



등록특허 10-2255778



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월24일

(11) 등록번호 10-2255778

(24) 등록일자 2021년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 207/08 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01) C07D 213/81 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01) C07D 241/04 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01) C07D 295/26 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 207/08 (2013.01)

A61K 31/40 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7005974

(22) 출원일자(국제) 2014년08월06일

심사청구일자 2019년07월30일

(85) 번역문제출일자 2016년03월04일

(65) 공개번호 10-2016-0045079

(43) 공개일자 2016년04월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/049906

(87) 국제공개번호 WO 2015/021128

국제공개일자 2015년02월12일

(30) 우선권주장

61/862,759 2013년08월06일 미국(US)

61/954,276 2014년03월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

논문 Angewandte Chemie. International Ed.,
Vol. 52, No. 33, pp. 8620-8624 (2013.07.03)*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 65 항

심사관 : 이선희

(54) 발명의 명칭 질환의 치료를 위한 KDM1A 저해인자

(57) 요약

신규한 화합물 및 조성물 및 질환의 치료를 위한 약제로서의 그것의 응용이 본원에 공개된다. 급성 끌수성 백혈병과 같은 질환의 치료를 위한 KDM1A의 저해 방법, 감마 글로빈 유전자 발현의 증가 방법, 및 인간 또는 동물 대상에서 암 세포 분화의 유도 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/435 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
C07C 237/22 (2013.01)
C07D 213/81 (2013.01)
C07D 233/90 (2013.01)
C07D 241/04 (2013.01)
C07D 295/185 (2013.01)
C07D 295/26 (2013.01)
C07C 2601/02 (2017.05)

(56) 선행기술조사문헌

WO2012107498 A1
US20130090386 A
US20120108500 A1
WO2012135113 A2

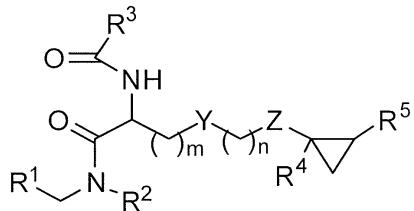
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물, 또는 그의 염:



(I)

식 중:

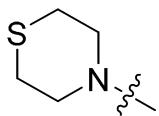
Y 는 결합, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;

Z 는 결합, NR^{4b}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;

m 은 0 내지 5 의 정수이고;

n 은 0 내지 3 의 정수이고;

R¹ 및 R² 는 각각 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 알킬су포닐알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 페닐, 바이페닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, R¹ 및 R² 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소-함유 헤테로시클로알킬 고리 (이는 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성하거나; R¹ 및 R² 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께,



을 형성하고;

R³ 은 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 로부터 선택되고;

R⁴, R^{4a}, 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬로부터 선택되고;

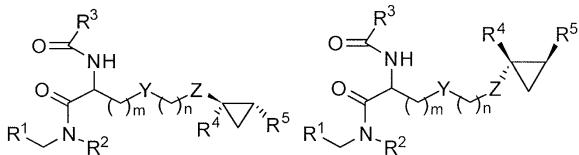
R⁵ 는 아릴 및 헤테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 로부터 선택되고;

각각의 R⁶ 은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHSO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷, 및 CONR⁷R⁸ 로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸ 은 독립적으로 수소, 및 탄소수 1 내지 6 의 알킬로부터 선택되거나; R⁷ 및 R⁸ 은 함께 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 탄소수 1 내지 6 의 알킬로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성할 수 있음.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 IIa 또는 IIb 를 갖는 화합물, 또는 그의 염:



(IIa)

(IIb)

식 중:

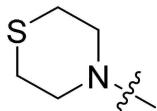
Y 는 결합, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;

Z 는 결합, NR^{4b}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;

m 은 0 내지 5 의 정수이고;

n 은 0 내지 3 의 정수이고;

R¹ 및 R² 는 각각 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 알킬су포닐알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 페닐, 바이페닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, R¹ 및 R² 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소-함유 헤테로시클로알킬 고리 (이는 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성하거나; R¹ 및 R² 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께,



을 형성하고;

R³ 은 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤�테로시클로알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 로부터 선택되고;

R⁴, R^{4a}, 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬로부터 선택되고;

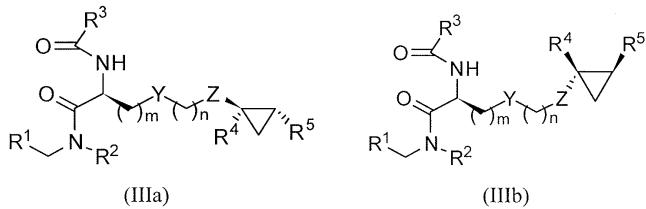
R⁵ 는 아릴 및 헤테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 로부터 선택되고;

각각의 R⁶ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHSO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷, 및 CONR⁷R⁸ 로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸ 은 독립적으로 수소, 및 탄소수 1 내지 6 의 알킬로부터 선택되거나; R⁷ 및 R⁸ 은 함께 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 탄소수 1 내지 6 의 알킬로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성할 수 있음.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb 를 갖는 화합물, 또는 그의 염:



식 중:

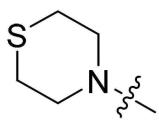
Y 는 결합, NR^{4a} , O, C(O)NH, NHC(O), S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고;

Z 는 결합, NR^{4b} , O, C(O)NH, NHC(O), S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고;

m 은 0 대지 5 의 정수이고;

n 은 0 내지 3 의 정수이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 알킬су포닐알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 페닐, 바이페닐, 헤테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, R^1 및 R^2 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소-함유 헤�테로시클로알킬 고리 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성하거나; R^1 및 R^2 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께,



을 형성하고;

R^3 은 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

R^4 , R^{4a} , 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬로부터 선택되고;

R^5 는 아릴 및 헤테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

각각의 R⁶은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHSO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷, 및 CONR⁷R⁸로부터 선택되고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로부터 선택되거나; R^7 및 R^8 은 함께 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리 (이는 탄소수 1 내지 6의 알킬로 임의로 치환될 수 있음)를 형성할 수 있음.

청구항 4

제 1 항에 있어서, Z 가 NR^{4b} 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R^{4b} 가 메틸 및 수소로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 알킬이, 그것만으로든 또는 또다른 비-시클릭 치환기의 명명된 부분으로서든, C₁-C₈ 알킬인화합물, 또는 그의 염.

첨구항 7

제 6 항에 있어서, R^3 이 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤�테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것은 0 대지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서, R^3 이 아릴 및 헤테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 9

제 8 항에 있어서, m 은 0 내지 1 의 정수이고; Y 는 NR^{4a} , O, S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고; n 은 1 내지 3의 정수이고; R^{4a} 는 수소 및 알킬로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 10

제 9 항에 있어서, m 은 0 이고; Y 는 CH_2 이고; n 은 1 내지 3 의 정수인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 11

제 10 항에 있어서, R^3 이 5-6 원 모노시클릭 또는 8-12 원 바이시클릭 헤테로아릴(여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤�테로원자일 수 있음) (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 12

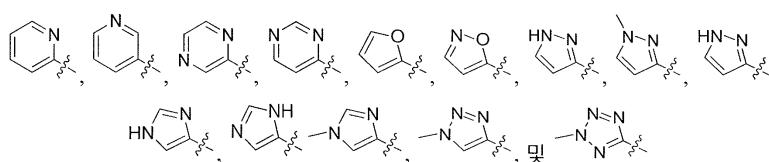
제 11 항에 있어서, R^3 이 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 (여기에서 1 내지 4 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로 부터 선택되는 헤�테로원자일 수 있음) (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 각각의 R^6 이 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 할로겐, 탄소수 1 내지 6 의 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 14

제 13 항에 있어서, R^3 이 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:



청구항 15

제 14 항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 16

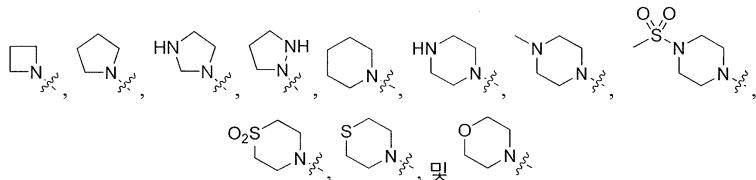
제 15 항에 있어서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 혼합로시클로알킬 고리가 3 내지 8 개의 원자를 함유하는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 17

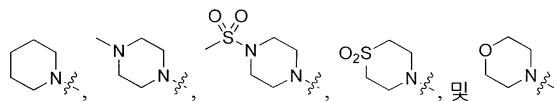
제 16 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 질소-함유 혼합로시클로알킬 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 을 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 질소-함유 혼합로시클로알킬이 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:

**청구항 19**

제 18 항에 있어서, 질소-함유 혼합로시클로알킬이 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:

**청구항 20**

제 19 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 21

제 20 항에 있어서, R^5 가 아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 22

제 21 항에 있어서, R^5 가 페닐 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 23

제 22 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 24

제 20 항에 있어서, R^5 가 혼합로아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 25

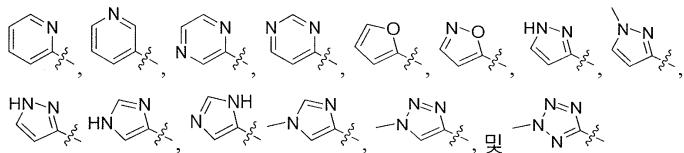
제 24 항에 있어서, R^5 가 5-6 원 모노시클릭 또는 8-12 원 바이시클릭 혼합로아릴 (여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 혼합로원자일 수 있음) (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 26

제 25 항에 있어서, R^5 가 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 (여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S 로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음) (이는 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 27

제 26 항에 있어서, R^5 가 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:



청구항 28

제 27 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 29

제 6 항에 있어서, R^3 이 아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환됨) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 30

제 29 항에 있어서, R^3 이 페닐 및 바이페닐 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 31

제 30 항에 있어서, m 은 0 내지 1 의 정수이고; Y 는 NR^{4a} , O, S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고; n 은 1 내지 3 의 정수이고; R^{4a} 는 수소 및 알킬로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 32

제 31 항에 있어서, m 은 0 이고; Y 는 CH_2 이고; n 은 1 내지 3 의 정수인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 33

제 31 항에 있어서, 각각의 R^6 이 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 할로겐, 탄소수 1 내지 6 의 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 34

제 33 항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 35

제 32 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 36

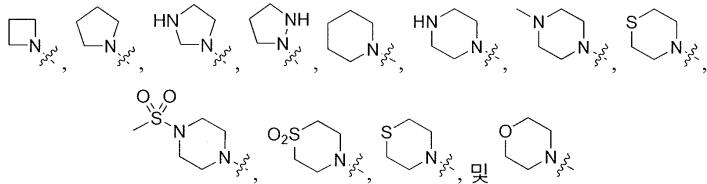
제 35 항에 있어서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬 고리가 3 내지 8 개의 원자를 함유하는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 37

제 36 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 질소-함유 혼합로시클로알킬 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 을 형성하는 화합물, 또는 그의 염.

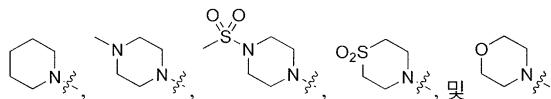
청구항 38

제 37 항에 있어서, 질소-함유 혼합로시클로알킬이 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:



청구항 39

제 38 항에 있어서, 질소-함유 혼합로시클로알킬이 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:



청구항 40

제 39 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 41

제 40 항에 있어서, R^5 가 아릴 (이는 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 할로겐, 탄소수 1 내지 6 의 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 42

제 41 항에 있어서, R^5 가 페닐 (이는 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 할로겐, 탄소수 1 내지 6 의 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 43

제 42 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 44

제 40 항에 있어서, R^5 가 혼합로아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 45

제 44 항에 있어서, R^5 가 5-6 원 모노시클릭 또는 8-12 원 바이시클릭 혼합로아릴 (여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S 로부터 선택되는 혼합로원자일 수 있음) (이는 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 할로겐, 탄소수 1 내지 6 의 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 독립적으로 선택되는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

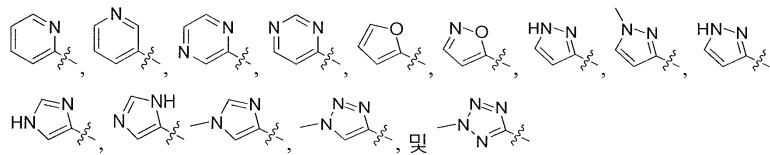
청구항 46

제 45 항에 있어서, R^5 가 5-6 원 모노시클릭 혼합로아릴 (여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S 로

부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음) (이는, 존재하는 경우에, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6 의 알킬 기인 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음) 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 47

제 46 항에 있어서, R⁵ 가 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:



청구항 48

제 47 항에 있어서, n 이 2 또는 3 인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 49

제 1 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화합물, 또는 그의 염.

청구항 50

제 1 항에 있어서, 겸상적혈구병, 중증성 지중해빈혈, 및 기타 베타-헬색소병증으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한, 화합물, 또는 그의 염.

청구항 51

제 1 항에 따른 화합물, 또는 그의 염을 약학적으로 수용가능한 담체와 함께 포함하는, 겸상적혈구병, 중증성 지중해빈혈, 및 기타 베타-헬색소병증으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 경구 투여를 위해 제형화된 약학적 조성물.

청구항 53

제 52 항에 있어서, 또다른 치료제를 부가적으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 54

KDM1A 를 제 1 항에 따른 화합물, 또는 그의 염과 시험관 내에서 접촉시키는 것을 포함하는, KDM1A 의 저해 방법.

청구항 55

제 1 항에 있어서, 골수형성이상 증후군 (MDS), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 만성 골수성 백혈병 (CML) 으로부터 선택되는 글로빈-매개 질환의 치료를 위한 화합물, 또는 그의 염.

청구항 56

삭제

청구항 57

제 1 항에 있어서, 치료 유효량을 투여하여 환자에서 효과를 달성하기 위한 화합물, 또는 그의 염으로서, 효과가 적혈구 총수 (count) 의 상승, 태아 혈모글로빈을 함유하는 적혈구의 적혈구 총수의 상승, 적혈구 중 태아 혈모글로빈의 총 농도의 상승, 망상적혈구 중 태아 혈모글로빈의 총 농도의 상승, 골수-유래 적혈구 전구체 중 감마 글로빈 유전자의 전사의 증가, 단위 시간에 걸쳐 환자가 경험하는 겸상 적혈구 발증의 수의 감소, 겸상적혈구화 세포에 의해 야기되는 조직 손상의 중단 또는 방지, 시험관내 검정에서 환자 혈액을 사용하여 측정되는

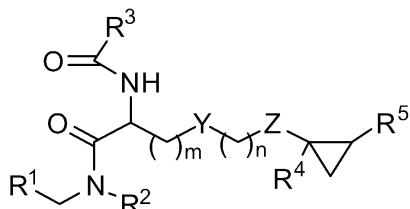
상대적 저산소증의 생리적 상태 하에 겹상적혈구화를 겪는 적혈구의 비율의 감소, 라이신 위치 4에서의 히스톤 3 라이신 메틸화 (H3K4me1 및 H3K4me2)의 양의 증가, 및/또는 치료된 환자에서 유래하는 세포를 사용하여 ChIP에 의해 검정되는 감마 글로빈 프로모터에서 또는 그 가까이에서 라이신 위치 9에서의 히스톤 3 메틸화 (H3K9me1 또는 H3K9me2)의 양의 감소로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 58

KDM1A를 제 1 항에 따른 화합물, 또는 그의 염과 시험관 내에서 접촉시키는 단계를 포함하는 적어도 하나의 KDM1A 기능의 저해 방법으로서, 저해가 인간 베타 글로빈 좌위 또는 그의 일부를 함유하는 인간 또는 마우스 또는 트랜스제닉 마우스의 생체 내의 또는 배양된 적혈구 또는 그의 전구체의 표현형, 암 세포의 증식하는, 분화되는 또는 세포자멸사를 겪도록 유도되는 능력, KDM1A 활성에 의해 조절되는 것으로 알려진 특정 유전자의 발현, 히스톤 메틸화 상태의 변화, KDM1A에 의해 탈메틸화되는 것으로 알려진 단백질의 메틸화 상태의 변화, KDM1A-조절되는 유전자의 발현, 또는 KDM1A와 천연 결합 상대의 결합에 의해 측정되는 방법.

청구항 59

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염:



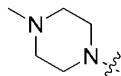
식 중:

Y는 CH_2 이고;

Z는 NR^{4b} 이고;

m은 0 이고;

n은 2 이고;



R^1 및 R^2 는 개재된 질소와 함께,

을 형성하고;

R^3 은 페닐 및 바이페닐 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

R^4 및 R^{4b} 는 수소이고;

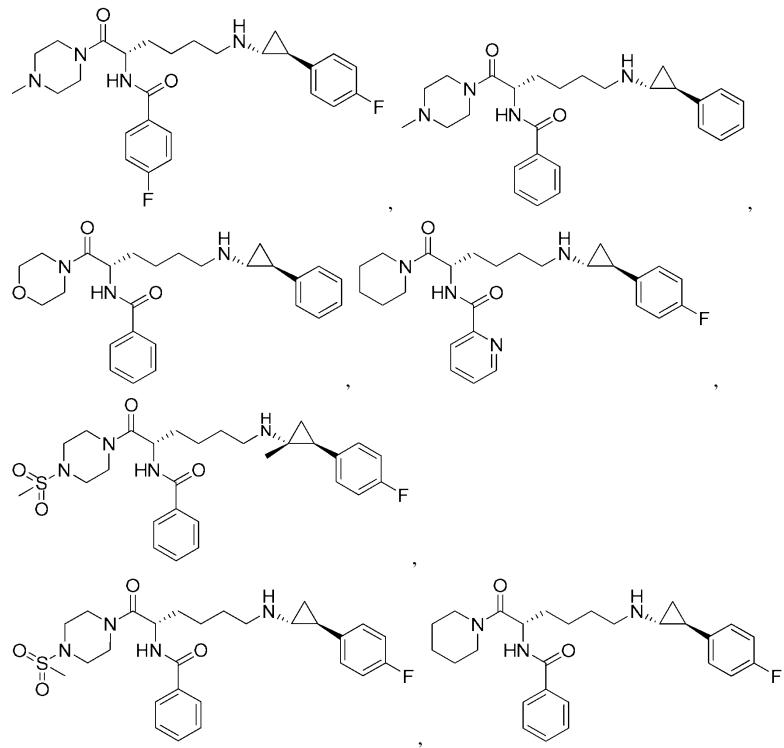
R^5 는 페닐 (이는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 할로겐, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 선택되는 0 내지 3 개의 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

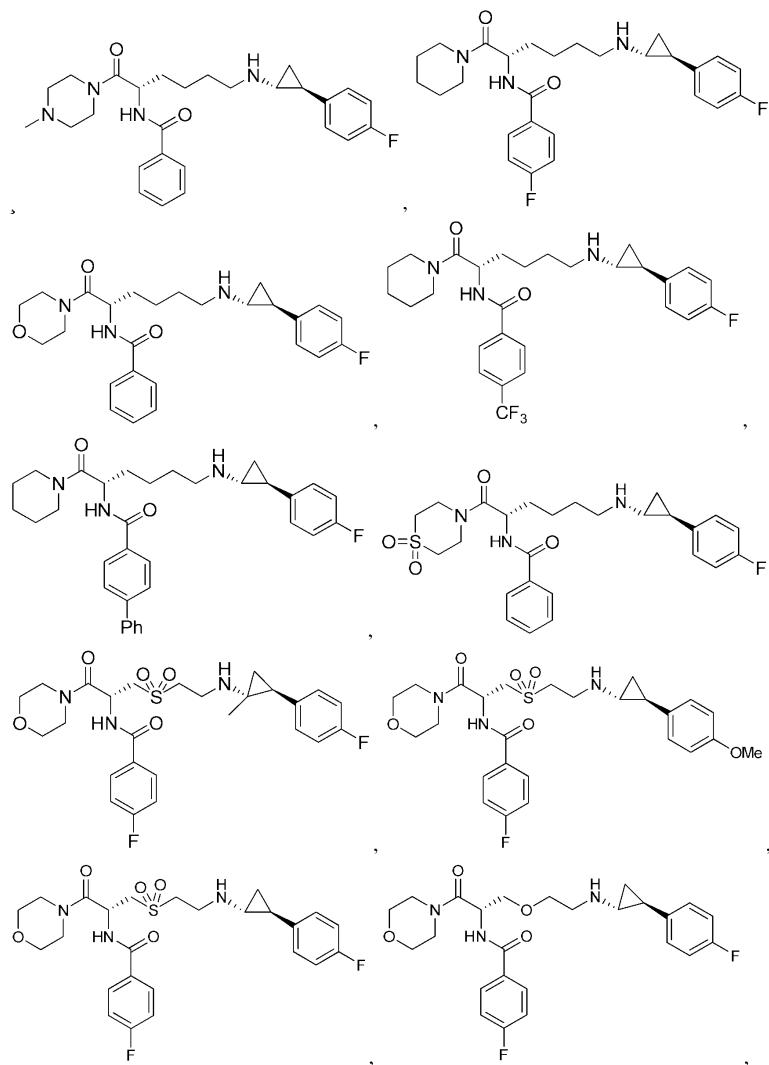
각각의 R^6 은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR^7 , SO_2R^7 , NHSO_2R^7 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^7$, NHCOR^7 , NHCONHR^7 , CONHR^7 , 및 CONR^7R^8 로부터 선택되고;

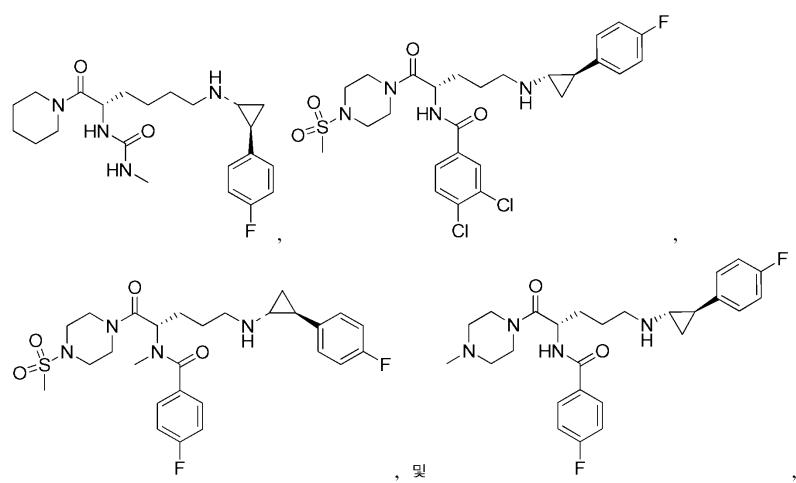
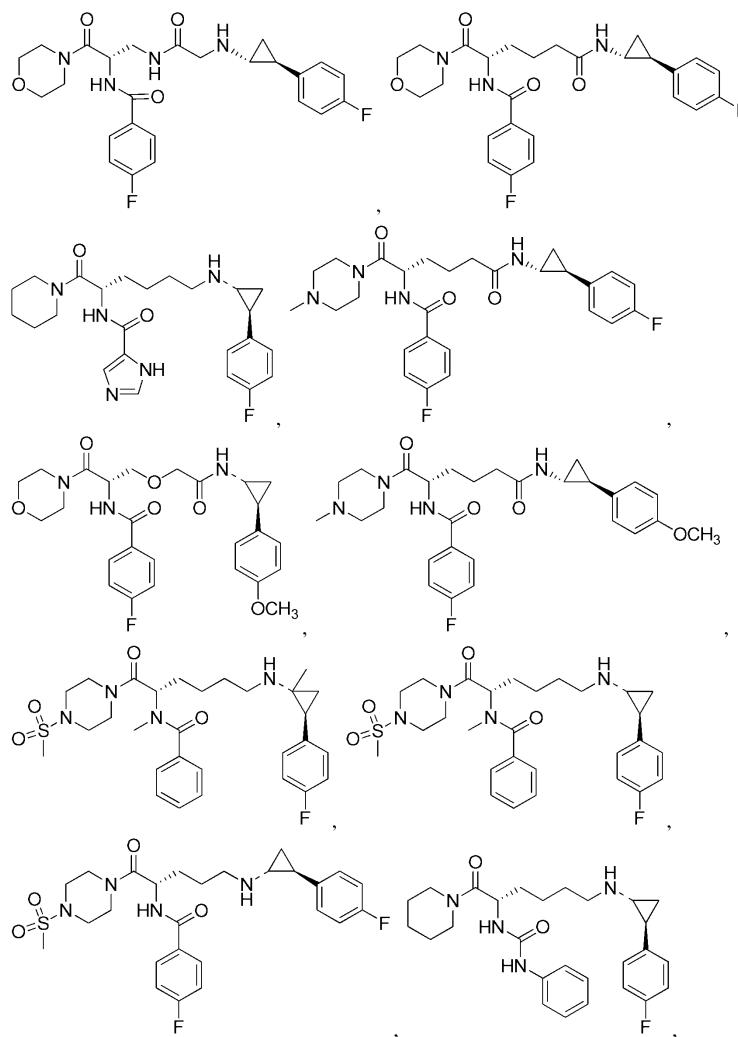
R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 및 탄소수 1 내지 6의 알킬로부터 선택되거나; R^7 및 R^8 은 함께 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 탄소수 1 내지 6의 알킬로 임의로 치환될 수 있음)를 형성할 수 있음.

청구항 60

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염:







청구항 61

제 59 항에 있어서, 암 치료를 위한 화합물, 또는 그의 염.

청구항 62

제 61 항에 있어서, 암이 혈액성 암인 화합물, 또는 그의 염.

청구항 63

제 62 항에 있어서, 혈액성 암이 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군, 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 만성 골수성 백혈병 (CML), 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 64

제 63 항에 있어서, 암이 골수형성이상 증후군 (MDS), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 만성 골수성 백혈병 (CML)로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 염.

청구항 65

제 61 항에 있어서, 암이 비혈액성 암인 화합물, 및 그의 염.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 비-혈액성 암이 고체 종양인 화합물, 및 그의 염.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 이 출원은 2013년 8월 6일에 제출된 미국 가 출원 번호 61/862,759, 및 2014년 3월 17일에 제출된 61/954,276의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 출원들의 공보는 전문이 본원에 기재된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 공개 분야

[0003] 본 공개는 신규한 화합물 및 조성물 및 질환의 치료를 위한 약제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 효소 KDM1A (lysine(K)-specific demethylase 1A, 또한 라이신-특이적 데메틸라제 1, LSD1, 플라빈-함유 아민 옥시다제 도메인-함유 단백질, AOF2, BRAF35-HDAC 복합체 단백질 BHC110, FAD-결합 단백질 BRAF35-HDAC 복합체로서 알려짐)의 저해는 세포의 적절한 생리적 기능 또는 조직, 기관 또는 환자의 기능을 전체적으로 회복시키기에 충분할 만큼 세포에서의 유전자 발현을 변경할 수 있다. 이는, 예를 들어, 일부 암 세포 및 유전 질환의 경우와 같이, 병리적으로 침묵된 유전자 또는 유전자들의 전사를 향상시키거나 또는 병리적 상태에 참여하는 유전자 또는 유전자들의 전사를 감소시킴으로써 달성을 할 수 있다. 그와 같이, KDM1A의 저해는 질환 예컨대 암 및 유전 질환 예컨대 월슨씨 병, 심장근육병증, 및 혈색소병증의 치료에 유용할 것이다.

[0005] 유전자 발현은 DNA 주형에게로의 RNA 폴리머라제 II 전사 기구의 동원을 통해 조절된다. 이러한 큰 다중-단백질 복합체가 DNA 전사 시작점에 또는 그 근처에 도착하여 유전자의 전체 코딩 영역을 통해 진행할 개연성은 프로모터 및 인핸서로 호칭되는 특정 DNA 서열, 전사 시작점 부근의 DNA 서열의 수식, DNA에 결합된 단백질 및 DNA 주형 자체의 위상기하학에 의해 부분적으로 결정된다. 단백질-코딩 유전자의 RNA 합성의 개연성을 향상시키는 인자는 전사 인자로서 알려져 있으며, 이들 중 일부는 모든 단백질-코딩 유전자의 전사에 참여하고, 일부는 개별 유전자의 전사에 특이적이다.

[0006] 전사 제어의 하나의 주요한 메카니즘은 전사를 활성화 또는 완수할 수 있는 단백질에게로의 전사 조절 영역의 물리적 접근가능성을 제한하는 것으로 이루어진다; 프로모터 또는 인핸서 DNA 서열에 결합된 단백질은 활성화 인자가 이들 DNA 서열에 결합하는 것을 막아서 활성화된 진행하는 RNA 폴리머라제 복합체의 더 적은 전사 개시 또는 연장을 초래할 수 있다. 마찬가지로, 주형 위에서의 RNA 폴리머라제의 꾸준한 진행을 허용하기에 충분할 정도로 주형 DNA가 풀리는 것을 허용하지 않는 위상기하학적 구속도 또한 전사 속도를 제한하는 역할을 한다.

[0007] 생체 내에서 DNA 주형을 사용하는 RNA 합성에 영향을 미치는 가장 중요한 일반적 인자는 다른 인자들 중에서 전사를 위한 DNA 주형의 위상기하학 및 RNA 폴리머라제 복합체에 의한 그것의 접근가능성을 제어하는 히스톤 단백질의 수식이다. 히스톤 단백질의 작은 패밀리 - H2A, H2B, H3 및 H4 - 는 조합되어 히스톤 옥타미로 호칭되

는 스카폴드를 생성하며, 여기에서 DNA 는 DNA 의 길이를 따라 뉴클레오솜으로 호칭되는 규칙적 반복 구조로 공간적으로 및 위상기하학적으로 조직화되어 있다. 히스톤, 기타 단백질, 다양한 RNA 및 DNA 의 집합체는 크로마틴으로 호칭된다. DNA 및 히스톤 둘 모두 기타 단백질을 유인 및 결합 또는 격퇴하여 전사를 억제 또는 억압하는 효과를 제공하도록 화학적으로 수식된다.

[0008]

원형 DNA 염기의 치환을 수반하지 않는 전사 및 복제의 조절에 영향을 미치는 DNA 및 연관된 RNA 및 단백질의 수식은 후생적이라고 일컬어 진다. 이들 후생적 영향은 4 가지 DNA 염기 자체의 가역적 화학적 수식 또는 DNA 와 연합하는 크로마틴 단백질 및 RND 에 대한 번역후 화학적 변화를 수반한다. 이들 후생적 과정은 유전자 발현의 활성화 또는 침묵에서 중심 역할을 수행할 수 있다; 게다가, 후생적 수식은 유기체의 삶 동안 유지될 수 있거나 또는 세포 내에서 내부적으로 또는 세포 외에서 기원하는 특정 생화학적 신호에 응답하여 동적으로 수식될 수 있다. 이들 크로마틴 변경은 신속히 일어나거나 매우 안정적일 수 있으며, 예를 들어, 유전자 발현의 호르몬 유도 동안, 최대 전사를 허용하도록 특정 좌위에서의 크로마틴 구조가 몇초 안에 급진적으로 변화할 수 있거나 유전자 발현을 완전히 억제하도록 크로마틴 구조가 수식될 수 있고, 크로마틴의 상태가 복수의 세포 분열에 걸쳐 그리고 심지어는 다음 세대에도 안정적으로 유지될 수 있다.

[0009]

5' 위치에서의 시토신의 메틸화는 흔한 DNA 염기 수식이며, 이러한 염기 수식은 결국 전사 억압과 가장 빈번히 연관되는 클래스의 단백질에 의해 인지된다. 유사하게, 히스톤 단백질이 화학적으로 수식되지만 더 다양한 화학 부가물로 수식되며, 이러한 화학 부가물 각각은 단독으로 또는 조합으로 인근 유전자의 전사를 양상시키거나 억압한다. 이들 히스톤 수식은 특히 메틸화, 아세틸화, 수모화 (sumoylation), 인산화, 유비퀴틴화, 및 미리스토일화를 포함하며, 다른 크로마틴-연합 단백질에 의해 인지되어 결국 전사 속도 및 DNA 복제에 영향을 미친다. 유전자 발현의 동적 상태 및 연관된 크로마틴 상태는 히스톤 수식이 영구적이지 않지만 그 대신 개체발생, 성체 시기 및 변화하는 환경 영향 동안 특정 시점에 특정 유전자 산물에 대한 세포의 필요에 따라 부가 및 제거된다는 점을 시사한다. 실제로, 히스톤의 특정 화학적 수식은 각각 특정 자리에서 작용하는 클래스의 효소에 의해 일어난다. 이들 히스톤-수식 효소는 결국 엄격한 조절에 적용된다. 이들 효소는 잠재적으로 그들의 활성을 저해하는 화합물에 의해 표적화되어, 그 결과 유전자 발현이 치료적 방식으로 변경될 수 있다.

[0010]

히스톤 메틸화 상태의 변화는 세포 주기 및 성장의 정상적 조절, DNA 손상 및 스트레스에 대한 응답, 및 분화를 포함하는 태아기 발달에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 현재 알려져 있다. 암과 같은 병리적 상태는 변경된 패턴의 히스톤 수식 및 크로마틴-수식 효소를 포함하는 이상조절된 히스톤-수식 단백질과 연관된다. 히스톤 수식을 밀접하게 조절할 필요는 히스톤 메틸화 상태와 노화를 포함하는 인간 이환율의 연관에 의해 입증된다.

[0011]

히스톤 메틸화는 3 가지 염기성 아미노산 잔기 - 라이신 (K), 아르기닌 (R), 및 히스티딘 (H) 중 임의의 것에 대해 발생할 수 있다. 위치 4 (H3K4), 9 (H3K9), 27 (H3K27), 36 (H3K36) 및 79 (H3K79)에서의 라이신 상의 히스톤 H3 의 메틸화는 유전자 발현에 영향을 미치는 히스톤 수식 중에서 가장 잘 연구되었다. 위치 4에서의 히스톤 3 (H3) 상의 라이신 트리-메틸화 (Kme3) (H3K4me3)는 일반적으로 유전자 발현의 활성화와 연관되는 히스톤 마크 (mark)이며, 한편 H3K9me1 또는 H3K27me3은 유전자 전사의 억압과 연관된다. H3K4me1은 유전자 전사의 DNA 인핸서와 연관되고, 한편 H3K4me3은 유전자 프로모터 활성과 연관된다. 마찬가지로, H3K4에서의 메틸 기의 상실은 유전자 발현의 억압과 연관된다. 따라서, H3K4에서의 메틸 기의 부가 및 제거는 유전자 전사 전환을 구성한다. 라이신이 모노-, 디- 또는 트리-메틸 기로 수식될 수 있으며, 각각의 수식은 그 자리에서의 특정 메틸화 수식을 인지하는 상이한 단백질의 유인을 통해 상이한 생물학적 효과를 갖는다는 점이 또한 명백하다.

[0012]

히스톤 메틸화 상태의 조절의 중요한 양상은 특정 유전자 좌위로의 메틸트랜스퍼라제 및 데메틸라제의 동원이다. 전사 인자를 포함하는 DNA 서열-특이적 결합 단백질은 이들 메틸-전달 효소에 결합하는 단백질 복합체의 집합을 통해 이러한 동원을 책임지는 단백질의 한 클래스이다. 잘 연구된 예는 노랑 초파리 (*Drosophila melanogaster*) 트리토락스 그룹 (TrxG) 응답 요소 (TREs)이며, 이는 TRE DNA 서열을 인지하는 전사 인자를 통해 H3K4 메틸트랜스퍼라제, TRX 를 특정 유전자에게로 동원한다.

[0013]

히스톤 메틸화 마크는 단백질의 다양한 그룹에서의 메틸-결합 도메인에 의해 인지된다; 이들 도메인은 PHD 평거, WD40 및 안키린 리피트, CW 및 PWPP 도메인, 및 단백질의 Royal 슈퍼페밀리를 포함한다. 이들 단백질은, 결국, 어떠한 부가적 활성이 크로마틴 자리로 동원되는지 및 궁극적으로 주어진 좌위에서의 전사 상태를 결정한다. 실제로, 어떠한 메틸-인지 단백질이 마크된 히스톤에 결합하는지에 따라, 동일한 메틸-라이신 수식

이 전사에 대해 반대의 효과를 가질 수 있다. H3K4me2 및 H3K4me3은 전사 활성화와 연관되지만, 성장 패밀리 일원 2 (ING2)의 PHD-도메인-함유 보조-억압인자 단백질 저해인자에 의해 결합되었을 때, 연합된 히스톤 데아세틸라제 복합체는 안정화되어 유전자 발현을 억압한다. 따라서, 메틸-라이신 히스톤 수식을 인지하는 이들 효과기 단백질은 전사 활성 수준에 유의하게 영향을 미친다.

[0014] 크로마틴의 상태를 수식함으로써 유전자 발현을 선택적으로 변경하는 능력은 유익을 제공할 수 있는 유전자의 발현을, 특히 발현이 일부 암의 경우에서와 같이 병리적 메카니즘에 의해 억제된 또는 생리적 메카니즘에 의해 억제된 그러나 그것의 억압해제가 상보적 기능을 갖는 파랄로그스 (paralogous) 유전자에서의 돌연변이를 표현형적으로 억제할 수 있는 유전자의 발현을, 유도 또는 억압해제하는 신규한 치료 전략을 허용한다.

[0015] 계놈 내의 많은 유전자는 유전자 복제의 결과로서의 유전자 패밀리의 일원이다. 이들 유전자는 서로의 파랄로그 (paralog)로 일컬어진다. 유전자 복제에 뒤이어, 2 개의 유전자의 발현의 패턴은 구별되는 방식으로 진화하여 부분적으로 유전자량 (gene dosage)의 효과를 제어할 것이다. 유전자 복제에 뒤이어, 자연 발생적 돌연변이 및 후속적인 뉴클레오티드 서열의 선별로부터 발생하는 무작위 유전적 부동 (genetic drift)이 복제된 유전자의 비-코딩 영역에서, 흔히 전사 조절 영역에서 통상적으로 처음 관찰된다. 조절 서열에서의 DNA 변화는 하기와 같은 유전자 발현의 임의의 또는 모든 양상에 영향을 미칠 수 있다: 발현의 규모, 그것의 발달 타이밍, 호르몬 또는 대사 신호를 포함하는 세포 외부의 자극에 의한 유도, 및 발현이 제한되는 세포 유형. 복제가 진화 시간에서 최근인 경우에 또는 자연 선택이 높은 정도의 단백질-코딩 서열 유사성을 유지한 경우에, 유전자 A의 발현이 동일한 세포에서 제한적이지 않은 경우 하나의 파랄로그, 유전자 A의 유전자 산물은 다른 파랄로그, 유전자 B의 병리적 상실 또는 침묵을 보상할 수 있다.

[0016] 유전자 발현의 변경 패턴은 파랄로그스 유전자의 향상된 발현이 파랄로그에서의 돌연변이에 의해 야기되는 표현형을 "구조" 하는 유전적 상태에 엄청난 치료적 유익을 제공할 수 있다. 이는 자가 유전자 보완으로 호칭될 수 있다. *ATP7B*에서의 돌연변이에 의해 야기되는 월슨씨 병의 경우에, *ATP7A*, 밀접하게 관련된 구리 전달체 단백질의 약리학적 유도에 의한 향상된 발현은 *ATP7B*, 또 다른 구리 전달체에서의 돌연변이를 구조할 것이다. 각각의 구리 전달체 단백질의 기본 기능은 보존되었으나 공통 조상 유전자의 복제에 뒤이어, 이들 2 개의 유전자의 발현은 공간적으로 분리되었으며, 즉 하나는 창자 장세포, 다른 것은 간세포에 국한되었다. 이는 동일한 세포 또는 조직에서 적절히 발현되는 경우에 하나의 유전자가 두번쩨 유전자의 상실을 보완할 수 있는 파랄로그스 유전자의 많은 예 중 하나이다.

[0017] 파랄로그스 유전자 패밀리의 주목할 만한 예는 혈모글로빈의 알파 및 베타 서브유닛에 대해 코딩하는 글로빈 유전자의 잘 연구된 알파 및 베타 패밀리이다. 각각 유전자 복제에 의해 발생하는 5 가지 베타-유사 유전자는 염색체 16 상에서 서로 옆에 배열되며, 각각의 유전자는 9 개월의 인간 배아 및 태아 발달을 통하여 일시적으로 -특이적 방식으로 전사된다. 베타-유사 글로빈 패밀리의 다른 4 가지 서브유닛 일원 중 임의의 하나의 발현이 적절한 경우에 성체 베타 글로빈 유전자를 불활성화시키는 유전자 돌연변이가 임상적으로 침묵될 수 있을 정도로 많이, 5 가지 베타-유사 글로빈 단백질은 높은 정도의 단백질 서열 유사성을 공유한다. 각각의 특정 배아 및 태아 베타-유사 글로빈 유전자의 발현의 활성화 및 후속적 전사 침묵은 부분적으로 후생적 메카니즘에 의해 조절된다. 후생적 침묵의 약리학적 조작을 통한 하나 이상의 다른 베타-유사 유전자의 전사 유도에 의한, 베타 글로빈 유전자에서의 돌연변이, 중증성 지중해빈혈 또는 겸상 적혈구 빈혈과 같은 질환의 원인이 되는 돌연변이의 구조는 임상적으로 유익할 것이다. 돌연변이된 또는 병리적으로 침묵된 유전자의 기능적으로 상보적인 파랄로그의 약리학제에 의한 자가 활성화는 돌연변이된 유전자를 야생형 (정상적) 카피로 대체 또는 복구하는 것보다 더욱 성공적인 치료 전략일 수 있다.

[0018] 치료 효과를 위해 히스톤 수식의 활성에 영향을 미치는 것에 대한 관심은 후생적 제어 하의 특정 유전자의 발현이 메틸화와 같은 후생적 마크의 변경에 의해 변경될 수 있다는 관찰에서 유래한다. 암의 경우에, 히스톤 데메틸라제의 과발현에 수반되는 특정 히스톤 메틸화 마크의 상실은 암의 재발 및 그에 수반되는 더 불량한 결과와 연관된다. 이를 연구는 특정 종양 억제인자 유전자가 메틸화 수식의 상실에 의해 침묵되고, 이는 결국 신생 세포의 생존 및 성장 잠재성을 향상시킨다는 점을 시사한다. 이는 히스톤 데메틸라제 활성의 저해가 치료적 가치를 가질 수 있다는 제안을 초래했다.

[0019] KDM1A (또한 라이신-특이적 데메틸라제 1 (LSD1) 또는 AOF2 또는 BHC110로서 알려짐)는 히스톤 수식이 영구적이라기 보다는 가역적이라는 점을 명백히 입증하는 것으로 최초로 기술된 특정 라이신 데메틸라제 활성을 갖는 효소였다. 그것의 데메틸라제 기질 중에서, KDM1A는 H3K4me1 또는 me2 및 H3K9me1 또는 me2의 산화적 탈메틸화를 촉매작용하는 그러나 기질 H3K4me3의 산화적 탈메틸화는 촉매작용하지 않는 히스톤 H3 라이신 데메틸

라제이다. 상기 효소는 또한 비-히스톤 단백질 예컨대 p53 및 Gfi1 을 탈메틸화한다. KDM1A 는 기타 모노아민 (MAO) 및 폴리아민 옥시다제 저해인자와 유사한 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD)-의존적 방식으로 H3Kme 기질을 탈메틸화하는 아민 옥시다제 도메인을 함유한다. 실제로, MAO 효소의 비-특이적 저해인자는 KDM1A 의 데메틸라제 활성을 저해할 수 있다.

[0020] KDM1A 는 빌름스 종양, 소세포 폐, 방광, 전립선, 유방, 두경부, 결장, 및 난소 암을 포함하는 많은 인간 암에서 과발현되고 더욱 빈번한 재발과 연관된다. KDM1A 는 전립선 암에서의 안드로겐 수용체, 유방 암종에서의 에스트로겐 수용체, 및 신경모세포종에서의 TLX 수용체에 의해 매개되는 전사 조절에 요구된다. KDM1A 발현의 녹다운은 암 세포의 증식을 감소시킨다. KDM1A 는 또한 ER-음성 유방을 포함하는 핵 호르몬 수용체-독립적인 암 세포에서 과발현된다. KDM1A 의 강력한, 선택적 소분자 저해인자는 KDM1A 활성이 과다한 이들 및 다른 암의 치료에 유용할 것이다.

[0021] 크로마틴의 구조 및 상태는 또한 병원성 바이러스가 숙주 DNA 내로 삽입되고, 전사를 겪고 복제하는 능력에 영향을 미칠 수 있다. 알파 헤르페스 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 (HSV) 및 수두대상포진바이러스 (VSV) 에 의한 감염은 숙주 세포의 감염 후에 크로마틴의 재형성 (remodeling) 을 실행하여 KDM1A 및 히스톤 H3K4 메틸트랜스퍼라제 Set1 또는 MLL 패밀리 일원을 함유하는 숙주 HCF-1 보조-활성화인자 복합체를 동원하는 바이러스-인코딩되는 전사 인자를 이용함으로써 전사 억압성 마크에 의해 히스톤을 함유하는 뉴클레오솜의 신속한 퇴적을 대응한다. HSV1 로 감염된 세포에서의 KDM1A 의 저해는 HSV IE 유전자 발현을 저해하고, 용균 감염을 억제하고, 바이러스 부하 (viral load) 를 감소시키는 것으로 입증되었다. 유사하게, 인간 사이토메갈로바이러스 및 아데노바이러스로 감염된 세포에서 KDM1A 의 저해는 초기 발현 유전자의 발현의 감소를 야기하며 이는 바이러스 발병기전에서의 KDM1A 에 관한 더 넓은 역할을 시사한다.

[0022] KDM1A 활성이 특정 유전자의 전사에 대해 갖는 영향은 DNA 결합 단백질을 통한 특정 유전자 프로모터 영역에게로의 KDM1A 의 동원에 의존적이다. 안드로겐-의존적 유전자 발현의 경우에, KDM1A 는 안드로겐-응답성 유전자의 프로모터 내의 DNA 결합 자리를 특이적으로 표적화하는 안드로겐 스테로이드 수용체와 연합한다. 따라서, KDM1A 에 결합하는 단백질은 염색체를 따라 어디에서 데메틸라제 활성이 표적화되는지를 결정한다. 많은 단백질이 KDM1A 와 상호작용하는 것으로 보고되었으며, 이들 단백질에는 CoREST, CtBP, NuRD, BRAF35 복합체, DNMT1, MTA1/2, Mi2베타, RbAp46/48, HDAC1, 2, 및 3, TIF1베타, Blimp-1, ZNF217 및 ZNF198 이 포함되며, 이들의 부분집합은 더 큰 그리고 어떤 경우에는 서로를 상호적으로 배제하는 복합체를 형성한다. 기타 인자 중에서 DNMT1 및 NuRD 를 또한 포함할 수 있는 KDM1A/CoREST 복합체는 특정 유전자의 발현의 억제에 특히 중요하다.

[0023] KDM1A 는 자리-특이적 전사 인자를 통해 유전자의 프로모터 영역에 동원된다. 그러한 인자는 특히 안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체 알파, Snai1, Slug, HIV Tat, ZEB1, RBP-J, PIT1, REST, NR2C1, NR2C2 및 Gfi1b 의 동형을 포함한다. 이들 전사 인자는 KDM1A 를 동원하여 세포 유형 및 특정 전사 인자에 따라 유전자 발현의 활성화 또는 유전자 발현의 침묵에 참여하게 할 수 있다.

[0024] 크로마틴의 상태를 조절하는 효소 활성 중 다수는 알로스테릭하게 영향을 받거나 보조-인자로서 세포 대사의 대사 중간체, 매개인자 또는 최종 산물을 요구한다. 유전자 발현 및 대사 사이의 이들 분자간 관계는 유전자 발현을 조정하는 메카니즘으로 영양소를 포함하는 외부 및 내부 세포 환경을 연결하는 신호전달 경로를 세포에게 제공한다. 이러한 세포 감지 (sensing) 는 역사적 대사 상태 및 환경 조건의 후생적 기억을 구성하는 유전자 발현 패턴에 대한 단기 및 장기 조정 둘 모두를 변경할 수 있다. 예를 들어, 장쇄 지방산 대사 산물 및 기아 또는 지속적 운동 동안 포유류의 주요 에너지 공급원인 베타-히드록시부티레이트는 클래스 I 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 를 저해하나, 클래스 2b HDAC 는 저해하지 않는다. 따라서 기아 및 영양소 상실의 효과는 후생적으로 코드화 및 보존될 수 있다. 아세틸-조효소 A, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD) 및 알파-케토글루타레이트는 또한 히스톤 메틸화 및 아세틸화 상태에 영향을 미친다.

[0025] 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드 (FAD) 는 KDM1A 에 요구되는 보조-인자이다. FAD 는, NAD 및 NADP 와 함께 세포 산화환원 센서로서 작용한다. KDM1A 는 일시적으로 FAD 를 FADH 로 전환하고, 그 후에 전자 수용체, 아마도 O₂ 등은 FAD 및 H₂O₂ 를 재생함으로써 촉매 사이클을 완료한다. 따라서, 세포 산화환원 상태는 FADH 및 기타 전자 수용체를 산화하는 그것의 능력 둘 모두에 의해 KDM1A 활성에 영향을 미친다. 일반적 의미에서, 크로마틴 상태, 따라서 유전자 발현은 대사 중간체의 가변 농도에 의해 변경될 수 있고 KDM1A 의 특수한 경우에 그 활성은 세포의 에너지 경제의 함수로서 농도가 변동하는 FAD 에 전적으로 의존적이다. 게다가, KDM1A 의 저해는 혈청 글루코스를 저하시켜, 간 글리코겐을 감소시킬 수 있고, 강력한 인슐린 분비촉진제라는

것이 밝혀졌다. KDM1A 활성의 약학적 조작은 따라서 대사 증후군, 이상지질혈증, 당뇨병, 비만증, 거식증, 성장 장애, 악액질, 지방이영양증, 및 지방간염을 포함하는 세포의 에너지 상태의 병리적 이상을 나타내는 질환의 치료에 유용한 것으로 입증될 수 있다.

[0026] 스테로이드 호르몬 에스트라디올 및 테스토스테론 및 관련된 화합물은 종양 세포 성장이 호르몬 신호전달에 의존적인 유방 및 전립선 암과 같은 병리적 상태 및 정상적 발달 둘 모두에서 핵심 역할을 수행한다. 스테로이드 호르몬의 생물학적 효과는 특정 DNA 결합 자리로 동원되는 전사 인자로서 기능하는 구조적으로 및 기능적으로 구별되는 리간드-결합 수용체에 의해 매개된다. 리간드-결합된 스테로이드 수용체는 호르몬 효과의 주요 전사 조절인자로서 작용한다. 모든 스테로이드-의존적 호르몬에 관한 유전자 발현의 전사 활성화는 크로마틴 구조 및 보조-인자의 존재에 의존적이다. 에스트로겐 수용체는, 예를 들어, 보조-인자 SRC1, SRC2, AIB1, PELP1, CBP, p300, PCAF, CARM1, PRMT1 및 보조-억제인자 예컨대 NCoR, SMRT 및 MTA1 을 이용한다. 호르몬 자극에 대한 전사 응답은 이들 보조-인자 및 억제인자의 상호작용 뿐만 아니라 크로마틴의 상태, 특히 보조-조절인자와 연합된 히스톤-수식 효소에 의한 히스톤의 수식에 의존적이다. 에스트로겐 및 안드로겐 호르몬 자극은 둘 모두 국부 히스톤의 아세틸화, 인산화 및 메틸화 상태를 변경하는 표적 유전자의 프로모터에서 여러 히스톤 수식을 유도한다. 호르몬-응답성 유전자에 관한 최대 전사율에 영향을 미치기 위해, KDM1A 활성이 요구된다. 따라서, KDMA1 은 종양 세포의 호르몬-의존성을 둔화 또는 제거함에 있어서 약제의 치료적 표적으로서 유용한 것으로 입증될 것이다. 이러한 동일한 치료 논리는 전사를 촉진하기에 충분하게 크로마틴 상태를 변경하는 KDM1A 활성에 전사 활성화가 일부 또는 전부 의존적인 기타 리간드-의존적 전사 인자에 적용된다 - 이들의 예는 비타민 D, 레티노이드 및 지질-활성화되는 수용체를 포함한다.

[0027] 크로마틴 상태를 변경하는 단백질, 일반적으로 효소에 직접 또는 간접 작용하는 유전자 발현을 변경하는 효과를 갖는 수많은 치료제가 확인되었다. 그들의 정확한 작용 메카니즘이 완전히 밝혀지지는 않았지만, 특정 유전자 발현의 활성화에 참여하는 단백질 복합체에 대한 우리의 이해로부터 그 메카니즘이 추론될 수 있다. 이들 작용제는 침묵된 유전자의 프로모터 자리 예컨대 감마 글로빈 프로모터에서 존재하고 활성인 것으로 알려진 DNMT1 또는 기타 DNA 메틸트랜스퍼라제를 저해하는 5'-아자시타딘 및 5'-아자-2' 데옥시시티딘 (데시타빈); 보리노스타트 및 파노비노스타트 또는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 효소의 기타 저해인자; 히드록시우레아 (HU), 발프로에이트 및 소듐 부티레이트 및 그것의 유사체 (이들 각각은 고아 핵 수용체의 활성을 간접할 수 있음)를 포함한다. 모든 이들 작용제는 주로 종양 질환의 관리에서 일부 임상적 용도를 갖는다. 기타 질환 상태에 관한 이들 작용제의 일부 임상적 유용성이 입증되었지만, 이들 작용제는 그들의 그다지 크지 않은 치료 효과 및 그들의 독성 때문에 널리 채택되지는 않았다.

[0028] 유전자 프로모터에 결합된 단백질 복합체에 거주하는 임의의 효소 활성을 저해하는 작용제의 사용은 감마 글로빈 유전자 발현의 억압을 파괴하는 잠재력을 갖고, 헤모글로빈 F (HbF)로서도 알려진 태아 헤모글로빈의 증가된 수준을 초래한다. 그러한 표적은 임의의 특정 단백질-단백질 접촉, 예를 들어, NuRD 복합체 및 KDM1A의 경계면; 예를 들어, NR2C1 및 NR2C2 의 DNA 결합 인지 도메인; 예를 들어, NR2C1 및 NR2C2 의 리간드 결합 도메인; 효소 활성 예컨대 라이신 데메틸라제, 예를 들어, KDM1A; 히스톤 데아세틸라제 (HDAC), 예를 들어 HDAC1, 2, 또는 3; DNA 메틸트랜스퍼라제, 예를 들어, DNMT1 을 포함한다.

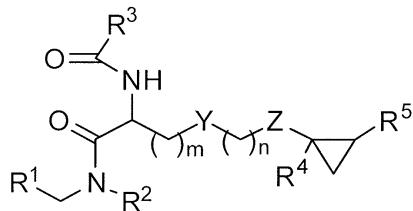
[0029] 예를 들어, 암의 경우에 적당한 세포자멸사를 포함하여, 정상적 생리적 기능으로 세포 또는 조직을 회복시키기 위해 충분하게 세포 및 조직에서의 유전자 발현을 변경하기 위한, 또는 병리적 상태를 억제하기에 충분하게 하나 이상의 유전자의 발현을 유도함으로써 세포, 조직, 기관 또는 유기체의 병리적 표현형을 변경하기 위한 조성물 및 방법에 대한 필요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0030] 따라서 발명자들은 본원에서 신규한 화합물, 조성물 및 KDM1A 활성과 연관되는 질환의 치료 방법을 공개한다.

[0031]

발명의 특정 구현예는 하기 식 (I)의 화합물, 또는 그의 염을 제공한다:



(I)

[0032]

식 중:

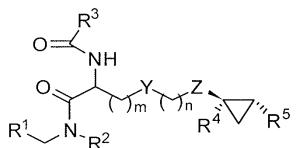
[0034] Y는 결합, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;[0035] Z는 결합, NR^{4b}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;

[0036] m은 0 내지 5의 정수이고;

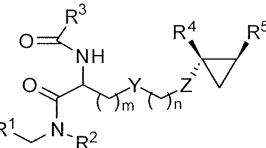
[0037] n은 0 내지 3의 정수이고;

[0038] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 알킬су포닐알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 페닐, 바이페닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, R¹ 및 R²는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음)를 형성하고;[0039] R³은 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;[0040] R⁴, R^{4a}, 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬로부터 선택되고;[0041] R⁵는 아릴 및 헤�테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R⁶ 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;[0042] 각각의 R⁶은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR⁷, SO₂R⁷, NHSO₂R⁷, NHSO₂NHR⁷, NHCOR⁷, NHCONHR⁷, CONHR⁷, 및 CONR⁷R⁸로부터 선택되고;[0043] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 및 저급 알킬로부터 선택되거나; R⁷ 및 R⁸은 함께 질소-함유 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 저급 알킬로 임의로 치환될 수 있음)를 형성할 수 있음.

[0044] 일부 구현예에서, 화합물 또는 그의 염은 하기 화학식 IIa 또는 IIb를 갖는다:



(IIa)



(IIb)

[0045]

식 중:

[0047] Y는 결합, NR^{4a}, O, C(O)NH, NHC(O), S, SO₂, 및 CH₂로부터 선택되고;

- [0048] Z 는 결합, NR^{4b} , O, C(O)NH, NHC(O), S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고;
- [0049] m 은 0 내지 5 의 정수이고;
- [0050] n 은 0 내지 3 의 정수이고;
- [0051] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 알킬슬포닐알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 페닐, 바이페닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, R^1 및 R^2 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소-함유 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성하고;
- [0052] R^3 은 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;
- [0053] R^4 , R^{4a} , 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬로부터 선택되고;
- [0054] R^5 는 아릴 및 헤�테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;
- [0055] 각각의 R^6 은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR^7 , SO_2R^7 , NHSO_2R^7 , $\text{NHSO}_2\text{NHR}^7$, NHCOR^7 , NHCONHR^7 , CONHR^7 , 및 CONR^7R^8 로부터 선택되고;
- [0056] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 및 저급 알킬로부터 선택되거나; R^7 및 R^8 은 함께 질소-함유 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 저급 알킬로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성할 수 있음.
- [0057] 일부 구현예에서, 화합물 또는 그의 염은 하기 화학식 IIIa 또는 IIIb 를 갖는다:
- (IIIa)
(IIIb)
- [0058]
- [0059] 식 중:
- [0060] Y 는 결합, NR^{4a} , O, C(O)NH, NHC(O), S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고;
- [0061] Z 는 결합, NR^{4b} , O, C(O)NH, NHC(O), S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고;
- [0062] m 은 0 내지 5 의 정수이고;
- [0063] n 은 0 내지 3 의 정수이고;
- [0064] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 알킬슬포닐알킬, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 페닐, 바이페닐, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬로부터 선택되고, R^1 및 R^2 는, 그들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소-함유 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 를 형성하고;
- [0065] R^3 은 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 헤�테로아릴아미노, 헤�테로시클로알킬아미노, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 헤�테로시클로알킬, 및 헤�테로시클로알킬알킬 (이

들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0066] R^4 , R^{4a} , 및 R^{4b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 시클로알킬로부터 선택되고;

[0067] R^5 는 아릴 및 헤테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[0068] 각각의 R^6 은 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시아노, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, COR^7 , SO_2R^7 , $NHSO_2R^7$, $NHSO_2NHR^7$, $NHCOR^7$, $NHCONHR^7$, $CONHR^7$, 및 $CONR^7R^8$ 로부터 선택되고;

[0069] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 및 저급 알킬로부터 선택되거나; R^7 및 R^8 은 함께 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리 (이는 저급 알킬로 임의로 치환될 수 있음)를 형성할 수 있음.

[0070] 특정 구현예에서, Z 는 NR^{4b} 이다.

[0071] 특정 구현예에서, R^{4b} 는 메틸 및 수소로부터 선택된다.

[0072] 특정 구현예에서, 알킬은, 그것만으로든 또는 다른 비-시클릭 치환기의 명명된 부분으로서든, C_1-C_8 알킬이다.

[0073] 특정 구현예에서, R^3 은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택된다.

[0074] 특정 구현예에서, R^3 은 아릴 및 헤테로아릴 (이들 중 임의의 것은 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택된다.

[0075] 특정 구현예에서, m 은 0 내지 1 의 정수이고; Y 는 NR^{4a} , O, S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고; n 은 1 내지 3 의 정수이고; R^{4a} 는 수소 및 알킬로부터 선택된다.

[0076] 특정 구현예에서, m 은 0 이고; Y 는 CH_2 이고; n 은 1 내지 3 의 정수이다.

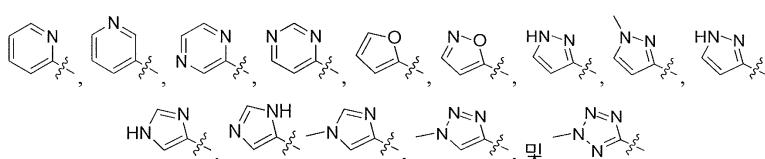
[0077] 특정 구현예에서, n 은 1 이다. 특정 구현예에서, n 은 2 이다. 특정 구현예에서, n 은 3 이다.

[0078] 특정 구현예에서, R^3 은 5-6 원 모노시클릭 또는 8-12 원 바이시클릭 헤테로아릴 (여기에서, 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음) (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0079] 특정 구현예에서, R^3 은 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 (여기에서 1 내지 4 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음) (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0080] 특정 구현예에서, 각각의 R^6 은 저급 알킬, 할로젠, 저급 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 선택된다.

[0081] 특정 구현예에서, R^3 은



[0082]로부터 선택된다.

[0083]로부터 선택된다.

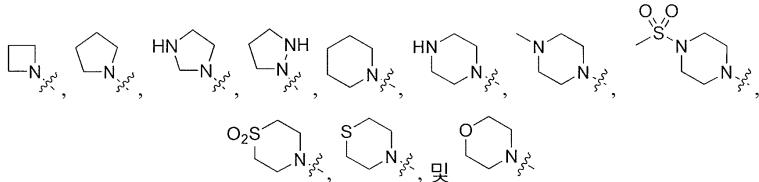
[0084] 특정 구현예에서, R^4 는 수소이다.

[0085] 특정 구현예에서, R^4 는 메틸이다.

[0086] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리는 3 내지 8 개의 원자를 함유한다.

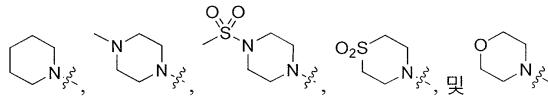
[0087] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 함께 질소-함유 헤�테로시클로알킬 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 을 형성한다.

[0088] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은 하기로부터 선택된다:



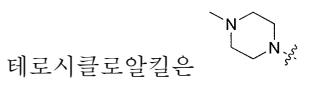
[0089]

[0090] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은 하기로부터 선택된다:

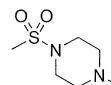


[0091]

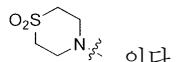
[0092] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은 $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$ 이다. 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬은



특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬은

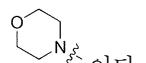


특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은



특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은

특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은



[0093]

특정 구현예에서, n 은 2 또는 3 이다.

[0094] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 질소-함유 헤테로아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 을 형성한다.

[0095]

특정 구현예에서, 질소-함유 헤테로아릴은 피롤, 이미다졸, 및 피라졸로부터 선택된다.

[0096]

특정 구현예에서, R^5 는 아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0097]

특정 구현예에서, R^5 는 페닐 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0098]

특정 구현예에서, n 은 2 또는 3 이다.

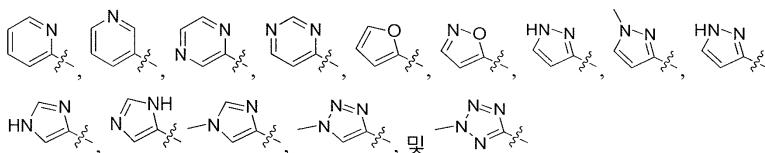
[0099]

특정 구현예에서, R^5 는 헤테로아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0100] 특정 구현예에서, R^5 는 5-6 원 모노시클릭 또는 8-12 원 바이시클릭 헤테로아릴 (여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음) (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0101] 특정 구현예에서, R^5 는 5-6 원 모노시클릭 헤�테로아릴 (여기에서 1 내지 5 개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤�테로원자일 수 있음) (이는 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0102] 특정 구현예에서, R^5 는 하기로부터 선택된다:



[0103]

특정 구현예에서, n 은 2 또는 3 이다.

[0104] 특정 구현예에서, R^3 은 아릴 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환됨) 이다.

[0106] 특정 구현예에서, R^3 은 페닐 및 바이페닐 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)로부터 선택된다.

[0107] 특정 구현예에서,

[0108] m 은 0 내지 1 의 정수이고;

[0109] Y 는 NR^{4a} , O, S, SO_2 , 및 CH_2 로부터 선택되고;

[0110] n 은 1 내지 3 의 정수이고;

[0111] R^{4a} 는 수소 및 알킬로부터 선택된다.

[0112] 특정 구현예에서,

[0113] m 은 0 이고;

[0114] Y 는 CH_2 이고;

[0115] n 은 1 내지 3 의 정수이다.

[0116] 특정 구현예에서, n 은 1 이다. 특정 구현예에서, n 은 2 이다. 특정 구현예에서, n 은 3 이다.

[0117] 특정 구현예에서, R^6 은 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 선택된다.

[0118] 특정 구현예에서, R^4 는 수소이다.

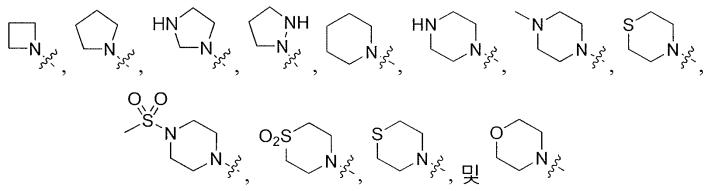
[0119] 특정 구현예에서, R^4 는 메틸이다.

[0120] 특정 구현예에서, n 은 2 또는 3 이다.

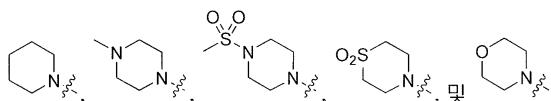
[0121] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 고리는 3 내지 8 개의 원자를 함유한다.

[0122] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 함께 질소-함유 헤�테로시클로알킬 (이는 0 내지 3 개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)을 형성한다.

[0123] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤�테로시클로알킬은 하기로부터 선택된다:



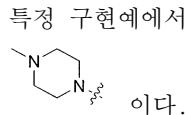
[0125] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬은 하기로부터 선택된다:



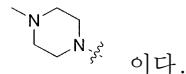
[0127] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬은



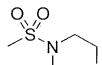
이다.



특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유



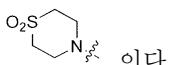
헤테로시클로알킬은



형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬은



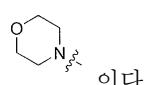
특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착



되어 있는 질소와 함께 형성되는 질소-함유 헤테로시클로알킬은



특정 구현예에서, R^1 및 R^2 에 의해 그들이 부착



되며, 이는 질소-함유 헤테로시클로알킬은

[0128] 특정 구현예에서, n 은 2 또는 3이다.

[0129] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 함께 질소-함유 헤테로아릴(이는 0내지3개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)을 형성한다.

[0130] 특정 구현예에서, 질소-함유 헤테로아릴은 피롤, 이미다졸, 및 피라졸로부터 선택된다.

[0131] 특정 구현예에서, R^5 는 아릴(이는 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 독립적으로 선택되는 0내지3개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)이다.

[0132] 특정 구현예에서, R^5 는 페닐(이는 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 독립적으로 선택되는 0내지3개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)이다.

[0133] 특정 구현예에서, n 은 2 또는 3이다.

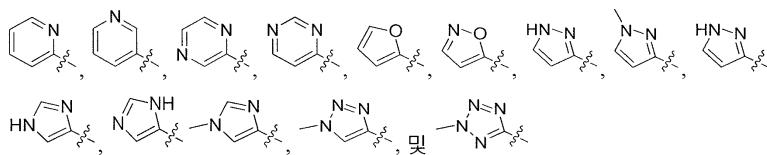
[0134] 특정 구현예에서, R^5 는 헤테로아릴(이는 0내지3개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)이다.

[0135] 특정 구현예에서, R^5 는 5-6원 모노시클릭 또는 8-12원 바이시클릭 헤테로아릴(여기에서 1내지5개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음)(이는 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, OCF_3 및 CF_3 로부터 각각 독립적으로 선택되는 0내지3개의 R^6 기로 임의로 치환될 수 있음)이다.

[0136] 특정 구현예에서, R^5 는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴(여기에서 1내지5개의 고리 일원은 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자일 수 있음)(이는, 존재하는 경우에, 각각 독립적으로 저급 알킬 기인 1 또는 2개의

R^6 기로 임의로 치환될 수 있음) 이다.

[0137] 특정 구현예에서, R^5 는 하기로부터 선택된다:



[0138]

[0139] 특정 구현예에서, n 은 2 또는 3 이다.

[0140]

상기 단락 [030] - [087] 의 임의의 구현예가 임의의 하나 이상의 이들 구현예와 조합될 수 있는 구현예가 또한 제공된다 (다만 그 조합은 상호 배타적이 아님). 본원에서 사용되는, 하나의 구현예가 다른 구현예와 중복 될 수 없는 것으로서 정의될 때 2 개의 구현예는 "상호 배타적" 이다. 예를 들어, Y 가 CH_2 인 구현예는 Y 가 NR^{4b} 인 구현예와 상호 배타적이다. 그러나, R^1 및 R^2 가 함께 질소-함유 헤테로시클로알킬을 형성하는 구현예는 R^5 가 불소로 임의로 치환되는 폐닐인 구현예와 상호 배타적이지 않다.

[0141]

발명의 또다른 양상에 따르면, 약제로서 사용하기 위한 본원에 공개된 화합물이 제공된다.

[0142]

발명의 또다른 양상에 따르면, 겹상적혈구병, 중증성 지중해빈혈, 및 기타 베타-헬색소병증으로부터 선택되는 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 본원에 공개된 화합물이 제공된다.

[0143]

발명의 또다른 양상에 따르면, 본원에 공개된 화합물을, 약학적으로 수용가능한 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0144]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다.

[0145]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또다른 치료제를 부가적으로 포함한다.

[0146]

발명의 또다른 양상에 따르면, KDM1A 를 본원에 공개된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 KDM1A 의 저해 방법이 제공된다.

[0147]

발명의 또다른 양상에 따르면, 본원에 공개된 화합물의 치료 유효량의 투여를 포함하는 글로빈-매개 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0148]

일부 구현예에서, 질환은 골수형성이상 증후군 (MDS), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 만성 골수성 백혈병 (CML) 으로부터 선택된다.

[0149]

발명의 또다른 양상에 따르면, 본원에 공개된 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 효과를 달성하는 방법으로서, 효과가 적혈구 총수 (count) 의 상승, 태아 혈모글로빈을 함유하는 적혈구의 적혈구 총수의 상승, 적혈구 중 태아 혈모글로빈의 총 농도의 상승, 망상적혈구 중 태아 혈모글로빈의 총 농도의 상승, 골수-유래 적혈구 전구체, 예를 들어, 전적혈모구 중 감마 글로빈 유전자의 전사의 증가, 단위 시간에 걸쳐 환자가 경험하는 겹상 적혈구 발증의 수의 감소, 겹상적혈구화 세포에 의해 야기되는 예를 들어, 심장, 비장, 뇌 또는 신장에서의 조직 손상의 중단 또는 방지, 시험관내 검정에서 환자 혈액을 사용하여 측정되는 상대적 저산소증의 생리적 상태 하에 겹상적혈구화를 겪는 적혈구의 비율의 감소, 라이신 위치 4 에서의 히스톤 3 라이신 메틸화 ($H3K4me1$ 및 $H3K4me2$) 의 양의 증가, 및/또는 치료된 환자에서 유래하는 세포를 사용하여 ChIP 에 의해 검정되는 감마 글로빈 프로모터에서 또는 그 가까이에서 라이신 위치 9 에서의 히스톤 3 메틸화 ($H3K9me1$ 또는 $H3K9me2$) 의 양의 감소로부터 선택되는 방법이 제공된다.

[0150]

발명의 또다른 양상에 따르면, KDM1A 를 본원에 공개된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 적어도 하나의 KDM1A 기능의 저해 방법으로서, 저해가 인간 베타 글로빈 좌위 또는 그의 일부를 함유하는 인간 또는 마우스 또는 트랜스제닉 마우스의 생체 내의 또는 배양된 적혈구 또는 그의 전구체의 표현형, 암 세포의 증식 능력, KDM1A 활성에 의해 조절되는 것으로 알려진 특정 유전자 예컨대 감마 글로빈의 발현, 히스톤 메틸화 상태의 변화, KDM1A 에 의해 탈메틸화되는 것으로 알려진 단백질 예컨대 G9a 또는 SUV39H1 의 메틸화 상태의 변화, KDM1A-조절되는 유전자의 발현, 또는 KDM1A 와 천연 결합 상태 예컨대 CoREST, DNMT1 또는 HDACs 의 결합에 의해 측정되는 방법이 제공된다.

[0151] LSD1 활성의 저해 단독은 일부 질환의 치료에서는 충분한 요법일 수 있다; 다른 질환 예컨대 암에서는, 조합 요법이 흔히 그들의 치료 효과에서 상가적 또는 상승작용적이고 심지어는 요망되는 완전한 임상 유익을 달성하는데 필수적일 수 있다. LSD1 의 저해인자와 올-트랜스 (all-trans) 레틴산 (ATRA), 3산화 비소, DNA 메틸트랜스페라제의 저해인자 예컨대 5'-아자시티딘 또는 5'-아자 2'-데옥시시티딘, NF κB 신호전달의 저해인자 예컨대 술린닥 또는 종래의 항-신생물체 예컨대 안트라사이클린 또는 뉴클레오시드 유사체 예컨대 시토신 아라비노사이드의 조합을 합리화하는 특정 과학적 증거가 존재한다. 마찬가지로, 백혈병 줄기 세포를 세포 주기 내로 유도하는 작용제 (G-CSF, GM-CSF, 줄기 세포 인자, 트롬보포이에틴 (TPO)) 또는 암 줄기 세포의 적소 (niche) 를 개조하는 역할을 하는 분담 역할 사이토카인 (TPO, CCL3(MIP-1)) 을 무효화하는 작용제는 LSD1 저해인자를 포함하는 조합의 일부로서 유용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0152] 약어 및 정의

[0153] 본 공개의 이해를 촉진하기 위해, 본원에서 사용되는 다수의 용어 및 약어가 다음과 같이 정의된다:

[0154] 본 공개의 요소들 또는 그의 바람직한 구현예(들)을 도입할 때, 관사 "하나", "그" 및 "상기" 는 하나 이상의 요소들이 존재하는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "포함되는" 및 "갖는" 은 포괄적인 것으로 의도되고 열거된 요소들 이외에 부가적 요소들이 존재할 수 있다는 것을 의미한다.

[0155] 용어 "및/또는" 은 둘 이상의 항목들의 나열에서 사용될 때, 나열된 항목 중 임의의 하나가 그것만으로 또는 임의의 하나 이상의 나열된 항목과 조합하여 이용될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 표현 "A 및/또는 B" 은 A 및 B 중 하나 또는 둘 모두, 즉 A 단독, B 단독 또는 A 및 B 의 조합을 의미하는 것으로 의도된다. 표현 "A, B 및/또는 C" 는 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B 의 조합, A 및 C 의 조합, B 및 C 의 조합 또는 A, B, 및 C 의 조합을 의미하는 것으로 의도된다.

[0156] 측정가능한 값 예컨대 화합물, 용량, 시간, 온도 등의 양을 언급할 때 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약" 은 명시된 양으로부터 20%, 10%, 5%, 1%, 0.5%, 또는 심지어는 0.1% 의 차이를 망라하는 것으로 여겨진다.

[0157] 약물의 "치료 유효량" 은 약물을 투여하는 이유가 되는 질환의 증상을 제거, 완화, 또는 경감을 제공하는 약물 또는 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 양이다.

[0158] "그것을 필요로 하는 대상" 은 질환의 하나 이상의 증상 또는 증인을 나타내는 인간 또는 비-인간 동물이다.

[0159] 값의 범위가 공개되고, 표기법 " $n_1 \dots$ 내지 n_2 " 또는 " $n_1 \dots$ 와 n_2 사이" 가 사용되고, 이 경우 n_1 및 n_2 이 숫자일 때, 다르게 명시되지 않으면, 이러한 표기법은 숫자 자체 및 그들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 범위는 그 사이에 포함되어 있거나 연속적일 수 있으며 마지막 값을 포함한다. 예를 들어, 범위 "2 내지 6 개의 탄소" 는, 탄소가 정수 단위로 존재하므로, 2, 3, 4, 5 및 6 개 탄소를 포함하는 것으로 의도된다. 이와 비교하여, 예를 들어, 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 은 1 μM , 3 μM , 및 임의 수의 유효 숫자 사이의 모든 값을 포함하는 것으로 의도된다 (예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM 등). "0 개의 탄소 원자" 의 맥락에서 n 이 0 으로 설정될 때, 그것은 결합 또는 무를 나타내는 것으로 의도된다.

[0160] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬술포닐" 은 본원에 정의된 바와 같은 술포닐 기기를 통해 부모 분자 부분에 부속된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기기를 의미한다. 알킬술포닐의 대표적 예는 메틸술포닐 및 에틸술포닐을 포함하나 그에 제한되지 않는다.

[0161] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬술포닐알킬" 은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기기를 통해 부모 분자 부분에 부속된 본원에 정의된 바와 같은 알킬술포닐 기기를 의미한다. 알킬술포닐알킬의 대표적 예는 메틸술포닐메틸 및 에틸술포닐메틸을 포함하나 그에 제한되지 않는다.

[0162] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 단독 또는 조합으로, "아실" 은 알케닐, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 카르보닐에 부착된 원자가 탄소인 임의의 기타 부분에 부착된 카르보닐을 지칭한다. "아세틸" 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 지칭한다. "알킬카르보닐" 또는 "알카노일" 기는 카르보닐 기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 알킬 기를 지칭한다. 그러한 기의 예는 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. 아실 기의 예는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.

[0163] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 단독 또는 조합으로, "알케닐" 은 하나 이상의 이중 결합을 갖고 2 내지 20

개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 상기 알케닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알케닐렌"은 둘 이상의 위치에서 부착된 탄소-탄소 이중 결합 시스템 예컨대 에테닐렌 [(-CH=CH-), (-C::C-)]을 지칭한다. 적합한 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타디에닐 등을 포함한다. 다르게 명시되지 않으면, 용어 "알케닐"은 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0164] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 단독 또는 조합으로, "알콕시"는 알킬 에테르 기를 지칭하며, 여기에서 용어 알킬은 아래 정의된 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0165] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 단독 또는 조합으로, "알킬"은 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가의 구현예에서, 상기 알킬은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬 기는 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 단독 또는 조합으로, "알킬렌"은 둘 이상의 위치에서 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소에서 유래하는 포화 지방족 기, 예컨대 메틸렌 (-CH₂-)를 지칭한다. 다르게 명시되지 않으면, 용어 "알킬"은 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.

[0166] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬아미노"는, 단독 또는 조합으로, 아미노기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다. 적합한 알킬아미노기는 모노- 또는 디알킬화된 형성 기, 예를 들어 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노 등일 수 있다.

[0167] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬리텐"은, 단독 또는 조합으로, 탄소-탄소 이중 결합의 1 개 탄소 원자가 알케닐기가 부착되는 부분에 속하는 알케닐기를 지칭한다.

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬티오"는, 단독 또는 조합으로, 알킬 티오에테르 (R-S-) 라디칼을 지칭하며, 이때 용어 알킬은 상기 정의한 바와 같고 횡은 단일 또는 이중 산화될 수 있다. 적합한 알킬 티오에테르 라디칼의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오, 이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄술포닐, 에탄술피닐 등을 포함한다.

[0169] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알키닐"은, 단독 또는 조합으로, 하나 이상의 삼중 결합을 가지며 탄소수가 2 내지 20 인 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 구현예에서, 상기 알키닐은 탄소수가 2 내지 6 이다. 추가적인 구현예에서, 상기 알키닐은 탄소수가 2 내지 4 이다. 용어 "알키닐렌"은 2 개의 위치에서 부착된 탄소-탄소 삼중 결합 예컨대 에티닐렌 (-C≡C-)를 지칭한다. 알키닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로페닐, 히드록시프로페닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일 등을 포함한다. 다르게 명시되지 않으면, 용어 "알키닐"은 "알키닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0170] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아미도" 및 "카르바모일"은, 단독 또는 조합으로, 카르보닐기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 하기 기재한 바와 같은 아미노기 (반대의 경우도 마찬가지임)를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "C-아미도"는, 단독 또는 조합으로, R 이 본원에서 정의한 바와 같은 -C(=O)-NR₂ 기를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "N-아미도"는, 단독 또는 조합으로, R 이 본원에서 정의한 바와 같은 RC(=O)NH- 기를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아실아미노"는, 단독 또는 조합으로, 아미노기를 통해 부모 부분에 부착된 아실기를 포함한다. "아실아미노" 기의 예는 아세틸아미노 (CH₃C(O)NH-)이다.

[0171] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아미노"는, 단독 또는 조합으로, -NRR'를 지칭하며, 이때 R 및 R'는 수소, 알킬, 히드록시알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬 (이들 중 임의의 것은 그 자체로 임의로 치환될 수 있음)로부터 독립적으로 선택된다. 추가적으로, R 및 R'는 조합되어 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환될 수 있다.

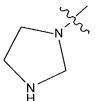
[0172] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아미노산"은, 단독 또는 조합으로, 부모 분자 부분에 부착되어 N-말단 또는 C-말단 아미노산을 제공할 수 있는 -NHCHRC(O)O- 기 (식 중, R은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 아미노알킬, 아미도, 아미도알킬, 카르복실, 카르복실알킬, 구아닌딘알킬, 히드록실, 티올, 및 티오알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있음)를 지칭한다. 본원

에서 사용되는 바와 같은 용어 C-말단은, 단독 또는 조합으로, 아미노 기에서 아미노산에 결합되어 카르복실 기가 결합되어 있지 않은 본원에 기재된 바와 같은 아미드를 제공하여 말단 카르복실 기, 또는 상응하는 카르복실레이트 음이온을 초래하는 부모 분자 부분을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 N-말단은, 단독 또는 조합으로, 카르복실 기에서 아미노산에 결합되어, 아미노 기가 결합되어 있지 않은 본원에 기재된 바와 같은 에스테르를 제공하여, 말단 이차 아민, 또는 상응하는 암모늄 양이온을 초래하는 부모 분자 부분을 지칭한다. 다시 말하면, C-말단은 $-\text{NHCHRC(O)OH}$ 또는 $-\text{NHCHRC(O)O}^-$ 를 지칭하고, N-말단은 $\text{H}_2\text{NCHRC(O)O}-$ 또는 $\text{H}_3\text{N}^+\text{CHRC(O)O}^-$ 를 지칭한다.

- [0173] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 단독 또는 조합으로, 폴리시클릭 고리계가 함께 융합된 1, 2 또는 3 개 고리를 포함하는 카르보시클릭 방향족 시스템을 의미한다. 용어 "아릴"은 방향족기 예컨대 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴을 포함한다.
- [0174] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐"은, 단독 또는 조합으로, 알케닐기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0175] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시"는, 단독 또는 조합으로, 알콕시기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0176] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은, 단독 또는 조합으로, 알킬기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0177] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알키닐" 또는 "아르알키닐"은, 단독 또는 조합으로, 알키닐기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.
- [0178] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일"은, 단독 또는 조합으로, 아릴-치환 알칸카르복실산에서 유래한 아실 라디칼 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐 (히드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로히드로신나모일 등을 지칭한다.
- [0179] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 아릴옥시는, 단독 또는 조합으로, 옥시를 통해 부모 분자 부분에 부착된 아릴기를 지칭한다.

- [0180] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 아제티딘은, 단독 또는 조합으로,  기를 지칭한다.

- [0181] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 피롤리딘은, 단독 또는 조합으로,  기를 지칭한다.

- [0182] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 이미다졸리딘은, 단독 또는 조합으로,  기를 지칭한다.

- [0183] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 피라졸리딘은, 단독 또는 조합으로,  기를 지칭한다.

- [0184] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 티오모르폴린은, 단독 또는 조합으로,  기를 지칭한다.

- [0185] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 피롤은, 단독 또는 조합으로,  기를 지칭한다.



[0186] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 피라졸은, 단독 또는 조합으로, 기를 지칭한다.

[0187] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "벤조" 및 "벤즈" 는, 단독 또는 조합으로, 벤젠에서 유래하는 2 개의 $C_6H_4=$ 를 지칭한다. 예는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.

[0188] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "바이페닐" 은 각각의 고리 상의 하나의 탄소 자리에서 연결된 2 개의 페닐 기를 지칭한다.

[0189] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "카르바메이트" 는, 단독 또는 조합으로, 질소 또는 산 말단으로부터의 부모 분자 부분에 부착될 수 있고 본원에서 정의한 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 카르bam산 ($-NHCOO-$) 의 에스테르를 지칭한다.

[0190] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "0-카르바밀" 은, 단독 또는 조합으로, R 및 R' 가 본원에서 정의한 바와 같은 $-OC(O)NRR'$ 기를 지칭한다.

[0191] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "N-카르바밀" 은, 단독 또는 조합으로, R 및 R' 가 본원에서 정의한 바와 같은 $ROC(O)NR'$ 기를 지칭한다.

[0192] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "카르보닐" 은, 단독으로는 포르밀 [$-C(O)H$] 을 포함하며 조합으로 $-C(O)-$ 기이다.

[0193] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "카르복실" 또는 "카르복시" 는, $-C(O)OH$ 또는 카르복실산 염에서의 경우와 같은 상응하는 "카르복실레이트" 음이온을 지칭한다. "0-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의한 바와 같은 $RC(O)O-$ 기를 지칭한다. "C-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의한 바와 같은 $-C(O)OR$ 기를 지칭한다.

[0194] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "시아노" 는, 단독 또는 조합으로, $-CN$ 을 지칭한다.

[0195] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "시클로알킬" 또는 대안적으로는 "카르보사이클" 은, 단독 또는 조합으로, 포화 또는 부분 포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 알킬기를 지칭하며, 이때 각각의 시클릭 부분은 3 내지 12 개의 탄소 원자 고리원을 포함하고, 임의로는 본원에서 정의한 바와 같이 임의로 치환되는 벤조 융합 고리계일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 시클로알킬은 탄소수가 5 내지 7 일 것이다. 이러한 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 옥타하이드로나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 아다만틸 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "바이시클릭" 및 "트리시클릭" 은 융합 고리계, 예컨대 데카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로나프탈렌 및 멀티시클릭 (다중심화) 포화 또는 부분 불포화 유형 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 이성질체의 멀티시클릭 (다중심화) 포화 또는 부분 불포화 유형은 일반적으로 바이시클로[1,1,1]펜탄, 캄포르, 아다만탄 및 바이시클로[3,2,1]옥탄에 의해 예시된다.

[0196] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "에스테르" 는, 단독 또는 조합으로, 탄소 원자에서 연결된 2 개 부분을 브릿지 연결 (bridging) 하는 카르복시기를 지칭한다.

[0197] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "에테르" 는, 단독 또는 조합으로, 탄소 원자에서 연결된 2 개 부분을 브릿지 연결하는 옥시기를 지칭한다.

[0198] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "구아니딘" 은, 단독 또는 조합으로, $-NHC(=NH)NH_2$, 또는 상응하는 구아니дин 양이온을 지칭한다.

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로" 또는 "할로겐" 은, 단독 또는 조합으로, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0200] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로알콕시" 는, 단독 또는 조합으로, 산소 원자를 통해 부모 분자 부분에 부착된 할로알킬기를 지칭한다.

[0201] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬" 은, 단독 또는 조합으로, 하나 이상의 수소가 할로겐으로 대체되는, 상기 정의한 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 지칭한다. 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 특히 포함된다. 한 가지 예를 들어, 모노할로알킬 라디칼은 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로

로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 둘 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 웬타플루오로에틸, 웬타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌"은 둘 이상의 위치에서 부착된 할로알킬기를 지칭한다. 그 예는 플루오로메틸렌 ($-CFH-$), 디플루오로메틸렌 ($-CF_2-$), 클로로메틸렌 ($-CHCl-$) 등을 포함한다.

[0202]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헥테로알킬"은, 단독 또는 조합으로, 전체 포화 또는 1 내지 3의 불포화도를 갖는, 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헥테로원자로 이루어지고, 이때 상기 질소 및 황 원자가 임의로는 산화될 수 있고 질소 헥테로원자가 임의로 치환되거나 사차화될 수 있는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 또는 이의 조합을 지칭한다. 헥테로원자(들) O, N 및 S는 헥테로알킬기의 임의의 내부 위치에 존재할 수 있다. 2개 이하의 헥테로원자가 연속하여 있을 수 있다 (예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$).

[0203]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헥테로아릴"은, 단독 또는 조합으로, 3 내지 7원 불포화 헥테로모노시클릭 고리, 또는 융합 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 고리계를 지칭하며, 이때 융합된 고리 중 1개 이상이 방향족이고, 이는 O, S 및 N에서 선택되는 1개 이상의 원자를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 헥테로아릴은 탄소수가 5 내지 7일 것이다. 상기 용어는 또한 융합된 폴리시클릭기를 포함하며, 이때 헥테로시클릭 고리는 아릴 고리와 융합되고, 헥테로아릴 고리는 다른 헥테로아릴 고리와 융합되고, 헥테로아릴 고리는 헥테로시클로알킬 고리와 융합되거나, 헥테로아릴 고리는 시클로알킬 고리와 융합된다. 헥테로아릴기의 예는 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 피라닐, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 인디졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조피라닐, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 티에노페리디닐, 푸로페리디닐, 피롤로페리디닐, 아제페닐, 디아제페닐, 벤즈아제페닐 등을 포함한다.

예시적인 트리시클릭 헥테로시클릭기는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 폐난트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리디닐, 폐난트리디닐, 잔테닐 등을 포함한다.

[0204]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헥테로아릴알킬"은, 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서, 헥테로아릴 치환기를 갖는 위에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0205]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헥테로시클로알킬" 및 상호교환적인 "헥테로사이클"은, 단독 또는 조합으로, 각각 고리원으로서 하나 이상의 헥테로원자를 포함하는 포화, 부분 불포화, 또는 전체 불포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 헥테로시클릭기를 지칭하며, 이때 각각의 상기 헥테로원자는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 헥테로시클로알킬은 고리원으로서 1 내지 4개의 헥테로원자를 포함할 것이다. 추가적인 구현예에서, 상기 헥테로시클로알킬은 고리원으로서 1 내지 2개의 헥테로원자를 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 헥테로시클로알킬은 각각의 고리에 3 내지 8개의 고리원을 포함할 것이다. 추가적인 구현예에서, 상기 헥테로시클로알킬은 각각의 고리에 3 내지 7개의 고리원을 포함할 것이다. 추가적인 구현예에서, 상기 헥테로시클로알킬은 각각의 고리에 5 내지 6개의 고리원을 포함할 것이다. "헥테로시클로알킬" 및 "헥테로사이클"은 3차 질소 고리원의 N-산화물, 술폭시드, 술폰, 및 카르보시클릭 융합 및 벤조 융합 고리계를 포함하는 것으로 의도되며; 추가적으로 두 용어 모두는 또한, 본원에서 정의한 바와 같은, 헥테로사이클 고리가 아릴기에 융합되는 시스템, 또는 추가적인 헥테로사이클기를 포함한다. 헥테로사이클기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로신놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 디히드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]페리디닐, 벤조티아졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로페리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로페리디닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 디아제파닐 등을 포함한다. 헥테로사이클기는 특별히 금하지 않는 한 임의로 치환될 수 있다.

[0206]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "히드라지닐"은, 단독 또는 조합으로, 단일 결합에 의해 연결되는 2개 아미노기, 즉, $-N-N-$ 을 지칭한다.

- [0207] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "히드록시" 는, 단독 또는 조합으로, -OH 를 지칭한다.
- [0208] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "히드록시알킬" 은, 단독 또는 조합으로, 알킬기를 통해 부모 분자 부분에 부착된 히드록시기를 지칭한다.
- [0209] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "히드록삼산" 은, 단독 또는 조합으로, 부모 분자 부분이 탄소 원자에 의해 히드록삼산 기에 부착된 -C(=O)NHOH 를 지칭한다 .
- [0210] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "이미노" 는, 단독 또는 조합으로, =N- 을 지칭한다.
- [0211] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "이미노히드록시" 는, 단독 또는 조합으로, =N(OH) 및 =N-O- 를 지칭한다.
- [0212] 어구 "주쇄에서" 는 본원에서 개시되는 식 중 임의로 하나의 화합물에 기가 부착되는 지점에서 시작하는 탄소 원자의 최장의 근접 또는 인접 사슬을 지칭한다.
- [0213] 용어 "이소시아나토" 는 -NCO 기를 지칭한다.
- [0214] 용어 "이소티오시아나토" 는 -NCS 기를 지칭한다.
- [0215] 어구 "원자의 선형 사슬" 은 탄소, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 원자의 최장 직쇄를 지칭한다.
- [0216] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "저급" 은 구체적으로 다르게 정의하지 않는 한, 단독 또는 조합으로, 1 내지 6 (6 포함) 개의 탄소 원자를 포함하는 것을 의미한다.
- [0217] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "저급 아릴" 은, 단독 또는 조합으로, 주어진 바에 따라 임의로 치환될 수 있는 페닐 또는 나프틸을 의미한다.
- [0218] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "저급 헤테로아릴" 은 단독 또는 조합으로, 1) 5 또는 6 개 고리원을 포함하는 모노시클릭 헤테로아릴 (1 내지 4 개의 상기 고리원은 O, S 및 N 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있음), 또는 2) 각각의 응합된 고리가, O, S 및 N 에서 선택되는 1 내지 4 개 헤�테로원자를 그 사이에 포함하는 5 또는 6 개 고리원을 포함하는 바이시클릭 헤�테로아릴을 의미한다.
- [0219] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "저급 시클로알킬" 은, 단독 또는 조합으로, 3 내지 6 개 고리원을 갖는 모노시클릭 시클로알킬을 의미한다. 저급 시클로알킬은 불포화될 수 있다. 저급 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0220] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "저급 헤테로시클로알킬" 은, 단독 또는 조합으로, 1 내지 4 개의 고리원이 O, S 및 N 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 3 내지 6 개 고리원을 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알킬을 의미한다. 저급 헤테로시클로알킬의 예는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤�테로시클로알킬은 불포화될 수 있다.
- [0221] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "저급 아미노" 는, 단독 또는 조합으로, -NRR' 을 지칭하며, 이때 R 및 R' 는 수소, 저급 알킬 및 저급 헤테로알킬에서 독립적으로 선택되고, 이를 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 추가적으로, 저급 아미노기의 R 및 R' 는 조합되어 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있으며, 이를 중 어느 하나는 임의로 치환될 수 있다.
- [0222] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "머캅틸" 은, 단독 또는 조합으로, R 이 본원에서 정의한 바와 같은 RS- 기를 지칭한다.
- [0223] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "니트로" 는, 단독 또는 조합으로, -NO₂ 를 지칭한다.
- [0224] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "옥시" 또는 "옥사" 는 단독 또는 조합으로, -O- 를 지칭한다.
- [0225] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "옥소" 는 단독 또는 조합으로, =O 를 지칭한다.
- [0226] 용어 "퍼할로알콕시" 는 모든 수소 원자가 할로겐 원자에 의해 대체되는 알콕시기를 지칭한다.
- [0227] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "퍼할로알킬" 은, 단독 또는 조합으로, 모든 수소 원자가 할로겐 원자에 의해 대체되는 알킬기를 지칭한다.
- [0228] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "포스포네이트" 는, 단독 또는 조합으로, -P(=O)(OR)₂ 기 (식 중, R 은 알킬 및 아릴로부터 선택됨) 를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "포스폰산" 은, 단독 또는 조합

으로, $-P(=O)(OH)_2$ 기를 지칭한다.

- [0229] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "포스포르아미드" 는, 단독 또는 조합으로, $-P(=O)(NR)_3$ 기 (식 중, R 은 본원에 정의된 바와 같음) 를 지칭한다.
- [0230] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "술포네이트" "술폰산" 및 "술폰" 은, 단독 또는 조합으로, $-SO_3H$ 기 및 이의 음이온 (술폰산이 염 형태로 사용되므로) 을 지칭한다.
- [0231] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "술파닐" 은 단독 또는 조합으로, $-S-$ 를 지칭한다.
- [0232] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "술피닐" 은 단독 또는 조합으로, $-S(O)-$ 를 지칭한다.
- [0233] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "술포닐" 은 단독 또는 조합으로, $-S(O)_2-$ 를 지칭한다.
- [0234] 용어 "N-술폰아미도" 는, R 및 R' 가 본원에서 정의한 바와 같은 $RS(=O)_2NR'-$ 기를 지칭한다.
- [0235] 용어 "S-술폰아미도" 는, R 및 R' 가 본원에서 정의한 바와 같은 $-S(=O)_2NRR'$ 기를 지칭한다.
- [0236] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "티아" 및 "티오" 는, 단독 또는 조합으로, 산소가 황으로 대체되는 $-S-$ 기 또는 에테르를 지칭한다. 티오기의 산화된 유도체, 즉 술피닐 및 술포닐이 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- [0237] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "티올" 은 단독 또는 조합으로, $-SH$ 기를 지칭한다.
- [0238] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "티오카르보닐" 은, 단독으로는 티오포르밀 $-C(S)H$ 를 포함하며 조합으로 $-C(S)-$ 기이다.
- [0239] 용어 "N-티오카르바밀" 은, R 및 R' 가 본원에서 정의한 바와 같은 $ROC(S)NR'-$ 기를 지칭한다.
- [0240] 용어 "O-티오카르바밀" 은, R 및 R' 가 본원에서 정의한 바와 같은 $-OC(S)NRR'$ 기를 지칭한다.
- [0241] 용어 "티오시아나토" 는 $-CNS$ 기를 지칭한다.
- [0242] 용어 "트리할로메톡시" 는 X 가 할로겐인 X_3CO- 기를 지칭한다.
- [0243] 본원에서의 임의의 정의는 복합 구조적 기를 설명하기 위해 임의의 다른 정의와 조합으로 사용될 수 있다. 관례상, 임의의 이러한 정의에서 뒤따르는 부분 (trailing element) 은 부모 부분에 부착되는 것이다. 예를 들어, 복합기 알킬아미도는 아미도기를 통해 부모 분자에 부착된 알킬기를 나타내며, 용어 알콕시알킬은 알킬기를 통해 부모 분자에 부착된 알콕시기를 나타낼 것이다.
- [0244] 기가 "무 (null)" 인 것으로 정의되는 경우, 이는 상기 기가 부재한다는 것을 의미한다. 유사하게, 정수의 군 또는 범위로부터 선택될 수 있는 "n" 과 같은 지정이 0 으로 지정될 때, 그것이 지정하는 기는, 말단 위치에서인 경우에, 부재하거나, 그것이 2 개의 다른 기 사이에 속하는 경우에, 축합되어 결합을 형성한다.
- [0245] 용어 "임의로 치환된" 은 치환되거나 비치환될 수 있는 선행기를 의미한다. 치환되는 경우, "임의로 치환된" 기의 치환기는 하기 기 또는 특정 지정된 기의 집합에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 단독 또는 조합으로 비제한적으로 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로시클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 페할로알킬, 저급 페할로알콕시, 저급 시클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카르보닐, 카르복실, 저급 알킬카르보닐, 저급 카르복시에스테르, 저급 카르복사미도, 시아노, 수소, 할로겐, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 페할로알킬티오, 아릴티오, 술포네이트, 술폰산, 삼중치환된 실릴, N_3 , SH, SC_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 퍼리디닐, 티오펜, 푸라닐, 저급 카르바메이트 및 저급 우레아. 2 개 치환기는 함께 연결되어, 0 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지며 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하는 융합된 5-, 6- 또는 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 임의로 치환된 기는 비치환되거나 (예를 들어 $-CH_2CH_3$), 전체 치환되거나 (예를 들어 $-CF_2CF_3$), 단일치환되거나 (예를 들어 $-CH_2CH_2F$) 전체 치환과 단일치환의 중간 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어 $-CH_2CF_3$). 치환기가 치환에 관한 적격화 없이 인용되는 경우, 치환된 형태 및 비치환된 형태 모두 포함된다. 치환기가 "치환된" 것으로서 적격화되는 경

우, 치환된 형태가 특히 의도된다. 추가적으로, 특정 부분에 대한 임의적인 치환기의 상이한 집합이 필요한 것으로 정의될 수 있으며; 이러한 경우, 임의적인 치환은 종종 다음의 어구 "~로 임의로 치환된"으로 정의될 것이다.

[0246] 다르게 정의하지 않는 한, 그 자체로, 그리고 수 지정 없이 나타내는 용어 R 또는 용어 R'는 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤�테로시클로알킬에서 선택되는 부분을 지칭하며, 이를 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 이러한 R 및 R'기는 본원에서 정의하는 바와 같이 임의로 치환되는 것으로 이해되어야 한다. R기가 수 지정을 갖거나 갖지 않는 여부에 따라, R, R' 및 Rⁿ (n=1, 2, 3...n) 임) 을 포함하는 모든 R기, 모든 치환기 및 모든 용어는 기로부터의 선택의 측면에 있어서 모든 다른 것에 대해 독립적인 것으로 이해되어야 한다. 임의의 변수, 치환기 또는 용어 (예를 들어 아릴, 헤테로사이클, R, 등)는 식 또는 포괄적 구조에서 1회 초과로 발생하며, 각각의 경우 이의 정의는 모든 다른 발생시의 정의에 독립적이다.

당업자는 작성된 바와 같이, 특정 기가 부모 분자에 부착될 수 있거나 양쪽 끝 중 어느 하나로부터의 부분의 사슬에서 위치를 차지할 수 있다는 것을 추가로 인지할 것이다. 따라서 단지 예로써, -C(O)N(R)-과 같은 비대칭기가 탄소 또는 질소 중 어느 하나에서 부모 부분에 부착될 수 있다.

[0247] 비대칭 중심이 본원에 개시된 화합물에서 존재한다. 이를 중심은 키랄 탄소 원자 주변의 치환기의 배치에 따라 기호 "R" 또는 "S"로 지정된다. 본 발명이 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐 아니라 d-이성질체 및 l-이성질체 및 이의 혼합물을 포함하는 모든 입체화학적 이성질체 형태를 포함하는 것이 이해되어야 한다. 화합물의 개별적인 입체이성질체는, 키랄 중심을 포함하는 시판 출발 물질로부터 합성적으로 제조되거나, 거울상이성질체 산물의 혼합물 제조 후 부분입체이성질체 혼합물로의 분리 예컨대 전환, 이후 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서의 거울상이성질체의 직접 분리, 또는 당업계에 알려져 있는 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 시판되거나 당업계에 알려져 있는 기술에 의해 제조되고 분석될 수 있다. 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 기하학적 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 시스, 트랜스, 합성, 안티, 반대쪽 (entgegen) (E) 및 공동 (zusammen) (Z) 이성질체 뿐 아니라 이의 적절한 혼합물을 포함한다. 추가적으로, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있고; 모든 호변이성질체로 이성질체가 본 발명에 의해 제공된다. 추가적으로, 본원에 개시된 화합물은 비용매화된 형태로 존재할 수 있을 뿐 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매로의 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0248] 용어 "결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 큰 구조의 일부인 것으로 고려되는 경우, 2개 부분 또는 2개 원자 사이의 공유 결합을 지칭한다. 다르게 명시되지 않으면, 결합은 단일, 이중 또는 삼중일 수 있다. 분자 그림에서 2개 원자 사이의 점선은 그 위치에 추가적인 결합이 존재하거나 부재할 수 있다는 것을 표시한다.

[0249] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "질환"은, 정상 기능을 악화시키며 통상 특징적인 징후 및 증상에 의해 나타나고 인간 또는 동물에 있어서 삶의 지속 기간 또는 질을 감소시키는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 일부 중 하나의 비정상적 상태를 모두 반영한다는 점에 있어서, 용어 "장애" 및 "상태" (의학적 상태에서와 같은) 과 일반적으로 동의어인 것으로 의도되며 이와 상호교환가능하게 사용된다.

[0250] 용어 "조합 요법"은 둘 이상의 치료제를 투여하여 본 공개에서 기재된 치료적 상태 또는 장애를 치료하는 것을 의미한다. 이러한 투여는 이들 치료제를 실질적 동시 방식으로, 예컨대 고정비의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐로, 또는 각각의 활성 성분에 대한 다수의, 별개 캡슐로 동시 투여하는 것을 포함한다. 추가로, 이러한 투여는 또한 각 유형의 치료제를 순차적 방식으로 사용하는 것을 포함한다. 어느 하나의 경우, 치료 계획은 본원에서 기재한 상태 또는 장애를 치료하는데 있어서 약물 조합의 유리한 효과를 제공한다.

[0251] 어구 "치료적으로 유효한"은 질환 또는 장애 치료에서 사용하는 활성 성분의 양을 적격화하는 것으로 의도된다. 이러한 양으로, 상기 질환 또는 장애를 감소시키거나 없애는 목표가 이루어질 것이다.

[0252] 용어 "치료적으로 허용가능한"은, 환자의 조작과 접촉시 지나친 독성, 자극 및 알레르기성 반응이 없이 적합한 이들 화합물 (또는 염, 전구약물, 호변이성질체, 쌍성이온 형태 등)이 타당한 유익/위험비에 비례하고, 그의 의도된 사용에 대해 유효한 것을 지칭한다.

[0253] 본원에서 사용하는 바와 같이, 환자의 "치료"에 대한 언급은 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "환자"는 인간을 포함하는 모든 포유동물을 의미한다. 환자의 예는 인간, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 돼지 및

토끼를 포함한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.

[0254] 용어 "전구약물"은 생체내에서 보다 활성이 되는 화합물을 지칭한다. 본원에서 개시한 특정 화합물은 또한 [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)]에서 기재한 바와 같이 전구약물로서 존재할 수 있다. 본원에서 기재한 화합물의 전구약물은 상기 화합물이 제공되도록 생리학적 조건 하에 화학적 변화를 용이하게 거치는 화합물의 구조적 개질 형태이다. 추가적으로, 전구약물은 생체외 (ex vivo) 실험에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 상기 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피용 패치 저장소에 위치하는 경우 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 일부 경우에 전구약물이 화합물 또는 모 (parent) 약물보다 투여하기에 용이할 수 있기 때문에, 전구약물은 종종 유용하다. 예를 들어 이는 경우 투여에 의해 생물학적으로 이용가능할 수 있는 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물보다 약학 조성물에서 향상된 가용성을 가질 수 있다. 광범위하게 다양한 전구약물 유도체가 당업계에 알려져 있다 (예컨대 전구약물의 가수분해적 분열 또는 산화적 활성에 의존적인 것들). 전구약물의 비제한적인 예는, 에스테르로서 투여될 수 있으나 ("전구약물") 활성 개체인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 화합물일 수 있다. 추가적인 예는 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.

[0255] 본원에 개시된 화합물은 치료적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 열거한 화합물을 산 부가염을 포함하는 염 형태로 포함한다. 적합한 염은 유기 및 무기산 모두로 형성된 것들을 포함한다. 이러한 산 부가염은 보통 약학적으로 허용가능할 것이다. 그러나, 비-약학적으로 허용가능한 염의 염이 의문 화합물의 제조 및 정제에서 이용될 수 있다. 염기성 부가염이 또한 형성될 수 있으며 약학적으로 허용 가능할 수 있다. 염의 제조 및 선택에 대한 보다 완전한 토의에 대해서는 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)]를 참조한다.

[0256] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료적으로 허용가능한 염"은 본원에서 정의한 바와 같이 수용성 또는 유용성 또는 분산성이며 치료적으로 허용가능한 본원에 개시된 화합물의 염 또는 쌍성이온 형태를 나타낸다. 상기 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있거나, 자유 염기 형태의 적절한 화합물을 적합한 산과 반응시켜 별개로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이알페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미슬레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 퀘티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로프리오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카르보네이트, 파라-톨루엔술포네이트 (p-토실레이트) 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에서 개시된 화합물에서의 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 사차화될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 부가 염이 형성되도록 이용할 수 있는 산의 예는 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 유기산 예컨대 옥살산 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다. 염은 또한 화합물과 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 이온과의 배위에 의해 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0257] 염기성 부가염은 카르복시기와 적합한 염기 예컨대 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트, 또는 암모니아 또는 유기 일차, 이차 또는 삼차 아민의 반응에 의해, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐 아니라 비독성 사차 아민 양이온 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에텐아민 및 N,N-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염 형성에 유용한 다른 대표적 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

- [0258] 화합물의 염은 자유 염기 형태의 적당한 화합물과 적당한 산의 반응에 의해 제조될 수 있다.
- [0259] 본원에 공개된 화합물은 다형체 및 기타 구별되는 고체 형태 예컨대 용매화물, 수화물 등으로서 존재할 수 있다. 화합물은 염 또는 자유 염기 또는 산의 다형체, 용매화물, 또는 수화물일 수 있다.
- [0260] 본원에 공개된 화합물은 원 화학물질로서 투여되는 것이 가능하지만, 그것을 약학적 제형 (동등하게, "약학적 조성물")으로서 제공하는 것이 또한 가능하다. 따라서, 본원에서는 하나 이상의 본원에서 개시된 특정 화합물, 또는 이의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 아미드 또는 용매화물을, 이의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로는 하나 이상의 기타 치료 성분과 함께 포함하는 약학 제형이 제공된다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 양립가능하다는 면에 있어서 "허용가능" 해야 하며 이의 수용자에게 유해해서는 안 된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존적이다. 임의의 잘 알려져 있는 기술, 담체 및 부형제를 적합하며 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences 에서와 같이 당업계에서 이해되는 바로서 사용할 수 있다. 본원에 개시된 약학 조성물은 당업계에 알려져 있는 임의의 방식, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당제-제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포괄법 또는 압축 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0261] 제형은 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 지방질내 (intraadiposal), 동맥내, 두개내, 병변내, 비강, 안내, 심막내, 복강내, 흉부내, 전립선내, 직장내, 경막내, 기관내, 종양내, 텃줄내, 질내, 방광내, 유리체내, 및 골수내 포함), 복강내, 직장, 국부 (피부, 구강, 설하, 질, 직장, 비강, 귀, 및 안구내를 제한 없이 포함), 국소, 점막, 설하, 피하, 경점막, 경피, 볼 (transbuccal), 경피, 및 질; 리포솜, 크림 내, 지질 조성물 내, 카테터를 통해, 세척 (lavage)을 통해, 연속 주입을 통해, 주입을 통해, 흡입을 통해, 주사를 통해, 국소 전달을 통해, 국소화된 관류를 통해, 표적 세포의 직접 배싱 (bathing), 또는 그들의 조합에 적합한 것들을 포함한다. 하지만 가장 적합한 투여 경로는 예를 들어 수용자의 상태 및 장애에 의존적일 수 있다. 상기 제형은 편리하게 단위 투약 형태로 존재할 수 있으며 약학 업계에서 잘 알려져 있는 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 통상, 이들 방법은 본원에 공개된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분")을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 조합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미세 분쇄된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 직접적으로 조합시킨 후, 필요시, 산물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.
- [0262] 경구 투여에 적합한 본원에 개시된 화합물의 제형은 개별 단위 예컨대 경질 또는 연질 캡슐, 웨이퍼 (wafer), 카세 (cachet) 또는 정제 (각각 소정량의 활성 성분 함유)로서; 분말 또는 과립으로서; 시럽, 엘릭시르 (elixir), 용액, 또는 수성 액체 또는 비수성 액체 중 혼탁액으로서; 또는 수중유 액체 유액, 유중수 액체 유액, 또는 리포솜에 분산된 화합물로서 존재할 수 있다. 상기 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.
- [0263] 경구 사용할 수 있는 약학 제제는 정제, 젤라틴으로 제조한 끼워 맞춤형 (push-fit) 캡슐 뿐 아니라 젤라틴 및 가소제 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조한 연질, 밀폐형 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로는 하나 이상의 부속 성분과 함께, 압축 또는 성형으로 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로는 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조될 수 있다. 주형정은 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로는 코팅되거나 금이 새겨질 수 있으며, 그 안의 활성 성분의 연기, 둔화, 또는 조절되는 방출 또는 흡수를 제공하도록 제형화될 수 있다. 조성물은 가용성 또는 분산성을 향상시키는 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투약량이어야 한다. 상기 끼워 맞춤형 캡슐은 충전제 예컨대 락토오스, 결합제 예컨대 전분 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및 임의로는 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라판 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 또한, 안정화제를 추가할 수 있다. 당제 코어가 적합한 코팅으로 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축 당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 임의로는 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 (lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 활성 화합물 투여량의 상이한 조합을 분석하고 확인하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당제 코팅에 추가할 수 있다.
- [0264] 투여 경로에 따라, 화합물, 또는 그의 과립 또는 입자는 재료 내에 코팅되어 화합물을 산의 작용 및 화합물을 불활성화시킬 수 있는 기타 자연적 조건으로부터 보호할 수 있다.

[0265]

화합물은 신체 또는 질환 또는 부상 자리로의 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여 용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 단위 투약 형태로, 예를 들어 앰플 또는 다용량 용기 (보존제가 추가됨)로 존재할 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 혼탁액, 용액 또는 유액과 같은 형태를 취할 수 있으며, 제형제 예컨대 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 제형은 단위-용량 또는 다용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알로 존재할 수 있으며, 사용 직전 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수 또는 멸균 발열원-불포함 수의 추가만을 필요로 하는 냉동 진조 (동결 진조) 상태 또는 분말 형태로 보관될 수 있다. 즉석 주사액 및 혼탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0266]

비경구 투여용 제형은 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 산화방지제, 완충제, 세균발육억제제 및 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성 (유성) 멸균 주사액; 및 혼탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르 예컨대 에틸 올레아이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다.

수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로는, 혼탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액이 제조될 수 있게 하는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유할 수 있다. 비경구 이외의 투여에 의해 치료 화합을 투여하기 위해, 화합물을 그것의 불활성화를 방지하는 재료로 코팅하거나, 화합물을 상기 재료와 함께 동시-투여하는 것이 필수적일 수 있다 (예를 들어, 리포솜 제형을 통해).

[0267]

이전에 기재한 제형에 추가로, 상기 화합물은 또한 데포 (depot) 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 간 작용 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서 예를 들어, 화합물을 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용 가능한 오일 중의 유액으로서) 또는 이온 교환 수지로, 또는 약간 가용성인 유도체, 예를 들어 약간 가용성인 염으로서 제형화될 수 있다.

[0268]

구강 또는 설하 투여용으로, 조성물은 정제, 로젠지, 캔디 (pastille), 또는 통상적 방식으로 제형화된 젤의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 풍미 기반의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0269]

상기 화합물은 또한, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌제 베이스를 함유하는 좌제 또는 정체 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.

[0270]

본원에서 개시된 특정 화합물은 국소적으로, 즉 비-전신 투여로 투여될 수 있다. 이는 본원에 개시된 화합물의 상피 또는 구강에 대한 외부 적용 및 이러한 화합물의 눈, 귀 및 코 내로의 점적 주입을 포함하여, 상기 화합물이 혈류에 크게 들어가지 않게 한다. 반대로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 지칭한다.

[0271]

국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통해 염증 부위에 침투시키기에 적합한 액체 또는 반액체 제제 예컨대 젤, 도찰제 (리니먼트제), 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적합한 점적을 포함한다. 국소 투여용 활성 성분은, 예를 들어 0.001% 내지 10% w/w (중량%) 의 제형을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w 만큼을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 5% w/w 미만을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w 을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이는 0.1% 내지 1% w/w 의 제형을 포함할 수 있다.

[0272]

본원에 공개된 국소 안구, 귀, 및 경비 제형은 활성 성분에 더하여 부형제를 포함할 수 있다. 그러한 제형에서 흔히 사용되는 부형제는 장성제 (tonicity agent), 보존제, 킬레이트제, 완충제, 및 계면활성제를 포함하나 그에 제한되지 않는다. 기타 부형제는 가용화제, 안정화제, 편안함-향상제 (comfort-enhancing agent), 중합체, 에몰리언트, pH-조정제 및/또는 윤활제를 포함한다. 물, 물과 물-혼화성 용매, 예컨대 C1-C7-알칸올의 혼합물, 0.5 내지 5% 비-독성 물-가용성 중합체를 포함하는 식물 오일 또는 광물 오일, 자연 산물, 예컨대 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트, 카라야 겸, 구아 겸, 잔탄 겸, 카라기난, 아가 및 아카시아, 전분 유도체, 예컨대 전분 아세테이트 및 히드록시프로필 전분, 및 또한 기타 혼성 산물 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥시드, 바람직하게는 가교된 폴리아크릴산 및 이들 산물의 혼합물을 포함하는 여러 가지 부형제 중 임의의 것이 본원에 공개된 제형에서 사용될 수 있다. 부형제의 농도는 전형적으로 활성 성분의 농도의 1 내지 100,000 배이다. 바람직한 구현예에서, 제형에 포함되는 부형제는 전형적으로 제형의 활성 구성 성분에 대한 그의 불활성 때문에 선택된다.

- [0273] 안구, 귀, 및 경비 제형에 관하여, 적합한 장성-조정제는 만니톨, 소듐 클로라이드, 글리세린, 소르비톨 등을 포함하나 그에 제한되지 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트, 보레이트, 아세테이트 등을 포함하나 그에 제한되지 않는다. 적합한 계면활성제는 이온성 및 비이온성 계면활성제 (비이온성 계면활성제가 바람직함), RLM 100, POE 20 세틸스테아릴 에테르 예컨대 Procol® CS20 및 폴록사머 예컨대 Pluronic® F68 을 포함하나 그에 제한되지 않는다.
- [0274] 본원에 제시된 제형은 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 그러한 보존제의 예는 p-히드록시벤조산 에스테르, 소듐 퍼보레이트, 소듐 클로라이트, 알코올 예컨대 클로로부탄올, 벤질 알코올 또는 페닐 에탄올, 구아닌 유도체 예컨대 폴리헥사메틸렌 비구아이드, 소듐 퍼보레이트, 폴리콰테르늄-1, 아미노 알코올 예컨대 AMP-95, 또는 소르브산을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 자가-보존되어 보존제가 요구되지 않을 수 있다.
- [0275] 특정 국부 구현예에서, 제형을 pH 약 4.5 내지 pH 약 8 에서 유지하는 완충 시스템을 사용하여 제형이 제조된다. 추가의 구현예에서, pH 는 7 내지 8 이다.
- [0276] 국소 또는 경피 투여용 젤은, 일반적으로, 휘발성 용매, 비휘발성 용매, 및 물의 혼합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 완충되는 용매 시스템의 휘발성 용매 성분은 저급 (C1-C6) 알킬 알코올, 저급 알킬 글리콜 및 저급 글리콜 중합체를 포함할 수 있다. 추가의 구현예에서, 휘발성 용매는 에탄올이다. 휘발성 용매 성분은 투과 향상제로서 작용하는 한편, 또한 그것이 증발하면서 피부에 냉각 효과를 제공하는 것으로 여겨진다. 완충되는 용매 시스템의 비휘발성 용매 부분은 저급 알킬렌 글리콜 및 저급 글리콜 중합체로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 프로필렌 글리콜이 사용된다. 비휘발성 용매는 휘발성 용매의 증발을 둔화시키고 완충되는 용매 시스템의 증기압을 감소시킨다. 이러한 비휘발성 용매 성분의 양은, 휘발성 용매의 경우처럼, 사용되는 약학적 화합물 또는 약물에 의해 결정된다. 너무 적은 비휘발성 용매가 시스템에 존재할 때, 휘발성 용매의 증발로 인해 약학적 화합물이 결정화할 수 있으며, 한편 과잉량은 용매 혼합물로부터의 약물의 불량한 방출로 인해 생체이용률의 결여를 초래할 수 있다. 완충되는 용매 시스템의 완충제 성분은 발명의 기술분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 완충제로부터 선택될 수 있다; 특정 구현예에서, 물이 사용된다. 통상적인 성분비는 약 20% 의 비휘발성 용매, 약 40% 의 휘발성 용매, 및 약 40% 의 물이다. 여러 임의적인 성분들이 국소 조성물에 첨가될 수 있다. 이들은 칠레이트제 및 젤화제를 포함하나 그에 제한되지 않는다. 적당한 젤화제는 반합성 셀룰로스 유도체 (예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스) 및 합성 중합체, 갈락토만난 중합체 (예컨대 구아 및 그의 유도체), 및 미용제 (cosmetic agent) 를 포함할 수 있으나 그에 제한되지 않는다.
- [0277] 로션은 피부 또는 눈에 대한 적용에 적합한 것을 포함한다. 눈 로션은 살균제를 임의로 함유하는 멸균 수성 용액을 포함할 수 있고, 점적약제 (drops) 의 제조를 위한 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 피부에 대한 적용을 위한 로션 또는 리니먼트제는 건조를 촉진하고 피부를 냉각시키는 물질, 예컨대 알코올 또는 아세톤, 및/또는 보습제 예컨대 글리세롤 또는 오일 예컨대 피마지유 또는 땅콩기름을 또한 포함할 수 있다.
- [0278] 크림, 연고 또는 페이스트는 외부 적용을 위한 활성 성분의 반고체 제형이다. 그들은 미분된 또는 분말화된 형태의 활성 성분을, 단독으로 또는 수성 또는 비-수성 유체 중 용액 또는 혼탁액 중에, 적합한 기계류의 도움으로, 지성 또는 비-지성 베이스와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 베이스는 탄화수소 예컨대 경질, 연질 또는 액체 파라핀, 글리세롤, 밀랍, 금속 비누; 점액; 자연 기원의 오일 예컨대 아몬드, 옥수수, 땅콩, 페마자 또는 올리브 오일; 양모지 또는 그것의 유도체 또는 지방산 예컨대 스테아르 또는 올레산을 알코올 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 마크로겔과 함께 포함할 수 있다. 제형은 임의의 적합한 표면 활성제 예컨대 음이온성, 양이온성 또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 소르비탄 에스테르 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체를 포함할 수 있다. 혼탁화제 예컨대 친연 겸, 셀룰로스 유도체 또는 무기 재료 예컨대 규산질 실리카, 및 기타 성분 예컨대 라놀린이 또한 포함될 수 있다.
- [0279] 점적약제는 멸균 수성 또는 오일성 용액 또는 혼탁액을 포함할 수 있고, 활성 성분을 살균 및/또는 진균제 및/또는 임의의 기타 적합한 보존제 (및, 특정 구현예에서, 표면 활성제를 포함) 의 적합한 수성 용액에 용해시켜 제조될 수 있다. 결과적인 용액은 그 후 여과에 의해 정화되고, 적합한 용기에 옮겨질 수 있고, 이것이 그 후 밀봉되고 고압살균에 의해 또는 98-100°C 에서 반시간 동안 유지하여 멸균된다. 대안적으로, 용액은 여과에 의해 멸균되고 무균 기술에 의해 용기에 옮겨질 수 있다. 점적약제에 포함시키기에 적합한 살균 및 진균제의 예는 페닐머큐리 니트레이트 또는 아세테이트 (0.002%), 벤즈알코늄 클로라이드 (0.01%) 및 클로르헥시딘 아세테이트 (0.01%) 이다. 오일성 용액의 제조에 적합한 용매는 글리세롤, 희석된 알코올 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

- [0280] 입에, 예를 들어 볼에 또는 설하에 국소 투여하기 위한 제형은 활성 성분을 수크로스 및 아카시아 또는 트라가 칸트와 같은 가향 기반에 포함하는 로젠지, 및 활성 성분을 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 기반에 포함하는 향정을 포함한다.
- [0281] 흡입 투여용으로, 화합물은 취입기, 네블라이저 가압 팩 또는 에어로졸 분무의 다른 통상의 전달 수단으로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 밸브를 제공하여 계량된 양을 전달함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로는, 흡입 또는 취입 투여용으로, 본 발명에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 과우더 베이스 및 화합물의 과우더 믹스의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 투약 형태, 예를 들어 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩 (분말이 흡입기 또는 취입기에 의해 투여될 수 있음)으로 존재할 수 있다.
- [0282] 치료적 화합물은 또한 척수내에 또는 대뇌내에 투여될 수 있다. 이들 유형의 투여를 위한 분산물은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 그들의 혼합물 중에 및 오일 중에 제조될 수 있다. 보통의 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0283] 주사 용도에 적합한 약학적 조성물은 멸균 수성 용액 (물 가용성인 경우) 또는 분산물 및 멸균 주사용 용액 또는 분산물의 주석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 주사가능성이 존재할 정도로 유체여야 한다. 조성물은 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 하고, 미생물 예컨대 세균 및 진균의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그의 적합한 혼합물, 및 식물 오일을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 유구되는 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 소듐 클로라이드, 또는 폴리알코올 예컨대 만니톨 및 소르비톨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다.
- [0284] 멸균 주사용 용액은 요구되는 양의 치료적 화합물을 필요에 따라 위에 열거된 성분들 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적당한 용매에 혼입시키고, 그에 뒤이어 여과 멸균하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산물은 기본 분산매 및 약리학적으로 안전한 요구되는 기타 성분을 함유하는 멸균 담체 내로 치료적 화합물을 혼입시켜 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조이며, 이들은 활성 성분 (즉, 치료적 화합물) 및 그의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 부가적 요망되는 성분의 분말을 초래한다.
- [0285] 투여 용이성 및 투여 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 투여 단위 형태는 치료될 대상을 위한 단위 투여물로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다; 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 연합하여 요망되는 치료적 효과를 제공하도록 계산된 미리결정된 양의 치료적 화합물을 함유한다. 발명의 투여 단위 형태에 관한 세부사항은 (a) 치료적 화합물의 독특한 특성 및 달성될 특별한 치료적 효과, 및 (b) 환자에서 선택된 상태의 치료를 위해 그러한 치료적 화합물을 배합하는 기술에 내재하는 제한에 의해 지시되고 그에 직접 의존적이다.
- [0286] 특히 상기 언급한 성분에 추가로, 상기 기재한 제형은 의문의 제형 유형에 관해 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여용으로 적합한 작용제는 향미제를 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0287] 화합물은 1 일 0.1 내지 500 mg/kg 의 용량으로 투여될 수 있다. 성인에 대한 용량 범위는 일반적으로 1 일 5 mg 내지 2 g 이다. 별개 단위로 제공되는 정제 또는 다른 제시 형태는 이러한 투약량에서, 또는 이의 복수로서, 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 통상 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위로서 유효한 하나 이상의 화합물의 양을 편리하게 함유할 수 있다.
- [0288] 바람직한 단위 투여 제형은, 본원에서 아래 언급된 바와 같은, 활성 성분의 유효 용량, 또는 그의 적당한 분량을 함유하는 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 공개된 제형은 1 일 1 회 투여된다. 그러나, 제형은 또한 1 주 1 회, 매 5 일 마다 1 회, 매 3 일 마다 1 회, 매 2 일 마다 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회, 1 일 4 회, 1 일 5 회, 1 일 6 회, 1 일 8 회, 매 시간, 또는 임의의 더 잦은 빈도를 포함하는, 임의의 투여 빈도의 투여를

위해 제형화될 수 있다. 그러한 투여 빈도는 또한 치료 섭생법에 따라 다양한 지속시간 동안 유지된다. 특별한 치료 섭생법의 지속시간은 1회 투여에서부터 수개월 또는 수년 동안 연장되는 섭생법까지 다양할 수 있다. 제형은 다양한 투여량으로 투여되나, 전형적인 투여량은 각각의 투여시 1내지 2개의 점적약제, 또는 비슷한 양의 겔 또는 기타 제형이다. 통상의 기술자는 특정 증상에 관한 치료 섭생법을 결정하는데 익숙할 것이다.

[0289] 담체 물질과 조합되어 단일 투약 형태를 생성할 수 있는 활성 성분 양은 치료 숙주 및 특정 투여 방법에 따라 가변적일 것이다. 유사하게, 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 수행 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특이적인 용량 수준은 사용한 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강 사항, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료하는 정확한 장애, 및 치료하는 징후 또는 상태의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다. 또한, 투여 경로는 상태 및 이의 중증도에 따라 가변적일 것이다.

[0290] 특정한 경우, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구 약물) 을 또다른 치료제와 조합으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예를 들어, 환자가 본원의 화합물 중 하나를 투여받았을 때 경험한 부작용 중 하나가 염증인 경우, 초기 치료제와 조합으로 소염제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 대안적으로, 단지 예를 들어, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효과는 보조제의 투여에 의해 증강될 수 있다 (즉, 그것만으로 상기 보조제는 단지 최소의 치료 유익을 가질 수 있으나, 또다른 치료제와의 조합으로는, 환자에 대한 전체 치료 유익이 증강됨). 2 가지 화합물의 가능성이 있으며, 화합물 중 하나는 본원에 기재된 것이고 두번째 화합물은 단독으로는 달성할 수 없는 요망되는 치료 효과를 함께 달성 할 수 있다. 대안적으로, 단지 예를 들어, 환자가 경험한 유익은 본원에 기재된 화합물 중 하나를 치료 유익을 또한 갖는 또다른 치료제 (치료 계획을 또한 포함함) 와 함께 투여하여 증가될 수 있다. 단지 예를 들어, 본원에 기재된 화합물 중 하나를 투여하는 것을 포함하는 급성 골수성 백혈병 또는 겸상 적혈구 빈혈의 치료에 있어서, 환자에게 급성 골수성 백혈병 또는 겸상 적혈구 빈혈을 위한 또다른 치료제를 또한 제공함으로써 치료 유익이 증가될 수 있다. 임의의 경우, 치료하는 질환, 장애 또는 상태에 관계없이, 환자가 경험하는 전체 유익은 단순히 2 가지 치료제의 상기 효과일 수 있거나, 2 가지 치료제는 환자에서 상승작용적 치료 효과를 가질 수 있다.

[0291] 효과적인 조합 요법은 작용제 둘 모두를 포함하는 단일 조성물 또는 약리학적 제형으로 달성될 수 있으며, 또는 2 개의 구별되는 조성물 또는 제형으로, 동시에 달성될 수 있으며, 이 경우에 하나의 조성물은 본 공개의 화합물을 포함하고, 다른 조성물은 두번째 작용제(들)을 포함한다. 대안적으로, 요법은 수분 내지 수개월 범위의 간격으로 다른 작용제 처리에 선행 또는 후행할 수 있다. 본 공개의 화합물의 환자에게 투여는, 만약에 있다면, 약물의 독성을 고려하여, 약제 투여에 관한 일반적인 프로토콜을 따를 것이다. 필요에 따라 처리 주기가 반복될 것이라고 예상된다.

[0292] 가능한 조합 요법의 구체적인 비제한적 예는 다음 작용제 및 작용제 클래스와 함께 발명의 특정 화합물의 사용을 포함한다: DNA 메틸트랜스퍼제의 저해제 예컨대 데시타빈 또는 5'-아자-시타딘; 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 데-수모일라제, 히스톤 데-유비퀴티나제, 또는 히스톤 포스파타제의 활성의 저해제 예컨대 히드록시우레아; 감마 글로빈 프로모터 내의 DR 자리에 결합된 단백질 복합체의 기타 성분의 발현을 저해할 수 있는 안티센스 RNA; Klf1의 작용 또는 KLF1의 발현의 저해제; Bcl11a의 작용 또는 BCL11A의 발현의 저해제; 및 세포 주기 진행의 저해제 예컨대 히드록시우레아, ara-C 또는 다우노루비신; 백혈병 세포에서의 분화 유도제 예컨대 올-트랜스 레틴산 (ATRA).

[0293] 따라서, 또다른 양상에서, 본 발명은 질환 또는 장애의 치료 방법으로서 그러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상에서 기술분야에 알려진 상기 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 부가적 작용제와의 조합으로 대상에서 상기 장애를 감소 또는 예방하는데 효과적인 양의 본원에 공개된 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0294] 단일요법으로서 또는 기타 작용제와의 조합으로 사용될 때, 본원에 공개된 화합물은 베타-혈색소병증 예컨대 중증성 지중해빈혈, 겸상적혈구병, 혜모글로빈 E/지중해빈혈, 및 중간성 지중해빈혈의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

[0295] 본원에 공개된 화합물은 후생적 조절 인자의 조작 예컨대 KDM1A의 저해를 통한 전사 증가가 환자에게 유익한 질환의 치료에서 사용될 수 있다. 이는 기능 돌연변이 (이에 제한되는 것은 아니나 반수체기능부전 (haploinsufficiency) 을 초래하는 돌연변이) 의 상실, 유전 물질의 결실 및 중복 또는 후생적 조절 메카니즘이

유전자 산물(들)의 용량 변경 효과를 갖는 유전자 또는 유전자들의 정상적 발현 패턴을 변경한 질환에 적용된다. 그러한 질환은, 예를 들어, 면역 기능에 영향을 미치는 사이토카인의 발현이 변경되는 질환 (후천성 및 유전성 질환 들 모두), X-연관 정신 지체 및 기타 형태의 저하된 인지 또는 운동 기능 예컨대 알츠하이머 및 파킨슨 질환 (후천성 또는 유전성 형태 여부와 무관함), 지질 장애 예컨대 상승된 콜레스테롤, 저밀도 지질단백질, 초저밀도 지질단백질 또는 트리글리세리드, 제 1 형 당뇨병 및 제 2 형 당뇨병 들 모두, 및 멘델의 유전 질환을 포함할 수 있다.

[0296] 본원에 공개된 화합물에 의해 유리하게 치료될 수 있는 기타 장애 또는 상태는 염증 및 염증성 상태를 포함한다. 염증성 상태는 하기를 제한 없이 포함한다: 하위 유형 및 관련 상태 예컨대 류마티스 관절염, 척추 관절 병증, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신 홍반성 루푸스, 소아 관절염, 급성 류마티스성 관절염, 장병증성 관절염, 신경병증성 관절염, 건선성 관절염, 및 화농성 관절염을 포함한 관절염; 골다공증, 건염, 활액낭염, 및 기타 관련 뼈와 관절 장애; 위장관 상태 예컨대 역류성 식도염, 설사, 염증성 장 질환, 크론 질환, 위염, 과민성 대장 증후군, 궤양성 대장염, 궤장의 급성 및 만성 염증; 폐 염증, 예컨대 바이러스성 감염 및 낭포성 섬유증과 관련된 것; 피부 관련 상태 예컨대 건선, 습진, 화상, 일광 화상, 피부염 (예컨대 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 및 알레르기성 피부염), 및 두드러기; 궤장염, 간염, 가려움증 및 백반증. 게다가, 발명의 화합물은 또한 기관 이식 환자에서 단독으로 또는 종래의 면역조정제와의 조합으로 유용하다.

[0297] 자가면역 장애는 본원에 공개된 화합물을 이용하는 치료에 의해 개선될 수 있다. 자가면역 장애는 크론 질환, 궤양성 대장염, 피부염, 피부근염, 제 1 형 당뇨병, 굿 파스처의 증후군, 그레이브스 질환, 길랑-바레 증후군 (GBS), 자가면역 뇌척수염, 하시모토 질환, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 홍반성 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 다발성 경화증 (MS), 중증 근무력증, 기면증, 심상 성 천포창, 악성 빈혈, 건선, 건선성 관절염, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변, 류마티스 관절염, 쇼그伦의 증후군, 경피증, 측두 동맥염 (또한 "거대 세포 동맥염"으로 알려짐), 혈관염 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0298] 본원에 공개된 화합물은 또한 심한 화상, 패혈증, 외상, 상처, 및 출혈- 및 소생술-유도 저혈압과 연관된 기관 및 조직 손상, 및 또한 혈관 질환, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 재생불량성 빈혈, 호지킨 질환, 경피증, 류마티스 열, 제 I 형 당뇨병, 중증 근무력증을 포함하여 신경근 접합부 질환, 백질 질환 예를 들어 다발성 경화증, 사르코이드증, 신염, 신장 증후군, 베체트 증후군, 다발성 근염, 치은염, 치주염, 손상 후 발생하는 부종, 심근 허혈, 심장혈관 허혈 및 심장 마비에 이차적인 허혈을 포함하는 허혈 등의 치료에 유용하다.

[0299] 본원에 공개된 화합물은 또한 신경계의 특정 질환 및 장애의 치료에 유용하다. KDM1A 저해가 유용한 중추 시스템 장애는 피질성 치매 예를 들어 알츠하이머 질환, 뇌졸중, 허혈 예를 들어 뇌 허혈 (국소 허혈, 혈전성 뇌졸중 및 전 허혈 둘 모두 (예를 들어, 심장 마비에 이차적인)), 및 외상으로부터 초래되는 중추 신경계 손상을 포함한다. KDM1A 저해가 유용한 신경변성 장애는 장애 예컨대 저산소증, 저혈당증, 간질, 중추 신경 시스템 (CNS) 외상 (예컨대 척수 및 뇌 손상)의 경우에, 고압 산소-유도 경련 및 독성, 치매 예를 들어, 초로성 치매, 및 AIDS-관련 치매, 악액질, 시드남 무도병, 헌팅턴의 질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 코르사코프의 질환, 뇌 혈관 관련 장애와 관련된 인지 장애, 과민, 수면 장애, 정신 분열증, 우울증, 월경전 증후군 (PMS) 과 연관된 우울증 또는 기타 증상, 및 불안증에서의 신경 변성 또는 신경 괴사를 포함한다.

[0300] 단독으로 또는 관리 표준 특히 악성 세포에서 종양 억제인자 유전자를 회복시켜 종양 성장을 표적화하는 작용제와의 조합으로 본원에 공개된 화합물에 의해 유리하게 치료되는 기타 장애 또는 상태는 과증식성 질환, 특히 암의 예방 또는 치료를 포함한다. 치료 또는 예방될 수 있는 혈액성 및 비-혈액성 악성종양은 다발성 골수종, 급성 및 만성 백혈병 및 조혈 증식성 및 신생물 장애 예를 들어 골수형성이상 증후군 (MDS), 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 만성 골수성 백혈병 (CML), 림프종, 예를 들어 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 (낮은, 중간, 및 높은 등급), 뿐만 아니라 뇌, 두경부, 유방, 폐 (비-소세포 폐암 포함), 생식 기관, 상부 소화관, 궤장, 간, 신장계, 방광, 전립선 및 대장의 고체 종양 및 악성 종양을 포함하나 그에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물 및 방법은 또한 섬유증, 예컨대 방사선 요법으로 발생하는 것을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 방법은 선종성 용종을 갖는 대상, 예를 들어 가족성 선종성 용종증 (FAP) 또는 사르코이드증을 갖는 대상을 치료 또는 그 진행을 예방하는데 사용될 수 있다. 비-암 증식성 장애는 건선, 습진 및 피부염을 부가적으로 포함한다.

[0301] 본 발명의 화합물은 또한 보조-요법으로, 부분적으로 또는 완전히, 기타 종래의 항-염증 요법을 대신해서, 예컨대 스테로이드, NSAIDs, COX-2 선택적 저해인자, 5-리폭시게나제 저해인자, LTB₄ 안타고니스트 및 LTA₄ 하이드롤라제 저해인자와 함께 사용될 수 있다. 본원에 공개된 화합물은 또한 항균 또는 항바이러스제와 치료적으

로 조합될 때 조직 손상을 방지하는데 사용될 수 있다.

[0302] 본원에 공개된 화합물은 또한 대사 장애의 치료에 유용하다. KDM1A 는, 플라빈 아데노신 디뉴클레오티드 (FAD) 를 보조인자로서 사용하여, 지방세포에서 세포 FAD 이용률에 따라 에너지-지출 유전자를 후생적으로 조절 한다. 부가적으로, KDM1A 기능의 상실은 에너지 지출 및 미토콘드리아 대사의 다수의 조절인자를 유도하여 미토콘드리아 호흡의 활성화를 초래한다. 게다가, 고지방식을 공급받은 마우스로부터의 지방질 조직에서, KDM1A-표적 유전자의 발현이 감소된다.

[0303] 대사 증후군 (또한 대사 증후군 X 로서 알려짐) 은 하기 증상 중 적어도 3 가지를 갖는 것으로 특징지어진다: 인슐린 저항성; 복부 지방 - 남성에서 이는 허리 40 인치 이상, 여성에서 35 인치 이상으로서 정의됨; 높은 혈당 수준 - 단식 후 적어도 110 밀리그램/데시리터 (mg/dL); 높은 트리글리세리드 - 혈류 중 적어도 150 mg/dL; 낮은 HDL- 40 mg/dL 미만; 부혈전 상태 (예를 들어, 혈액 중 높은 피브리노겐 또는 플라스미노겐 활성화인자 저해인자); 또는 혈압 130/85 mmHg 이상. 대사 증후군과 기타 상태 예컨대 비만증, 높은 혈압 및 높은 수준의 LDL 콜레스테롤 (이들은 모두 심혈관 질환의 위험 인자임) 사이의 연관성이 밝혀졌다. 예를 들어, 대사 증후군과 죽상동맥경화증 사이의 증가된 관련성이 밝혀졌다. 대사 증후군이 있는 사람은 또한 제 2 형 당뇨병, 뿐만 아니라 여성에서 PCOS (다낭성 난소 증후군) 및 남성에서 전립선 암을 발달시키기 더 쉽다.

[0304] 위에 기재된 바와 같이, 인슐린 저항성을 제 2 형 당뇨병을 포함하여 여러 방식으로 표명될 수 있다. 제 2 형 당뇨병은 인슐린 저항성과 가장 명백하게 연관되는 상태이다. 보상 과인슐린혈증은 현성 당뇨병이 발달하기 전에 수십 년간 흔히 정상적 글루코스 수준을 유지하는 것을 돋는다. 결국 혼장의 베타 세포는 분비과다를 통해 인슐린 저항성을 극복할 수 없다. 글루코스 수준은 상승하고 당뇨병의 진단이 내려질 수 있다. 제 2 형 당뇨병 환자는 질환의 진행 단계에 있기 전까지 과인슐린혈증 상태로 유지된다. 위에 기재된 바와 같이, 인슐린 저항성은 또한 고혈압과 관련이 있을 수 있다. 본래 성 고혈압 환자의 절반이 인슐린 저항성 및 과인슐린혈증이고, 혈압이 인슐린 저항성의 정도와 연관된다는 증거가 존재한다. 과지질혈증이 또한 인슐린 저항성과 연관된다. 제 2 형 당뇨병 환자의 지질 프로파일은 증가된 혈청 초저밀도 지질단백질 (VLDL) 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준 및, 때때로, 감소된 저밀도 지질단백질 (LDL) 콜레스테롤 수준을 포함한다. 인슐린 저항성은 낮은 수준의 고밀도 지질단백질 (HDL) 을 갖는 사람에서 발견되었다. 인슐린 수준은 또한 VLDL 합성 및 혈장 트리글리세리드 수준과 연관되었다.

[0305] 본원에 공개된 화합물, 조성물, 및 방법에 의해 치료되는 특정 대사 질환 및 증상은 KDM1A 에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 것이다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 치료적 양을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 하기로 위한 방법이 본원에 공개된다: 대상에서의 인슐린 저항성 치료; 대상에서의 글리코겐 축적 감소; 대상에서의 HDL 또는 HDLc 상승, LDL 또는 LDLc 저하, 작고 조밀함으로부터 정상적 LDL로의 LDL 입자 크기 이동, VLDL 저하, 트리글리세리드 저하, 또는 콜레스테롤 흡수 저해; 인슐린 저항성 감소, 글루코스 사용 향상 또는 혈압 저하; 대상에서의 내장 지방 감소; 대상에서의 혈청 트랜스아미나제 감소; 대상에서의 미토콘드리아 호흡 유도; 또는 질환 치료. 추가의 구현예에서, 치료될 질환은 대사 질환일 수 있다.

추가의 구현예에서, 대사 질환은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다: 비만증, 당뇨병, 특히 제 2 형 당뇨병, 과인슐린혈증, 글루코스 불내성, 대사 증후군 X, 이상지질혈증, 과트리글리세리드혈증, 과콜레스테롤혈증, 및 간지방증. 다른 구현예에서, 치료될 질환은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다: 심혈관 질환 예를 들어 혈관 질환, 죽상동맥경화증, 관상동맥성 심장 질환, 뇌혈관 질환, 심부전 및 말초 혈관 질환. 바람직한 구현예에서, 상기 방법들은 저혈당 상태의 유도 또는 유지를 초래하지 않는다.

[0306] 인간 치료에 유용할 뿐만 아니라, 본원에 공개된 특정 화합물 및 제형은 또한 반려 동물, 이국적인 동물 및 농장 동물, 예를 들어 포유류, 설치류 등의 수의과 치료에 유용할 수 있다. 더욱 바람직한 동물은 말, 개, 및 고양이를 포함한다.

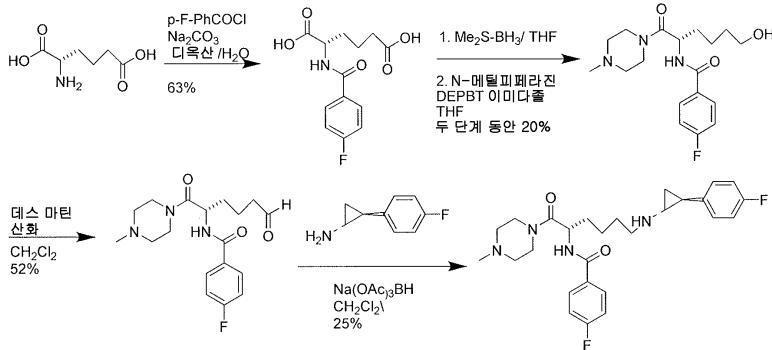
방법

화합물의 제조를 위한 일반적 합성 방법

[0309] 하기 반응식을 사용하여 본 발명을 실시할 수 있다.

[0310]

반응식 1



[0311]

[0312]

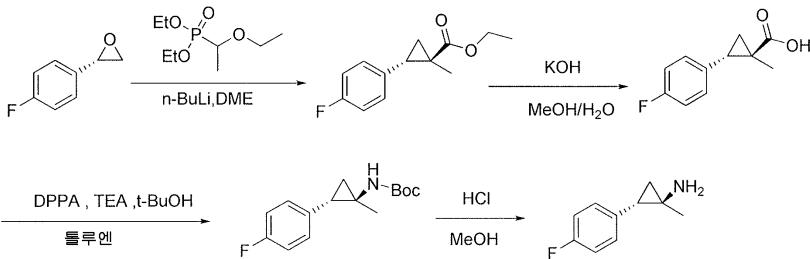
반응식 1은 최종 산물에서 R^3 및 R^5 가 각각 *para*-플루오로페닐인 합성예를 묘사한다. 그러나, 시약을 대체하여 불소를 또 다른 치환기 예컨대 메톡시 또는 염소로 대체하거나, 페닐에 부가적 치환기가 존재하거나, 또는 단계 1 또는 단계 4에서 페닐이 또 다른 아릴 또는 헤테로아릴로 대체되는 경우에, 부가적인 화학식 I의 화합물이 제조될 수 있다. *trans*-2-페닐-아미노시클로프로판 치환기는 출발 재료 *trans*-2-페닐 아미노시클로프로판의 (+) 및 (-) 형태로부터 제조되는 2 가지 구별되는 입체 형태로 존재할 수 있다. 추가로, n=3인 화합물은 동일한 방법에 의해 L-아디프산 대신에 L-글루탐산으로부터 제조될 수 있다. 기술분야에 알려진 방법을 통해 부가적 변화가 달성될 수 있다.

[0313]

발명은 아직 제조 또는 시험되지 않은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 아래 예시된 방법은 또한 아직 제조 또는 시험되지 않은 본원에 공개된 화합물에 추정될 수 있다.

[0314]

중간체 A: (1*R*,2*S*)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판아민



[0315]

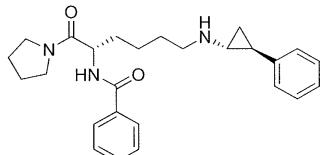
[0316]

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (20 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)프로파노에이트 (3.45 g, 14.48 mmol, 2.00 당량)의 용액을 0°C에서 교반하면서 드롭방식으로 (dropwise) n-BuLi (2.5M) (5.8 mL)로 처리했다. 결과적인 용액을 30 min 동안 실온에서 교반했다. 여기에 2-(4-플루오로페닐)옥시란 (1 g, 7.24 mmol, 1.00 당량)을 첨가했다. 결과적인 용액을 12 h 동안 교반하는 한편, 오일 바쓰에서 온도를 80°C에서 유지했다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시켰다. 반응을 그 후 20 mL의 물의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:100)로 용출했다. 이는 1 g (62%)의 에틸 (1*R*)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판-1-카르복실레이트를 획색 오일로서 산출했다. 메탄올/H₂O (10/2 mL) 및 포타슘 하이드록시드 (1.26 g, 22.46 mmol, 4.99 당량) 중 에틸 (1*R*)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판-1-카르복실레이트 (1 g, 4.50 mmol, 1.00 당량)의 용액을 실온에서 10 h 동안 교반했다. 결과적인 용액을 H₂O로 희석시켰다. 염산 (2 mol/L)으로 용액의 pH 값을 2로 조정했다. 결과적인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 800 mg (92%)의 (1*R*)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판-1-카르복시산을 획색 오일로서 산출했다. 톨루엔 (10 mL) 중 (1*R*)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판-1-카르복시산 (400 mg, 2.06 mmol, 1.00 당량)의 용액을 디페녹시포스포릴 아지드 (680 mg, 2.47 mmol, 1.20 당량), 및 트리에틸아민 (312 mg, 3.08 mmol, 1.50 당량)과 혼합했다. 결과적인 용액을 오일 바쓰에서 30 min 동안 90°C에서 교반했다. 그 후, tert-부탄올 (2 mL)을 첨가했다. 결과적인 용액을 부가적 12 h 동안, 교반하면서, 반응하게 놔두고, 한편 온도를 오일 바쓰에서 90°C에서 유지했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 결과적인 용액을 에틸 아

세테이트로 희석시켰다. 결과적인 혼합물을 H_2O 로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 놓축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:100)로 용출했다. 이는 350 mg (64%)의 tert-부틸 N-[(1R)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필]카르바메이트를 황색 오일로서 산출했다. 메탄올 (HC1) (10 mL) 중 tert-부틸 N-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필]카르바메이트 (350 mg, 1.32 mmol, 1.00 당량)의 용액을 2 h 동안 실온에서 교반했다. 결과적인 용액을 10 mL의 H_2O 로 희석시켰다. 포화 소듐 바이카르보네이트 용액으로 용액의 pH 값을 9로 조정했다. 결과적인 용액을 3x10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 놓축시켰다. 이는 200 mg (92%)의 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판-1-아민을 황색 오일로서 산출했다.

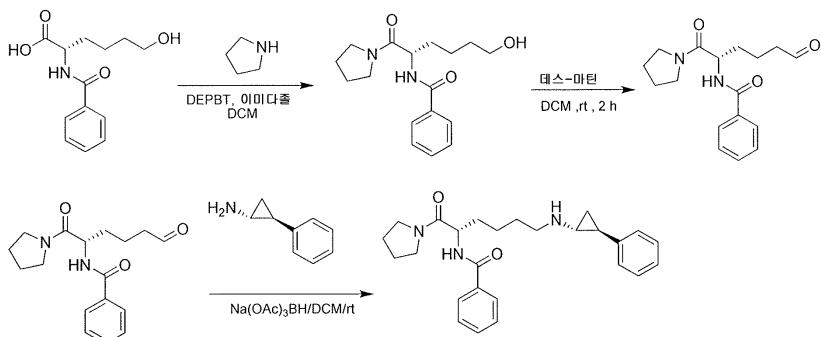
[0317]

실시예 1: N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(페롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드



[0318]

알킬-연결된 화합물에 관한 반응식



[0320]

(S)-2-벤즈아미도-6-히드록시헥산산을 (S)-2-아미노-6-히드록시헥산산으로부터 제조했다. 테트라하이드로푸란 중 이러한 재료 (1 g, 3.98 mmol, 1.00 당량)를 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT) (2.4 g, 8.03 mmol, 2.00 당량) 및 이미다졸 (542 mg, 7.97 mmol, 2.00 당량)과 반응시켰다. 이에 뒤이어 30 min 내에 0°C에서 테트라하이드로푸란 중 페롤리딘 (283 mg, 3.98 mmol, 1.00 당량)의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 16 h 동안 실온에서 교반했다. 용액을 KH_2PO_4 (aq.)로 희석시켰다.

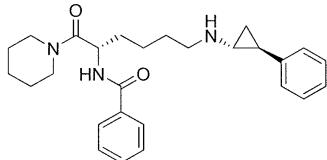
수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 제조용 HPLC에 의해 정제하고 MeCN과 0.5% NH_4HCO_3 로 용출했다. 이는 640 mg (53%)의 (S)-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(페롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 얇은 황색 오일로서 산출했다. 디클로로메탄 (100 mL) 중 (S)-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(페롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드 (640 mg, 2.10 mmol, 1.00 당량)를 데스 마틴 페리오디난 (DMP) (893 mg, 2.11 mmol, 1.00 당량)으로 산화시켰다. 결과적인 용액을 물/얼음 바쓰에서 0°C에서 30 min 동안 교반하고, 그 후 Na_2SO_3 (aq.) 및 $NaHCO_3$ (aq.)로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 실리카 젤에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (10:1)로 용출했다. 이는 150 mg (24%)의 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(페롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. (S)-N-(1,6-디옥소-1-(페롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드 (150 mg, 0.50 mmol, 1.00 당량)를 디클로로메탄 (25 mL)에 용해시켰다. (1R,2S)-2-페닐시클로프로판아민 (66 mg, 0.50 mmol, 1.00 당량)을 첨가했다. 5 분 교반 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (252 mg, 1.19 mmol, 2.40 당량)를 첨가했다. 결과적인 용액을 30 min 동안 0°C에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 결과적인 용액을 sat. $NaHCO_3$ 로 희석시켰다. 그 후 그것을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 층을 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 제조용 HPLC (CAN/ H_2O 와 0.5% NH_4HCO_3)에 의해

정제했다.

이는 29 mg (14%) 의

N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 무색 오일로서 산출했다. ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7.85(d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.60-7.00(m, 8H), 4.85-4.75(m, 1H), 3.92-3.80(m, 1H), 3.70-3.30(m, 4H), 2.74(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.36-2.28(m, 1H), 2.07-1.75(m, 7H), 1.74-1.37(m, 4H), 1.10-0.95(m, 2H); MS (ES, *m/z*): 420 (M + H).

[0322] 실시예 2: N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드

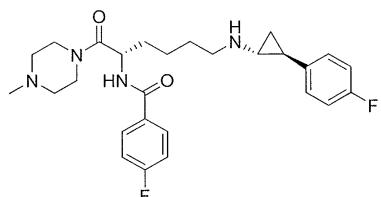


[0323]

N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 합성에 대해 기재된 바와 동일한 방식으로 제조했다. 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3*H*)-온 및 이미다졸을 사용하여 (S)-2-벤즈아미도-6-히드록시헥산산을 파페리딘과 커플링시켰다. 결과적인 알코올 (S)-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 알테하이드 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 산출했다. 이것을 환원성 아민화 조건 (Na(OAc)₃BH) 하에 (1R,2S)-2-페닐시클로프로판아민과 커플링시켜 요망되는 산물 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 무색 오일로서 산출했다. ES, *m/z* = 434 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm: 7.86(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.70-7.40(m, 3H), 7.30-7.15(m, 2H), 7.15-7.08(m, 1H), 7.06(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.15-5.00(m, 1H), 3.80-3.60(m, 2H), 3.60-3.40(m, 2H), 2.34(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.10-1.40(m, 4H), 1.15-1.00(m, 2H).

[0325]

실시예 3: 4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸파페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드



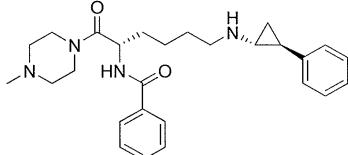
[0326]

4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸파페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 이전 실시예와 유사한 방식으로 제조했다. (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)헥산이산을 Me₂S-BH₃로 환원시켜 알코올 4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸파페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 제조했다. 이러한 유형의 환원을 사용하여 유사한 알코올 (예를 들어 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 합성을 위한 알코올 출발 재료 (S)-2-벤즈아미도-6-히드록시헥산산)을 제조했다. 질소의 불활성 분위기로 페징 및 유지되는 1000-mL 3-목 등근 바닥 플라스크 내로 테트라하이드로푸란 (300 mL) 중 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)헥산이산 (10 g, 35.30 mmol, 1.00 당량)의 용액을 배치했다. 그 후 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 Me₂S-BH₃ (11 mL, 3.00 당량)의 용액을 0°C에서 첨가했다. 결과적인 용액을 3 h 동안 0°C에서 열음/염 바쓰에서 교반했다. 반응을 그 후 20 mL의 메탄올의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 결과적인 용액을 300 mL의 sat.Na₂CO₃로 희석시켰다. 결과적인 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 수성 층을 조합했다. 염산 (2 mol/L)으로 용액의 pH 값을 2로 조정했다. 결과적인 용액을 3x200 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 1x500 mL의 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해냈다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이는 6 g (63%)의 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-6-히드록시헥산산을 무색 오일로서 산출했다. 이러한 재료를 N-메틸 파페라진과 반응시키고, 그에 뒤이어 N-((S)-1-

옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 합성에 관해 기재된 방식으로 데스 마틴 산화 및 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민에 의한 환원성 아민화를 통한 커플링을 실시하여 요망되는 산물 4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸 피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 무색 오일로서 산출했다. ES, m/z = 485 *M+H). ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.83 (dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=1.4\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.04 (m, 3H), 7.00-6.87 (m, 4H), 5.17-5.05 (m, 1H), 3.78-3.50 (m, 4H), 2.71 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.72-1.31 (m, 9H), 1.07-0.96 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 1H).

[0328]

실시예 4: N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드



[0329]

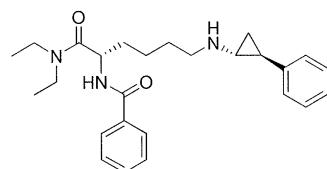
[0330]

N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 합성에 대해 기재된 바와 동일한 방식으로 제조했다. 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT) 및 이미다졸을 사용하여 (S)-2-벤즈아미도-6-히드록시헥산산을 N-메틸 피페리딘과 커플링시켰다. 결과적인 알코올 (S)-N-(6-히드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 알데히드 (S)-N-(1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 산출했다. 이것을 환원성 아민화 조건 (Na(OAc)₃BH) 하에 (1R,2S)-2-페닐시클로프로판아민과 커플링시켜 요망되는 N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드를 무색 오일로서 산출했다.

^1H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.91-7.80 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 3H), 5.03 (dd, $J = 8.1\text{ Hz}$, 6.0 Hz, 1H), 3.85-3.48 (m, 4H), 2.73(t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.60-2.35 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 4H), 1.95-1.72 (m, 3H), 1.70-1.38 (m, 4H), 1.10-0.95 (m, 2H); MS (ES, m/z): 449 (M + H).

[0331]

실시예 5: 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드



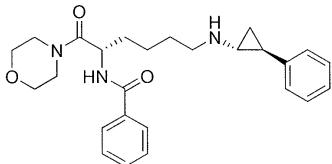
[0332]

[0333]

4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 방법에 의해 제조했다. (S)-2-벤즈아미도-6-히드록시헥산산을 디에틸 아민과 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT)/이미다졸과 반응시켜 (S)-N-(1-(디에틸아미노)-6-히드록시-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 45% 수율로 무색 오일로서 산출했다. 이것을 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 알데히드 (S)-N-(1-(디에틸아미노)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 45% 수율로 황색 오일로서 산출했다. 알데히드를 (1R,2S)-2-페닐시클로프로판아민과 환원성 아민화 조건 (Na(OAc)₃BH) 하에 반응시켜 N-((S)-1-(디에틸아미노)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드를 엷은 황색 오일로서 산출했다 (6% 수율). ES, m/z = 422 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.85 (dd, $J_1=5.25\text{ Hz}$, $J_2=1.65\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.40 (m, 3H), 7.22 (t, $J=7.35\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.00 (m, 3H), 4.94-5.05 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.73 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.67-1.39 (m, 4H), 1.31 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 1.10-0.95 (m, 2H)

[0334]

실시예 6: N-((S)-1-모르폴리노-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드



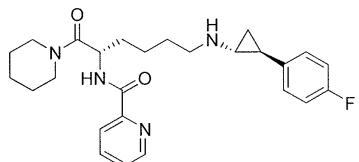
[0335]

[0336]

N-((S)-1-모르폴리노-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 이전에 기재된 방법에 의해 제조했다. (S)-2-벤즈아미도-6-히드록시헥산산을 모르폴린, 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT) 및 이미다졸과 반응시켜 (S)-N-(6-히드록시-1-모르폴리노-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 37% 수율로 무색 오일로서 산출했다. 이것을 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 (S)-N-(1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 45% 수율로 무색 오일로서 산출했다. 이러한 재료를 (1R,2S)-2-페닐시클로프로판아민과 환원성 아민화 조건 ($\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$) 하에 반응시켜, 제조용 HPLC 후에, 7% 수율로 N-((S)-1-모르폴리노-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)헥산-2-일)벤즈아미드를 엷은 황색 오일로서 산출했다. ES, $m/z = 436 (\text{M}+\text{H})$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7.85(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 7.60-7.50(m, 1H), 7.46(t, $J = 7.35\text{Hz}$, 2H), 7.22(t, $J = 7.35\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.08(m, 1H), 7.05(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 5.00(t, $J = 7.05\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.48(m, 8H), 2.32(t, $J = 3.0\text{Hz}$, 2H), 2.36-2.08(m, 1H), 1.95-1.86(m, 1H), 1.86-1.72(m, 2H), 1.70-1.54(m, 2H), 1.54-1.40(m, 2H), 0.97-1.12(m, 2H).

[0337]

실시예 7:
N-[(2S)-6-[((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노]-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일]파리딘-2-카르복스아미드



[0338]

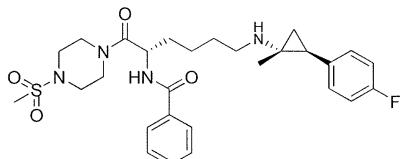
[0339]

N-[(2S)-6-[((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노]-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일]파리딘-2-카르복스아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 제조에 관해 기재된 방법에 의해 제조했다. (S)-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)파콜린아미드의 240 mg 샘플을 데스 마틴 조건 하에 전환시켜 알데히드 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)파콜린아미드를 황색 오일로서 산출했다. 알데히드를 환원성 아민화 조건 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 반응시켜 산물 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)파콜린아미드를 엷은 황색 오일로서 산출했다. ES, $m/z = 453 (\text{M}+1)$.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.65 (d, $J = 3.3\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.65-7.42 (m, 1H), 7.15-6.89 (m, 4H), 5.05-5.18 (m, 1H), 3.74-3.43 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.32-2.17 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.80-1.38 (m, 11H), 1.07-0.89 (m, 2H).

[0340]

실시예 8: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)-1-(4-(메틸су포닐)파페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드



[0341]

[0342]

N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 제조에 사용된 방법을 변형하여 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)-1-(4-(메틸су포닐)파페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 엷은 황색 오일로서 산출했다.

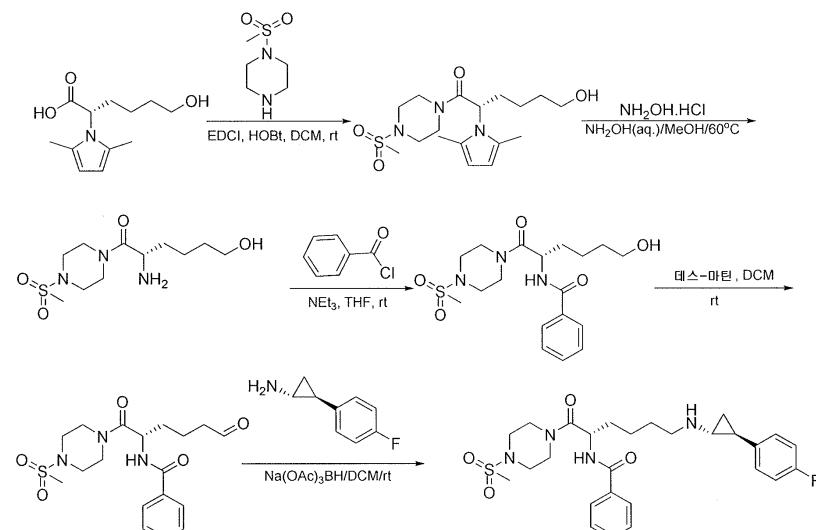
페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 제조했다. 이전에 기재된 바와 약간 상이한 방식으로 핵심 알코올 중간체 (*S*)-N-(6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 제조했다. (*S*)-2-아미노-6-메톡시-6-옥소헥산산을 먼저 벤조일 클로라이드와 반응시켜 (*S*)-2-벤즈아미도-6-메톡시-6-옥소헥산산을 산출했다. 이것을 1-메탄 술포닐피페라진/HATU 및 DIEA에 의해 아미드 (*S*)-메틸 5-벤즈아미도-6-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥사노에이트로 전환시켰다. 에스테르를 메탄올/물 중 LiOH로 가수분해하여 산 (*S*)-5-벤즈아미도-6-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥산산을 72% 수율로 황색 고체로서 산출했다. 이것을 BH₃/THF로 환원시켜 알코올 (*S*)-N-(6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 59% 수율로 황색 오일로서 산출했다. 이것을 메탄 술포닐 클로라이드 및 트리에틸아민을 사용하여 메실레이트 (*S*)-N-(1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드로 전환시켰다. 메실레이트는 백색 고체였다. 수율은 40% 였다. 메실레이트를 아세토니트릴 중 DIEA/KI의 존재 하에 (*S*)-5-벤즈아미도-6-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥산산과 sn2 방식으로 반응시켜 N-((*S*)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 18% 수율로 산출했다. ES, m/z = 545 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.80-7.83(m, 2H), 7.51-7.53(m, 3H), 7.07-7.12(m, 2H), 6.92-7.01(m, 1H), 5.13-5.18(m, 1H), 3.88-4.05(m, 2H), 3.43-3.92(m, 4H), 3.09-3.21(m, 2H), 2.72-2.80(m, 5H), 2.12-2.17(m, 1H), 1.50-1.89(m, 6H), 0.81-1.11(m, 4H).

[0343]

N-((*S*)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(피롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드: 이 제조는 데스 마틴 산화 및 환원성 아민화를 통해 산물을 형성하는 N-((*S*)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아+9미노)-1-(피롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 제조와 유사하다. 그러나, 이 방법에서 상이한 중간체 (*S*)-N-(6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드의 합성은 우수한 광학적 순도를 제공했다.

[0344]

실시예 9: N-((*S*)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드



[0345]

N-((*S*)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드. 디클로로메탄 중 (*S*)-2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-6-히드록시헥산산 (820 mg, 3.64 mmol, 1.00 당량)의 용액, 1-메탄술포닐피페라진 (2.18 g, 13.27 mmol, 3.00 당량), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보비도이미드 "EDCI" (1.7 g, 2.00 당량) 및 히드록시벤즈아트리아졸, "HOBT" (1.2 g, 2.00 당량)을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 반응을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출했다.

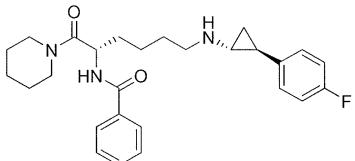
유기 층을 브린으로 세정하고, 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 젤에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:3)로 용출했다. 이는 340 mg (25%)의 (*S*)-2-(2,5-디메틸-1H-피롤-1-일)-6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)헥산-1-온을 황색 고체로서 산출했다. 에탄올 중 이러한 재료 (440 mg, 1.18 mmol, 1.00 당량)의 용액을 물 중 NH₂OH.HCl (430 mg, 5.20 당량)의 용액 및 NH₂OH (1.97 g, 28.70 당량)로 처리했다. 결과적인 용액을 80°C에서 6 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 얼음 물로 켄칭했다.

에틸 아세테이트로 추출했다. 유기물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용출했다. 이는 210 mg (60%) 의 (S)-2-아미노-6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)페페라진-1-일)헥산-1-온을 고체로서 산출했다. 테트라하이드로푸란 중 이러한 재료 (1.1 mmol, 1.0 당량) 의 322 mg 샘플 및 NET₃ (133 mg, 1.32 mmol, 1.20 당량) 을 0°C에서 테트라하이드로푸란 중 벤조일 클로라이드 (185 mg, 1.32 mmol, 1.20 당량) 의 용액과 반응시켰다. 부가 동안 실온에서 1h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 브린으로 세정하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트로륨 에테르 (1:5)로 용출했다. 이는 304 mg (70%) 의 (S)-2-아미노-6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)페페라진-1-일)헥산-1-온을 무색 오일로서 산출했다. 이러한 (S)-2-아미노-6-히드록시-1-(4-(메틸술포닐)페페라진-1-일)헥산-1-온을 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 방식으로 산화시켜 상응하는 알데히드를 산출했다. 수율 66%. 결과적인 (S)-N-(1-(4-(메틸술포닐)페페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 이전에 기재된 환원성 아민화 조건 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-(메틸술포닐)페페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 무색 오일로서 산출했다, 수율 14%. ES, m/z = 457 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.86 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.43-7.60 (m, 3H), 6.90-7.12 (m, 4H), 5.03 (t, J=7.05Hz, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.20-3.330 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.78-1.95 (m, 3H), 1.40-1.68 (m, 4H), 0.92-1.08 (m, 2H).

[0347] 실시예

10:

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드



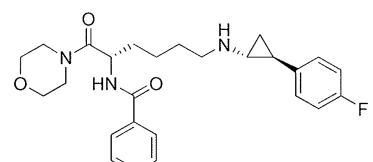
[0348]

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 바와 동일한 방법에 의해 제조했다. (S)-2-(2,5-디메틸-1H-페롤-1-일)-6-히드록시헥산산을 페페리딘/EDC1/HOBt 와 반응시켜 (S)-2-(2,5-디메틸-1H-페롤-1-일)-6-히드록시-1-(페페리딘-1-일)헥산-1-온을 산출했다. 이것을 메탄올 중 히드록실 아민으로 탈보호하여 (S)-2-아미노-6-히드록시-1-(페페리딘-1-일)헥산-1-온을 산출했으며, 이것을 벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민과 반응시켜 (S)-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 산출할 수 있었다. 이러한 알코올을 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 알데히드 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 산출했다. 알데히드를 다시 환원성 아민화 조건 (Na(OAc)₃BH) 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 커플링시켜 산물 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 얇은 황색 오일로서 산출했다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.92-7.83(m, 2H), 7.60-7.45(m, 3H), 7.12-7.00(m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.07(dd, J = 8.1 Hz, 5.7 Hz, 1H), 3.75-3.42 (m, 4H), 2.72(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31-2.25(m, 1H), 1.95-1.40(m, 13H), 1.10-0.90(m, 2H); MS (ES, m/z): 452 (M + H).

[0350]

실시예 11: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-모르폴리노-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드



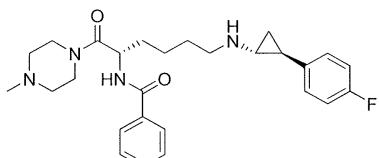
[0351]

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-모르폴리노-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 N-

((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 바와 동일한 방법에 의해 제조했다. (S)-2-(2,5-디메틸-1H-파롤-1-일)-6-히드록시헥산산을 모르풀린 /EDC1/HOBt 와 반응시켜 (S)-2-(2,5-디메틸-1H-파롤-1-일)-6-히드록시-1-모르폴리노헥산-1-온을 69% 수율로 산출했다. 이것을 메탄올 중 히드록실 아민으로 탈보호하여 (S)-2-아미노-6-히드록시-1-모르폴리노헥산-1-온을 산출했으며, 이것을 벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민과 반응시켜 (S)-N-(6-히드록시-1-모르폴리노-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 산출할 수 있었다, 수율: 탈보호에서 63% 및 아미드 형성에서 69%. 이러한 알코올을 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 알데히드 (S)-N-(1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 70% 수율로 산출했다. 알데히드를 다시 환원성 아민화 조건 ($\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$) 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 커플링시켜 산물 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-모르폴리노-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 제조용 HPLC 에 의한 정제 후에 21% 수율로 산출했다. ES, $m/z=454$ ($M+H$). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7.85 (dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$ 2H), 7.83-7.45 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.03 (d, $J=4.05\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.67 (m, 8H), 2.72 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H), 0.95-1.90 (m, 10H)

[0353]

실시예 12: N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드

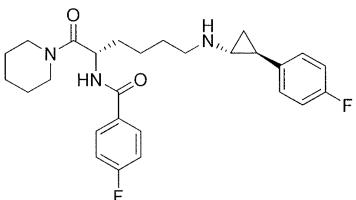


[0354]

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 바와 동일한 방법에 의해 제조했다. (S)-N-(6-히드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 통상적 방식으로 제조했다. 이러한 알코올을 데스 마틴 조건 하에 산화시켜 알데히드 (S)-N-(1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 황색 고체로서 75% 수율로 산출했다. 알데히드를 다시 환원성 아민화 조건 ($\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$) 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 커플링시켜 산물 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 키랄 칼럼에서 제조용 HPLC 에 의한 정제 후에 수율 3%로 산출했다. ES, $m/z=467$ ($M+1$). ^1H -NMR: (CD_3OD , ppm): 7.86-7.85 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.98-6.88 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.01-5.12 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.67-3.43 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.56-2.39 (m, 4H), 2.34-2.21 (m, 4H), 1.98-1.73 (m, 3H), 1.64-1.38 (m, 4H), 0.91-1.11 (m, 2H)

[0356]

실시예 13: 4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)



[0357]

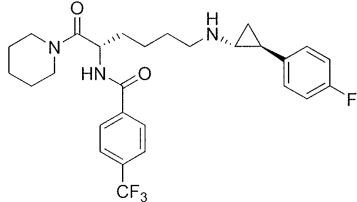
4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)을 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 합성에서 예시된 것과 유사한 방식으로 제조했다. 알코올 전구체 (S)-4-플루오로-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드를 데스 마틴 조건 하에 산화시키고, 결과적인 알데히드를 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 통상적 환원성 아민화 조건 하에 커플링시켜 요망되는 산물 4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)을 무색 오일로서 산출했다. ES, $m/z = 470$ ($M+H$). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7.91-7.74 (m, 2H), 7.20 (m,

2H), 7.01-7.12 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 5.05 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.42-3.73 (m, 4H), 2.73 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.33 (m, 1H), 1.52-1.97 (m, 13H), 0.92-1.08 (m, 2H)

[0359] 실시예

14:

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드



[0360]

[0361]

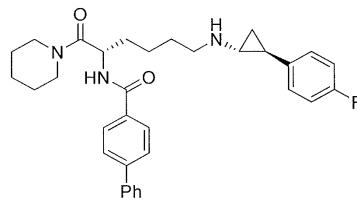
N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드의 합성에서 예시된 바와 유사한 방식으로 제조했다. 알코올 (S)-N-(6-히드록시-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 테스 마틴 조건 하에 산화시키고, 결과적인 알데히드 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 통상적 환원성 아민화 조건 하에 커플링시켜 요망되는 산물 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 오프 화이트 반고체로서 산출했다. ES, $m/z = 520$ ($M+1$). H-NMR (CD_3OD , ppm): 8.14-7.89 (m, 2H), 7.88-7.71 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.26-6.83 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 3.59-3.81 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 2H), 3.02-2.71 (b, 2H), 2.62-2.33 (b, 1H), 2.21-1.95 (b, 1H), 1.91-1.36 (m, 12H), 1.27-1.11 (m, 2H).

[0362]

실시예

15:

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복스아미드



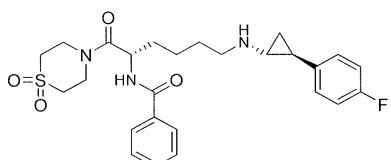
[0363]

[0364]

N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복스아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 바와 동일한 방법에 의해 제조했다. (S)-2-아미노-6-히드록시-1-(파페리딘-1-일)헥산-1-온을 4-페닐벤조일 클로라이드 및 트리에틸아민과 반응시켜 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복스아미드를 산출했다. 이러한 알코올을 테스 마틴 조건 하에 산화시켜 알데히드 (S)-N-(1,6-디옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복스아미드를 산출했다. 알데히드를 다시 환원성 아민화 조건 ($\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$) 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 커플링 시켜 산물 N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소-1-(파페리딘-1-일)헥산-2-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카르복스아미드를 무색 오일로서 산출했다. ES, $m/z = 528$ ($M+1$). H-NMR: (CD_3OD , ppm): 7.94 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.90-7.65 (m, 4H), 7.60-7.35 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.12 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 3.85-3.40 (m, 4H), 2.74 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.00-1.45 (m, 13H), 1.15-0.85 (m, 2H).

[0365]

실시예 16: N-((S)-1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드



[0366]

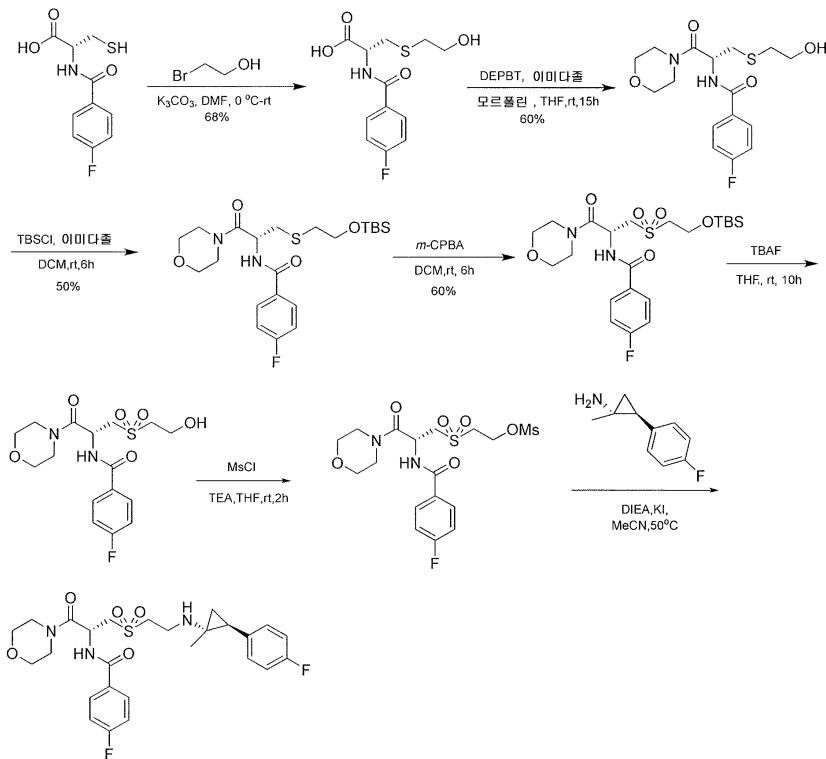
N-((S)-1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 N-((S)-1-옥소-6-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)-1-(파롤리딘-1-일)헥산-2-일)벤즈아미드에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 제했다. 데스 마틴 산화로 80 mg (80%) 의 N-[(2S)-1-(1,1-디옥소-1[6],4-티오모르폴린-4-일)-1,6-디옥소헥산-2-일]벤즈아미드를 황색 고체로서 산출했다. 환원성 아민화 조건 하에 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 커플링시켜 요망되는 산물을 24% 수율로 오프 화이트 고체로서 산출했다. ES, m/z = 502 (M+1). H-NMR-: (DMSO-d₆, ppm): 8.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.15-6.90 (m, 4H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.28-4.05 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 1H), 3.38-3.12 (m, 3H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55-1.30 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 2H).

[0368]

실시예 17: 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드

[0369]

SO₂-링커에 관한 반응식



[0370]

4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드.

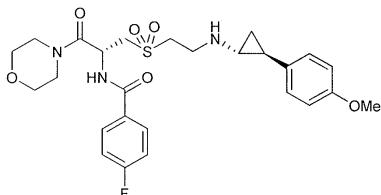
[0371]

N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 (R)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-3-메르캅토프로판산 (5 g, 20.55 mmol)의 용액을 포타슘 메탄퍼옥소에이트 (5.7 g, 40.94 mmol) 와 함께 교반했다. 이에 뒤이어 0°C에서 교반하면서 드롭방식으로 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 2-브로모에탄-1-올 (2.8 g, 22.41 mmol)의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 실온에서 5 h 동안 교반했다. 결과적인 용액을 200 mL의 H₂O로 회석시켰다.

염산 (2 mol/L)으로 용액의 pH 값을 3으로 조정했다. 결과적인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤에서 크로마토그래피하고, 디클로로메탄/메탄올 (20:1)로 용출했다. 이는 4 g (68%) 의 (R)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-3-((2-히드록시에틸)티오)프로판산을 황색 오일로서 산출했다. (R)-4-플루오로-N-(3-((2-히드록시

에틸)티오)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 황색 오일로서. 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 (R)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-3-((2-히드록시에틸)티오)프로판산 (4 g, 13.92 mmol, 1.00 당량)의 용액에 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (DEPBT) (6.25 g, 20.90 mmol, 1.50 당량) 및 이미다졸 (1.42 g, 20.88 mmol, 1.50 당량)을 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 0°C에서 교반했다. 그 후 모르폴린 (1.2 g, 13.77 mmol, 0.99 당량)을 첨가했다. 결과적인 용액을 12 h 동안 실온에서 교반했다. 결과적인 용액을 200 mL의 에틸 아세테이트로 회석시켰다. 결과적인 혼합물을 브린으로 세정했다. 유기 층을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:10)로 용출했다. 이는 3 g (60%)의 요망되는 산물을 산출했다. 디클로로메탄 (30 mL) 중 이러한 (R)-4-플루오로-N-(3-((2-히드록시에틸)티오)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드 (3 g, 8.42 mmol, 1.00 당량)의 용액 및 이미다졸 (1.14 g, 16.76 mmol, 1.99 당량)에 0°C에서 드롭방식으로 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 "TBSCl" (1.9 g, 12.58 mmol, 1.49 당량)를 첨가했다. 결과적인 용액을 실온에서 6 h 동안 교반했다. 반응을 그 후 물의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 용액을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:30)로 용출했다. 이는 2 g (50%)의 (R)-N-(3-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)-4-플루오로벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. (R)-N-(3-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)티오)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)-4-플루오로벤즈아미드 (2 g, 4.25 mmol, 1.00 당량) 및 메타클로로페벤조산, "m-CPBA" (1.84 g, 10.66 mmol, 2.51 당량)의 용액을 6 h 동안 실온에서 교반했다. 이것을 DCM으로 회석시켰다. 결과적인 혼합물을 포화 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세정했다. 이것을 브린으로 세정했다. 유기 층을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼에서 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:30)로 크로마토그래피했다. 이는 1.3 g (61%)의 (R)-N-(3-((2-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)-4-플루오로벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. 이를 THF에 용해시키고, 10h 동안 교반하면서 테트라부틸암모늄 플루오라이드, "TBAF"로 처리했다. 반응을 에틸 아세테이트로 회석시키고, 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:20)로 용출했다. 이는 300 mg (78%)의 (R)-4-플루오로-N-(3-((2-히드록시에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 황색 오일로서 산출했다. 이러한 알코올을 메탄술포닐 클로라이드, "MsCl" 및 트리에틸 아민에 의해 메실레이트로 전환시키고, 메실레이트를 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판아민과 반응시켜 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 28% 수율로 백색 고체로서 산출했다. ES, m/z: [M+H]⁺ = 536; H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.87~7.82 (m, 2H), 7.17~7.07 (m, 4H), 6.99~6.95 (m, 2H), 5.70~5.65 (m, 1H), 3.81~3.64 (m, 10H), 3.42~3.50 (m, 1H), 3.39~3.33 (m, 3H), 2.22~2.30 (m, 1H), 1.10~1.20 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.90~0.87 (m, 1H).

[0373] 실시예 18: 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드



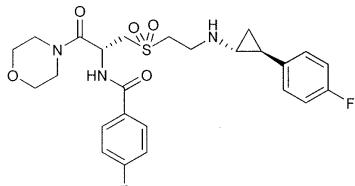
[0374]

[0375] 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드의 합성에 관해 기재된 방법을 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드의 제조에 사용했다. 메실레이트, 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 이전에 기재된 방법에 의해 제조했다. 메실레이트를 50 도에서 아세토니트릴 중 DIEA/KI의 존재 하에 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판아민과 반응시켜 요망되는 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. ES, m/z=534 (M+H)⁺. H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.86~7.81

(m, 2H), 7.12~7.07 (m, 2H), 6.97~6.94(m, 2H), 6.81~6.78 (m, 2H), 5.67~5.64 (m, 1H), 3.80~3.77 (m, 4H), 3.71~3.58 (m, 11H), 3.42~3.38(m, 2H), 2.48~2.42 (m, 1H), 2.20~2.10 (m, 1H), 2.28~1.23 (m, 1H), 1.03~1.00 (m, 1H).

[0376]

실시예 19: 4-풀루오로-N-(R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-풀루오로페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르
풀리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드



[0377]

[0378]

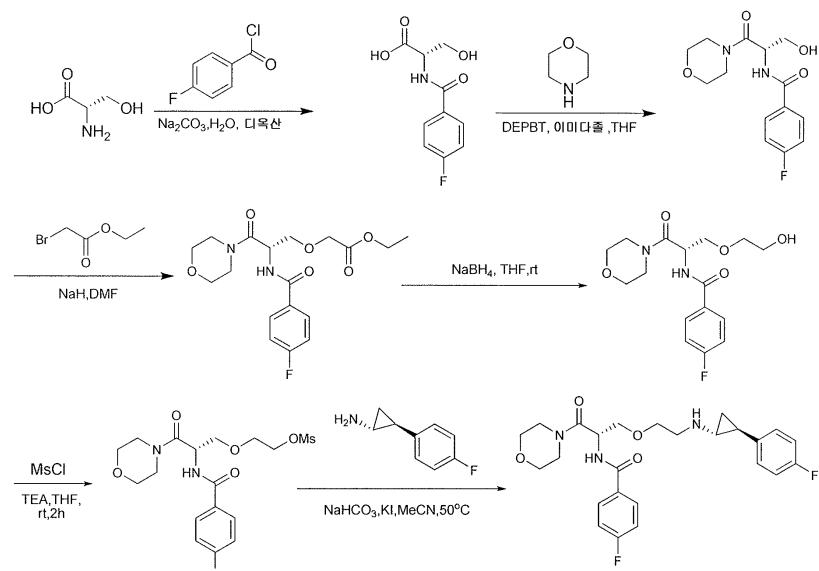
4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드의 제조에 사용된 방법에 의해 제조했다. 메실레이트 (R)-2-((2-(4-플루오로벤즈아미도)-3-모르폴리노-3-옥소프로필)술포닐)에틸 메탄술포네이트를 이전에 기재된 바와 같이 제조했다. 이것을 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민 및 50 도에서 아세토니트릴 중 DIEA/KI 와 반응시켜 4-플루오로-N-((R)-3-((2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)에틸)술포닐)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. ES, m/z:=522 (M+H). H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.85~7.81 (m, 2H), 7.14~7.08 (m, 2H), 7.00~6.90 (m, 4H), 5.69~5.62 (m, 1H), 3.79~3.54 (m, 12H), 3.40~3.35 (m, 2H), 2.44~2.42 (m, 1H), 2.18~2.14 (m, 1H), 1.28~1.23 (m, 1H), 1.09~1.03 (m, 1H).

[0379]

실시예 20: 4-플루오로-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)에톡시)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드

[0380]

산소-연결된 화합물에 관한 반응식:



[0381]

[0382]

$\text{H}_2\text{O}/\text{디옥산}$ (450/210 mL) 중 (2S)-2-아미노-3-히드록시프로판산 (21 g, 199.82 mmol, 1.00 당량)의 용액을 물 중 소듐 카르보네이트로 처리했다. 여기에 0°C에서 디옥산 중 4-플루오로벤조일 클로라이드의 용액을 첨가했다. 용액을 0°C에서 1 h 동안 교반했다. 반응을 에틸 아세테이트로 추출했다. 물 충을 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 충을 브린으로 세정하고, 무수 소듐 살레이트 위에서 건조시키고, 농축시켜 45 g (99%)의 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-3-히드록시프로판산을 백색 고체로서 산출했다. 재료 (4 g)를 테트라히드로푸란에 용해시키고, 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온, (DEPBT) (10.54 g, 2.00 당량) 및 이미다졸 (2.4 g, 2.00 당량), 및, 30 min 교반 후에, 0°C에서 및 그 후 RT에서 16 동안 테트라히드로푸란 중 모르풀린 (1.53 g, 17.56 mmol, 1.00 당량)으로 처리했다. 반응을 150 mL의

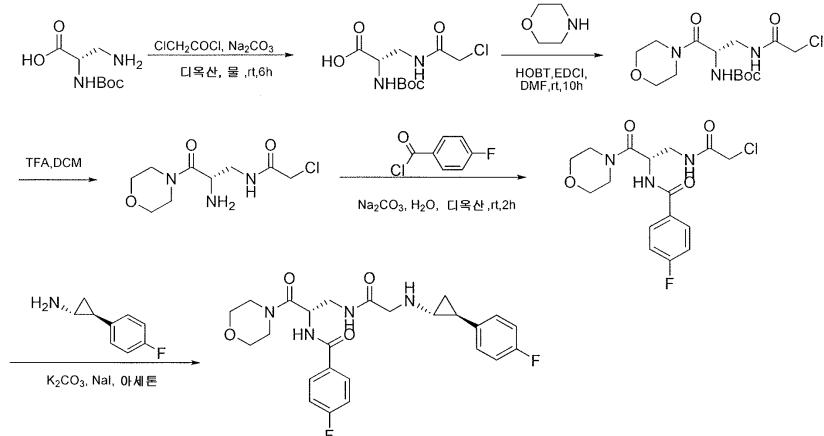
KH_2PO_4 (aq.)로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기물을 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 농축 후에, 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 10/1 디클로로메탄/메탄을 (10:1)로 용출했다. 이는 800 mg (15%)의 (S)-4-플루오로-N-(3-히드록시-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 황색 오일로서 산출했다. 이를 DMF에 용해시키고, 0°C에서 소듐 하이드라이드 (130 mg, 5.42 mmol, 2.00 당량)로 처리했다. 혼합물을 30 min 동안 25°C에서 교반했다. 이에 뒤이어 0°C에서 N,N-디메틸포름아미드 중 에틸 2-브로모아세테이트 (903 mg, 5.41 mmol, 2.00 당량)의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 16 h 동안 25°C에서 교반했다. 반응을 그 후 10 mL의 물/얼음의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 용액을 H_2O 로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 브린 세정 후에, 유기물을 건조시키고, 농축시키고, 그 후 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:1)로 용출했다. 이는 500 mg (48%)의 (S)-에틸 2-(2-(4-플루오로벤즈아미도)-3-모르폴리노-3-옥소프로판-2-일)아세테이트를 엷은 황색 오일로서 산출했다. 이를 THF에 용해시키고, 0°C에서 NaBH_4 (100 mg, 2.64 mmol, 2.00 당량)로 처리했다. 결과적인 용액을 16 h 동안 25°C에서 교반했다. 반응을 물/얼음으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기물을 브린으로 세정하고, 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:0)로 용출했다. 이는 350 mg (79%)의 (S)-4-플루오로-N-(3-(2-히드록시에톡시)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 무색 오일로서 산출했다. 이것을 $\text{MsCl}/\text{TEA}/\text{THF}$ 를 사용하여 통상적 방식으로 메실레이트로 전환시키고 (81% 오프 화이트 고체로서), 메실레이트를 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민과 반응시켜 요망되는 4-플루오로-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)에톡시)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드를 엷은 황색 오일로서 (12%) 산출했다. ES, m/z = 474 ($\text{M}+\text{H}$). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm: 7.76 (dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.4-6.85 (m, 4H), 5.22 (dd, $J_1=7.2\text{Hz}$, $J_2=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.48 (m, 12H), 2.84 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 1H)

[0383]

실시예 21: 4-플루오로-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)아세트아미도)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드

[0384]

아민-연결된 화합물에 관한 반응식



[0385]

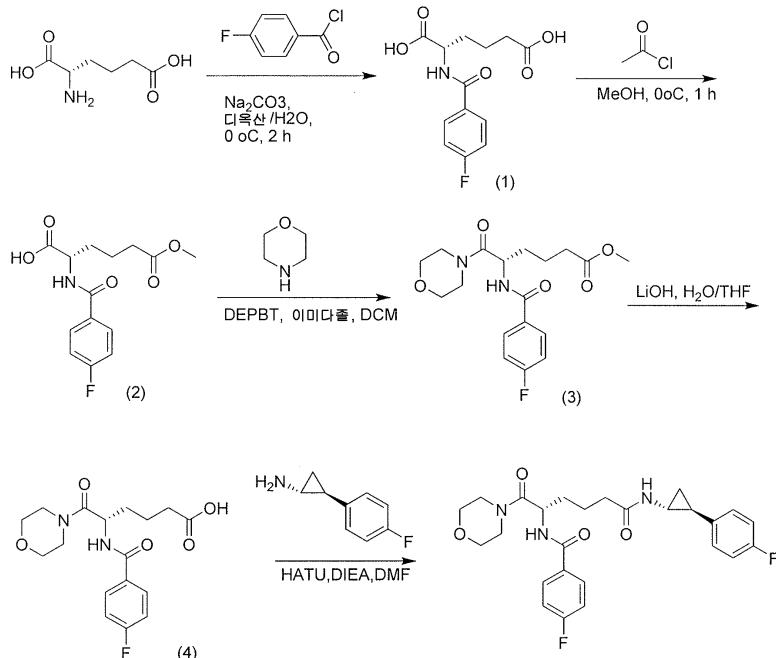
[0386]

4-플루오로-N-((S)-3-(2-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)아세트아미도)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드: (2S)-3-아미노-2-[(tert-부톡시)카르보닐]아미노]프로판산을 6h 동안 소듐 카르보네이트/디옥산/물 중 클로로아세틸 클로라이드와 반응시켜 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(2-클로로아세트아미도)프로판산을 44% 수율로 백색 고체로서 산출했다. 산을 모르폴린과 통상적 방식으로 DMF 중 HOBT, EDCI 와 반응시켜 49% 수율로 (S)-tert-부틸(3-(2-클로로아세트아미도)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트를 백색 고체로서 산출했다. 아민을 메틸렌 클로라이드 중 TFA로 탈보호하여 (S)-N-(2-아미노-3-모르폴리노-3-옥소프로필)-2-클로로아세트아미드를 25% 수율로 백색 고체로서 산출했다. 이것을 p-플루오로벤조일 클로라이드를 사용하여 (S)-N-(3-(2-클로로아세트아미도)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)-4-플루오로벤즈아미드로 전환시킬 수 있었다. 실리카 겔 크로마토그래피하고 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)로 용출한 후에 수율은 25% 였다. 클로로케

톤을 아세톤 중 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민, K_2CO_3 , NaI 와 반응시켜 요망되는 4-플루오로-N-((S)-3-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)아세트아미도)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드 (32% 수율) 를 백색 고체로서 산출했다. ES, m/z = 487 (M+H). 1H NMR (400 MHz, CD_3Cl , ppm): 7.49–7.87(m, 4 H), 7.01–7.26(m, 2 H), 6.89–6.99 (m, 4 H), 5.18–5.22 (m, 1 H), 3.94–3.80 (m, 12 H), 2.46–2.49 (m, 1 H), 2.02–2.06(m, 1 H), 0.93–1.16 (m, 2 H)

[0387]

실시예 22: 4-플루오로-N-((S)-6-(((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필)아미노)-1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드



[0388]

단계 1. (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)헥산이산 (1)

[0389]

1000-mL 둥근 바닥 플라스크 내에, 수소 클로라이드 (0.5 mol/L) (250 mL) 중 (2S)-2-아미노헥산이산 (10 g, 62.05 mmol, 1.00 당량) 의 용액을 배치했다. 그 후 디옥산 (80 mL) 을 첨가했다. 이에 뒤이어 물 (60 mL) 중 소듐 카르보네이트 (23.1 g, 3.50 당량) 의 용액의 부가를 실시하고, 동시에 0°C 에서 교반하면서 디옥산 (20 mL) 중 4-플루오로벤조일 클로라이드 (11.8 g, 74.42 mmol, 1.20 당량) 의 용액을 드롭방식으로 첨가했다. 결과적인 용액을 물/얼음 바쓰에서 0°C 에서 1 h 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 결과적인 용액을 2x400 mL 의 에틸 아세테이트로 추출했다. 그 후 수소 클로라이드 (1 mol/L) 로 수성 층의 pH 값을 2로 조정했다. 수성 층을 3x400 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x1000 mL 의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 1x100 mL 의 DCM 로 세정했다. 이는 11 g (63%) 의 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)헥산이산을 백색 고체로서 산출했다.

[0390]

단계 2. (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-6-메톡시-6-옥소헥산산 (2)

[0391]

1000-mL 둥근 바닥 플라스크 내로, 메탄올 (360 mL) 중 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)헥산이산 (10 g, 35.30 mmol, 1.00 당량) 의 용액을 배치했다. 이에 뒤이어 30 min 내에 0°C 에서 교반하면서 드롭방식으로 아세틸 클로라이드 (3.3 g, 42.04 mmol, 1.20 당량) 의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 0°C 에서 60 min 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, Na_2CO_3 (aq.) 를 반응에 첨가했다. 결과적인 용액을 3x300 mL 의 에틸 아세테이트로 추출했다. 그 후 수소 클로라이드 (1 mol/L) 로 수성 층의 pH 값을 2로 조정했다. 수성 층을 3x400 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x1000 mL 의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 이는 6.4 g (61%) 의 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-6-메톡시-6-옥소헥산산을 무색 오일로서 산출했다.

[0392]

단계 3. (S)-메틸 5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥사노에이트 (3)

[0394] 250-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라히드로푸란 (90 mL) 중 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-6-메톡시-6-옥소헥산산 (3.5 g, 11.77 mmol, 1.00 당량) 의 용액, DEPBT (7 g, 23.41 mmol, 2.00 당량) 및 이미다졸 (1.6 g, 2.00 당량) 을 배치했다. 혼합물 용액을 30 min 동안 0°C 에서 교반했다. 여기에 30 min 내에 0°C 에서 교반하면서 드롭방식으로 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 모르폴린 (1 g, 11.48 mmol, 1.00 당량) 의 용액을 첨가했다. 결과적인 용액을 16 h 동안 실온에서 교반했다. 결과적인 용액을 150 mL 의 KH₂PO₄(aq.) 로 희석시켰다. 결과적인 용액을 3x150 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 1x300 mL 의 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:1) 과 함께 적용했다. 이는 1.7 g (39%) 의 (S)-메틸 5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥사노에이트를 황색 오일로서 산출했다.

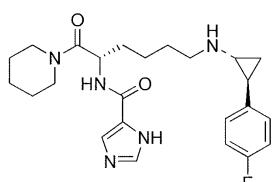
[0395] 단계 4. (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥산산 (4)

[0396] 100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라히드로푸란 (16 mL) 중 (S)-메틸 5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥사노에이트 (1.6 g, 4.37 mmol, 1.00 당량) 의 용액을 배치했다. 이에 뒤이어 5 min 내에 0°C 에서 교반하면서 드롭방식으로 물 (14.4 mL) 중 LiOH (112 mg, 4.68 mmol, 1.10 당량) 의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 25°C 에서 교반했다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 20 mL 의 물로 희석시켰다. 결과적인 용액을 2x20 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 수성 층을 조합했다. 수소 클로라이드 (1 mol/L) 로 용액의 pH 값을 2 로 조정했다. 결과적인 용액을 3x30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 1x40 mL 의 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 1.3 g (84%) 의 (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥산산을 얇은 황색 오일로서 산출했다.

[0397] 단계 5. 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드

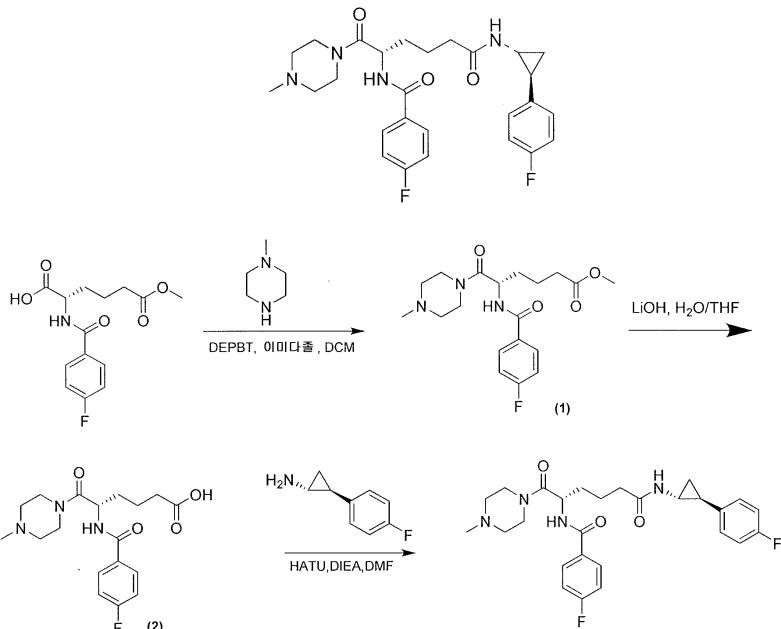
[0398] 100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥산산 (200 mg, 0.60 mmol, 1.00 당량) 의 용액, HATU (500 mg, 1.31 mmol, 2.00 당량), DIEA (170 mg, 1.32 mmol, 2.00 당량) 및 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민 (94.3 mg, 0.62 mmol, 1.10 당량) 을 배치했다. 결과적인 용액을 2 h 동안 25°C 에서 교반했다. 결과적인 용액을 100 mL 의 H₂O 로 희석시켰다. 결과적인 용액을 3x30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x100 mL 의 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해냈다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미가공 산물을 제조용 HPLC 에 의해 정제했다. 이는 196.1 mg (67%) 의 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.95 (dd, J₁=6.7Hz, J₂=3.15Hz, 2H), 7.23-7.25 (m, 4H), 6.99 (t, J=9.3Hz, 2H), 4.87-5.04 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 8H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.29-2.75 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.19-1.14 (m, 2H). LC/MS: (ES, m/z): 486 [M+H]⁺

[0399] 실시예 23: N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-옥소-1-(페페리딘-1-일)헥산-2-일)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



[0400]

[0401] 실시예 24: 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-메틸페페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드



[0402]

[0403] 단계 1. (S)-메틸 5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥사노에이트 (1)

[0404]

500-mL 3-목 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라하이드로푸란 (90 mL) 중 (S)-2-(4-플루오로벤즈아미도)-6-메톡시-6-옥소헥산산 (3.5 g, 11.77 mmol, 1.00 당량)의 용액, DEPBT (7 g, 23.41 mmol, 2.00 당량) 및 이미다졸 (1.6 g, 23.53 mmol, 2.00 당량)을 배치했다. 혼합물 용액을 30 min 동안 0°C에서 교반했다. 이에 뒤이어 40 min 내에 0°C에서 교반하면서 드롭방식으로 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 1-메틸피페라진 (1.2 g, 11.98 mmol, 1.00 당량)의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 16 h 동안 25°C에서 교반했다. 결과적인 용액을 150 mL의 KH₂PO₄ (aq.)로 희석시켰다. 결과적인 용액을 3x150 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 1x300 mL의 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 세레이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 놓축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:1)와 함께 적용했다. 이는 2.4 g (54%)의 (S)-메틸 5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥사노에이트를 엷은 황색 오일로서 산출했다.

[0405]

[0405] 단계 2. (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥산산 (2)

[0406]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라하이드로푸란 (17 mL) 중 (S)-메틸 5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥사노에이트 (1.75 g, 4.64 mmol, 1.00 당량)의 용액을 배치했다. 이에 뒤이어 0°C에서 교반하면서 드롭방식으로 H₂O (15 mL) 중 LiOH (118 mg, 4.93 mmol, 1.10 당량)의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반했다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 놓축시켰다. 이는 1.3 g (미가공) (77%)의 (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥산산을 황색 오일로서 산출했다.

[0407]

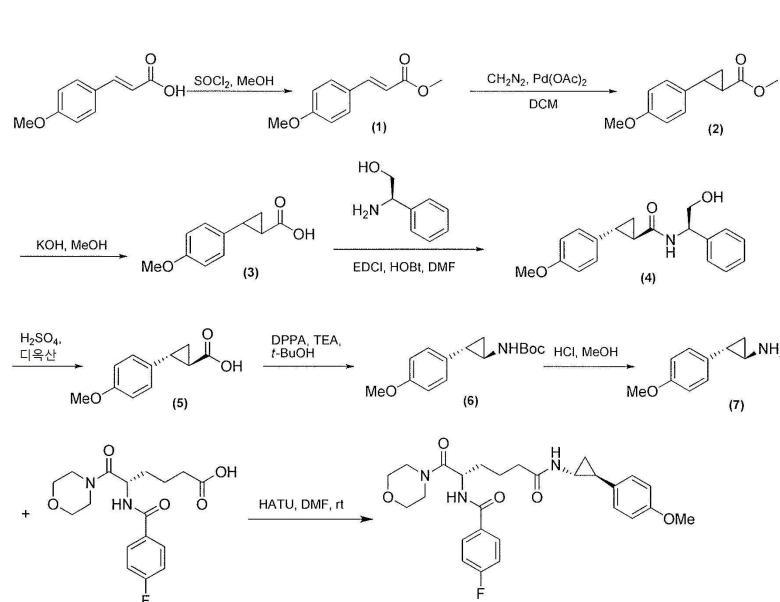
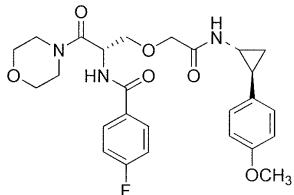
[0407] 단계 3. 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드

[0408]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥산산 (400 mg, 1.10 mmol, 1.00 당량)의 용액, HATU (832 mg, 2.19 mmol, 2.00 당량), DIEA (284 mg, 2.20 mmol, 2.00 당량) 및 (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민 (182 mg, 1.20 mmol, 1.10 당량)을 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반했다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 놓축시켰다. 미가공 산물을 제조용 HPLC에 의해 정제했다. 이는 63.1 mg (11%)의 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.95 (dd, J₁=6.7Hz, J₂=3.15Hz, 2H), 7.23-7.25 (m, 4H), 6.99 (t, J=9.3Hz, 2H), 4.87-5.04 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 8H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.29-2.75 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.19-1.14 (m, 2H). LC/MS: (ES, m/z):

486 [M+H]⁺

[0409] 실시예 25: 4-플루오로-N-((S)-3-(2-((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필아미노)-2-옥소에톡시)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)벤즈아미드



[0410] 단계 1. (E)-메틸 3-(4-메톡시페닐)아크릴레이트 (1)

[0413] 질소의 불활성 분위기로 펴징 및 유지되는 1000-mL 3-목 등근 바닥 플라스크 내에 메탄올 (300 mL) 중 (E)-3-(4-메톡시페닐)아크릴산 (40 g, 224.49 mmol, 1.00 당량)의 용액을 배치했다. 이에 뒤이어 2 hr 내에 0°C에서 교반하면서 드롭방식으로 티오닐 디클로라이드 (54 g, 453.90 mmol, 2.00 당량)의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 오일 바쓰에서 65°C에서 16 h 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 300 mL의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 그 후 1x400 mL의 sat. NaHCO_3 , 1x300 mL의 브린으로 세정했다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 이는 41 g (95%)의 (E)-메틸 3-(4-메톡시페닐)아크릴레이트를 오프 화이트 고체로서 산출했다.

[0414] 단계 2. 메틸 2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복실레이트 (2)

[0415] 질소의 불활성 분위기로 펴징 및 유지되는 3000-mL 3-목 등근 바닥 플라스크 내로, 디클로로메탄 (500 mL) 중 (E)-메틸 3-(4-메톡시페닐)아크릴레이트 (41 g, 213.31 mmol, 1.00 당량)의 용액, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (480 mg, 2.14 mmol, 0.01 당량)을 배치했다. 이에 뒤이어 -5°C에서 교반하면서 드롭방식으로 에테르 (1500 mL) 중 CH_2N_2 의 용액의 부가를 실시했다. 결과적인 용액을 0°C에서 4 h 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 반응을 4 mL의 AcOH의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 혼합물을 1x400 mL의 sat. Na_2CO_3 로 세정하고, 그 후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:3)와 함께 적용했다. 수집된 분획을 조합하고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 42 g (97%)의 메틸 2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복실레이트를 오프 화이트 고체로서 산출했다.

[0416] 단계 3. 2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복시산 (3)

[0417] 1000-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 메탄올 (250 mL) 중 메틸 2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복실레이트 (42 g, 203.65 mmol, 1.00 당량)의 용액을 배치하고, 그 후 메탄올 (200 mL) 중 포타슘 하이드록시드 ((57 g, 1.02 mol, 5.00 당량)의 용액을 첨가했다. 결과적인 용액을 실온에서 5 h 동안 교반했다. 반응이 완료

된 후에, 그것을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 1000 mL 의 H₂O 로 희석시켰다. 수소 클로라이드 (2 mol/L) 로 용액의 pH 값을 2 로 조정했다. 결과적인 용액을 3x1000 mL 의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 조합된 유기 층을 1x1500 mL 의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 이는 36 g (90%) 의 2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복시산을 오프 화이트 고체로서 산출했다.

[0418] 단계 4. (1R,2R)-N-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복스아미드 (4)

1000-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 중 2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복시산 (36 g, 187.29 mmol, 1.00 당량) 의 용액, HOBr (25 g, 185.02 mmol, 1.00 당량), EDCI (36 g, 187.79 mmol, 1.00 당량), (2R)-2-아미노-2-페닐에탄-1-올 (26 g, 189.53 mmol, 1.00 당량) 을 배치했다. 결과적인 용액을 2 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 교반하면서 300 mL 의 염음/물 내로 부었다. 여과에 의해 고체를 수집했다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (10:1-1:1) 와 함께 적용했다. 이는 10.0 g (17%) 의 (1R,2R)-N-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복스아미드를 백색 고체로서 산출했다.

[0420] 단계 5. (1R,2R)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복시산 (5)

250-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 1,4-디옥산 (70 mL) 중 (1R,2R)-N-((R)-2-히드록시-1-페닐에틸)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복스아미드 (10 g, 32.12 mmol, 1.00 당량) 의 용액 및 황산 (70 mL, 3 mol/L) 을 배치했다. 결과적인 용액을 오일 바쓰에서 16 h 동안 100°C 에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 그것을 실온으로 냉각시켰다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 300 mL 의 물로 희석시키고, 3x300 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 조합된 유기 층을 1x500 mL 의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 이는 4.8 g (78%) 의 (1R,2R)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복시산을 오프 화이트 고체로서 산출했다.

[0422] 단계 6. Tert-부틸 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필카르바메이트 (6)

250-mL 등근 바닥 플라스크 내로, tert-부탄올 (50 mL) 중 (1R,2R)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판카르복시산 (4.8 g, 24.97 mmol, 1.00 당량) 의 용액, DPPA (6.9 g, 25.07 mmol, 1.00 당량), TEA (2.5 g, 24.71 mmol, 1.00 당량) 을 배치했다. 결과적인 용액을 오일 바쓰에서 90°C 에서 5 h 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 그것을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:10) 와 함께 적용했다. 수집된 분획을 조합하고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 2.5 g (38%) 의 tert-부틸 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필카르바메이트를 얇은 황색 고체로서 산출했다.

[0424] 단계 7. (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판아민 (7)

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, HCl/MeOH (40 mL) 중 tert-부틸 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필카르바메이트 (2.5 g, 9.49 mmol, 1.00 당량) 의 용액을 배치했다. 결과적인 용액을 2 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 그것을 진공 하에 농축시켰다. 결과적인 용액을 50 mL 의 H₂O 로 희석시키고, 2x30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 수성 층을 조합했다. Sat.NaHCO₃ 을 이용하여 pH 를 9 로 조정했다. 결과적인 용액을 3x40 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 조합된 유기 층을 1x100 mL 의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 이는 1.4 g (90%) 의 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판아민을 얇은 황색 오일로서 산출했다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.00-6.90(m, 2H), 6.83-6.76(m, 2H), 3.77(s, 3H), 2.52-2.45(m, 1H), 1.85-1.78(m, 1H), 1.72(s, 2H), 1.02-0.86(m 2H).

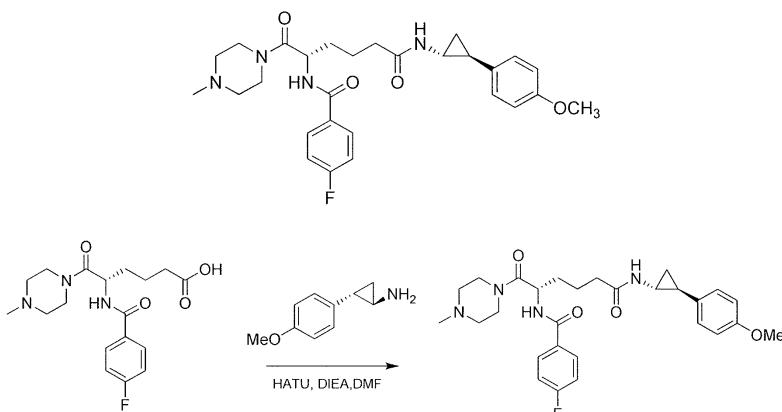
[0426] 단계 8. 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필아미노)-1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N, N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-모르폴리노-6-옥소헥산산 (200 mg, 0.57 mmol, 1.00 당량), HATU (500 mg, 1.31 mmol, 2.00 당량) 및 DIEA (170 mg, 1.32 mmol, 2.00 당량) 의 용액을 배치했다. 혼합물을 실온에서 5 min 동안 교반했다. 그 후 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판아민 (102 mg, 0.62 mmol, 1.10 당량) 을 첨가했다. 결과적인 용액을 실온에서 2 h 동안 계속 교반했다. 반응이 완료된 후에, 그것을 50 mL 의 H₂O 로 희석시켰다. 결과적인 용액

을 3x30 mL 의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x100 mL 의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 철페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 제조용 HPLC (ACN/ H₂O 와 0.5% NH₄HCO₃) 에 의해 정제했다. 이는 138.7 mg (49%) 의 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필아미노)-1-모르폴리노-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 8.00–7.90(m, 2H), 7.25–7.17(m, 2H), 7.15–7.05(m, 2H), 6.88–6.80 (m, 2H), 5.05–5.00(m, 1H), 3.87–3.55(m, 11H), 2.85–2.76(m, 1H), 2.35–2.20(m, 2H), 2.00–1.92(m, 1H), 1.90–1.64(m, 4H), 1.18–1.05(m, 2H); MS (ES, m/z): 498 (M + H).

[0428]

실시예 26: 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드



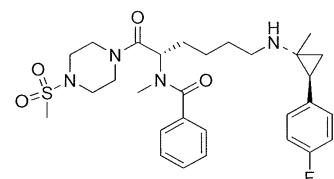
[0429]

[0430]

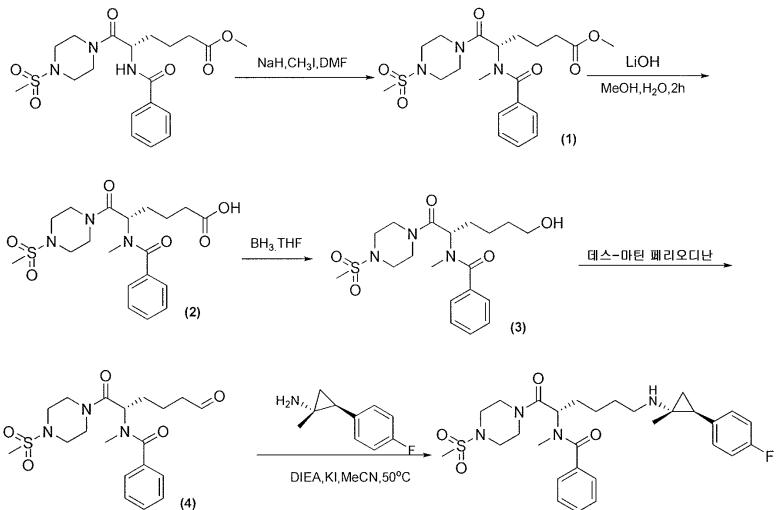
100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N,N-디메틸포름아미드 (30) 중 (S)-5-(4-플루오로벤즈아미도)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥산산 (300 mg, 0.83 mmol, 1.00 당량)의 용액, HATU (624 mg, 1.64 mmol, 2.00 당량), DIEA (213 mg, 1.65 mmol, 2.00 당량) 및 (1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로판아민 (실시예 25 단계 7) (147 mg, 0.90 mmol, 1.10 당량)을 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 25°C에서 교반했다. 결과적인 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미가공 산물을 제조용 HPLC에 의해 정제했다. 이는 78.3 mg (19%)의 4-플루오로-N-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-메톡시페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일)벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.90–8.00 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.85 (d, J=6.6Hz, 2H), 5.02–5.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53–3.75 (m, 3H), 2.77–2.86 (m, 1H), 2.42–2.56 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.23–2.30 (m, 2H), 1.95–2.05 (m, 1H), 1.66–1.87 (m, 4H), 1.07–1.19 (m, 2H). LC/MS (ES, m/z): 511 [M+H]⁺.

[0431]

실시예 27: N-[(2S)-6-[[[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드



[0432]



[0433]

[0434] 단계 1. 메틸 (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-(N-메틸-1-페닐포름아미도)-6-옥소헥사노에이트 (1)

[0435]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 메틸 (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-6-옥소-5-(페닐포름아미도)헥사노에이트 (100 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량)의 용액, 소듐 하이드라이드 (10 mg, 0.42 mmol, 1.77 당량), MeI (100 mg)를 배치했다. 결과적인 용액을 하룻밤새 25°C에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 반응을 물 (100 mL)의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (4 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 브린 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공 하에 놓축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)를 사용하여 정제했다. 이는 50 mg (48%)의 메틸 (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-(N-메틸-1-페닐포름아미도)-6-옥소헥사노에이트를 황색 고체로서 산출했다.

[0436]

[0436] 단계 2. (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-(N-메틸-1-페닐포름아미도)-6-옥소헥산산 (2)

[0437]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 메틸 (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-(N-메틸-1-페닐포름아미도)-6-옥소헥사노에이트 (100 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량)의 용액, 물 (20 mL) 중 LiOH (100 mg)의 용액을 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에 반응을 물 (100 mL)의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (4 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 브린 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공 하에 놓축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)를 사용하여 정제했다. 이는 50 mg (52%)의 (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-(N-메틸-1-페닐포름아미도)-6-옥소헥산산을 백색 고체로서 산출했다.

[0438]

[0438] 단계 3. N-[(2S)-6-히드록시-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드 (3)

[0439]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, (5S)-6-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-(N-메틸-1-페닐포름아미도)-6-옥소헥산산 (100 mg, 0.24 mmol, 1.00 당량), BH₃/DCM (10 mL)을 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에 반응을 물 (100 mL)의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (4 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 브린 (3 x 50 mL)으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공 하에 놓축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)를 사용하여 정제했다. 이는 50 mg (52%)의 N-[(2S)-6-히드록시-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드를 황색 오일로서 산출했다.

[0440]

[0440] 단계 4. N-[(2S)-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드 (4)

[0441]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, N-[(2S)-6-히드록시-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드 (200 mg, 0.49 mmol, 1.00 당량), 테스 마틴 (200 mg), 디클로로메탄 (30 mL)을 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에 반응을 물 (100 mL)의 부가에 의해 켄칭

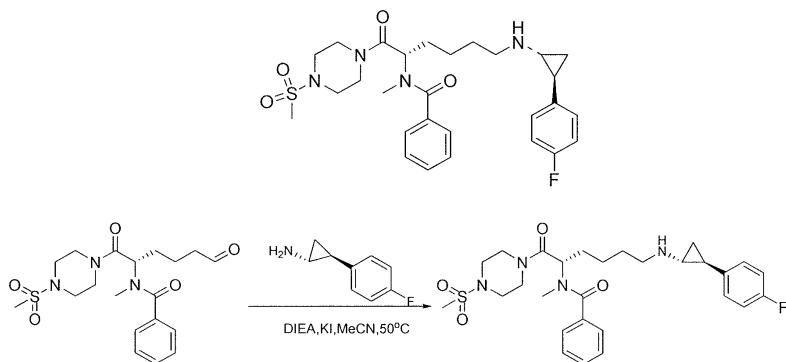
했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (4×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 브린 (3×50 mL)으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)를 사용하여 정제했다. 이는 150 mg (75%)의 N-[(2S)-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다.

[0442] 단계 5. N-[(2S)-6-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 디클로로메탄 (30 mL) 중 N-[(2S)-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드 (150 mg, 0.37 mmol, 1.00 당량)의 용액, Na(OAc)₃BH (200 mg), (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (150 mg, 0.74 mmol, 2.03 당량)를 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 반응을 물 (100 mL)의 부가에 의해 켄칭했다.

결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (4×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 브린 (3×50 mL)으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)를 사용하여 정제했다. 이는 22.7 mg (11%)의 N-[(2S)-6-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)-1-메틸시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드를 엷은 황색 고체로서 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD, ppm): 7.48-7.53(m, 5 H), 7.25-7.35(m, 2 H), 7.05-7.15(m, 2 H), 5.56-5.65(m, 1 H), 3.18-3.95(m, 9 H), 2.89-2.90(m, 6 H), 2.60-2.70(m, 1 H), 1.13-2.08(m, 12 H). LC/MS (ES, m/z): 559 [M+H]⁺.

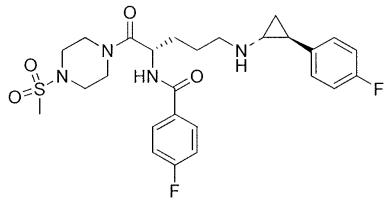
[0444] 실시예 28: N-[(2S)-6-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드



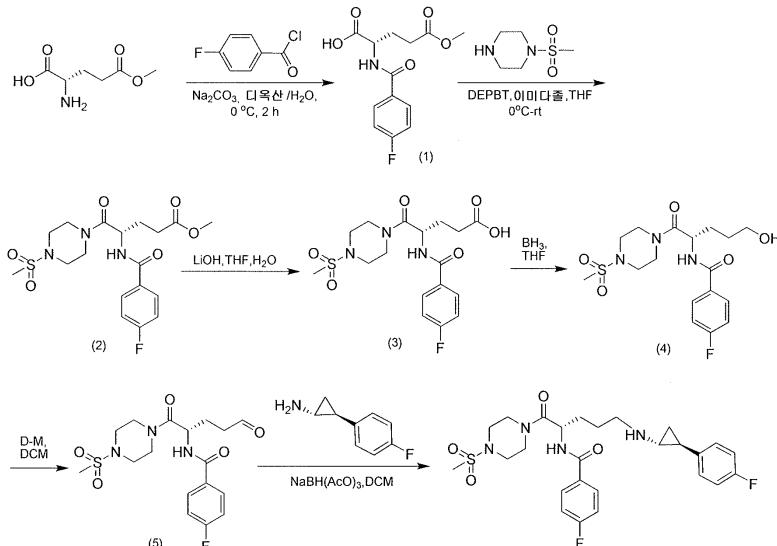
[0445]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 디클로로메탄 (60 mL) 중 N-[(2S)-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1,6-디옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드 (150 mg, 0.37 mmol, 1.00 당량)의 용액, (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (100 mg, 0.53 mmol, 1.45 당량), Na(OAc)₃BH (100 mg)를 배치했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 반응을 물 (100 mL)의 부가에 의해 켄칭했다. 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트 (4×50 mL)로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 결과적인 혼합물을 브린 (3×50 mL)으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)를 사용하여 정제했다. 이는 67 mg (34%)의 N-[(2S)-6-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1-옥소헥산-2-일]-N-메틸벤즈아미드를 오프 화이트 고체로서 산출했다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.30-7.45(m, 5H), 6.90-7.10(m, 4H), 5.55-5.59(m, 1H), 3.75-3.85(m, 4H), 3.25-3.35(m, 4H), 2.83-2.94(m, 8H), 2.40-2.48(m, 1H), 1.71-2.25(m, 5H), 1.25-1.51(m, 3H), 1.02-1.14(m, 1H). LC/MS (ES, m/z): 545 [M+H]⁺.

[0447] 실시예 29: 4-플루오로-N-[(2S)-5-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄솔포닐피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일]벤즈아미드



[0448]



[0449]

단계 1. (2S)-2-[*(4*-플루오로페닐)포름아미도]-5-메톡시-5-옥소펜탄산 (1)

[0450]

500-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 디옥산 (200 mL) 중 (2S)-2-아미노-5-메톡시-5-옥소펜탄산 (20 g, 124.10 mmol, 1.00 당량)의 용액, 물 (100 mL) 중 소듐 카르보네이트 (20 g, 188.70 mmol, 1.52 당량)의 용액, 4-플루오로벤조일 클로라이드 (20 g, 126.14 mmol, 1.02 당량)를 배치했다. 결과적인 용액을 2 h 동안 0°C에서 물 바쓰에서 교반했다. 결과적인 용액을 2x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 무수 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 15 g (43%)의 (2S)-2-[*(4*-플루오로페닐)포름아미도]-5-메톡시-5-옥소펜탄산을 오프 화이트 고체로서 산출했다.

[0451]

단계 2. 메틸 (4S)-4-[*(4*-플루오로페닐)포름아미도]-5-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-옥소펜타노네이트 (2)

[0452]

250-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중 (2S)-2-[*(4*-플루오로페닐)포름아미도]-5-메톡시-5-옥소펜탄산 (8 g, 28.30 mmol, 1.00 당량)의 용액, DEPBT (15 g), 이미다졸 (10 g), 1-메탄술포닐피페라진 (8 g, 48.71 mmol, 1.38 당량)을 배치했다. 결과적인 용액을 실온에서 하룻밤새 교반했다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 300 mL의 H₂O로 희석시켰다. 수성 상을 3x200 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x500 mL의 브린으로 세정하고, 그 후 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 진공 하에 농축시키고, 그 후 실리카 겔 칼럼 위로 디클로로메탄/메탄올 (10:1)과 함께 적용했다. 이는 6 g (50%)의 메틸 (4S)-4-[*(4*-플루오로페닐)포름아미도]-5-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-옥소펜타노네이트를 오프 화이트 고체로서 산출했다.

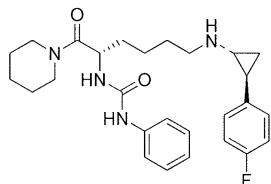
[0453]

단계 3. (S)-4-(4-플루오로벤즈아미도)-5-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산 (3)

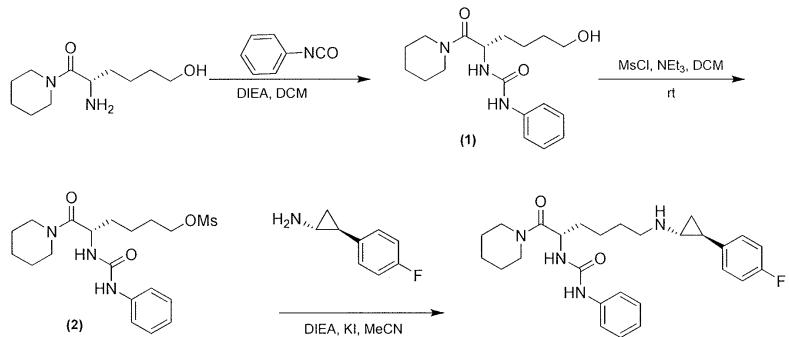
[0454]

100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 메틸 (4S)-4-[*(4*-플루오로페닐)포름아미도]-5-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-5-옥소펜타노네이트 (1 g, 2.33 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (30 mL), 물 (30 mL), 및 리튬 하이드록시드 (1.5 g, 41.76 mmol, 24.88 당량)를 배치했다. 결과적인 용액을 3 h 동안 실온에서 교반했다. 수소 클로라이드 (12 mol/L)로 용액의 pH 값을 6으로 조정했다. 결과적인 용액을 3x50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 조합하고, 진공 하에 농축시켰다. 이는 700 mg (72%)의 (S)-4-(4-플루오로벤즈아미도)-5-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산을 백색 고체로서 산출했다.

- [0456] 단계 4. 4-플루오로-N-[(2S)-5-히드록시-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일]벤즈아미드 (4)
 100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 테트라하이드로푸란 (60 mL) 중 (S)-4-(4-플루오로벤즈아미도)-5-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산 (700 mg, 1.68 mmol, 1.00 당량)의 용액, BH₃ (1 mL)을 배치했다. 결과적인 용액을 3 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 300 mL의 H₂O로 희석시켰다. 수성 상을 3x200 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x500 mL의 브린으로 세정하고, 그 후 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 진공 하에 농축시키고, 그 후 실리카 겔 칼럼 위로 디클로로메탄/메탄올 (10:1)과 함께 적용했다. 이는 500 mg (73%)의 4-플루오로-N-[(2S)-5-히드록시-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일]벤즈아미드를 백색 고체로서 산출했다.
- [0458] 단계 5. 4-플루오로-N-[(2S)-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1,5-디옥소펜탄-2-일]벤즈아미드 (5)
 100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 4-플루오로-N-[(2S)-5-히드록시-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일]벤즈아미드 (200 mg, 0.50 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (20 mL), D-M (800 mg)을 배치했다. 결과적인 용액을 2 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 300 mL의 H₂O로 희석시켰다. 수성 상을 3x200 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x500 mL의 브린으로 세정하고, 그 후 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 진공 하에 농축시키고, 그 후 실리카 겔 칼럼 위로 디클로로메탄/메탄올 (10:1)과 함께 적용했다. 이는 100 mg (50%)의 4-플루오로-N-[(2S)-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1,5-디옥소펜탄-2-일]벤즈아미드를 황색 오일로서 산출했다.
- [0460] 단계 6. 4-플루오로-N-[(2S)-5-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일]벤즈아미드
 100-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 디클로로메탄 (mL) 중 4-플루오로-N-[(2S)-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1,5-디옥소펜탄-2-일]벤즈아미드 (20 mg, 0.05 mmol, 1.00 당량)의 용액, (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1-아민 (40 mg, 0.26 mmol, 5.28 당량), NaBH(AcO)₃ (50 mg)을 배치했다. 결과적인 용액을 30 min 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 300 mL의 H₂O로 희석시켰다. 수성 상을 3x200 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 조합했다. 유기 층을 1x500 mL의 브린으로 세정하고, 그 후 무수 소듐 설페이트로 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 진공 하에 농축시키고, 그 후 실리카 겔 칼럼 위로 디클로로메탄/메탄올 (10:1)과 함께 적용했다. 이는 3.4 mg (13%)의 4-플루오로-N-[(2S)-5-[(1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필]아미노]-1-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일]벤즈아미드를 황색 오일로서 산출했다. ¹H NMR (MeOD, 400MHz, ppm): 7.91-7.92(m, 2H), 7.19-7.42(m, 4H), 7.02-7.10(m, 2H), 5.10-5.22(m, 1H), 3.88-3.98(m, 2H), 3.50-3.65(m, 2H), 3.18-3.33(m, 4H), 2.95-2.96(m, 1H), 1.86-2.01(m, 4H), 1.22-1.59(m, 5H), 0.88-0.97(m, 1H). LC/MS (ES, m/z): 535 [M+H]⁺.
- [0462] 실시예 30: 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-페닐우레아



[0463]



[0464]

[0465] 단계 1. (S)-1-(6-히드록시-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-페닐우레아 (1)

[0466]

50-mL 등근 바닥 플라스크 내로, 물/얼음 바쓰에서 0°C에서 (S)-2-아미노-6-히드록시-1-(피페리딘-1-일)헥산-1-온 (200 mg, 0.93 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (25 mL), 페닐 이소시아네이트 (111 mg, 0.93 mmol, 1.00 당량)를 배치했다. 여기에 동일한 온도에서 DIEA (362 mg, 2.80 mmol, 3.00 당량)를 첨가했다. 결과적인 용액을 1 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 그것을 100 mL의 DCM로 희석시키고, 그 후 1x75 mL의 H₂O, 1x75 mL의 브린으로 세정했다. 조합된 유기 총을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1:10)와 함께 적용했다. 이는 220 mg (71%)의 (S)-1-(6-히드록시-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-페닐우레아를 엷은 황색 오일로서 산출했다.

[0467]

단계 2. (S)-6-옥소-5-(3-페닐우레이도)-6-(피페리딘-1-일)헥실 메탄술포네이트 (2)

[0468]

50-mL 등근 바닥 플라스크 내로, (S)-1-(6-히드록시-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-페닐우레아 (220 mg, 0.66 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로푸란 (25 mL), NEt₃ (132 mg, 2.00 당량)을 배치했다. 반응을 물/얼음 바쓰에서 0°C로 냉각시켰다. MsCl (117 mg, 1.50 당량)을 그 온도에서 드롭방식으로 첨가했다. 결과적인 용액을 3 h 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완료된 후에, 그것을 100 mL의 H₂O로 희석시켰다. 결과적인 용액을 3x100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 총을 조합했다. 조합된 유기 총을 1x200 mL의 브린으로 세정하고, 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 위로 에틸 아세테이트/헥산 (1:3)과 함께 적용했다. 이는 230 mg (85%)의 (S)-6-옥소-5-(3-페닐우레이도)-6-(피페리딘-1-일)헥실 메탄술포네이트를 엷은 황색 오일로서 산출했다.

[0469]

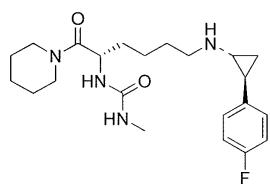
단계 3. 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-페닐우레아

[0470]

50-mL 등근 바닥 플라스크 내로, (1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로판아민 (85 mg, 0.56 mmol, 1.00 당량), MeCN (25 mL), (S)-6-옥소-5-(3-페닐우레이도)-6-(피페리딘-1-일)헥실 메탄술포네이트 (230 mg, 0.56 mmol, 1.00 당량), DIEA (145 mg, 1.12 mmol, 2.00 당량), KI (9 mg, 0.05 mmol, 0.10 당량)을 배치했다. 결과적인 용액을 오일 바쓰에서 60°C에서 36 h 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 용액을 150 mL의 DCM로 희석시키고, 그 후 1x100 mL의 H₂O, 1x100 mL의 브린으로 세정했다. 조합된 유기 총을 무수 소듐 설페이트 위에서 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 제거했다. 잔류물을 제조용 HPLC (ACN/H₂O와 0.5% NH₄HCO₃)에 의해 정제했다. 이는 5.8 mg (2%)의 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-페닐우레아를 백색 고체로서 산출했다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ ppm: 7.40–7.15(m, 4H), 7.15–6.90(m, 5H), 4.76–4.52(m, 1H), 3.70–3.42 (m, 4H), 2.72(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32–2.25(m, 1H), 1.95–1.85(m, 1H), 1.82–1.35(m, 12H), 1.10–0.85(m, 2H); MS (ES, m/z): 467 (M + H).

[0471]

실시예 31: 1-((S)-6-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-옥소-1-(피페리딘-1-일)헥산-2-일)-3-메틸우레아

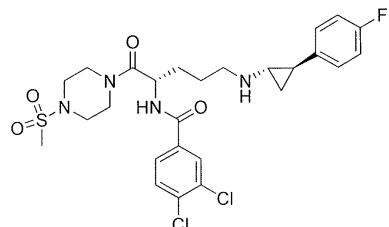


[0472]

표제 화합물을 실시예 30에 제시된 방법과 유사한 방식으로 기술분야에 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다.

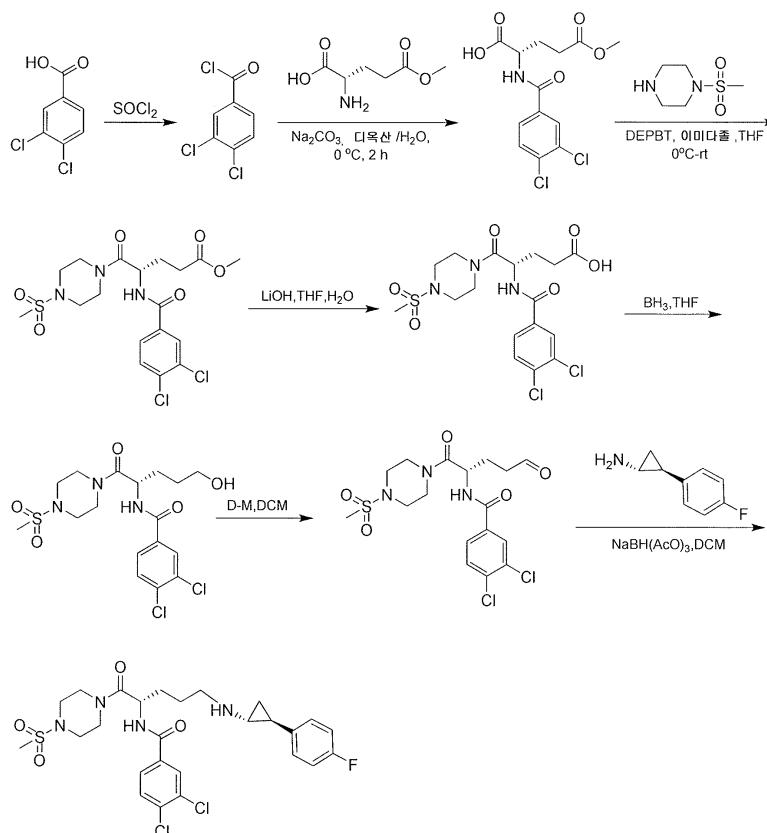
[0474]

실시예 32: 3,4-디클로로-N-((S)-5-((1S,2R)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-(메틸су포닐)페페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)벤즈아미드



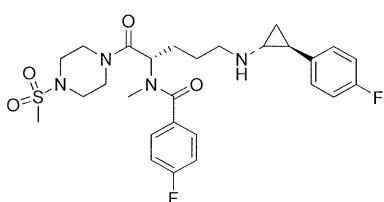
[0475]

표제 화합물을 하기 방법에 의해 기술분야에 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다.



[0477]

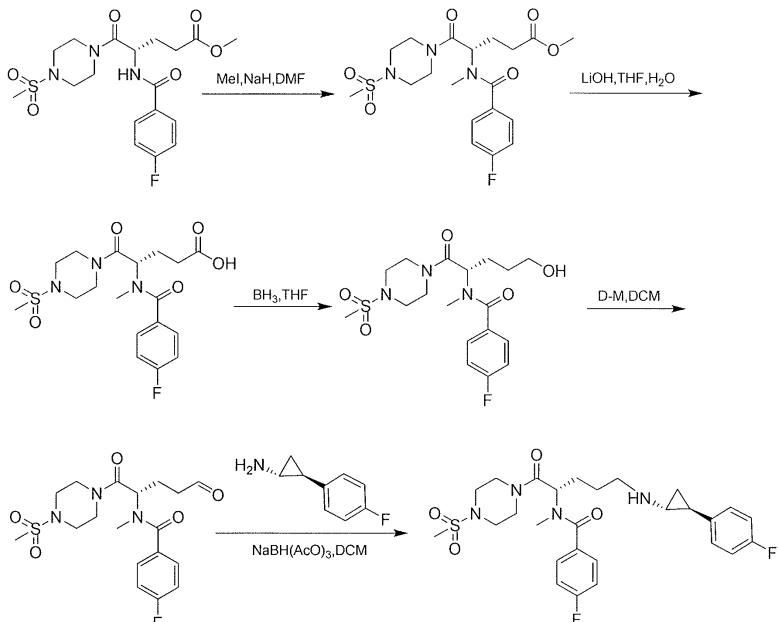
실시예 33: 4-플루오로-N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-(메틸су포닐)페페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)-N-메틸벤즈아미드



[0479]

[0480]

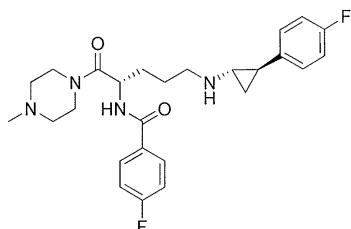
표제 화합물을 하기 방법에 의해 기술분야에 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다.



[0481]

[0482]

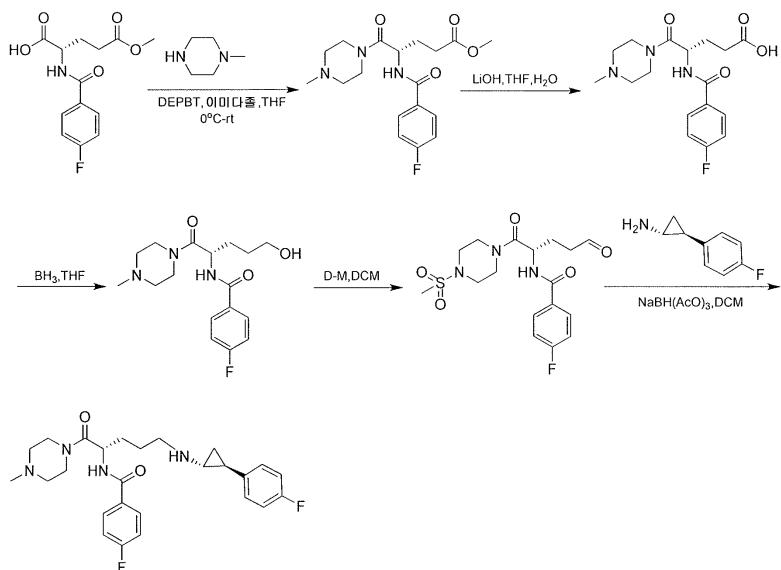
실시예 34: 4-플루오로-N-((S)-5-((1S,2R)-2-(4-플루오로페닐)시클로프로필아미노)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소펜탄-2-일)벤즈아미드



[0483]

[0484]

표제 화합물을 하기 방법에 의해 기술분야에 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다.



[0485]

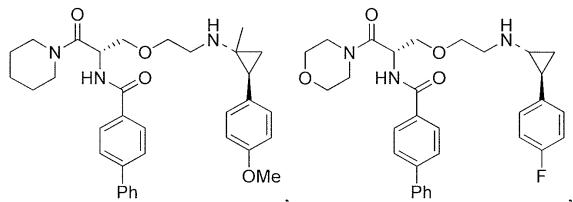
[0486]

하기 화합물들을 본원에 기재되고 기술분야에 알려진 것과 유사한 방법을 사용하여 적당한 출발 재료 및 시약을 사용하여 합성할 수 있다. 하기 구조에서, 예를 들어 적당한 L- 또는 D- 이성질체, 또는 키랄 또는 아키랄 화합물을, 출발 재료 또는 시약으로서 사용하여, 또는 분리 단계를 이용하여, 단일 이성질체의 혼합물, 예컨대

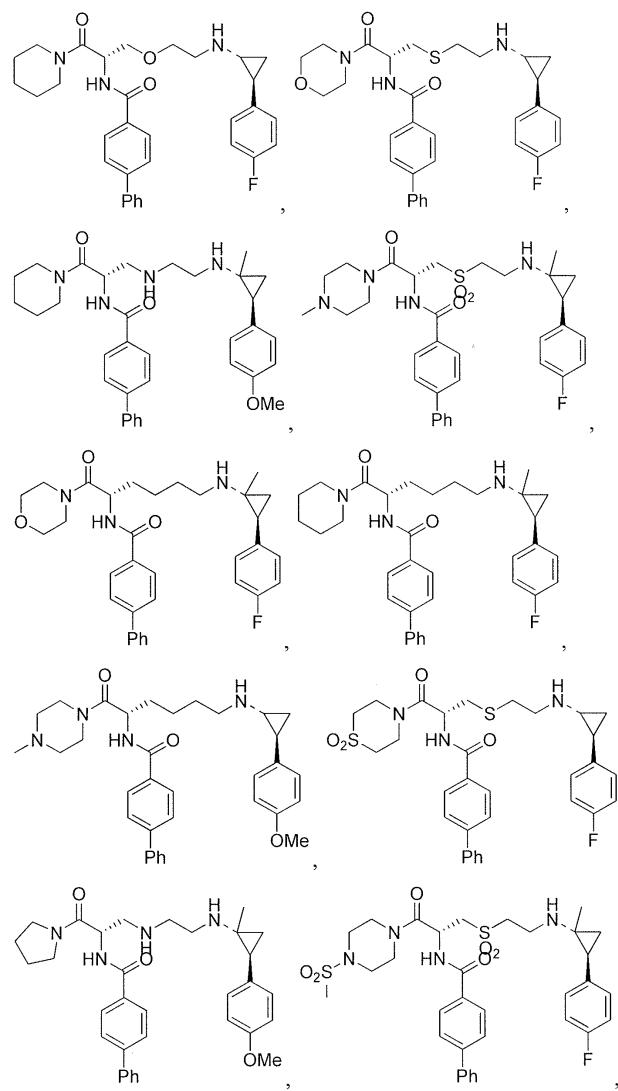
라세미 혼합물 및 교대 거울상이성질체, 쌍성이온 등이 제조될 수 있다고 이해될 것이다.

[0487]

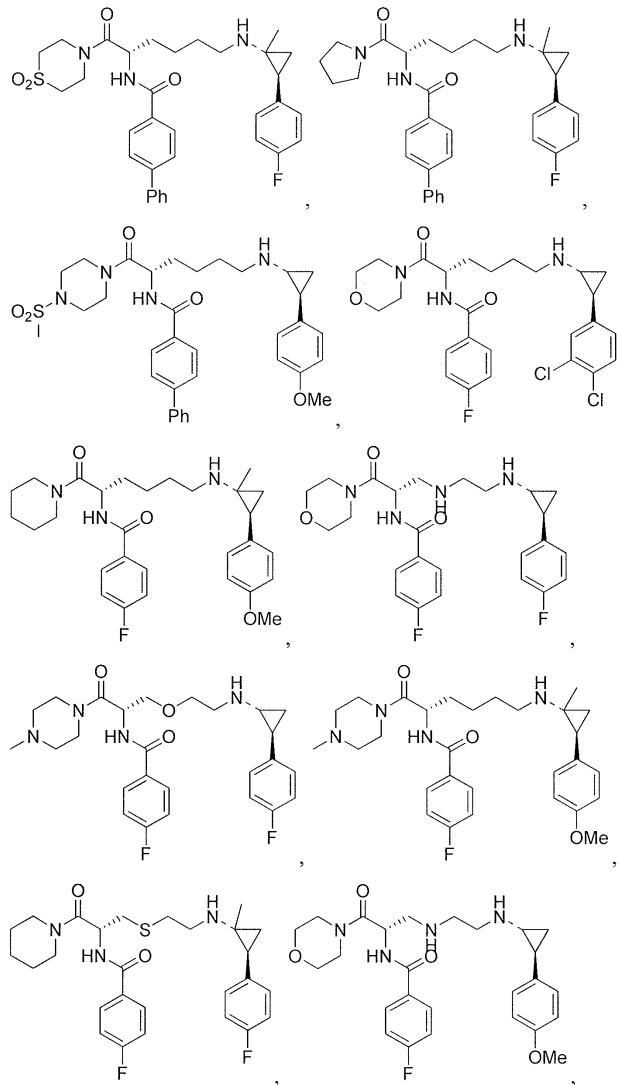
그러므로, 특정 구현예에서 하기 화합물에서, 시클로프로필아민의 치환기의 구조는 페닐에 트랜스 (trans) 이다. 특정 구현예에서, 트랜스 구조는 R, S 이고; 기타에서, 그것은 S, R 이다. 게다가, 특정 구현예에서, 중심은, 예를 들어 화학식 II에 제시된 바와 같은 L-이성질체를 함유한다. 부가적 실시예는 하기를 포함한다:



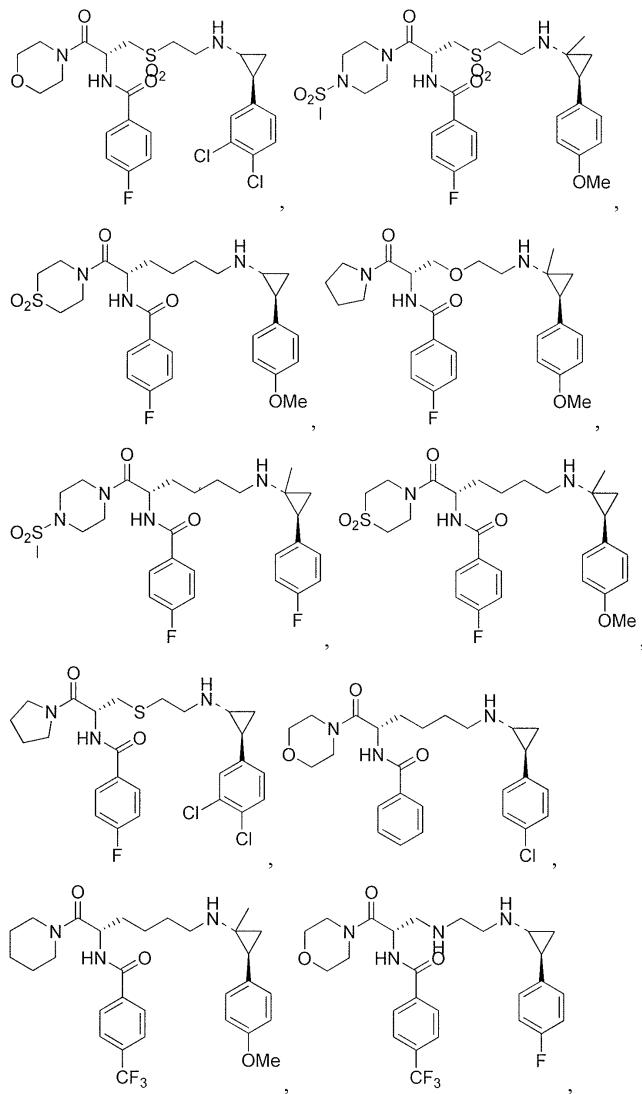
[0488]



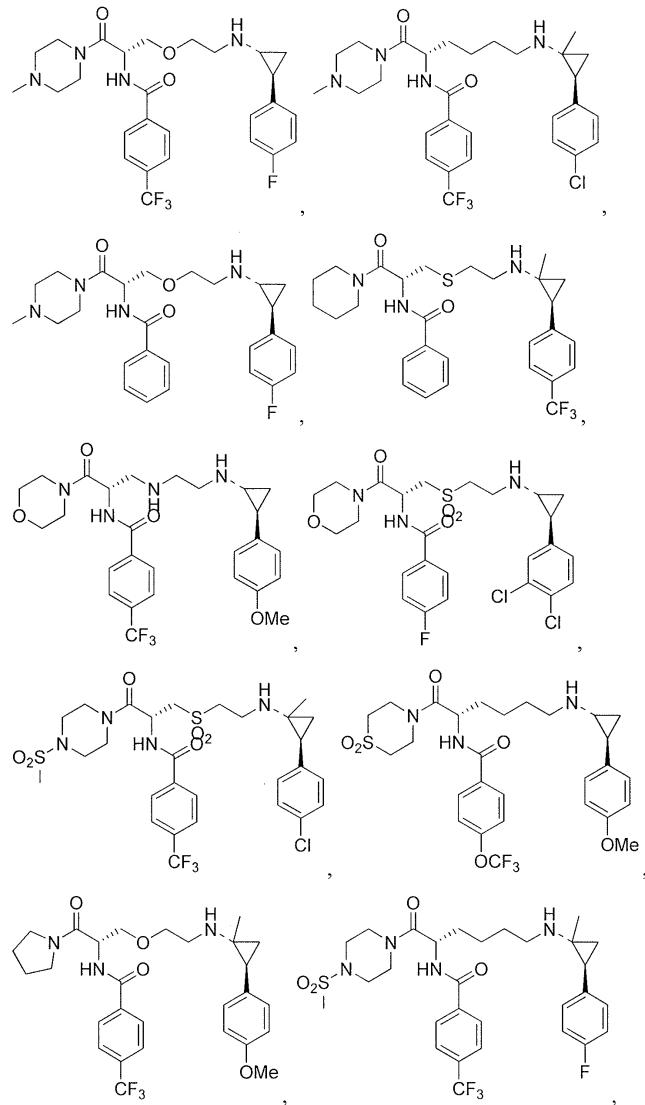
[0489]



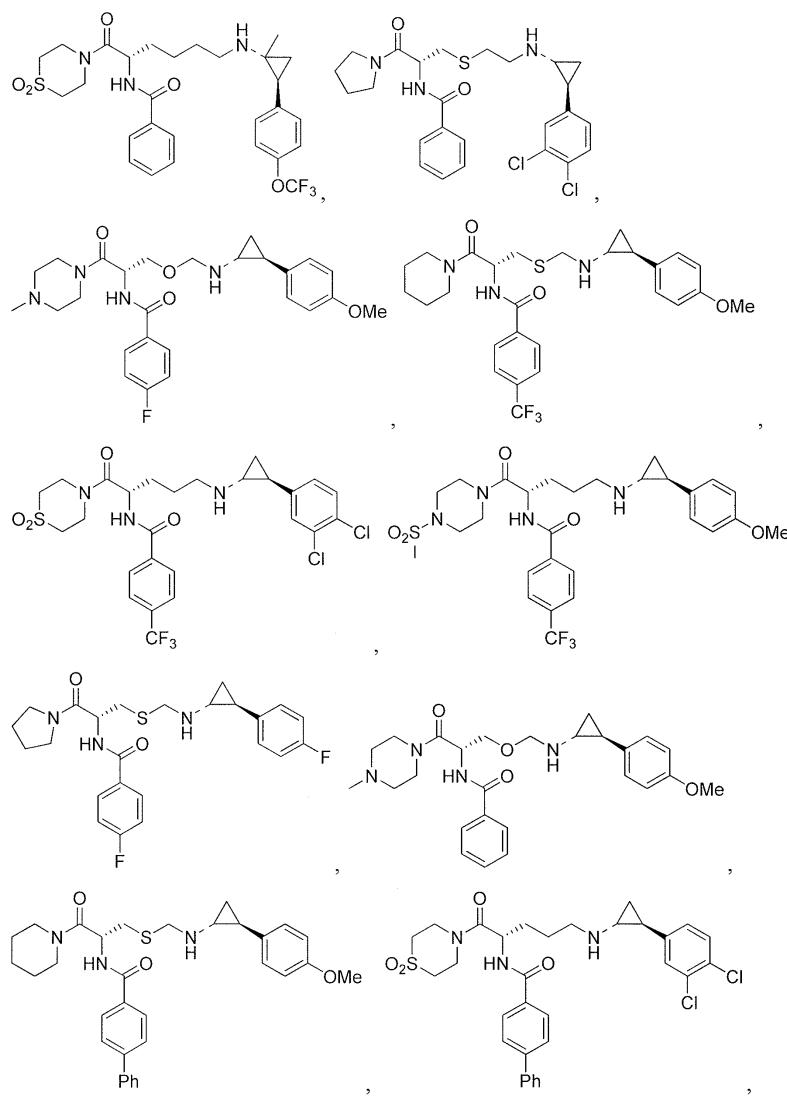
[0490]



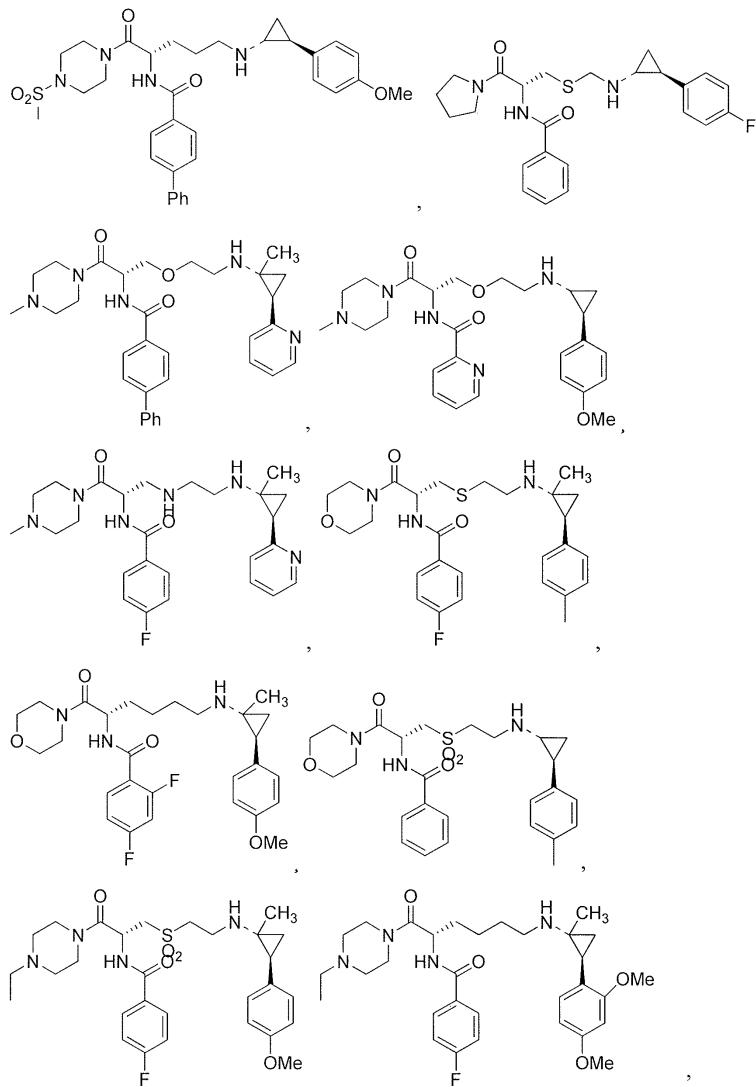
[0491]



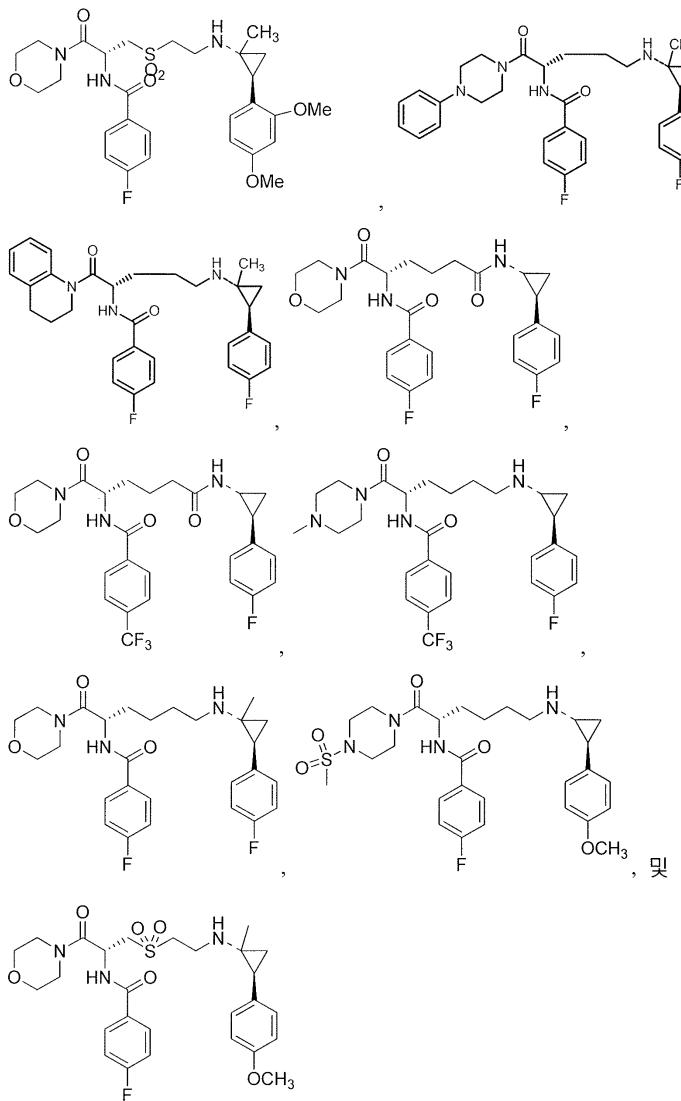
[0492]



[0493]



[0494]



[0495]

생물학적 활성

[0496] 상기 실시예의 활성은 하기 검정에서 설명될 수 있다. 아직 제조 및/또는 시험된 적이 없는 위에 열거된 화합물들은 이들 검정에서 활성을 가질 것으로 예측된다.

[0497] KDM1A 저해의 검정은 시험관내에서, 배양된 세포에서, 및 동물에서 확인될 수 있다. 메틸화된 라이신의 탈메틸화의 결과를 탐지하는, 즉, 네번째 라이신 잔기에서 모노메틸을 함유하는 히스톤 H3 기질의 N-말단에 해당하는 적어도 18 개의 아미노산의 웨티드 조각에 대한 KDM1A 테메틸라제 산화 활성의 산물을 탐지하는 여러 가지 분광광도법이 존재한다. KDM1A 테메틸라제 반응의 하나의 산물인 수소 퍼옥시드는 홀스래디쉬 퍼옥시다제 및 디히드록시페녹사진 (ADHP) 과 반응하여 형광 화합물 레소루핀 (여기= 530-560nm: 방출= 590nm) 을 생성한다.

[0498] KDM1A 테메틸라제 효소 활성은 내생적 또는 재조합 유전자로부터 KDM1A 를 발현하는 포유류 세포 또는 조직으로부터 수득되고, 전체 세포 추출물로부터 정제 또는 검정될 수 있다. 이들 방법을 사용하여 효소 활성의 50 퍼센트를 저해할 수 있는 공개된 화합물의 농도 (IC_{50}) 를 확인할 수 있다. 하나의 양상에서, 공개된 화합물은 500 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만 또는 10 nM 미만의 농도에서 KDM1A 효소 활성의 50 퍼센트 저해를 나타낸다.

[0499] KDM1A 와 기타 단백질의 연합은 통상의 기술자에게 알려진 여러 가지 시험관내 및 생체내 방법 둘 모두에서 확인될 수 있다. 예를 들어, KDM1A 와 연합된 단백질의 파괴는 전기영동이동도 변위 검정 (EMSA) 에서 확인될 수 있다. 다양한 양상에서, 공개된 화합물에 의한 KDM1A 와 CoRest 의 물리적 연합의 파괴는 EMSA 를 사용하여 관찰될 수 있다. 또다른 실시예에서, KDM1A 와 연합된 단백질의 파괴는 면역침전 그에 뒤이어 질량 분광법 또는 겔 전기영동에 의한 동시-침전된 단백질의 분리에 의해 확인될 수 있다. 또다른 실시예에서,

KDM1A 와 CoRest 의 연합의 파괴는 KDM1A 및 CoRest 둘 모두의 존재를 요구하는 기질인 K4 또는 K9 메틸화된 히스톤 H3 을 함유하는 뉴클레오솜 기질에 대해 작용하는 KDM1A 의 능력에 의해 확인될 수 있다. 공개된 화합물은 뉴클레오솜 기질을 사용하여 CoRest 와 KDM1A 의 연합의 저해를 검정하는데 사용될 수 있었다; 그러한 화합물은 히스톤 H3 K4 메틸화된 웨티드 기질의 사용에 의해 확인되는 바와 같이 KDM1A 효소 활성을 저해하지 않을 것이다.

[0500]

KDM1A 의 저해는 세포-기반 검정에서 확인될 수 있다. 예를 들어, KDM1A 는 필수 효소이고, KDM1A 의 연장된 저해는 세포 사망을 초래할 것이며, 그에 따라 세포 성장 저해, 세포 성장의 정지 또는 세포 사망이 검정될 수 있다. 또다른 양상에서, 안드로겐 및 에스트로겐에 의해 유도되는 유전자는 KDM1A 활성을 요구한다; 공개된 화합물에 의한 KDM1A 의 저해는 안드로겐 또는 에스트로겐으로 처리된 세포에서 유전자 발현의 유도를 폐지할 것이다. 이를 효과는, 예를 들어, 안드로겐- 및 에스트로겐-의존적 유전자에 관한 유전자 발현의 규모를 측정하는 mRNA 의 정량적 PCR 를 사용하여 측정될 수 있다. KDM1A 활성은 특정 유전자의 전사의 억제에 요구된다. 공개된 화합물에 의한 KDM1A 의 저해는 세포에서 그러한 유전자의 발현을 억압해제 (de-repress) 할 수 있었다. 이를 유전자는 Meis1, VEG-A, AIM1, HMOX1, VIM, SKAP1, BMP, EOMES, FOXA2, HNF4, SOX17, GH, PSA, pS2, GREB1, GR-1b, PRL, TSHB, SYN1, HBG, SCN1A, SCN2a, 및 SCN3A 를 포함하며, 이들의 발현은 공개된 화합물에 의한 세포 처리 전에 및 후의 다양한 시점에 mRNA 의 정량적 PCR 을 사용하여 검정될 수 있다.

또다른 양상에서, KDM1A 는 백혈병 줄기 세포 잠재력의 조절인자이고, MLL-AF9 에 의한 골수 세포의 급성 골수성 백혈병 (AML) 으로의 종양원성 형질전환에 요구된다. 배양물에서 성장된 MLL-AF9-형질전환된 세포에서 KDM1A 의 저해는 분화 정지를 극복하여 CD11b 표면 항원, 단핵구 세포 항원을 발현하는 더욱 성숙한 세포를 초래한다. 따라서, KDM1A 의 저해는 배양물에서 성장된 AML 세포주 예컨대 THP-1 을 사용하여 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 를 사용하여 CD11b 항원을 새롭게 발현하는 세포의 비율을 정량화하여 검정될 수 있다. CD14 또는 CD86 을 표시하는 세포를 계수하는 FACS 를 사용하는 유사한 검정을 또한 사용할 수 있으며, 이를 각각은 마크로파지/단핵구 계통을 따라 더욱 성숙한 세포의 특징이다. 급성 골수성 백혈병 환자에서 유래하는 기타 세포주 예컨대 MV4;11 또는 MOLM-13 세포를 이러한 검정에 사용할 수 있다. 마크로파지/단핵구 계통을 따라 분화의 기타 마커는 FACS 예컨대 CD14 및 CD86 에 의해 유사하게 검정될 수 있다. 기타 AML 세포주 예컨대 MPLM-13 또는 MV4;11 은 위에 언급된 특정 유전자 또는 분화 마커의 유도 뿐만 아니라 세포 성장 또는 세포자멸사에 관해 Annexin V 염색 및 FACS 계수에 의해 검정될 수 있다.

[0501]

KDM1A 에 관한 공개된 화합물의 선택성은 기타 FAD-의존적 아미노시다제 예컨대 모노아민 옥시다제 A (MAO-A), 모노아민 옥시다제 B (MAO-B), IL4I1, KDM1B, 또는 SMOX 에 관한 공개된 화합물의 IC₅₀ 을 검정함으로써 확인될 수 있다. 그와 같이, 공개된 화합물은 MAO-A 또는 MAO-B 의 경우보다 50-배, 또는 100-배 또는 250-배 또는 500-배 미만인 IC₅₀ 로 KDM1A 를 저해할 것이다.

[0502]

부가적 데메틸라제 검정

[0503]

히스톤 데메틸라제 검정을 본질적으로 Shi, Y et al. Cell 199, 941- 953 (2004) 에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. 간략히, 멀크 히스톤, 히스톤 웨티드 또는 뉴클레오솜을 정제된 인간 재조합 KDM1A 와 함께, 히스톤 데메틸라제 활성 (HDM) 검정 완충액 1 (50 mM Tris pH 8.5, 50 mM KC1, 5 mM MgCl₁, 0.5% BSA, 및 5% 글리세롤) 에서 30 분 내지 4 시간 동안 37°C 에서 인큐베이션한다. 전형적 반응을 100 μl 로 수행하며, 이 경우에 20 μg 의 정제된 멀크 히스톤 또는 3 μg 의 수식된 히스톤 웨티드를 기질로서 사용한다. 1-20 μg 범위의 상이한 양의 KDM1A 를, 필요에 따라, 선택된 기질에 따라 기타 보조-인자 예컨대 FAD 또는 CoREST 와 함께 반응에서 사용한다. 반응 혼합물을 SDS-PAGE 및 웨스턴 블로팅에 의해 히스톤 메틸-특이적 항체를 사용하여 또는 포름알데히드 형성 검정에 의해 메틸 기의 포름알데히드로의 제거 및 전환을 조사하여, 또는 웨티드 기질의 경우에 질량 분광법에 의해 데메틸화된 히스톤 웨티드를 확인하여 분석한다.

[0504]

멀크 히스톤 (예를 들어, 4 mg) 을 명시된 양의 재조합 단백질 또는 복합체와 함께 히스톤 데메틸라제 (HDM) 검정 완충액 A (50mM Tris pH8.5, 50mM KC1, 5mM MgCl₁, 5% 글리세롤, 0.2mM 페닐메틸су포닐 플루오라이드 및 1mM 디티오프레이톨) 에서 최종 부피 10 ml 로 12-16 h 동안 37 °C 에서 인큐베이션한다. 뉴클레오솜 (0.3 mg) 또는 모노뉴클레오솜 (0.3 mg) 의 경우에, 0.1% NP40 을 함유하는 HDM 완충액 A 을 사용할 수 있다. 그 후 반응 혼합물을 SDS-PAGE 그에 뒤이어 웨스턴 블로팅에 의해 분석할 수 있다. 히스톤 H3 의 모노- 또는 디-메틸 K4 및 히스톤 H3 의 아세틸-K9/ K14 에 대한 항체를 사용하여 각각 메틸화 및 아세틸화의 정도를 탐지한다. 그 후 웨스턴 블로트를 밀도계에 의해 또는 발광의 강도에 의해 정량화한다.

[0505]

대안적으로, 표준 형광발생 검정을 사용할 수 있으며, 이 경우에 히스톤 메틸화된 기질에 접합된 비오틴 및 비

드 위의 스트랩타비딘 (SA) 또는 플레이트에 부착된 SA 을 사용하여 비오티닐화된 기질을 고정시켜, 메틸화된 히스톤 기질을 96 웨л 플레이트의 바닥에 (또는 플레이트에 있는 비드에) 고정시킨다. 히스톤 데메틸라제 완충액 A 에서 KDM1A 효소의 인큐베이션 후에, 데메틸화된 히스톤 기질을 형광단에 접합된 데메틸화된 H3K4 기질에 특이적인 항체 또는 기타 탐지될 수 있는 물질을 사용하여 탐지할 수 있다. 그 검정 방법의 변형은 메틸화된 형태의 히스톤에 특이적인 항체를 이용할 것이며, 이 경우에 효소와 함께 인큐베이션 전에 및 후에 기질의 양을 정량화한다. 또 다른 형태의 유사한 검정은 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 탐지 시스템을 이용할 것이며, 이 경우에 메틸화된 형태를 인지하는 항체가 실체 (entity), 예를 들어, 비드 또는 거대 담체 분자 (이 위에 형광단 (공여체) 가 부착됨) 에 접합 또는 그렇지 않으면 연결되고, 기질에 연결된 실체에 형광단 (수용체) 이 결합된다.

[0506] 대안적으로, KDM1A 반응 동안 H_2O_2 의 생성은 형광분석으로 탐지될 수 있다. 이러한 시스템에서, H_2O_2 의 생성은 HDM 검정 완충액에서 홀스 래디쉬 페옥시다제 (HRP) 에 대한 형광발생 기질로서 ADHP (10-아세틸-3, 7-디히드록시페녹사진) 를 사용하여 기질, 보조-인자 및 효소에 노출 후에 탐지된다. ADHP (또한 Amplex Red 시약으로 알려짐) 는 HRP 에 대한 가장 안정적이고 민감한 형광발생 기질이다. 형광 산물은 레소루핀이다. 민감도는 10^{-15} M 의 표적 단백질 만큼 낮을 수 있다. 신호를 형광 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 여기 및 방출 파장 각각 530-560 nm 및 590 nm 에서 판독한다.

[0507] 부가적으로, KDM1A 반응은 KDM1A 의 활성에 영향을 미칠 수 있는 기타 인자를 포함할 수 있다. 그러한 인자는, 예를 들어, KDM1A 또는 KDM1A-함유 복합체와 연합하는 것으로 알려진 단백질로서, CoREST, NuRD 복합체, DNMT1, HDAC1, HDAC2, 및 HDAC3 를 포함할 것이다. 주형, 기질에 대한 특이성, K_m , K_{cat} , 또는 FAD 농도에 대한 민감도를 포함하여 임의의 양상의 KDM1A 활성에 영향을 미치는 상호작용이 검정될 수 있다. 예를 들어, KDM1A 와 CoREST 사이의 시험판내 상호작용 검정을, 재조합 KDM1A (예를 들어, 10 mg) 및 CoREST (예를 들어, 5 mg) 를 첨가하고 혼합하고, 1 h 동안 4-8°C 에서 인큐베이션하고, Superdex 200 겔 여과 칼럼에 의해 20mM Tris-HCl pH 7.9, 500mM KCl, 10% 글리세롤, 0.2mM EDTA, 1mM 디티오트레이톨, 0.1% Nonidet P40 및 0.2mM 페닐메틸су포닐 플루오라이드를 함유하는 완충액에서 분별하고, 그 후 실버 염색에 의해 분석하여 수행할 수 있다.

[0508] 모노뉴클레오솜과 KDM1A 및 CoREST 의 동시-면역침전을 위해, 뉴클레오솜 (1.5 mg) 을 미구균 뉴클레아제로 소화시키고, 1 h 동안 4-8°C 에서 0.1% NP40 을 함유하는 HDM 완충액 A 에서 재조합 KDM1A (예를 들어, 1 mg), CoREST (예를 들어, 500 ng) 또는 2 가지 모두의 단백질과 함께 인큐베이션할 수 있다. 친화성 수지에 부착된 KDM1A 또는 CoREST 에 대한 항체를 첨가하고, 0.1% NP40 을 함유하는 HDM 완충액 A 으로 광범위한 세정 후에, 결합된 단백질을 세정 완충액으로 용출했다. KDM1A 활성을 용출물에서 검정할 수 있으며 또는 KDM1A 의 농도를 정량적 웨스턴 블로팅에 의해 확인할 수 있다.

[0509] 화합물을 10-도스 (dose) IC_{50} 모드 형광 커플링 효소 검정으로 100 μM 에서 출발하여 듀플리케이트 (duplicate) 로 3-배 계열 희석하여 시험했다. 10 μM 히스톤 H3(1-21)K4me2 웨터드 기질에 대한 LSD1 의 데메틸라제 활성의 결과로서의 FAD-의존적 H_2O_2 의 생성을 HRP 및 Amplex Red 와의 커플링에 의해 레소루핀 (형광을 EnVision, Perkin Elmer 로 Ex/Em=535/590 nm 에서 측정함) 을 산출하여 측정했다. 결과가 하기 표 1 에 제시되어 있다.

[0510]

표 1.

실시예 번호	30 분에서의 %, MLM:	KDM1A IC ₅₀
	+ 는 ≥ 20% 임 - 는 < 20% 임	+ 는 ≤ 1 uM 임 - 는 > 1 uM 임
1	ND	+
2	-	+
3	+	+
4	+	+
5	ND	+
6	+	+
7	-	+
8	+	-
9	+	+
10	-	+
11	+	+
12	+	+
13	-	+
14	-	+
15	-	ND
16	+	+
17	-	+
18	-	+
19	-	+
20	-	+
21	-	+
22	+	+
23	ND	+
24	+	+
25	+	-
26	+	+
27	+	+
28	-	+
29	-	ND

[0511]

[0512] 정제된 인간 CD34⁺ 세포의 적혈구 계통으로의 생체외 분화

[0513]

과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF) 에 의한 동원 후에 건강한 공여자의 정맥혈로부터 단리된 인간 CD34+ 세포를 Cui, S., et al. Mol Cell Biol 31, 3298-3311 (2011) 에 기재된 2-상 배양 방법을 사용하여 14 일 인큐베이션 동안 생체외에서 성장 및 분화시킨다. 세포를 혈구계를 사용하여 계수하고, 생육력을 트립판 블루 배제에 의해 확인한다. 생리적 조건과 화합성인 적당한 용매에 용해된 시험물 (후보 화합물) 을 Day 4 에서 시작하여 Day 14 까지 매일 다양한 시험 농도로 신선한 배양 배지에 첨가한다. 세포 형태 및 분화 시기를 라이트 김사 염색에 의해 확인한다.

[0514]

분화 표면 마커 및 HbF 함량을 확인하는 유동 세포분석법

[0515]

배양된 적혈구 세포를 피코에리트린 (PE)-Cy7-접합된 항-CD34, PE-접합된 항-CD71, 및 PE-Cy5-접합된 항-글리코포린 A 항체로 염색한다. 세포질 HbF 의 농도를 확인하기 위해, 세포를 0.05% 글루타르알데히드에서 10 분 동안 고정시키고, 0.1%Triton X-100 로 5 분 동안 투과성화하고, 알로피코시아닌-접합된 항-HbF 항체로 염색시킨다. 염색된 세포를 FACS 분석기를 사용하여 분류하고 계수한다.

[0516]

KDM1A 및 히스톤 H3 및 H3 수식의 존재 및 농도를 확인하는 웨스턴 블롯.

[0517]

세포를 Laemmli 샘플 완충액에 용해시키고, SDS-PAGE 에 적용한다. 단백질을 겔로부터 니트로셀룰로스로 옮기고, KDM1A, 및/또는 히스톤 H3, 모노-메틸 (H3K4me1) 및/또는 디메틸 히스톤 H3K4 (H3K4me2) 에 대한 항체로 프로브 (probe) 하고, 그 후 형광-접합된 이차 항체로 프로브한다. 단백질 농도를 영상화 시스템으로 정량화한다.

[0518]

계놈-특이적 자리에서 단백질 점유 (occupancy) 를 확인하는 크로마틴 면역침전 (ChIP) 검정.

- [0519] ChIP 검정을 SDS에 대한 KDM1A 항체의 민감도에 따라 SDS를 함유하거나 함유하지 않는 면역침전(IP) 완충액에서 수행한다. 간략히, 전형적으로 KMD1A ChIP 마다 3×10^7 개의 세포를 사용하고, H3K4me2 ChIP 마다 3×10^6 개의 세포를 사용한다. 10분의 0.75% 포름알데히드 처리 후에, 세포를 수화하고 ChIP 용해 완충액(1% Triton X-100, 10 mM EDTA, 50mM Tris-HCl 및 프로테아제 저해인자)에서 초음파처리하여 평균 크기 300내지 1000 bp의 가용성 크로마틴을 얻는다. 그 후 크로마틴 샘플을 희석 완충액(5mM EDTA, 25mM Tris-HCl, 167mM NaCl, 및 프로테아제 저해인자 칙테일)에서 10-배 희석하고, 연어 정자 DNA/단백질-A 아가로스 비드를 사용하여 1시간 동안 미리 세척한다. 그 후 10 µg의 토끼 항-KDM1A 항체, 3 µl의 항-H3K4me2 또는 대조군 항체를 각각의 샘플에 첨가하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션한다. 면역복합체를 수집하기 위해, 40 µl의 연어 정자 DNA/단백질-A 아가로스 비드를 4°C에서 1시간 동안 샘플에 첨가한다. 비드를 세정 완충액(0.1% Triton X-100, 5mM EDTA, 30mM Tris-HCl, 150mM NaCl)에서 3회 세정하고, 세정 완충액 2(1% Triton X-100, 5mM EDTA, 30mM Tris-HCl, 150mM NaCl)에서 1회 세정한다. 결합된 단백질-DNA 복합체를 100 µl의 용출 완충액(1% SDS, 0.1 M NaHCO₃, 250mM NaCl, 및 0.2 µg 프로테아제 K)으로 용출하고, 65°C에서 4hr 동안 교차결합제(de-cross-link) 한다. 교차결합제된 크로마틴 DNA를 추가로 QIAquick 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 정제 키트(Qiagen)에 의해 정제하고 100 µl의 TE 완충액으로 용출한다. 4 µl의 용출된 DNA 샘플을 각각의 PCR 반응에 사용한다. KDM1A ChIP의 경우 36회 PCR 사이클을 사용하고, H3K4mme2 ChIP의 경우 32회 PCR 사이클을 사용할 수 있다. 관심의 좌우, 예를 들어, 감마 글로빈 유전자에 대한 적당한 프라이머를 사용한다.
- [0520] 글로빈-특이적 ChIP 분석을 위해, Cui, S., et al. Mol Cell Biol 31, 3298-3311 (2011)에 기재된 바와 같이 검정을 수행한다. 예를 들어, 에틸렌 글리콜 비스(숙신이미딜 숙시네이트) 또는 포름알데히드를 교차결합제로서 사용할 수 있다. 표적 단백질 예컨대 KDM1A 및 메틸 수식이 있거나 없는 히스톤 H3에 대한 항체를 면역침전에 사용할 수 있다. 면역침전물에 함유된 DNA를 실시간 정량적 PCR(RT-qPCR) 검정에 의해 인간 배아, 감마, 및 성체 베타-글로빈 프로모터 서열에 대한 프라이머를 사용하여 정량화할 수 있다; 배아와 감마G-글로빈 유전자 사이의 유전자간 영역에 대한 프라이머를 음성 대조군으로서 사용할 수 있다.
- [0521] HPLC에 의한 혜모글로빈 분석
- [0522] 세포를 용해하고, 이온-교환 HPLC 칼럼(Hercules)을 갖춘 Bio-Rad Variant II 혜모글로빈 시험 시스템을 사용하여 혜모글로빈 조성을 대해 분석할 수 있다.
- [0523] 감마 글로빈 유전자 발현의 유도를 시험하기 위한 마우스 모델
- [0524] 정상적 마우스 또는 Tanabe, O., et al. EMBO J 26, 2295-2306 (2007)에 기재된 바와 같이 인간 베타-글로빈 좌우의 전부 또는 인간 베타-글로빈 좌우의 일부를 함유하는 효모 인공 염색체(YAC)에서 트랜스제닉인 마우스내로 주입하기 위해 생리적으로 화합성인 용매에 시험물을 용해시킬 수 있다. 시험물을 매일 복강내에 또는 피하에 또는 위관영양에 의해 적당한 시험 용량으로 26주 이하 동안 투여할 수 있다. 간격을 두고, 말초전혈 및 골수 세포를 수화하여, 마우스 배아 베타-유사 글로빈 유전자 또는 적혈구 용해물의 베타-유사 글로빈 조성물 또는 인간 베타-유사 글로빈 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스의 경우에 인간 및 마우스 태아 γ-및 성체 β-글로빈 유전자 둘 모두의 RT-qPCR에 의해 유전자 발현을 확인한다.
- [0525] 인간 감마 글로빈 유전자 발현 또는 HbF의 유도에 관한 시험.
- [0526] 겸상적혈구병 및 베타-지중해빈혈을 포함하여 혈색소병증을 앓는 환자는 KDM1A의 저해인자를 이용하는 치료로부터 유익을 얻을 것이다. 적당한 투여 후에, HbF의 척도를 위에 기재된 바와 같이 확인할 수 있다. 감마 글로빈 유전자 발현을 골수 세포에서 qPCR을 사용하여 검정할 수 있다. 추가로, HbF 유도제의 임상적 유익을 총 혜모글로빈의 증가, 겸상 적혈구 발증의 감소, 수혈 의존성의 감소, 효과 없는 조혈의 감소, 및 염증성 바이오마커 예컨대 GDF15의 혈장 수준의 감소 등으로서 측정할 수 있다.
- [0527] 약물동태학
- [0528] 흡수, 분포, 대사, 및 분비를 포함하는 상기 실시예의 약물동태학적 특성을 하기 검정으로 설명할 수 있다. 아직 제조 및/또는 시험되지 않았을 위에 열거된 화합물은 이들 검정에서 활성을 가질 것으로 예측된다.
- [0529] 인간 및 쥐 간 마이크로솜에서의 대사 안정성
- [0530] 푸울드(pooled) 인간 간 마이크로솜(HLM) 및 푸울드 수컷 마우스 간 마이크로솜(MMLM)에서의 본원에 공개된 화합물의 대사 안정성을 하기 프로토콜에 따라 확인했으며, 이 경우에 간 마이크로솜에서의 안정성을 추정하기

위해 반응 시스템에서의 화합물의 농도를 LC/MS/MS 에 의해 평가했다.

[0531] 연구 디자인

풀울드 인간 간 마이크로솜 (HMMCPL; PL050B) 및 풀울드 수컷 마우스 간 마이크로솜 (MSMCPL; MS033) 을 CellzDirect (Invitrogen)로부터 구입했다. 마이크로솜을 사용 전에 -80 °C에서 저장했다.

마이크로솜 (스톡 농도 5 mg/mL, 부피 50 μl, 최종 농도 0.5 mg/mL), MgCl₂ 용액 (스톡 농도 50 mM, 부피 50 μl, 최종 농도 5 mM), 포스페이트 완충액 (스톡 농도 200 mM, 부피 250 μl, 최종 농도 100 mM), 및 물 (부피 95 μl) 을 함유하는 마스터 용액을 조제했다. 그 후 5 μl 의 200 μM 시험 화합물 또는 대조군 용액 (대조군 화합물: 베라파밀) 을 첨가했다. 반응 시스템 중 시험 화합물 또는 베라파밀의 최종 농도는 2 μM 이었다. 혼합물을 5 min 동안 37 °C에서 미리 데웠다.

반응을 50 μl 의 10 mM NADPH 용액을 최종 농도 1 mM 로 부가하여 시작했고, 37 °C에서 수행했다. 음성 대조군에서 NADPH 용액 대신 50 μl 의 초순수 H₂O 를 사용했다.

0 및 30 min 에 반응 용액으로부터 50 μl 의 엘리퀴트 (aliquots) 를 취했다. 지정된 시점에 3 부피의 차가운 메탄올과 IS (200 nM 이미프라민, 200 nM 라베탈올 및 2 μM 케토프로펜) 를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 샘플을 16,000 g에서 10 분 동안 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 상청액의 100 μl 의 엘리퀴트를 100 μl 초순수 H₂O 로 희석시키고, 혼합물을 LC/MS/MS 분석에 사용했다. 모든 실험을 듀플리케이트로 수행했다.

[0536] 생물분석 방법

액체 크로마토그래피-질량 분광법을 사용하여 샘플을 분석했다. LC 시스템은 디개서 DGU-20A3, 용매 전달 단위 LC-20AD, 시스템 컨트롤러 CBM-20A, 칼럼 오븐 CTO-10ASVP 및 CTC Analytics HTC PAL 시스템을 갖춘 Shimadzu 액체 크로마토그래프 분리 시스템을 포함했다. 크로마토그래피 조건은 Phenomenex 칼럼, 5.0 μC18 (2.0x50 mm); 아세토니트릴 중 0.1% 포름산 및 물 중 0.1% 포름산의 이동상; 용출 속도 500 μl/min; 칼럼 온도 25 °C; 주입 부피 10 μl 를 포함했다. ESI 인터페이스가 있는 AB Inc. (Canada)로부터의 API 4000 장비를 사용하여 질량 분광분석을 수행했다. ABI Inc.로부터의 Analyst 1.5.1 소프트웨어를 사용하여 데이터 수집 및 제어 시스템을 창조했다. 터보 스프레이 이온 소스 및 일렉트로스프레이 이온화를 다중 반응 모니터링 (MRM) 스캔에서 이용했다. 부가적 파라미터는 하기를 포함했다: 충돌 기체, 6 L/min; 커튼 기체, 30L/min; 네뷸라이즈 (nebulize) 기체, 50 L/min; 보조 기체, 50 L/min; 온도, 500 °C; 이온스프레이 전압, +5500 v (양성 MRM). Quadripoles Q1 및 Q3 을 각각 456.2 및 200.2로 설정했다; 디클러스터링 전위 (declustering potential) (DP), 입구 전위 (entrance potential) (EP), 및 충돌 전지 입구 전위 (collision cell entrance potential) (CE) 를 각각 120, 10, 및 55 v로 설정했다; 충돌 전지 출구 전위 (collision cell exit potential) (CXP) 는 12 v 였다.

[0538] 분석

모든 계산을 Microsoft Excel 을 사용하여 수행했다. 추출된 이온 크로마토그램으로부터 피크 면적을 확인했다. 대조군 화합물을 검정에 포함시켰다. 명시된 한계 내에 있지 않은 화합물의 임의의 값을 거부했고, 실험을 반복했다. 보조 인자가 없는 반응 시스템을 사용하여 화학물질 자체의 불안정성으로부터 초래된 오도 인자를 배제했다.

[0540] 결과

결과가 상기 표 1 및 하기 표 2에 제시되어 있다. 이론에 구속되는 것을 바라지 않지만, 비교 데이터는 시클로프로필 기의 메틸화가 대사 안정성의 증가를 초래하는 한편 효능을 적어도 유지한다는 것을 시사한다.

[0542]

표 2. 쥐 간 마이크로솜에서의 대사 안정성

실시예 번호	구조	30 분에서의 %, MLM: + 는 > 20% 임 - 는 < 20% 임	KDM1A IC50
19		2.3%	136
17		2.7%	114
9		54%	5.1
8		65%	ND

[0543]

조성물

[0544]

하기는 본원에 공개된 화합물을 전달하는데 사용될 수 있는 조성물의 실시예이다.
진 방법을 사용하여 캡슐화 또는 습식 과립화될 수 있다.

이들은 기술분야에 알려

[0545]

조성물 실시예 1

성분	농도 (w/w %)
화학식 I의 화합물	30%
락토스	68%
마그네슘 스테아레이트	2%

[0546]

[0548]

조성물 실시예 2

성분	농도 (w/w %)
화학식 I의 화합물	50%
락토스	38%
마그네슘 스테아레이트	2%

[0549]

[0550] 상기 설명으로부터, 통상의 기술자는 본 발명의 본질적 특성을 쉽게 확인할 수 있고, 본 발명의 주제 및 범위에서 벗어나지 않으면서 발명을 다양하게 변화 및 변경하여 발명을 다양한 용도 및 조건에 적응시킬 수 있다.

[0551]

다른 구현예

[0552]

위에 제시된 상세한 설명은 통상의 기술자가 본 공개를 실시하는 것을 돋기 위해 제공된 것이다. 그러나, 본원에 기재되고 청구된 공개는 본원에 공개된 특정 구현예에 의해 범위가 제한되지 않으며, 그 이유는 이들 구현예가 공개의 여러 양상들의 예시로서 의도되며 때문이다. 임의의 등가 구현예가 이 공개의 범위 내에 있는 것이 의도된다. 실제로, 본원에 제시 및 기재된 것에 더하여 공개의 다양한 변경이 상기 명세서로부터 통상의 기술자에게 명백해질 것이며, 이러한 변경은 본 발명의 발견의 주제 또는 범위에서 벗어나지 않는다. 그러한 변경은 또한 첨부된 청구 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[0553]

이 명세서에서 언급된 모든 참고문헌은 본원에 참조로 포함된다. 본원에서 참고문헌의 논의는 단지 그것들의 저자에 의해 제기된 주장을 요약하기 위한 것이고, 어떠한 참고문헌이 특허성과 관련하여 선행 기술을 이루는 것을 허용되지 않는다. 출원인은 언급된 참고문헌의 정확성 및 적절성에 도전할 권리를 갖는다.