



등록특허 10-2479822



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월21일

(11) 등록번호 10-2479822

(24) 등록일자 2022년12월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7025594

(22) 출원일자(국제) 2017년02월03일

심사청구일자 2022년01월28일

(85) 번역문제출일자 2018년09월04일

(65) 공개번호 10-2018-0104161

(43) 공개일자 2018년09월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/016452

(87) 국제공개번호 WO 2017/136688

국제공개일자 2017년08월10일

(30) 우선권주장

62/291,921 2016년02월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20140357661 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 강신권

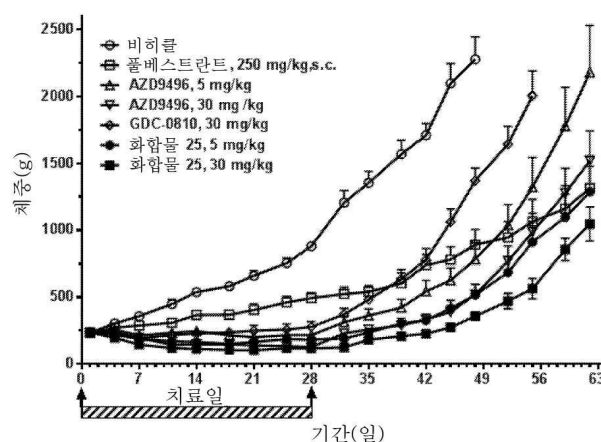
(54) 발명의 명칭 선택적 에스트로겐 수용체 분해제 및 이들의 용도

(57) 요약

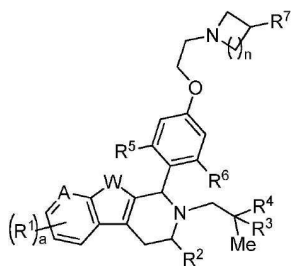
본 발명은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 본원에 개시된 화합물은 증식성 질병(예를 들어, 암)을 치료하는데 유용할 수 있다. 또한, 본 발명에서는 본원에 개시된 화합물을 포함하거나 사용하는 약학 조성물, 키트 방법 및 용도가 제공된다.

(뒷면에 계속)

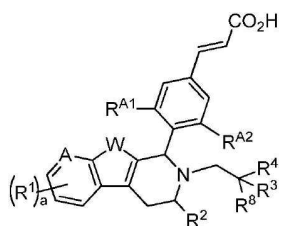
대표도 - 도1



[화학식 I]



[화학식 II]



(52) CPC특허분류

A61K 31/473 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/14 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02010138706 A1
W02014191726 A1
W02016202161 A1
W02017080338 A1

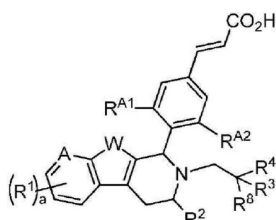
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

[화학식 II]



상기 식에서,

A는 원자가가 허용되는 바와 같이 $-CR^A=$ 또는 $-N=$ 이고;

W는 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

a는 1, 2 또는 3이고;

R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$ 또는 $-CN$ 이고;

R^2 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴이고;

R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

R^4 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이거나, R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^5 은 수소, 할로젠 또는 메틸이고;

R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 염소 또는 불소이고;

R^{A2} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 염소 또는 불소이며, 여기서 (i) R^{A1} 또는 R^{A2} 중 어느 하나는 염소이거나; 또는 (ii) R^{A1} 및 R^{A2} 중 둘 모두는 염소이고;

R^A 은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고;

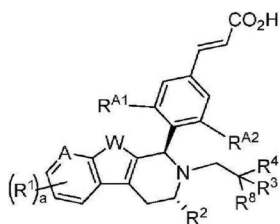
R^B 은 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나, 또는 2개의 R^B 가 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있는 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

화합물은 화학식 (IIA)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물로서,

[화학식 IIA]



R^1 내지 R^4 , R^{A1} , R^{A2} , R^8 , A, W 및 a는 제1항에서 정의된 바와 같음.

청구항 3

제1항에 있어서,

A는 -CH=인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

W는 -NH-인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

a는 1인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

적어도 하나의 R^1 은 수소, 불소, 염소, -OH, -OMe, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^2 는 메틸, 에틸 또는 -CF₃인 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^3 은 메틸이고, R^4 는 메틸이며, R^8 은 불소인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

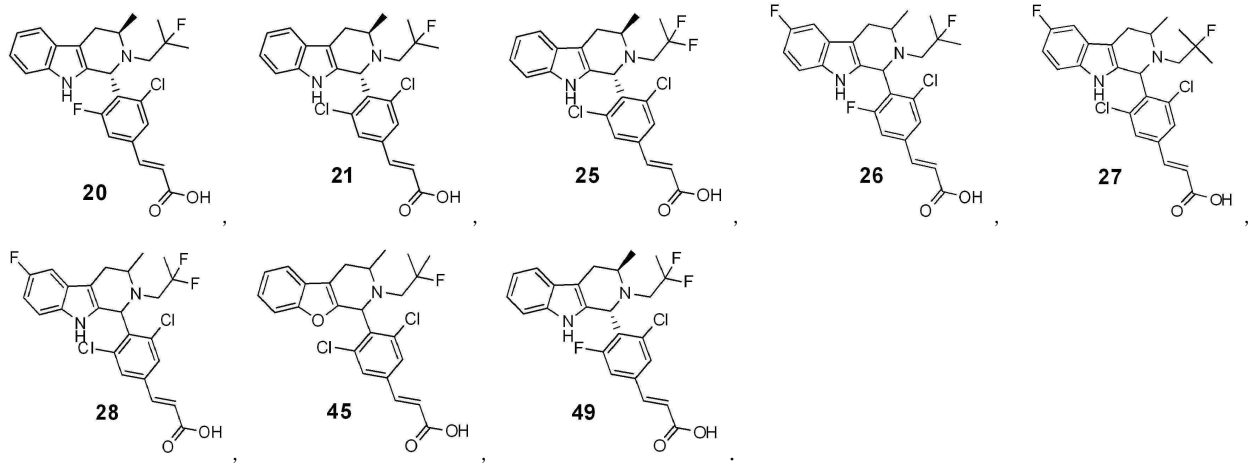
제1항에 있어서,

R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 시클로프로필을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:



청구항 11

제1항에 있어서,

R^{A1} 는 불소이고, R^{A2} 는 염소인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

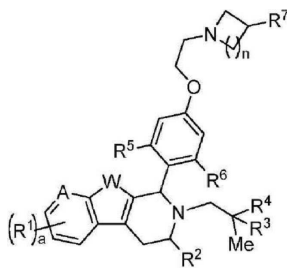
제1항에 있어서,

R^{A1} 은 염소이고, R^{A2} 는 염소인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 원자가가 허용되는 바와 같이 $-CR^A=$ 또는 $-N^A=$ 이고;

W는 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고;

a는 1, 2 또는 3이고;

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$ 또는 $-CN$ 이고;

R^2 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴이고;

R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

R^4 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴

릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

R^5 는 염소이고;

R^6 은 불소 또는 염소이고;

R^7 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

R^A 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고;

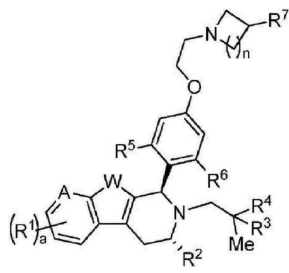
R^B 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬이거나, 또는 2개의 R^B 가 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있는, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서,

화합물은 화학식 (IA)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물로서,

[화학식 IA]

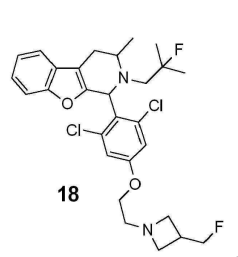
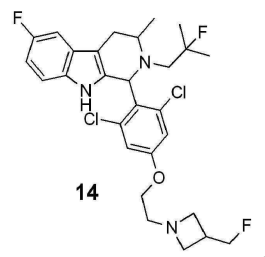
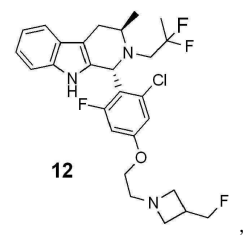
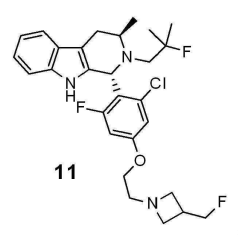
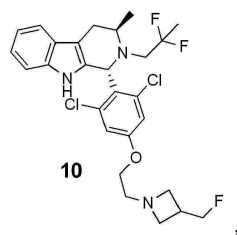
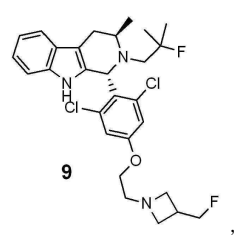


R^1 내지 R^7 , A, W, a 및 n은 제13항에서 정의된 바와 같음.

청구항 15

제13항에 있어서,

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물



청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가

능한 부형제를 포함하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 17

대상체에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물로서,

유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

암은 유방암 또는 부인과 암인 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

암은 ER+ 유방암 또는 ER와 연관된 부인과 암인 약학 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 특허 출원**

[0002] 본 특허 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2016년 2월 5일자로 출원된 미국 특허 가출원 제U.S.S.N. 62/291,921 호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 본원에서 참고로 인용된다.

배경 기술

[0003] 유방암은 여성에 있어서 전 세계적으로 가장 흔한 사망 원인이다. 대부분의 유방암(약 80%)은 성장을 위해 에스트로겐 수용체(ER)에 의해 매개되는 신호 전달 경로(signaling pathway)에 의존한다. 따라서 ER 또는 이의 신호 전달 경로의 표적화는 유방암을 치료하기 위한 약물을 개발하는 수단으로 남아 있다. 에스트로겐 수용체(ER α 및 ER β 를 포함함)는 호르몬인 에스트로겐(17 β -에스트라디올(17 β -estradiol))에 의해 활성화되는 수용체의 그룹이다. ER 양성(ER+) 유방암에 대한 현재의 요법은 상기 수용체의 리간드 결합 도메인에 대한 직접 결합을 통해 ER 활성을 억제하는 제제(예를 들어, 타목시펜(tamoxifen)); 에스트로겐의 합성을 억제함으로써 ER 활성을 억제하는 제제(예를 들어, 아나스트로졸(anastrozole) 및 레트로졸(letrozole)과 같은 아로마타아제 억제제(aromatase inhibitor)); 또는 ER의 분해 유도함으로써 ER 활성을 억제하는 제제(예를 들어, 풀베스트란트(fulvestrant))를 포함한다.

[0004] 에스트로겐 수용체를 억제하거나 에스트로겐의 생성을 차단하는 약물은 ER+ 유방암 및 다른 호르몬 의존성 암의 치료 및 관리에 흔히 사용되고 있다. 그러나, 약물 내성이 유방암 치료, 특히 진행 단계에 있는 암의 치료에 있어 여전히 어려운 과제로 남아 있다. 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)는 에스트로겐 수용체에 결합하여 에스트로겐 수용체의 분해를 초래하는 소분자(small molecule)의 부류이다. 연구는 SERD가 타목시펜 및/또는 아로마타아제 억제제와 같은 다른 약물에 내성이 있는 암을 치료하는데 특히 유용함을 보여준다(McDonnell et al., J. Med. Chem. 2015, 58, 4883-4887). 풀베스트란트는 ER+ 유방암의 치료용으로 승인되었던 SERD이다. 그러나, 풀베스트란트는 빠르게 대사되고, 매월 근육 내 주사에 의해 투여되며, 이는 시험관 내(*in vitro*) 연구에서 관측된 ER의 완전 분해와 비교하여 ER의 효과적인 분해(임상 샘플에서의 약 50%의 ER 분해)를 제한한다. 최근, 아로마타아제 억제제의 치료에 대한 내성을 나타냈던 유방암 환자로부터의 생검 샘플에서 ER 돌연변이가 검출되었다. 이들 돌연변이는 주로 ER의 리간드 결합 도메인 내의 537번 및 538번 아미노산에서 빈번하게 발생하

고 있다. 흥미롭게도, 이들 돌연변이된 ER은 여전히 타목시펜 및 퓌베스트란트 둘 모두에 결합하여 이들에 의해 어느 정도는 억제된다(Li et al., 2013 Cell Reports 4, 1116-1130; Toy et al., 2013, 45, 1439-1445; Robinson et al, Nature Genetics 2013, 45, 1446-1451). 또한, 퓌베스트란트는 여전히 돌연변이된 Try537Ser ER 단백질을 효과적으로 분해할 수 있는 것으로 나타나 있다. 이는 퓌베스트란트와 유사한 ER 분해를 표적화하는 화합물이 또한 돌연변이된 ER 단백질을 효과적으로 분해할 수 있고 아로마타아제 억제제에 대한 내성을 나타냈던 유방암 환자를 치료하는데 유용할 수 있다는 기회를 제공한다. 따라서 유방암 및 다른 ER 관련 질병의 치료에 사용하기 위한 신규한 비스테로이드성 SERD를 개발하는 것이 매우 중요하다.

발명의 내용

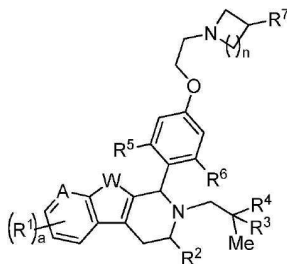
해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)인 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물과 같은 화합물을 제공한다. 본원에 개시된 화합물은 유방암, 특히 ER+ 유방암 및 ER과 연관된 질병을 치료하는데 유용할 수 있다. 또한, 약학 조성물, 키트, 방법 및 본원에 개시된 임의의 화합물의 용도가 제공된다.

과제의 해결 수단

[0006] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며:

[0007] [화학식 I]



[0008]

[0009] 상기 식에서, A는 원자가가 허용되는 바와 같이 $-CR^A=$ 또는 $-N=$ 이고; W는 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고; a는 1, 2 또는 3이고; n은 1, 2, 3 또는 4이다. 게다가,

[0010] 각각의 예로서 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$, 또는 $-CN$ 이고;

[0011] R^2 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴이고;

[0012] R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$, 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

[0013] R^4 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

[0014] R^5 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬이고;

[0015] R^6 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬이고;

[0016] R^7 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

[0017] R^A 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 산소 보호기이고; 및

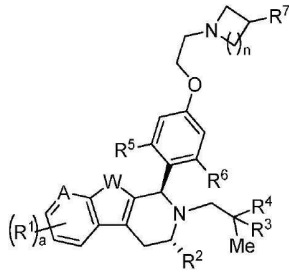
[0018] R^B 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬, 질소 보호기이거나, 또는 선택적으로 2개의 R^B 가 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다.

[0019] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이며:

[0020]

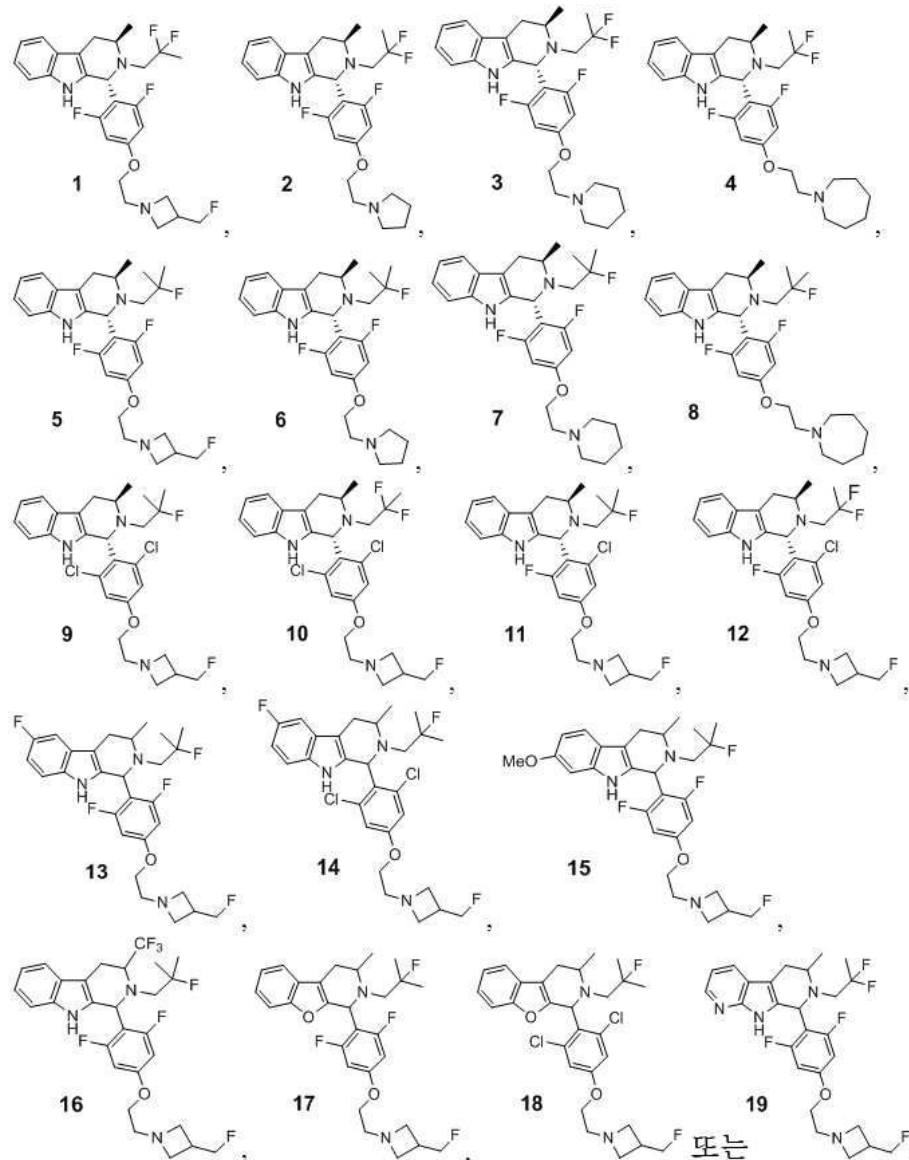
[0021]

[0022]



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, W, a 및 n은 본원에 개시된 바와 같다.

화학식 (I)의 예시적인 화합물로는 하기 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

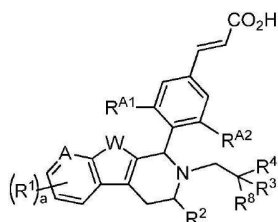


[0023]

[0024]

다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며:

[0025] [화학식 II]



[0026]

[0027] 상기 식에서, A는 원자가가 허용되는 바와 같이 $-CR^A=$ 또는 $-N=$ 이고; W는 $-NH-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고; a는 1, 2 또는 3이다. 게다가,

[0028] 각각의 예로서 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, $-OR^A$, 또는 $-CN$ 이고;

[0029] R^2 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴이고;

[0030] R^3 은 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이고;

[0031] R^4 는 수소, 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, $-OR^A$ 또는 $-N(R^B)_2$ 이거나, 또는 R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0032] R^8 은 수소, 할로젠, 또는 치환 또는 비치환된 메틸(예를 들어, 메틸)이고;

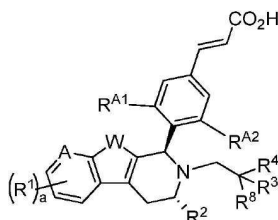
[0033] R^{A1} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 염소 또는 불소이고;

[0034] R^{A2} 는 치환 또는 비치환된 알킬, 염소 또는 불소이며, 여기서 (i) R^{A1} 또는 R^{A2} 는 염소이거나; (ii) R^{A1} 및 R^{A2} 중 하나는 불소이고, R^{A1} 및 R^{A2} 중 나머지 하나는 치환 또는 비치환된 알킬, 염소 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] R^A 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 산소 보호기이고;

[0036] R^B 는 수소 또는 치환 또는 비치환된 알킬, 질소 보호기이거나, 또는 선택적으로 2개의 R^B 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다.

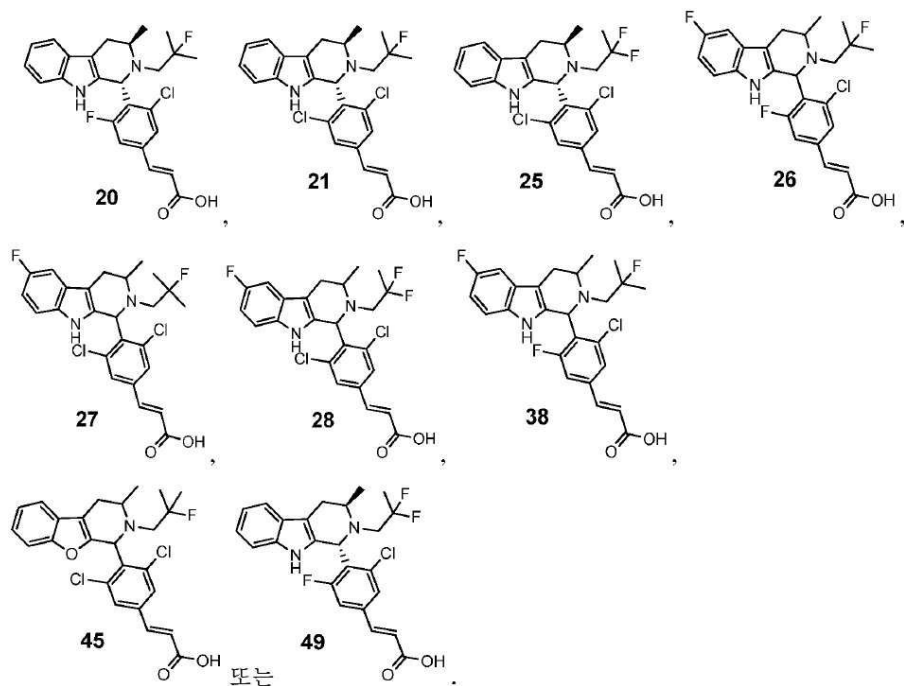
[0037] 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이며:



[0038]

[0039] 상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^{A1} , R^{A2} , A, W 및 a는 본원에 개시된 바와 같다.

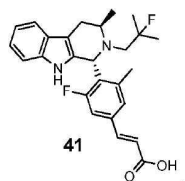
[0040] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 R^{A1} 및 R^{A2} 중 적어도 하나는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 R^{A1} 및 R^{A2} 둘 모두는 염소일 수 있다. 화학식 (II)의 이 같은 예시적인 화합물로는 하기 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:



[0041]

[0042]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 R^{A1} 는 불소일 수 있고, R^{A2} 는 메틸일 수 있고, 따라서 이는 예를 들어 하기에 나타낸 화합물 41일 수 있다:



[0043]

[0044]

일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 R^{A1} 및 R^{A2} 둘 모두가 불소인 경우, 상기 화합물은 하기 조건들 중 적어도 하나를 추가로 만족한다:

[0045]

W는 O 또는 S이거나;

[0046]

R^1 의 적어도 하나는 수소가 아니거나;

[0047]

R^2 는 수소 또는 메틸이 아니거나;

[0048]

A는 -N 또는 $-CR^A$ (여기서, R^A 는 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 산소 보호기임)이거나;

[0049]

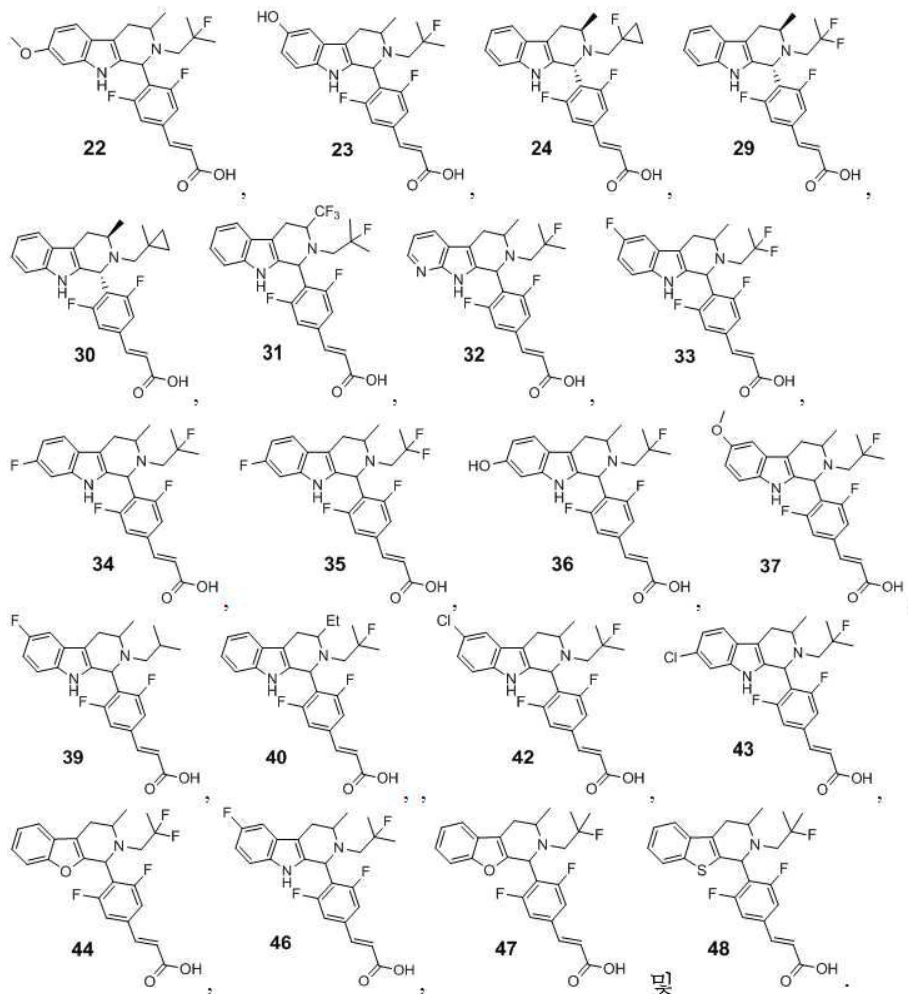
R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 카보시클릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0050]

R^3 , R^4 및 R^8 중 적어도 2개는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[0051]

화학식 (II)의 이 같은 화합물의 예로는 하기 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:



[0052]

[0053]

다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 유효량의 SERD 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 유효량은 치료학적 유효량 또는 예방적 유효량일 수 있다.

[0054]

또 다른 측면에서, 본 발명은 증식성 질병(예를 들어, 야생형 또는 돌연변이형 ER을 가질 수 있는 ER+ 유방암)을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 방법은 치료가 필요한 대상체에 본원에 개시된 유효량의 임의의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0055]

특정 실시양태에서, 표적 증식성 질병은 ER+ 유방암 또는 야생형 ER 또는 돌연변이형 ER에 의해 유도된 암을 포함하지만 이에 한정되지 않는 암일 수 있다.

[0056]

특정 실시양태에서, 치료될 대상체는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 포유동물)이다.

[0057]

본 발명의 다른 측면은 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학 조성물을 함유한 용기를 포함하는 키트에 관한 것이다. 본원에 개시된 키트는 단일 투여량 또는 다중 투여량의 화합물 또는 약학 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 본 발명의 방법에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 화합물 또는 약학 조성물을 사용하기 위한 설명서를 더 포함한다.

[0058]

또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 암과 같은 증식성 질병을 치료하는데 사용하기 위한, 및/또는 표적 질병을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 본원에 개시된 화합물 및 약학 조성물을 제공한다.

[0059]

본 발명의 하나 이상의 실시양태에 대한 세부사항이 본원에 개시되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명, 실시예 및 특허 청구범위로부터 자명해질 될 것이다.

[0060]

정의

[0061]

특정 작용기 및 화학 용어에 대한 정의는 하기에 더욱 상세하게 나타나 있다. 화학 원소는 원소의 주기율표(CAS

version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., 표지 뒷면)에 따라 확인되며, 특정 작용기는 일반적으로 본원에 개시된 바와 같이 정의된다. 또한, 특정 작용성 모이어티(moiety) 및 반응성뿐만 아니라 유기 화학의 일반적인 원리는 다음 문헌들에 기재되어 있다: Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987. 본 발명은 본원에 개시된 치환기의 예시적인 목록에 의해 임의의 방식으로 제한되도록 의도된 것은 아니다.

[0062] 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 개개의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체 이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC) 및 키랄 염(chiral salt)의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있고; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 다음 문헌들: Jacques et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)을 참고한다. 본 발명은 실질적으로는 다른 이성질체가 존재하지 않는 개개의 이성질체로서, 및 대안적으로는 다양한 이성질체의 혼합물로서 본원에 개시된 화합물을 추가로 포함한다.

[0063] 값의 범위가 나열된 경우, 이는 각각의 값 및 그 범위 내에 있는 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ 및 C₅₋₆을 포함하는 것으로 의도된다.

[0064] "지방족(aliphatic)"이란 용어는 포화 및 불포화 둘 다의 직쇄(즉, 비분지형), 분지형, 비시클릭, 시클릭 또는 폴리시클릭 지방족 탄화수소를 포함하며, 이는 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 인식되는 바와 같이, "지방족"은 본원에서 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알킬닐 모이어티를 포함하지만 이에 한정되지 않는 것으로 의도된다. 따라서, "알킬"이란 용어는 선형, 분지형 및 시클릭 알킬기를 포함한다. "알케닐", "알킬닐" 등과 같은 기타 일반 용어에 유사한 관례가 적용된다. 더욱이, "알킬", "알케닐", "알킬닐"이란 용어 등은 치환 및 비치환된 기 둘 모두를 포함한다. 특정 실시양태에서, "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 이들 알킬기(시클릭, 비시클릭, 치환, 비치환, 분지형 또는 비분지형)를 나타내기 위해 사용된다.


[0065] 특정 실시양태에서, 본 발명에서 이용된 알킬기, 알케닐기 및 알킬닐기는 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 특정한 다른 실시양태에서, 본 발명에서 이용된 알킬기, 알케닐기 및 알킬닐기는 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 다른 실시양태에서, 본 발명에서 이용된 알킬기, 알케닐기 및 알킬닐기는 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 다른 실시양태에서, 본 발명에서 이용된 알킬기, 알케닐기 및 알킬닐기는 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 다른 실시양태에서, 본 발명에서 이용된 알킬기, 알케닐기 및 알킬닐기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 따라서 예시적인 지방족 기로는, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, -CH₂-시클로프로필, 비닐, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, -CH₂-시클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, -CH₂-시클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 시클로헥실, -CH₂-시클로헥실 모이어티 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기서 이들 기는 또한 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 알케닐기는 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 알킬닐기로는 에티닐, 2-프로피닐(프로파르길(propargyl)), 1-프로피닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0066] "알킬"이란 용어는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼("C₁₋₁₀ 알킬")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서,

알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬의 예로는 메틸(C₁), 에틸(C₂), 프로필(C₃)(예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸(C₄)(예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소부틸), 펜틸(C₅)(예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3급 아밀) 및 헥실(C₆)(예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬기의 추가적인 예로는 n-헵틸(C₇), n-옥틸(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 알킬기의 각각의 예는 독립적으로 치환되지 않거나("비치환된 알킬"), 하나 이상의 치환기(예를 들어, F와 같은 할로젠)로 치환된다("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CH₃)이다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬(예를 들어, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어 -CF₃)이다.

[0067]

"알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖고 삼중결합을 갖지 않는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼("C₂₋₂₀ 알케닐")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합은 (2-부테닐에서와 같이) 내부 또는 (1-부테닐에서와 같이) 말단에 존재할 수 있다. C₂₋₄ 알케닐기의 예로는 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐기의 예로는 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 헥세닐(C₆) 뿐만 아니라 상술한 C₂₋₄ 알케닐기 등을 포함한다. 알케닐의 추가적인 예로는 헵테닐(C₇), 옥테닐(C₈), 옥타트리에닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 알케닐기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환되며, 즉 치환되지 않거나("비치환된 알케닐"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다.

알케닐기에서, 입체화학이 명시되어 있지 않은 C=C 이중결합(예를 들어, -CH=CHCH₃ 또는 )은 (E) 또는 (Z) 이중결합일 수 있다.

[0068]

"알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합 및 선택적으로는 하나 이상의 이중결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼("C₂₋₂₀ 알킬닐")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₁₀ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알킬닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합은 (2-부티닐에서와 같이) 내부 또는 (1-부티닐에서와 같이) 말단에 존재할 수 있다. C₂₋₄ 알킬닐기의 예로는 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃),

1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. C_{2-6} 알케닐기의 예로는 펜티닐(C_5), 헥시닐(C_6) 뿐만 아니라 상술한 C_{2-4} 알킬닐기 등을 포함한다. 알킬닐의 추가적인 예로는 헵티닐(C_7), 옥티닐(C_8) 등을 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 알킬닐기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환, 즉 비치환되거나("비치환된 알킬닐") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐기는 비치환된 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐기는 치환된 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0069] "카보시클릴" 또는 "카보시클릭"은 비방향족 고리 시스템에서 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 시클릭 탄화수소기의 라디칼(" C_{3-10} 카보시클릴")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카보시클릴기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{3-8} 카보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카보시클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{3-6} 카보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카보시클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{3-6} 카보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카보시클릴기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{5-10} 카보시클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카보시클릴기는 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 C_{3-8} 카보시클릴기로는 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 비시클로[2.2.1]헵타닐(C_7), 비시클로[2.2.2]옥타닐(C_8) 뿐만 아니라 상술한 C_{3-6} 카보시클릴기 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 C_{3-10} 카보시클릴기로는 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타하이드로-1H-인테닐(C_9), 데카하이드로나프탈레닐(C_{10}), 스피로[4.5]데카닐(C_{10}) 뿐만 아니라 상술한 C_{3-8} 카보시클릴기 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상술한 실시예에 예시된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카보시클릴기는 모노시클릭("모노시클릭 카보시클릴")이거나, 바이시클릭 시스템("바이시클릭 카보시클릴")과 같은 융합(fused), 가교(bridged) 또는 스피로(spiro) 고리 시스템을 함유하며, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 또한, "카보시클릴"은 고리 시스템을 포함하며, 여기에서 상기 정의된 바와 같은 카보시클릭 고리는 부착점(point of attachment)이 카보시클릭 고리 상에 있는 하나 이상의 아틸 또는 헤테로아틸기와 융합되며, 이러한 경우에 탄소의 개수는 계속해서 카보시클릭 고리 시스템 내의 탄소의 개수를 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 카보시클릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환, 즉 비치환되거나("비치환된 카보시클릴"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 카보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카보시클릴기는 비치환된 C_{3-10} 카보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카보시클릴기는 치환된 C_{3-10} 카보시클릴이다.

[0070] 일부 실시양태에서, "카보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭의 포화 카보시클릴기(" C_{3-10} 시클로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{3-8} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{3-6} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{5-6} 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다(" C_{5-10} 시클로알킬"). C_{5-6} 시클로알킬기의 예로는 시클로펜틸(C_5) 및 시클로헥실(C_6)을 포함한다. C_{3-6} 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필(C_3) 및 시클로부틸(C_4) 뿐만 아니라 상술한 C_{5-6} 시클로알킬기를 포함한다. C_{3-8} 시클로알킬기의 예로는 시클로헵틸(C_7) 및 시클로옥틸(C_8) 뿐만 아니라 상술한 C_{3-6} 시클로알킬기를 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 시클로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 시클로알킬"), 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 비치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬기는 치환된 C_{3-10} 시클로알킬이다.

[0071] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3원 내지 10원의 비방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 실리콘으로부터 선택된다("3원 내지 10원의 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴기에서, 부착점은 원자가가 허용되는 바와 같이 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴기는 모노시클릭("모노시클릭 헤테로시클릴")일 수 있거나, 바이시클릭 시스템("바이시클릭 헤테로시클릴")과 같은 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템일 수 있으며, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 바

이시클릭 고리 시스템은 하나 또는 두 개의 고리 모두에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 또한, "헤테로시클릭"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 부착점이 카보시클릴 또는 헤테로시클릭 고리 상에 있는 하나 이상의 카보시클릴기와 융합되어 있는 고리 시스템, 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 부착점이 헤테로시클릭 고리 상에 있는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되어 있는 고리 시스템을 포함하며, 이러한 경우에 고리원(ring member)의 개수는 계속해서 헤테로시클릭 고리 시스템 내의 고리원의 개수를 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 헤테로시클릴의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환, 즉 비치환되거나("비치환된 헤테로시클릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 비치환된 3원 내지 10원의 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 치환된 3원 내지 10원의 헤테로시클릴이다.

[0072]

일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원의 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 실리콘으로부터 선택된다("5원 내지 10원의 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원의 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5원 내지 8원의 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 비방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5원 내지 6원의 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5원 내지 6원의 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5원 내지 6원의 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5원 내지 6원의 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0073]

1개의 헤테로원자를 갖는 예시적인 3원의 헤테로시클릴기로는 아지르디닐(azirdinyl), 옥시라닐(oxiranyl), 티이라닐(thiiranyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원의 헤테로시클릴기로는 아제티디닐(azetidiny), 옥세타닐(oxetanyl) 및 티에타닐(thietanyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로시클릴기로는 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 디하이드로티오펜, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로시클릴기는 디옥솔라닐, 옥사설파라닐, 디설파라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로시클릴기로는 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로시클릴기로는 피페리디닐, 테트라하이드로피란릴, 디하이드로피리디닐 및 티아닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로시클릴기로는 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로시클릴기로는 트리아지나닐(triazinanyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원의 헤테로시클릴기로는 아제파닐(azepanyl), 옥세파닐(oxepanyl) 및 티에파닐(thiepanyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원의 헤테로시클릴기로는 아조카닐(azocanyl), 옥세카닐 및 티오카닐(thiocanyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. C₆ 아릴 고리에 융합된 예시적인 5원의 헤테로시클릴기(본원에서 5,6-바이시클릭 헤테로시클릭 고리로도 지칭됨)로는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6원의 헤테로시클릴기(본원에서 6,6-바이시클릭 헤테로시클릭 고리로도 지칭됨)로는 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0074]

"아릴"은 방향족 고리 시스템에서 제공된 6 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예를 들어, 바이시클릭 또는 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 시클릭 배열에서 공유된 6개, 10개 또는 14개의 파이 전자를 가짐)의 라디칼("C₆₋₁₄ 아릴")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₆ 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₁₀ 아릴"; 예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C₁₄ 아릴"; 예를 들어, 안트라실). 또한, "아릴"은 아릴 고리가, 상기 정의된 바와 같이, 라디칼 또는 부착점이 아릴 고리 상에 있는 하나 이상의 카보시클릴 또는 헤테로시클릴기와 융합되어 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 같은 경우에 탄소 원자의 개수는 계속해서 아릴 고리 시스템 내의

탄소 원자의 개수를 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 아릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환, 즉 비치환되거나("비치환된 아릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0075] "아르알킬"은 알킬 및 아릴의 서브세트(subset)이고, 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환되는 선택적으로 치환된 알킬기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 선택적으로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 선택적으로 치환된 페네틸(phenethyl)이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 페네틸이다.

[0076] "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 시클릭 배열에서 공유되는 6 또는 10개의 파이 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5원 내지 10원의 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 부착점은 원자가가 허용되는 바와 같이 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 바이시클릭 고리 시스템은 하나 또는 두 개의 고리 모두에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 헤테로아릴 고리가, 상기 정의한 바와 같이, 부착점이 헤테로아릴 고리 상에 있는 하나 이상의 카보시클릴 또는 헤테로시클릴기와 융합되어 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 같은 경우 고리원의 개수는 계속해서 헤테로아릴 고리 시스템 내의 고리원의 개수를 표시한다. 또한, "헤테로아릴"은 헤테로아릴 고리가, 상기 정의한 바와 같이, 부착점이 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있는 하나 이상의 아릴기와 융합되어 있는 고리 시스템을 포함하며, 이 같은 경우 고리원의 개수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템 내의 고리원의 개수를 나타낸다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 바이시클릭 헤테로아릴기(예를 들어, 인돌일, 퀴놀리닐, 카바졸일 등)의 경우, 부착점은 2개의 고리 중 하나, 즉 헤테로원자를 포함하는 고리(예를 들어, 2-인돌일) 및 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌일) 중 하나의 고리 상에 존재할 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원의 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5원 내지 10원의 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원의 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5원 내지 8원의 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원의 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다("5원 내지 6원의 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5원 내지 6원의 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5원 내지 6원의 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5원 내지 6원의 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시하지 않는 한, 헤테로아릴기의 각각의 예는 독립적으로 선택적으로 치환, 즉 비치환되거나("비치환된 헤테로아릴") 하나 이상의 치환기로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴기는 비치환된 5원 내지 14원의 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5원 내지 14원의 헤테로아릴이다.

[0078] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기로는 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 갖는 예시적인 5원의 헤테로아릴기로는 이미다졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일 및 이소티아졸일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기로는 트리아졸일, 옥사디아졸일 및 티아디아졸일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원의 헤테로아릴기로는 테트라졸일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로아릴기로는 피리디닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로아릴기로는 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원의 헤테로아릴기로는 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원의 헤테로아릴기로는 아제피닐(azepinyl), 옥세피닐(oxepinyl) 및 티에피닐(thiepinyl)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 5,6-바이시클릭 헤테로아릴기로는 인돌일, 이소인돌일, 인다졸일, 벤조트리아졸일, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸일, 벤즈옥사졸일, 벤즈이소옥사졸일, 벤즈옥사디아졸일, 벤즈티아졸일, 벤즈이소티아졸일, 벤즈티아디아졸일, 인돌리지닐 및 퓨린일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 6,6-바이시클릭 헤테로아릴기로는 나프티리딘일, 프테리디닐(pteridinyl), 퀴놀리닐,

이소퀴놀리닐, 시놀리닐(cinnoliny), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 프탈라지닐(phthalaziny) 및 퀴나졸리닐(quinazoliny)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0079] "헤테로아릴알킬"은 알킬 및 헤테로아릴의 서브세트이고, 선택적으로 치환된 헤테로아릴기에 의해 치환된 선택적으로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0080] "불포화된" 또는 "부분적으로 불포화된"이란 적어도 하나의 이중결합 또는 삼중결합을 포함하는 기를 지칭한다. "부분적으로 불포화된" 고리 시스템은 다중 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 추가로 의도되지만, 방향족 기(예를 들어, 아릴기 또는 헤테로아릴기)를 포함하는 것으로는 의도되지 않는다. 마찬가지로, "포화된"은 이중결합 또는 삼중결합을 함유하지 않는 기, 즉 모두 단일결합을 함유하는 기를 지칭한다.

[0081] 2가 가교기(bridging group)인 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 카보시클릴기, 헤테로시클릴기, 아릴기 및 헤테로아릴기는 '-엔'이란 접미어를 사용하여 추가로 지칭되며, 예를 들어 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 카보시클릴렌, 헤테로시클릴렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌으로 지칭된다.

[0082] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 본원에 개시된 원자, 모이어티 또는 기는 원자가가 허용되는 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있다. "선택적으로 치환된"이란 용어는 치환되거나 비치환되는 것을 지칭한다.

[0083] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 기는 선택적으로 치환된다. "선택적으로 치환된"이란 용어는 치환되거나 비치환되는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 카보시클릴기, 헤테로시클릴기, 아릴기 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환된다(예를 들어, "치환" 또는 "비치환된" 알킬기, "치환" 또는 "비치환된" 알케닐기, "치환" 또는 "비치환된" 알키닐기, "치환" 또는 "비치환된" 카보시클릴기, "치환" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴기, "치환" 또는 "비치환된" 아릴기 또는 "치환" 또는 "비치환된" 헤테로아릴기). 일반적으로, "치환된"이란 용어는 그 앞에 "선택적으로"라는 용어가 선행하든지 그렇지 않든지 기(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 기타 반응과 같은 변형을 동시에 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 교체된다는 것을 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조 내의 1 초과 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 서로 상이하다. "치환된"이란 용어는 유기 화합물의 모든 허용된 치환기에 의한 치환을 포함하는 것으로 고려되며, 이때 본원에 개시된 임의의 치환기는 안정한 화합물의 형성을 초래한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 이러한 모든 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자가를 만족시키며 안정한 모이어티의 형성을 초래하는, 본원에 기재된 바와 같은 수소 치환기 및/또는 임의의 적절한 치환기를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 질소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 산소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 황 원자 치환기이다.

[0084] 예시적인 탄소 원자 치환기로는 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -P(R^{cc})₂, -P(OR^{cc})₂, -P(R^{cc})₃⁺X⁻, -P(OR^{cc})₃⁺X⁻, -P(R^{cc})₄, -P(OR^{cc})₄, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃⁺X⁻, -OP(OR^{cc})₂, -OP(OR^{cc})₃⁺X⁻, -OP(R^{cc})₄, -OP(OR^{cc})₄, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 퍼할로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 카보시클릴, 3원 내지 14원의 헤테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴 및 5원 내지 14원의 헤테로아릴을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되

고; X^- 는 반대 이온이고; 또는

[0085] 탄소 원자 상의 2개의 같은 자리 수소(geminal hydrogen)는 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ 또는 $=NOR^{cc}$ 로 교체되고;

[0086] R^{aa} 의 각각의 예는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 14원의 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5원 내지 14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3원 내지 14원의 헤테로시클릴 또는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0087] R^{bb} 의 각각의 예는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 14원의 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5원 내지 14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3원 내지 14원의 헤테로시클릴 또는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; 여기서 X^- 는 반대 이온이고;

[0088] R^{cc} 의 각각의 예는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 14원의 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5원 내지 14원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3원 내지 14원의 헤테로시클릴 또는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

[0089] R^{dd} 의 각각의 예는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 10원의 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원의 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은 자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대 이온이고;

[0090] R^{ee} 의 각각의 예는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3원 내지 10원의 헤테로시클릴 및 3원 내지 10원의 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0091] R^{ff} 의 각각의 예는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 10원의 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5원 내지 10원의 헤테로아릴로부터 선택되거나, 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3원 내지 14원의 헤테로시클릴 또는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고; 및

[0092] R^{gg} 의 각각의 예로는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) X^- , $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3원 내지 10원의 헤테로시클릴, 5원 내지 10원의 헤테로아릴이 있거나; 2개의 같은 자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대 이온이다.

[0093] R^{gg} 의 각각의 예로는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) X^- , $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3원 내지 10원의 헤테로시클릴, 5원 내지 10원의 헤테로아릴이거나; 2개의 같은 자리 R^{gg} 치환기는 연결되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있고; 여기서 X^- 는 반대 이온이다.

[0094] "반대 이온" 또는 "음이온성 반대 이온"은 전자 중성(electronic neutrality)을 유지하기 위하여 양으로 하전된 기와 관련된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대 이온은 1가(즉, 하나의 형식 음전하를 포함함)일 수 있다. 음이온성 반대 이온은 또한 2가 또는 3가와 같은, 다가(즉, 1개 초과와 형식 음전하를 포함함)일 수 있다. 예시적인 반대 이온으로는 할라이드 이온(예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , 설펜포네이트 이온(예를 들어, 메탄설펜포네이트, 트리플루오로메탄설펜포네이트, p-톨루엔설펜포네이트, 벤젠설펜포네이트, 10-캄포 설펜포네이트(10-camphor sulfonate), 나프탈렌-2-설펜포네이트, 나프탈렌-1-설펜포네이트-5-설펜포네이트, 에탄-1-설펜포네이트-2-설펜포네이트 등), 카복실레이트 이온(예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락

테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$, BPh_4^- , $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 및 카르보란 음이온(예를 들어, $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 또는 $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대 이온으로는 CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, 카복실레이트 음이온(예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말리에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트(azelate), 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파테이트, 그루타메이트 등) 및 카르보란을 포함한다.

[0095] "할로" 또는 "할로젠"은 불소(플루오로, -F), 염소(클로로, -Cl), 브롬(브로모, -Br) 또는 요오드(요오도, -I)를 지칭한다.

[0096] "아실"은 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 또는 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티를 지칭하며, 여기서 R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0097] 질소 원자는 원자가가 허용되는 바와 같이 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1차, 2차, 3차 및 4차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기로는 수소, -OH, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, -CN, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 14원의 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5원 내지 14원의 헤테로아릴을 포함하나 이에 한정되지 않고, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기가 연결되어 3원 내지 14원의 헤테로시클릴 또는 5원 내지 14원의 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의한 바와 같다.

[0098] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기(아미노 보호기로도 지칭됨)이다. 질소 보호기로는 -OH, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} 알킬(예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카보시클릴, 3원 내지 14원의 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5원 내지 14원의 헤테로아릴기를 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0개, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 당해 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 본원에서 참고로 포함된 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기술된 것들을 포함한다.

[0099] 예를 들어, 아미드기(예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)와 같은 질소 보호기로는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피롤린아미드, 3-피리딜카복사미드, *N*-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, *p*-페닐벤즈아미드, *o*-니트로페닐아세트아미드, *o*-니트로페녹시아세트아미드, 아세트아세트아미드, (*N*'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(*p*-하이드록시페닐)프로판아미드, 3-(*o*-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(*o*-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, *o*-니트로신나미드, *N*-아세틸메티오닌 유도체, *o*-니트로벤즈아미드 및 *o*-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0100] 카바메이트기(예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$)와 같은 질소 보호기로는 메틸 카바메이트, 에틸카바메이트, 9-플루오레닐 메틸 카바메이트(Fmoc), 9-(2-설포)플루오레닐메틸 카바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카바메이트,

2,7-디-*t*-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸 카바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카바메이트(Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카바메이트(Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카바메이트(Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카바메이트(DB-*t*-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐일)에틸 카바메이트(Bpoc), 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸 카바메이트(*t*-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카바메이트(Pyoc), 2-(*N,N*-디시클로헥실카복시아미도)에틸 카바메이트, *t*-부틸 카바메이트(BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카바메이트(Adoc), 비닐 카바메이트(Voc), 알릴 카바메이트(Alloc), 1-이소프로필알릴 카바메이트(Ipaoc), 신나밀 카바메이트(Coc), 4-니트로신나밀 카바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카바메이트, *N*-하이드록시피페리딘 카바메이트, 알킬디티오 카바메이트, 벤질 카바메이트(Cbz), *p*-메톡시벤질 카바메이트(Moz), *p*-니트로벤질 카바메이트, *p*-브로모벤질 카바메이트, *p*-클로로벤질 카바메이트, 2,4-디클로로벤질 카바메이트, 4-메틸설퍼닐벤질 카바메이트(Msz), 9-안트릴메틸 카바메이트, 디페닐메틸 카바메이트, 2-메틸티오에틸 카바메이트, 2-메틸설퍼닐에틸 카바메이트, 2-(*p*-톨루엔설퍼닐)에틸 카바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카바메이트(Dmoc), 4-메틸티오페닐 카바메이트(Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카바메이트(Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카바메이트(Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카바메이트, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질 카바메이트, *p*-(디하이드록시보릴)벤질 카바메이트, 5-벤즈이소옥사졸일메틸 카바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카바메이트(Tcroc), *m*-니트로페닐 카바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카바메이트, *o*-니트로벤질 카바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카바메이트, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸 카바메이트, *t*-아밀 카바메이트, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-시아노벤질 카바메이트, 시클로부틸 카바메이트, 시클로헥실 카바메이트, 시클로펜틸 카바메이트, 시클로프로필메틸 카바메이트, *p*-데실옥시벤질 카바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카바메이트, *o*-(*N,N*-디메틸카복시아미도)벤질 카바메이트, 1,1-디메틸-3-(*N,N*-디메틸카복시아미도)프로필 카바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카바메이트, 2-푸라닐메틸 카바메이트, 2-요오도에틸 카바메이트, 이소보닐 카바메이트, 이소부틸 카바메이트, 이소니코티닐 카바메이트, *p*-(*p*'-메톡시페닐아조)벤질 카바메이트, 1-메틸시클로부틸 카바메이트, 1-메틸시클로헥실 카바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸 카바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카바메이트, 페닐 카바메이트, *p*-(페닐아조)벤질 카바메이트, 2,4,6-트리-*t*-부틸페닐 카바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카바메이트 및 2,4,6-트리메틸벤질 카바메이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0101]

설폰아미드기(예를 들어, -S(=O)₂R^{aa})와 같은 질소 보호기로는 *p*-톨루엔설폰아미드(Ts), 벤젠설폰아미드, 2,3,6,-트리메틸-4-메톡시벤젠설폰아미드(Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠설폰아미드(Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠설폰아미드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설폰아미드(Mte), 4-메톡시벤젠설폰아미드(Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠설폰아미드(Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠설폰아미드(iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설폰아미드(Pmc), 메탄설폰아미드(Ms), β-트리메틸실릴에탄설폰아미드(SES), 9-안트라센설폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠설폰아미드(DNMBS), 벤질설폰아미드, 트리플루오로메틸설폰아미드 및 페나실설폰아미드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0102]

다른 질소 보호기로는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, *N'*-*p*-톨루엔설퍼닐아미노아실 유도체, *N'*-페닐아미노티오아실 유도체, *N*-벤조일페닐알라닐 유도체, *N*-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, *N*-프탈이미드, *N*-디티아숙신이미드(Dts), *N*-2,3-디페닐말레이미드, *N*-2,5-디메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물(STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, *N*-메틸아민, *N*-알릴아민, *N*-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), *N*-3-아세톡시프로필아민, *N*-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, *N*-벤질아민, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸아민, *N*-5-디벤조수베릴아민, *N*-트리페닐메틸아민(Tr), *N*-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민(MMTr), *N*-9-페닐플루오레닐아민(PhF), *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, *N*-페로세닐메틸아미노(Fcm), *N*-2-피콜릴아미노 *N'*-옥사이드, *N*-1,1-디메틸티오메틸렌아민, *N*-벤질리덴아민, *N*-*p*-메톡시벤질리덴아민, *N*-디페닐메틸렌아민, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, *N*-(*N'*,*N'*-디메틸아미노메틸렌)아민, *N*,*N'*-이소프로필리덴디아민, *N*-*p*-니트로벤질리덴아민, *N*-살리실리덴아민, *N*-5-클로로살리실리덴아민, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌아민, *N*-시클로헥실리덴아민, *N*-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, *N*-보란 유도체, *N*-디페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타아실크로늄- 또는 텅스텐)아실]아민, *N*-구리 킬레이트 화합물(chelate), *N*-아연 킬레이트 화합물, *N*-니트로아민, *N*-니트로소아민, 아민 *N*-옥사이드, 디페닐포스핀아미드(Dpp), 디메틸티오포스핀아미드(Mpt), 디페닐티오포스핀아미드(Ppt),

디알킬 포스포아미데이트(dialkyl phosphoramidate), 디벤질 포스포아미데이트, 디페닐 포스포아미데이트, 벤젠 설펜아미드, σ -니트로벤젠설펜아미드(Nps), 2,4-디니트로벤젠설펜아미드, 펜타클로로벤젠설펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠설펜아미드, 트리페닐메틸설펜아미드 및 3-니트로피리딘설펜아미드(Npys)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0103]

예시적인 산소 원자 치환기로는 $-R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb}))_2$ 를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 산소 원자 치환기는 산소 보호기(하이드록실 보호기로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 당해 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 본원에서 참고로 포함된 문헌(*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999)에 개시된 보호기를 포함한다. 예시적인 산소 보호기로는 메틸, t -부틸옥시카보닐(BOC 또는 Boc), 메톡실메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), t -부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p -메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸(p -AOM), 구아이아콜메틸(guaiacolmethyl; GUM), t -부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로피라닐(THP), 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐(MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 S,S -디옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조퓨란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t -부틸, 알릴, p -클로로페닐, p -메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질(Bn), p -메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, σ -니트로벤질, p -니트로벤질, p -할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p -시아노벤질, p -페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N -옥시도, 디페닐메틸, p,p' -디니트로벤즈하이드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α -나프틸디페닐메틸, p -메톡시페닐디페닐메틸, 디(p -메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p -메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디설피란-2-일, 벤즈이소티아졸일 S,S -디옥시도, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리아이소프로필실릴(TIPS), 디메틸이소프로필실릴(IPDMS), 디에틸이소프로필실릴(DEIPS), 디메틸텍실실릴, t -부틸디메틸실릴(TBDMS), t -부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리벤질실릴, 트리- p -크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴(DPMS), t -부틸메톡시페닐실릴(TBMPs), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p -클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레볼리네이트(levulinate)), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트(레볼리노일디티오아세탈), 피발로에이트(pivaloate), 아다만토에이트(adamantoate), 크로토네이트(crotonate), 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p -페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트(mesitoate)), 알킬 메틸 카보네이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트(Fmoc), 알킬 에틸 카보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트(Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카보네이트(TMSEC), 2-(페닐설포닐) 에틸 카보네이트(Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카보네이트(Peoc), 알킬 이소부틸 카보네이트, 알킬 비닐 카보네이트 알킬 알릴 카보네이트, 알킬 p -니트로페닐 카보네이트, 알킬 벤질 카보네이트, 알킬 p -메톡시벤질 카보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카보네이트, 알킬 σ -니트로벤질 카보네이트, 알킬 p -니트로벤질 카보네이트, 알킬 S -벤질 티오키카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카보네이트, 메틸 디티오키카보네이트, 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, σ -(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부텐노에이트, σ -(메톡시아실)벤조에이트, α -나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N' -테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N -페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸틸포스포피노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐설펜에이트, 설펜에이트, 메탄설펜에이트(메실레이트), 벤질설펜에이트 및 토실레

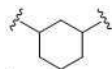
이트(Ts)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0104]

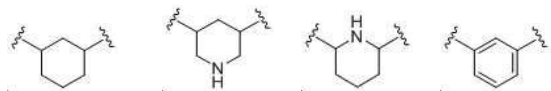
예시적인 황 원자 치환기로는 $-R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 및 $-P(=O)(N(R^{bb}))_2$ 를 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0105]

"탄화수소 사슬(hydrocarbon chain)"은 치환 또는 비치환된 2가 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기를 지칭한다. 탄화수소 사슬은 (1) 탄화수소 사슬의 2개의 라디칼 사이에 바로 하나 이상의 탄소 원자의 사슬; (2) 선택적으로 탄소 원자의 사슬(들) 상의 하나 이상의 수소 원자; 및 (3) 선택적으로는 탄소 원자의 사슬(들) 상의 하나 이상의 치환기(수소가 아닌 "비사슬형 치환기")를 포함한다. 탄소 원자의 사슬은 연속적으로 연결된 탄소 원자("사슬 원자(chain atom)" 또는 "탄소 단위(carbon unit)")로 이루어져 있고, 수소 원자 또는 헤테로원자를 포함하지 않는다. 그러나, 탄화수소 사슬의 비사슬형 치환기는 수소 원자, 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함한 임의의 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 탄화수소 사슬($-CH^A(C^B H_2 C^C H_3)-$)은 1개의 사슬 원자(C^A), C^A 상의 1개의 수소 원자 및 비사슬형 치환기($-(C^B H_2 C^C H_3)-$)를 포함한다. " C_x 탄화수소 사슬"(여기서 x 는 양의 정수임)이란 용어는 탄화수소 사슬의 2개의 라디칼 사이에 x 개의 사슬 원자(들)을 포함하는 탄화수소 사슬을 지칭한다. x 의 가능한 값이 1개 이상 있는 경우, x 의 가능한 가장 작은 값은 탄화수소 사슬을 정의하기 위해 사용된다. 예를 들어,



$-CH(C_2H_5)-$ 는 C_1 탄화수소 사슬이고, 는 C_3 탄화수소 사슬이다. 값의 범위가 사용되는 경우, 상기 범위의 의미는 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, C_{3-10} 탄화수소 사슬은 탄화수소 사슬의 2개의 라디칼 사이에 바로 있는 탄소 원자의 가장 짧은 사슬의 사슬 원자의 개수가 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개인 탄화수소 사슬을 지칭한다. 탄화수소 사슬은 포화될 수 있다(예를 들어, $-(CH_2)_4-$). 탄화수소 사슬은 또한 포화되지 않을 수 있으며, 탄화수소 사슬 내의 임의의 장소에 하나 이상의 $C=C$ 및/또는 $C\equiv C$ 결합을 포함한다. 예를 들어, $-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 및 $-C\equiv C-CH=CH-$ 는 모두 비치환되고 불포화된 탄화수소 사슬의 예이다. 특정 실시양태에서, 탄화수소 사슬은 비치환되어 있다(예를 들어, $-C\equiv C-$ 또는 $-(CH_2)_4-$). 특정 실시양태에서, 탄화수소 사슬은 치환되어 있다(예를 들어, $-CH(C_2H_5)-$ 및 $-CF_2-$). 탄화수소 사슬 상의 임의의 2개의 치환기는 연결되어 선택적으로 치환된 카보시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택



적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,



및 는 모두 탄화수소 사슬의 예이다. 반면, 특정 실시양태에서, 및 는 본원에 개시된 탄화수소 사슬의 범주 내에 있지 않다. C_x 탄화수소 사슬의 사슬 원자가 헤테로원자로 교체되는 경우, 그 결과 얻어진 기는 C_{x-1} 탄화수소 사슬과는 대조적으로 사슬 원자가 헤테로원자로 교체된 C_x 탄화수소 사슬로서 지칭된다. 예를 들어, 는 1개의 사슬 원자가 산소 원자로 교체된 C_3 탄화수소 사슬이다.

[0106]

"이탈기(leaving group)"란 용어는 합성 유기 화학 분야에서 이의 통상의 의미를 가지며, 친핵체(nucleophile)에 의해 교체될 수 있는 원자 또는 기를 지칭한다. 예를 들어, 문헌[Smith, *March Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502)]을 참고한다. 적합한 이탈기의 예로는 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I(요오드)), 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 알칸설폰일옥시, 아렌설폰일옥시, 알킬-카보닐옥시(예를 들어, 아세톡시), 아릴카보닐옥시, 아릴옥시, 메톡시, *N,O*-디메틸하이드록실아미노, 픽실(pixyl) 및 할로포르메이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 경우, 이탈기는 활성화되고 치환된 하이드록실기(예를 들어, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$,

$-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ (여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같음)이다. 일부 경우, 이탈기는 톨루엔설포네이트(토실레이트, -OTs), 메탄설포네이트(메실레이트, -OMs), *p*-브로모벤젠설포닐옥시(브로실레이트(brosylate), -OBs), $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (노나플레이트(nonaflate), -ONf) 또는 트리플루오로메탄설포네이트(트리플레이트(triflate), -OTf)와 같은 설폰산 에스테르이다. 일부 경우, 이탈기는 *p*-브로모벤젠설포닐옥시와 같은 브로실레이트이다. 일부 경우, 이탈기는 2-니트로벤젠설포닐옥시와 같은 노실레이트(nosylate)이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 설포네이트 함유기이다. 일부 실시양태에서, 이탈기는 토실레이트기이다. 이탈기는 포스핀옥사이드(예를 들어, 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction) 도중에 형성됨) 또는 에폭시드 또는 시클릭 설페이트와 같은 내부 이탈기일 수 있다. 이탈기의 다른 비제한적인 예는 물, 암모니아, 알코올, 에테르 모이어티, 티오에테르 모이어티, 아연 할라이드, 마그네슘 모이어티, 디아조늄 염 및 구리 모이어티이다.

[0107]

"약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 이들의 염을 지칭하며, 합리적인 이득/위험 비율에 적합하다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, Berge 등은 본원에서 참고로 포함된 문헌(*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19)에 약학적으로 허용 가능한 염을 상세하게 기술하고 있다. 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로 형성되거나, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나, 이온 교환과 같이 당해 기술분야에 공지된 다른 방법을 이용함으로써 형성된 아미노기의 염이 있다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염으로는 아디페이트, 알지네이트, 아스코베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트(camphorate), 캄포설포네이트(camphorsulfonate), 시트레이트, 시클로헵탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트(glucosheptonate), 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드(hydroiodide), 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트(lactobionate), 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트(picrate), 피발레이트(pivalate), 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트(undecanoate), 발러레이트(valerate) 염 등을 포함한다. 적당한 염기로부터 유래한 염으로는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염으로는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 및 할라이드, 수산화물, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 이용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0108]

"용매화물(solvate)"이란 용어는 대개 가용매 분해 반응(solvolysis reaction)에 의해 용매와 관련된 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 결합(physical association)은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매로는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸에테르 등을 포함한다. 본원에 개시된 화합물은 예를 들어, 결정 형태로 제조될 수 있으며, 용매화될 수 있다. 적절한 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하며, 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 특정한 경우, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내에 혼입되는 경우에 단리 가능할 것이다. "용매화물"은 용액상(solution phase) 용매화물 및 단리 가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 대표적인 용매화물로는 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0109]

"수화물"이란 용어는 물과 관련된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 개수는 수화물 내의 화합물 분자의 개수에 대해 명확한 비율로 존재한다. 따라서 화합물의 수화물은 예를 들어, 일반 화학식인 $R \cdot x H_2O$ 로 나타낼 수 있으며, 여기서 R은 화합물이고, x는 0 초과인 숫자이다. 주어진 화합물은 예를 들어, 일수화물(x는 1임), 저급 수화물(x는 0 초과 1 미만의 숫자임; 예를 들어 반수화물(hemihydrate)($R \cdot 0.5 H_2O$)) 및 다수화물(polyhydrate)(x는 1 초과인 숫자임; 예를 들어, 2수화물($R \cdot 2 H_2O$) 및 6수화물($R \cdot 6 H_2O$))을 포함하는 1 초과인 수화물 형태를 형성할 수 있다.

- [0110] "호변 이성질체(tautomer)" 또는 "호변이성"이란 용어는 수소 원자의 적어도 1회의 형식상 이동 및 적어도 1회의 원자가의 변화(예를 들어, 단일결합에서 이중결합, 삼중결합에서 단일결합 또는 그 반대 결합으로의 변화)로 인해 발생한 2개 이상의 상호전환 가능한 화합물을 지칭한다. 호변 이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함한 몇몇 인자에 의존한다. 호변 이성질체화(tautomerization; 즉 호변이성 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변 이성질체화로는 케토-엔올, 아미드-이미드, 락탐-락탐, 에나민-이민 및 에나민-(상이한 에나민) 호변 이성질체화를 포함한다.
- [0111] 동일한 분자 화학식을 갖지만 이들 원자의 특성 또는 결합 순서가 다르거나 공간에서 이들의 원자의 배열이 다른 화합물을 "이성질체"로 지칭하는 것 또한 이해되어야 한다. 공간에서 이들의 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체 이성질체"로 지칭된다.
- [0112] 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체 이성질체"로 지칭되며, 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 것들은 "거울상 이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 이는 4개의 상이한 기에 결합되며, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배열(absolute configuration)을 특징으로 할 수 있으며, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prelog)의 R- 및 S-시퀀싱 규칙(sequencing rule)에 의해 또는 분자가 편광의 평면을 회전시키는 방식으로 설명되며, 이는 우회전성(dextrorotatory) 또는 좌회전성(levorotatory)(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)으로 표시된다. 키랄 화합물은 개개의 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 지칭된다.
- [0113] "다형체(polymorph)"란 용어는 특정한 결정 패킹 배열(crystal packing arrangement)에서 화합물(또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 주로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 기타 인자는 하나의 결정 형태가 지배적일 수 있도록 한다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하에서의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0114] "프로드러그(prodrug)"란 용어는 절단 가능한 기(cleavable group)를 가지며, 가용매 분해에 의해 생리적 조건 하에서 본원에 개시된 화합물이 되는 화합물을 지칭하며, 이는 생체 내(*in vivo*)에서 약학적으로 활성이다. 이 같은 예로는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 개시된 화합물의 다른 유도체는 이들의 산 및 산 유도체 형태 모두에서 활성을 갖지만, 산 민감성 형태에서는 종종 포유류 생물체에서의 용해도, 조직 적합성 또는 자연 배출의 이점을 제공한다(Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985를 참고). 프로드러그는, 예를 들어 적절한 알코올과 모산(parent acid)의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 치환 또는 비치환된 아민, 또는 산 무수물 또는 혼합 무수물과 모산 화합물의 반응에 의해 제조된 아미드와 같은 당해 기술분야의 임상의에게 널리 공지된 산 유도체를 포함한다. 본원에 개시된 화합물 상에 부착된 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아미드 및 무수물이 특정한 프로드러그이다. 일부 경우, (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카보닐)옥시)알킬에스테르와 같은 이중 에스테르형 프로드러그를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 개시된 화합물의 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르가 바람직할 수 있다.
- [0115] "억제", "억제하는", "억제하다" 또는 "억제제"란 용어는 비히클에 대해 상대적으로 세포 내 특정 생물 과정의 활성을 감소, 지연, 중지 및 방지하기 위한 화합물의 능력을 지칭한다.
- [0116] 화합물, 약학 조성물, 방법, 용도 또는 키트가 제1 단백질과 "선택적으로", "특이적으로" 또는 "경쟁적으로" 결합하는 것으로 지칭되는 경우, 화합물은 제1 단백질과는 상이한 제2 단백질에 대한 결합보다 높은 결합 친화도(예를 들어, 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 30배, 적어도 약 100배, 적어도 약 1,000배 또는 적어도 약 10,000배)로 제1 단백질에 결합한다. 화합물이 단백질의 활성을 "선택적으로", "특이적으로" 또는 "경쟁적으로" 조절(예를 들어, 증가 또는 억제)하는 것으로 지칭되는 경우, 화합물은 제1 단백질과는 상이한 적어도 하나의 단백질의 활성보다 큰 정도(예를 들어, 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 30배, 적어도 약 100배, 적어도 약 1,000배 또는 적어도 약 10,000배)로 단백질의 활성을 조절한다.
- [0117] "이상 활성"이란 용어는 정상 활성에서 벗어난 활성을 지칭한다. "증가된 활성"이란 용어는 정상 활성보다 높은 활성을 지칭한다.

- [0118] "조성물" 및 "제형"이란 용어는 상호교환적으로 사용된다.
- [0119] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령대의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체(예를 들어, 유아, 어린이 또는 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 고령 성인)) 또는 비인간 동물을 지칭한다. "환자"는 질병의 치료가 필요한 인간 대상체를 지칭한다.
- [0120] "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"란 용어는 본원에 개시된 화합물 또는 이의 조성물을 대상체 내로 또는 대상체에 이식하고, 흡수시키고, 섭취시키고, 주사하고, 흡입시키거나 그렇지 않으면 도입하는 것을 지칭한다.
- [0121] "치료", "치료하다" 및 "치료하는"이란 용어는 본원에 개시된 질병을 반전시키고, 완화시키고, 이의 발병을 지연시키거나 이의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 질병의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발현되거나 관측된 이후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료제는 질병의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료제는 질병의 발생을 지연 또는 예방하기 위해 (예를 들어, 증상의 이력 및/또는 병원균에 대한 노출 측면에서) 증상의 개시 이전에 감수성 대상체에 투여될 수 있다. 치료는 또한 예를 들어, 재발을 지연 또는 예방하기 위해 증상이 해소된 이후에도 계속될 수 있다.
- [0122] "상태", "질병" 및 "질환"이란 용어는 상호교환적으로 사용된다.
- [0123] 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 소정의 생물학적 반응, 즉 상태의 치료를 유도하기에 충분한 양을 지칭한다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 인지되는 바와 같이, 본원에 개시된 화합물의 유효량은 소정의 생물학적 종점(biological endpoint), 화합물의 약물 동력학(pharmacokinetics), 치료될 상태, 투여 방식 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료학적 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방적 치료량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 단일 투여량으로 본원에 개시된 화합물의 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 다중 투여량으로 본원에 개시된 화합물의 합해진 양이다.
- [0124] 본원에 개시된 화합물의 "치료학적 유효량"은 상태의 치료에 있어서 치료학적 이점을 제공하거나, 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료학적 유효량은 치료제 단독 또는 다른 치료약과의 조합의 양을 의미하며, 이는 상태의 치료에 있어서 치료학적 이점을 제공한다. "치료학적 유효량"이란 용어는 전체적인 치료를 개선시키고, 상태의 증상, 징후 또는 원인을 감소 또는 방지하고/하거나 다른 치료제의 치료 효능 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0125] 본원에 개시된 화합물의 "예방적 유효량"은 상태 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나 이의 재발을 방지하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방적 유효량은 치료제 단독 또는 다른 약품과의 조합의 양을 의미하며, 이는 상태의 예방에 있어서 예방적 이점을 제공한다. "예방적 유효량"이란 용어는 전체적인 예방을 개선시키거나 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0126] "증식성 질병"은 세포의 증식에 의해 비정상적인 성장 또는 확장으로 인해 발생하는 질병을 지칭한다(Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). 증식성 질병은 1) 정상적인 정지 세포의 병적인 증식; 2) 이들의 정상적인 위치로부터의 세포의 병적인 이동(예를 들어, 신생 세포의 전이); 3) 돌연변이된 유전자(예를 들어, p53, Ras 및 EGFR)의 병적인 발현; 또는 4) 증식성 망막증 및 종양 전이에서와 같은 병적인 혈관신생(angiogenesis)과 연관될 수 있다. 예시적인 증식성 질병으로는 암(즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관신생, 염증성 질병 및 자가면역 질환을 포함한다.
- [0127] "신생물" 및 "종양"이란 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 종괴의 성장이 정상 조직의 성장을 능가하며 정상 조직의 성장과 조화되지 않는, 조직의 비정상적인 종괴(mass)를 지칭한다. 신생물 또는 종양은 하기 특징들: 세포 분화의 정도(형태 및 기능성을 포함함), 성장 속도, 국소 침습 및 전이에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되어 있고, 악성 신생물보다 특징적으로는 느린 성장을 보이며, 원발 부위(site of origin)에 국소화되어 있다. 또한, 양성 신생물은 원격 부위(distant site)로 침투, 침입 또는 전이하는 능력을 갖지 않는다. 예시적인 양성 신생물로는 지방종, 연골종, 선종, 연성섬유종(acrochordon), 노인성 혈관종, 지루성 각화증, 검버섯 및 피지샘 증식증을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 경우, 특정 "양성" 종양은 나중에 악성 신생물로 발전할 수 있으며, 이는 종양의 신생 세포의 아개체군(subpopulation)에서의 추가적인 유전적 변화로부터 유래할 수 있으며, 이들 종양은 "전암성 신생물"로 지칭된다. 예시적인 전암성 신생물은 기형종(teratoma)이다. 반면, "악성 신생물"은 일반적으로 분화가 거의 되어 있지 않고(퇴화(anaplasia)), 주변 조직의 진행성 침투, 침입 및 파괴를 동반한 특징적으로 빠른 성장을 보인다. 더욱이, 악성 신생물은 일반적으로 원격 부위로 전이하는 능력을 갖는다. "전이", "전이성" 또는 "전이하다"란

용어는 1차 또는 원발성 종양에서 다른 기관 또는 조직로의 암성 세포의 확산 또는 이동을 지칭하며, 전형적으로 2차(전이성) 종양이 위치하는 기관 또는 조직이 아니라 1차 또는 원발성 종양의 조직 유형의 "2차 종양(secondary tumor)" 또는 "2차 세포 종괴(secondary cell mass)"의 존재에 의해 확인 가능하다. 예를 들어, 폐, 간 및 뼈로 이동하는 유방암은 전이된 유방암이라고 하며, 폐, 간 및 뼈 조직에서 성장하는 유방암 암세포를 포함한다.

- [0128] "암"이란 용어는 제어 불가능하게 증식하며 정상적인 신체 조직을 침투하고 파괴하는 능력을 갖는 비정상적인 세포의 발생을 특징으로 하는 질병의 부류를 지칭한다. 예를 들어, 문헌[*Stedman's Medical Dictionary*, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990]을 참고한다. 예시적인 암으로는 혈액성 악성종양을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 암으로는 방광암; 유방암(예를 들어, 유방의 선암, 유방의 유두상 암종, 유방암, 유방의 수질 암종); 자궁경부암; 요도암; 질암; 및 외음부암(예를 들어, 외음부의 파제트병(Paget's disease))을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

도면의 간단한 설명

- [0129] 본 발명의 비제한적인 실시형태는 개략적이며, 일정한 비율로 그려지도록 의도된 것이 아닌 첨부된 도면을 참고하여 일례로서 기재될 것이다. 도면에서, 도시된 각각의 동일하거나 거의 동일한 구성 요소는 전형적으로 하나의 숫자로 표시된다. 명확성을 위해, 모든 구성 요소가 모든 도면에 표기되는 것은 아니며, 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이해할 수 있도록 예시가 필요한 것이 아닌 경우 본 발명의 각 실시예의 모든 구성 요소가 도시되어 있지는 않다.

도 1은 폴베스트란트, GDC-0810 및 AZD9496과 비교하여 예시적인 화합물 25의 의한 치료 하에 마우스 모델에서 인간 유방암 xMCF-7 이종이식편 효능 연구(xenograft efficacy study)에서 종양 부피 변화를 나타낸 도표이다.

도 2는 AZD9496과 비교하여 예시적인 화합물 12, 화합물 21 및 화합물 25의 의한 치료 하에 마우스 모델에서 인간 유방암 xMCF-7 이종이식편 효능 연구에서 종양 부피 변화를 나타낸 도표이다.

도 3은 마우스 모델에서 인간 유방암 xMCF-7 이종이식편 효능 연구에서 종양 부피 변화에 미치는 CDK4/6 억제제인 팔보시클립(palbociclib)과 예시적인 화합물 25의 조합에 의한 치료 효과를 나타낸 도표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0130] **상세한 설명**

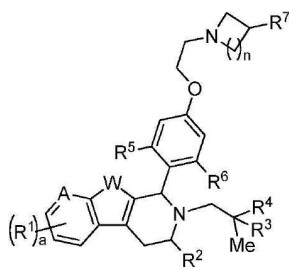
- [0131] 본 발명은 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD) 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 제공하며, 이는 에스트로겐 수용체와 선택적으로 결합하여 수용체의 분해를 초래한다. 본원에 개시된 화합물은 에스트로겐 수용체(야생형 또는 돌연변이형)의 수준을 감소시키고, 에스트로겐과 같은 스테로이드 호르몬과 연관된 질병(예를 들어, ER+ 유방암과 같은 유방암)을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 SERD 화합물은 ER의 분해를 성공적으로 유도하고, ER+ 인간 유방암 세포주인 MCF-7 암세포의 성장을 억제한다. 또한, 본 발명에서는 약학 조성물, 키트, 및 본원에 개시된 임의의 표적 질병을 치료하기 위해 본원에 개시된 SERD 화합물을 이용하는 방법이 개시되어 있다.

- [0132] 선택적 에스트로겐 수용체 분해제

- [0133] 본 발명의 일 측면은 본원에 개시된 바와 같은 SERD 화합물뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정(co-crystal), 호변 이성질체, 입체 이성질체, 동위원소로 표지된 유도체 또는 프로드러그에 관한 것이다. 이들 화합물은 대상체에서 증식성 질병(예를 들어, ER+ 유방암) 또는 ER과 연관된 질병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

- [0134] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 동위원소로 표지된 유도체 또는 프로드러그이고:

[0135] [화학식 I]



[0136] [0137] 상기 식에서, R^1 내지 R^7 , A, W, a 및 n은 본원에 개시된 바와 같다.

[0138] 화학식 (I)에서, A 및 W는 트리스클릭 고리 내에 있다. 일부 실시양태에서, A는 $-CR^A=$ 또는 $-N=$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 $-CR^A=$ 일 수 있으며, 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^A 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^A 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일 실시예에서, A는 $-CH=$ 일 수 있다. 다른 실시예에서, A는 $-CMe=$ 일 수 있다. 다른 실시양태에서, A는 $-NH=$ 일 수 있다.

[0139] 일부 실시양태에서, W는 $-NH-$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, W는 $-O-$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, W는 $-S-$ 일 수 있다.

[0140] 화학식 (I)은 R^1 의 하나 이상의 경우를 포함한다. 일부 실시양태에서, a는 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, a는 2일 수 있다. 일부 실시양태에서, a는 3일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-CF_3$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-OR^A$ 일 수 있으며, 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-OMe$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-OEt$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-CN$ 일 수 있다.

[0141] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서는 R^2 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴(예를 들어, 카보시클릭 고리 시스템 내에 0개, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원의 모노시클릭 카보시클릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로부틸일 수 있다.

[0142] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서는 R^3 및/또는 R^4 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 중 하나는 불소일 수 있고, R^3 및 R^4 중 나머지 하나는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및

R^4 중 하나는 불소일 수 있고, R^3 및 R^4 중 나머지 하나는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 둘 모두는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 둘 모두는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴(예를 들어, 카보시클릭 고리 시스템 내에 0개, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원의 모노시클릭 카보시클릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1개 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인 치환 또는 비치환된, 5원 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 아릴(예를 들어, 페닐 또는 벤질)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 헤테로아릴 고리 시스템 내의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 $-OR^A$ 일 수 있으며, 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다(예를 들어, $-OH$, $-O$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)(예를 들어, $-OMe$)). 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 $-N(R^B)_2$ 일 수 있으며, 여기서 R^B 는 본원에서 정의된 바와 같다(예를 들어, $-NH_2$).

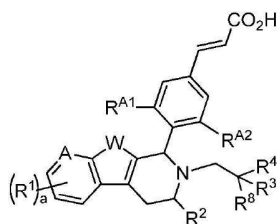
[0143] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서는 R^5 및/또는 R^6 은 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및/또는 R^6 은 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및/또는 R^6 은 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및/또는 R^6 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 둘 모두 할로젠일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 둘 모두는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 은 둘 모두는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 중 하나는 염소일 수 있고, 나머지 하나는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 중 하나는 불소일 수 있고, 나머지 하나는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 및 R^6 중 하나는 염소일 수 있고, 나머지 하나는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다.

[0144] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서는 R^7 은 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^7 은 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^7 은 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^7 은 하기 화학식: $-CH_2R^a$ 를 가질 수 있으며, 여기서 R^a 는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-CH_2F$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-OR^A$ 일 수 있으며 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다(예를 들어, $-OH$, $-O$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)(예를 들어, $-OMe$)). 일부 실시양태에서, R^7 은 $-N(R^B)_2$ 일 수 있으며, 여기서 R^B 는 본원에서 정의된 바와 같다(예를 들어, $-NH_2$).

[0145] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서는 n 은 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, n 은 2일 수 있다. 일부 실시양태에서, n 은 3일 수 있다. 일부 실시양태에서, n 은 4일 수 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공결정, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 동위원소로 표지된 유도체 또는 프로드러그이다:

[0147] [화학식 II]



[0148]

[0149] 상기 식에서, R^1 내지 R^4 , R^8 , R^{A1} , R^{A2} , A, W 및 a는 본원에 개시된 바와 같다.

[0150]

화학식 (II)에서, A 및 W는 트리시클릭 고리 내에 있다. 일부 실시양태에서, A는 $-CR^A=$ 또는 $-N=$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 $-CR^A=$ 일 수 있으며, 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^A 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^A 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일 실시예에서, A는 $-CH=$ 일 수 있다. 일 실시예에서, A는 $-CMe=$ 일 수 있다. 다른 실시양태에서, A는 $-NH=$ 일 수 있다.

[0151]

일부 실시양태에서, W는 $-NH-$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, W는 $-O-$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, W는 $-S-$ 일 수 있다.

[0152]

화학식 (II)는 R^1 의 하나 이상의 경우를 포함한다. 일부 실시양태에서, a는 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, a는 2일 수 있다. 일부 실시양태에서, a는 3일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-CF_3$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-OR^A$ 일 수 있으며, 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-OH$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-OMe$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 의 적어도 하나의 예는 $-CN$ 일 수 있다.

[0153]

화학식 (II)에서, 일부 실시양태에서는 R^2 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴(예를 들어, 카보시클릭 고리 시스템 내에 0개, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원의 모노시클릭 카보시클릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 치환 또는 비치환된 시클로프로필일 수 있다.

[0154]

화학식 (II)에서, 일부 실시양태에서는 R^3 및/또는 R^4 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 둘 모두 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6}

6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 중 하나는 불소일 수 있고, 나머지 하나는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 중 하나는 불소일 수 있고, 나머지 하나는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 중 하나는 메틸일 수 있고, 나머지 하나는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 카보시클릴(예를 들어, 카보시클릭 고리 시스템 내에 0개, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원의 모노시클릭 카보시클릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내 1개 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 아릴(예를 들어, 페닐, 또는 벤질)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 치환 또는 비치환된 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 헤테로아릴 고리 시스템 내의 1개, 2개, 3개 또는 4개의 원자는 독립적으로 질소, 산소 또는 황이다. 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 $-OR^A$ 일 수 있으며, 여기서 R^A 는 본원에서 정의된 바와 같다(예를 들어, $-OH$, $-O$ (치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬)(예를 들어, $-OMe$)). 일부 실시양태에서, R^3 및/또는 R^4 는 $-N(R^B)_2$ 일 수 있으며, 여기서 R^B 는 본원에서 정의된 바와 같다(예를 들어, $-NH_2$). 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 카보시클릴(예를 들어, 카보시클릭 고리 시스템 내에 0개, 1개 또는 2개의 이중결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3원 내지 7원의 모노시클릭 카보시클릴)을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 시클로프로필을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 비치환된 시클로프로필을 형성할 수 있고, R^8 은 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 비치환된 시클로프로필을 형성할 수 있고, R^8 은 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 매개 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴(예를 들어, 헤테로시클릭 고리 내의 1개 또는 2개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인 치환 또는 비치환된 5원 내지 10원의 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭 고리)을 형성할 수 있다.

[0155] 화학식 (II)에서, 일부 실시양태에서는 R^8 은 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^8 은 할로젠(예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^8 은 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^8 은 치환 또는 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^8 은 메틸일 수 있다.

[0156] 화학식 (II)에서, 일부 실시양태에서는 R^{A1} 및/또는 R^{A2} 는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및/또는 R^{A2} 는 치환 또는 비치환된 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및/또는 R^{A2} 는 치환 또는 비치환된 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및/또는 R^{A2} 는 치환 또는 비치환된 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및/또는 R^{A2} 는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및/또는 R^{A2} 는 불소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 또는 R^{A2} 는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및 R^{A2} 둘 모두는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및 R^{A2} 중 하나는 불소일 수 있고, R^{A1} 및 R^{A2} 중 나머지 하나는 치환 또는 비치환된 알킬, 염소 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및 R^{A2} 중 하나는 불소일 수 있고, R^{A1} 및 R^{A2} 중 나머지 하나는 치환 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및 R^{A2} 중 하나는 불소일 수 있고, R^{A1} 및 R^{A2} 중 나머지 하나는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및 R^{A2} 중 하나는 불소일 수 있고, R^{A1} 및 R^{A2} 중 나머지 하나는 염소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{A1} 및 R^{A2} 둘 모두는 불소일 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매

화물, 수화물, 다형체, 공결정, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 동위원소로 표지된 유도체 또는 프로드러그의 화학식을 가질 수 있다.

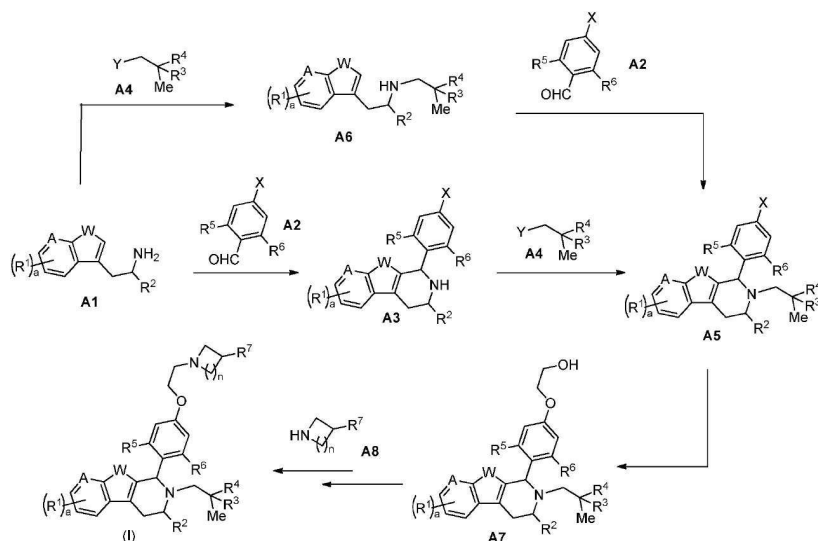
[0158] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공결정, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 동위원소로 표지된 유도체 또는 프로드러그의 화학식을 가질 수 있다.

[0159] 본원에 개시된 화합물은 당해 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우, 다른 공정 조건은 또한 달리 언급하지 않는 한 사용될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이 같은 조건은 통상의 최적화 절차에 따라 당해 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 상술한 합성 경로에서 사용된 화학물질은, 예를 들어 용매, 시약, 촉매 및 보호기 및 탈보호기 시약을 포함할 수 있다. 또한, 상술한 방법은 화합물의 합성을 궁극적으로 가능하게 하기 위하여 적절한 보호기를 부가하거나 제거하기 위해 본원에서 구체적으로 개시된 단계 이전 또는 이후에 복수의 단계를 추가로 포함할 수 있다. 게다가, 다양한 합성 단계가 원하는 화합물을 제공하기 위해 교번(alternate) 순서(sequence or order)로 수행될 수 있다. 적용 가능한 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변환(synthetic chemistry transformations) 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 및 이들의 후속 문헌]에 개시된 것을 포함한다.

[0160] 본원에서 제공된 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 하기 일반적인 방법 및 절차를 이용하여 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 본원에 개시된 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 예시적인 개략도가 하기에 제공된다. 전형적 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우, 다른 공정 조건은 달리 언급하지 않는 한 또한 사용될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이 같은 조건은 통상의 최적화 절차에 따라 당해 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

[0161] 본원에 개시된 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물은 일반적인 반응식 A에 따라 제조될 수 있다. 화합물 A1은 상업적으로 이용 가능하거나, 유기/의료 화학 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 표준 변환을 통해 합성될 수 있다. 화합물 A3은 알데히드(A2)(X = I, Br 또는 Cl)에 의한 A1의 픽테트-스펜글러 반응(Pictet-Spengler reaction)에 의해 제조될 수 있다. A4에 의한 A3의 알킬화는 화합물 A5를 생성할 수 있다. 대안적으로는, A5는 A4에 의한 A1의 알킬화 이후, 알데히드 A2에 의한 A6의 픽테트-스펜글러 반응에 의해 제조될 수 있다. 에틸렌글리콜에 의한 화합물 A5의 구리- 또는 팔라듐-조장된 C-O 결합 형성은 화합물 A7을 제공할 수 있다. A7의 OH기를 이탈기로 유도체화한 후, 아민 A8에 의한 변위로 인해 화학식 (I)이 제공될 수 있다.

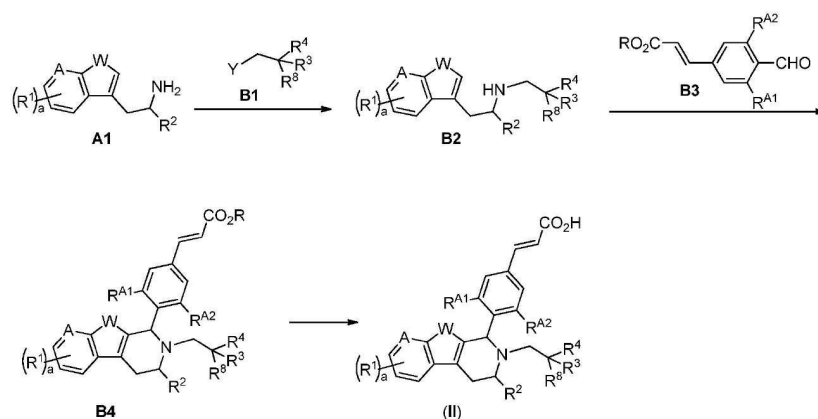
[0162] 반응식 A: 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 예시적인 반응식



[0163]

[0164] 화학식 (II)의 화합물은 일반 반응식 B에 따라 제조될 수 있다. 화합물 B3은 상업적으로 이용 가능하거나, 유기/의료 화학 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 표준 변환을 통해 조립될 수 있다. 화합물 B2는 B1에 의한 A1의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 알데히드 B3에 의한 B2의 픽테트-스펙글러 반응은 B4를 생성할 수 있다. B4의 화학식 (II)로의 비누화(saponification)는 일반적으로 수성 또는 혼합 수성/유기 용매 중의 알칼리 금속 수산화물의 사용에 의해 달성될 수 있다.

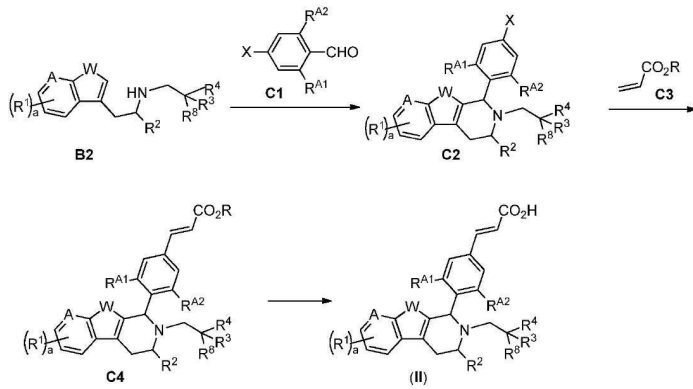
[0165] 반응식 B: 화학식 (II)의 화합물의 제조를 위한 예시적인 반응식



[0166]

[0167] 대안적으로, 화학식 (II)의 화합물은 일반 반응식 C에 따라 제조될 수 있다. 알데히드 C1(X = I, Br 또는 Cl)에 의한 B2의 픽테트-스펙글러 반응은 C2를 생성할 수 있다. 화합물 C4는 C3에 의한 C2의 팔라듐 매개 헤크 반응(Heck reaction)에 의해 제조될 수 있다. C4의 화학식 (II)로의 비누화는 일반적으로 수성 또는 혼합 수성/유기 용매 중의 알칼리 금속 수산화물의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0168] 반응식 C: 화학식 (II)의 화합물의 제조를 위한 예시적인 반응식



[0169]

[0170] 약학 조성물 및 키트

[0171] 본 발명은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 선택적으로는 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본원에 개시된 약학 조성물은 증식성 질병(예를 들어, ER+ 유방암) 또는 ER과 연관된 질병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

[0172] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 유효량의 화합물 또는 약학 조성물과 접촉하는 세포는 시험관 내(*in vitro*)에 있다. 특정 실시양태에서, 접촉된 세포는 생체 외(*ex vivo*)에 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 세포는 생체 내(*in vivo*)에 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 세포는 악성 세포(예를 들어, 악성 유방암 세포)이다.

[0173] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 약학 조성물에서 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료학적 유효량(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 치료하는데 효과적인 양)이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질병은 암, 예를 들어 ER+ 유방암이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방적 유효량(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 예방하고/하거나 이를 필요로 하는 대상체를 증식성 질병에 차도가 있게끔 유지하는데 효과적인 양)이다.

[0174] 본원에 개시된 약학 조성물은 약학 산업 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이 같은 제조 방법은 본원에 개시된 화합물(즉, "활성 성분")을 담체 또는 부형제 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 결합시킨 후, 필요하고/하거나 바람직한 경우에 생성물을 소정의 단일 투여 또는 다중 투여 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0175] 약학 조성물은 단일 단위 투여량 및/또는 복수의 단위 단위 투여량으로서 대량으로 제조되고, 포장되고/되거나 판매될 수 있다. "단위 투여량"은 소정의(predetermined) 양의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물의 개별 양(discrete amount)이다. 활성 성분의 양은 일반적으로는 대상체에 투여될 수 있는 활성 성분의 용량과 동일하고/하거나, 이 같은 용량의 1/2 또는 1/3과 같이 투여량의 적정 일부(convenient fraction)이다.

[0176] 본원에 개시된 약학 조성물 내의 활성 성분, 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은 치료될 대상체의 동일성(identity), 크기 및/또는 상태에 따라 달라질 것이고, 조성물이 투여될 경로에 따라 추가로 달라질 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0177] 제공된 약학 조성물을 제조하는데 사용되는 약학적으로 허용 가능한 부형제로는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립제, 계면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일을 포함한다. 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 부형제 또한 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0178] 경구 및 비경구 투여용 액체 투여 형태는 약학적으로 허용 가능한 에멀전, 마이크로 에멀전(microemulsion), 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서(elixir)를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드와 같은 가용화제 및 유화제, 오일(예를 들어, 목화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸

릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물과 같이 당해 기술분야에서 흔히 사용되는 불활성 희석제를 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 컨쥬게이트는 크레모포르®(Cremophor®), 알코올, 오일, 개질 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체 및 이들의 혼합물과 같은 가용화제와 혼합된다.

[0179] 주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 기술분야에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매들 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 멸균 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완화성 고정유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 게다가, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0180] 주사용 제형은 예를 들어, 박테리아 체류 필터를 통한 여과에 의해 또는 살균제를 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사용 매질에 용해하거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0181] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 물 용해도가 빈약한 결정성 또는 비정질 재료의 액체 현탁액을 이용하여 달성될 수 있다. 이어 약물의 흡수율은 이의 용해 속도에 의존하며, 이러한 용해 속도는 이어 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁함으로써 달성될 수 있다.

[0182] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이 같은 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 소듐염 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 적어도 하나의 불활성의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 및/또는 (a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, (b) 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 글리세롤과 같은 보습제, (d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, (e) 파라핀과 같은 용액 지연제, (f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (g) 예를 들어, 세틸알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 (i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌글리콜 및 소듐라우릴설페이트와 같은 윤활제 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0183] 유사한 유형의 고체 조성물은 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등뿐만 아니라 락토오스 또는 유당과 같은 이 같은 부형제를 이용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립과 같은 고체 투여 형태는 장용 코팅제 및 약리학 분야에 널리 공지된 다른 코팅제와 같은 코팅제 및 셸(shell)을 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제(opacifying agent)를 포함할 수 있고, 이들은 선택적으로 지연된 방식으로, 활성 성분(들)만을 방출 또는 바람직하게는 장관(intestinal track)의 특정 부분에서 방출하는 하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 고분자량 폴리에틸렌글리콜뿐만 아니라 락토오스 또는 유당과 같은 이러한 부형제 등을 이용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0184] 활성 성분은 상술한 바와 같이 하나 이상의 부형제를 갖는 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 장용 코팅제, 방출 제어 코팅제, 및 약학 제형 분야에 널리 공지된 기타 코팅제와 같은 코팅제 및 셸을 이용하여 제조될 수 있다. 이 같은 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이 같은 투여 형태는, 정상 관행에서와 같이, 불활성 희석제를 제외한 추가적인 물질, 예를 들어 타정 윤활제(tableting lubricant), 및 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스와 같은 다른 타정 보조제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있고, 이들은 선택적으로 지연된 방식으로, 활성 성분(들)만을 방출 또는 바람직하게는 장관의 특정 부분에서 방출하는 조성물일 수 있다. 사용 가능한 캡슐화제의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0185] 본원에서 제공된 약학 조성물에 대한 설명이 주로 인간에 투여하기에 적합한 약학 조성물에 관한 것일지라도, 이 같은 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 투여하기에 적합하다. 조성물을 다양한 동물에 투여하기에 적

합하게 만들기 위해 인간에 투여하기에 적합한 약학 조성물의 개질은 잘 알려져 있으며, 통상의 지식을 가진 수의학 약리학자라면 통상의 실험에 의해 이 같은 개질을 설계 및/또는 실시할 수 있다.

[0186] 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화된다. 그러나, 본원에 개시된 조성물의 총 1일 사용량은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 의사에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 생물체에 대한 특성의 치료학적 유효 투여량 수준은 치료될 질병 및 질환의 중등도(severity); 사용된 특정 활성 성분의 활성; 사용된 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성 및 식이; 사용된 특정 활성 성분의 투여 시간, 투여 경로 및 분비 속도; 치료 기간; 사용된 특정 활성 성분과 함께 또는 동시에 사용된 약물; 및 의료 분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0187] 또한, 키트(예를 들어, 약학 팩(pharmaceutical pack))가 본 발명에 포함된다. 제공된 키트는 본원에 개시된 약학 조성물 또는 화합물 및 용기(예를 들어, 바이알(vial), 앰플(ampule), 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지(dispenser package) 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 선택적으로는 본원에 개시된 약학 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 약학적 부형제를 포함하는 제2 용기를 더 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공되는 본원에 개시된 약학 조성물 또는 화합물은 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0188] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 키트는 본원에 개시된 화합물 또는 약학 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 키트는 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병(예를 들어, ER+ 유방암)을 치료하고/하거나 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 예방하는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 SERD는 에스트로겐과 같은 스테로이드 호르몬과 연관된 질병 및/또는 질환을 치료하는데 유용하다.

[0189] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 키트는 키트 내에 포함된 화합물 또는 약학 조성물을 사용하기 위한 설명서를 더 포함한다. 본원에 개시된 키트는 또한 미국 식품의약국(FDA)과 같은 규제 기관이 요구하는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 설명서는 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 치료하고/하거나 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 예방하기 위해 제공된다. 본원에 개시된 키트는 별개의 조성물로서 본원에 개시된 하나 이상의 추가적인 약제(pharmaceutical agent)를 포함할 수 있다.

[0190] 치료 방법

[0191] 하기 실시예에서 나타낸 바와 같이, 본원에 개시된 예시적인 SERD 화합물은 ER의 분해를 성공적으로 유도하고, ER+ 유방암 세포의 성장을 억제하며, GDC-0810 및 AZD9496과 같이 현재 임상 실험에 사용되는 이들 약물뿐만 아니라 폴베스트란트와 같은 동일한 부류의 약물보다 양호한 인간 간세포 제거율(clearance)을 나타냈다. 마우스 연구에서, 이들 화합물은 또한 현재 임상 사용 또는 임상 실험에 사용되는 약물보다 우수한 약동학적 프로파일(예를 들어, 제거율, 반감기 및 AUC)을 나타냈다.

[0192] 따라서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병 및/또는 에스트로겐과 같은 스테로이드 호르몬과 연관된 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 이때 방법은 본원에 개시된 유효량(예를 들어, 치료학적 유효량)의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0193] 본 발명의 다른 측면은 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 예방하는 방법에 관한 것으로, 방법은 본원에 개시된 유효량(예를 들어, 예방적 유효량)의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0194] 본원에 개시된 화합물 및 약학 조성물은 증식성 질병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 증식성 질병은 암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질병은 유방암이다. 특정 실시양태에서, 증식성 질병은 난소, 자궁경부 또는 자궁내막의 암과 같이 ER과 연관된 부인과 질환 또는 암, 및 유방암, 특히 ER+ 유방암이다.

[0195] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 추가적인 약제를 대상체에 투여하는 단계를 더 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 생물학적 샘플을 추가적인 약제와 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 조직을 추가적인 약제와 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 세포를 추가적인 약제와 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개

시킨 방법은 방사선 요법, 면역 요법 및/또는 이식(예를 들어, 골수 이식)을 더 포함한다.

[0196] 본원에서 제공된 화합물 및 조성물은 소화관 내(예를 들어, 경구), 비경구, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척수 내, 경막 내, 피하, 심실 내, 경피, 진피 내, 직장, 질 내, 복강 내, 국소(분말, 연고, 크림 및/또는 점안액에 의한 국소) 경로를 포함한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로로는 경구 투여, 정맥 내 투여(예를 들어, 전신성 정맥 내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급(lymph supply)을 통한 국부 투여 및/또는 변형 부위(affected site)로의 직접 투여 경로가 있다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 약제의 특성(예를 들어, 위장관 환경에서의 이의 안정성) 및/또는 대상체의 상태(예를 들어, 대상체가 경구 투여를 용인할 수 있는지의 여부)를 비롯한 다양한 인자들에 의존할 것이다.

[0197] 유효량을 성취하기 위해 요구되는 화합물의 정확한 양은, 예를 들어 대상체의 인종, 연령 및 일반적인 상태, 부작용 또는 질환의 중증도, 특정 화합물의 동일성, 투여 모드 등에 따라 대상체 마다 달라질 것이다. 유효량은 단일 투여량(예를 들어, 단일 경구 투여량) 또는 다중 투여량(예를 들어, 다중 경구 투여량)으로 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량이 대상체에 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 투여량 중 임의의 2회 투여량은 본원에 개시된 화합물을 상이하거나 실질적으로 동일한 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량이 대상체에 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 투여량을 대상체에 투여하거나 다중 투여량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일 3회 투여, 1일 2회 투여, 1일 1회 투여, 격일로 1회 투여, 이틀 걸러 1회 투여, 또는 매주 1회 투여이다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량을 대상체에 투여하거나 다중 투여량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일 1회 투여이다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량을 대상체에 투여하거나 다중 투여량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일 2회 투여이다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량이 대상체에 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우, 다중 투여량의 첫 번째 투여와 마지막 투여 사이의 기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 생물학적 샘플, 조직, 또는 세포의 일생이다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량의 첫 번째 투여와 마지막 투여 사이의 기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 특정 실시양태에서, 다중 투여량의 첫 번째 투여와 마지막 투여 사이의 기간은 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포의 일생이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 투여량(예를 들어, 단일 투여량, 또는 다중 투여량 중 임의의 투여량)은 독립적으로 본원에 개시된 화합물을 포함한 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg 또는 1 g 내지 10 g 사이의 투여량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 투여량은 독립적으로 본원에 개시된 화합물을 포함한 3 mg 내지 10 mg 사이의 투여량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 투여량은 독립적으로 본원에 개시된 화합물을 포함한 10 mg 내지 30 mg 사이의 투여량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 투여량은 독립적으로 본원에 개시된 화합물을 포함한 30 mg 내지 100 mg 사이의 투여량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 투여량은 독립적으로 본원에 개시된 화합물을 포함한 100 mg 내지 300 mg 사이의 투여량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 투여량은 독립적으로 본원에 개시된 화합물을 포함한 300 mg 내지 1,000 mg 사이의 투여량을 포함한다.

[0198] 본원에 개시된 투여량 범위는 성인에게 제공되는 약학 조성물을 투여하기 위한 지침을 제공한다. 예를 들어, 어린이 또는 청소년에게 투여될 양은 의료 개업의 또는 당해 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있으며, 성인에게 투여된 양보다 작거나 이와 동일할 수 있다.

[0199] 본원에 개시된 바와 같이, 화합물 또는 조성물은 증식성 질병을 치료 및/또는 예방하기에 유용한 하나 이상의 추가적인 약제(예를 들어, 치료학적 및/또는 예방적 활성제)와 함께 투여될 수 있다. 화합물 또는 조성물은 이들의 활성(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 치료하고/하거나 이를 필요로 하는 대상체에서 증식성 질병을 예방할 때의 활성(예를 들어, 효력(potency) 및/또는 효능)을 개선하고, 생체 이용률을 개선하고, 안전성을 개선하고, 약물 내성을 줄이고, 물질대사를 줄이고/이거나 개선하고, 분비를 억제하고/하거나 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포 내 분포를 개선하는 추가적인 약제와 함께 투여될 수 있다. 또한, 사용된 요법은 동일한 질환에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 이는 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 인정될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 추가적인 약제를 포함하는 본원에 기재된 약학 조성물은 화합물 및 추가적인 약제 중 하나를 포함하지만 둘 모두를 포함하지는 않는 약학 조성물에서는 나타나지 않는 상승효과(synergistic effect)를 나타낸다.

[0200] 화합물 또는 조성물은 하나 이상의 추가적인 약제와 동시에, 그 이전에 또는 그 이후에 투여될 수 있으며, 이는 예를 들어, 증식성 질병을 치료 및/또는 예방하는데 병용 요법으로서 유용할 수 있다. 약제는 치료학적 활성제를 포함한다. 또한, 약제는 예방적 활성제를 포함한다. 약제는 약물 화합물(예를 들어, 미국 연방 규정집(Code

of Federal Regulations; CFR)에서 제공되는 바와 같이 미국 식품의약국에 의해 인간 또는 수의학으로 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당당류, 올리고당, 다당류, 핵단백질, 점액 단백질, 지질 단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 항체, 항체과 같은 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포와 같은 유기 소분자를 포함한다 있다. 특정 실시양태에서, 추가적인 약제는 증식성 질병을 치료하는데 유용한 약제이다. 특정 실시양태에서, 추가적인 약제는 증식성 질병을 예방하는데 유용한 약제이다. 특정 실시양태에서, 추가적인 약제는 증식성 질병을 치료 및/또는 예방하기 위해 규제 기관(예를 들어, 미국 FDA)에 의해 승인된 약제이다. 각각의 추가적인 약제는 이러한 약제에 대해 결정된 투여량으로 및/또는 시간표에 따라 투여될 수 있다. 또한, 추가적인 약제는 단일 투여량으로 서로 함께 투여될 수 있고/있거나, 본원에 개시된 화합물 또는 조성물과 함께 투여될 수 있거나, 상이한 투여량으로 별도로 투여될 수 있다. 요법(regimen)에서 사용하기 위한 특정 조합에 의해 본원에 개시된 화합물의 추가적인 약제(들)와의 적합성 및/또는 구현될 소정의 치료 및/또는 예방 효과가 설명될 것이다. 일반적으로, 추가적인 약제(들)는 이들이 개별로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준의 조합으로 사용되는 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합으로 사용되는 수준은 개별로 사용되는 이들 수준보다 낮을 것이다.

[0201]

특정 실시양태에서, 추가적인 약제는 항증식제(anti-proliferative agent; 예를 들어 함암제, 예를 들어 면역종양제(immune-oncology agent; 예를 들어, 항-PD-1 항체) 또는 세포(예를 들어, CAR-T 세포))이다. 특정 실시양태에서, 추가적인 약제는 항혈관신생제(anti-angiogenesis agent), 항염증제, 면역 억제제, 항세균제, 항바이러스제, 심혈관계, 콜레스테롤 저하제, 항-당뇨제, 항-알레르기제, 통증 완화제 또는 이들의 조합이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 약학 조성물은 표적화 요법(예를 들어, mTOR 신호 전달 경로 억제제), 세포 요법, 수술, 방사선 요법, 면역 요법 및 화학 요법(예를 들어, 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin))을 포함하지만 이에 한정되지 않는 항암 요법과 함께 투여될 수 있다.

[0202]

추가 설명 없이도 당해 기술분야의 숙련자라면 설명에 기초하여 본 발명을 최대한 이용할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 구체적인 실시양태는 단순히 예시적인 것으로 이해되어야 하지만, 임의의 방식으로 본 발명의 나머지 부분을 한정하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 본원에 인용된 모든 공개정보는 본원에서 인용된 목적 또는 청구주제를 위해 참고로 인용된다.

[0203]

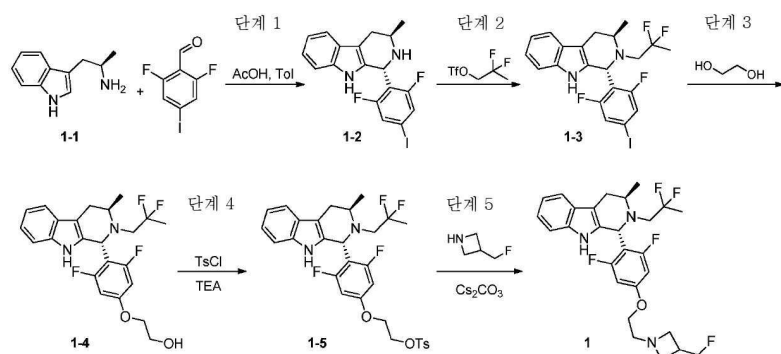
실시예

[0204]

본 발명이 보다 완전히 이해되도록 하기 위해 하기 실시예가 개시되어 있다. 본원에 개시된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에서 제공된 화합물, 약학 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되지만, 임의의 방식으로 이들의 범주를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0205]

실시예 1: 화합물 1 및 이의 유도체의 합성



[0206]

[0207]

단계 1: 화합물 1-2의 합성

[0208]

톨루엔(20 ml) 중의 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(2 g, 11.48 mmol), 아세트산(1 ml) 및 2,6-디플루오로-4-요오도벤즈알데히드(3 g, 11.19 mmol)의 용액을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1/100 내지 1/10)를 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(2 g, 42%의 수율)을 얻었다.

[0209]

단계 2: 화합물 1-3의 합성

[0210]

1,4-디옥산(20 ml) 중의 화합물 1-2(2 g, 4.71 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(920 mg, 7.08 mmol)

및 2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.61 g, 7.06 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시킨 후, 물(50 ml)로 킨칭(quenching)하였다. 혼합물을 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml)로 세척하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(1.5 g, 조(crude))을 얻었다.

[0211] 단계 3: 화합물 1-4의 합성

[0212] 에탄-1,2-디올(5 ml) 중의 화합물 1-3(500 mg, 1.00 mmol)의 용액에 요오드화구리(94.6 mg, 0.50 mmol), 1,10-페난트롤린(18 mg, 0.10mmol) 및 탄산세슘(649 mg, 1.99 mmol)을 첨가하였다. 이어 얻어진 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(20ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 진공 하에 농축하였다. 에틸아세테이트/석유 에테르(1/100 내지 1/10)로 용출하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(200 mg, 46%의 수율)을 얻었다.

[0213] 단계 4: 화합물 1-5의 합성

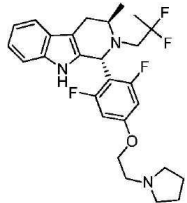
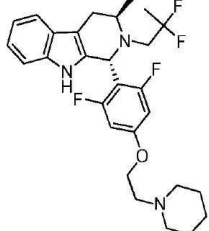
[0214] 테트라하이드로퓨란(2ml) 중의 화합물 1-4(50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 트리에틸아민(13.9 mg, 0.14 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(26 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 이어 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(10 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(50 mg, 74%의 수율)을 얻었다.

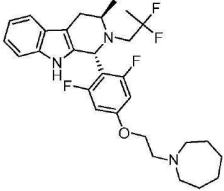
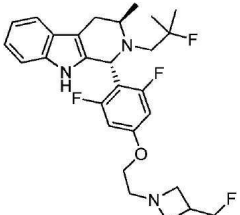
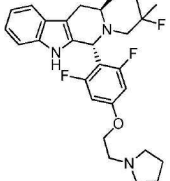
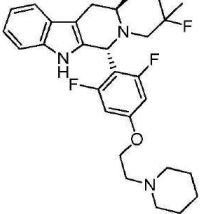
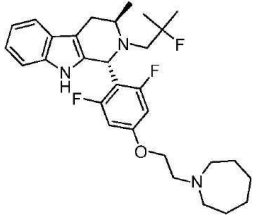
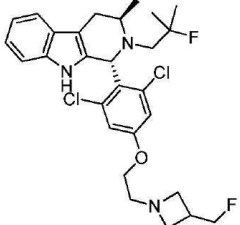
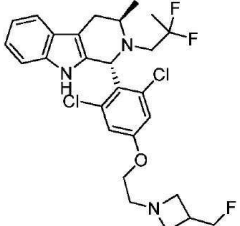
[0215] 단계 5: 화합물 1의 합성

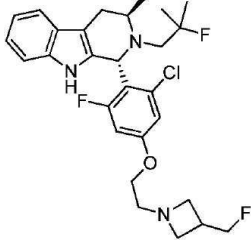
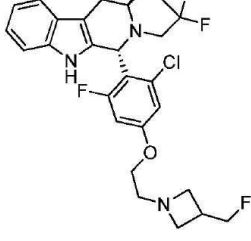
[0216] 아세토니트릴(2 ml) 중의 화합물 1-5(50 mg, 0.08 mmol), 3-(플루오로메틸)아제티딘(20.47 mg, 0.23 mmol) 및 탄산세슘(41.5 mg, 0.13 mmol)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(10 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(10 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 진공 하에 농축하였다. 에틸아세테이트/석유 에테르(1/100 내지 1/5)로 용출하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(19.7 mg, 46%)을 얻었다. LCMS (ES, m/z): 508.4. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.19-7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H) 6.64-6.59 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 4H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.31-3.10 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.65-2.60(m, 2H), 1.42 (t, J = 18.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0217] 상술한 유사한 절차를 이용하여 본 발명의 하기 추가적인 화합물을 제조하였다.

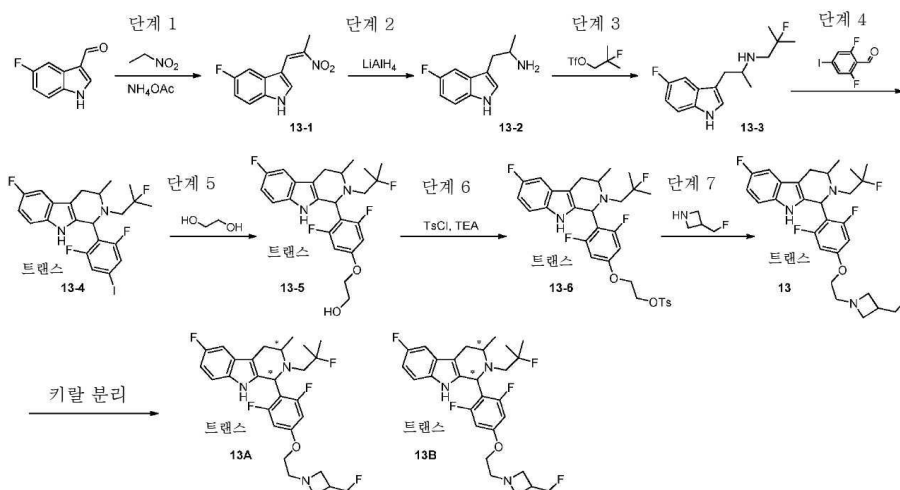
표 1

화합물 1의 예시적인 유도체			
실시예 번호	화합물	[M+H] ⁺	^1H NMR
2		490.3	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.64-6.59 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.75-2.61 (m, 6H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.45 (t, J = 18.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
3		540.3	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.62-6.57 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69-2.56 (m, 6H), 1.69-1.68 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.43 (t, J = 18.9 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

4		518.3	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.62-6.57 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 4H), 2.85-2.81m, 4H), 2.69-2.59 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 8H), 1.43 (t, <i>J</i> = 18.6 Hz, 3H) 1.16 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
5		504.4	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.19-6.94 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 9H).
6		486.4	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.18-6.94 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.07-2.84 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.20-1.08 (m, 9H).
7		500.5	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.60-6.54 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.07-2.80 (m, 4H), 2.76-2.57 (m, 5H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 4H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 9H).
8		514.5	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 3H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 8 H), 1.23-1.11 (m, 9H).
9		536.2	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) δ 7.39 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.50 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.21-3.13 (m, 3H), 2.97 (t, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.86-2.83 (m, 3H), 2.63 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 9H).
10		540.4	¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.54-7.51 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.28-3.05 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 1H), 1.45 (t, <i>J</i> = 18.9 Hz, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).

11		520.2	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.38 (dd, <i>J</i> ₁ = 6.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> ₁ = 6.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 1H), 6.98–6.93 (m, 2H) 6.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> ₁ = 12.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 4.55(d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.80–3.72 (m, 1H), 3.54–3.52 (m, 2H), 3.20–3.10 (m, 3H), 2.95–2.84 (m, 4H), 2.60 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.40–2.25 (m, 1H), 1.14–1.06 (m, 9H).
12		524.2	¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.55–7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.16–7.09 (m, 2H), 6.79 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 3 Hz, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.74–3.67 (m, 1H), 3.52 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 3.12–3.04 (m, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 2.70–2.53 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> = 18.9 Hz, 3H), 1.15(d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).

[0219] 실시예 2: 화합물 13B 및 이의 유도체의 합성



[0220]

[0221] 단계 1: 화합물 13-1의 합성

[0222] 실온에서 톨루엔(20 ml) 중의 5-플루오로-1H-인돌-3-카브알데히드(2.0 g, 12.3 mmol, 1.00당량)의 용액에 암모늄 아세이트(1.14 g, 14.8 mmol, 1.20당량) 및 니트로에탄(24 ml)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 130℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크(filter cake)를 에틸아세테이트(10 ml x 3)로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 물(40 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(35 ml x 3)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(40 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 황색 고체로서 5-플루오로-3-[(1Z)-2-니트로프로프-1-엔-1-일]-1H-인돌(2.23 g, 83%)을 얻었다.

[0223] 단계 2: 화합물 13-2의 합성

[0224] 0℃에서 테트라하이드로퓨란(50 ml) 중의 5-플루오로-3-[(1Z)-2-니트로프로프-1-엔-1-일]-1H-인돌(2.0 g, 9.1 mmol, 1.00당량)의 용액에 수소화알루미늄리튬(1.37 g, 36.0 mmol, 4.00당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응액을 물(1.4 ml) 및 수산화나트륨 수용액(4.2 ml, 10%)을 첨가함으로써 킨칭하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 테트라하이드로퓨란(15 ml x 3)으로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축하여 갈색 오일로서 1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(1.8 g, 102%)을 얻었다.

[0225] 단계 3: 화합물 13-3의 합성

- [0226] 1,4-디옥산(24 ml) 중의 1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(1.0 g, 5.2 mmol, 1.00당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.01 g, 7.8 mmol, 1.50당량) 및 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.28 g, 5.7 mmol, 1.10당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 70℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 물(30 ml)을 첨가함으로써 켄칭하고, 혼합물을 에틸아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(30 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:4)를 이용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 갈색 고체로서 [1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-일](2-플루오로-2-메틸프로필)아민(610 mg, 44%)을 얻었다
- [0227] 단계 4: 화합물 13-4의 합성
- [0228] 톨루엔(20 ml) 중의 [1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-2-일](2-플루오로-2-메틸프로필)아민(510 mg, 1.92 mmol, 1.00당량)의 용액에 아세트산(460 mg, 7.67 mmol, 4.00당량) 및 2,6-디플루오로-4-요오도벤즈알데히드(514 mg, 1.92 mmol, 1.00당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응액을 물(15 ml)을 첨가함으로써 켄칭하고, 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml x 3)을 추출하였으며, 결합된 유기층을 염수(20 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:50)를 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 연한 황색 고체로서 1-(2,6-디플루오로-4-요오도페닐)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1H,2H,3H,4H,9H-피리도[3,4-b]인돌(800 mg, 81%)을 얻었다.
- [0229] 단계 5: 화합물 13-5의 합성
- [0230] N₂ 보호 하에 에틸렌글리콜(20 ml) 중의 1-(2,6-디플루오로-4-요오도페닐)-6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1H,2H,3H,4H,9H-피리도[3,4-b]인돌(680 mg, 1.32 mmol, 1.00당량)의 용액에 탄산세슘(859 mg, 2.64 mmol, 2.00당량)을 첨가하고, 요오드화제1구리(126 mg, 0.66 mmol, 0.50당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 반응액을 실온까지 냉각시켰다. 이어 반응액을 물(20 ml)을 첨가함으로써 켄칭하고, 혼합물을 에틸아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(40 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에 잔류물을 적용하여 연한 황색 오일로서 2-[3,5-디플루오로-4-[6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1H,2H,3H,4H,9H-피리도[3,4-b]인돌-1-일]페녹시]에탄-1-올(600 mg, 101%)을 얻었다.
- [0231] 단계 6: 화합물 13-6의 합성
- [0232] N₂ 하에 디클로로메탄(16 ml) 중의 2-[3,5-디플루오로-4-[6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1H,2H,3H,4H,9H-피리도[3,4-b]인돌-1-일]페녹시]에탄-1-올(550 mg, 1.22 mmol, 1.00당량)의 용액에 트리에틸아민(247 mg, 2.44 mmol, 2.00당량) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(15 mg, 0.12 mmol, 0.10당량)을 첨가하였다. 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(280 mg, 1.45 mmol, 1.20당량)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(15 ml)을 첨가함으로써 켄칭하고, 혼합물을 디클로로메탄(20 ml x 3)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(30 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:5)를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에 잔류물을 적용하여 연한 황색 오일로서 2-[3,5-디플루오로-4-[6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1H,2H,3H,4H,9H-피리도[3,4-b]인돌-1-일]페녹시]에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(400 mg, 54%)를 얻었다
- [0233] 단계 7: 화합물 13의 합성
- [0234] N₂ 하에 아세토니트릴(18 ml) 중의 2-[3,5-디플루오로-4-[6-플루오로-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-1H,2H,3H,4H,9H-피리도[3,4-b]인돌-1-일]페녹시]에틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트(300 mg, 0.49 mmol, 1.00당량)의 용액에 탄산세슘(1.13 g, 3.48 mmol, 7.00당량)을 첨가하였다. 이어 3-(플루오로메틸)아세트딘 트리플루오로아세틸(462 mg, 2.48 mmol, 5.00당량)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 반응액을 물(20 ml)을 첨가함으로써 켄칭하였으며, 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수(30 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 프랩-HPLC(pre-HPLC)[컬럼, Xbridge, RP18, 19*150 mm; 이동상, A: NH₄CO₃(수용액)(5 mmol/l), B: 아세토니트릴(8분 이내에 70% 내지 90%); 유속: 25 ml/분; 검출기: 254 nm]에 의해 조 생성물을 정제하여 백색 고체로서 화합물 111(100 mg, 38%)을 얻었다. 화합물 111을 키랄 제조용 HPLC[키랄 컬럼, IA-3,

250 mm x 20 mm, 5 μ m; 이동상, A: 헥산(91%), B: 에탄올(9%); 유속: 20 ml/분; 검출기; 254 nm)에 의해 분해하여 화합물 13A(잔류 시간(retention time): 13.91분) 및 화합물 13B(잔류 시간: 22.37분)을 얻었다.

[0235]

화합물 13A: 13.9 mg, 백색 고체. 키랄 HPLC[컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% DEA)/IPA; 농도구배: 10% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 7.22분. LCMS (ES, m/z) $[M+H]^+$: 522.40. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm) δ 7.13 (dd, J = 4.5 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.4 Hz, 6.9 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.58-6.53 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.55 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 2.7 Hz, J = 14.7 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 15.0 Hz, J = 26.4 Hz, 1H), 1.23-1.10 (m, 9H).

[0236]

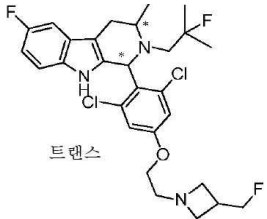
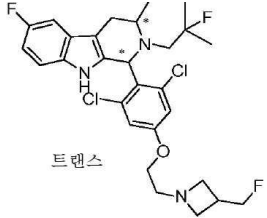
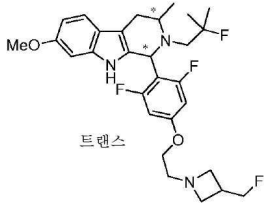
화합물 13B: 17.8 mg, 백색 고체. 키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% DEA)/IPA; 농도구배: 10% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 12.34분. LCMS (ES, m/z) $[M+H]^+$: 522.40. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm) δ 7.13 (dd, J = 4.2 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.4 Hz, 6.9 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.58-6.53 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 2.7 Hz, J = 14.7 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 15.0 Hz, J = 26.4 Hz, 1H), 1.23-1.10 (m, 9H).

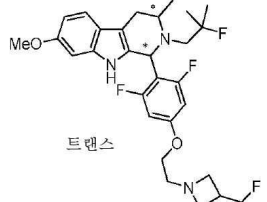
[0237]

상술한 유사한 절차를 이용하여 본 발명의 하기 추가적인 화합물을 제조하였다.

표 2

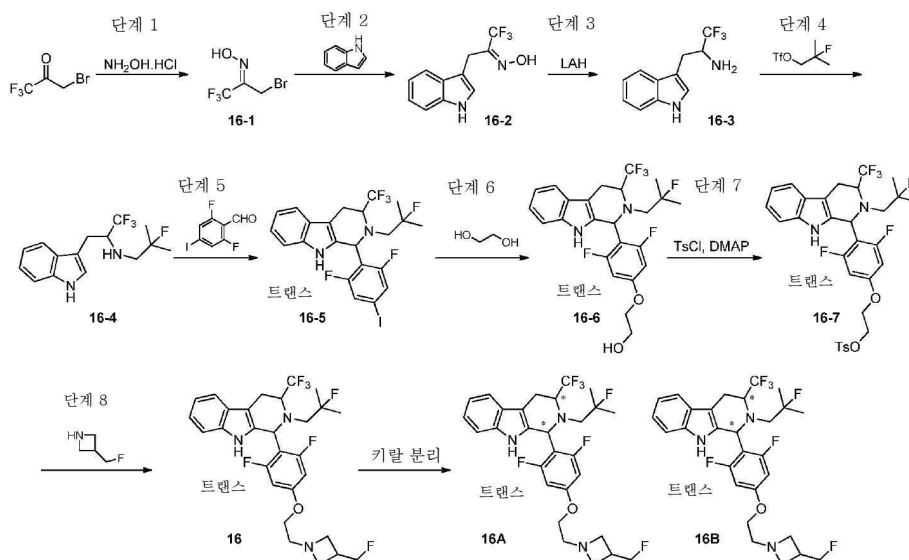
[0238]

화합물 13B의 예시적인 유도체			
실시예 번호	화합물	$[M+H]^+$	^1H NMR
14A		553.2	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 30% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 2.70분. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 10.39(s, 1H), 7.14-7.10(m, 3H), 6.90(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 4H), 3.04-2.91 (m, 3H), 2.76-2.56 (m, 3H), 2.29-2.14 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 9H).
14B		553.2	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 30% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.12분. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 10.40(s, 1H), 7.15-7.10(m, 3H), 6.90(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.72-3.65(m, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 4H), 3.09-2.86 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 3H), 2.29-2.14 (m, 1H), 1.16-1.04 (m, 9H).
15A		534.3	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 30% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.53분. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.39 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.65-4.38 (m, 2H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.18 (m, 4H), 3.17-2.70 (m, 6H), 2.63-2.23 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 9H).

15B		<p>534.3</p> <p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 30% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 4.77분.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, CDCl₃, ppm) : δ 7.38 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.67-4.39 (m, 2H), 4.25-3.95 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.22 (m, 4H), 3.19-2.74 (m, 6H), 2.59-2.30 (m, 2H), 1.31-1.06 (m, 9H).</p>
-----	---	--

[0239]

실시예 3: 화합물 16B의 합성



[0240]

[0241]

단계 1: 화합물 16-1의 합성

[0242]

실온에서 트리클로로메탄(60 ml) 중의 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온(10 g, 52.37 mmol)의 용액에 물(10 ml) 중의 NH₂OH·HCl(5.46 g, 78.56 mmol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 용액은 65℃에서 24시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(30 ml)로 희석하고, 디클로로메탄(40 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 감압(0.1MP) 하에 증류에 의해 잔류물을 정제하고, 70 내지 80℃에서 분획을 수집하여 무색 오일로서 목적하는 생성물(4.6 g, 43%의 수율)을 얻었다.

[0243]

단계 2: 화합물 16-2의 합성

[0244]

메틸-tert-부틸 에테르(800 ml) 중의 (E)-N-(3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일리덴)하이드록실아민(4 g, 19.42 mmol)의 용액에 1H-인돌(9.1 g, 77.68 mmol) 및 탄산나트륨(12.5 g, 116.83 mmol)을 첨가하였다. 이어 얻어진 용액을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄(50 ml x 2)으로 세척하였다. 여액을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 연한 황색 오일로서 목적하는 생성물(4 g, 85%의 수율)을 얻었다.

[0245]

단계 3: 화합물 16-3의 합성

[0246]

0℃에서 테트라하이드로퓨란(100 ml) 중의 화합물 16-2(4 g, 16.52 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬(2.6 g, 68.51 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 70℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 수용액 NH₄Cl(200 ml)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 에틸아세테이트(100 ml x 2)로 세척하였다. 여액을 에틸아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기상을 염수(200 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1/3)를 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(2.4 g, 64%의 수율)을 얻었다.

[0247] 단계 4: 화합물 16-4의 합성

[0248] 1,4-디옥산(1 ml) 중의 화합물 16-3(264 mg, 1.16 mmol) 및 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트(430 mg, 1.92 mmol)의 용액에 18-크라운-6(422 mg, 1.60 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(620 mg, 4.80 mmol)을 첨가하였다. 이어 얻어진 용액을 110℃에서 26시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50 ml)에 용해하고, 염수(30 ml x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 하기 조건[컬럼: C18 실리카겔; 이동상: MeCN/H₂O (0.1% TFA)], 25% 내지 70% MeCN; 검출기: 254 nm]에 따라 플래시-프랩-HPLC에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(270 mg)을 얻었다.

[0249] 단계 5: 화합물 16-5의 합성

[0250] 톨루엔(6 ml) 중의 화합물 16-4(600 mg, 1.98 mmol)의 용액에 2,6-디플루오로-4-요오도벤즈알데히드(590 mg, 2.20 mmol) 및 아세트산(0.2 ml)을 첨가하였다. 이어 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 이후, 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1/29)를 이용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(600 mg, 55%의 수율)을 얻었다.

[0251] 단계 6: 화합물 16-6의 합성

[0252] 에탄-1,2-디올(12 ml) 중의 화합물 16-5(600 mg, 1.09 mmol)의 용액에 1,10-페난트롤린(20 mg, 0.11 mmol), CuI(105 mg, 0.55 mmol) 및 탄산세슘(711 mg, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각 이후, 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 염수(100 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(270 mg, 51%의 수율)을 얻었다.

[0253] 단계 7: 화합물 16-7의 합성

[0254] 테트라하이드로퓨란(10 ml) 중의 화합물 16-6(270 mg, 0.56 mmol)의 용액에 p-톨루엔설포닐 클로라이드(128 mg, 0.67 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(13 mg, 0.11 mmol) 및 트리에틸아민(68 mg, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(2:1)를 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(120 mg, 34%의 수율)을 얻었다.

[0255] 단계 8: 화합물 16의 합성

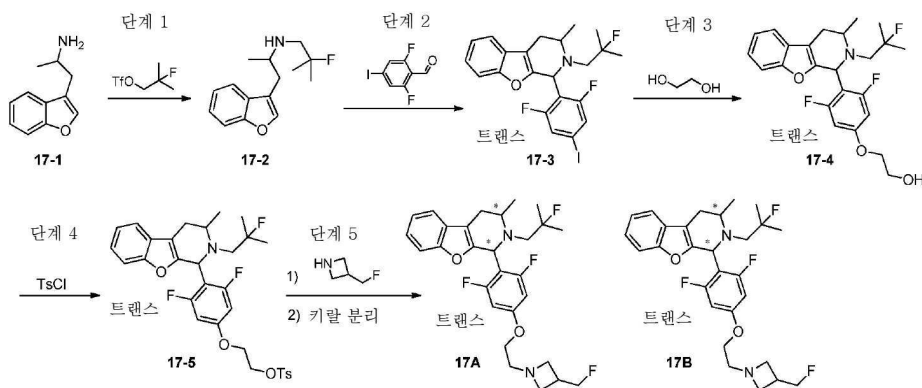
[0256] 아세토니트릴(10 ml) 중의 3-(플루오로메틸)아제티딘(261 mg, 1.39 mmol)의 용액에 탄산세슘(1.02 g, 3.13 mmol) 및 화합물 16-7(100 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 이후, 고체를 여과하고, 여액을 진공 하에 농축하였다. 플래시-프랩-HPLC[컬럼, C18 실리카겔; 이동상(A: H₂O(0.05% NH₄HCO₃), B: MeCN), 10분 이내에 40%의 MeCN 내지 69%의 MeCN; 유속: 80 ml/분; 검출기: UV 254 nm]에 의해 잔류물을 정제하였다. 이어 프랩-HPLC[컬럼, Xbridge RP C18, 19 x 150 nm; 이동상(A: H₂O(0.05% NH₄HCO₃), B: MeCN), 8분 이내에 MeCN = 50% 내지 MeCN = 80%; 유속: 25 ml/분; 검출기: UV 254 nm]에 의해 조 생성물을 정제하여 라세미 화합물로서 목적하는 생성물(racemate; 25 mg, 29%의 수율)을 얻었다.

[0257] 키랄-프랩-HPLC[컬럼, IA; 이동상, 12% 에탄올/헥산(0.1% 디에틸아민); 20 ml/분; 18분; 검출기, 254 nm]에 의해 라세미 생성물(화합물 16)을 분해하여 목적하는 생성물을 얻었다.

[0258] 화합물 16A: 잔류 시간 = 7.7분. LCMS (ES, *m/z*): 558.20 [M+H]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 4H), 3.19-3.02 (m, 2H), 2.91-2.59 (m, 3H), 1.28-1.09 (m, 6H).

[0259] 화합물 16B: 잔류 시간 = 14.5분. LCMS (ES, *m/z*): 558.20 [M+H]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.40(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.28-4.02 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.92-2.88(m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 1.28-1.09 (m, 6H).

[0260] 실시예 4: 화합물 17A 및 화합물 17B 및 이들 유도체의 합성



[0261]

[0262] 단계 1: 화합물 17-2의 합성

[0263] 1,4-디옥산 (40 ml) 중의 1-(1-벤조퓨란-3-일)프로판-2-아민(1.2 g, 6.85 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(2.6 g, 20.12 mmol) 및 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.54 g, 6.87 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 얼음물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(100 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(1.5 g, 88%의 수율)을 얻었다.

[0264] 단계 2: 화합물 17-3의 합성

[0265] 톨루엔(30 ml) 중의 화합물 17-2(820 mg, 3.29 mmol)의 혼합물에 아세트산(593 mg, 9.88 mmol) 및 2,6-디플루오로-4-요오도벤즈알데히드(883 mg, 3.29 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 2일 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 얼음물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(0.3 g, 18%의 수율)을 얻었다.

[0266] 단계 3: 화합물 17-4의 합성

[0267] 에탄-1,2-디올(10 ml) 중의 화합물 17-3(300 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에 탄산세슘(585 mg, 1.80 mmol) 및 요오드화구리(I)(114.2 mg)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(30 ml)으로 희석하고, 에틸아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(30 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(150 mg, 58%의 수율)을 얻었다.

[0268] 단계 4: 화합물 17-5의 합성

[0269] 디클로로메탄(10 ml) 중의 화합물 17-4(150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 트리에틸아민(35 mg, 0.35 mmol), 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드(79 mg, 0.41 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(5 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어 반응액을 물(30 ml)로 켄칭하였다. 얻어진 용액을 디클로로메탄(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(0.17 g, 84%의 수율)을 얻었다.

[0270] 단계 5: 화합물 17A 및 화합물 17B의 합성

[0271] 아세트니트릴(10 ml) 중의 화합물 17-5(170 mg, 0.29 mmol)의 용액에 3-(플루오로메틸)아제티딘(103 mg, 1.16 mmol) 및 탄산세슘(376 mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 냉각 후, 혼합물을 얼음물(30 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 프랩-HPLC[컬럼: C18; 이동상: CH₃CN/H₂O(0.05% NH₄HCO₃); 농도구배: 70% 내지 86% MeCN, 8분; 검출: 254 nm]에 의해 잔류물을 정제하여 백색 고체로서 라세미 화합물(화합물 17; 30 mg, 21%의 수율)을 얻었다.

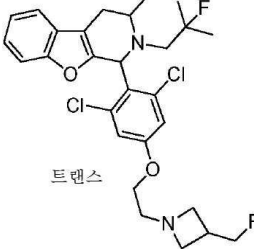
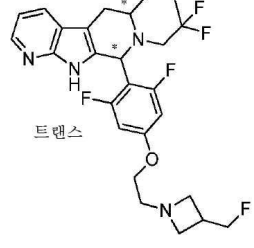
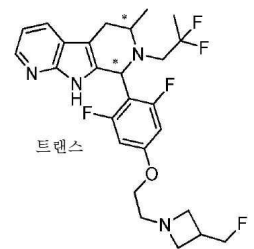
[0272] 프랩-키랄-HPLC[컬럼: AD-H; 이동상: 헥산/EtOH; 농도구배: 13% EtOH, 18분; 유속: 20 ml/분; 검출기: 254 nm]에 의해 화합물 17의 라세미 화합물을 분해하여 목적하는 생성물을 얻었다.

[0273] 화합물 17A: 키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 15% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.03분. LC-MS (ES, m/z): 505.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H) 6.54 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.69-3.51 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 5H), 2.86-2.57 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 9H).

[0274] 화합물 17B: 키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 15% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 5.20분. LC-MS (ES, m/z): 505.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.47 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.54 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.07-2.88(m, 5H), 2.67-2.33 (m, 2H), 1.63-1.40 (m, 9H).

[0275] 상술한 유사한 절차를 이용하여 본 발명의 하기 추가적인 화합물을 제조하였다.

표 3

화합물 17A 및 화합물 17B의 예시적인 유도체			
실시예 번호	화합물	$[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$
18		537.5	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , ppm) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.4 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.37-0.90 (m, 9H).
19A		509.4	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 70% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 12.27분. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.79 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.44 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.26-3.90 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.45 (t, J = 18.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
19B		509.4	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 70% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 16.92분. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.86 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.43 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.26-3.95 (m, 4H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.24-3.00 (m, 4H), 2.72-2.17 (m, 2H), 1.44 (t, J = 18.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0278]

[0279]

[0280]

[0281]

[0282]

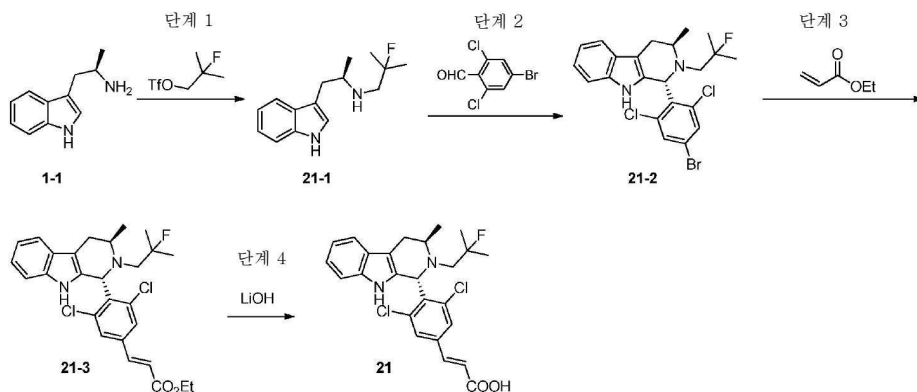
[0283]

[0284]

[0285]

[0286]

[0287] 실시예 6: 화합물 21의 합성



[0288]

[0289] 단계 1: 화합물 21-1의 합성

[0290] 1,4-디옥산(10 ml) 중의 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(700 mg, 4.02 mmol) 및 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.082 g, 4.80 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.56 g, 12.06 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 70℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(50 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(830 mg, 83%의 수율)을 얻었다.

[0291]

단계 2: 화합물 21-2의 합성

[0292] 톨루엔(10 ml) 중의 화합물 21-1(830 mg, 3.34 mmol), 4-브로모-2,6-디클로로벤즈알데히드(710 mg, 2.80 mmol) 및 아세트산(350 mg, 5.83 mmol)의 용액을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(50 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(1 g, 74%의 수율)을 얻었다.

[0293]

단계 3: 화합물 21-3의 합성

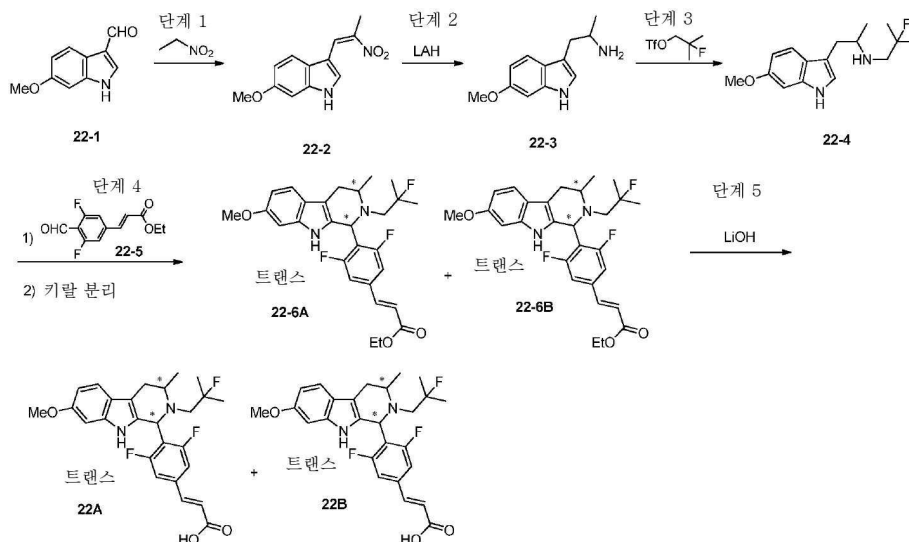
[0294] N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중의 화합물 21-2(100 mg, 0.21 mmol), 에틸 프로프-2-에노에이트(31 mg, 0.31 mmol), Pd(OAc)₂(95 mg, 0.42 mmol), Ph₃P(110 mg) 및 트리에틸아민(42 mg, 0.42 mmol)의 용액을 100℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(50 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DMF에 용해하고, 하기 조건[컬럼: X Bridge Shield RP18 OBD, 5 μm, 19 x 150mm; 이동상 A: 물(0.05% NH₄HCO₃), 이동상 B: MeCN; 농도구배: 8분 이내에 25% 내지 54%의 MeCN; 검출기: UV 254nm]으로 프랩-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물(76 mg, 73%의 수율)을 얻었다.

[0295]

단계 4: 화합물 21의 합성

[0296] 테트라하이드로퓨란(5 ml) 및 물(1 ml) 중의 화합물 21-3(76 mg, 0.15 mmol)의 용액에 수산화리튬(13 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어 혼합물을 물(20 ml)로 희석하였다. 염화수소(1N)를 사용하여 용액의 pH를 pH 6으로 조절하고, 용액을 에틸아세테이트(50 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 아세트니트릴/물로 희석하고, 동결건조에 의해 건조하여 목적하는 생성물(15.6 mg, 22%의 수율)을 얻었다. LCMS (ES, m/z): 476.38 [M+H]⁺. ¹HNMR (300 MHz, CD₃OD-d₄, ppm): δ 7.66 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 1.8, 6.6 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 6H), 1.09 (d, J = 10.2 Hz, 3H).

[0297] 실시예 7: 화합물 22의 합성



[0298]

[0299] 단계 1: 화합물 22-2의 합성

[0300] 톨루엔(20 ml) 중의 6-메톡시-1H-인돌-3-카르보알데히드(2 g, 11.42 mmol)의 용액에 아세트산(4.4 g, 57.08 mmol) 및 니트로에탄(10 ml)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 130℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 얻어진 용액을 에틸아세테이트(100 ml)로 희석하였다. 혼합물을 물(100 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(2.5 g, crude)을 얻었다.

[0301] 단계 2: 화합물 22-3의 합성

[0302] 0℃에서 테트라하이드로퓨란(100 ml) 중의 화합물 22-2(2.5 g, 10.76 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬(1.63 g, 42.95 mmol)을 첨가하였다. 이어 얻어진 용액을 65℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응액을 얼음물(100 ml)를 첨가함으로써 켄칭하고, 에틸아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 물(100 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(1.5 g, crude)을 얻었다.

[0303] 단계 3: 화합물 22-4의 합성

[0304] 디옥산(20 ml) 중의 1-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(1.5 g, 7.34 mmol), 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트(1.8 g, 8.03 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.05 g, 8.08 mmol)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(50 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(100 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 에틸아세테이트/석유 에테르(1/10 내지 1/1)로 용출하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(1 g, 49%의 수율)을 얻었다.

[0305] 단계 4: 화합물 22-6A 및 화합물 22-6B의 합성

[0306] 톨루엔(10 ml) 중의 (2-플루오로-2-메틸프로필)[1-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)프로판-2-일]아민(1 g, 3.59 mmol), 에틸 (2E)-3-(3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)프로프-2-에노에이트(860 mg, 3.58 mmol) 및 아세트산(1 ml)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(50 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 진공 하에 농축하였다. 에틸아세테이트/석유 에테르(1/100 내지 1/10)로 용출하는 실리카겔 컬럼에 의해 잔류물을 정제하여 라세미 화합물로서 목적하는 생성물(750 mg)을 얻었다. 키랄-프렙-HPLC[컬럼, IA; 이동상: 헥산:EtOH = 80:20, 20 ml/분; 검출기: UV = 254 nm]에 의해 라세미 화합물을 분리하여 백색 고체로서 화합물 22-6A(RT = 4.45분)를 얻고 백색 고체로서 화합물 22-6B(RT = 9.27분)를 얻었다.

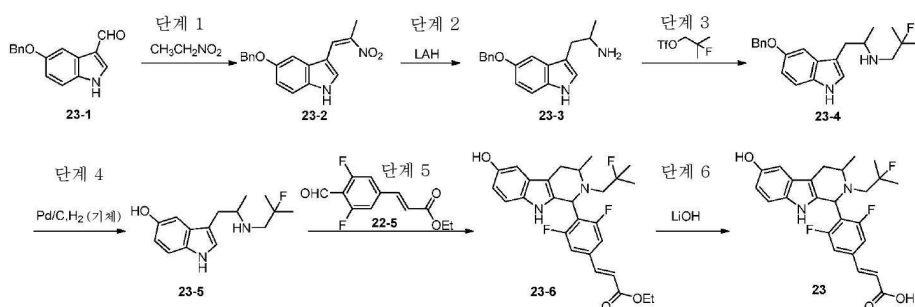
[0307] 단계 5: 화합물 22A 및 화합물 22B의 합성

[0308] 테트라하이드로퓨란(2 ml) 및 물(0.5 ml) 중의 화합물 22-6A(30 mg, 0.06 mmol)의 용액에 수산화리튬(4.32 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 물(5 ml)로 희석하였다. 염화수소

(1N)를 이용하여 용액의 pH를 pH 6으로 조절하고, 용액을 에틸아세테이트(5 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(화합물 22A; 12.5 mg, 44%의 수율)을 얻었다. LCMS (ES, m/z): 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.57 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.20-1.11(m, 9H).

[0309] 유사한 방식으로 화합물 22-6B를 가수분해하여 화합물 22B를 얻었다. LCMS (ES, m/z): 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.57 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.20-1.11(m, 9H).

[0310] **실시예 8: 화합물 23의 합성**



[0311]

[0312] **단계 1: 화합물 23-2의 합성**

[0313] 톨루엔(20 ml) 중의 5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-카르보알데히드(2 g, 7.96 mmol)의 용액에 니트로에탄(24 ml) 및 암모늄 아세테이트(600 mg, 8.00 mmol)를 첨가하였다. 이어 혼합물을 130℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(2.45 g, crude)을 얻었다.

[0314] **단계 2: 화합물 23-3의 합성**

[0315] 테트라하이드로퓨란(30 ml) 중의 수소화알루미늄리튬(1.2 g, 31.62 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(20 ml) 중의 5-(벤질옥시)-3-[(1Z)-2-니트로프로프-1-엔-1-일]-1H-인돌(2.45 g, 7.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 65℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(100 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(2.2 g, crude)을 얻었다.

[0316] **단계 3: 화합물 23-4의 합성**

[0317] 1,4-디옥산(30 ml) 중의 1-[5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일]프로판-2-아민(1.2 g, 4.28 mmol)의 용액에 2-플루오로-2-메틸프로필 트리플루오로메탄설포네이트(960 mg, 4.28 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(770 mg)을 첨가하였다. 이어 혼합물을 70℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(2/3)를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에 잔류물을 적용하여 목적하는 생성물(430 mg, 28%의 수율)을 얻었다.

[0318] **단계 4: 화합물 23-5의 합성**

[0319] 메탄올(20 ml) 중의 [1-[5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일]프로판-2-일](2-플루오로-2-메틸프로필)아민(430 mg, 1.21 mmol)의 용액에 탄소 담지 팔라듐(100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기(1 atm) 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고, 여액을 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(280 mg, 87%의 수율)을 얻었다.

[0320] **단계 5: 화합물 23-6의 합성**

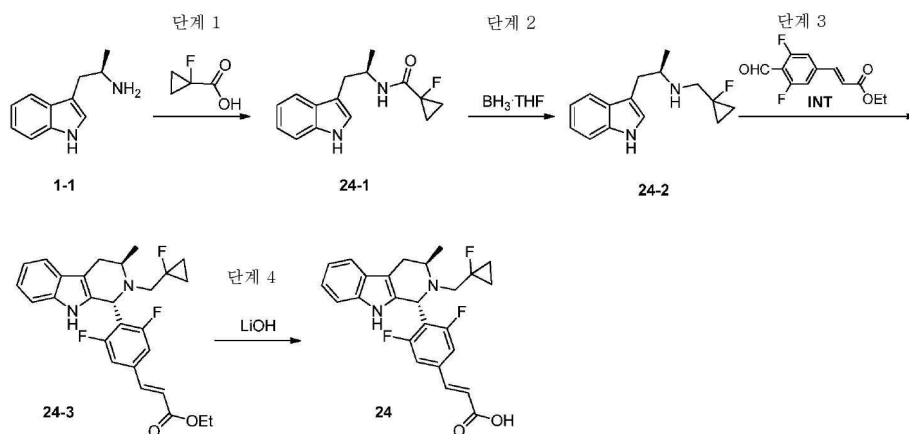
[0321] 톨루엔(30 ml) 중의 3-[2-[(2-플루오로-2-메틸프로필)아미노]프로필]-1H-인돌-5-올(280 mg, 1.06 mmol)의 용액

에 에틸 (2E)-3-(3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)프로프-2-에노에이트(250 mg, 1.04 mmol) 및 아세트산(200 mg, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 이어 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물은 물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(50 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:3)를 이용하는 실리카겔 컬럼 상에 잔류물을 적용하여 목적하는 생성물(180 mg, 36%의 수율)을 얻었다.

[0322] 단계 6: 화합물 23의 합성

[0323] 테트라하이드로퓨란(5 ml) 및 물(1 ml) 중의 화합물 23-6(100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 수산화리튬(10 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 이어 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 물(20 ml)로 희석하였다. 염화수소(1N)를 이용하여 용액의 pH를 pH 6으로 조절하고, 용액을 에틸아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 목적하는 생성물(11.9 mg, 13%의 수율)을 얻었다. LCMS (ES, m/z): 459.18 $[M+H]^+$; 1H NMR: (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59-6.50 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.32-1.09 (m, 9H).

[0324] 실시예 9: 화합물 24 및 이의 유도체의 합성



[0325]

[0326] 단계 1: 화합물 24-1의 합성

[0327] N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 중의 1-플루오로시클로프로판-1-카복실산(700 mg, 6.73 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.5 g, 11.61 mmol), HATU(2.4 g, 6.32 mmol) 및 (2R)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(1 g, 5.74 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 이어 혼합물을 얼음물(20 ml)를 첨가함으로써 토크닝 하였다. 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml x 3)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:3)를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(600 mg, 40%의 수율)을 얻었다.

[0328] 단계 2: 화합물 24-2의 합성

[0329] $BH_3 \cdot THF$ (1 M) (20 ml) 중의 화합물 24-1(600 mg, 2.30 mmol)의 용액을 하룻밤 동안 환류 하에 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 메탄올(20 ml)에 용해한 후, 하룻밤 동안 환류 하에 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 물(100 ml)로 희석하고, 에틸아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(100 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서 조 혼합물을 정제하여 목적하는 생성물(350 mg, 62%의 수율)을 얻었다.

[0330] 단계 3: 화합물 24-3의 합성

[0331] 톨루엔(5 ml) 중의 (R)-N-((1-플루오로시클로프로필)메틸)-1-(1H-인돌-3-일)프로판-2-아민(350 mg, 1.42 mmol) 및 에틸 (2E)-3-(3,5-디플루오로-4-포르밀페닐)프로프-2-에노에이트(341.5 mg, 1.42 mmol)의 용액에 아세트산(1 방울)을 첨가하였다. 80℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:2)를 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서 잔류물을 정제하여 목적

하는 생성물(120 mg, 18%의 수율)을 얻었다.

[0332]

단계 4: 화합물 24의 합성

[0333]

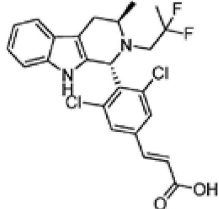
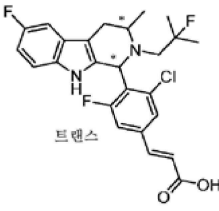
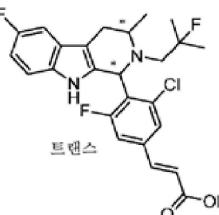
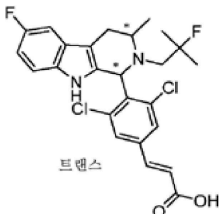
테트라하이드로퓨란(0.9 ml) 및 물(0.1 ml) 중의 화합물 24-3(120 mg, 0.26 mmol)의 용액에 수산화리튬(12.3 mg, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 염화수소(1N)를 이용하여 용액의 pH를 pH 6으로 조절하고, 혼합물을 에틸아세테이트(20 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 염수(20 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 용리액으로서 에틸아세테이트/석유 에테르(1:1)를 이용하는 실리카겔 컬럼 상에서 잔류물을 정제하여 목적하는 생성물(49.9 mg, 44%의 수율)을 얻었다. LRMS (ES, m/z): 441.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 12.50 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.00-7.6.95 (m, 2H), 6.67 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.09-2.88 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 1.07 (d, J = 5.1 Hz, 3H) 0.94-0.89 (m, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H).

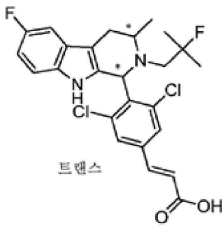
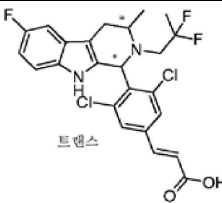
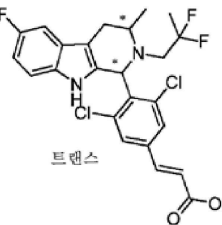
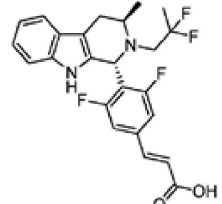
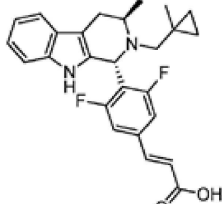
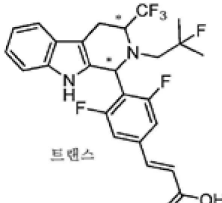
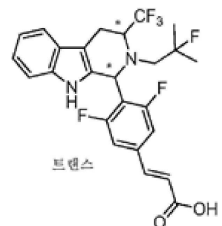
[0334]

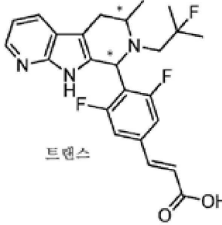
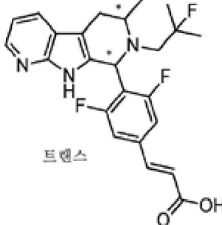
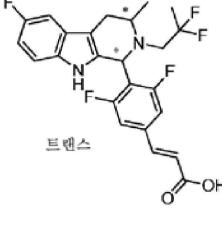
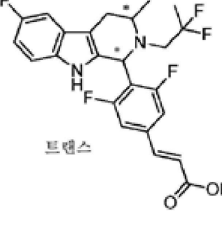
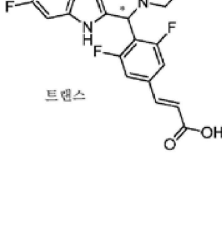
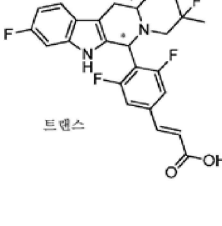
상술한 유사한 절차를 이용하여 본 발명의 하기 추가적인 화합물을 제조하였다.

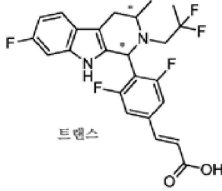
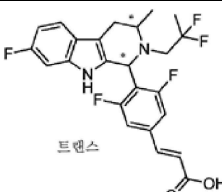
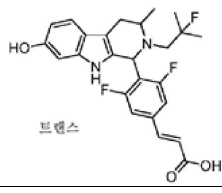
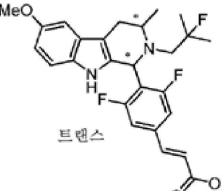
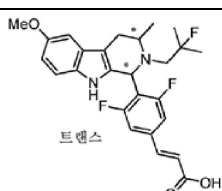
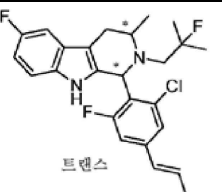
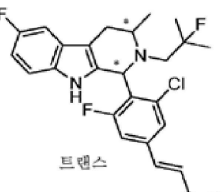
표 4

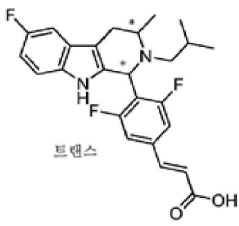
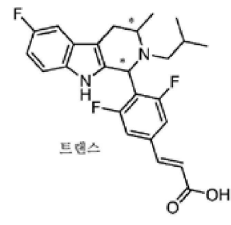
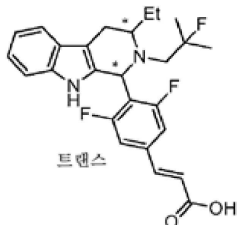
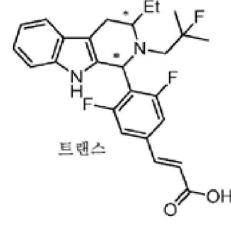
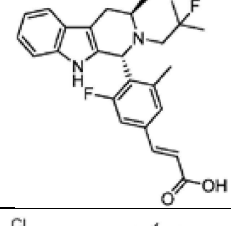
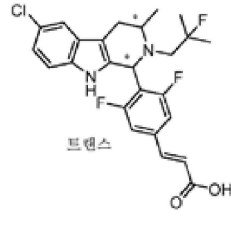

[0335]

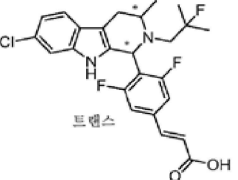
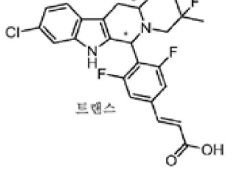
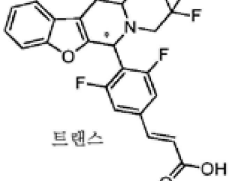
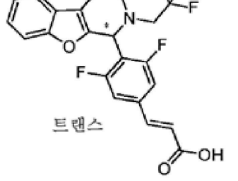
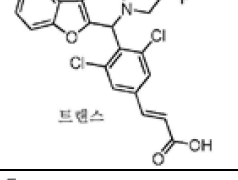
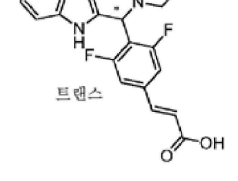
화합물 24의 예시적인 유도체			
실시예 번호	화합물	$[M+H]^+$	HNMR 및 키랄 HPLC
25		479.3	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.65-7.50 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.72 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.69-2.47 (m, 1H), 1.45 (t, J = 18.9 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
26A		477.9	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.70분. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.59 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 6H).
26B		477.9	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.17분. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.70-7.58 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.43 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.35-2.14 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 6H).
27A		493.3	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 10% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 4.19 min. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 7.64(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.37-7.32(d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.73 (dt, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 9H).

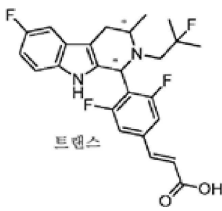
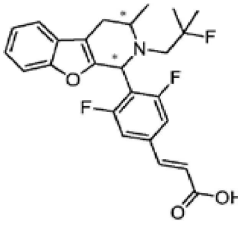
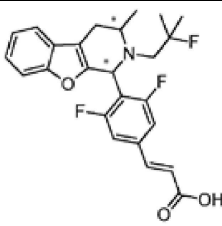
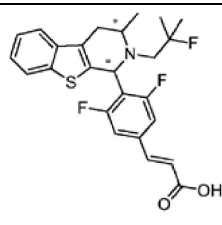
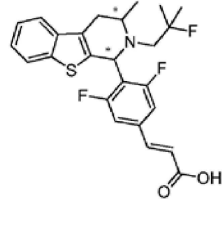
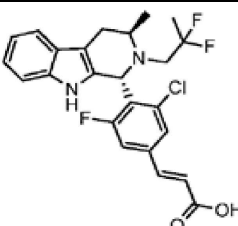
27B		493.3	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 10% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 11.72분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.12-7.02(m, 2H), 6.73 (dt, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.62 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 9H).</p>
28A		497.3	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 5.21분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7.80 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 4.2 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.7 Hz, J = 9.9 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 2.4 Hz, J = 9.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 1.43 (t, J = 18.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H).</p>
28B		497.3	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 10.04분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7.80 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 4.5 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.9 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 2.7 Hz, J = 9.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.43 (t, J = 18.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H).</p>
29A		447.1	<p>¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.57 (brs, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.67 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H).</p>
30		437.5	<p>¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 10.53 (s, 1H), 7.55-7.39 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.30 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.34-0.29 (m, 2H), 0.19-0.11 (m, 2H).</p>
31A		497.4	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.67분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.07-6.92 (m, 2H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.74-2.6 (m, 2H), 1.4-1.12 (m, 6H).</p>
31B		497.4	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 4.03분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.49-7.44 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.79-2.59 (m, 2H), 1.44-1.12 (m, 6H).</p>

32A		444.5	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 8.73분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.62-2.32 (m, 2H), 1.26-1.05 (m, 9H).</p>
32B		444.5	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 11.3분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.11-8.09 (m, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.93-2.74 (m, 2H), 2.62-2.28 (m, 2H), 1.26-1.05 (m, 9H).</p>
33A		465.4	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 9.26분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.58 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
33B		465.4	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 9.07분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.44 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
34A		461.3	<p>키랄-프랩-HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 20 ml/분, 이동상: 헥산/에탄올; 농도구배: 4% EtOH; 유속: 20 ml/분; 20분; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 13.64분.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.56 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 9H).</p>
34B		461.3	<p>키랄-프랩-HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 20 ml/분, 이동상: 헥산/에탄올; 농도구배: 4% EtOH; 유속: 20 ml/분; 20분; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 18.38분.</p> <p>¹HNMR: (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.56 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (dd, <i>J</i> = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 6.89-6.85 (dd, <i>J</i> = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.23-1.09 (m, 9H).</p>

35A		465.3	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 10% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 7.59 min. ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.57(d, <i>J</i> = 15.9 Hz 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.49-1.13 (m, 6H).
35B		465.3	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 10% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 10.89분. ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.57 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.49-1.13 (m, 6H).
36		459.3	¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.38 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.56-6.49 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.57-2.31 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 9H).
37A		473.2	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 20% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 7.37분. ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.53 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.52(d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.47-2.03 (m, 1H), 1.32-1.00 (m, 9H).
37B		473.2	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 20% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 5.54분. ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.53 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.32-0.90 (m, 9H).
38A		477.9	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.70분. ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.09 (m, 6H).
38B		477.9	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 20% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.17분. ¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.70-7.58 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.35-2.14 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 6H).

39A		443.5	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 15% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 9.72분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.44 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.17-7.04 (m, 4H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.49-3.29 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
39B		443.5	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 15% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 8.42분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.43 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.17-7.04 (m, 4H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.51-3.29 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
40A		457.4	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 30% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.18분.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.43-7.34(m, 2H), 7.20-7.10(m, 3H), 7.03-6.94(m, 2H), 6.52(d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.34-1.10 (m, 6H), 0.91 (m, 3H).</p>
40B		457.4	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 30% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 4.01분.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.34-1.10 (m, 6H), 0.91 (m, 3H).</p>
41		439.2	<p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.56 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.69 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.16-1.06 (m, 9H).</p>
42A		477.3	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 9.58분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.62 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.19-6.98 (m, 4H), 6.42 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.14-2.71 (m, 2H), 2.67-2.25 (m, 2H), 1.39-0.99 (m, 9H).</p>
42B		477.3	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 7.11분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.62 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.18-6.98 (m, 4H), 6.42 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.14-2.73 (m, 2H), 2.66-2.27 (m, 2H), 1.35-0.98 (m, 9H).</p>

43A		477.2	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 30% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.15분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.61 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.42 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.22 (t, <i>J</i> = 22.5 Hz, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).</p>
43B		477.2	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/IPA; 농도구배: 30% IPA; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 2.72분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.61 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.42 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.22 (t, <i>J</i> = 22.2 Hz, 6H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
44A		448.5	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 15% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 4.48분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.57 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.56 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 18.6 Hz, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
44B		448.5	<p>키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 15% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.69분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.57 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.56 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 18.6 Hz, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).</p>
45		476.4	<p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7.75-7.65 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 9H).</p>
46A		461.3	<p>키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 9.39분.</p> <p>¹HNMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.79 (dt, <i>J</i> = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 9H).</p>

46B		461.3	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 10% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 8.20분. ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD, ppm) 7.57 (d, <i>J</i> = 23.7 Hz, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.76 (dt, <i>J</i> = 2.1, 9.3, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.60-2.33 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 9H).
47A		444.4	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 5% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 5.58분. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.59 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 9H).
47B		444.4	키랄 HPLC [컬럼: IA, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 5% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 6.17분. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) : δ 7.58-7.43 (m, 5H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 9H).
48A		460.3	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산(0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 30% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 3.37분. ¹ H NMR: (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.13 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.20-2.91 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 9H).
48B		460.3	키랄 HPLC [컬럼: AD, 100 mm, 4.6 mm, 0.6 ml/분, 이동상: 헥산 (0.1% TFA)/에탄올; 농도구배: 30% EtOH; 검출기: 254 nm], 잔류 시간 = 2.66 분 ¹ H NMR: (300 MHz, CD ₃ OD, ppm): δ 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.20-2.91 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 9H).
49		463.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 12.59 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67-7.51 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.67-3.48 (m, 1H), 3.23-2.95 (m, 2H), 2.72-2.53 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 19.1 Hz, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).

[0336] 본원에 개시된 예시적인 화합물에 대한 생물 검정

[0337] 실시예 9: MCF-7 ER 분해 검정

[0338] 본 특허에 개시된 SERD에 의한 ER의 분해 수준은 세포 기반 고함량 이미징 방법에 의해 분석되었다. 간단히 말하면, 인간 ER+ 유방암 MCF-7 세포를 그르니에(Grenier) 96-웰 플레이트에 웰 당 5,000개의 세포 밀도로 접종하고, 10% FBS(Gibco)가 보충된 RPMI 1640에서 5% CO₂ 하에 37℃에서 48시간 동안 성장시켰다. 이어 1 μl의 화합물 용액(DMSO 중의 용액)을 세포에 첨가하여 처리된 세포의 최종 농도가 각 웰 당 1 nM이 되게 하였다. 각 웰 당 동일한 최종 농도(%)로 DMSO를 사용하여 각각의 플레이트 상의 음성 대조군으로 역할을 하였다. 5% CO₂ 하에

37℃에서의 처리 4시간 또는 24시간 이후, 세포를 고정시키고, 투과성화(permeabilization)되었다. 각각의 웰로부터 배지를 흡인하고, 세포를 1x PBS로 5분 동안 부드럽게 세척하였으며, 세척 절차를 3회 반복하였다. 이어 1x PBS에서 새롭게 만들어진 4% 포름알데히드로 세포를 실온에서 20분 동안 고정시킨 후, 각각 5분 동안 3회 1x PBS로 부드럽게 세척하였다. 검정 플레이트를 실온에서 5분 동안 0.2% 트리톤-X100을 함유하는 200 μ l의 1x PBS와 함께 배양한 후, 세포를 다시 각각 5분 동안 3회 1x PBS로 세척하였다. 그 이후, 세포를 실온에서 1시간 동안 차단 완충액(5% BSA를 함유한 1x PBS)과 함께 배양하였다. 면역 염색을 위해 차단 완충액을 제거하고, 차단 완충액(1:400)에서 희석된 1차 항-ER 항체(ER1D5, 샌타크루즈)를 각 웰에 첨가하고, 세포를 4℃에서 하룻밤 동안 배양하였다. 다음 날, 세포를 1x PBS로 각각 5분 동안 3회 세척하였다. 1x PBS(1:1000) 중의 1% BSA로 희석된, 형광색소(fluorochrome)로 표지된 2차 항체(염소 항-마우스 IgG 항체, Alexa Fluor 488 접합체, ThermoFisher, 카탈로그 번호: A-11001)를 각 웰에 첨가하고, 가슴 환경에서 세포와 함께 37℃에서 45분 동안 암실에서 배양하였다. 세포를 1x PBS로 각각의 경우에 5분 동안 3회 세척하였다. 세포를 DAPI(베요타임(Beyotime); 1 μ g/ml)와 함께 10분 동안 배양하고, 각각의 경우에 1x PBS로 5분 동안 3회 세척하였다. 고함량 이미징 분석을 위해, 485 nm에서 여기하는 셀로믹스 어레이스캔™(Cellomics ArrayScan™) XTI 고함량 플랫폼(ASN00002P) 상에서 플레이트를 판독하고, 이미징 데이터를 웰 당 최소 1,000개의 세포로 수집하였다. MCF-7 세포에서의 SERD 유도 ER 분해는 DMSO 음성 대조군을 기준선으로서 이용하여 측정하였다.

표 6

MCF-7 세포에서의 ER 분해		
화합물	4시간 시점에 MCF7 ER 분해(%)	24시간 시점에 MCF7 ER 분해(%)
폴베스트란트	29	15
AZD9496	17	23
20	25	21
34A	21	20
46A	25	20

실시예 10. MCF-7 세포 성장 연구

유방암 세포주 MCF-7에서 셀티터-글로(CellTiter Glo) 발광 생존력 검정(프로메가(Promega) #G7572)을 이용하여 화합물 활성을 분석하였다. 대수기로 성장한 세포를 트립신 처리하고, 96-웰 세포 배양 플레이트에 각 웰당 2×10^3 개의 세포 밀도로 접종하고, 가슴 배양 챔버에서 5% CO₂ 하에 37℃에서 하룻밤 동안 배양하였다. 다음 날, 100% DMSO에서 화합물을 준비하고, 연속 희석하였으며, 하기 최종 농도, 즉 316 nM, 100 nM, 31.6 nM, 10 nM, 3.16 nM, 1 nM, 0.32 nM, 0.1 nM, 0.03 nM, 0.01 nM, 0.003 nM 및 0.001 nM의 농도로 세포에 첨가하였다. 대조군으로서, 동일한 부피 및 농도의 DMSO 비히클 대조군 용액을 각 플레이트 내 대조군 웰에 첨가하였다. 세포를 6일 동안 37℃ 배양 챔버에서 화합물과 함께 배양하였다. 프로메가의 셀티터-글로 키트를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 세포 생존력을 분석하였다. 간단하게 말하며, 50 μ l의 셀티터-글로 시약을 각 웰에 첨가하고, 플레이트(알루미늄 호일로 덮여 있음)를 10분 동안 부드럽게 진동시켜 실온에서 세포 용해를 유도하였다. SPECTRAmax i3 판독기를 이용하여 발광을 측정하였다. 세포 성장 억제율(IC₅₀)은 그래프패드 프리즘 V5.0(GraphPad Prism V5.0) 소프트웨어를 이용하여 계산한다: 억제율(%) = (1-(최대 신호/최소 신호))*100%.

표 5

대표적인 화합물의 억제 활성			
화합물	IC ₅₀ (nM)	화합물	IC ₅₀ (nM)
폴베스트란트	0.4	AZD9496	0.4
GDC-0810	8.5	1	0.3
2	0.9	3	0.6
4	0.9	5	0.3
6	0.4	7	0.8
8	1	9	3.1
10	3.2	11	0.4
12	0.26	13A	0.5

14B	2.6	15A	1.8
16A	0.6	17A	0.8
18	8.9	19A	3.1
20	0.3	21	0.5
22A	2.6	23	4.2
24	1.9	25	0.8
26A	0.6	27B	0.7
28	1.3	29	0.9
30	1	31A	0.4
32A	1.9	33A	1.2
34A	0.4	35A	2.5
36	16	37A	2.9
38A	0.6	39A	2.6
40A	0.9	40B	100 초과
41	0.6	42A	1.9
42B	100 초과	43B	0.8
44A	7.9	45	8.9
46A	0.4	46B	100 초과
47A	100 초과	47B	0.6
48A	4.7	49	0.5

[0343] 실시예 11. 인간 간세포 제거율 연구

[0344] 본원에 개시된 화합물의 시험관 내 간세포 제거율은 바이오리미디에이션 IVT(Bioremediation IVT; 뉴욕주 웨스트버리 소재; 카탈로그 번호: X008001, 제품 번호: TQJ)로부터 구입한 풀링(pooling)된 인간 간세포를 이용하여 연구되었다. 제조사의 설명서에 따라 검정을 수행하였다. 간단하게 말하면, 시험 화합물 및 양성 대조군(베라파밀(Verapamil))의 10 mM 저장 용액을 100% DMSO에서 제조하였다. 연구에 사용된 해동 배지(50 ml)는 31 ml의 윌리엄 E(Williams E) 배지(집코(GIBCO) 카탈로그 번호: 12551-032); 15 ml의 등장성 퍼콜(isotonic percoll; GE 헬스케어(GE Healthcare) 카탈로그 번호: 17-0891-09); 500 μ l의 100XGlutaMax(집코 카탈로그 번호: 35050); 750 μ l의 HEPES(집코 카탈로그 번호: 15630-080); 2.5 ml의 FBS(코닝(Corning) 카탈로그 번호: 35-076-CVR); 50 μ l의 인간 인슐린(집코 카탈로그 번호: 12585-014) 및 5 μ l의 덱사메사손(dexamethasone; NICBPB)로 이루어져 있다. 배양 배지는 1xGlutaMax가 보충된 윌리엄 E 배지로 만들어졌다. 해동 배지 및 보충 배지(무혈청)를 사용하기 전에 37°C 수조에 적어도 15분 동안 넣어 두었다. 198 μ l의 50% 아세토니트릴/50% 물 및 2 μ l의 10 mM 저장 용액을 조합함으로써 화합물 저장 용액을 100 μ M까지 희석하였다. 검정에서는 베라파밀을 양성 대조군으로 사용하였다. 냉동 보존(cryopreservation)된 간세포의 바이얼을 저장소로부터 꺼내 37°C 수조에서 부드럽게 교반하면서 해동시켰다. 바이얼의 내용물을 50 ml 해동 배지 원뿔 튜브에 부었다. 바이얼을 실온에서 100 g로 10분 동안 원심 분리하였다. 해동 배지를 빨아내고, 간세포를 무혈청 배양 배지로 다시 현탁하여 약 1.5×10^6 개의 세포 /ml를 수득하였다. 간세포의 생존력 및 밀도를 트립란 블루 배제법(trypsin blue exclusion)을 이용하여 계수한 후, 세포를 무혈청 배양 배지로 0.5×10^6 개의 생존 세포/ml의 작업 세포 밀도까지 희석하였다. 이어 어떠한 기질 전환(substrate turnover)도 관측되지 않도록 효소 활성을 제거하기 위해 음성 대조군으로서 플레이트에 첨가하기 전에 0.5×10^6 개의 생존 세포 /ml의 간세포 일부를 5분 동안 끓였다. 끓인 간세포는 음성 대조군 샘플을 제조하기 위해 사용되었다. 간세포의 198 μ l 분취액을 96-웰 미코팅 플레이트의 각 웰로 분배하였다. 플레이트를 대략 10분 동안 500rpm으로 회전 교반기(orbital shaker) 상의 배양기에 넣었다. 100 μ M 시험 화합물 또는 양성 대조군의 2 μ l 분취액을 미코팅 플레이트의 개개의 웰에 첨가하여 반응을 시작하였다. 이러한 검정을 2회 수행되었다. 플레이트를 설계된 시점 동안에 500rpm으로 회전 교반기 상의 배양기에서 배양하였다. 25 μ l의 내용물을 전달하고, IS(200 nM 이미프라민(imipramine), 200 nM 라베탈롤(labetalol) 및 200 nM 디크로페낙(diclofenac))을 함유한 6배의 부피(150 μ l)의 차가운 아세토니트릴과 혼합하여 0분, 15분, 30분, 60분, 90분 및 120분의 시점에 반응을 종료하였다. 샘플을 3,220 g에서 25분 동안 원심 분리하고, 상층액의 150 μ l 분취액을 LC-MS/MS 분석용으로 사용하였다. 데이터 분석을 위해, 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel)을 이용하여 모든 계산을 수행하였다. 피크 면적(peak area)은 추출 이온 크로마토그램

(extracted ion chromatogram)으로부터 결정되었다. 모화합물의 시험관 내 반감기($t_{1/2}$)는 모체 소멸율(%) 대 시간 곡선의 회귀 분석에 의해 결정되었다. 시험관 내 반감기(시험관 내 $t_{1/2}$)는 기울기 값으로부터 결정되었다: 시험관 내 $t_{1/2} = 0.693/k$. 시험관 내 $t_{1/2}$ (단위: 분)의 스케일업(scale-up) 비결합 고유 제거율(스케일업 비결합 CL_{int} ; 단위: $ml/분/kg$)로의 변환은 하기 식(2회 측정치의 평균)을 이용하여 이루어졌다: 스케일업 비결합 $CL_{int} = kV/N \times$ 스케일링 인자(여기서 V 는 배양 부피($0.5 ml$)이고; N 은 웰 당 간세포의 개수(0.25×10^6 개의 세포)임). 인간 간세포를 이용한 생체 내 고유 제거율 예측을 위한 스케일링 인자는 다음과 같이 나열되어 있다: 간 중량(g 간/ kg 체중): 25.7; 간세포 농도(간 $1 g$ 당 10^6 개의 세포): 99; 스케일링 인자: 2544.3.

표 7

선택된 SERD의 인간 간세포 제거율				
화합물	120분 시점에 인간 간세포 잔류 비율(%)	시험관 내 인간 $T_{1/2}$ (분)	시험관 내 인간 CL_{int} ($\mu l/분/10^6$ 개의 세포)	인간 스케일업 CL_{int} ($ml/분/kg$)
폴베스트란트	12	42	33	86
GDC-0810	24	56	24.6	63
AZD9496	58	153	9.0	23
1	88	853	1.6	4.1
11	83	664	2.0	5.3
20	70	246	5.6	14
21	84	586	2.4	6
29	83	571	2.4	6.2

실시예 12: 마우스 PK 연구

수컷 CD1 마우스(25 내지 33 g; 상하이의 슬랙 래버러토리 애니멀 캄퍼니 리미티드(SLAC Laboratory Animal Co., LTD)로부터 수득함)를 이용하여 마우스 PK 연구(정맥 내(iv) 3 mpk 및 경구(po) 30 mpk)를 수행하였다. 화합물은 하기 제형으로 제조한다: 물 중의 5% DMSO, 5% 솔루톨 HS(Solutol HS) 15 및 9% HPBCD. 3 mpk로 정맥 내(iv) 투여 및 30 mpk로 경구(po) 투여를 위해, 화합물을 각각 $0.2 mg/ml$ 및 $1 mg/ml$ 의 농도로 제형화하였다. 오전에 투여하기 전에 화합물 제형을 새롭게 만들었다. 경구 투여는 $10 ml/kg$ 의 양으로 경구 섭식을 이용하여 이루어지는 반면, iv 투여는 $5 ml/kg$ 의 양으로 꼬리 혈관을 통해 이루어진다. 각 투여에 대해 화합물 당 각각의 투여 경로에 대해 3마리의 마우스가 사용된다. 하기 시점, 즉 5분(iv 경로로만 수집), 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간 및 24시간의 시점에 일련의 혈액 샘플(각각의 시점에 $30 \mu l$ 의 전혈)을 얼굴 정맥을 통해 K_2EDTA 튜브 내로 수집한다. 수집된 혈액 샘플 각각에 대해 $20 \mu l$ 의 혈액 샘플을 즉시 전달하고, 96-웰 플레이트에서 $60 \mu l$ 의 물과 충분히 혼합한다(전혈:물 = 1:3(부피/부피)). 희석된 혈액 샘플은 분석이 있을 때까지 $-80^\circ C$ 냉동고에 저장한다. 분석을 위해 샘플의 $20 \mu l$ 분취액을 ACN 중의 $200 \mu l$ 의 IS(글리피지드(Glipizide), $100 ng/ml$)와 함께 첨가하였다. 혼합물을 2분 동안 볼텍싱(vortexing)하고, $5,800rpm$ 에서 10분 동안 원심 분리하였다. 상층액의 $2 \mu l$ 분취액을 LC-MS/MS 분석을 위해 주입하였다. CD1 마우스 희석 혈액 중의 2.0 내지 $3,000 ng/ml$ 농도의 화합물은 보정 곡선용으로 사용된다. 약동학적 데이터가 수득되고 하기 표에 나타나 있다:

표 8

선택된 SERD 화합물의 PK 데이터			
화합물	마우스 IV 3mpk $CL(\ell/시간/kg)$	마우스 PO 30mpk $T_{1/2}(시간)$	마우스 PO 30mpk $AUC_{last}(uM \cdot 시간)$
GDC-0810	0.92	2.9	80
AZD9496	1.14	3.5	85
21	0.11	9.2	412
25	0.08	62	658

실시예 13: 마우스에서의 인간 유방암 xMCF-7 이종이식편 효능 연구

- [0350] 본 출원에 개시된 SERD 화합물의 생체 내 효능을 조사하기 위해, 암컷 누드 마우스를 인간 ER+ 유방암 세포 xMCF-7로 접종하였다. xMCF-7 세포는 누드 마우스에서 성장한 MCF-7 (ATCC) 종양에서 유래하였다. 간단히 말하면, 먼저 암컷 balb/c 마우스(6 내지 7주령)는 에스트로겐 펠릿(0.5 mg, (이노베이트리브 리서치 오브 아메리카 (Innovative Research of America)로부터의 60일 방출, 카탈로그 번호:SE-121)에 의해 등에 피하 접종되었다. 2일 후, 각각의 마우스는 5,000,000개의 xMCF-7 세포로 접종하였으며, 세포는 각각의 주사를 위해 세포 배양 배지 및 매트릭셀(Matrigel)(코닝 카탈로그 번호: 354234)에 대해 이글 MEM(Eagle's MEM)의 1:1 혼합물 중의 0.2 ml 세포 현탁액으로서 제조되었다. 종양의 크기가 약 235 mm³에 도달한 후, xMCF-7 이종이식편 종양을 갖는 마우스는 그룹 당 10마리의 마우스로 무작위 분류하고, 약물 치료를 받기 시작하였다. 폴베스트란트는 땅콩유에서 제조되고, 28일 동안 1일 1회 250 mg/kg의 양으로 피하 투여된다는 것을 제외하고는 각각의 화합물은 투여 비히클(물 중의 5% DMSO, 5% 술루톨 HS15 및 10% HPBCD)에서 제조하고, 28일 동안 1일 1회 5 mg/kg 또는 30 mg/kg의 양으로 경구 투여되었다. 본 연구에서, 약물 치료는 거의 완전한 종양 성장 억제를 초래하였으며, 화합물 25는 폴베스트란트, GDC-0810 및 AZD9496보다 생체 내에서 더 효과적인 것으로 나타났다(도 1).
- [0351] 다른 xMCF-7 연구에서, 종양이 약 250 mm³에 도달했을 때 치료를 시작하였다. 각각의 약물은 28일 동안 1일 1회 2 mg/kg의 양으로 경구 투여되었다. 유의한 종양 성장 억제 및 종양 퇴화가 관측되었으며, 화합물 12, 화합물 21 및 화합물 25는 AZD9496보다 더 효과적인 것으로 나타났다(도 2).
- [0352] **실시예 14: xMCF-7 이종이식편 모델에서 CDK4/6 억제제 팔보시클립과 SERD 화합물 25의 조합**
- [0353] 팔보시클립(palbociclib)과 같은 CDK4/6 억제제는 ER 양성/Her2 음성 전이성 유방암 치료를 위해 승인되었으며, SERD와 CDK4 억제제의 조합이 ER 양성 유방암에서 효능을 추가로 증가시키는지 조사하기 위해 본 발명자들은 xMCF-7 인간 유방암 이종이식편 모델에서 CDK4/6 억제제인 팔보시클립과 함께 SERD 화합물 25를 시험하였다. 본 연구에서, xMCF-7 종양이 약 250 mm³에 도달했을 때 화합물 25는 28일 동안 1일 1회 경구 투여되었으며, 팔보시클립은 14일 동안 1일 1회 50 mg/kg의 양으로 경구 투여되었다. 도 3에 도시된 바와 같이, 팔보시클립과 화합물 25의 조합은 팔보시클립 또는 화합물 25가 단독으로 사용된 경우보다 양호한 종양 성장의 퇴화를 초래하였다.
- [0354] **등가 및 범위**
- [0355] 특허청구범위에서, 단수와 같은 관사는 문맥에서 상충되거나 명백하게 달리 언급하지 않은 한 하나 이상을 의미할 수 있다. 한 그룹의 하나 이상의 구성원들 "또는" 이들 사이를 포함하는 특허청구범위 또는 설명은, 문장에서 상충되거나 명백하게 달리 언급하지 않은 한, 그룹 구성원들 중 하나, 하나 초과 또는 전부가 주어진 생성물 또는 공정에 존재 또는 사용하거나, 그렇지 않는 경우에 이와 관련이 있는지를 충족하는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 하나의 구성원만이 주어진 생성물 또는 공정에 존재 또는 사용하거나, 그렇지 않는 경우에 이와 관련이 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원들 중 1개 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재 또는 사용하거나, 그렇지 않는 경우에 이와 관련이 있는 실시양태를 포함한다.
- [0356] 또한, 본 발명은, 열거된 특허청구범위의 청구항들 중 하나 이상으로부터 하나 이상의 한정, 성분, 조항 및 기술 용어가 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 치환을 포괄한다. 예를 들어, 임의의 청구항에 종속하는 다른 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속하는 임의의 다른 청구항에 기재된 하나 이상의 한정을 포함하는 것으로 변형될 수 있다. 성분들이 목록, 예를 들어 마쿠쉬 그룹(Markush group)의 형태로 나타나 있는 경우, 성분들의 각각의 서브그룹도 표시되어 있으며, 임의의 성분(들)은 그룹에서 제외될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정 성분 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정 실시양태 또는 본 발명의 측면이 이 같은 성분 및/또는 특징으로 이루어져 있거나 본질적으로는 이들로 이루어져 있는 것으로 이해하여야 한다. 단순화를 위해, 이들 실시양태는 본원에 이러한 용어들로 구체적으로 기술되어 있지 않다. 또한, "포함하기" 및 "함유하기"란 용어들은 열린 개념이며 추가적인 성분 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 주지된다. 범위가 주어진 경우, 양 종점이 포함한다. 또한, 문맥상 그리고 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자의 이해로부터 달리 표시되거나 달리 자명하지 않은 한, 범위로서 표시된 값들은, 문맥에서 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위범위를 상기 범위의 하한의 1/10 단위까지 나타내는 것으로 추정할 수 있다.
- [0357] 본 출원은 다양한 등록 특허, 공개 특허 출원, 학술 논문 및 다른 공개공보를 지칭하며, 이들 모두는 본원에서 참고로 인용된다. 인용된 참조문헌과 본 명세서 사이에 서로 상충점이 있는 경우, 본 명세서가 우선한다. 또한, 선행 기술 범위 내에 있는 본 발명의 임의의 특정 실시양태는 특허청구범위의 하나 이상의 청구항으로부터 명확하게 배제될 수 있다. 이 같은 실시양태가 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에 본원에서 명확하게 배제되는 것으로 기술되어 있지 않더라도 이들은 배제될 수 있다. 본 발명의 임의

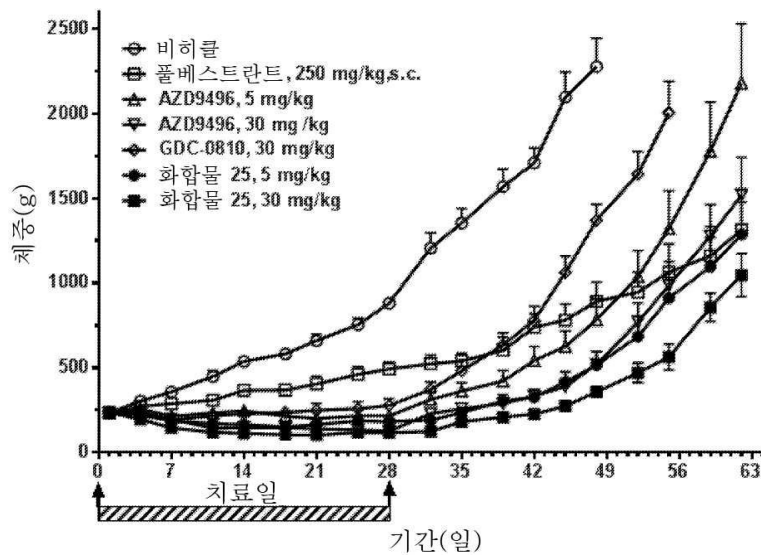
의 특정 실시양태는 선행 기술의 존재성과의 관련성이 있든지 또는 없든지 간에 임의의 이유로 인해 임의의 특허청구범위에서 제외될 수 있다.

[0358]

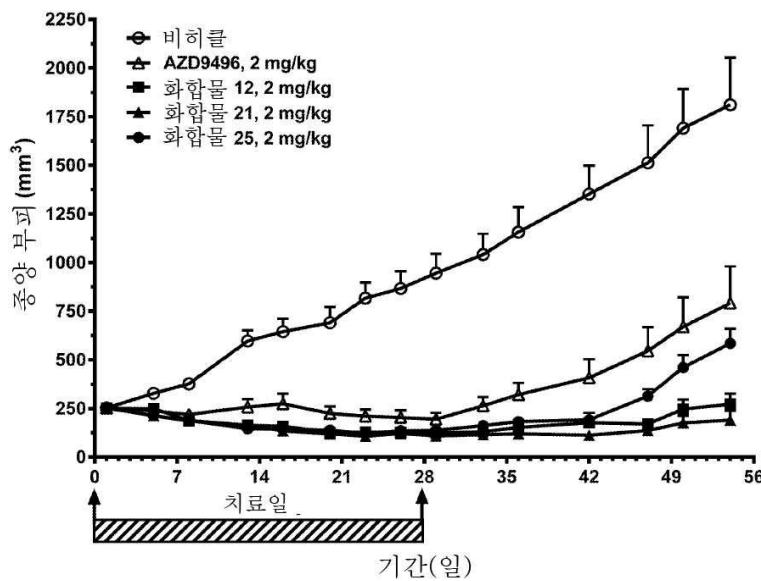
당해 기술분야의 숙련자라면 본원에 개시된 구체적인 실시양태에 대한 수많은 등가예를 단지 통상의 실험을 통해 인지하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 개시된 본 발명의 실시양태의 범위는 상세한 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않지만, 오히려 첨부된 특허청구범위에 개시된 바와 같다. 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 하기 특허청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명의 진의 또는 범주로부터 벗어나지 않는 한 이러한 설명에 대한 다양한 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

