할 수 있다.

[0536]

단계 3에서, 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조니트릴(107)은 알칼리성 가

수분해로 처리하여 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(108)을 얻는다. 가수분해 반응은 통상적으로 알콜, 예컨대 메탄올을 함유하는 수성 용매 중에서 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨(통상적으로 과잉의 양으로)의 존재하에 실시하고, 일반적으로 예를 들면 60-80°C 범위내의 온도로 또는 약 20 시간 이하의 기간 동안 가열한다. 가수분해가 완료되면 반응 혼합물을 냉각 및 산성화시켜 산(8)을 통상적으로 단리시킨다.

[0537] 단계 3 수행 후, 회전장애 이성질체(1)에 대한 2종의 가능한 경로 중 하나를 수행할 수 있다. 단계 4b 및 5b 및 6으로 이루어진 한 변형예에서, 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(108)을 아마이드 형성 조건 하에서 N,N-디메틸에틸렌디아민과 반응시켜 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)벤즈아미드(109)의 회전장애 이성질체의 라세미 혼합물을 얻고, 그 후 그의 개별적인 회전장애 이성질체로 키랄 분리에 의하여 분해시켜 회전장애 이성질체(1)를 얻는다.

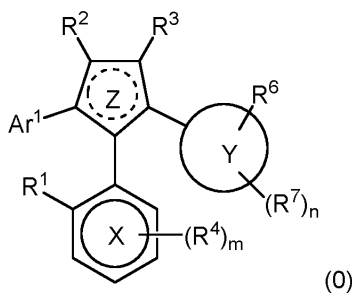
[0538] 기타 변형예에서, 라세미 6, 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(108)을 키랄 분리로 처리하여 회전장애 이성질체(103)를 얻고, 그 후 아마이드 형성 조건 하에서 N,N-디메틸에틸렌디아민과 반응시켜 회전장애 이성질체(1)를 얻는다.

[0539] 카르복실산(103) 및 (108)을 아마이드 형성 조건 하에서 아마이드 커플링제의 존재하에서 N,N-디메틸에틸렌디아민과 반응시킨다. 상기 아마이드 커플링제의 예는 카르보디이미드계 커플링제, 예컨대 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(Sheehan et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067) 및 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드(본원에서는 EDC 또는 EDCI로서 지칭함)(Sheehan et al., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525)를 포함하며, 이는 통상적으로 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt)(L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) 또는 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)(Konig et al., *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034), 우로늄계 커플링제, 예컨대 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) 및 프로판포스폰산 무수물(T3P)(A. Garcia, *Synlett*, 2007, No. 8, pp 1328-1329 참조)과 조합하여 사용된다. 공정 단계 5a 및 5b에 사용하기 위한 특정한 아마이드 커플링제는 HATU 및 T3P이다.

[0540] 아마이드 커플링 반응은 통상적으로 비수성, 극성, 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디메틸포름아미드 또는 그의 혼합물을 실온에서 또는 대략 실온(예, 18-30°C)에서 비간섭 염기, 예를 들면 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재하에서 실시한다.

[0541] 상기 기재된 방법의 특정한 측면은 본 발명의 추가의 실시양태(실시양태 2.1 내지 2.8)를 나타낸다. 따라서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0542] 2.1 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물 또는 단일 회전장애 이성질체를 제조하는 방법으로서, 하기 화학식 (0)의 화합물의 회전장애 이성질체의 혼합물의 키랄 분리를 포함하는 방법:



[0543] 상기 식에서, 고리 X, 고리 Y, 고리 Z, Ar¹, m, n 및 R¹ 내지 R⁷은 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.

[0545] 2.2 화학식 (0)의 화합물의 회전장애 이성질체의 혼합물이 라세미 혼합물인 실시양태 2.1에 의한 방법:

[0546] 2.3 키랄 분리가

[0547] (i) 회전장애 이성질체의 혼합물을 키랄 크로마토그래피 컬럼, 예를 들면 키랄 HPLC 컬럼에 통과시킴으로써, 또는

[0548] (ii) 화학식 (0)의 화합물의 회전장애 이성질체의 혼합물을 키랄 산과 반응시켜 혼합물 중의 회전장애 이성질체

들다의 염을 형성하며, 염을 분리시키고, 염을 분해시켜 각각의 회전장애 이성질체의 해당 유리 염기를 수득함으로써

- [0549] 실시되는 것인 실시양태 2.1 또는 실시양태 2.2에 의한 방법.
- [0550] 2.4 본원에서 정의된 바와 같은 회전장애 이성질체(1)을 제조하는 방법으로서, 아마이드 형성 조건 하에서 화학식 (103)의 화합물과 N,N-디메틸에틸렌디아민과의 반응을 포함하는 방법.
- [0551] 2.5 아마이드 형성 조건이 아마이드 커플링제, 예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 아마이드 커플링제의 존재를 포함하는 것인 실시양태 2.4에 의한 방법.
- [0552] 2.6 아마이드 커플링제가 프로판포스포산 무수물(T3P)인 실시양태 2.5에 의한 방법.
- [0553] 2.7 화학식 (103)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 화학식 (108)의 회전장애 이성질체의 혼합물로부터, 예를 들면 키랄 크로마토그래피에 의하거나 또는 키랄 염기와 염 형성 및 생성된 키랄 염의 분해에 의한 화학식 (103)의 화합물의 키랄 분리를 포함하는 방법(반응식 12 참조).
- [0554] 2.8 화학식 (103)을 갖는 회전장애 이성질체 화합물 또는 그의 염(예를 들면 금속 염, 예컨대 알칼리 또는 알칼리 토금속 염 또는 암모니아 또는 유기 아민과의 염).
- [0555] 본 발명의 회전장애 이성질체 및 물질의 조성물은 염 형태로 또는 비-염(예, 유리 염기) 형태로 제공될 수 있다.
- [0556] 본 발명의 염기성 회전장애 이성질체의 산 부가 염은 회전장애 이성질체를 유리 염기 형태로 본원에 기재된 바와 같은 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 적절한 염 형성 산과 접촉시킨 후, 원하는 염을 용매 또는 용매의 혼합물로부터 단리시켜 생성될 수 있다.
- [0557] 본 발명의 특정한 염은 실시양태 1.194 내지 1.211 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 (2)의 (+)-L-타르타르산 염이다.
- [0558] 본 발명의 (+)-L-타르타르산 염은 타르타르산을 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 반응시킨 후, 용매 또는 용매의 혼합물로부터 타르트레이트 염을 단리시켜 화학식 (1)의 회전장애 이성질체로부터 생성될 수 있다.
- [0559] 하나의 실시양태(실시양태 2.9)에서, 화학식 (1)의 회전장애 이성질체를 1종의 용매 중에 용해 또는 현탁시켜 제1의 혼합물을 형성하고, (+)-L-타르타르산을 동일한 또는 또 다른 용매 중에 용해 또는 현탁시켜 제2의 혼합물을 형성한 후, 제1의 및 제2의 혼합물을 합하고, 일정 기간 동안 방치(예, 교반)하여 염이 형성되도록 한 후 (+)-L-타르타르산 염을 단리시킬 수 있다.
- [0560] 제1의 및 제2의 혼합물을 합할 때, 몰량의 화학식 (1)의 회전장애 이성질체 및 (+)-L-타르타르산이 대략 동량인 것이 바람직하며, 즉 화학식 (1)의 회전장애 이성질체 및 (+)-L-타르타르산 사이에서 1:1 몰비가 바람직하다.
- [0561] (+)-L-타르타르산 염은 합한 혼합물로부터 여과에 의하여(침전물 형성시) 또는 용매의 증발에 의하여 단리될 수 있다.
- [0562] 그래서, 1종 초과 용매가 합한 혼합물 중에 존재할 경우, 공용매로서 또는 역용매로서 작용하도록 상이한 용매를 선택할 수 있다.
- [0563] 용매 또는 용매의 혼합물은 (+)-L-타르타르산 염을 가열시 용액 중에서 적어도 부분적으로 보유하고, 그 후 용매 또는 용매의 혼합물을 냉각시 침전물로서 염을 침전시키도록 선택될 수 있다.
- [0564] 제1의 혼합물(화학식 (1)의 회전장애 이성질체를 함유하는 혼합물)을 형성하는데 사용된 용매는 예를 들면 지방족 케톤, 지방족 산의 지방족 에스테르, 비방향족 시클릭 에테르 및 지방족 알콜로부터 선택될 수 있다.
- [0565] 지방족 케톤의 특정한 예는 아세톤이다.
- [0566] 지방족 산의 지방족 에스테르의 예는 아세트산의 C₂₋₄ 알킬 에스테르를 포함하며, 그의 특정한 예는 이소프로필 아세테이트이다.
- [0567] 비방향족 시클릭 에테르의 예는 디옥산, 2-메틸테트라히드로푸란 및 테트라히드로푸란을 포함하며, 그의 특정한 예는 2-메틸테트라히드로푸란이다.
- [0568] 지방족 알콜의 예는 C₂₋₄ 지방족 알콜이며, 보다 구체적으로 C₃₋₄ 알칸올, 예컨대 이소프로필 알콜 및

부탄올이다.

- [0569] 제2의 혼합물((+)-L-타르타르산을 함유하는 혼합물)을 형성하는데 사용된 용매는 예를 들면 물, 비방향족 시클릭 에테르 및 지방족 알콜로부터 선택될 수 있다.
- [0570] 제2의 혼합물에 대한 지방족 알콜 용매의 특정한 예는 에탄올이다.
- [0571] 제2의 혼합물에 대한 비방향족 시클릭 에테르 용매의 특정한 예는 테트라히드로푸란(THF)이다.
- [0572] 제2의 혼합물을 형성하는데 사용하기 위한 용매의 또 다른 특정한 예는 물이다.
- [0573] 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염은 수개의 결정질 형태로, 특히 패턴 A(용매화물임) 및 패턴 B(무수화물임)로 존재할 수 있다. 상이한 결정질 형태에 대한 특화된 세부사항은 본원에 제공된다. 상이한 결정질 형태는 염의 형성에 사용되는 용매 및 가열 조건을 변경시켜 생성될 수 있다.
- [0574] 패턴 A를 갖는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염을 생성하기 위한 한 방법(실시양태 2.10)에서, 아세톤 중의 회전장애 이성질체의 용액을 에탄올 중의 (+)-L-타르타르산의 용액과 20°C 내지 30°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 25°C)에서 혼합하고, 생성된 혼합물을 염 형성이 발생하기에 충분한 길이의 시간(예, 12-24 시간) 동안 교반 또는 달리 진탕시키고, 그 후 염을 여과에 의하여 단리시킨다.
- [0575] 패턴 A를 갖는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염의 제조를 위한 또 다른 방법(실시양태 2.11)에서, 이소프로필 알콜 중의 회전장애 이성질체의 용액을 에탄올 중의 (+)-L-타르타르산의 용액과 35°C 내지 45°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 40°C)에서 혼합하고, 생성된 혼합물을 20°C 내지 30°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 25°C)에서 대략 1-3 시간의 기간 동안 냉각시키고, 그 후 염을 여과에 의하여 단리시킨다.
- [0576] 패턴 A를 갖는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염의 제조를 위한 또 다른 방법(실시양태 2.12)에서, 2-메틸테트라히드로푸란 중의 회전장애 이성질체의 용액을 에탄올 중의 (+)-L-타르타르산의 용액과 20°C 내지 30°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 25°C)에서 혼합하고, 생성된 혼합물을 염 형성이 발생하기에 충분한 길이의 시간(예, 12-24 시간) 동안 교반 또는 달리 진탕시키고, 그 후 염을 여과에 의하여 단리시킨다.
- [0577] 패턴 B를 갖는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염의 제조를 위한 또 다른 방법(실시양태 2.13)에서, 이소프로필 아세테이트 중의 회전장애 이성질체의 용액을 에탄올 중의 (+)-L-타르타르산의 용액과 35°C 내지 45°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 40°C)에서 혼합하고, 생성된 혼합물을 20°C 내지 30°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 25°C)에서 대략 1-3 시간의 기간 동안 냉각시키고, 그 후 염을 여과에 의하여 단리시킨다.
- [0578] 패턴 B를 갖는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염의 제조를 위한 또 다른 방법(실시양태 2.14)에서, 35°C 내지 45°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 40°C)에서 이소프로필 아세테이트 중의 회전장애 이성질체의 용액을 THF 중의 (+)-L-타르타르산의 용액과 혼합하고(일부분씩 또는 1회의 단일 투입으로), 염 패턴 B의 하나 이상의 씨드 결정을 첨가하여 침전물을 얻고, 혼합물을 20°C 내지 30°C 범위내의 온도(예를 들면 대략 25°C)에서 냉각시키고, 침전물을 여과에 의하여 단리시킬 수 있는 상태로 숙성시키기에 충분한 시간의 기간(예, 12 내지 24 시간, 특히 대략 20 시간) 동안 교반 또는 진탕시킨다.
- [0579] 패턴 B를 갖는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체의 (+)-L-타르타르산 염의 제조를 위한 또 다른 방법(실시양태 2.15)에서, 70°C 내지 85°C 범위내의 고온(예를 들면 대략 80°C)에서 부탄올 중의 회전장애 이성질체의 용액을 물 중의 (+)-L-타르타르산의 용액과 혼합(일부분씩 또는 1회의 단일 투입으로)하고, 생성된 혼합물을 65°C 내지 70°C 범위내의 중간 온도로 냉각시킨 후, 염 패턴 B의 하나 이상의 씨드 결정을 첨가하고, 혼합물을 3-10°C 범위내의 저온으로 8 내지 15 시간의 기간 동안 냉각시키고, 생성된 혼합물을 저온에서 또는 저온 부근에서 2 내지 8 시간(예, 대략 6 시간)의 추가의 기간 동안 교반 또는 달리 진탕시킨 후, 형성된 패턴 B 염을 여과 제거한다.
- [0580] 보호기
- [0581] 상기 기재된 다수의 반응에서, 분자 상에서의 바람직하지 않은 위치에서 반응이 발생하는 것을 방지하기 위하여 하나 이상의 기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 보호기 및, 작용기의 보호 및 탈보호 방법의 예는 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley 및 Sons, 1999)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0582] 히드록시 기는 예를 들면 에테르(-OR) 또는 에스테르(-OC(=O)R)로서, 예를 들면 t-부틸 에테르; 테트라히드로피라닐(THP) 에테르; 벤질, 벤즈히드릴(디페닐메틸) 또는 트리틸(트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부

틸디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르(-OC(=O)CH₃, -OAc)로서 보호될 수 있다.

[0583] 알데히드 또는 케톤 기는 각각 예를 들면 아세탈(R-CH(OR)₂) 또는 케탈(R₂C(OR)₂)로서 보호될 수 있으며, 여기서 카르보닐 기(>C=O)는 예를 들면 1급 알콜과의 반응에 의하여 디에테르(>C(OR)₂)로 전환된다. 알데히드 또는 케톤 기는 가수분해에 의하여 과잉의 물을 사용하여 산의 존재하에 쉽게 재생될 수 있다.

[0584] 아민 기는 예를 들면 아마이드(-NRCO-R) 또는 우레탄(-NRCO-OR)으로서, 예를 들면 메틸 아마이드(-NHCO-CH₃); 벤질 옥시 아마이드(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz 또는 NH-Z)로서; t-부톡시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-비페닐-2-프로폭시 아마이드(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc)로서, 9-플루오레닐메톡시 아마이드(-NH-Fmoc)로서, 6-니트로베라트릴옥시 아마이드(-NH-Nvoc)로서, 2-트리메틸실릴에틸옥시 아마이드(-NH-Teoc)로서, 2,2,2-트리클로로에틸옥시 아마이드(-NH-Troc)로서, 알릴옥시 아마이드(-NH-Alloc)로서 또는 2-(페닐술포닐)에틸옥시 아마이드(-NH-Psec)로서 보호될 수 있다.

[0585] 예를 들면 상기 반응식 1에서, 아민 H₂N-Y-R³에서의 모이어티 R³이 제2의 아미노 기, 예컨대 시클릭 아미노 기 (예, 피페리딘 또는 피롤리딘 기)를 함유하는 경우, 제2의 아미노 기는 상기 정의된 바와 같은 보호기에 의하여 보호될 수 있으며, 바람직한 기의 일례는 tert-부틸옥시카르보닐(Boc) 기이다. 제2의 아미노 기의 차후의 변경이 요구되지 않는 경우, 보호기는 화학식 (1)의 화합물의 N-보호된 형태를 얻기 위한 반응 시퀀스를 통하여 실시한 후, 표준 방법(예, Boc 기의 경우 산으로의 처리)에 의하여 탈보호되어 화학식 (1)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0586] 아민, 예컨대 시클릭 아민 및 헤테로시클릭 N-H 기에 대한 기타 보호기는 톨루엔술포닐(토실) 및 메탄술포닐(메실) 기, 벤질 기, 예컨대 파라-메톡시벤질(PMB) 기 및 테트라히드로피라닐(THP) 기를 포함한다.

[0587] 카르복실산 기는 에스테르로서 예를 들면 C₁₋₇ 알킬 에스테르(예, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C₁₋₇ 할로알킬 에스테르(예, C₁₋₇ 트리할로알킬 에스테르); 트리C₁₋₇ 알킬실릴-C₁₋₇ 알킬 에스테르; 또는 C₅₋₂₀ 아릴-C₁₋₇ 알킬 에스테르(예, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르)로서; 또는 아마이드로서, 예를 들면 메틸 아마이드로서 보호될 수 있다. 티올 기는 예를 들면 티오에테르(-SR)로서, 예를 들면 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르(-SCH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.

[0588] 본 발명의 화합물의 단리 및 정제

[0589] 상기 합성 경로에 의하여 생성된 화합물은 회전장애 이성질체의 혼합물을 얻기 위하여 해당 기술분야의 기술자에게 널리 공지된 표준 기술에 의하여 단리 및 부분 정제될 수 있다. 화합물의 정제에서 특정한 유용성을 갖는 기술 일례는 크로마토그래피 컬럼으로부터 발생하는 정제된 화합물을 검출하는 수단으로서 질량 분광학을 사용하는 정제용 액체 크로마토그래피이다.

[0590] 정제용 LC-MS는 작은 유기 분자, 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용되는 표준 및 효과적인 방법이다. 액체 크로마토그래피(LC) 및 질량 분광학(MS)에 대한 방법은 미정제 물질의 더 우수한 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 제공하기 위하여 변경될 수 있다. 정제용 구배 LC 방법의 최적화는 컬럼, 휘발성 용출제 및 변형제 및 구배의 변경을 포함할 것이다. 상기 방법은 정제용 LC-MS 방법을 최적화시킨 후, 화합물을 정제하는데 사용하기 위하여 해당 기술분야에 널리 공지되어 있다. 상기 방법은 문헌[Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64] 및 [Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.

[0591] 정제용 LC-MS에 의하여 화합물을 정제하기 위한 시스템의 예는 하기 본원의 실시예 부문("질량 유도 정제 LC-MS 시스템"이라는 제목하에)에 기재되어 있다. 그러나, 기재된 것에 대한 대안의 시스템 및 방법을 사용할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특히, 순상 정제용 LC계 방법은 본원에 기재된 역상 방법 대신에 사용할 수 있다. 대부분의 정제용 LC-MS 시스템은 역상 LC 및 휘발성 산성 변형제를 사용하는데, 그러한 접근법은 소분자의 정제에 매우 효과적이기 때문이며, 용출제는 양이온 전자분무 질량 분광학과 적합성을 갖기 때문이다. 하기에 기재된 분석 방법에 상술되는 바와 같은 기타 크로마토그래피 용액, 예를 들면 순상 LC, 대안으로 완충 이동상, 염기성 변형제 등의 사용은 대안으로 화합물을 정제하는데 사용될 수 있다.

- [0592] 회전장애 이성질체의 혼합물이 허용되는 정도로 단리 및 정제되면, 혼합물은 개별적인 회전장애 이성질체를 분리하기 위하여 분리 절차로 처리될 수 있다. 그래서, 예를 들면 키랄 크로마토그래피는 개별적인 회전장애 이성질체를 분리하는데 사용될 수 있다. 키랄 크로마토그래피 절차에서 회전장애 이성질체의 체류 시간은 통상적으로 동일한 NMR 및 MS 성질을 갖는 개별적인 회전장애 이성질체 사이에서의 구별 및 특징화의 수단을 제공한다.
- [0593] 개별적인 회전장애 이성질체를 분리하는데 사용될 수 있는 키랄 크로마토그래피 컬럼은 예를 들면 작용화된 아밀로스 또는 셀룰로스에 기초할 수 있는 고정된 키랄 정지상(CSF)을 포함한다. 상기 CSF의 예는 클로로- 및/또는 메틸-치환된 페닐 카르바메이트로 작용화된 아밀로스 및 셀룰로스이다. 본 발명의 개별적인 회전장애 이성질체를 단리시키는데 사용될 수 있는 키랄 컬럼의 특정예는 다이아셀 코포레이션(DaiceI Corporation)으로부터 입수 가능한 "키랄팩(Chiralpak) IG" 컬럼이다.
- [0594] 통상적으로 상기 키랄 컬럼과 함께 사용될 수 있는 이동상은 (A) 소량(예, 1% (v/v) 이하, 보다 일반적으로 약 0.1% (v/v))의 알킬아민 염기, 예컨대 디에틸아민을 함유하는 액체 알칸, 예컨대 n-헵탄; 및 (B) 알콜 및 그의 혼합물, 예컨대 이소프로필 알콜 및 메탄올의 혼합물(예, 70:30 IPA:MeOH)의 혼합물을 포함한다. 예를 들면 이동상은 A:B의 혼합물을 80:20 내지 95:5, 예를 들면 대략 85:15 내지 대략 90:10 비의 범위내로 포함할 수 있다. 이동상은 등용매 또는 구배 용출 방법에 사용될 수 있으나, 본 발명의 한 실시양태에서 등용매 용출 방법에 사용된다.
- [0595] 본 발명의 회전장애 이성질체는 또한 키랄 HPLC에 의하여 초입계 유체 크로마토그래피(SFC) 조건 하에서 분해될 수 있다. 초입계 유체 크로마토그래피에서 이동상은 종종 공용매, 예컨대 알콜 또는 알콜의 혼합물, 예를 들면 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올과 함께 초입계 유체, 예컨대 이산화탄소를 포함한다.
- [0596] 상기에 지칭된 키랄팩 IG 컬럼은 이산화탄소/메탄올/이소프로판올 혼합물을 이동상으로서 사용하여 SFC 크로마토그래피 절차에서 사용될 수 있다.
- [0597] SFC에 사용하기 위한 기타 키랄 컬럼/공용매 조합은 하기를 포함한다:
- [0598] 룩스(Lux) 셀룰로스 4(MeOH, EtOH);
- [0599] 룩스 셀룰로스 2(MeOH);
- [0600] 룩스 아밀로스 1(MeOH, EtOH); 및
- [0601] YMC 아밀로스-SA(MeOH, EtOH)
- [0602] 키랄 컬럼의 룩스 패밀리는 페노메넥스, 인코포레이티드(Phenomenex, Inc.)로부터 입수 가능하다.
- [0603] YMC 아밀로스-SA 컬럼은 와이엠씨 아메리카, 인코포레이티드(YMC America, Inc.)로부터 입수 가능하다.
- [0604] 생물학적 성질 및 치료적 용도
- [0605] 하기 실시예에서 명시된 증거는 본원에서 정의된 바와 같은 본 발명의 회전장애 이성질체가 PLK1 및 PLK4 키나제의 폴로 박스 도메인의 억제제이지만, PLK1 및 PLK4 키나제의 촉매 도메인을 억제하지는 않는다는 것을 나타낸다. PBD 도메인만이 PLK에 존재하므로, 회전장애 이성질체는 ATP 경쟁적 키나제 억제제인 화합물보다 훨씬 더 큰 선택성(및 오프타겟 키나제 억제제로 인한 원치않는 부작용이 더 적음)을 나타내야 한다. 예를 들면 화학식 (1)의 회전장애 이성질체를 97종의 키나제의 패널에 대하여 테스트하였으며, 기타 키나제에 대하여 무시할 정도의 활성을 나타내는 하기 실시예 11F에 기재된 실험으로부터 얻은 결과는 화학식 (1)의 회전장애 이성질체가 기타 구조적으로 및 작용적으로 유사한 키나제에 비하여 PLK1-PBD 및 PLK4-PBD에 대하여 높은 정도의 선택성을 갖는다는 것을 확인한다. 상기 증거에 기초하여 본 발명의 기타 회전장애 이성질체, 특히 회전장애 이성질체(1)와 동일한 R 배치를 갖는 것은 유사한 잇점을 나타내야 하는 것으로 간주된다.
- [0606] 촉매 도메인보다는 PBD 도메인을 억제하는 추가의 잇점은 촉매 도메인을 억제하는 PLK1 억제제에 비하여 약물 내성을 유발하는 경향이 감소될 수 있다는 점이다.
- [0607] PLK1 키나제의 PBD 도메인의 억제제로서 본 발명의 회전장애 이성질체의 활성은 문헌[Narvaez et al., *Cell Chemical Biology*, 24, 1017-1028, 2017, see page 1018 and page 1026 (Method Details)]에 기재된 형광 편광(FP) 검정을 사용하여 입증될 수 있다.
- [0608] 본 발명의 화합물은 KRAS 변이체를 구성적으로 활성화시키는 결과로서 세포 경로에서의 약함을 이용하는데 효과적일 수 있으므로, 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 KRAS의 조절에 의하여 중재되는 질환 및

병태의 치료에 유용할 수 있는 것으로 여겨진다.

- [0609] 단일 뉴클레오티드 치환으로부터 발생하는 KRAS의 변이는 다양한 형태의 암과 관련되어 있다. 특히, KRAS 변이는 백혈병, 결장암, 췌장암 및 폐암에서 높은 비율로 발견된다.
- [0610] 암 세포주(U87MG, 사람 뇌(교모세포종 정상세포종))를 사용하는 항암 활성에 대한 1차 스크린은 하기 실시예 11A에 기재되어 있다.
- [0611] 게다가, 본 발명의 화합물은 TP53 유전자에서 p53 결핍 또는 변이를 특징으로 하는 암의 치료에 유용할 수 있는 것으로 여겨진다. PLK1은 암 세포에서 p53을 억제하는 것으로 여겨진다. 그러므로, PLK1 억제제로 처리시 종양 세포에서의 p53은 활성화되어야 하며, 그리하여 아포토시스를 유발하여야 한다.
- [0612] KRAS 변이체 및 p53 결핍 암에 대한 물질의 조성물 또는 회전자에 이성질체의 활성은 PLK1 키나제, 특히 PLK1 키나제의 C 말단 폴로 박스 도메인(PBD)의 억제에 의하여 적어도 부분적으로 유발되는 것으로 여겨진다. KRAS는 PLK1과의 상호작용에 의존하는 것으로 공지되어 있다.
- [0613] PLK1의 N-말단 촉매 도메인이 아니라 PBD 도메인만을 억제하는 본 발명의 화합물은 무시할 정도의 억제 활성을 나타내는 것에 대하여 기타 구조적으로 및 작용적으로 유사한 키나제에 비하여 PLK1-PBD에 대하여 선택성인 것이 이롭다(하기 실시예 E 참조).
- [0614] 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전자에 이성질체는 비회합 염색체로 유사분열 정지를 유발하며, 이는 물질의 조성물 또는 회전자에 이성질체의 활성을 억제하는 PLK1-PBD 및 PLK4-PBD로부터 유발되는 것으로 여겨지는 성질이다(하기 실시예 11C 참조).
- [0615] 회전자에 이성질체는 다극성 방추체 표현형으로 유사분열 정지를 유발하며, PLK4 억제의 잘 기재된 표현형인 중심소체의 증폭을 유발한다(Lei 2018, *Cell Death & Disease* 9, 1066; Kawakami, *PNAS* 2018, 115(8) 1913-18). 그러한 표현형은 회전자에 이성질체의 활성을 억제하는 PLK4-PBD로부터 발생되는 것으로 여겨진다.
- [0616] 촉매 도메인보다는 PBD 도메인을 억제하는 추가의 잇점은 촉매 도메인을 억제하는 PLK1 억제제에 비하여 약물 내성을 유발하는 경향이 감소될 수 있다는 점이다.
- [0617] PLK1 키나제의 PBD 도메인의 억제제로서 본 발명의 화합물의 활성은 문헌[Narvaez et al., *Cell Chemical Biology*, 24, 1017-1028, 2017, see page 1018 and page 1026 (Method Details)]에 기재된 형광 편광(FP) 검정을 사용하여 입증될 수 있다.
- [0618] 본 발명의 화합물은 우수한 경구 생체이용률을 가지며(하기 실시예 11G 참조), 경구 투여시 우수한 뇌 노출을 갖는다(하기 실시예 11G 참조). 따라서, 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전자에 이성질체는 뇌암, 예컨대 신경아교종 및 교모세포종의 치료에 유용하여야 한다.
- [0619] 추가의 실시양태(실시양태 3.1 내지 3.27)에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0620] 3.1. PLK1-PBD 억제제로서 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0621] 3.2 PLK4-PBD 억제제로서 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0622] 3.3 PLK1-PBD 및 PLK4-PBD 억제제로서 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0623] 3.4 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여, 상피성 기원의 종양(선암종, 편평 암종, 이행 세포 암종을 포함한 각종 유형의 선종 및 암종 및 기타 암종), 예컨대 방광 및 요도, 유방, 위장관의 암종(식도, 위, 소장, 결장, 직장 및 항문 포함), 간(간세포 암종), 담낭 및 담도계, 외분비 췌장, 신장, 폐(예를 들면 선암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 기관지폐포 암종 및 중피종), 두경부(예를 들면 혀, 협강, 후두, 인두, 비강인두, 편도, 타액선, 비강 및 부비동의 암), 난소, 자궁관, 복막, 질, 외음, 음경, 자궁경부, 자궁근층, 자궁내막, 갑상선(예를 들면 갑상선 소포 암종), 부신, 전립선, 피부 및 부속기관의 암종(예를 들면 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 각질극세포종, 이형성 모반); 혈액학적 악성종양(즉 백혈병, 림프종) 및 림프계의 혈액학적 악성종양 및 관련 병태를 포함한 경계성 악성종양의 전암성 혈액학적 질병 및 질환(예를 들면 급성 림프구성 백혈병[ALL], 만성 림프구성 백혈병[CLL], B-세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프

종[DLBCL], 소포 림프종, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종, T-세포 림프종 및 백혈병, 자연 살해[NK] 세포 림프종, 호지킨 림프종, 모발상 세포 백혈병, 불확실한 유의성을 갖는 단클론성 감마병증, 형질세포종, 다발성 골수종 및 이식 후 림프종식성 질환) 및 혈액학적 악성종양 및 골수의 관련 병태(예를 들면 급성 골수성 백혈병 [AML], 만성 골수성 백혈병[CML], 만성 골수단구성 백혈병[CMMI], 과다호산구 증후군, 골수증식 질환, 예컨대 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증 및 일차 골수섬유증, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 및 전골수세포 백혈병); 중간엽 기원의 종양, 예를 들면 연조직, 뼈 또는 연골의 육종, 예컨대 골육종, 섬유육종, 연골육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 혈관육종, 카포시 육종, 유잉 육종, 윤활막 육종, 상피모양 육종, 위장관 기질 종양, 양성 및 악성 조직구종 및 용기 피부섬유육종; 중추 또는 말초 신경계의 종양(예를 들면 성상 세포종, 신경아교종 및 교모세포종, 수막종, 뇌실막세포종, 송과체 종양 및 슈반세포종); 내분비 종양(예를 들면 뇌하수체 종양, 부신 종양, 도세포 종양, 부갑상선 종양, 카르시노이드 종양 및 갑상선의 수질성 암종); 안구 및 부속기 종양(예를 들면 망막모세포종); 생식 세포 및 영양막 종양(예를 들면 기형종, 고환종, 난소생식세포종, 포상기태 및 융모막암종); 및 소아과 및 배아성 종양(예를 들면 수모세포종, 신경모세포종, 윌름 종양 및 원시 신경외배엽 종양); 또는 환자가 악성종양에 영향받기 쉽게 하는 증후군, 선천적 또는 기타(예를 들면 색소성 피부건조증)로부터 선택된 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.

- [0624] 3.5 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여 췌장암, 대장 및 결장직장의 암, 폐암, 뇌 및 신경의 암 및 혈액암, 예컨대 림프종 및 백혈병으로부터 선택된 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0625] 3.6 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여 신경아교종 및 교모세포종(예를 들면 다형성 아교모세포종, 뇌실막세포종, 산재적 내재성 뇌교종, IDH1 변이 신경교종으로부터 선택될 수 있음)으로부터 선택된 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0626] 3.7 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여, 간상 종양; 수모세포종 및 뇌의 기타 배아성 종양; 유방암, 폐암, 흑색종, 위암, 결장직장암, 췌장암 및 난소암으로부터 선택된 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0627] 3.8 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여, PLK1이 연관된 것(예, PLK1이 과발현된 것)인 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0628] 3.9 암이 실시양태 3.4 내지 3.7 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 것인 실시양태 3.8에 의하여 사용하기 위한 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0629] 3.10 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)과 조합하여, PLK4가 연관된 것(예, PLK4가 과발현된 것)인 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0630] 3.11 암이 실시양태 3.4 내지 3.7 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 것인, 실시양태 3.10에 의하여 사용하기 위한 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0631] 3.12 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여, TP53 유전자에서의 p53 결핍 또는 변이를 특징으로 하는 것인 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0632] 3.13 암이 실시양태 3.4 내지 3.7 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 것인 실시양태 3.12에 의하여 사용하기 위한 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0633] 3.14 KRAS의 변이된 형태의 존재를 특징으로 하는 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.
- [0634] 3.15 KRAS의 변이된 형태가 글리신 12, 글리신 13, 글루타민 61 및 그의 조합으로부터 선택된 단백질에서 아미노산에서의 변이를 갖는 것인 실시양태 3.14에 의하여 사용하기 위한 물질의 조성물, 회전자에 이성질체 또는 염.

- [0635] 3.16 암이 실시양태 3.4 내지 3.7 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 것인 실시양태 3.14 또는 3.15에 의하여 사용하기 위한 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염.
- [0636] 3.17 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여, 의약 또는 요법에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염.
- [0637] 3.18 KRAS 단백질의 비정상 발현을 특징으로 하는 질환 상태 및 병태를 예방 또는 치료하는데 있어서 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염.
- [0638] 3.19 항암제로서 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염.
- [0639] 3.20 실시양태 3.4 내지 3.16 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 암을 앓고 있는 대상체(예, 포유동물 대상체, 예컨대 사람)를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게, 임의로 또 다른 치료제 또는 치료(예, 항암제 또는 요법)와 조합하여, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0640] 3.21 실시양태 3.1 내지 3.19 중 어느 하나에서 정의된 바와 같이 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 용도.
- [0641] 3.22 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 유효 키나제 억제량을 PLK1-PBD와 접촉시키는 것을 포함하는, PLK1-PBD의 억제 방법.
- [0642] 3.23 PLK1 키나제를 억제하는 방법으로서, PLK1 키나제를 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 키나제 억제량과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.
- [0643] 3.24 PLK4-PBD를 억제하는 방법으로서, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 유효 억제량을 PLK4-PBD와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.
- [0644] 3.25 PLK4 키나제를 억제하는 방법으로서, PLK4 키나제를 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 키나제 억제량과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.
- [0645] 3.26 PLK1-PBD 및 PLK4-PBD를 억제하는 방법으로서, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 유효 억제량을 PLK1-PBD 및 PLK4-PBD와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.
- [0646] 3.27 생체내에서, 예를 들면 포유동물 대상체, 예컨대 사람 대상체에서 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 유효 억제량이 PLK1-PBD 및/또는 PLK4-PBD와 접촉되는 것인 실시양태 3.22 내지 3.26 중 어느 하나에 의한 방법.
- [0647] 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 투여전, 환자가 앓고 있거나 또는 앓을 수 있는 암이 상승된 수준의 PLK1 및/또는 PLK4 키나제를 특징으로 하는 것 및 PLK1 및/또는 PLK4 키나제에 대하여 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감하게 되는지의 여부를 결정하기 위하여 환자를 스크리닝할 수 있다.
- [0648] 예를 들면 환자로부터 취한 생물학적 샘플은 환자가 앓고 있거나 또는 앓을 수 있는 암이 PLK1 및/또는 PLK4 키나제의 상향조절을 초래하는 유전적 이상 또는 비정상적인 단백질 발현을 특징으로 하는 것인지를 결정하기 위하여 분석할 수 있다. 용어 상향조절은 유전자 증폭(즉 복수의 유전자 복제)를 포함한 상승된 발현 또는 과발현 및, 전사 효과에 의한 증가된 발현 및, 변이에 의한 활성화를 포함한 과활성 및 활성화를 포함한다. 그래서, 환자는 PLK1 및/또는 PLK4 키나제의 상향조절의 마커 특징을 검출하기 위한 진단 테스트로 처리할 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 마커는 예를 들면 PLK1 및/또는 PLK4 키나제의 변이를 식별하기 위한 DNA 조성의 측정을 포함한 유전 마커를 포함한다. 용어 마커는 또한 진술한 단백질의 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태(예, 인산화되거나 또는 되지 않음) 및 mRNA 수준을 포함한 PLK1 및/또는 PLK4의 상향조절의 특징인 마커를 포함한다.
- [0649] PLK1 및/또는 PLK4 키나제의 상향조절을 갖는 종양은 PLK1 억제제에 특히 민감할 수 있다. 종양은 PLK1 및/또는 PLK4의 상향조절에 대하여 우선적으로 스크리닝될 수 있다. 그래서, 환자는 PLK1 및/또는 PLK4의 상향조절의 마커 특징을 검출하는 진단 테스트로 처리할 수 있다. 진단 테스트는 통상적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플(세드

(shed) 종양 세포의 단리 및 농축), 대변 생검, 가래, 염색체 분석, 흉수 및 복수로부터 선택된 생물학적 샘플 상에서 실시한다.

- [0650] 단백질의 변이 및 상호조절의 식별 및 분석 방법은 해당 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 스크리닝 방법은 역전사효소 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 또는 동소 하이브리드화와 같은 표준 방법을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0651] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양에서의 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 복제의 생성에 이어서 PCR에 의한 cDNA의 증폭에 의하여 평가된다. PCR 증폭의 방법, 프라이머의 선택 및 증폭에 대한 조건은 해당 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 핵산 조작 및 PCR은 예를 들면 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et-al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의하여 실시된다. 핵산 기술을 포함한 반응 및 조작은 또한 문헌[Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 대안으로, RT-PCR에 대한 상업적 입수 가능한 키트(예를 들면 로슈 몰레큘라 바이오케미칼즈(Roche Molecular Biochemicals))를 사용할 수 있거나 또는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 및 6,218,529에 명시된 바와 같은 방법을 사용할 수 있다.
- [0652] mRNA 발현을 평가하기 위한 동소 하이브리드화 기술의 예는 형광 동소 하이브리드화(FISH)가 될 수 있다(문헌 [Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649] 참조).
- [0653] 일반적으로, 동소 하이브리드화는 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석하고자 하는 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고, 비특이성 결합을 감소시키기 위한 샘플의 프리-하이브리드화 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직 중의 핵산으로의 핵산 혼합물의 하이브리드화; (4) 하이브리드화에서 결합되지 않는 핵산 분절을 제거하기 위한 포스트-하이브리드화 세정 및 (5) 하이브리드화된 핵산 분절의 검출. 상기 적용에 사용된 프로브는 통상적으로 예를 들면 방사성동위원소 또는 형광 리포터를 사용하여 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건 하에서 표적 핵산(들)을 사용한 특이성 하이브리드화를 가능케 하기에 충분히 긴, 예를 들면 약 50, 100 또는 200개의 뉴클레오티드 내지 약 1,000개 이상의 또는 뉴클레오티드이다. FISH를 실시하기 위한 표준 방법은 문헌[Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*]에 기재되어 있다.
- [0654] 대안으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물은 특정 단백질의 검출을 위하여 종양 샘플의 면역조직화학, 미량역가 평판을 사용한 고체상 면역검정, 웨스턴 블롯팅, 2차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 흐름 세포측정 및 해당 기술분야에 공지된 기타 방법에 의하여 검정될 수 있다. 검출 방법은 부위 특이성 항체의 사용을 포함한다. 상기 기술자는 PLK1 및/또는 PLK4 키나제의 상호조절의 검출을 위한 상기 널리 공지된 기술이 본 사례에서 적용 가능하다는 것을 인지할 것이다.
- [0655] 대안으로 또는 게다가, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 투여 전, 환자가 암을 앓고 있거나 또는 앓을 수 있는 암이 변이된 KRAS를 특징으로 하며, 그리하여 변이 KRAS를 지니는 암 세포에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감하게 되는 것인지를 결정하기 위하여 환자를 스크리닝할 수 있다.
- [0656] 예를 들면 환자로부터 취한 생물학적 샘플은 환자가 앓고 있거나 또는 앓을 수 있는 암이 변이 KRAS의 존재를 특징으로 하는 것인지를 결정하기 위하여 분석할 수 있다. 그래서, 예를 들면 환자는 KRAS 단백질에서의 코돈 12, 13, 61(글리신 12, 글리신 13 및 글루타민 61) 또는 그의 혼합에서 변이를 검출하는 진단 테스트를 실시할 수 있다. 변이 KRAS에 대한 시판 중인 진단 테스트는 로슈 몰레큘라 시스템즈, 인코포레이티드(Roche Molecular Systems, Inc)로부터의 코바스(cobas)® KRAS 변이 테스트 및 퀴아젠 맨체스터, 리미티드(Qiagen Manchester, Ltd.)로부터의 테라스크린(therascreen) KRAS RGQ PCR 키트를 포함한다.
- [0657] 변이 KRAS를 갖는 종양은 PLK1 및/또는 PLK4 억제제에 특히 민감할 수 있다. 단백질의 변이 및 상호조절의 식별 및 분석 방법은 해당 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 스크리닝 방법은 상기 기재된 바와 같은 표준 방법, 예컨대 역전사효소 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 또는 동소 하이브리드화를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0658] 따라서, 추가의 실시양태(실시양태 3.28 내지 3.38)에서 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0659] 3.28 상승된 수준의 PLK1 키나제(예, PLK1 과발현)를 특징으로 하는 암을 앓고 있는 것으로 스크리닝되거나 또는 결정된 대상체(예, 사람 대상체)에서 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0660] 3.29 상승된 수준의 PLK4 키나제(예, PLK4 과발현)를 특징으로 하는 암을 앓고 있는 것으로 스크리닝 및 결정된 대상체(예, 사람 대상체)에서 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0661] 3.30 상승된 수준의 PLK1 키나제 및 PLK4 키나제(예, PLK1 및 PLK4 과발현)를 특징으로 하는 암을 앓고 있는 것으로 스크리닝 및 결정된 대상체(예, 사람 대상체)에서 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0662] 3.31 KRAS에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감한 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 것으로 스크리닝 및 결정된 대상체(예, 사람 대상체)에서 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0663] 3.32 변이 KRAS를 특징으로 하며, KRAS에 대한 또는 변이 KRAS를 지니는 암 세포에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감한 것인 암을 앓고 있는 것으로 스크리닝 및 결정된 대상체(예, 사람 대상체)에서 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0664] 3.33 암이 실시양태 3.4 내지 3.16 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 암인 실시양태 3.28 내지 3.32 중 어느 하나에 의하여 사용하기 위한 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0665] 3.34 실시양태 3.28 내지 3.33 중 어느 하나에서 정의된 바와 같이 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염의 용도.
- [0666] 3.35 KRAS에 의하여 매개되거나 또는 KRAS의 변이된 형태를 특징으로 하는 질환 상태 또는 병태(예, 암, 예를 들면 실시양태 3.4 내지 3.16 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 암)를 진단 및 치료하는 방법으로서, (i) 대상체가 앓고 있거나 또는 앓을 수 있는 질환 또는 병태가 KRAS에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감한 것인지의 여부를 결정하기 위하여 대상체(예, 사람 대상체)를 스크리닝하는 것; 및 (ii) 그리하여 대상체가 민감한 질환 병태를 나타낼 경우, 대상체에게 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0667] 3.36 KRAS의 변이된 형태의 존재를 특징으로 하는 질환 상태 또는 병태(예, 암, 예를 들면 실시양태 3.4 내지 3.16 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 암)을 치료하는 방법으로서, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염의 치료적 유효량을 KRAS에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감한 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 것으로 스크리닝되어 결정된 대상체(예, 사람 대상체)에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0668] 3.37 상승된 수준의 PLK1 키나제를 특징으로 하는 암을 진단 및 치료하는 방법으로서, (i) 환자가 앓고 있는 암이 상승된 수준의 PLK1 키나제를 특징으로 하는 것인지의 여부를 결정하기 위하여 환자를 스크리닝하는 것; 및 (ii) 암이 상승된 수준의 PLK1 키나제를 특징으로 하는 것을 나타낼 경우 환자에게 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0669] 3.38 KRAS에 대한 활성을 갖는 화합물을 사용한 치료에 민감한 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 것으로 스크리닝 및 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염의 용도.
- [0670] 약학적 제제
- [0671] 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체는 통상적으로 환자에게 약학 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태(실시양태 4.1)에서, 본 발명은 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조

성물을 제공한다.

[0672] 추가의 실시양태에서 하기를 제공한다:

[0673] 4.2 대략 1% (w/w) 내지 대략 95% (w/w)의 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 99% (w/w) 내지 5% (w/w)의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 부형제의 조합 및 임의로 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분을 포함하는 실시양태 4.1에 의한 약학 조성물.

[0674] 4.3 대략 5% (w/w) 내지 대략 90%,% (w/w)의 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 95% (w/w) 내지 10%의 약학적으로 부형제 또는 부형제의 조합 및 임의로 하나 이상의 추가의 치료적 활성 성분을 포함하는 실시양태 4.2에 의한 약학 조성물.

[0675] 4.4 대략 10% (w/w) 내지 대략 90%,% (w/w)의 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 90% (w/w) 내지 10%의 약학적으로 부형제 또는 부형제의 조합을 포함하는 실시양태 4.3에 의한 약학 조성물.

[0676] 4.5 대략 20% (w/w) 내지 대략 90%,% (w/w)의 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 80% (w/w) 내지 10%의 약학적으로 부형제 또는 부형제의 조합을 포함하는 실시양태 4.4에 의한 약학 조성물.

[0677] 4.6 대략 25% (w/w) 내지 대략 80%,% (w/w)의 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 75% (w/w) 내지 20%의 약학적으로 부형제 또는 부형제의 조합을 포함하는 실시양태 4.5에 의한 약학 조성물.

[0678] 본 발명의 약학 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 기관지내, 눈, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적절한 임의의 형태로 존재할 수 있다. 조성물을 비경구 투여하고자 할 경우, 이는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여를 위하여 또는 표적 기관 또는 조직에 주사, 주입 또는 기타 전달 수단에 의한 직접 전달을 위하여 제제화될 수 있다.

[0679] 경구 투여에 적절한 약학적 투여 형태는 정제, 캡슐, 캐플렛, 환제, 로젠지, 시럽, 액제, 분무, 분말, 과립, 엘릭시르 및 현탁액, 설하 정제, 분무, 웨이퍼 또는 패취 및 협측 패취를 포함한다.

[0680] 따라서, 추가의 실시양태에서 본 발명은 하기를 제공한다:

[0681] 4.7 경구 투여에 적절한 실시양태 4.1 내지 4.6 중 어느 하나에 의한 약학 조성물.

[0682] 4.8 정제, 캡슐, 캐플렛, 환제, 로젠지, 시럽, 액제, 분무, 분말, 과립, 엘릭시르 및 현탁액, 설하 정제, 분무, 웨이퍼 또는 패취 및 협측 패취로부터 선택된 실시양태 4.7에 의한 약학 조성물.

[0683] 4.9 정제 및 캡슐로부터 선택된 실시양태 4.8에 의한 약학 조성물.

[0684] 4.10 비경구 투여에 적절한 실시양태 4.1 내지 4.6 중 어느 하나에 의한 약학 조성물.

[0685] 4.11 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여를 위하여 또는 표적 기관 또는 조직에 주사, 주입 또는 기타 전달 수단에 의한 직접 전달을 위하여 제제화되는 실시양태 4.10에 의한 약학 조성물.

[0686] 4.12 주사 또는 주입을 위한 액제 또는 현탁액인 실시양태 4.11에 의한 약학 조성물.

[0687] 본 발명의 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염을 함유하는 약학 조성물(예, 실시양태 4.1 내지 4.12 중 어느 하나에서 정의된 바와 같음)은 공지된 기술에 의하여 제제화될 수 있으며, 예를 들면 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]을 참조한다.

[0688] 그래서, 정제 조성물(실시양태 4.9에서와 같음)은 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알콜, 예를 들면 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비당 유래 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탈크, 탄산칼슘 또는 셀룰로스 또는 그의 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 전분, 예컨대 옥수수 전분과 함께 활성 화합물의 단위 투여량을 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕해제(예, 팽창성 가교 중합체, 예컨대 가교 카르복시메틸셀룰로스), 윤활제(예, 스테아레이트), 방부제(예, 파라벤), 산화방지제(예, BHT), 완충제(예를 들면 포스페이트 또는 시트레이트 완충제) 및 발포제, 예컨대 시트르산염/중탄산염 혼합물과 같은 표준 성분을 함유할 수 있다. 상기 부형제

는 널리 공지되어 있으므로, 여기서 상세하게 논의할 필요는 없다.

- [0689] 캡슐 제제(실시양태 4.9에서와 같음)는 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 품종으로 이루어질 수 있으며, 활성 성분을 고체, 반고체 또는 액체 형태로 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물성 젤라틴 또는 그의 합성 또는 식물성 유래 등가물로 형성될 수 있다.
- [0690] 고체 투여 형태(예, 정제, 캡슐 등)는 코팅되거나 또는 코팅되지 않을 수 있으나, 통상적으로 코팅, 예를 들면 보호막 코팅(예, 왁스 또는 바니쉬) 또는 방출 제어 코팅을 갖는다. 코팅(예, 유드라짓(Eudragit)TM 타입 중합체)은 활성 성분을 위장관 내의 원하는 위치에서 방출하도록 설계될 수 있다. 그래서, 코팅은 위장관 내의 특정한 pH 조건 하에서 분해되어 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체를 위에서 또는 회장 또는 십이지장에서 선택적으로 방출하도록 선택될 수 있다.
- [0691] 코팅 대신에 또는 그 외에, 약물은 방출 제어제, 예를 들면 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체를 위장관 내에서 다양한 산도 또는 알칼리도의 조건 하에서 선택적으로 방출시키기 위하여 변형될 수 있는 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스 내에 제시될 수 있다. 대안으로, 매트릭스 물질 또는 방출 지연 코팅은 투여 형태가 위장관을 통과함에 따라 실질적으로 연속적으로 침식되는 침식 가능한 중합체(예, 말산 무수물 중합체)의 형태를 취할 수 있다.
- [0692] 국소 용도를 위한 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패취, 겔, 액적 및 삽입물(예를 들면 안내 삽입물)을 포함한다. 상기 조성물은 공지된 방법에 의하여 제제화될 수 있다.
- [0693] 비경구 투여용 조성물(실시양태 4.10 내지 4.12에서와 같음)은 통상적으로 멸균 수성 또는 유성 액체 또는 미세 현탁액으로서 제시되거나 또는 멸균 주사용수로 즉석으로 생성하기 위한 미분 멸균 분말 형태로 제공될 수 있다.
- [0694] 직장 또는 질내 투여용 제제의 예는 예를 들면 활성 화합물을 함유하는 성형 가능한 또는 왁스질 물질로부터 형성될 수 있는 페사리 및 좌제를 포함한다.
- [0695] 흡입에 의한 투여용 조성물은 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이의 형태를 취할 수 있으며, 분말 흡입기 장치 또는 에어로졸 분배 장치를 사용하는 표준 형태로 투여될 수 있다. 상기 장치는 널리 공지되어 있다. 흡입에 의한 투여의 경우, 분말 제제는 통상적으로 불활성 고체 분말 희석제, 예컨대 락토스와 함께 활성 화합물을 포함한다.
- [0696] 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장에 이성질체는 일반적으로 단위 투여 형태로 제시될 것이며, 그리하여 통상적으로 원하는 수준의 생물학적 활성을 제공하기에 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들면, 실시양태 3.1 내지 3.9 중 어느 하나에 의하면 경구 투여용 조성물은 2 밀리그램 내지 200 밀리그램의 활성 성분, 보다 일반적으로 10 밀리그램 내지 100 밀리그램, 예를 들면 12.5 밀리그램, 25 밀리그램 및 50 밀리그램을 함유할 수 있다.
- [0697] 약량학
- [0698] 활성 화합물(실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염)은 치료를 필요로 하는 환자(예를 들면 사람 또는 동물 환자)에게 원하는 치료적 효과, 예를 들면 상기 실시양태 3.1 내지 3.38에 명시된 바와 같은 효과를 달성하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.
- [0699] 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염은 일반적으로 상기 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들면 사람 또는 동물 환자, 바람직하게는 사람에게 투여될 것이다.
- [0700] 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염은 통상적으로 치료적으로 또는 예방적으로 유용하며, 일반적으로 비독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 특정한 상황에서, 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염 투여의 잇점은 임의의 독성 효과 또는 부작용의 단점을 능가할 수 있으며, 이 경우 화합물을 독성의 정도와 관련된 양으로 투여되는 것은 바람직한 것으로 간주될 수 있다.
- [0701] 물질의 조성물, 회전장에 이성질체 또는 염의 통상의 1일 투여량은 더 크거나 또는 더 작은 투여량을 필요할 경우 투여할 수 있기는 하나, 체중 1 킬로그램당 0.025 밀리그램 내지 5 밀리그램 범위내, 예를 들면 체중 1 킬로그램당 3 밀리그램 이하, 보다 통상적으로 체중 1 킬로그램당 0.15 밀리그램 내지 5 밀리그램일 수 있다.
- [0702] 예를 들면, 12.5 mg의 초기 출발 투여량은 1일 2 내지 3회로 투여될 수 있다. 투여량은 의사가 결정하는 바와 같이 개체에 대하여 최대 허용 및 유효한 투여량이 도달될 때까지 3 내지 5 일마다 1일 12.5 mg씩 증가될 수 있다.

다. 궁극적으로, 투여된 화합물의 양은 치료되는 질환 또는 생리학적 병태의 성질 및 치료적 이득 및 제시된 투여량 섭생에 의하여 생성되는 부작용의 존재 또는 부재에 상응하며, 이는 의사의 재량에 따를 것이다.

[0703] 병용 요법

[0704] 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염은 단일 화학요법제로서 또는 보다 일반적으로 다양한 증식성 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료에서 화학요법제 또는 방사선 요법과의 조합 요법에서 유용할 것으로 고려된다. 상기 질환 상태 및 병태의 예는 상기에 명시되어 있다.

[0705] 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염과 함께 동시 투여될 수 있는 화학요법제 또는 기타 치료의 특정예는 하기와 같다:

[0706] · 토포이소머라제 I 억제제

[0707] · 항대사물질: (예, 시타라빈)

[0708] · 투블린 표적제

[0709] · DNA 결합제 및 토포이소머라제 II 억제제

[0710] · EGFR 억제제(예, 게피티닙(Gefitinib) - *Biochemical Pharmacology* 78 2009 460-468 참조)

[0711] · mTOR 억제제(예, 에베롤리무스(Everolimus))

[0712] · PI3K 경로 억제제(예, PI3K, PDK1)

[0713] · Akt 억제제

[0714] · 알킬화제(예, 테모졸로미드)

[0715] · 모노클로날 항체

[0716] · 항호르몬제

[0717] · 신호 형질도입 억제제

[0718] · 프로테아좀 억제제

[0719] · DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제

[0720] · 시토킨 및 레티노이드

[0721] · 저산소증 촉발된 DNA 손상제(예, 티라파자민(Tirapazamine))

[0722] · 아로마타제 억제제

[0723] · 항Her2 항체(예를 들면 <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2007056118> 참조)

[0724] · 항cd20 항체

[0725] · 혈관신생의 억제제

[0726] · HDAC 억제제

[0727] · MEK 억제제

[0728] · B-Raf 억제제

[0729] · ERK 억제제

[0730] · HER2 소분자 억제제, 예를 들면 라파티닙

[0731] · Bcr-Abl 티로신-키나제 억제제, 예를 들면 이마티닙

[0732] · CDK4/6 억제제, 예를 들면 이브랜스(Ibrance)

[0733] · Mps1/TTK 억제제

- [0734] · 오로라(Aurora) B 억제제
- [0735] · FLT3 키나제 억제제
- [0736] · IDH1 또는 IDH₂ 억제제
- [0737] · BRD4 억제제
- [0738] · 테모졸로미드
- [0739] · PD1, PDL-1 및 CTLA4를 포함한 면역 관문 차단 신호 성분의 억제제; 및
- [0740] · 방사선요법.
- [0741] 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0742] 5.1 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 또 다른 치료적 활성제를 포함하는 약학 조합.
- [0743] 5.2 상기 또 다른 치료제가 상기 제시된 화학요법제로부터 선택되는 것인 실시양태 5.1에 의한 약학 조합.
- [0744] 5.3 상기 또 다른 치료제가 항암제인 실시양태 5.1에 의한 약학 조합.
- [0745] 5.4 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 및 상기 또 다른 치료적 활성제가 단일 약학 조성물 또는 환자 팩으로 제시되는 것인 실시양태 5.1 내지 5.3 중 어느 하나에 의한 약학 조합.
- [0746] 5.5 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염, 또 다른 치료적 활성제 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0747] 5.6 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 실시양태 5.1 내지 5.5 중 어느 하나에 의한 약학 조합의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0748] 5.7 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에서 방사선 요법 또는 화학요법제의 치료적 효과를 향상시키는데 사용하기 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염.
- [0749] 5.8 증식성 질환, 예컨대 암의 치료에서 방사선 요법 또는 화학요법제의 치료적 효과를 향상시키기 위한 약제의 제조를 위한 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용도.
- [0750] 5.9 증식성 질환, 예컨대 암을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 환자에게 방사선요법 또는 화학요법제와 조합하여, 실시양태 1.1 내지 1.211 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 물질의 조성물, 회전장애 이성질체 또는 염 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0751] 도면의 간단한 설명
- [0752] 도 1은 회전장애 이성질체에 대한 R/S 분류계를 예시하는 개략도이다.
- [0753] 도 2는 단일 결정 X선 결정학상 실험에 의하여 측정시 2,4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]벤즈아미드 회전장애 이성질체 A-2의 입체 구조를 도시한다.
- [0754] 도 3은 2종의 회전장애 이성질체 A-1(S) 및 A-2(R)의 개략적 입체화학 예시 및 칸-인골드-프렐로그(CIP) 순위 규칙을 사용하여 그의 입체화학 구조를 할당하기 위한 기초이다.
- [0755] 도 4는 회전장애 이성질체 A-2 유리 염기에 대한 X선 분말 회절 스펙트럼이다.
- [0756] 도 5는 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 A 염(하부 선) 및 패턴 B 염(상부 및 중간 선)에 대한 X선 분말 회절 스펙트럼이다.
- [0757] 도 6은 회전장애 이성질체 A-2 유리 염기에 대한 열적 프로파일을 예시하며, 시차 주사 열량법 플롯(선 6A) 및 열중량 분석 플롯(선 6B)을 도시한다
- [0758] 도 7은 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 A 염에 대한 열적 프로파일을 예시하며, 시차 주사 열량법 플롯(선 7A) 및 열중량 분석 플롯(선 7B)을 도시한다.

- [0759] 도 8은 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염에 대한 열적 프로파일을 예시하며, 시차 주사 열량법 플롯(선 8A) 및 열중량 분석 플롯(선 8B)을 도시한다.
- [0760] 도 9는 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염에 실시한 중량 수분 수축 실험에서 상대 습도에 대한 중량 변화의 플롯이다.
- [0761] 도 10은 U87MG 세포를 0.03 μ M 농도의 회전장애 이성질체 A-1 또는 회전장애 이성질체 A-2로 처리한 후 상이하게 관찰된 유사분열 표현형(비회합 염색체, 다극성 방추체/이상 세포질분열, 단극성 방추체, 정상 전중기, 그 후 생성된 정상 중기)의 비율을 나타내는 막대 그래프이다.
- [0762] 도 11은 0.02 μ M 농도의 회전장애 이성질체 A-1 또는 회전장애 이성질체 A-2를 사용한 치료 후 HeLa 세포에 존재하는 중심소체의 개수를 나타내는 막대 그래프이다.
- [0763] 도 12는 마우스에게 회전장애 이성질체 A-2를 경구 및 정맥내 투여 후 시간에 대한 혈장 농도의 플롯이다. 24 시간까지 연장되어 있는 하부 선은 2 mg/kg 정맥내 투여에 대한 선이다. 나머지 선은 10 mg/kg 경구 투여에 대한 것이다.
- [0764] 도 13은 마우스에게 회전장애 이성질체 A-3의 투여 후 경구 및 정맥내 투여 후 시간에 대한 혈장 농도의 플롯이다. 24 시간까지 연장되어 있는 하부 선은 정맥내 투여에 대한 선이다. 나머지 선은 경구 투여에 대한 것이다.
- [0765] 도 14는 마우스에게 회전장애 이성질체 A-2의 경구 투여(10 mg/kg) 후 시간에 대한 혈장 및 뇌 농도의 플롯이다. 상부 선은 뇌 농도를 나타내는 한편, 하부 선은 혈장 농도를 나타낸다.
- [0766] 도 15는 마우스에게 회전장애 이성질체 A-3의 경구 투여 후 시간에 대한 혈장 및 뇌 농도의 플롯이다. 상부 선은 뇌 농도를 나타내는 한편, 하부 선은 혈장 농도를 나타낸다.
- [0767] 도 16은 회전장애 이성질체 A-2의 투여 후 U87MG 피하 이종이식 모델에서 무흉 누드 마우스 수컷에서 시간에 대한 종양 부피의 플롯이다.
- [0768] 도 17은 회전장애 이성질체 A-2의 투여 후 U87-Luc 동소 이종이식 모델에서 무흉선 누드 마우스 수컷에서 종양 성장과 관련된 생물발광 신호의 그래프 비교이다.
- [0769] 도 18은 회전장애 이성질체 A-2의 투여 후 HCT116 피하 이종이식 모델에서 무흉선 누드 마우스 수컷에서 시간에 대한 종양 부피의 플롯이다.
- [0770] 도 19는 회전장애 이성질체 A-2 히드로클로라이드 염 패턴 A 및 B에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0771] 도 20은 회전장애 이성질체 A-2 메실레이트 염에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0772] 도 21은 회전장애 이성질체 A-2 말레이트 염 패턴 A 및 B에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0773] 도 22는 회전장애 이성질체 A-2 말레이트 염 패턴 A 및 B에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0774] 도 23은 회전장애 이성질체 A-2 토실레이트 염 패턴 A에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0775] 도 24는 회전장애 이성질체 A-2 포스페이트 염 패턴 A 및 B에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0776] 도 25는 회전장애 이성질체 A-2 숄페이트 염 패턴 A 및 B에 대한 XRPD 플롯을 도시한다.
- [0777] **실시예**
- [0778] 본 발명은 하기 실시예에 기재된 구체적인 실시양태에 대한 언급을 예시하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0779] 실시예에서, 하기 약어를 사용한다.
- [0780] aq: 수성
- [0781] CaCl₂: 염화칼슘
- [0782] DCM : 디클로로메탄
- [0783] DEA: 디에틸아민
- [0784] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

- [0785] DMF: 디메틸포름아미드
- [0786] DMP: 데스-마틴 페리오디난
- [0787] DMSO: 디메틸설폭시드
- [0788] Et₂O: 디에틸 에테르
- [0789] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0790] EtOH: 에탄올
- [0791] h: 시간(들)
- [0792] HATU: (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)
- [0793] HCl: 염화수소
- [0794] HPLC: 고 성능 액체 크로마토그래피
- [0795] H₂SO₄: 황산
- [0796] IPA: 이소-프로판올
- [0797] LC: 액체 크로마토그래피
- [0798] LCMS: 액체 크로마토그래피-질량 분석
- [0799] LiOH: 수산화리튬
- [0800] MeCN: 아세토니트릴
- [0801] MeOH: 메탄올
- [0802] min: 분(들)
- [0803] MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르
- [0804] NaBH₄: 수소화붕소나트륨
- [0805] NaHCO₃: 탄산수소나트륨
- [0806] NaOH: 수산화나트륨
- [0807] Na₂SO₄: 황산나트륨
- [0808] NH₄Cl: 염화암모늄
- [0809] NMR: 핵 자기 공명
- [0810] PTSA: p-톨루엔술폰산
- [0811] TEA: 트리에틸아민
- [0812] THF: 테트라히드로푸란
- [0813] 화합물 세부사항 및 실험

[0814] 회전장애 이성질체 A-1 내지 A-8

회전장애이성질체	구조식	화합물명 (ISIS 드로우에 의한 IUPAC)	주
A-1		4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]벤즈아미드-회전장애이성질체 1	S-회전장애이성질체
A-2		4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]벤즈아미드-회전장애이성질체 2	R-회전장애이성질체
A-3		6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]피리딘-3-카르복사미드-회전장애이성질체 1	단일 회전장애이성질체, 미지의 배치
A-4		6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]피리딘-3-카르복사미드-회전장애이성질체 2	단일 회전장애이성질체, 미지의 배치
A-5		N-[2-(디메틸아미노)-에틸]-6-[5-(4-플루오로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복사미드	회전장애이성질체 둘다의 라세미 혼합물
A-6		N-[2-(디메틸아미노)-에틸]-6-[5-(4-플루오로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복사미드	회전장애이성질체 둘다의 라세미 혼합물

[0815]

A-7		6-[5-(4-시아노페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]피리딘-3-카르복사미드	회전장애이성질체 둘다의 라세미 혼합물
A-8		6-[5-(4-시아노페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)-페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]피리딘-3-카르복사미드	회전장애이성질체 둘다의 라세미 혼합물

[0816]

[0817]

양성자 자기 공명(¹H NMR) 스펙트럼은 달리 명시하지 않는다면 DMSO-d₆ 또는 MeOH-d₄(나타낸 바와 같음) 중에서 27°C에서 400 MHz에서 작동하는 브루커(Bruker) 400 기기 상에서 기록하고, 하기와 같이 기록한다: 화학적 이동 δ/ppm (다중도, 여기서 s=단일항, d=이중항, dd=이중 이중항, dt=이중 삼중항, t=삼중항, q=사중항, m=다중항,

br=넓음, 양성자의 개수). 잔류 양성자성 용매는 내부 표준으로서 사용하였다.

[0818] 액체 크로마토그래피 및 질량 분광학 분석은 상기 시스템 및 하기 명시된 작동 조건을 사용하여 실시하였다. 상이한 동위원소를 갖는 원자가 존재하며, 단일 중량을 인용할 경우, 화합물에 대하여 언급된 질량은 단일동위원소 질량(즉, ³⁵Cl; ⁷⁹Br 등)이다

[0819] LCMS 조건

[0820] 하기 실시예에 제시된 LCMS 데이터는 하기 기재된 방법 중 하나를 사용하여 얻었다.

[0821] LCMS 방법 1

[0822] LCMS는 PDA 포토다이오드 어레이 검출기 및 QDa 질량 검출기를 갖는 UPLC 애쿼티(AQUITY) 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 C18, 2.1×50 mm, 1.9 μm이었다. 컬럼 유속은 1.2 ml/min이었으며, 사용한 이동상은 (A) 밀리큐 (MilliQ) 물 중의 0.1% 포름산(pH=2.70) 및 (B) 물:MeCN(10:90) 중의 0.1% 포름산이었으며, 주입 부피는 4 및 7 μl 사이이었다. 샘플은 MeOH:MeCN 중에서 생성하여 250 ppm의 대략적인 농도를 달성하였다.

[0823] 하기 구배는 용출에 대하여 사용하였다:

시간 (min)	유속 (ml/min)	%A	%B
0.00	0.8	97	3
0.20	0.8	97	3
2.70	0.8	2	98
3.00	1.0	00	100
3.50	1.0	00	100
3.51	0.8	97	3
4.00	0.8	97	3

[0824]

[0825] 질량 파라미터

[0826] 프로브: ESI 모세관

[0827] 소스 온도: 120°C

[0828] 프로브 온도: 600°C

[0829] 모세관 전압: 0.8 KV (+Ve 및 -Ve)

[0830] 콘 전압: 10 & 30 V

[0831] 이온화 모드: 포지티브 및 네가티브

[0832] LCMS 방법 2

[0833] LCMS는 아질런트 인피니티(Agilent Infinity) II G6125C LCMS 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 엑스브릿지 (XBridge) C18, 50×4.6 mm, 3.5 μm이었다. 컬럼 유속은 1.0 ml/min이었으며, 사용한 이동상은 (A) 밀리큐 물 중의 5 mM 중탄산암모늄 및 (B) MeOH이었다. 주입 부피는 5 μl이었다. 샘플을 물:MeCN 중에서 생성하여 250 ppm의 대략적인 농도를 달성하였다.

[0834] 하기 구배를 용출에 사용하였다.

시간 (min)	%A	%B
0.00	92	8
0.75	92	8
3.00	30	70
3.70	5	95
4.20	0	100
5.20	0	100
5.21	92	8
7.00	92	8

[0835]

[0836] 질량 파라미터

[0837] 이온 소스: MMI

[0838] 단편화(Fragmentation) 전압: 70 V

[0839] 이온화 모드: 포지티브 및 네가티브

[0840] 기체 온도: 250°C

[0841] 기화기: 160°C

[0842] 기체 유속: 10 l/min

[0843] 연무기 압력: 45 psi

[0844] HPLC 방법 1

[0845] HPLC 분석은 아질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies) 1100/1200 시리즈 HPLC 시스템 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 에이스(ACE) 3 C18; 150×4.6mm, 3.0 μm 입자 크기(Ex: 하이크롬(Hichrom), 파트 넘버: ACE-111-1546)이었다. 유속은 1.0 ml/min이었다. 이동상 A는 물:트리플루오로아세트산(100:0.1%)이었으며, 이동상 B는 아세트ونی트릴:트리플루오로아세트산(100:0.1%)이었다. 주입 부피는 5 μl이었으며, 하기 구배를 사용하였다:

시간 (min)	%A	%B
0	80	20
35	5	95
39.5	5	95
40	80	20

[0846]

[0847] 키랄 HPLC 분석

[0848] 보고된 키랄 HPLC 데이터는 하기 기재된 방법 중 하나를 사용하여 얻었다.

[0849] 키랄 HPLC 방법 1

[0850] 키랄 HPLC 분석은 아질런트 테크놀로지스 1200 시리즈 HPLC 시스템 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 키랄 PAK IG, 250×4.6 mm, 5 μm이었다. 컬럼 유속은 1.0 ml/min이었으며, 이동상은 (A) n-헵탄 중의 0.1% v/v DEA 및 (B) IPA:MeOH(70:30)이었다. 주입 부피는 25 μl이었다. 샘플을 IPA:MeOH 중에서 생성하여 하기 등용매 방법으로 250 ppm의 대략적인 농도를 달성하였다:

시간	유속	%A	%B
0.01	1.0 mL/min	90	10
45	1.0 mL/min	90	10

[0851]

[0852] 키랄 HPLC 방법 2

[0853] 키랄 HPLC 분석은 아질런트 테크놀로지스 1200 시리즈 HPLC 시스템 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 키랄팩 IG SFC, 21×250 mm, 5 μm이었다. 컬럼 유속은 1.0 ml/min이었으며, 이동상은 (A) n-헵탄 중의 0.1% v/v DEA

및 (B) IPA:MeOH(70:30)이었다. 주입 부피는 20 μ l이었다. 샘플을 IPA:MeOH 중에서 생성하여 하기 등용매 방법으로 250 ppm의 대략적인 농도를 달성하였다:

시간	유속	%A	%B
0.01	1.0 mL/min	85	15
30	1.0 mL/min	85	15

[0854]

[0855] 키랄 HPLC 방법 3

[0856] 키랄 HPLC는 아질런트 테크놀로지스 1200 시리즈 HPLC 시스템 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 키랄 팩 IG, 250×4.6 mm, 5 μ m이었다. 컬럼 유속은 1.0 mL/min이었으며, 이동상은 (A) n-헥탄 중의 0.1% v/v DEA 및 (B) IPA:MeOH(70:30)이었다. 주입 부피는 10 μ l이었다. 샘플을 IPA:MeCN 중에서 생성하여 하기 등용매 방법으로 250 ppm의 대략적인 농도를 달성하였다:

시간	유속	%A	%B
0.01	1.0 mL/min	85	15
25	1.0 mL/min	85	15

[0857]

[0858] 키랄 HPLC 방법 4

[0859] 하기 등용매 방법을 사용한 것을 제외하고 키랄 방법 3과 동일한 조건:

시간	유속	%A	%B
0.01	1.0 mL/min	70	30
25	1.0 mL/min	70	30

[0860]

[0861] 키랄 HPLC 방법 5

[0862] 하기 등용매 방법을 사용한 것을 제외하고 키랄 방법 3과 동일한 조건:

시간	유속	%A	%B
0.01	1.0 mL/min	90	10
25	1.0 mL/min	90	10

[0863]

[0864] 키랄 HPLC 방법 7

[0865] 키랄 HPLC 분석은 아질런트 테크놀로지스 1100/1200 시리즈 HPLC 시스템 상에서 실시하였다. 사용한 컬럼은 키랄팩 IA; 250×4.6 mm, 5.0 μ m이었다. 컬럼 유속은 1.0 mL/min이었으며, 이동상은 헥산:EtOH:에탄올아민 (90:10:0.1%)이었다. 주입 부피는 5 μ l이었다. 샘플을 100% EtOH 중에서 생성하여 0.5 mg/ml의 대략적인 농도를 달성하였다.

[0866] 정제용 HPLC 방법

[0867] 최종 화합물을 하기 정제용 HPLC 방법 중 하나를 사용하여 생성하였다.

[0868] 정제용 HPLC 방법 1

[0869] 정제용 HPLC는 썬파이어 프렙(SUNFIRE Prep) C18 OBD, 19×250 mm, 5 μ m 컬럼을 사용하여 이동상으로서 (A) 물 중의 0.05% HCl 및 (B) 100% MeCN 및 17 mL/min의 유속으로 용출에 하기 등용매 시스템으로 실시하였다:

시간 (min)	유속	% A	% B
00.01	17	70	30
16.00	17	57	43
16.01	17	2	98
18.00	17	2	98
18.01	17	70	30
20.00	17	70	30

[0870]

[0871] 정제용 HPLC 방법 2

[0872] 정제용 HPLC는 엑스-브리지 프랩(X-bridge prep), C18, 30×250 mm, 5 μm 컬럼을 사용하여 이동상으로서 (A) 물 중의 0.05% HCl 및 (B) 100% MeCN으로 용출시키며, 25 ml/min 유속 및 하기 등용매 시스템으로 실시하였다:

시간 (min)	유속	% A	% B
00.01	25	80	20
15.00	25	20	80
15.01	25	2	98
17.00	25	2	98
17.01	25	80	20
19.00	25	80	20

[0873]

[0874] 정제용 키랄 HPLC 방법:

[0875] 회전장에 이성질체는 하기 정제용 키랄 HPLC 방법 중 하나를 사용하여 분리시켰다.

[0876] 정제용 키랄 HPLC 방법 1

[0877] 정제용 키랄 HPLC는 키랄팩 IG SFC, 21×250 mm, 5 μm 컬럼, 이동상으로서 (A) 헵탄 중의 0.1% DEA 및 (B) IPA 로 용출시키며, 30 ml/min의 유속 및 하기 등용매 시스템으로 실시하였다:

시간 (min)	% A	% B
0.01	94	6
50.00	94	6

[0878]

[0879] 정제용 키랄 HPLC 방법 2

[0880] 정제용 키랄 HPLC는 키랄팩 IG SFC 컬럼, 21×250 mm, 5 μm, 이동상으로서 (A) 헵탄 중의 0.1% DEA 및 (B) IPA:MeOH(90:10)로 용출시키며, 22 ml/min의 유속을 사용하여 실시하였으며, 하기 등용매 시스템으로 용출에 사용하였다:

시간 (min)	% A	% B
0.01	93	7
35.00	93	7

[0881]

[0882] 키랄 분석 비선광도 프로토콜

[0883] 기기: 광학 활성 AA-10 자동 편광계

[0884] 파장: 589 nm

[0885] 온도: 23°C

[0886] 셀의 경로길이: 1 dm

[0887] 용매: 클로로포름(피셔(Fisher), HPLC 등급)

[0888] 농도: 1.0 g/100 ml

[0889] 샘플링 기술

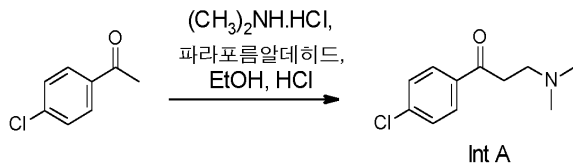
[0890] 기기의 스위치를 켜고, 30 분 동안 안정화시킨 후 옵티칼 액티비티 퀴츠 콘트롤 플레이트(Optical Activity Quartz Control Plate)(S/N 00049)를 사용하여 교정을 체크하였다. 소듐 황색 D 라인을 사용한 23℃에서의 각 회전은 34.16° 에서 측정하였다(임의의 샘플 시험관 없이 기기를 우선 영점조정 한 후). 그 후, 샘플 시험관 품질은 기기를 영점조정하여 체크한 후 샘플 시험관에 클로로포름을 채우고, 기기가 0.00(+/- 0.02)를 읽을 때까지 체크하였다. 기기를 제자리에서 클로로포름 공시험으로 영점조정하였다. 샘플을 CHCl₃(2 ml 중의 2 mg) 중에 용해시키고, 여과하고, 2 ml를 셀에 피펫팅하여 α를 측정하였다

[0891] 비선광도는 하기 수학적식으로부터 계산하였다:

[0892] $[\alpha]_{T\lambda} = (\alpha \times 100) / (c l)$

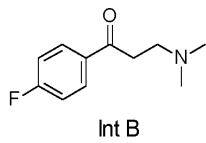
[0893] 중간체의 합성:

[0894] 중간체 A: 1-(4-클로로페닐)-3-(디메틸아미노)프로판-1-온 히드로클로라이드



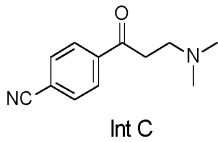
[0895] 무수 EtOH(50 ml) 중의 4'-클로로아세트페논(10 g, 65 mmol)의 용액에 실온에서 파라포름알데히드(1.94 g, 64 mmol), N,N-디메틸아민 히드로클로라이드(5.27 g, 64.68 mmol) 및 진한 HCl(2 ml)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80-90℃ 사이에서 30 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 2% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하고, Et₂O(100 ml)로 마쇄시켜 표제 화합물(10 g, 40 mmol, 62%)을 얻었다.

[0897] 중간체 B: 3-(디메틸아미노)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-온 히드로클로라이드



[0898] 중간체 B는 4'-플루오로아세트페논(20 g, 144.87 mmol)을 사용하며, 생성된 잔류물을 4% MeOH/DCM으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제한 후, Et₂O(400 ml)로 마쇄시켜 표제 화합물(15 g, 77 mmol, 53%)을 얻은 것을 제외하고, 중간체 A에 대하여 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 생성하였다.

[0900] 중간체 C: 4-(3-(디메틸아미노) 프로판-1-온)벤조니트릴 히드로클로라이드



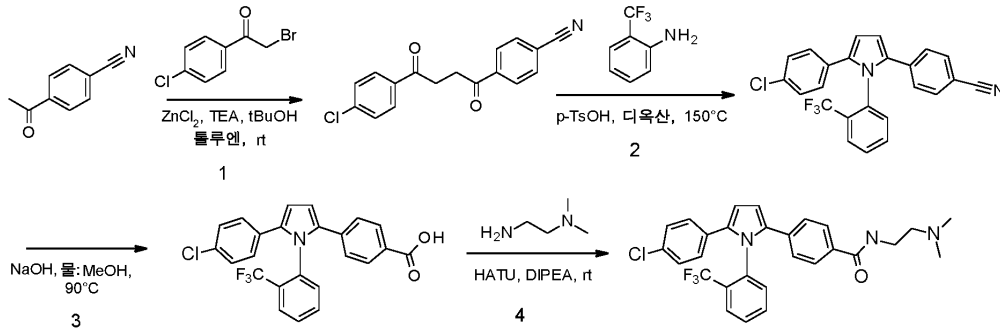
[0901] 중간체 C는 4-아세틸벤조니트릴(25 g, 172 mmol)을 사용하고, 생성된 잔류물을 5% MeOH/DCM으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제한 후 Et₂O(400 ml)로 마쇄시켜 표제 화합물(20 g, 99 mmol, 57%)을 얻은 것을 제외하고 중간체 A에 대하여 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 생성하였다.

[0903] 실시예 1

[0904] 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2의 제조

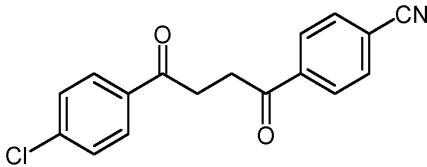
[0905] 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2는 하기 제시된 바와 같은 합성 경로 A를 수행하여 생성할 수 있다.

[0906] 합성 경로 A



[0907]

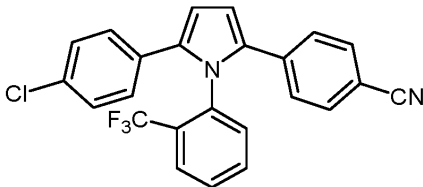
[0908] 단계 1: 4-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부타노일]벤조니트릴



[0909]

[0910] 염화아연(30.5 g, 223 mmol)을 진공 하에서 가열하여 용융시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 톨루엔(100 ml), tert-부탄올(16.5 ml, 172 mmol) 및 TEA(24 ml, 172 mmol) 및 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 질소 대기 하에서 염화아연이 완전 용해될 때까지 교반하였다. 4-시아노아세트페논(25 g, 172 mmol) 및 4-클로로펜아실브로마이드(40.2 g, 172 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(300 ml)로 희석하고, 물(5×100 ml)로 세정하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 MTBE(400 ml)를 사용한 마쇄에 의하여 정제하여 표제 화합물(30 g, 101 mmol, 59%)을 얻었다.

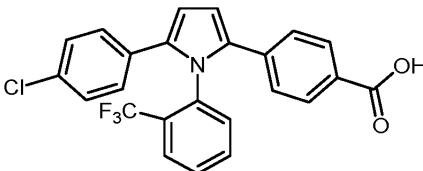
[0911] 단계 2: 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조니트릴



[0912]

[0913] 디옥산(300 ml) 중의 4-(4-(4-클로로페닐)-4-옥소부타노일)벤조니트릴(30 g, 101 mmol), 2-트리플루오로메틸 아닐린(48.79 g, 303 mmol) 및 PTSA(1.92 g, 10.099 mmol)의 교반된 용액을 150°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 용출제로서 8% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔(60-120 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(30 g, 71 mmol, 70%)을 얻었다.

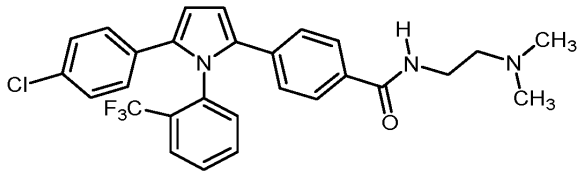
[0914] 단계 3: 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산



[0915]

[0916] MeOH(20 ml) 중의 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조니트릴(2 g, 4.739 mmol)의 용액에 물(10 ml) 중의 NaOH(1.89 g, 47 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 Et₂O(10 ml)를 사용하여 마쇄에 의하여 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 4.1 mmol, 86%)을 얻었다.

[0917] 단계 4: 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)벤즈아미드



[0918]

[0919] DMF(12 ml) 중의 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(1.8 g, 4.0 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(2.13 ml, 22 mmol)에 이어서 HATU(4.65 g, 12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, N,N'-디메틸에틸렌디아민(1.08 g, 12 mmol)을 적가하고, 교반을 실온에서 4 시간 동안 지속하였다. 혼합물을 빙냉수(150 ml)에 붓고, EtOAc(3×100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 6% MeOH/DCM으로 용출시키는 중성 알루미나 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 2.3 mmol, 57%)을 회전장에 이성질체의 혼합물로서 얻었다.

[0920] 회전장에 이성질체의 분리

[0921] 4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 회전장에 이성질체(A-1 및 A-2)는 키랄 HPLC에 의하여 정제용 키랄 HPLC 방법 1을 사용하여 분해할 수 있다.

[0922] 2개의 피크를 단리시켰다:

[0923] 피크 1: 회전장에 이성질체 A-1, 4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드-회전장에 이성질체 1(0.3 g, 0.58 mmol, 38%, >99% ee) 및

[0924] 피크 2: 회전장에 이성질체 A-2, 4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드-회전장에 이성질체 2 (0.31 g, 0.606 mmol, 39%, 98% ee).

[0925] 상기 화합물은 또한 그의 히드로클로라이드 염으로서 단리될 수 있다.

[0926] 실시예 2

[0927] 회전장에 이성질체의 추가의 정제 및 특정화

[0928] 회전장에 이성질체 A-1: 4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드 히드로클로라이드 염

[0929] 피크 1(0.31 g, 0.606 mmol)을 HPLC 등급의 물(30 ml) 중에서 교반한 후, 10 분 동안 음과처리 및 EtOAc(3×30 ml)를 사용한 추출에 의하여 추가로 정제하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축시킨 후, 동결건조시켜 무정형 고체(0.290 g, 0.567 mmol, 94%)를 얻고, 이를 DCM(7.12 ml) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 0°C로 냉각시키고, 디옥산 중의 4 N HCl(1.42 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 고 진공 하에서 건조시켰다. Et₂O(10 ml)를 사용한 마쇄 및 동결건조에 의한 정제로 표제 화합물(0.3 g, 0.56 mmol, 98%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0930] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.03, (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 6H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.03 (m, 4H), 6.67-6.58 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.76 (s, 6H). LCMS (방법 1) - RT 2.54, MH⁺ 512.4.

[0931] 회전장에 이성질체 A-2: 4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드 히드로클로라이드 염

[0932] 회전장에 이성질체 A-2의 히드로클로라이드 염은 피크 2로부터 출발하여 회전장에 이성질체 A-1에 대하여 사용한 바와 동일한 방법을 사용하여 생성하여 표제 화합물(0.31 g, 0.56 mmol, 99%)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0933] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.91 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 6H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10-7.03 (m, 4H), 6.67-6.58 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 6H). LCMS (방법 1) -

RT 2.56, MH+ 512.4.

[0934] 회전장애 이성질체 A-2의 단일 결정 X선 결정학상 분석(하기 실시예 3 참조)은 회전장애 이성질체 A-2가 R-이성질체(화합물(1))이며, 그리하여 회전장애 이성질체 A-1은 S-이성질체이어야 한다는 것을 나타냈다.

[0935] 키랄 분석

[0936] 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2의 키랄 성질의 분석은 상기 기재된 방법을 사용하여 키랄 HPLC에 의하여 얻은 그의 선광도 및 그의 체류 시간을 측정하여 실시하여 하기 표에 제시한 결과를 얻었다.

회전장애이성질체	키랄 HPLC RT (min)	키랄 HPLC 방법	비선광도
A-1 (S-회전장애이성질체)	17.063	1	+12.39°
A-2 (R-회전장애이성질체)	20.553	1	-11.76°

[0937]

[0938] 회전장애 이성질체 분류

[0939] 안정성 실험은 단리된 회전장애 이성질체인 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2에 실시하였다.

[0940] 회전장애 이성질체 A-1 및 회전장애 이성질체 A-2의 상호전환을 평가하기 위하여 키랄 안정성을 40°C 및 80°C에서 모니터링하였다. 하기 명시된 결과에 의하여 나타난 바와 같이, 10 일 동안 상기 온도에서 가열시 상호전환은 관찰되지 않았다.

시간/ h	샘플의 %ee @ 40 °C		샘플의 %ee @ 80 °C	
	A-1	A-2	A-1	A-2
0	100	97.20	100	97.20
24	100	97.34	100	95.62
48	100	97.30	nd	nd
72	100	97.24	nd	nd
96	100	97.14	100	96.62
10 일	100	97.46	100	97.12

[0941]

[0942] 프로토콜:

- [0943] 1. 2×1 mg의 순수한 회전장애 이성질체를 1 ml의 EtOH 중에서 밀봉된 드람 바이알 중에서 용해시켰다.
- [0944] 2. 바이알 1 세트를 40°C에서 및 또 다른 세트를 80°C에서 가열하였다.
- [0945] 3. 명시된 시점에서 각각의 스톱 용액(1 ml)으로부터의 20 μl 분액을 취하고, 헥산:EtOH; 80:20의 용액 80 μl를 함유하는 HPLC 바이알에 켄칭시켜 200 ppm의 최종 농도를 얻고, 샘플을 키랄 HPLC에 의하여 분석하였다.
- [0946] 4. 분석은 40°C에서 유지된 샘플의 경우 0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h 및 240 h 및 80°C에서 유지된 샘플의 경우 24 h, 96 h 및 240 h인 시점에서 키랄 HPLC 방법 5를 사용하여 실시하였다.

[0947] 단리된 회전장애 이성질체, 실시예 A-1 및 A-2의 안정성은 이들이 유형 3 회전장애 이성질체이라는 것을 확인하였다(LaPlante et al., *J. Med. Chem.*, 54:7005-7022 (2011)).

[0948] 실시예 3

[0949] 회전장애 이성질체 A-2의 X선 결정학상 분석

[0950] 회전장애 이성질체 A-2 유리 염기를 생성하고, 단일 결정을 하기 기재된 바와 같이 X선 결정학상 실험으로 처리하였다.

- [0951] 실험:
- [0952] 회전장에 이성질체 A-2의 단일 정의되지 않은 모폴로지 결정은 메틸 이소부틸 케톤(MIBK)으로부터의 재결정화에 의하여 얻었다. 적절한 결정 $0.19 \times 0.13 \times 0.04$ mm을 선택하고, 미티겐 마이크로마운트(MiTiGen MicroMount)를 사용하여 HyPix-6000HE 검출기가 구비된 리가쿠(Rigaku) XtaLAB 신게리(Syngery)-S 회절계 상에 장착하였다. 결정을 데이터 수집 중에 안정한 $T = 123(2)$ K에서 유지하였다.
- [0953] 데이터는 $\text{CuK}\alpha$ 방사를 사용하여 생성하였다. 달성된 최대 해상도는 $\theta = 74.263^\circ$ (0.80 Å)이었다. 데이터 축소, 스케일링 및 흡수 보정을 수행하였다. 최종 완성도는 θ 에서 74.263° 까지 100.00%이었다. 화합물의 흡수 계수 μ 는 파장($\lambda = 1.542$ Å)에서 1.761 mm⁻¹인 것으로 측정되었다.
- [0954] 데이터를 크리스알리스프로(CrysAlisPro) 소프트웨어를 사용하여 수집 및 처리하고, 구조는 고유 위상(Intrinsic Phasing) 솔루션 방법을 사용하는 셸렉스티(ShelXT)(Sheldrick, 2015) 구조 솔루션 프로그램으로 및 올렉스2(Olex2)(Dolomanov et al., 2009)를 그래픽 인터페이스로서 사용하여 분해하였다. 모델은 셸렉스엘(ShelXL)-2018/3(Sheldrick, 2018)의 버전 2018/3으로 최소 자승 최소화를 사용하여 정련(refine)하였다.
- [0955] 결정 구조는 단사정계인 것으로 밝혀졌으며, 공간군 P21(#4)로 할당하였다.
- [0956] 수소가 아닌 원자 모두는 이방성으로 정련하였다. 수소 원자 위치는 기하학적으로 계산하고, 라이딩(riding) 모델을 사용하여 정련하였다.

참조: O.V. Dolomanov and L.J. Bourhis and R.J. Gildea and J.A.K. Howard and H. Puschmann, Olex2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Cryst.*, (2009), 42, 339-341.

Sheldrick, G.M., Crystal structure refinement with ShelXL, *Acta Cryst.*, (2015), C71, 3-8.

Sheldrick, G.M., ShelXT-Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Cryst.*, (2015), A71, 3-8.

[0957]

[0958] 실험의 결과를 하기 표 1-7에 제시한다.

표 1 - 회전장애이성질체 A-2 유리 염기의 결정 데이터	
화학식	C ₂₈ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O
D _{calc.} / g cm ⁻³	1.350
m/mm ⁻¹	1.761
화학식량	511.96
색상	n/a
형상	n/a
크기/mm ³	0.19×0.13×0.04
T/K	123(2)
결정계	단사정계
플랙(Flack) 파라미터	-0.03(2)
후프트(Hoof) 파라미터	-0.020(6)
공간군	P2 ₁
a/Å	10.1964(3)
b/Å	8.6349(4)
c/Å	14.3398(6)
a°	90
b°	93.955(4)
g°	90
V/Å ³	1259.53(9)
Z	2
Z'	1
파장 /Å	1.54184
방사선 유형	CuK _α
Q _{min} °	3.089
Q _{max} °	74.263
측정된 반사	17242
독립 반사	4929
I > 2(I)의 반사	4544
R _{int}	0.0357 (3.57 %)
파라미터	327
구속	1
최대 피크	0.381
최심 홈	-0.188
GooF	1.032

[0959]

wR ₂ (모든 데이터)	0.1228
wR ₂	0.1174
R ₁ (모든 데이터)	0.0474
R ₁	0.0433
반사	d min (Cu) = 0.80; I/σ = 35.2; 완료 10% (IUCR) = 99%
정련	이동 = 0.000; 최대 피크 = 0.4; 최소 피크 = -0.2

[0960]

표 2 - 회전장애이성질체 A-2에 대한 분수 원자 좌표계 ($\times 10^4$) 및 등가 등방성 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} 는 직교화된 U_{ij} 의 트레이스의 1/3으로서 정의됨

원자	x	y	z	U_{eq}
Cl36	7764.8(9)	10484.3(12)	2175.1(6)	58.8(3)
F19	8576.0(19)	5604(3)	7787.5(13)	47.5(5)
F20	9300.0(18)	6815(3)	6631.6(14)	56.0(6)
F21	8706(2)	8065(3)	7827.5(18)	61.5(6)
O35	6134(2)	-381(3)	9646.9(18)	44.1(5)
N29	4745(2)	1641(3)	9788.3(18)	36.4(5)
N32	1997(2)	656(3)	9424.4(17)	36.5(5)
N7	7412(2)	4971(3)	5673.0(16)	32.3(5)
C28	5700(3)	889(3)	9377(2)	34.9(6)
C12	6589(3)	6128(3)	6040(2)	31.4(6)
C11	7755(3)	3554(4)	6084(2)	35.0(6)
C9	8822(3)	3840(4)	4773(2)	39.7(7)
C17	7018(3)	7016(4)	6817(2)	34.2(6)
C13	5360(3)	6390(4)	5597(2)	36.7(6)
C26	7530(3)	1442(4)	8352(2)	36.1(6)
C2	7880(3)	8040(4)	4542(2)	37.9(6)
C8	8077(3)	5149(4)	4861(2)	35.3(6)
C1	7975(3)	6504(4)	4243(2)	36.4(6)
C24	5413(3)	2530(4)	7922(2)	35.7(6)
C18	8397(3)	6877(4)	7264(2)	37.7(6)
C22	7203(3)	2948(4)	6928(2)	34.9(6)
C3	7834(3)	9267(4)	3916(2)	41.2(7)
C25	6226(3)	1670(3)	8545(2)	33.5(6)

[0961]

표 2 - 회전장애이성질체 A-2에 대한 분수 원자 좌표계 ($\times 10^4$) 및 등가 등방성 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} 는 직교화된 U_{ij} 의 트레이스의 1/3으로서 정의됨

원자	x	y	z	U_{eq}
C31	2911(3)	-109(4)	10106(2)	38.8(7)
C6	8027(3)	6246(4)	3276(2)	40.6(7)
C23	5889(3)	3149(4)	7118(2)	36.8(6)
C30	4005(3)	939(4)	10513(2)	38.6(7)
C27	8013(3)	2085(4)	7566(2)	36.1(6)
C10	8632(3)	2863(4)	5533(2)	39.2(7)
C16	6185(3)	8123(4)	7156(2)	42.2(7)
C15	4949(4)	8367(4)	6710(3)	46.4(8)
C4	7882(3)	8953(5)	2972(2)	42.5(7)
C14	4541(3)	7517(4)	5926(3)	41.6(7)
C5	7986(3)	7463(5)	2643(2)	43.4(8)
C34	1206(3)	1831(5)	9855(2)	47.0(8)
C33	1136(4)	-484(5)	8950(3)	49.5(8)

[0962]

표 3 - 등방성 변위 파라미터 ($\times 10^4$) SOL_686_i42-5Hz. 등방성 변위 인자 지수는 $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$ 의 형태를 취함

원자	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl36	57.6(5)	68.4(6)	49.6(4)	19.0(4)	-1.6(4)	-1.6(4)
F19	46.7(10)	46.1(11)	48.0(10)	7.6(9)	-10.0(8)	-6.8(9)
F20	31.1(9)	89.9(17)	46.4(10)	9.7(11)	-1.4(7)	-10.4(10)
F21	62.3(13)	47.5(12)	70.7(14)	-13.8(11)	-24.9(11)	-5.3(11)
O35	43.0(12)	35.0(11)	54.6(13)	7.3(10)	4.8(10)	3.5(10)
N29	33.7(12)	32.3(12)	43.3(13)	2.5(11)	2.4(10)	-1.1(10)
N32	33.3(12)	36.4(13)	39.4(12)	-0.1(11)	-0.2(10)	-1.4(11)
N7	25.9(11)	36.3(13)	34.6(11)	-1.4(10)	1.9(8)	0.6(9)
C28	31.2(13)	29.4(14)	43.5(14)	0.1(12)	-1.6(11)	-2.7(11)
C12	28.5(12)	31.1(14)	35.0(13)	0.7(11)	4.2(10)	-1.3(10)
C11	25.8(13)	38.8(16)	39.9(15)	-2.0(12)	-1.8(11)	0.4(11)
C9	29.5(14)	48.7(18)	41.1(15)	-9.2(14)	4.5(11)	1.8(13)
C17	34.6(14)	34.6(14)	33.4(13)	-1.3(12)	1.8(10)	-4.7(12)
C13	31.9(13)	38.9(16)	39.1(14)	0.3(13)	0.0(11)	-1.3(12)

[0963]

표 3 - 등방성 변위 파라미터 ($\times 10^4$) SOL_686_i42-5Hz. 등방성 변위 인자 지수는 $-2\pi^2[h^2a^2 \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$ 의 형태를 취함

원자	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C26	31.2(13)	30.9(13)	45.5(16)	-0.7(12)	-1.8(11)	1.3(11)
C2	30.7(13)	47.2(17)	36.0(14)	-3.7(13)	2.2(11)	-1.6(13)
C8	24.1(12)	45.1(17)	37.0(14)	-7.5(12)	3.5(10)	-3.1(12)
C1	24.4(12)	46.7(17)	38.2(15)	-2.2(13)	3.1(10)	-2.5(12)
C24	25.2(12)	36.6(16)	45.0(16)	-2.3(12)	0.3(11)	-1.3(11)
C18	36.8(15)	39.8(16)	36.0(14)	-0.6(13)	-2.0(11)	-7.1(13)
C22	31.7(13)	32.7(14)	40.0(15)	-3.5(12)	-0.1(11)	-0.6(12)
C3	34.0(15)	44.6(17)	44.6(16)	0.8(14)	-1.6(12)	-0.8(13)
C25	30.8(13)	27.1(13)	42.0(15)	-2.2(12)	-0.5(11)	-1.1(11)
C31	37.1(15)	37.8(15)	41.7(15)	7.4(13)	3.3(12)	2.1(12)
C6	30.4(14)	51.6(19)	39.8(15)	-6.2(14)	2.7(11)	-5.0(13)
C23	28.7(13)	37.2(15)	43.7(16)	1.4(13)	-3.1(11)	1.8(12)
C30	36.7(15)	41.7(16)	37.5(14)	3.1(13)	2.6(11)	0.0(13)
C27	26.8(13)	34.6(15)	46.4(16)	-2.8(13)	-0.2(11)	2.8(11)
C10	29.3(13)	40.0(16)	47.9(16)	-7.4(14)	0.8(11)	5.6(13)
C16	47.9(18)	35.6(16)	43.5(16)	-4.9(13)	5.1(13)	-3.5(14)
C15	42.7(18)	35.7(17)	62(2)	-5.8(15)	12.1(15)	6.5(13)
C4	28.8(14)	56(2)	41.9(16)	8.1(15)	-0.9(11)	-2.0(14)
C14	28.7(14)	39.9(17)	55.8(19)	4.1(14)	0.9(12)	2.1(12)
C5	30.8(14)	64(2)	35.2(14)	-0.8(14)	2.5(11)	-2.9(14)
C34	42.7(17)	52(2)	45.6(17)	0.8(15)	0.3(13)	8.4(15)
C33	47.8(18)	48.9(19)	51.0(18)	0.3(16)	-1.6(15)	-9.8(16)

[0964]

표 4 - 회전장애이성질체 A-2에 대한 결함 길이 (Å)

원자	원자	길이/Å
Cl36	C4	1.746(4)
F19	C18	1.336(4)
F20	C18	1.338(4)
F21	C18	1.331(4)
O35	C28	1.234(4)
N29	C28	1.340(4)

[0965]

표 4 - 회전장애이성질체 A-2에 대한 결합 길이 (Å)		
원자	원자	길이/Å
N29	C30	1.457(4)
N32	C33	1.456(4)
N32	C34	1.459(5)
N32	C31	1.461(4)
N7	C11	1.392(4)
N7	C8	1.396(4)
N7	C12	1.429(4)
C28	C25	1.501(4)
C12	C13	1.384(4)
C12	C17	1.397(4)
C11	C10	1.370(4)
C11	C22	1.466(4)
C9	C8	1.372(5)
C9	C10	1.403(5)
C17	C16	1.388(5)
C17	C18	1.510(4)
C13	C14	1.386(5)
C26	C27	1.377(5)
C26	C25	1.391(4)
C2	C3	1.388(5)
C2	C1	1.400(5)
C8	C1	1.468(5)
C1	C6	1.409(4)
C24	C23	1.389(5)
C24	C25	1.390(4)
C22	C23	1.396(4)
C22	C27	1.404(4)
C3	C4	1.385(5)
C31	C30	1.521(5)
C6	C5	1.387(5)
C16	C15	1.390(5)
C15	C14	1.383(5)
C4	C5	1.377(6)

[0966]

표 5 - 회전장애이성질체 A-2에 대한 결합각 (°)			
원자	원자	원자	각도/°
C28	N29	C30	122.6(3)
C33	N32	C34	109.6(3)
C33	N32	C31	110.1(3)
C34	N32	C31	112.1(2)
C11	N7	C8	109.1(3)
C11	N7	C12	126.6(2)
C8	N7	C12	124.2(3)
O35	C28	N29	123.2(3)
O35	C28	C25	120.5(3)
N29	C28	C25	116.2(3)
C13	C12	C17	120.0(3)
C13	C12	N7	118.8(3)
C17	C12	N7	121.2(3)
C10	C11	N7	107.1(3)
C10	C11	C22	128.6(3)
N7	C11	C22	124.3(3)
C8	C9	C10	108.4(3)
C16	C17	C12	119.5(3)
C16	C17	C18	118.7(3)
C12	C17	C18	121.8(3)
C12	C13	C14	120.4(3)
C27	C26	C25	120.5(3)
C3	C2	C1	121.7(3)
C9	C8	N7	106.9(3)
C9	C8	C1	128.1(3)
N7	C8	C1	125.0(3)
C2	C1	C6	117.3(3)
C2	C1	C8	125.0(3)
C6	C1	C8	117.6(3)
C23	C24	C25	120.8(3)
F21	C18	F19	106.0(2)

[0967]

표 5 - 회전장애이성질체 A-2에 대한 결합각 (°)

원자	원자	원자	각도/°
F21	C18	F20	107.3(3)
F19	C18	F20	105.9(3)
F21	C18	C17	111.8(3)
F19	C18	C17	113.1(2)
F20	C18	C17	112.3(2)
C23	C22	C27	117.9(3)
C23	C22	C11	123.1(3)
C27	C22	C11	119.0(3)
C4	C3	C2	118.8(3)
C24	C25	C26	118.9(3)
C24	C25	C28	121.4(3)
C26	C25	C28	119.6(3)
N32	C31	C30	113.9(3)
C5	C6	C1	121.6(3)
C24	C23	C22	120.6(3)
N29	C30	C31	112.1(2)
C26	C27	C22	121.3(3)
C11	C10	C9	108.5(3)
C17	C16	C15	120.0(3)
C14	C15	C16	120.4(3)
C5	C4	C3	121.8(3)
C5	C4	Cl36	119.1(3)
C3	C4	Cl36	119.1(3)
C15	C14	C13	119.6(3)
C4	C5	C6	118.9(3)

[0968]

표 6: 회전장애이성질체 A-2에 대한 비틀림각(°)

원자	원자	원자	원자	각도/°
C30	N29	C28	O35	-8.5(4)
C30	N29	C28	C25	170.8(2)
C11	N7	C12	C13	-110.3(3)
C8	N7	C12	C13	74.5(4)

[0969]

표 6: 회전장애이성질체 A-2에 대한 비틀림각(°)

원자	원자	원자	원자	각도/°
C11	N7	C12	C17	71.3(4)
C8	N7	C12	C17	-103.9(3)
C8	N7	C11	C10	0.3(3)
C12	N7	C11	C10	-175.5(3)
C8	N7	C11	C22	-177.3(3)
C12	N7	C11	C22	6.8(4)
C13	C12	C17	C16	2.1(4)
N7	C12	C17	C16	-179.5(3)
C13	C12	C17	C18	-174.1(3)
N7	C12	C17	C18	4.3(4)
C17	C12	C13	C14	-0.8(5)
N7	C12	C13	C14	-179.2(3)
C10	C9	C8	N7	-0.8(3)
C10	C9	C8	C1	179.0(3)
C11	N7	C8	C9	0.3(3)
C12	N7	C8	C9	176.2(3)
C11	N7	C8	C1	-179.4(3)
C12	N7	C8	C1	-3.5(4)
C3	C2	C1	C6	0.1(4)
C3	C2	C1	C8	177.6(3)
C9	C8	C1	C2	-141.6(3)
N7	C8	C1	C2	38.1(4)
C9	C8	C1	C6	35.8(4)
N7	C8	C1	C6	-144.5(3)
C16	C17	C18	F21	-11.9(4)
C12	C17	C18	F21	164.2(3)
C16	C17	C18	F19	107.6(3)
C12	C17	C18	F19	-76.2(4)
C16	C17	C18	F20	-132.6(3)
C12	C17	C18	F20	43.6(4)
C10	C11	C22	C23	-139.7(3)
N7	C11	C22	C23	37.4(5)

[0970]

표 6: 회전장애이성질체 A-2에 대한 비틀림각(°)

원자	원자	원자	원자	각도/°
C10	C11	C22	C27	38.3(5)
N7	C11	C22	C27	-144.6(3)
C1	C2	C3	C4	0.2(5)
C23	C24	C25	C26	0.2(5)
C23	C24	C25	C28	-175.1(3)
C27	C26	C25	C24	1.3(5)
C27	C26	C25	C28	176.7(3)
O35	C28	C25	C24	144.1(3)
N29	C28	C25	C24	-35.3(4)
O35	C28	C25	C26	-31.2(4)
N29	C28	C25	C26	149.5(3)
C33	N32	C31	C30	169.7(3)
C34	N32	C31	C30	-68.1(4)
C2	C1	C6	C5	0.0(4)
C8	C1	C6	C5	-177.6(3)
C25	C24	C23	C22	-1.3(5)
C27	C22	C23	C24	0.9(5)
C11	C22	C23	C24	179.0(3)
C28	N29	C30	C31	-80.9(4)
N32	C31	C30	N29	-55.5(4)
C25	C26	C27	C22	-1.7(5)
C23	C22	C27	C26	0.6(5)
C11	C22	C27	C26	-177.6(3)
N7	C11	C10	C9	-0.8(3)
C22	C11	C10	C9	176.8(3)
C8	C9	C10	C11	0.9(3)
C12	C17	C16	C15	-1.7(5)
C18	C17	C16	C15	174.6(3)
C17	C16	C15	C14	-0.1(5)
C2	C3	C4	C5	-0.7(5)
C2	C3	C4	Cl36	177.7(2)
C16	C15	C14	C13	1.5(5)

[0971]

표 6: 회전장애이성질체 A-2에 대한 비틀림각(°)

원자	원자	원자	원자	각도/°
C12	C13	C14	C15	-1.0(5)
C3	C4	C5	C6	0.8(5)
Cl36	C4	C5	C6	-177.5(2)
C1	C6	C5	C4	-0.5(4)

[0972]

표 7: 회전장애이성질체 A-2에 대한 수소 분수 원자 좌표계 ($\times 10^4$) 및 등가 등방성 변위 파라미터 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} 는 직교화된 U_{ij} 의 트레이스의 1/3으로서 정의됨

원자	x	y	z	U_{eq}
H29	4556.28	2597.1	9613.5	44
H9	9373.45	3631.45	4279.86	48
H13	5075.26	5792.63	5065.04	44
H26	8091.21	838.52	8764.29	43
H2	7844.85	8248.03	5190.71	46
H24	4521.78	2695.77	8048.38	43
H3	7771.85	10303.2	4130.77	49
H31A	3309.1	-1006.73	9802.84	47
H31B	2411.76	-508.61	10623.33	47
H6	8091.06	5215.49	3052.71	49
H23	5315.8	3715.16	6693.61	44
H30A	3620.15	1767.17	10885.52	46
H30B	4611.45	327.4	10937.24	46
H27	8912.55	1941.11	7453.43	43
H10	9042.29	1887.07	5647.28	47
H16	6460.32	8712.19	7693.92	51
H15	4381.36	9123.95	6944.76	56
H14	3703.76	7704.45	5613.91	50
H5	8029.04	7271.37	1993.52	52
H34A	665.96	1339.38	10310.64	71
H34B	634.49	2342.88	9371.1	71
H34C	1786.66	2599.59	10171.65	71
H33A	1667.2	-1246.13	8637.31	74
H33B	539.51	36.17	8485.32	74
H33C	622.37	-1010.97	9408.31	74

[0973]

[0974]

하기 제시된 데이터에 기초하여 회전장애 이성질체 A-2는 도 2 및 3에 도시된 바와 같이 R 배치를 갖는 것으로 여겨지므로, (R)-4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)-에틸]벤즈아미드로 명명할 수 있다.

[0975]

실시예 4

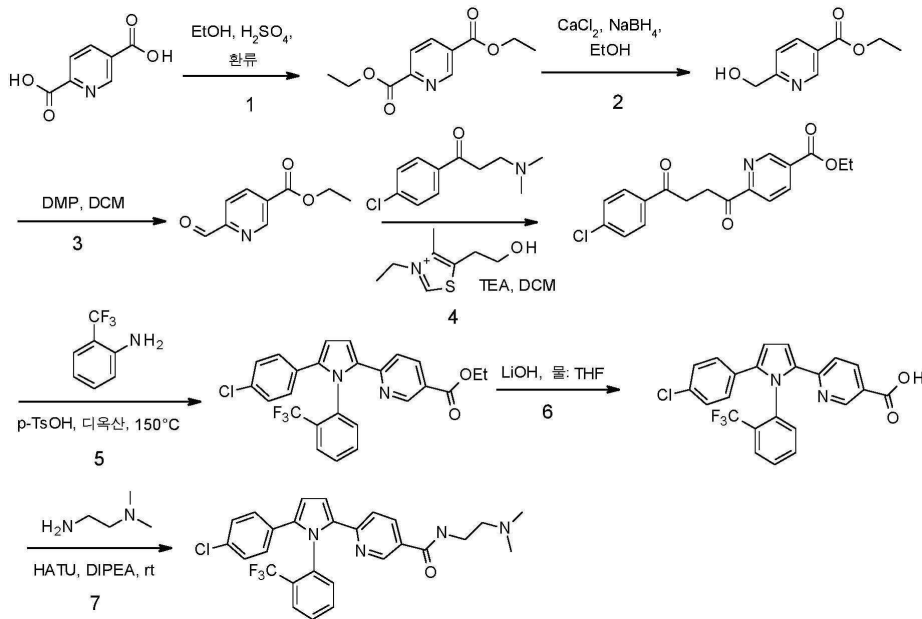
[0976]

회전장애 이성질체 A-3 및 A-4의 제조

[0977]

회전장애 이성질체 A-3 및 A-4는 하기 제시한 바와 같이 합성 경로 B를 수행하여 생성하였다.

[0978] 합성 경로 B



[0979]

[0980] 단계 1: 디에틸 피리딘-2,5-디카르복실레이트

[0981] 무수 EtOH(120 ml) 중의 2,5-피리딘디카르복실산(20 g, 120 mmol)의 현탁액에 진한 H₂SO₄(25.6 ml, 0.048 mmol)을 30 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 48 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 pH 8(포화 수성 NaHCO₃)로 염기화하였다. 생성된 수성층을 EtOAc(4×200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 4개의 기타 20 g 배치를 동시에 반응시키고, 각각의 반응으로부터의 생성된 미정제 물질을 합하고, 5% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬) 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(65 g, 291 mmol, 49%)을 얻었다.

[0982] 단계 2: 에틸 6-(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트

[0983] 무수 EtOH(40 ml) 및 THF(3.5 ml)의 혼합물 중의 디에틸 피리딘-2,5-디카르복실레이트(10 g, 45 mmol)의 냉각된(얼음 배쓰) 용액에 질소 하에서 NaBH₄(4.26 g, 112 mmol) 및 무수 CaCl₂(7.86 g, 71 mmol)를 일부분씩 나누어 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(150 ml)에 붓고, EtOAc(4×150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 6개의 나머지 10 g 배치 및 1개의 5 g 배치를 동시에 반응시키고, 각각의 반응으로부터의 생성된 미정제 물질을 합하고, 20% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(55 g, 320 mmol, 100%)을 얻었다.

[0984] 단계 3: 에틸 6-포르밀피리딘-3-카르복실레이트

[0985] DCM(360 ml) 중의 에틸 6-(히드록시메틸)피리딘-3-카르복실레이트(30 g, 166 mmol)의 냉각된(얼음 배쓰) 용액에 질소 하에서 DMP(84.32 g, 199 mmol)를 일부분씩 나누어 20 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(1.5 l)에 붓고, 생성된 혼합물을 ~pH 8로 염기화하고(포화 수성 NaHCO₃), EtOAc(4×1,000 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 잔류물을 12% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(19 g, 106 mmol, 33%)을 얻었다.

[0986] 단계 4: 에틸 6-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부타노일]피리딘-3-카르복실레이트

[0987] 1,2-디메톡시에탄(10 ml) 중의 중간체 A(1.17 g, 5.6 mmol) 및 TEA(1.56 ml, 11.2 mmol)의 교반된 용액에 에틸 6-포르밀피리딘-3-카르복실레이트(1 g, 5.6 mmol) 및 3-에틸-5-(2-히드록시에틸)-4-메틸티아졸-3-이움 브로마이드(0.28 g, 11.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80-90°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 반응을 빙냉수(400 ml)로 희석하고, EtOAc(3×200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다.

생성된 잔류물을 8% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(5.5 g, 15.9 mmol, 17%)을 얻었다.

- [0988] 단계 5: 에틸 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복실레이트
- [0989] 1,4-디옥산(25 ml) 중의 에틸 6-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부타노일]피리딘-3-카르복실레이트(2.5 g, 7.2 mmol)의 용액에 2-아미노벤조트리플루오라이드(3.5 g, 21.7 mmol) 및 PTSA(0.14 g, 0.72 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 150°C에서 48 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 6% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(2.5 g, 5.3 mmol, 64%)을 얻었다.
- [0990] 단계 6: 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복실산
- [0991] THF(10 ml) 및 물(10 ml)의 혼합물 중의 에틸 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복실레이트(2.2 g, 4.7 mmol)의 용액에 실온에서 LiOH(0.59 g, 14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물(150 ml)로 희석하고, EtOAc(4×150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 물질을 n-펜탄(15 ml) 및 Et₂O(15 ml)로 마쇄시켜 표제 화합물(2 g, 4.5 mmol, 97%)을 얻었다.
- [0992] 단계 7: 4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드
- [0993] DMF(20 ml) 중의 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복실산(2.8 g, 6.33 mol)의 용액에 HATU(7.22 g, 19 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 비대칭(unsym)-N,N-디메틸 에틸렌디아민(1.11 g, 12.7 mol) 및 DIPEA(3.31 ml, 19 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(200 ml)로 희석하고, EtOAc(4×100 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 생성된 잔류물을 30% EtOAc/헥산으로 용출시키는 실리카 겔(60-120 메쉬)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 4.7 mmol, 74%)을 얻었다.
- [0994] 단계 8: 회전장애 이성질체 A-3 및 A-4의 분리
- [0995] 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]피리딘-3-카르복사미드의 회전장애 이성질체는 키랄 HPLC에 의하여 정제용 키랄 HPLC 방법 2를 사용하여 분해할 수 있다.
- [0996] 2개의 피크가 단리되었다:
- [0997] 피크 1: 회전장애 이성질체 A-3, 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]피리딘-3-카르복사미드-회전장애 이성질체 1(70 mg, 0.14 mmol, 355%), 갈색 고체.
- [0998] 피크 2: 회전장애 이성질체 A-4, 6-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]피리딘-3-카르복사미드-회전장애 이성질체 2(75 mg, 0.15 mmol, 38%), 갈색 고체.
- [0999] 피크 둘다를 추가로 정제하여 지방족 불순물을 제거하였다.
- [1000] 피크 1: (A-3): (57 mg, 0.11 mmol)을 HPLC 등급의 물(25 ml)로 희석한 후, 10 분 동안 음파처리 및 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 동결건조시켜 회전장애 이성질체 A-3(56 mg, 0.11 mmol, 98%, >99% ee)을 얻었다.
- [1001] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.45-8.43 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.32 (m, 2H, 잔류 물 피크에 의하여 모호함), 2.30 (m, 2H, 잔류 용매 피크에 의하여 모호함), 2.19 (s, 6H). LCMS (방법 1) - RT 2.41, MH+ 513.4
- [1002] 피크 2: (A-4): (60 mg, 0.117 mmol)을 HPLC 등급의 물(25 ml)로 희석한 후 10 분 동안 음파처리 및 EtOAc(3×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 동결건조시켜 실시예 A-4(60 mg, 0.12 mmol, 99%, 95% ee)를 얻었다.

[1003] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.47-8.43 (m, 2H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.32 (m, 2H, 잔류 물 피크에 의하여 모호함), 2.30 (m, 2H, 잔류 용매 피크에 의하여 모호함), 2.20 (s, 6H). LCMS (방법 1) - RT 2.41, MH+ 513.4

[1004] 키랄 분석

[1005] 키랄 HPLC에 의하여 상기 기재된 방법을 사용하여 얻은 그의 선광도 및 그의 체류 시간을 측정하여 회전장애 이성질체 A-3 및 A-4의 키랄 성질의 분석을 실시하여 하기 표에 제시된 결과를 얻었다.

실시에	키랄 HPLC RT (min)	키랄 HPLC 방법	비선광도
A-3	10.400	2	+9.92°
A-4	12.090	2	-4.89°

[1006]

[1007] 실시예 5

[1008] 회전장애 이성질체 A-5 및 A-6: N-[2-(디메틸아미노)에틸]-6-[5-(4-플루오로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]피리딘-3-카르복스아미드의 제조

[1009] 회전장애 이성질체 A-5 및 A-6은 하기를 제외하고 회전장애 이성질체 A-3 및 A-4의 경우 실시예 4에서 상기 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 라세미 혼합물로서 생성하였다: (a) 중간체 B(3.23 g, 16.58 mmol)는 단계 4에 사용하였으며, 3-벤질-5-(2-히드록시에틸)-4-메틸티아졸-3-이움 브로마이드(0.678 g, 2.51 mmol) 및 정제는 용출제로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 실시하였으며, (b) 단계 5 정제는 용출제로서 1.3% EtOAc/헥산을 사용하였으며, (c) 단계 6에서의 THF 대신에 MeOH를 사용하였으며, 정제는 Et₂O를 사용한 마쇄이었으며, (d) 단계 7에서 단리된 잔류물을 DCM으로 용출시키는 염기성 알루미늄나 겔을 사용한 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(0.16 g, 0.32 mmol, 55%)을 얻었으며, (e) 정제용 HPLC 방법 1에 의한 정제는 표제 화합물(61 mg, 0.12 mmol, 38%)(회전장애 이성질체의 라세미 혼합물)을 그의 히드로클로라이드 염으로서 담황색 고체로서 얻었다.

[1010] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.09 (bs, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 6H). LCMS (방법 2) - RT 5.06, MH+ 497.2.

[1011] 키랄 HPLC 방법 3을 사용한 키랄 HPLC 분석은 회전장애 이성질체, RT 피크 1, 9.95 min, 49.8% 면적(회전장애 이성질체 A-5) 및 피크 2, 11.52 min, 50.2% 면적(회전장애 이성질체 A-6)의 혼합을 나타냈다.

[1012] 실시예 6

[1013] 6-[5-(4-시아노페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]피리딘-3-카르복스아미드의 회전장애 이성질체 A-7 및 A-8의 제조

[1014] 회전장애 이성질체 A-7 및 A-8은 하기를 제외하고, 회전장애 이성질체 A-3 및 A-4에 대하여 실시예 4에서 상기 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 라세미 혼합물로서 생성하였다: (a) 중간체 C(0.28 g, 1.39 mmol)를 단계 4에서 사용하였으며, 3-벤질-5-(2-히드록시에틸)-4-메틸티아졸-3-이움 브로마이드(0.04 g, 0.14 mmol) 및 정제는 용출제로서 10% EtOAc/헥산을 사용하여 실시하였으며, (b) 단계 5 정제는 용출제로서 7% EtOAc/헥산을 사용하였으며, (c) 단계 7에서 단리된 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용출시키는 염기성 알루미늄나 겔을 사용하는 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물(0.13 g, 0.25 mmol, 75%)을 얻고, (d) 정제용 HPLC 방법 2에 의한 정제는 표제 화합물(54 mg, 0.11 mmol, 36%)을 그의 히드로클로라이드 염으로서 담황색 고체로서 얻었다.

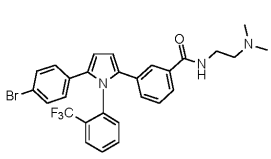
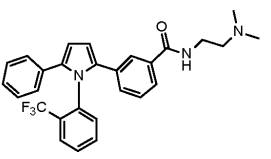
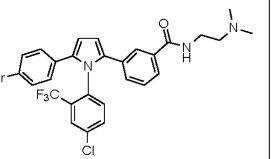
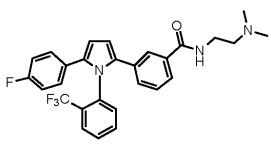
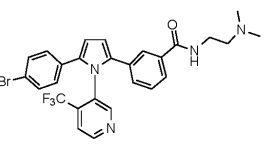
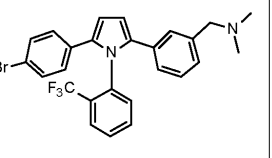
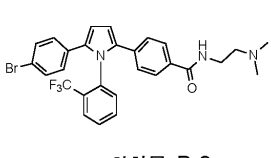
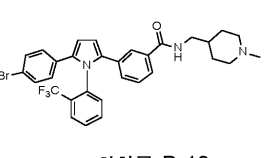
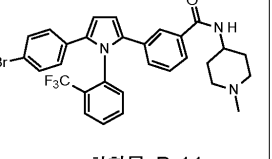
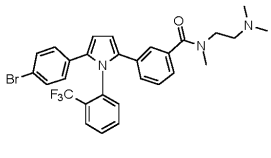
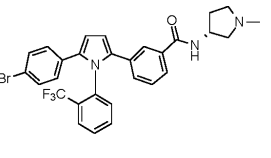
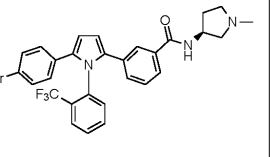
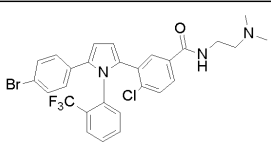
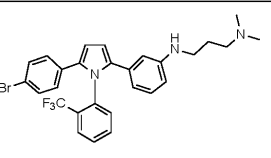
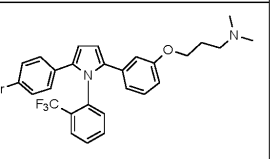
[1015] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.83 (brs, 1H), 8.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.64 (m, 6H), 7.32-7.07 (m, 4H), 6.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 6H). LCMS (방법 1) - RT 2.05, MH+ 504.1.

[1016] 키랄 HPLC 방법 4를 사용한 키랄 HPLC 분석은 회전장애 이성질체, RT 피크 1, 8.82 min, 50.2% 면적(실시에 A-7) 및 피크 2, 10.10 min, 49.8% 면적(실시에 A-8)의 혼합을 나타냈다.

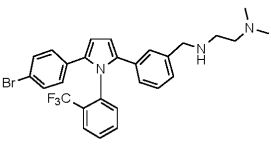
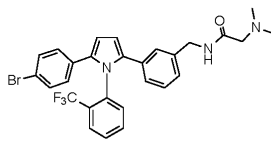
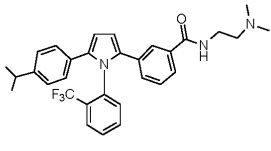
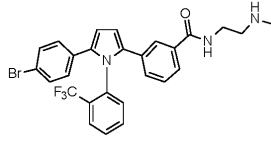
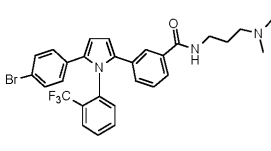
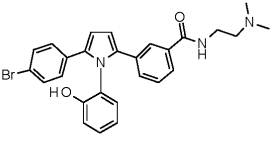
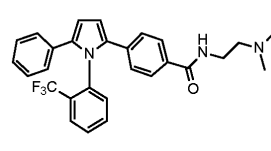
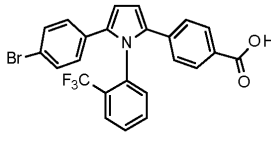
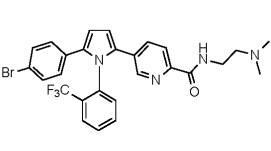
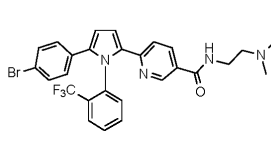
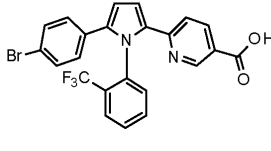
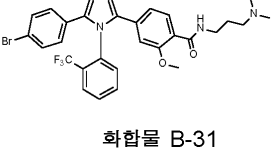
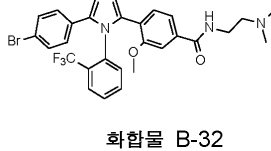
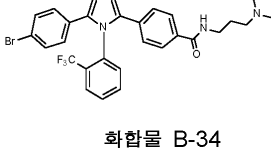
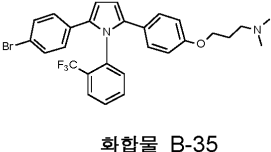
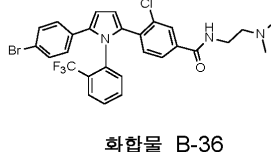
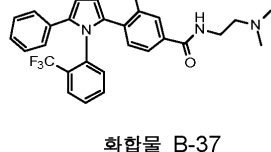
[1017] 실시에 7

[1018] 화합물 B-2 내지 B-107의 제조

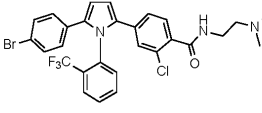
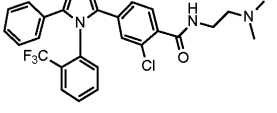
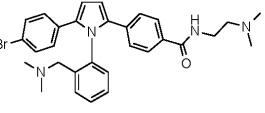
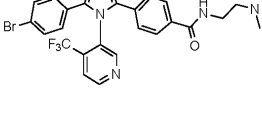
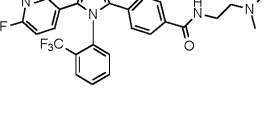
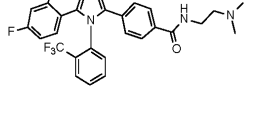
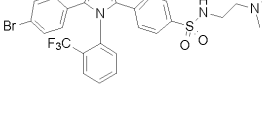
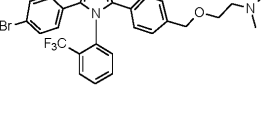
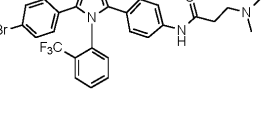
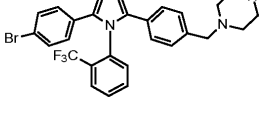
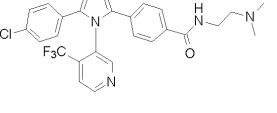
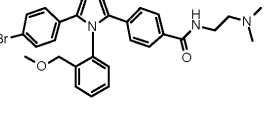
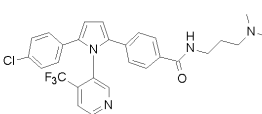
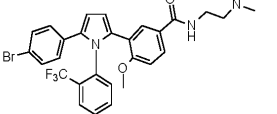
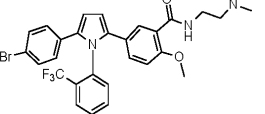
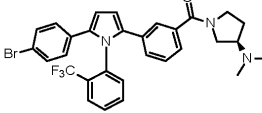
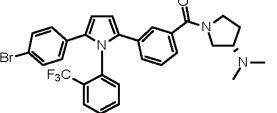
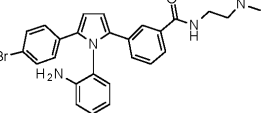
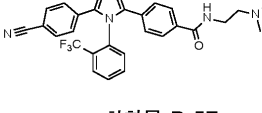
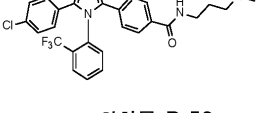
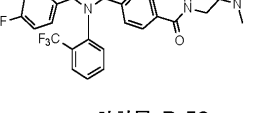
[1019] 본 발명의 회전장애 이성질체 화합물의 추가의 예는 하기 표에 제시된 화합물의 라세미 혼합물을 생성한 후, 상기 기재된 키랄 HPLC 방법 또는 이와 유사한 방법을 사용하여 개별적인 회전장애 이성질체를 분리하여 생성될 수 있다. 하기 표에서, 제시된 화합물 번호는 접두어 B-를 추가한 것을 제외하고 본 출원인의 이전의 국제 특허 출원 WO2018/197714에서의 실시예 번호에 해당한다. 그래서, 화합물 B-2는 WO2018/197714에서의 실시예 2에 해당하며, 화합물 B-3은 WO2018/197714에서의 실시예 3에 해당하며, 기타 등등도 그러하다. 라세미 화합물에 대한 NMR, LCMS 및 기타 특징 데이터 및 그의 생물학적 활성 데이터는 WO2018/197714에 제시된 바와 같다.

 화합물 B-2	 화합물 B-3	 화합물 B-4
 화합물 B-5	 화합물 B-6	 화합물 B-7
 화합물 B-9	 화합물 B-10	 화합물 B-11
 화합물 B-12	 화합물 B-13	 화합물 B-14
 화합물 B-15	 화합물 B-16	 화합물 B-17

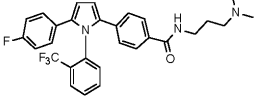
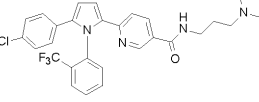
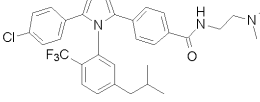
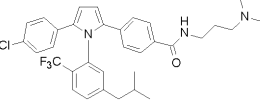
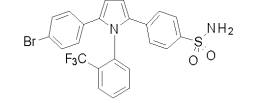
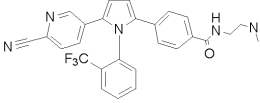
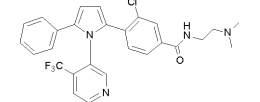
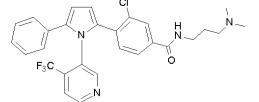
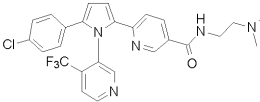
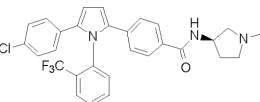
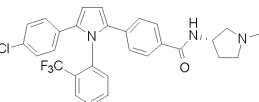
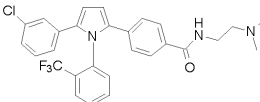
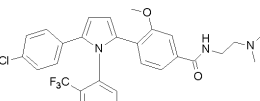
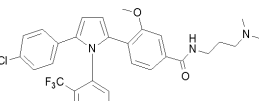
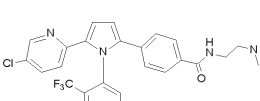
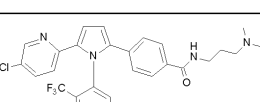
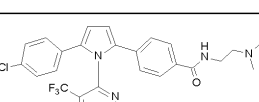
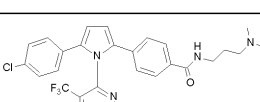
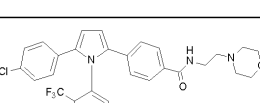
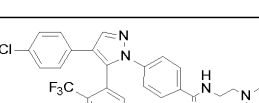
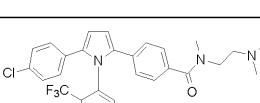
[1020]

화합물 B-15	화합물 B-16	화합물 B-17
 <p>화합물 B-18</p>	 <p>화합물 B-21</p>	
 <p>화합물 B-22</p>	 <p>화합물 B-23</p>	 <p>화합물 B-24</p>
 <p>화합물 B-25</p>	 <p>화합물 B-26</p>	 <p>화합물 B-27</p>
 <p>화합물 B-28</p>	 <p>화합물 B-29</p>	 <p>화합물 B-30</p>
 <p>화합물 B-31</p>	 <p>화합물 B-32</p>	 <p>화합물 B-34</p>
 <p>화합물 B-35</p>	 <p>화합물 B-36</p>	 <p>화합물 B-37</p>

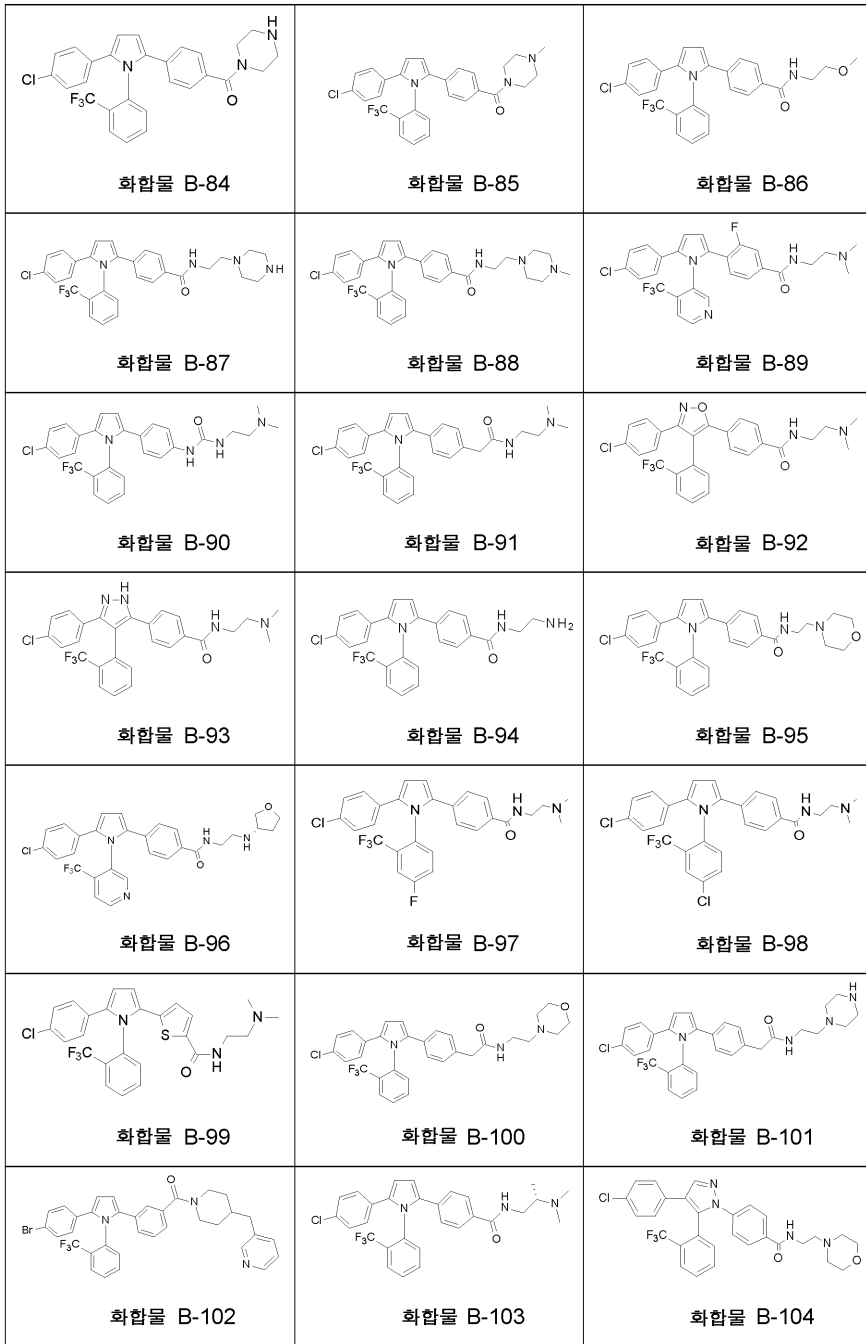
[1021]

 <p>화합물 B-38</p>	 <p>화합물 B-39</p>	 <p>화합물 B-40</p>
 <p>화합물 B-41</p>	 <p>화합물 B-42</p>	 <p>화합물 B-43</p>
 <p>화합물 B-44</p>	 <p>화합물 B-45</p>	 <p>화합물 B-46</p>
 <p>화합물 B-48</p>	 <p>화합물 B-49</p>	 <p>화합물 B-50</p>
 <p>화합물 B-51</p>	 <p>화합물 B-52</p>	 <p>화합물 B-53</p>
 <p>화합물 B-54</p>	 <p>화합물 B-55</p>	 <p>화합물 B-56</p>
 <p>화합물 B-57</p>	 <p>화합물 B-58</p>	 <p>화합물 B-59</p>

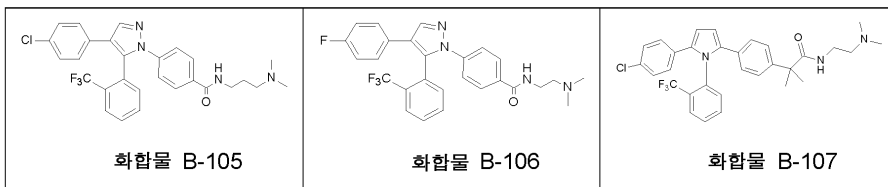
[1022]

 <p>화합물 B-60</p>	 <p>화합물 B-62</p>	 <p>화합물 B-63</p>
 <p>화합물 B-64</p>	 <p>화합물 B-65</p>	 <p>화합물 B-66</p>
 <p>화합물 B-67</p>	 <p>화합물 B-68</p>	 <p>화합물 B-69</p>
 <p>화합물 B-70</p>	 <p>화합물 B-71</p>	 <p>화합물 B-72</p>
 <p>화합물 B-73</p>	 <p>화합물 B-74</p>	 <p>화합물 B-75</p>
 <p>화합물 B-76</p>	 <p>화합물 B-79</p>	 <p>화합물 B-80</p>
 <p>화합물 B-81</p>	 <p>화합물 B-82</p>	 <p>화합물 B-83</p>

[1023]



[1024]



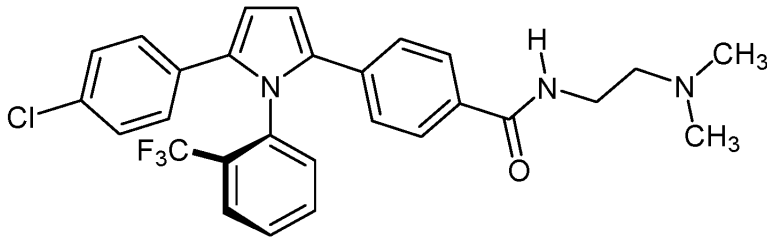
[1025]

[1026]

실시예 8

[1027]

(R)-4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드(회전 장애 이성질체 A-2)의 대안의 제조 방법



(1)

[1028]

[1029] 표제 화합물은 상기 반응식 1에 제시된 합성 경로의 단계 1, 2, 3, 4a 및 5a를 수행하여 생성하였다. 상기 경로에서, 키랄 분해는 디메틸아미노에틸 아마이드(9)보다는 카르복실산 중간체(8) 상에서 실시한다.

[1030] 단계 1: 4-[4-(4-클로로페닐)-4-옥소-부타노일]벤조니트릴(6)

[1031] 플라스크에 테트라히드로푸란(4 ml/g)을 넣고, 염화아연(1.222 g/g, 1.3 eq.)을 일부분씩 나누어 첨가하여 백색 유동성 현탁액을 얻고, 이를 15 분 동안 교반하였다. tert-부탄올(0.66 ml/g, 1 eq)을 첨가한 후, 온도를 40°C 미만으로 유지하면서 트리에틸아민(0.96 ml/g, 1 eq)을 일부분씩 나누어 첨가하였다. 반응을 2 시간 동안 교반하였다. 4-시아노아세트페논(1 g/g, 1 eq) 및 4-클로로펜아실 브로마이드(1.61 g/g, 1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20°C(±5)에서 48 시간 동안 또는 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 수성 HCl 및, 수성 HCl 및 메탄올 중의 슬러리로 침전시켜 생성물을 분리시켰다. 생성된 고체를 진공 하에서(45°C) 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻었다.

[1032] 단계 2: 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조니트릴(7)

[1033] 4-(4-(4-클로로페닐)-4-옥소부타노일)벤조니트릴(1 g/g, 1 eq)을 플라스크에 넣고, 디옥산(10 ml/g)을 첨가하여 황색 현탁액을 얻었다. 2-트리플루오로메틸 아닐린(1.269 ml/g, 3 eq)을 한번에 첨가한 후, p-톨루엔술폰산(0.06399 g/g, 0.1 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 101°C에서 40-72 시간 동안 가열하였다(p-톨루엔술폰산(0.1 eq)의 추가적인 부분을 필요할 경우 8 시간마다 첨가하여 반응이 완료되도록 하였다). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 유상 잔류물을 메탄올(10 ml/g) 중에 슬러리로 만들어 정제하였다. 고체를 여과에 의하여 분리시키고, 진공 하에서(45°C) 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

[1034] 단계 3: 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(8)

[1035] 메탄올(10.9 ml/g) 중의 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조니트릴(1 g/g, 1 eq)에 물(5 ml/g) 중의 수산화나트륨(0.948 g/g, 10 eq)을 15 분에 걸쳐 적가하고, 생성된 혼합물을 70-76°C에서 18 시간 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 산성화하고, 생성물을 여과에 의하여 분리시키고, 물(5 ml/g) 및 아세트니트릴(3 ml/g)로 세정하였다. 생성물을 아세톤/물(20 vol, 75:25) 중에 50-55°C에서 슬러리로 만들고, 진공 하에서(60°C) 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

[1036] 단계 4a: (8)의 키랄 분해에 의한 (R) 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(3)

[1037] 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(1 g/g, 1 eq)을 플라스크에 첨가한 후, 테트라히드로푸란(2 ml/g) 및 아세트니트릴(0.75 ml/g)을 첨가하였다. (S)-1-(4-메톡시페닐)-에틸아민(0.335 ml/g, 1 eq)을 5 분에 걸쳐 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 40-50°C에서 15 분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 아세트니트릴(7.25 ml/g)을 첨가하고, 반응을 파중하였다(0.0001 g/g, 99% ee, 원하는 회전장애 이성질체의 (S)-1-(4-메톡시페닐)-에틸아민 염). 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과에 의하여 분리시키고, 아세트니트릴로 세정하였다. 아세트니트릴 중의 고온(75-80°C) 슬러리는 키랄 염을 백색 고체(40% 수율, 98.16% ee)로서 얻었다. 염 파괴(salt break)는 THF/물(2/2 vol) 중에서 1 M HCl(2.2 eq)을 사용하여 달성하여 산을 얻고, 이를 물 중의 슬러리에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물(90.52 g, 염 파괴 수율 97%, 총 수율 39%, 98.06% ee)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.83 (brs, 1H), 7.77-7.67 (m, 6H), 7.23-7.10 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.59-6.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H). 키랄 HPLC 방법 6을 사용한 키랄 HPLC는 단일 회전장애 이성질체, RT 6.083 min, 99.02% 면적(소수의 회전장애 이성질체 RT 7.07 min, 0.98% 면적)을 나타냈다.

- [1038] 키랄 분해는 또한 (S)-(-)-1-페닐에틸아민을 사용하여 달성할 수 있다.
- [1039] 단계 5a: (R)-4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드(1)
- [1040] 4-(5-(4-클로로페닐)-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤-2-일)벤조산(단일 회전장애 이성질체)(1 g/g, 1 eq)을 THF(5 ml/g) 중에 용해시키고, N,N-디메틸에틸렌디아민(0.75 ml/g, 3 eq)에 이어서 DIPEA(1.58 ml/g, 4 eq)를 적가하였다. THF 중의 50% T3P(2.72 ml/g, 2 eq)를 적가하고, 반응 혼합물 20°C에서 15 분 동안 교반하였다. THF 중의 50% T3P의 추가적인 부분을 반응이 완료될 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 10% 염수(2 ml/g) 및 수산화나트륨 용액(2 ml/g)으로 pH 8-10이 될 때까지 희석하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(2×5 ml/g)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시켜 표제 화합물(80 g, 156 mmol, 71%)을 백색 마찰발광 고체로서 얻었다. 키랄 HPLC 방법 7을 사용한 키랄 HPLC는 단일 회전장애 이성질체, RT 12.62 min, 99.32% 면적(소수의 회전장애 이성질체, RT 10.58 min, 0.67% 면적)을 나타냈다.
- [1041] 실시예 9
- [1042] (R)-4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드 타르트레이트 염의 제조 및 특성화
- [1043] 방법 1: 타르트레이트 염의 소규모 제조
- [1044] 회전장애 이성질체 A-2 유리 염기(904.2 mg)를 아세톤(9.042 ml, 10 vol) 중에 현탁시키고, 25°C에서 40 분 동안 교반하였다. 용액에 눈에 보이는 미립자가 없을 때, 12개의 동일한 분액(603 μl)으로 분할하여 샘플당 60.3 mg의 대략적인 활성 함유량을 얻었다.
- [1045] 에탄올 중의 타르타르산의 0.5 M 용액 247 μl(1.05 eq)의 분액을 유리 염기 용액의 분액에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반한 후, 백색 현탁액이 형성되었으며, 생성된 고체를 여과(PTFE 10 마이크론 프리트 처리된 카트리지)에 의하여 단리시키고, 생성된 고체를 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 약 72 시간 동안 건조시켰다. 생성된 염을 타르트레이트 패틴 A(용매화물)로서 표시하였다.
- [1046] 방법 2: 회전장애 이성질체 A-2의 이소프로필 아세테이트 용액을 사용한 타르트레이트 염의 제조
- [1047] 회전장애 이성질체 A-2(749.8 mg)를 이소프로필 아세테이트(15 ml, 20 vol) 중에 현탁시키고, 현탁액을 40°C로 진탕시키면서 가열하였다. 용액에 눈에 보이는 미립자가 없을 때 이를 12 개의 동일한 분액(1 ml)으로 분할하여 샘플당 50 mg의 대략적인 활성 함유량을 얻었다. 에탄올 중의 회전장애 이성질체 A-2의 1 M 용액 195.3 μl의 분액을 유리 염기 용액의 분액에 40°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 시간당 대략 10°C의 냉각 속도로 25°C로 냉각시켰다. 형성된 백색 현탁액 및 생성된 고체를 여과(PTFE 10 마이크론 프리트 처리된 카트리지)에 의하여 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 약 18 시간 동안 건조시켰다. 생성된 염을 타르트레이트 패틴 B로서 표시하였다.
- [1048] 방법 3: 회전장애 이성질체 A-2의 이소프로필 알콜 용액을 사용한 타르트레이트 염의 제조
- [1049] 회전장애 이성질체 A-2(750.1 mg)를 이소프로필 알콜(15 ml, 20 vol) 중에 초기에 현탁시킨 것을 제외하고 방법 2를 수행하여 타르트레이트 패틴 A 염을 생성하였다.
- [1050] 방법 4: 회전장애 이성질체 A-2의 2-메틸-테트라히드로푸란 용액을 사용한 타르트레이트 염의 제조
- [1051] 회전장애 이성질체 A-2(913.9 mg)를 2-메틸-테트라히드로푸란(15 ml, 20 vol), (9.139 ml, 10 vol) 중에 초기에 현탁시키고, 25°C에서 약 40 분 동안 교반한 후, 에탄올 중의 1 M 타르타르산의 250 μl(1.05 eq) 분액을 A-2 유리 염기 용액의 분액에 첨가하여 타르트레이트 패틴 A 염을 얻은 것을 제외하고, 방법 1을 반복하였다.
- [1052] 방법 5: 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패틴 B 염의 500 mg 규모의 제조
- [1053] 회전장애 이성질체 A-2 유리 염기(521.5 mg)를 유리 바이알로 계량하고, 이소프로필 아세테이트(20 vol, 10.430 ml)를 넣었다. 혼합물을 40°C로 가열하고, 15 분 동안 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 그 후, 용액을 3 ml의 테트라히드로푸란 중에 용해된 타르타르산(1.05 eq, 162.5 mg)을 넣었다. 생성된 혼합물을 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패틴 B와 함께 파종하여 염이 40°C에서 즉시 침전되게 하여 유동성 현탁액을 형성하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 20 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의하여 단리시키고, 40°C에서 진공 하에 건조시켜 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패틴 B 염을 84% 수율로 얻었다.
- [1054] 방법 6: 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패틴 B 염(무수 형태)의 규모 확장된 생성

- [1055] 회전장에 이성질체 A-2 유리 염기(10.0497 g)를 부치(Buchi) 플라스크에 계량하고, 이소프로필 아세테이트(20 vol, 200 ml)를 넣었다. 혼합물을 40℃로 가열하여 침전물이 없는 맑은 용액을 얻고, 30 분 동안 교반하였다. 용액에 테트라히드로푸란(50 ml) 중에 용해된 타르타르산(3.1954 g, 1.08 eq.)을 넣고, 산을 하기와 같이 여러 부분으로 나누어 첨가하였다: 40℃에서 15 ml; 회전장에 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염으로 파중하고, 30 분 동안 교반하며; 10 ml 및 1 시간 동안 교반하며; 10 ml 및 30 분 동안 교반하고; 15 ml 및 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 백색 현탁액을 10℃/h의 냉각 속도로 실온으로 냉각시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 하에서의 여과에 의하여 단리시키고, 이소프로필 아세테이트(2×2 vol)로 세정하고, 진공 하에 40℃에서 20 시간 동안 건조시켜 A-2 타르트레이트 패턴 B 염(무수)을 97% 수율로 얻었다; HPLC 순도 99.74%(HPLC 방법 1), 키랄 순도 99.27%(키랄 HPLC 방법 7).
- [1056] 방법 7: 부탄올/물 96:4로부터의 냉각 결정화에 의하여 회전장에 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염(무수 형태)의 대안의 규모 확장된 제조
- [1057] 회전장에 이성질체 A-2 유리 염기(36.79 g)를 플라스크에 계량하고, 부탄올(282.57 ml, 7.68 vol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고(담황색, 뿌연 용액), 30 분 동안 교반한 후, 미야(Miya)* 용기에 정화시키고, 80℃에서 예열시켰다. 그 후, 용액에 L-(+)-타르타르산(1.023 eq, 11.0806 g)에 물 중의 용액(11.77 ml, 0.32 vol)의 초기 API 공급물)으로서 넣었다. 80℃에서 산 용액으로 정화시키면서 적가하였다. 그 후, 혼합물을 68℃로 30 분에 걸쳐 냉각시키고, 0.1%의 분쇄된 회전장에 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염 씨드 결정(32.6 mg)으로 파중하고, 1 시간 동안 유지하였다. 그 후, 혼합물을 5℃/h의 냉각 속도로 5℃로 냉각시키고, 5℃에서 6 시간 동안 교반한 후, 고체를 단리시켰다. 고체를 진공 하에서 여과하고, 부탄올로 2회 세정하고, 15 분 동안 필터 상에서 건조시킨 후, 40℃에서 20 시간 동안 건조시켜 회전장에 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염(무수)을 83%의 수율로 얻었다; HPLC 순도 99.84%(HPLC 방법 1), 키랄 순도 99.66%(키랄 HPLC 방법 7).
- [1058] *주: 온도 제어 및/또는 정의된 가열/냉각 프로파일을 필요로 하는 상기 평형화 또는 결정화에서, 래들리(Radley)의 미야4 반응 스테이션을 사용하였다. 래들리의 미야4 반응 스테이션은 자기 및 오버헤드 교반 능력 및 2 내지 400 ml 규모의 혼합물에 대하여 -30 내지 180℃의 온도 범위를 갖는 4-구역 반응 스테이션이다. 반응 조건은 미야4 제어 패드를 경유하여 프로그래밍하였다.
- [1059] 회전장에 이성질체 A-2 타르트레이트 염의 특징
- [1060] 1:1(유리 염기:타르타르산의 몰비) 화학량론적 염으로서 염의 정체는 그의 ¹H NMR 스펙트럼으로부터 확인하였으며, 이는 오토샘플러가 구비된 제올(JEOL) ECX 400 MHz 분광계를 사용하여 수집하였다. 분석을 위하여 샘플을 적절한 중수소화 용매 중에 용해시켰다. 데이터를 델타(Delta) NMR 프로세싱 및 제어 소프트웨어 버전 4.3을 사용하여 얻었다.
- [1061] 타르트레이트 염은 하기 기재된 기술을 사용하여 X선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량법(DSC), 열중량 분석(TGA), 중량 용해도 테스트 및 중량 증기 수축 테스트를 사용하여 특징화하였다.
- [1062] X선 분말 회절(XRPD)
- [1063] X선 분말 회절 패턴은 패널리티칼(PANalytical) 회절계 상에서 Cu Kα 방사(45 kV, 40 mA), θ-θ 고니오미터(goniometer), 집속 거울, 발산 슬릿(1/2"), 입사 및 발산 비임 둘다에서의 솔러(soller) 슬릿(4 mm) 및 PIXcel 검출기를 사용하여 수집하였다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 엑스퍼트(X'Pert) 데이터 수집기, 버전 2.2f이었으며, 데이터는 엑스퍼트 데이터 뷰어, 버전 1.2d를 사용하여 제시하였다. XRPD 패턴은 주위 조건 하에서 송신 호일 샘플 스테이지(transmission foil sample stage)(폴리이미드, 캡톤(Kapton), 12.7 μm 두께 필름)에 의하여 패널리티칼 엑스퍼트 프로(PRO)를 사용하는 주위 조건 하에서 얻었다. 데이터 수집 범위는 2.994-35° 2θ이었으며, 연속 스캔 속도는 0.202004° s⁻¹이었다.
- [1064] 시차 주사 열량법(DSC)
- [1065] DSC 데이터는 45-위치 샘플 홀더가 구비된 퍼킨엘머 파이리스(PerkinElmer Pyris) 6000 DSC 상에서 수집하였다. 기기는 에너지 및 온도 보정에 대하여 인증된 인들을 사용하여 검증하였다. 사전정의된 양의 샘플 0.5-3.0 mg을 핀-홀이 있는 알루미늄 팬에 넣고, 20℃ min⁻¹에서 30으로부터 350℃로 가열하거나 또는 지시된 실험과 같이 변경하였다. 20 ml min⁻¹에서 건조 질소의 퍼지를 샘플 상에서 유지하였다. 기기 제어, 데이터 수집 및 분석은 파이리스 소프트웨어 v11.1.1 버전 H로 수행하였다.

[1066] 열중량 분석(TGA)

[1067] TGA 데이터는 20-위치 오토샘플러가 구비된 퍼킨엘머 파이리스 1 TGA 상에서 수집하였다. 기기는 인증된 추 및 온도에 대하여 인증된 알루미나(Alumel) 및 퍼칼로이(Perkalloy)를 사용하여 보정하였다. 사전정의된 양의 샘플 1-5 mg을 미리 무게를 잰 알루미늄 도가니에 로딩하고, 20°C min⁻¹에서 주위 온도로부터 400°C로 가열하였다. 20 ml min⁻¹에서의 질소 퍼지를 샘플 상에서 유지하였다. 기기 제어, 데이터 수집 및 분석은 파이리스 소프트웨어 v11.1.1 버전 H로 수행하였다.

[1068] 중량 용해도

[1069] 염의 수용해도는 중량 용해도 프로토콜을 사용하여 측정하였다.

[1070] 1 ml의 물을 결정화 시험관에 넣었다. 미리 무게를 잰 유리 바이알에 고체를 계량하고, 여러 부분으로 나누어 용액에 첨가하고, 뿌연 용액이 관찰될 때까지 각각의 첨가 후 바이알을 계량하였다. 그 후 양(mg)을 계산하여 용해도(mg/ml)를 구하였다.

[1071] 특징화 실험으로부터 얻은 결과를 하기 표 8에 제시한다.

표 8					
염	XRPD 패턴	XRPD 도	DSC	TGA	수용해도 (mg/mL)
유리 염기	패턴 A	도 4	도 6 선 6A 개시 157°C 피크 159°C	도 6 선 6B	<5
타르트레이트	패턴 A (EtOH 용매화물)	도 5	도 7 선 7A 개시 ~173°C 피크 ~175°C, 열적 사례 117°C	도 7 선 7B 78-157°C 손실 6%	6.7
타르트레이트	패턴 B (무수)	도 5	도 8 선 8A 개시 ~172°C ~174°C에서의 피크	도 8 선 8B	7.5

[1072]

[1073] 중량 증기 수착(GVS)

[1074] GVS 실험은 하기 제시된 프로토콜을 사용하여 회전장에 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염 상에서 실시하였다.

[1075] 수착 등온선은 IGA-sorp 시스템 소프트웨어 V6.50.48에 의하여 제어되는 하이든 이소케마(Hiden Isochema) 수분 수착 분석기(모델 IGA-sorp)를 사용하여 얻었다. 샘플은 일정한 온도(25°C)에서 기기 제어에 의하여 유지하였다. 습도는 건조 및 젖은 질소의 혼합 흐름에 의하여 250 ml min⁻¹의 총 유속으로 제어하였다. 기기는 3종의 보정된 로트로닉(Rotronic) 염 용액(10-50-88%)을 측정하여 상대 습도 함유량에 대하여 확인하였다. 샘플의 중량 변화는 미량저울(정확도 +/-0.005 mg)에 의하여 습도의 함수로 모니터링하였다. 정의된 양의 샘플을 미리 중량을 잰 메쉬 스테인레스 스틸 바스켓에 주위 조건 하에서 넣었다. 전체 실험 사이클은 통상적으로 일정한 온도(25°C) 및 10% RH 간격으로 0-90% 범위(각각의 습도 수준에 대하여 60 분)에 걸쳐 3회 스캔(수착, 탈착 및 수착)으로 이루어진다. 상기 유형의 실험은 연구된 샘플이 잘 결정된 습도 범위에 걸쳐 수분을 흡수하는(또는 흡수하지 않는) 능력을 입증하여야 한다.

[1076] GVS 분석(도 9 참조)은 제1의 탈착 전 약 0.3%의 수분 함유량을 나타냈다. 80 및 90% RH 사이에서 수분에서의 약간 더 큰 증가가 있으며, 고체는 약 0.8% 수분을 취한다. 제2의 수착/탈착 사이클은 수분 흡수가 완전하게 가역적인 방법을 나타내며, 0% RH에서 0 중량%로 복귀한다. 최소 3 시간 동안 0% RH 및 90% RH에서 유지된 XRPD 후-GVS 사이클링은 RH 값 둘다에서 무수 패턴 B를 얻었다.

[1077] 그러므로 회전장애 이성질체 A-2 타르트레이트 패턴 B 염은 안정한 고체로서 존재하며, 표면 수분만을 형태 변화 없이 흡수하는 것으로 결론지을 수 있다.

[1078] 실시예 10

[1079] (R)-4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 기타 염의 제조 및 특징화

[1080] (R)-4-[5-(4-클로로페닐)-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]피롤-2-일]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]벤즈아미드의 히드로클로라이드, 메실레이트, 말레레이트, 말레이트, 토실레이트, 술페이트 및 포스페이트 염을 생성하고, 특징화 하였다. 그의 X선 분말 회절 패턴(XRPD), 열적 프로파일(DSC 및 TGA) 및 수용해도를 하기 표에 제시한다.

[1081] 모든 염의 경우, ¹H NMR은 유리 염기 및 반대이온 사이에서 1:1 비가 존재한 것으로 나타났다.

염	XRPD 도	열적 프로파일 DSC/TGA	수용해도 (mg/mL)
히드로클로라이드 (XRPD 패턴 A)	도 19 상부 2 트레이스	DSC 사례: 개시 ~204°C 피크 ~206°C TGA 사례: 30-207°C 손실 0.4% 그 후 분해	12.9
히드로클로라이드 (XRPD 패턴 B)	도 19 하부 트레이스	DSC 사례: 개시 ~200°C 피크 ~205°C	n/a

[1082]

메실레이트 (XRPD 패턴 A)	도 20	DSC 사례: 개시 ~162°C 피크 ~164°C	21.6
말레에이트 (XRPD 패턴 A (무수 함유물))	도 21 상부 트레이스	DSC 사례: 개시 ~115°C ~119°C에서 피크, 2차 흡열 132°C 열적 사례 ~151°C.	n/a
말레에이트 (XRPD 패턴 B - 무수화물)	도 21 하부 트레이스	DSC 사례: 개시 ~130°C 피크 ~132°C	9.8
말레이트 (XRPD 패턴 A)	도 22 하부 트레이스	DSC 사례: 개시 176°C 피크 211°C 유리 전이 ~139°C, 178°C에서 “숄더”	n/a
말레이트 (XRPD 패턴 B - 용매화물)	도 22 상부 트레이스	DSC 사례: 개시 ~184°C 피크 ~211°C, 열적 사례 64°C, 107°C TGA 사례: 24-85°C 손실 1.5% 88-197°C 손실 6.1%	2
토실레이트 (XRPD 패턴 A)	도 23	DSC 사례: 개시 176°C 피크 179°C	<5
포스페이트 (XRPD 패턴 A - 무수)	도 24 상부 트레이스	DSC 사례: 개시 ~162-164°C, 피크 ~166°C-167°C 열적 사례 246°C	n/a
포스페이트 (XRPD 패턴 B)	도 24 하부 트레이스	DSC 사례: 개시 ~162 -164°C ~166-167°C에서의 피크, 열적 사례~137°C 및 225°C	n/a

[1083]

<p>슬페이트 (XRPD 패턴 A)</p>	<p>도 25 상부 및 중간 트레이스</p>	<p>DSC 사례: 개시 ~176°C ~183°C 에서의 피크, 300°C 이후 분해</p>	<p>n/a</p>
<p>슬페이트 (XRPD 패턴 B)</p>	<p>도 25 하부 트레이스</p>	<p>DSC 사례: 개시 ~112°C 피크 118°C 300°C 이후 용융/분해</p> <p>TGA 사례: 28-84°C 손실 0.9% 86- 154°C 손실 2.7%</p>	<p>n/a</p>

[1084]

[1085]

염의 수용해도는 중량 용해도 프로토콜을 사용하여 측정하였다. 그래서, 1 ml의 물을 결정화 시험관에 넣었다. 미리 무게를 잰 유리 바이알에 고체를 계량하고, 여러 부분으로 나누어 용액에 첨가하고, 뿌연 용액이 관찰될 때까지 각각의 첨가 후 바이알을 계량하였다. 그 후, 양(mg)을 계산하여 용해도(mg/ml)를 구하였다.

[1086]

양성자 NMR

[1087]

¹H NMR 스펙트럼은 오토샘플러가 구비된 제올 ECX 400 MHz 분광계를 사용하여 수집하였다. 샘플을 분석용 적절한 중수소화 용매 중에 용해시켰다. 데이터는 델타 NMR 프로세싱 및 제어 소프트웨어 버전 4.3을 사용하여 수집하였다.

[1088]

염의 제조

[1089]

실시예 A-2 염의 소규모 제조

[1090]

방법 1: 아세톤 매개된

[1091]

실시예 A-2 유리 염기(904.2 mg)를 아세톤(9.042 ml, 10 vol) 중에 현탁시키고, 25°C에서 40 분 동안 교반하였다. 용액에 눈에 보이는 미립자가 없을 때 이를 12개의 동일한 분액(603 μl)으로 분할하여 샘플당 60.3 mg의 대략적인 활성 함유량을 얻었다.

[1092]

EtOH 중의 0.5 M 또는 1 M 산 스톱 용액(247 μl 또는 124 μl, 1.05 eq)을 용액에 25°C에서 넣었다. 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 필요할 경우, 샘플을 추가로(예, 고체의 마쇄, 역용매의 첨가에 의하여) 조작하여 분석용 고체를 회수하고, 이를 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 약 72 시간 동안 건조시켰다.

[1093]

사용된 산, 역용매 및 생성된 결정질 형태의 양은 하기 표에 제시한다. 대안의 방법을 사용하여 염을 단리시킬 수 있다.

산	공급량 (μl)	역용매	결정 형태
염산	124	Et ₂ O	히드로클로라이드 패턴 A
메탄 술폰산	124	헵탄	메실레이트 패턴 A
말레산	124	헵탄	말레에이트 패턴 A
(-)-L-말산	124	겜을 단리시키고, 건조시켜 고체를 얻음	말레이트 패턴 A
(+)-L-타르타르산	247	필요 없음	타르트레이트 패턴 A (용매화물)
p-톨루엔술폰산	124	필요 없음	토실레이트 패턴 A
황산	124	Et ₂ O	술페이트 패턴 A

[1094]

[1095] 방법 2: 이소프로필 아세테이트 매개된

[1096] 실시예 A-2(749.8 mg)를 진탕하면서 40°C로 가열한 iPrOAc(15 ml, 20 vol) 중에 현탁시켰다. 용액에 눈에 보이는 미립자가 없을 때 이를 12개의 동일한 분액(1 ml)으로 분할하여 샘플당 50 mg의 대략적인 활성 함유량을 얻었다. EtOH 중의 0.5 M 또는 1 M 산 스톡 용액(195.3 μl 또는 97.7 μl, 1 eq)을 용액에 40°C에서 넣었다. 혼합물을 대략 10°C/h에서 25°C로 냉각시켰다. 필요할 경우, 샘플을 추가로(예, 고체의 마쇄, 역용매의 첨가에 의하여) 조작하여 분석용 고체를 회수하고, 이를 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 약 18 시간 동안 건조시켰다.

[1097] HCl 패턴 A(TBME 역용매), 타르트레이트 패턴 B(1 M 산 스톡 용액(EtOH 중의 195.3 μl)), 토실레이트 패턴 A 및 포스페이트 패턴 B는 방법 2에 의하여 단리시킬 수 있다.

[1098] 방법 3: IPA 매개된

[1099] 실시예 A-2(750.1 mg)를 IPA (15 ml, 20 vol) 중에 현탁시킨 것을 제외하고, 방법 2의 동일한 방법을 사용하였다.

[1100] HCl 패턴 A(TBME 역용매), 타르트레이트 패턴 A(EtOH 중의 1 M 산 스톡 용액(195.3 μl)), 토실레이트 패턴 A 및 포스페이트 패턴 A는 방법 3에 의하여 단리시킬 수 있다.

[1101] 방법 4: 2-메틸 THF 매개된

[1102] 실시예 A-2(913.9 mg)를 2-메틸 THF(9.139 ml, 10 vol) 중에 현탁시키고, 25°C에서 약 40 분 동안 교반하고, EtOH 중의 0.5 M 또는 1 M 산 스톡 용액(250 μl 또는 125 μl, 1.05 eq)을 제외하고, 방법 1과 동일한 방법을 사용하였다.

[1103] HCl 패턴 B(역용매로서 헵탄), 말레에이트 패턴 A(역용매로서 헵탄), 타르트레이트 패턴 A(1 M 산(250 μl, EtOH 중의 1.05 eq)) 및 토실레이트 패턴 A는 방법 4에 의하여 단리시킬 수 있다.

[1104] 염의 하위세트의 규모를 확장시키고, 보다 완전하게 특징화하였다.

[1105] 실시예 A-2 염의 500 mg 규모 제조

[1106] 히드로클로라이드 염

[1107] 실시예 A-2 유리 염기(524.9 mg)를 유리 바이알에 계량하고, IPA(20 vol, 10.498 ml)를 넣고, 40°C로 가열하였다. 용액을 40°C에서 40 분 동안 교반한 후, HCl(IPA 중의 4.4 M, 1.2 eq, 280 μl)을 넣었다. 그 후, 혼합물을 HCl 염 패턴 B로 과중하고, 40°C에서 15 분 동안 교반한 후, 25°C로 냉각시켰다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 담황색 오일 잔류물을 얻었다. 오일을 10 vol의 TBME 중에 현탁시키고, 25°C에서 72 시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. 고체를 단리시키고, 40°C에서 진공 하에 18 시간 동안 건조시켜 표제 염 패턴 A를 73% 수율로 얻었다.

[1108] 메실레이트 염

- [1109] 실시예 A-2 유리 염기(503.9 mg)를 유리 바이알에 계량하고, 2-Me THF(10 vol, 5.039 ml)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 용액을 메탄술폰산(EtOH 중의 1 M 용액, 1.05 eq, 1.033 ml)을 넣고, 실시예 A-2 MsOH 패턴 A로 파종하고, 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물은 뿌연 용액이 되었으며, 그 후 백색 현탁액을 형성하였으며, 이를 25°C에서 72 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의하여 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 18 시간 동안 건조시켜 표제 염 패턴 A를 46% 수율로 얻었다.
- [1110] 타르트레이트 염
- [1111] 실시예 A-2 유리 염기(521.5 mg)를 유리 바이알에 계량하고, iPrOAc(20 vol, 10.430 ml)를 넣었다. 혼합물을 40°C로 가열하고, 15 분 동안 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 그 후, 용액에 3 ml의 THF 중에 용해된 타르타르산 (1.05 eq, 162.5 mg)을 가하였다. 그 후, 혼합물을 실시예 A-2 타르트레이트 패턴 B로 파종하고, 이는 염을 40°C에서 즉시 침전시켜 유동성 현탁액을 형성하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 20 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의하여 단리시키고, 40°C에서 진공 하에 건조시켜 표제 염 패턴 B를 84% 수율로 얻었다.
- [1112] 토실레이트 염
- [1113] 실시예 A-2 유리 염기(504.5 mg)를 iPrOAc(20 vol, 10.090 ml)를 넣은 유리 바이알에 계량하고, 40°C로 가열하였다. 용액을 40°C에서 40 분 동안 교반한 후, p-톨루엔술폰산(EtOH 중의 1 M, 1.05 eq, 1.04 ml)을 넣었다. 그 후, 혼합물을 소량의 실시예 A-2 토실레이트 패턴 A로 파종하고, 40°C에서 15 분 동안 교반한 후, 25°C로 냉각시켰다. 혼합물은 신속하게 백색 현탁액이 되었으며, 이를 25°C에서 72 시간 동안 교반하였다. 고체를 단리시키고, 40°C에서 진공 하에서 18 시간 동안 건조시켜 표제 염 패턴 A를 82% 수율로 얻었다.
- [1114] 말레에이트 염
- [1115] 실시예 A-2 유리 염기(523.9 mg)를 유리 바이알에 계량하고, 2-Me THF(10 vol, 5.239 ml)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 그 후, 이 용액에 말레산(THF 중의 0.5 M, 1.05 eq, 2.149 ml)을 첨가하고, 소량의 실시예 A-2 말레에이트 패턴 A로 파종하고, 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 감소시켜 백색 껌을 얻었다. 상기 껌을 10 vol의 헵탄 중에 현탁시키고, 25°C에서 72 시간 동안 교반하였다. 고체를 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 18 시간 동안 건조시켜 표제 염 패턴 B를 얻었다. ¹H NMR은 ~1:0.8 화학량론을 나타내는 구조와 일치한다.
- [1116] 말레이트 염
- [1117] 실시예 A-2 유리 염기(524.9 mg)를 유리 바이알에 계량하고, IPA(20 vol, 10.618 ml)를 넣고, 40°C로 가열하였다. 용액을 40°C에서 40 분 동안 교반한 후, 말산(EtOH 중의 1 M 용액, 1.05 eq, 1.09 ml)을 넣었다. 그 후, 혼합물을 40°C에서 15 분 동안 교반한 후, 25°C로 냉각시켰다. 25°C에서 용액으로서 남아 있는 혼합물을 진공 하에서 감소시켜 유상 잔류물을 남겼다. 오일을 10 vol의 헵탄 중에 현탁시키고, 25°C에서 70 시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 얻었다. 고체를 단리시키고, 40°C에서 진공 하에서 18 시간 동안 건조시켜 표제 염 패턴 B를 얻었다.
- [1118] 술페이트 염
- [1119] 아세톤(10 vol, 5.2 ml)을 넣은 유리 바이알에 실시예 A-2 유리 염기(520 mg)를 계량하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 용액에 황산(EtOH 중의 1 M, 1.05 eq, 1.066 ml)을 넣고, 실시예 A-2 술페이트 패턴 A로 파종하고, 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물은 용액으로서 남아 있어서 이를 진공 하에서 온화한 질소 흐름으로 감소시켜 백색 껌을 남겼다. 껌을 10 vol의 디에틸 에테르 중에 현탁시키고, 25°C에서 70 시간 동안 교반하였다. 그 후, 고체를 단리시키고, 진공 하에서 40°C에서 18 시간 동안 건조시켜 표제 염 패턴 A 유사물(sim)(미리 단리시킨 술페이트 염 패턴 A와 동일하지는 않지만 유사함)을 얻었다.
- [1120] 실시예 11
- [1121] 생물학적 활성
- [1122] A. U87MG 사람 교묘세포종 암 세포 생존율에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 측정하는 검정
- [1123] 하기 프로토콜을 사용하여 U87MG 세포 생존율에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 측정하는데 사용하였다.
- [1124] U87MG 세포를 그의 추천되는 성장 배지/보충물(ATCC) 중에서 성장시켰다. 세포를 웰당 5,000개의 세포의 농도로 96웰 평판에 밤새 37°C, 5% CO₂에서 파종하였다. 세포를 관련 농도의 테스트 화합물로 72 시간 동안

처리하였다. 72 시간 인큐베이션 후, 생존율은 숄포르다민 B(SRB) 비색 검정을 사용하여 설정하였다. 퍼센트 생존율은 DMSO 처리된 대조 샘플의 평균에 대하여 계산하고, 세포 성장의 억제에 대한 IC₅₀ 값은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀(4 파라미터 로지스틱 수학적)에 의하여 계산하였다.

[1125] 상기 프로토콜을 수행하여 얻은 결과로부터 실시예의 회전장애 이성질체의 U87MG 세포주에 대한 IC₅₀ 값은 하기 표 9에 제시된 바와 같이 구하였다.

표 9	
회전장애이성질체	IC ₅₀ (μM)
A-1	4.6
A-2	0.22
A-3	0.15
A-4	3.94
A-5/A-6	0.73*
A-7/A-8	1.48*

[1126]

[1127] *별도의 회전장애 이성질체 A-5와 A-6 및 A-7과 A-8을 키랄 크로마토그래피에 의하여 확인하기는 하나, 라세미 혼합물은 U87MG 세포 생존율 검정에서 테스트하였다.

[1128] B. 각종 암 세포주 패널의 암 세포 생존율에 대한 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2의 효과를 측정하는 검정

[1129] 각종 암 세포주에 대한 스크리닝은 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2에 대한 민감성을 나타내는 종양 유형을 확인하기 위하여 수행하였다. 48개의 암 유래 세포주의 패널을 고 처리량 증식 검정으로 회전장애 이성질체 A-1/A-2의 희석을 사용하여 스크리닝하였다. 스크리닝한 세포주는 췌장, 대장/결장직장, 폐, 뇌 및 신경의 암 및 림프종 및 백혈병 세포주를 나타내는 것을 포함하였다. 세포주를 화합물의 연속 반로그 희석으로 처리하고, 증식에 대하여 72 시간 후 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 검정(프로메가(Promega))을 사용하여 검정하였다. IC₅₀ 값은 비선형 회귀 모델을 사용하여 투여량 반응 데이터를 피팅하여 계산하였다. 회전장애 이성질체 A-1 및 A-2에 대한 IC₅₀ 값(마이크로몰)은 하기 표 10에 제시한다.

표 10			
세포주	조직 기원	A-1	A-2
MIA PaCa-2	췌장	9.17	0.33
PANC-1	췌장	>10	0.83
AsPC-1	췌장	>10	2.9
Capan-1	췌장	>10	1.23
Panc 10.05	췌장	9	1.14
BxPC-3	췌장	6.97	0.3
HCT 116	대장/결장직장	7.36	0.23
LoVo	대장/결장직장	8.36	0.54
SW620	대장/결장직장	8.35	0.19
SW480	대장/결장직장	7.55	0.87
COLO 205	대장/결장직장	6.75	0.38
HT-29	대장/결장직장	4.53	0.45
RKO	대장/결장직장	6.17	0.16
A549	폐	9.19	0.3
NCI-H460	폐	8.13	0.3
HCC44	폐	8.26	0.48
NCI-H1373	폐	>10	3.21
NCI-H1792	폐	7.73	0.25
NCI-H1299	폐	8.25	0.37
NCI-H1975	폐	5.14	0.63
SK-MES-1	폐	7.78	0.36
U118 MG	뇌 및 신경	7.6	0.47
A-172	뇌 및 신경	7.07	0.34
LN-229	뇌 및 신경	7.37	0.31
SW1088	뇌 및 신경	8.49	0.77
T98G	뇌 및 신경	5.26	0.28

[1130]

D283 Med	뇌 및 신경	9.26	0.31
Daoy	뇌 및 신경	7	0.18
DOHH-2	혈액/림프종	5.64	0.23
HBL-1	혈액/림프종	9.94	0.66
OCI-LY-19	혈액/림프종	6.67	0.22
SU-DHL-6	혈액/림프종	3.98	0.26
U-2932	혈액/림프종	4.47	0.28
WSU-DLCL2	혈액/림프종	6.74	0.36
SU-DHL-2	혈액/림프종	7.01	0.2
Toledo	혈액/림프종	>10	0.88
JeKo-1	혈액/림프종	7.94	0.19
Z-138	혈액/림프종	7.04	0.21
GRANTA-519	혈액/림프종	7.42	0.22
JVM-2	혈액/림프종	4.71	0.38
Daudi	혈액/림프종	7.17	0.39
NAMALWA	혈액/림프종	7.05	0.25
Raji	혈액/림프종	3.91	0.36
Ramos	혈액/림프종	3.99	0.34
ML-2	혈액/백혈병	4.01	0.18
KG-1	혈액/백혈병	>10	0.46
MV-4-11	혈액/백혈병	6.49	0.28
Kasumi-1	혈액/백혈병	5.13	0.33

[1131]

[1132]

상기 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 회전장애 이성질체 A-2는 모든 세포주에 대하여 회전장애 이성질체 A-1보다 상당히 더 큰 활성 세포 성장 억제제이었다.

[1133]

C. 유사분열에서 세포에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 측정하는 검정

[1134]

PLK1 및 PLK4가 그의 PBD를 통하여 그의 파트너에 결합되는 능력의 억제는 세포가 유사분열에서 정지를 야기하는 것으로 공지되어 있다. 실험에 의하면 이는 유사분열 세포에서만 존재하는 마커인 인산화 히스톤 H3(pH3)의 면역형광 검출에 의하여 테스트 화합물로 처리 후 일정한 시간에서 유사분열 중인 세포의 개수를 평가하여 측정될 수 있다. PLK1/4-PBD 억제제는 pH3-포지티브 세포에서 투여량 의존성 증가를 유발하는 것으로 예상되며, 이는 주어진 시간에서 상기 유사분열 마크에 대하여 포지티브인 세포의 비율인 유사분열 지수(MI)로서 보고한다.

[1135]

뚜렷한 유사분열 표현형은 세포에서 PLK1 및 PLK4의 억제 후 유발된다. PLK1의 PBD 도메인의 붕괴는 ATP 경쟁적 PLK1 억제제에 의하여 유발되는 단극성 방추체 표현형으로부터 뚜렷한 표현형인 비회합 염색체를 사용한 유사분열 정지를 촉발시키는 것으로 입증되었다(Hanisich et al., 2006 *Mol. Biol. Cell* 17, 448-459). 중심소체 어셈블리는 PLK4에 의하여 제어되며, 억제제는 이상 세포질분열을 초래하는 중심체 결합으로 인하여 다극성 방추체 표현형을 유발한다(Wong et al., 2015. *Science* 348(6239); 1155-1160).

[1136]

하기 프로토콜을 사용하여 유사분열에서의 세포 정지에 대한 회전장애 이성질체 A-2 및 회전장애 이성질체 A-

3의 효과를 측정하였다.

[1137] 세포를 10,000/웰로 96웰 평판에 플레이딩하고, 밤새 인큐베이션하였다. 그 다음날 DMSO 중의 회전장애 이성질체 A-2 스톱을 배지 내에서 희석한 후, 0.2%의 세포에 대한 최대 최종 DMSO 농도로 세포에 첨가하였다. 세포를 화합물과 함께 24 시간 동안 인큐베이션한 후, 3.7% 포름알데히드 중에 고정시켰다. 세포를 0.1% 트리톤 (Triton) X-100으로 침투시킨 후, 항-포스포-히스톤H3(Ser10) 항체(엠펙(Abcam))와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 PBS로 세정한 후, 알렉사플루오르(AlexaFluor) 488 표지된 염소 항-토끼 IgG(인비트로젠(Invitrogen))와 함께 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 획스트(Hoechst) 33342(인비트로젠)의 존재하에서 인큐베이션하였다. 세포를 PBS 중에서 세정한 후, 어레이스캔(Arrayscan) VTi HCS 기기 상에서 타겟 액티베이션 V4 바이오애플리케이션(Target Activation V4 Bioapplication)을 사용하여 영상화하였다. 사용자 정의된 한계치를 적용하여 포스포-히스톤 H3 염색의 강도에 기초한 유사분열 세포를 식별하였다.

[1138] 그래프패드 프리즘을 사용하여 $\log(\text{억제제})$ 를 사용한 화합물 농도에 대한 % 유사분열 세포 대 최소 자승 피팅을 사용하며, 제한 없이 반응 가변 기울기를 플롯하였다.

[1139] 상기 프로토콜을 수행하여 얻은 결과로부터, EC_{50} 값 및, HeLa 및 U87MG 세포주에 대한 유사분열에서의 세포의 비율을 회전장애 이성질체 A-2 및 회전장애 이성질체 A-3에 대하여 얻었다. EC_{50} 값은 하기 표 11에 제시한다.

표 11		
실시예	U87MG EC_{50} (μM)	HeLa EC_{50} (μM)
A-2	0.09	0.03
A-3	0.10	0.03

[1140]

[1141] 표현형 실험

[1142] 별도의 실험에서, 상기 프로토콜을 수행하고, 각각의 회전장애 이성질체 A-1 및 회전장애 이성질체 A-2에 대하여 0.03 μM 의 단일 화합물 농도를 사용하여 U87MG 세포에서 관찰된 유사분열 표현형의 빈도를 수동으로 평가하고, 하기 표현형으로 분류하였다: 각각의 A-1 및 A-2에 대하여 비회합 염색체, 다극성 방추체/이상 세포질분열, 단극성 방추체, 정상 전주기, 정상 중기. 결과를 도 10에 도시한다.

[1143] 결과

[1144] 도 10에 나타낸 결과는 회전장애 이성질체 A-2가 회전장애 이성질체 A-1보다 정상의 유사분열을 방해하는데 있어서 훨씬 더 큰 효과를 갖는다는 것을 입증한다. 그래서, A-1을 사용하면, 세포의 76%가 DMSO 대조군으로 처리한 세포의 77%에 필적하는 정상 유사분열 표현형을 나타냈으며, DMSO 대조군으로 처리한 23%에 비하여 24%가 이상 세포질분열을 나타냈다. 비회합 염색체 표현형의 증가는 DMSO 대조군 또는 회전장애 이성질체 A-1 처리된 세포에서 나타나지 않았다. 대조적으로, 더 큰 활성의 회전장애 이성질체 A-2를 사용한 세포 처리는 정상 유사분열 표현형을 갖는 세포 17%만을 초래하며, 이상 세포질분열은 70% 및 비회합 염색체는 13%를 초래하였다. 상기 표현형은 유사분열 중에 PLK1 및 PLK4 활성을 방해하는 것과 일치한다.

[1145] D. 중심체에 대한 회전장애 이성질체 A-2의 효과를 측정하는 검정

[1146] 상기 실험 C의 결과는 회전장애 이성질체 A-2가 조절곤란한 중심체 기능을 특징으로 하는 유사분열 효과를 유발한다는 것을 나타낸다. 그러므로 중심체 기능에 대한 A-1 및 A-2의 효과를 추가로 조사하였다. Centrin1-GFP 융합 단백질을 안정하게 발현시키는 HeLa 세포를 96웰 평판에 밤새 과중하였다. 세포를 회전장애 이성질체 A-1 또는 회전장애 이성질체 A-2(DMSO 중에서 0.02 μM 의 농도에서) 또는 DMSO 대조군으로 72 시간 동안 처리한 후, 형광 현미경을 사용하여 영상화하였다. 복수의 세포 필드를 각각의 처리 조건에 대하여 캡처한 후, 화상을 수동으로 분석하였다. Centrin1-GFP는 중심소체를 별개의 초점으로서 구체적으로 마크하므로, 세포당 중심소체 개수를 정량화하는데 사용될 수 있다. 그래서, 각각의 처리 조건에 대하여 100개의 세포를 분석하고, 각각의 셀에 존재하는 중심소체의 개수를 기록하였다. 그 후, 데이터를 통에 분리시키고(중심소체 없음, 1개의 중심소체, 2개의 중심소체 및 2개 초과 중심소체), 도 11에 도시한다.

[1147] 상기 데이터로부터, 회전장애 이성질체 A-2는 HeLa 세포 상에서 PLK4 억제 표현형의 증거를 나타내는 것으로 결론낼 수 있다.

[1148] E. 야생형 대 KRAS HeLa 세포 생존율에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 측정하기 위한 검정

[1149] FLP-in/T-Rex 시스템(인비트로젠)을 사용하여 야생형 또는 종양발생 KRASG12V 형질전환유전자를 유도 가능하게 발현시키도록 조작된 HeLa 세포 상에서 회전장애 이성질체 A-1, A-2, A-3 및 A-4를 테스트하였다. 세포를 과중한 후, 독시사이클린(Doxycycline)을 사용하거나 또는 사용하지 않고 처리하여 형질전환유전자 발현을 유발한 후, 연속 희석된 PBD 억제제로 처리하였다. 72 시간 인큐베이션 후, 세포 생존율을 셀 타이터 블루(Cell Titre Blue) 시약(프로메가) 및 BMG 페라스타(Pherastar) 평판 판독기를 사용하여 평가하였다. 야생형 또는 종양발생 G12V KRAS를 사용한 세포 생존율에 대한 PBD 억제제의 효과는 그래프패드 프리즘을 사용하여 평가하였다.

[1150] 상기 프로토콜을 수행하여 얻은 결과로부터, 야생형 및 KRAS G12V HeLa 세포주에 대한 각각의 회전장애 이성질체의 GI₅₀ 값은 하기 표 12에 제시한 바와 같이 구하였다.

표 12		
회전장애이성질체	WT GI ₅₀ (nM)	G12V GI ₅₀ (nM)
A-1	NA	NA
A-2	3.01	2.08
A-3	4.68	2.6
A-4	254	153

[1151]

[1152] F. 키나제 선택성 검정

[1153] 본 발명의 화합물은 PLK1 및 PLK4의 촉매 도메인이 아니라 PLK1 및 PLK4의 PBD 도메인에 결합되며, 기타 키나제에 대한 우수한 선택성을 나타내야 한다. 회전장애 이성질체 A-2는 3 μM의 농도에서 디스커버엑스 키노메스크린(DiscoverX KinomeScreen) 검정을 사용하여 키노메 전체에 분포된 키나제 97개의 패널에 대한 오프 타겟 활성화에 대하여 테스트하였다. 결과를 하기 표 13에 제시한다.

[1154] 디스커버엑스 키노메스크린 검정은 용액 중 키나제를 결합 또는 캡처할 수 있는 고체 지지된 대조 화합물의 사용에 의하여 키나제로의 화합물의 결합 친화성을 측정하는 부위 지향된 경쟁적 결합 검정이다. 키나제-억제제 테스트 화합물의 부재하에서 모든 키나제는 고체 지지체에 결합될 것이다. 키나제-억제제 테스트 화합물이 검정 믹스에 첨가될 경우, 고체 지지체에 결합되는 키나제의 양은 감소될 것이며, 감소 정도는 키나제 억제제로서 테스트 화합물의 효력에 의존한다. 키나제에 대한 테스트 화합물의 효력은 테스트 화합물의 주어진 농도에서 고체 지지체에 결합하는 키나제의 비율(제어율)로서 나타낼 수 있으며, 비율이 낮을수록 테스트 화합물의 키나제 결합 능력의 효력은 더 크다. 그래서, 100%의 제어율 값은 테스트 화합물이 키나제에 전혀 결합되지 않는다는 것을 나타내는데, 이는 키나제 전부가 고체 지지체에 결합되기 때문이다. 반대로, 0%의 제어율 값은 고체 지지체에 결합되지 않으므로 테스트 화합물이 키나제 전부에 결합된다는 것을 나타낸다.

[1155] 프로토콜:

[1156] 대부분의 검정의 경우, 키나제 태그된 T7 파지 균주는 BL21 균주로부터 유도된 이. 콜리(E. coli) 숙주에서 24 웰 블록에서 동시에 성장된다.

[1157] 이. 콜리는 대수 증식기로 성장하며, T7 파지로 냉동된 스톡으로부터 감염시키고(감염 다중도=0.4), 32°C에서 용해될 때까지(90-150 분) 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 용해물을 원심분리하고(6,000×g), 여과하여(0.2 μm) 세포 부스러기를 제거하였다. 나머지 키나제는 HEK-293 세포 중에서 생성하였으며, 그 후 qPCR 검출을 위하여 DNA로 태그시켰다. 스트렙타비딘 코팅된 자기 비드를 비오틴닐화된 소분자 리간드로 30 분 동안 실온에서 처리하여 키나제 검정에 대한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드 형성된 비드를 과잉의 비오틴으로 블로킹시키고, 차단 완충제(씨블록(SeaBlock)(피어스(Pierce)), 1% BSA, 0.05% 트윈(Tween) 20, 1 mM DTT)로 세정하여 미결합 리간드를 제거하고, 비특이성 파지 결합을 감소시켰다. 결합 반응은 키나제, 리간드 형성된 친화성 비드 및 테스트 화합물을 1x 결합 완충제(20% 씨블록, 0.17× PBS, 0.05% 트윈 20, 6 mM DTT) 중에서 조합하여 어셈블리 하였다. 테스트 화합물은 100% DMSO 중의 40× 스톡으로 생성하고, 검정에 직접 희석하였다. 모든 반응은 폴리 프로필렌 384웰 평판 중에서 0.02 ml의 최종 부피로 수행하였다. 검정 평판을 실온에서 1 시간 동안 진탕시키면

서 인큐베이션하고, 친화성 비드를 세정 완충액(1× PBS, 0.05% 트윈 20)으로 세정하였다. 그 후, 비드를 용출 완충액(1× PBS, 0.05% 트윈 20, 0.5 μM 비-비오틴화된 친화성 비드) 중에 재현탁시키고, 실온에서 30 분 동안 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 용출액 중의 키나제 농도를 qPCR에 의하여 측정하였다.

[1158] 키나제 활성 부위를 결합시키고, 고정된 리간드에 결합되는 키나제를 직접적(스테릭) 또는 간접적(알로스테릭)으로 방해하는 화합물은 고체 지지체 상에 캡처된 키나제의 양을 감소시킬 것이다. 반대로, 키나제를 결합시키지 않는 테스트 분자는 고체 지지체 상에서 캡처된 키나제의 양에 영향을 미치지 않는다.

[1159] 테스트 분자를 키나제에 결합시키는 강도는 제어율(%Ctrl)로서 나타낼 수 있다.

[1160] 제어율(%Ctrl)

[1161] 화합물(들)을 3,000 nM 농도에서 스크리닝하고, 주요 스크린 결합 상호작용에 대한 결과를 '%Ctrl'로서 보고하고, 여기서 수치가 낮은 것은 그 다음 페이지(들)에서 매트릭스에서 더 강한 hit를 나타낸다.

[1162] %Ctrl 계산

[1163]
$$\left[\frac{\text{테스트 화합물 신호}-\text{양성 대조 신호}}{\text{음성 대조 신호}-\text{양성 대조 신호}} \right] \times 100$$

[1164] 음성 대조= DMSO(100%Ctrl)

[1165] 양성 대조= 대조 화합물(0%Ctrl)

[1166] 패널 키나제에 대한 회전장애 이성질체 A-2의 %Ctrl 값은 하기 표 13에 제시한다.

표 13			
유전자 부호	%Ctrl @ 3 μM	유전자 부호	%Ctrl @ 3 μM
ABL1	100	STK11	81
ABL1	100	MAP3K4	93
ABL1	100	MAPKAPK2	75
ABL1	97	MARK3	100
ACVR1B	96	MAP2K1	84
CABC1	63	MAP2K2	81
AKT1	98	MET	100
AKT2	100	MKKN1	92
ALK	89	MKKN2	85
AURKA	98	MAP3K9	96
AURKB	84	MAPK14	100
AXL	93	MAPK11	99
BMPR2	82	PAK1	87
BRAF	96	PAK2	100
BRAF	100	PAK4	100
BTK	94	CDK16	100
CDK19	81	PDGFRA	100
CDK2	94	PDGFRB	100
CDK3	100	PDPK1	96
CDK7	100	PIK3C2B	100
CDK9	97	PIK3CA	100
CHEK1	100	PIK3CG	100

[1167]

CSF1R	100	PIM1	99
CSNK1D	91	PIM2	100
CSNK1G2	100	PIM3	98
DCLK1	87	PRKACA	100
DYRK1B	97	PLK1	97
EGFR	100	PLK3	87
EGFR	100	PLK4	100
EPHA2	100	PRKCE	99
ERBB2	66	RAF1	92
ERBB4	99	RET	95
MAPK3	99	RIOK2	100
PTK2	98	ROCK2	88
FGFR2	85	RPS6KA3	100
FGFR3	92	NUAK2	99
FLT3	100	SRC	100
GSK3B	88	SRPK3	71
IGF1R	100	TGFBR1	95
CHUK	100	TEK	99
IKBKB	96	NTRK1	100
INSR	100	TSSK1B	100
JAK2	80	TYK2	100
JAK3	100	ULK2	93
MAPK8	77	KDR	100
MAPK9	80	STK32C	100
MAPK10	93	ZAP70	92
KIT	100		
KIT	100		
KIT	100		

[1168]

[1169]

97종의 키나제에 대한 결과는 회전장애 이성질체 A-2가 광범위한 키나제에 대한 불량한 또는 존재하지 않는 결합 활성을 가지므로, 오프 타겟 키나제 억제와 관련된 문제를 겪지 않을 것으로 입증된다.

[1170]

PLK1 및 PLK4의 경우, 회전장애 이성질체 A-2는 상기 키나제의 촉매 도메인에 대한 결합 친화성이 적거나 또는 없는 것으로 나타났다(각각 97% 및 100%의 %제어값). 그러므로 상기 실시예에서 입증된 PLK1/PLK4 억제 활성을 나타내는 활성 프로파일은 PLK1 및 PLK4의 비촉매 폴로 박스 도메인의 결과인 것으로 결론내었다.

[1171]

G. 마우스 PK에서 경구 생체이용률 및 뇌 노출의 결정

[1172]

회전장애 이성질체 A-2 및 A-3은 경구 및 정맥내 투여 후 뇌 및 혈장 농도를 측정하기 위하여 생체내 마우스 모델에서 평가하였다.

[1173]

하기 프로토콜을 수행하였다:

[1174]

CD-1 마우스 수컷에게 실시예 A-2 및 A-3의 화합물을 정맥내 투여(2 mg/kg)에 의하여 또는 경구 투여(10 mg/kg)에 의하여 투여하였다. 8개의 샘플을 정맥내 분석을 위하여 다리에서 2, 10, 30 분, 1, 2, 4, 8 및 24 시간에 채취하였으며(정맥내 경우), 9개의 샘플을 경구 분석에서 다리에서 15, 30 분, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72 시간에 채취하였다.

[1175]

실시예 A-2 및 A-3의 화합물은 둘다 10% DMSO/90% 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린(물 중의 20% w/v) 중에 서 정맥내 및 경구 투여를 위하여 제제화하였다. N = 시점당 마우스 3마리.

[1176]

투여 후, 말단 혈액 샘플을 개개의 동물로부터 채취하고, 항응고제(EDTA)를 함유하는 라벨을 붙인 폴리프로필렌 시험관에 전달하였다. 코호트 중인 모든 동물의 샘플링이 완료되는 동안 샘플을 젖은 얼음 상에서 최대 30 분 동안 두었다. 혈액 샘플을 혈장의 경우 원심분리하고(4°C, 5 분 동안 21,100 g), 생성된 혈장을 해당 라벨을 붙인 시험관에 전달하였다. 각각의 경구 투여된 동물로부터의 말단 뇌를 절개하고, 염수로 행구고, 미리 계량한

라벨을 붙인 폴리프로필렌 시험관에 넣고, 보관 전 샘플을 다시 계량하였다.

[1177] 정량적 생분석은 액체 크로마토그래피를 사용하여 실시하였으며, 질량 분광학을 수행하였다. 결과를 하기 표 14, 15 및 16 및 도 12 내지 15에 제시한다.

[1178] 경구 생체이용률

표 14: 2 mg/Kg IV			
파라미터	단위	회전장애이성질체 A-2	회전장애이성질체 A-3
T _{1/2}	Hr	9.0	8.4
Cl	mL/min/kg	20.5	16.8
C _{max}	ng/mL	278	274
AUC _{inf}	ng.hr/mL	1624	1987

[1179]

표 15: 10 mg/Kg PO			
파라미터	단위	회전장애이성질체 A-2	회전장애이성질체 A-3
T _{1/2}	Hr	10.7	8.3
C _{max}	ng/mL	265	322
AUC _{inf}	ng.hr/mL	6131	6925
F	%	76	70

[1180]

[1181] 상기 결과는 회전장애 이성질체 A-2 및 A-3이 마우스에서 경구 투여 후 크게 흡수된다는 것을 입증한다.

[1182] 뇌 노출

표 16			
파라미터	단위	회전장애이성질체 A-2	회전장애이성질체 A-3
T _{1/2}	Hr	12.1	8.2
T _{max}	Hr	8.0	8.0
C _{max}	ng/mL	693	604
AUC _{clast plasma}	ng.hr/mL	6131	6925
AUC _{clast brain}	ng.hr/mL	20528	14103

[1183]

[1184] 표 16에 제시된 뇌 노출 실험의 결과는 회전장애 이성질체 A-2 및 A-3 둘다 높은 뇌 노출을 갖는다는 것을 입증한다. 회전장애 이성질체 A-2의 경우, 상기 결과는 회전장애 이성질체 A-2가 마우스에서 경구 투여 후 3.3의 AUC B:P 비로 높은 뇌 노출을 갖는다는 것을 입증한다.

[1185] H. 생체내 효능

[1186] 회전장애 이성질체 A-2는 하기 기재된 실험에 의하여 나타낸 바와 같이 종양을 피하 및 동소 이식할 때 교모세포종 마우스 모델에서의 효능을 나타낸다.

[1187] (i) U87MG 피하 이종이식 모델에서 생체내 항암 활성

[1188] U87MG 종양을 지닌 무흉선 누드 마우스 수컷에게 회전장애 이성질체 A-2의 경구 투여량 100 mg/kg을 1, 4 및 7 일차에 제공하고, 종양 부피를 20 일에 걸쳐 측정하였다. 동일한 시점에서 비히클만을 제공받은 종양을 지닌 마우스의 대조군에서의 종양 부피도 또한 측정하였다. 처치군은 도 16에 도시한 바와 같이 대조군에 비하여 크게 감소된 종양 부피(13일차에 3.85% T/C)를 나타냈다.

[1189] (ii) U87-Luc 동소 이종이식 모델에서 생체내 항암 활성

[1190] U87-Luc 세포를 무흉선 누드 마우스 수컷의 뇌에 대뇌내 이식하였으며, 종양 성장을 생물발광 신호에 의하여 모니터링하였다. 처치군에서 동물에게 회전장애 이성질체 A-2의 경구 투여량 100 mg/kg을 1, 4, 7, 10 및 13일차에 제공하였다. 대조군 동물에게는 비히클만을 제공하였다. 도 17에 도시된 결과는 15일차에 처치군 대 대조군

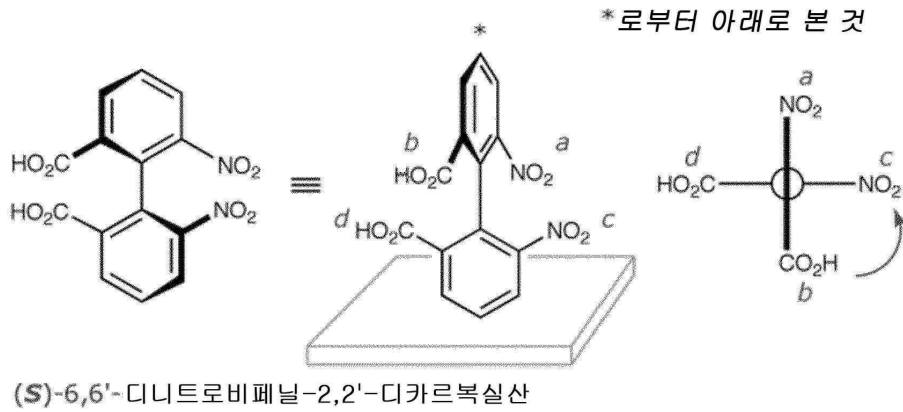
에 대한 종양 신호에서의 감소를 입증한다.

- [1191] (iii) HCT116 종양을 지닌 마우스에서 생체내 항암 활성
- [1192] 회전장애 이성질체 A-2는 하기 기재된 바와 같이 KRAS 변이된 결장직장암 모델에서 효능을 나타냈다.
- [1193] HCT116 이종이식 종양을 지닌 무흉선 누드 마우스 수컷에게 회전장애 이성질체 A-2의 경구 투여량 100 mg/kg을 1, 8 및 15일차에 제공하고, 종양 부피를 3 주에 걸쳐 측정하였다. 동일한 시점에서 비히클만을 제공받은 종양을 지닌 마우스의 대조군에서의 종양 부피도 또한 측정하였다.
- [1194] 도 18에 도시한 결과는 20일차에 종양 성장에서의 뚜렷한 효과를 입증하였다(TGI 60%).
- [1195] 약학적 제제
- [1196] (i) 정제 제제
- [1197] 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체를 함유하는 정제 조성물은 공지의 방식으로 50 mg의 화합물을 희석제로서 197 mg의 락토스(BP) 및 율활제로서 3 mg의 스테아르산마그네슘을 혼합하고, 압축시켜 정제를 형성하여 생성한다.
- [1198] (ii) 캡슐 제제
- [1199] 캡슐 제제는 100 mg의 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체를 100 mg 락토스와 혼합하고, 생성된 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐에 채워서 생성한다.
- [1200] (iii) 주사 제제 I
- [1201] 주사에 의한 투여용 비경구 조성물은 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체(예, 염 형태로)를 10% 프로필렌 글리콜을 함유하는 물 중에 용해시켜 1.5 중량% 농도의 활성 화합물을 얻어 생성할 수 있다. 그 후, 용액을 여과에 의하여 멸균시키고, 앰플에 채우고, 밀봉시킨다.
- [1202] (iv) 주사 제제 II
- [1203] 주사용 비경구 조성물은 물 중에 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체(예, 염 형태로)(2 mg/ml) 및 만니톨(50 mg/ml)을 용해시키고, 용액을 멸균 여과하고, 밀봉 가능한 1 ml 바이알 또는 앰플에 채워서 생성한다.
- [1204] (v) 주사 제제 III
- [1205] 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달을 위한 제제는 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체(예, 염 형태로)를 물 중에 20 mg/ml로 용해시켜 생성할 수 있다. 그 후, 바이알을 밀봉시키고, 오토클레이브에 의하여 멸균시킨다.
- [1206] (vi) 주사 제제 IV
- [1207] 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달을 위한 제제는 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체(예, 염 형태로) 완충제를 함유하는 물(예, 0.2 M 아세트이트 pH 4.6) 중에 20 mg/ml로 용해시켜 생성할 수 있다. 그 후, 바이알을 밀봉시키고, 오토클레이브에 의하여 멸균시킨다.
- [1208] (vii) 피하 주사 제제
- [1209] 피하 투여용 조성물은 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체를 약학적 등급의 옥수수 오일과 혼합하여 5 mg/ml의 농도를 얻어 생성한다. 조성물을 멸균시키고, 적절한 용기에 채운다.
- [1210] (viii) 동결건조 제제
- [1211] 제제화된 본 발명의 물질의 조성물 또는 회전장애 이성질체의 분액을 50 ml 바이알에 넣고, 동결건조시킨다. 동결건조 중에 조성물을 1 단계 냉동 프로토콜을 사용하여 (-45℃)에서 냉동시킨다. 온도를 어닐링 동안 -10℃로 승온시킨 후, -45℃에서 냉동으로 감온시킨 후, +25℃에서 대략 3,400 분 동안 1차 건조시킨 후, 온도가 50℃가 될 경우 증가된 단계로 2차 건조를 실시한다. 1차 및 2차 건조 중 압력은 80 밀리토르에서 설정한다.
- [1212] 균등물
- [1213] 상기 예는 본 발명을 예시하기 위하여 제시하며, 본 발명의 범주에 어떠한 제한을 가하는 것으로 간주하여서는

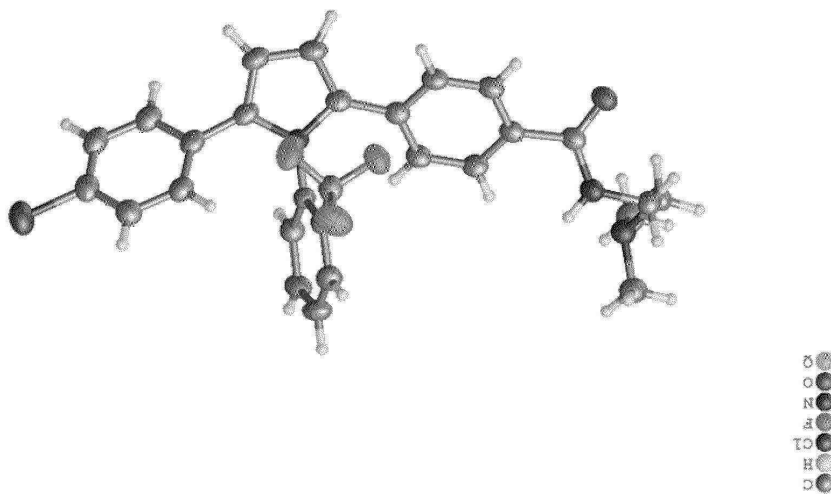
안 된다. 다수의 변경예 및 변형예는 본 발명의 기본 원리로부터 벗어남 없이 상기 기재되며 실시예에 예시된 본 발명의 구체적인 실시양태로 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 상기 변경예 및 변형예 모두는 본원에 포함시키고자 한다.

도면

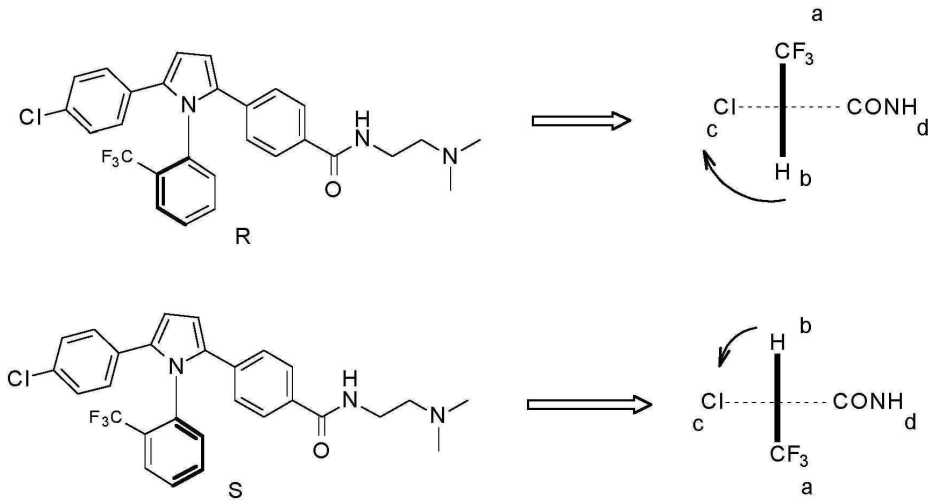
도면1



도면2

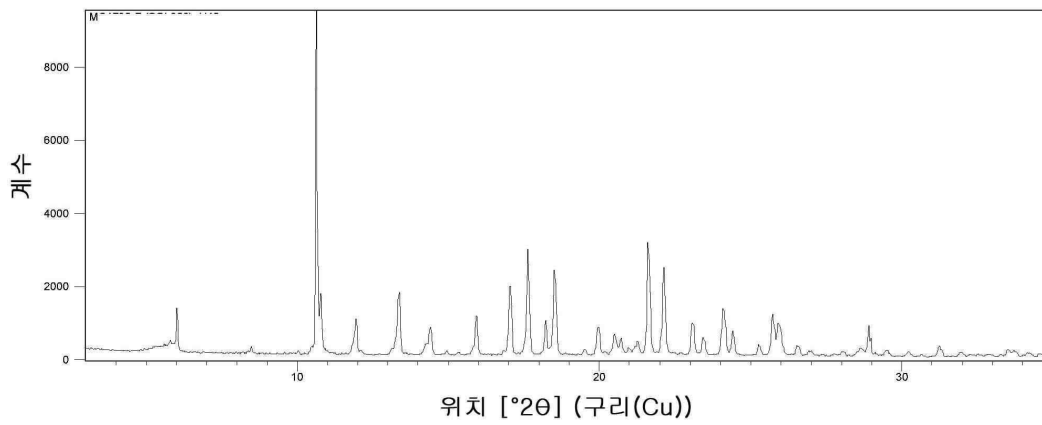


도면3



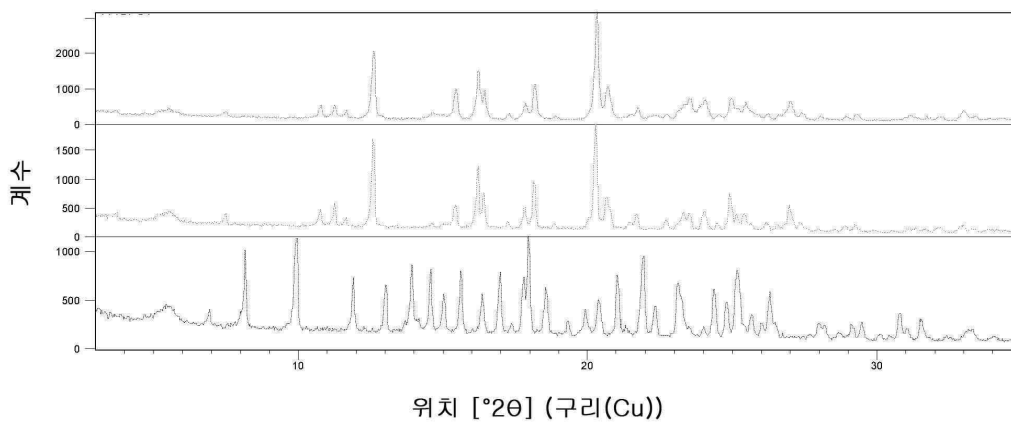
도면4

A-2 유리 염기



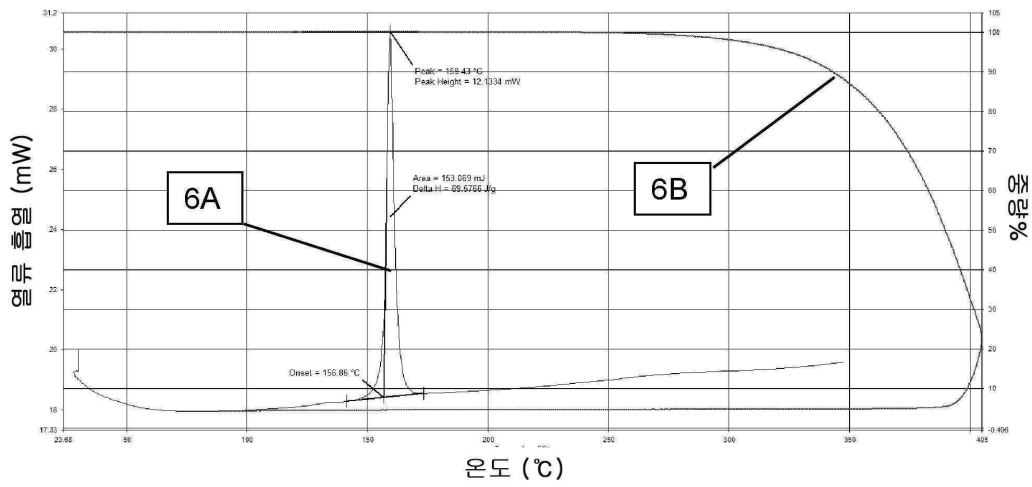
도면5

타르트리이트 염의 XRPD, 패턴 B 규모 확대 (상부) 대 패턴 B(중간) 대 패턴 A(하부)



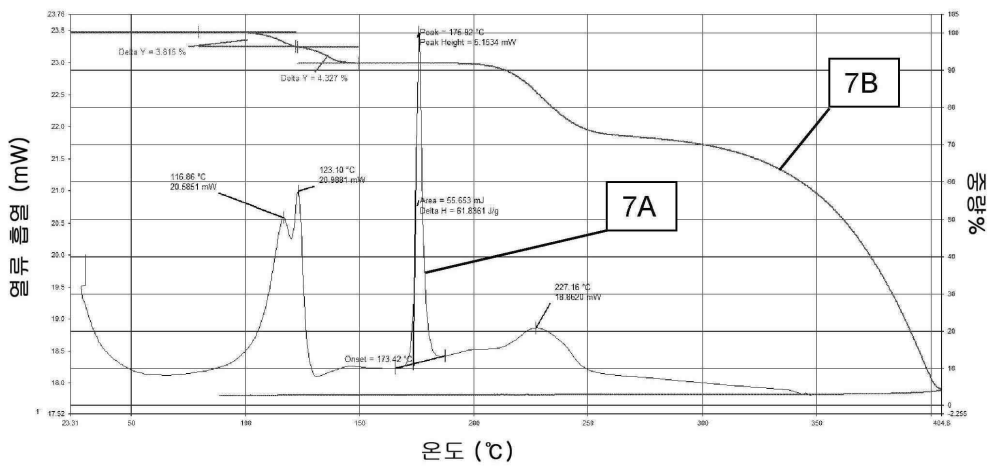
도면6

실시예 A-2 유리 염기의 TGA/DSC



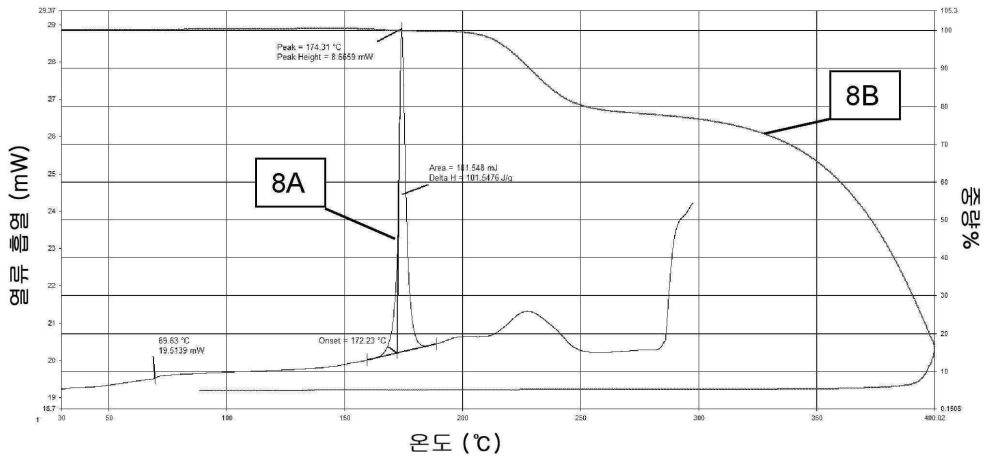
도면7

타르트레이트 패턴 A의 TGA/DSC

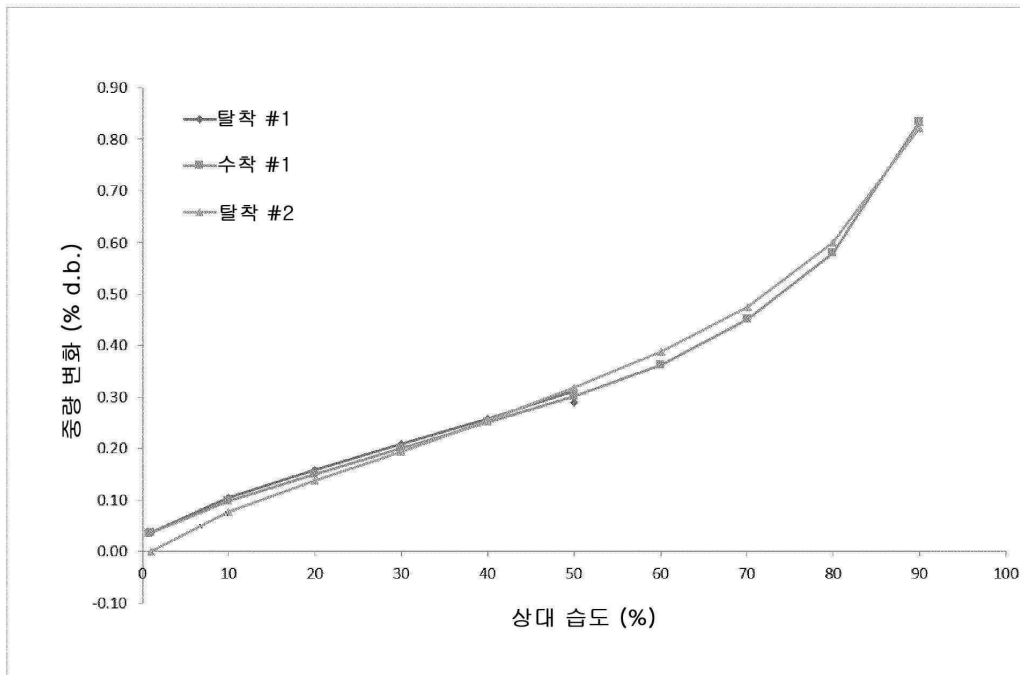


도면8

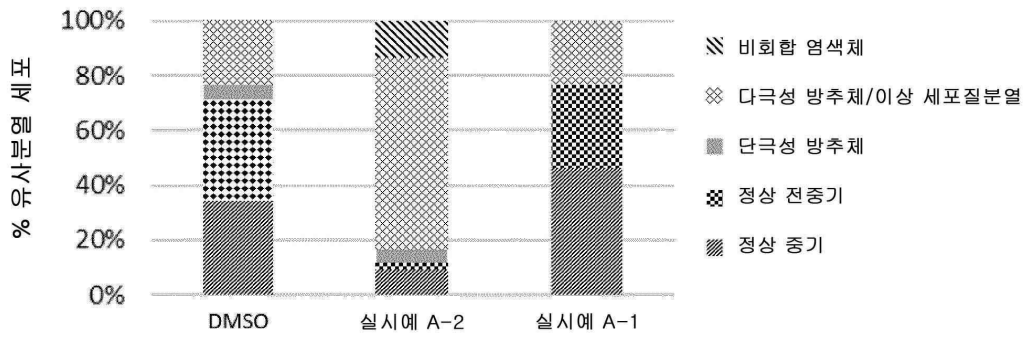
타르트레이트 염 패턴 B의 TGA/DSC



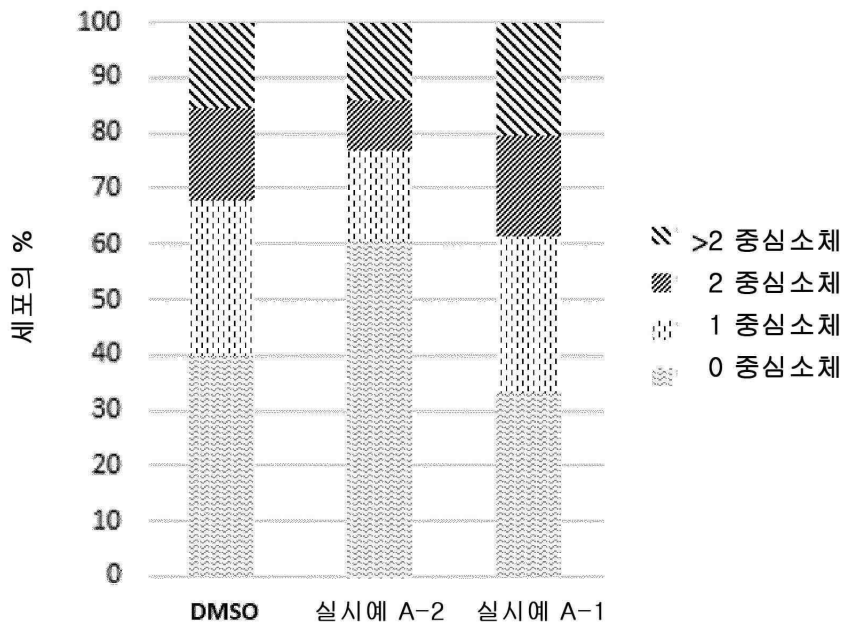
도면9



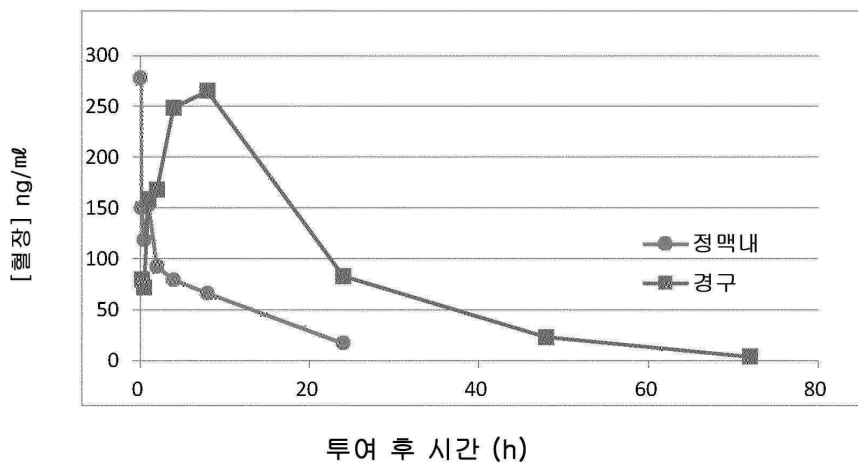
도면10



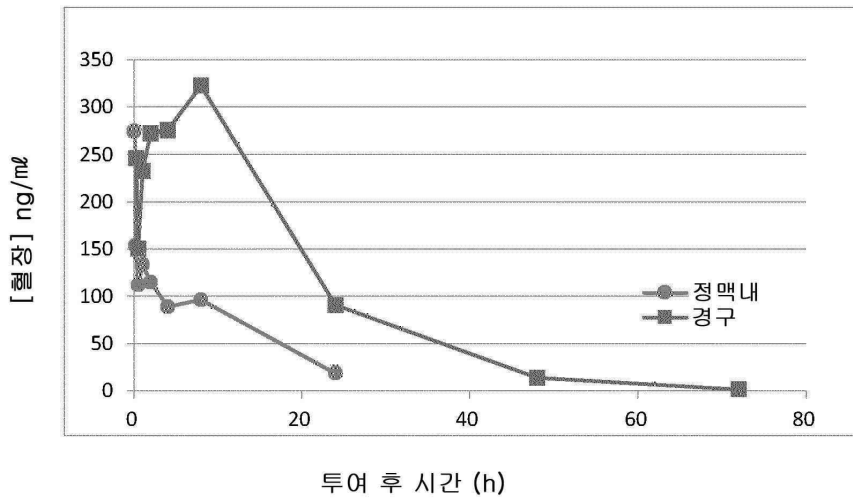
도면11



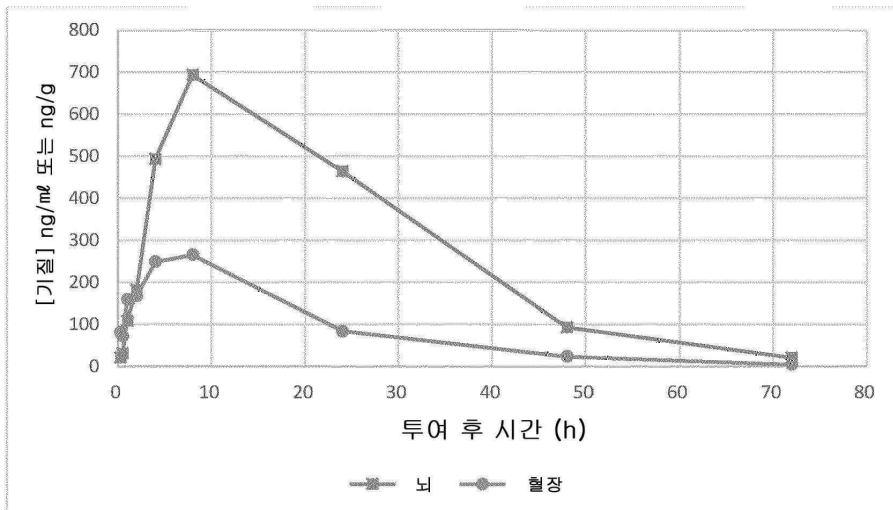
도면12



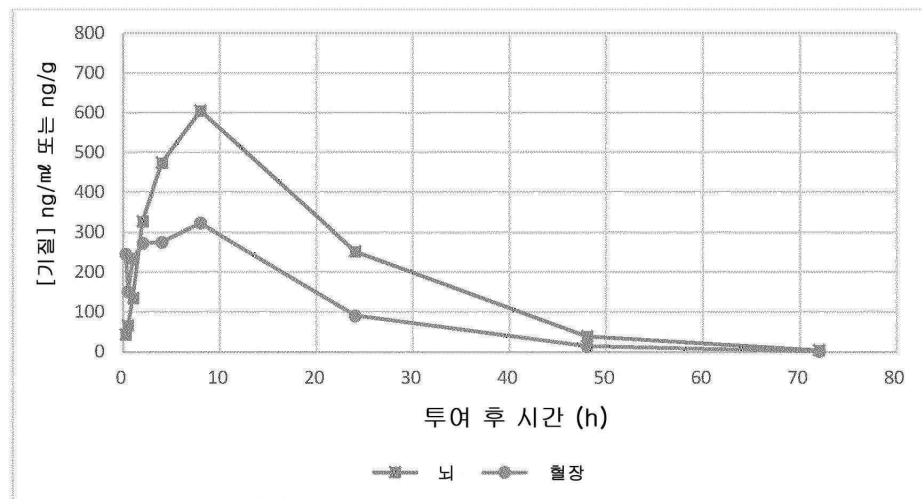
도면13



도면14

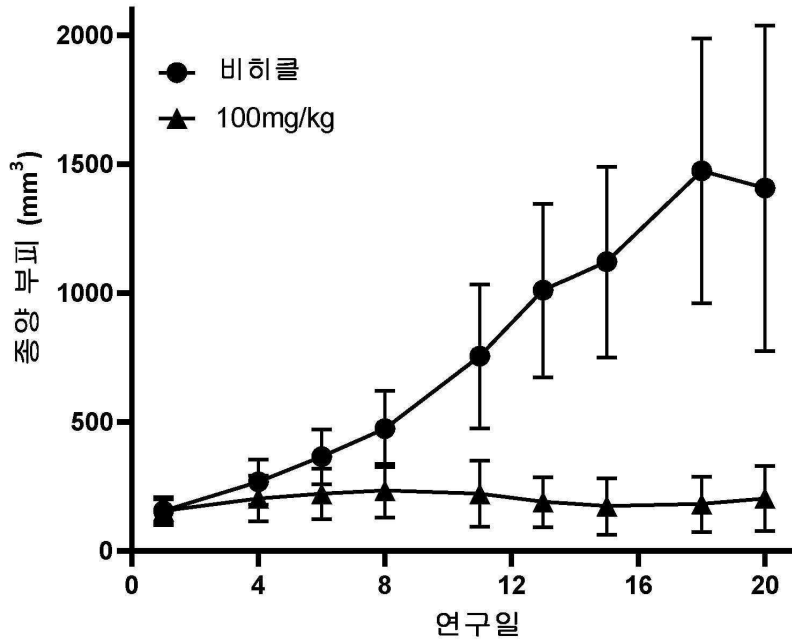


도면15



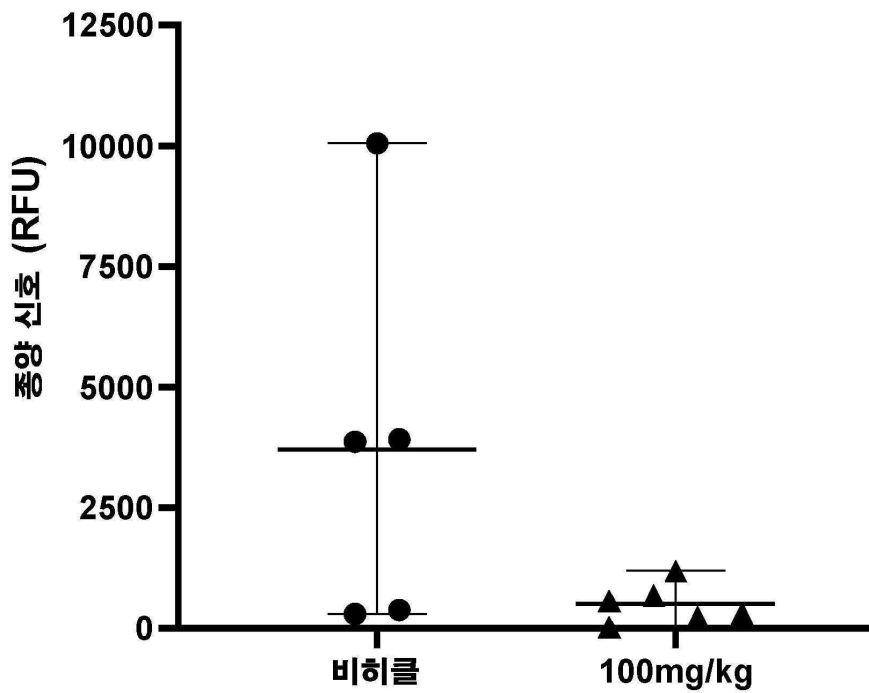
도면16

U87MG 피하 이종이식 모델



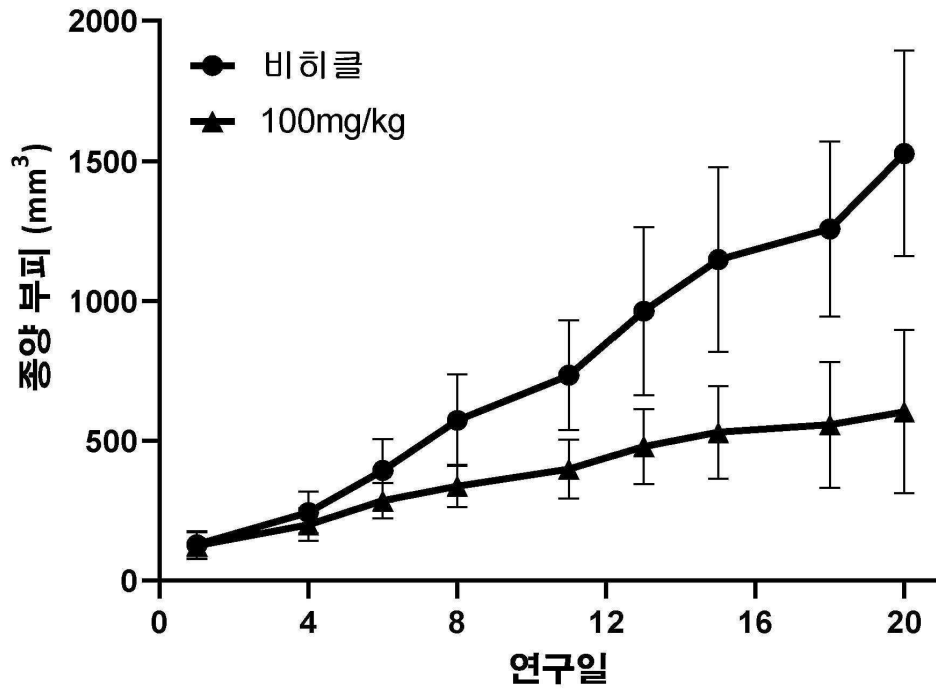
도면17

U87-Luc 동소 이종이식 모델: 15일차

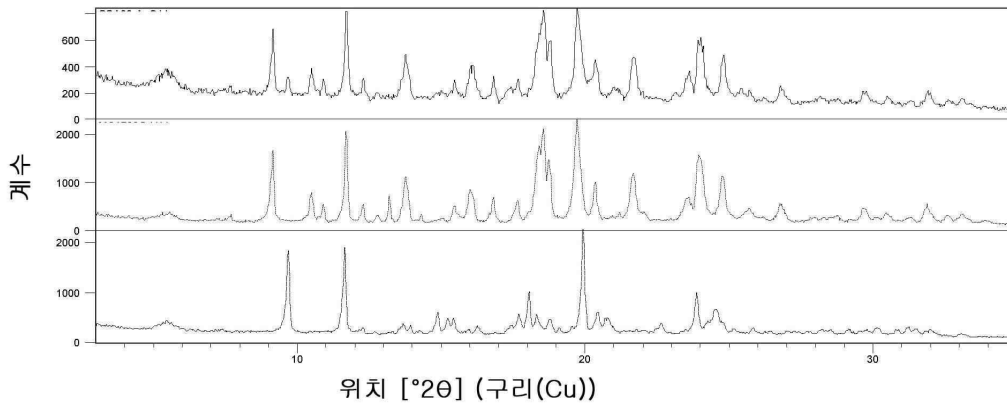


도면18

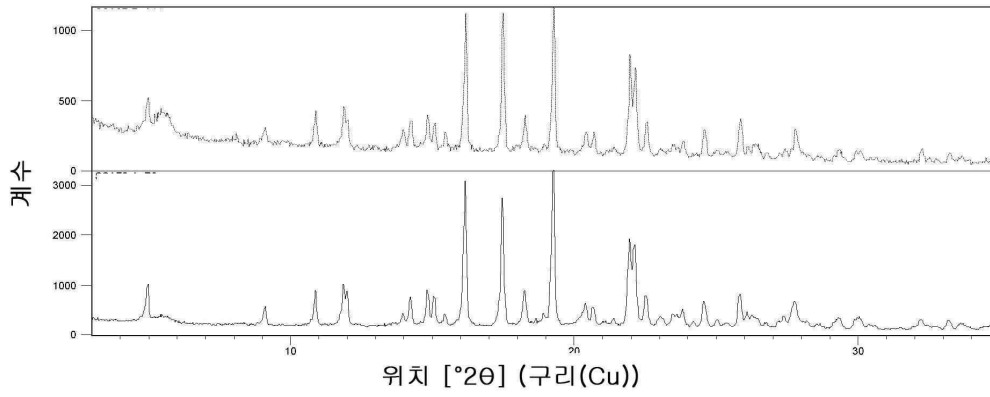
HCT116 피하 이종이식 모델



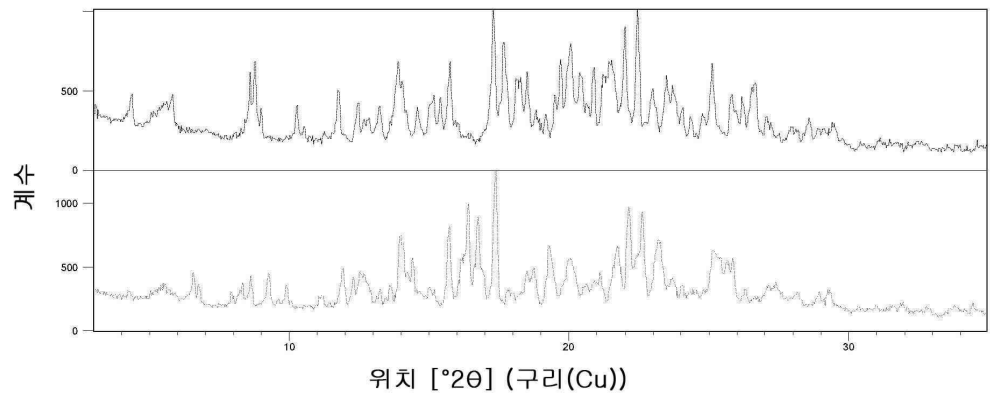
도면19



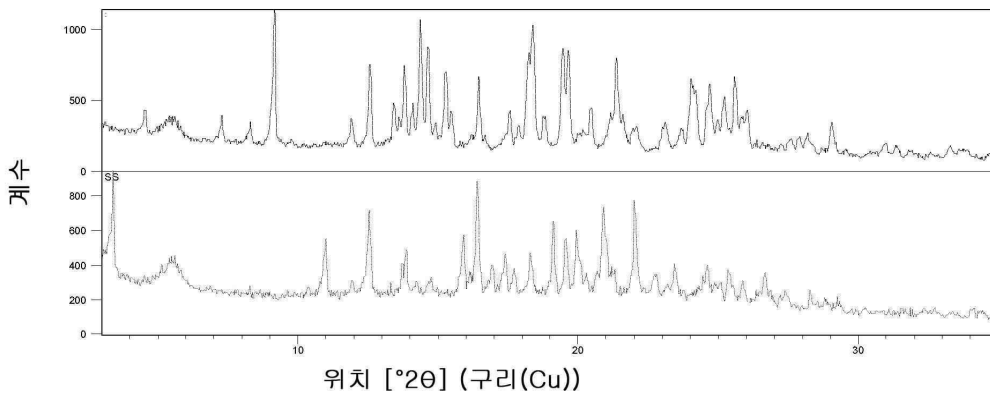
도면20



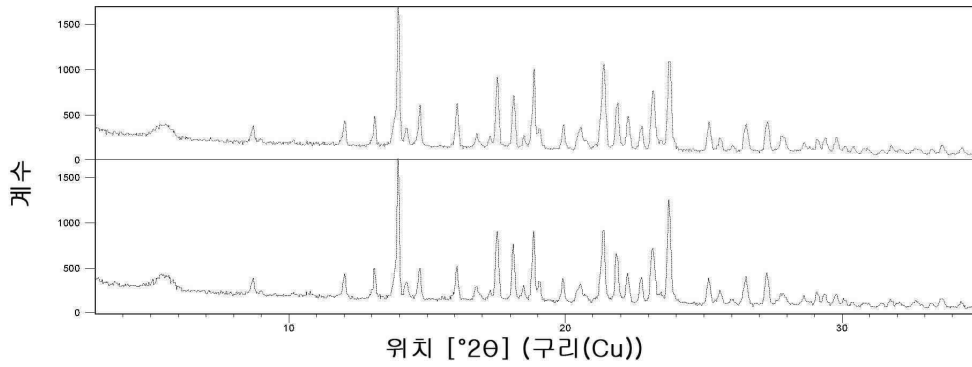
도면21



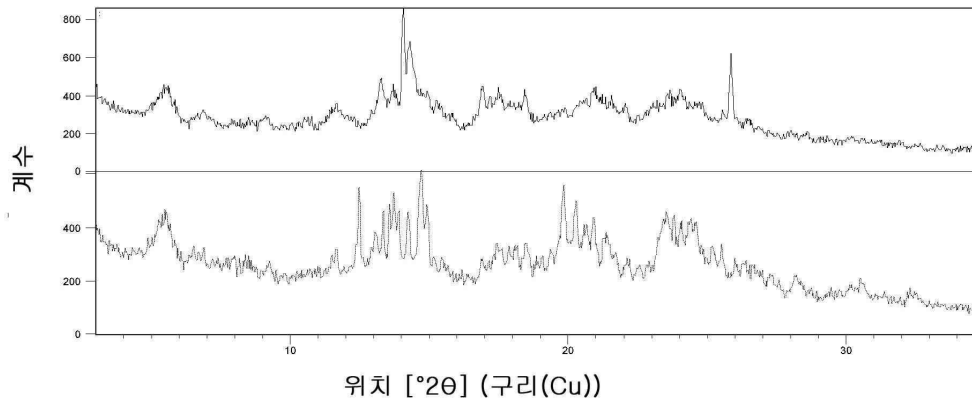
도면22



도면23



도면24



도면25

