

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0085815

(43) 공개일자 2020년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 213/57 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 213/61 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 213/57 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7015972

(22) 출원일자(국제) 2018년11월09일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/059975

(87) 국제공개번호 WO 2019/094689

국제공개일자 2019년05월16일

(30) 우선권주장

62/584,591 2017년11월10일 미국(US)

(71) 출원인

보드 오브 리전츠, 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템

미국 텍사스주 78701 오스틴 웨스트 7번 스트리트 210

(72) 발명자

프리베, 월데마르

미국 텍사스주 77030 휴스턴 1515 홀콤 블러바드
텍사스 대학교 MD 앤더슨 암센터 내

스코라, 스타니슬로

미국 텍사스주 77030 휴스턴 1515 홀콤 블러바드
텍사스 대학교 MD 앤더슨 암센터 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

서종완

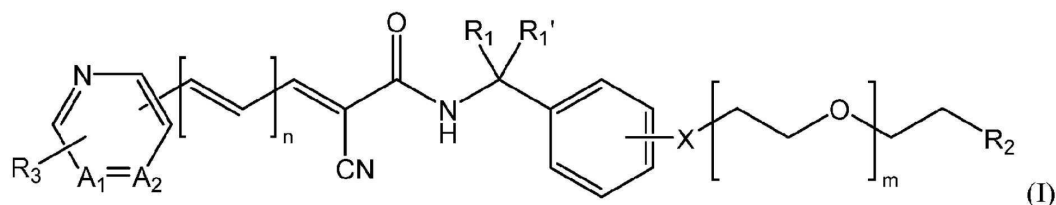
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 과중식성 질병의 치료를 위한 카페인산 유도체

(57) 요약

하나의 태양에서, 본 개시는 하기 화학식 I의 카페인산 유도체를 제공한다:

화학식 I



상기 식에서, 변수들은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

또 다른 태양에서, 본 개시는 약학 조성물, 및 암 치료를 포함한, 본 명세서에 개시된 화합물의 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61P 17/06 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 213/61 (2013.01)

(72) 발명자

폭트, 이자벨라

미국 텍사스주 77030 휴스턴 1515 홀콤 블러바드
텍사스 대학교 MD 앤더슨 암센터 내

질린스키, 라팔

미국 텍사스주 77030 휴스턴 1515 홀콤 블러바드
텍사스 대학교 MD 앤더슨 암센터 내

자야쿠마르, 아루무간

미국 텍사스주 77030 휴스턴 1515 홀콤 블러바드
텍사스 대학교 MD 앤더슨 암센터 내

베누고팔, 라드첸디라네

미국 텍사스주 77030 휴스턴 1515 홀콤 블러바드
텍사스 대학교 MD 앤더슨 암센터 내

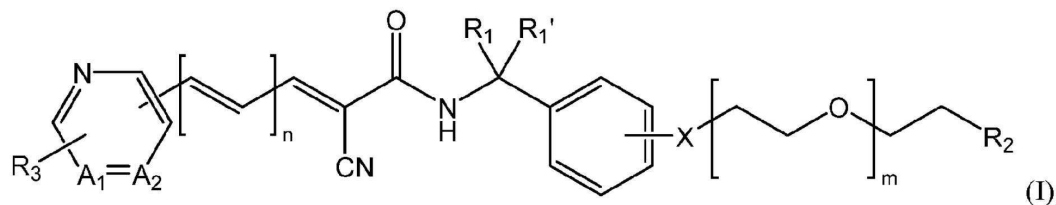
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 화합물:

화학식 I



상기 식에서,

A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 $-CH=$ 또는 $-N=$ 이나, 단 A_1 및 A_2 가 모두 $-N=$ 는 아니며;

m 은 0 내지 6이고;

n 은 0, 1 또는 2이고;

X 는 O, S 또는 NR_4 이고; 여기에서 R_4 는 수소, 알킬_(C1-6), 또는 치환된 알킬_(C1-C6)이며;

R_1 및 $R_{1'}$ 는 각각 독립적으로 알킬_(C1-8), 사이클로알킬_(C3-8), -알칸디일_(C1-C8)-사이클로알킬_(C3-8), 알케닐_(C2-8), 알키닐_(C2-8), 아릴_(C6-12), 아르알킬_(C7-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나, 또는

R_1 및 $R_{1'}$ 는 함께 알칸디일_(C2-8), 또는 치환된 알칸디일_(C2-8)이고;

R_2 는 헤테로사이클로알킬_(C2-12), 디알킬아미노_(C2-8), 헤테로아릴_(C1-8), 알킬아미노_(C1-8), 아릴아미노_(C6-8), 알콕시_(C1-8), 아릴옥시_(C6-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;

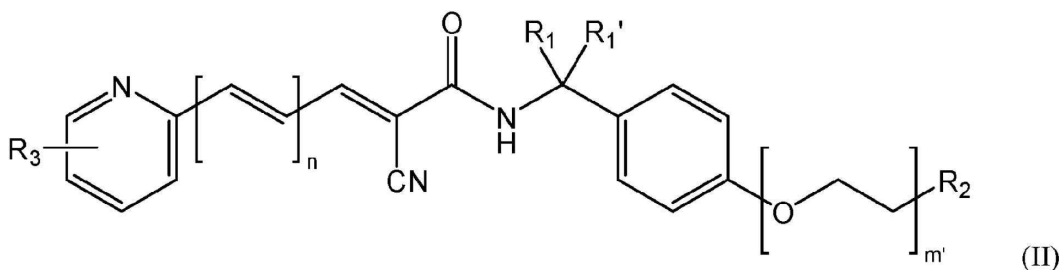
R_3 은 할로, 수소, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 머캅토이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 화학식 II 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 추가로 정의되는 화합물:

화학식 II



상기 식에서,

m' 은 1 내지 4이고;

n 은 0 또는 1이고;

R_1 및 R_1' 는 각각 독립적으로 알킬_(C1-8), 사이클로알킬_(C3-8), -알칸디일_(C1-8)-사이클로알킬_(C3-8), 알케닐_(C2-8), 알키닐_(C2-8), 아릴_(C6-12), 아르알킬_(C7-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고,

R_2 는 헤테로사이클로알킬_(C2-12), 디알킬아미노_(C2-8), 헤테로아릴_(C1-8), 알킬아미노_(C1-8), 아릴아미노_(C6-8), 알콕시_(C1-8), 아릴옥시_(C6-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;

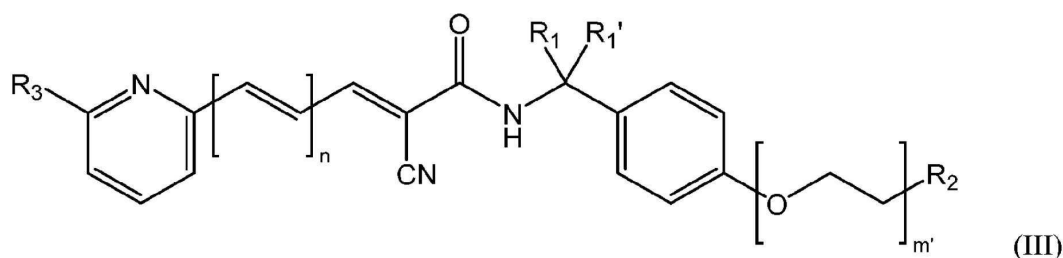
R_3 은 할로, 수소, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 머캅토이다.

청구항 3

제1항에 있어서,

하기 화학식 III 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 추가로 정의되는 화합물:

화학식 III



상기 식에서,

m' 는 1 내지 4이고;

n 은 0 또는 1이고;

R_1 및 R_1' 는 각각 독립적으로 알킬_(C1-8), 사이클로알킬_(C3-8), -알칸디일_(C1-8)-사이클로알킬_(C3-8), 알케닐_(C2-8), 알키닐_(C2-8), 아릴_(C6-12), 아르알킬_(C7-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고,

R_2 는 헤테로사이클로알킬_(C2-12), 디알킬아미노_(C2-8), 헤테로아릴_(C1-8), 알킬아미노_(C1-8), 아릴아미노_(C6-8), 알콕시_(C1-8), 아릴옥시_(C6-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;

R_3 은 할로, 수소, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 머캅토이다.

청구항 4

제1항에 있어서,

m 이 0 내지 2인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

m 이 0 또는 1인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

m 이 0인 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서,

m이 1인 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서,

m이 2인 화합물.

청구항 9

제2항 또는 제3항에 있어서,

m'가 1 내지 3인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서,

m'가 1 또는 2인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

m'가 1인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서,

m'가 2인 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서,

m'가 3인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 0인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 1인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

R₁이 알킬_(C1-8)인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

R₁이 에틸인 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서,

R₁이 프로필인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R₁'가 알킬_(C1-8)인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서,

R₁'가 에틸인 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서,

R₁'가 프로필인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂가 헤테로사이클로알킬_(C2-12)인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂가 헤테로사이클로알킬_(C2-8)인 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서,

R₂가 N-헤테로사이클로알킬_(C2-8)인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서,

R₂가 모르폴리닐 또는 4-메틸피페라진-1-일인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R₂가 디알킬아미노_(C2-8)인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서,

R₂가 디에틸아미노인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

R₃이 할로인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서,
R₃이 클로로인 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서,
R₃이 브로모인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,
R₃이 수소인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,
약학적으로 허용 가능한 염의 형태인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서,
약학적으로 허용 가능한 염이 HCl 염인 화합물.

청구항 34

제32항에 있어서,
약학적으로 허용 가능한 염이 말레산 염인 화합물.

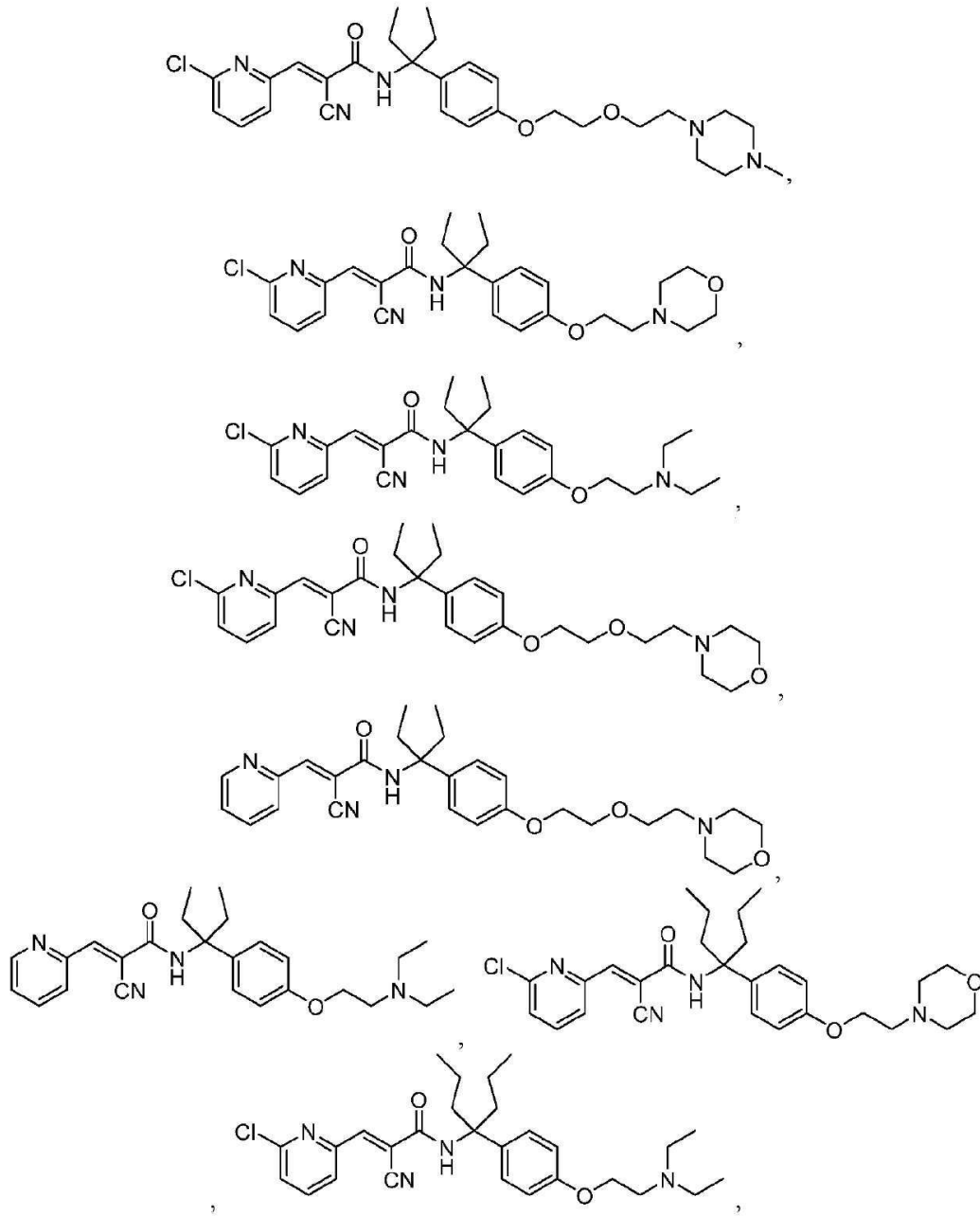
청구항 35

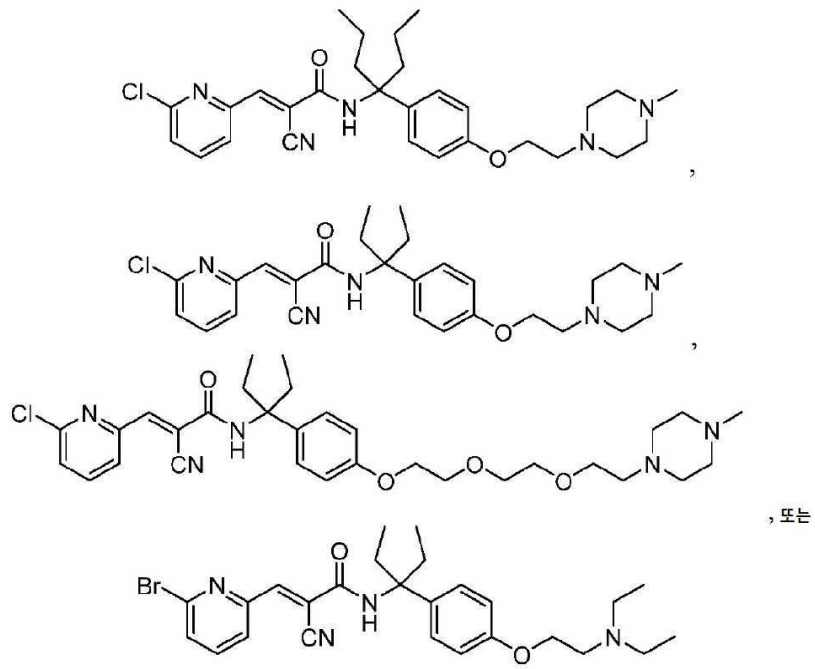
제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,
염의 형태가 아닌 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서,

하기의 화학식들 또는 이들 화학식 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 추가로 정의되는 화합물:





청구항 37

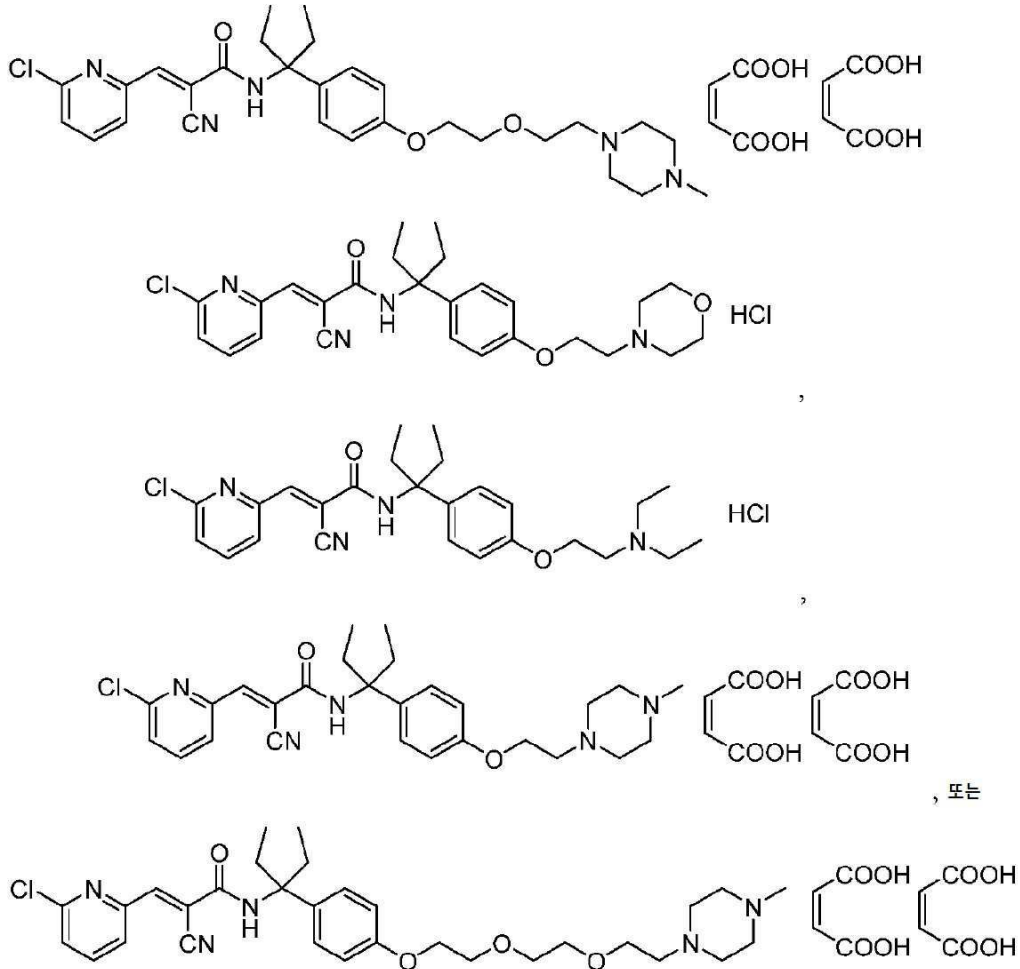
제36항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염이 HCl 또는 말레산을 포함하는 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서,

하기의 화학식들로서 추가로 정의되는 화합물:



청구항 39

- a. 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 및
- b. 부형제
- 를 포함하는 약학 조성물.

청구항 40

질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방이 필요한 환자에게 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약학 조성물을 상기 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 충분한 양으로 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질병 또는 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

질병 또는 질환이 과증식성 질병인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

과증식성 질병이 피부병인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서,

피부병 또는 피부질환이 건선인 방법.

청구항 44

제41항에 있어서,

과증식성 질병이 암인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서,

암이 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종, 또는 정상피종인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서,

암이 피부 T-세포 림프종(CTCL)인 방법.

청구항 47

제44항에 있어서,

암이 방광, 혈액, 뼈, 뇌, 유방, 중추신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 담낭, 생식기, 비뇨생식관, 머리, 신장, 후두, 간, 폐, 근조직, 목, 구강 또는 코 점막, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 비장, 소장, 대장, 위, 고환, 또는 갑상선의 암인 방법.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 또는 약학 조성물을 경구로, 동맥내로, 정맥내로, 또는 국소로 투여하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서,

화합물 또는 약학 조성물을 국소로 투여하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 11월 10일자로 출원된 미국 가 출원 제 62/584,591 호의 우선권 이득을 주장하며, 상기 출원의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 인용된다.

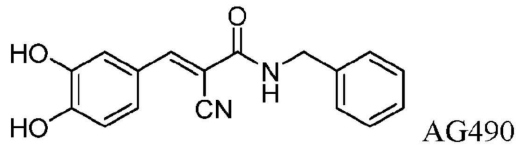
[0002] 1. 발명의 분야

[0003] 본 발명은 일반적으로 암과 같은 세포 증식성 질병의 치료에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 암과 같은 세포 증식성 질병의 치료에 유용한 카페인산 유도체, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 상기 화합물 또는 조성물을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 2. 관련 분야

[0005] 화합물 AG490은 야누스 키나제 2/전사-3의 신호 전달제 및 활성화제(Jak2/STAT3) 신호전달 경로를 억제하는 키나제 억제제이다. AG490은 모 천연 생성물 카페인산, 및 카페인산 벤질 에스테르와 같은 그의 천연 유도체에 의해 한정되는 화합물 그룹에 속한다.



[0006]

[0007]

AG490과 같은 카페인산 유사체에 의한 Jak2/STAT3 경로의 표적화된 억제제는 종양 세포 성장을 억제하고 세포사멸성 자극에 대한 감도를 증가시키며; 따라서 상기 경로의 억제제는 암 치료법의 잠재적인 치료제로서 사용될 수 있다(Catlett-Falcone *et al.*, 1999; Alas and Bonavida, 2003; Burdelya *et al.*, 2002). AG490은 생물학적 기질(혈액, 조직 등) 중에서의 잠재적인 불안정성 및 비교적 낮은 효능이 문제가 된다(Kondo, *et al.*, 2007; Burdelya *et al.*, 2002; Meydan *et al.*, 1996; Constantin *et al.*, 1998). 인간 종양의 생존 증식 및 혈관형성을 촉진하는 EGF, scr 및 IL-6(다수의 인터류킨 및 사이토카인)과 같은 자극제에 의한 Jak2/STAT3 경로의 수용체-기반 또는 직접적인 활성화(Bharti *et al.*, 2003, Verma *et al.*, 2003, Kerr *et al.*, 2003)는 항암 약물로서 잠재성을 갖는 AG490보다 더 효능있고 더 안정한 억제제를 필요로 한다.

[0008]

Jak2/STAT3 신호전달 경로는 다양한 암의 진행에 참여한다. STAT3는 특히 췌장 암종, 다형성 교모세포종, 및 두경부의 편평 세포 암종에서 구성적으로 활성화되며, 그의 활성화는 생체내에서 VEGF 발현, 혈관형성, 종양 성장 및 전이에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이와 같이, STAT3는 여전히 약물 개발에 탁월한 표적이다(Yu and Jove, 2004).

[0009]

카페인산 유사체인 AG490은 때때로 티르포스틴으로서 기술적으로 지칭된다. 미국특허 제 6,426,366 호, 제 7,745,468 호, 제 8,143,412 호 및 제 8,779,151 호, 및 미국특허 공보 제 2003/0013748 호는 AG490의 유도체를 기재한다.

[0010]

그러나, AG490은 동물 연구에서 제한된 활성을 가지며, Jak2/STAT3 신호전달의 억제 및 항-종양 효과를 성취하기 위해서 고농도(~50 내지 100 μ M)로 사용되어야 한다. AG490의 이러한 낮은 효능은 상기 화합물의 암 치료에 대한 임상 연구를 보장하기에 불충분하다(Burdelya *et al.*, 2002; Meydan *et al.*, 1996; Constantin *et al.*, 1998).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011]

그 사이에 개발된 AG490의 추가의 유도체, 예를 들어 WP1066을 고려하는 경우에조차, 낮은 치료학적 농도에서 유리한 약동학 및 독성학적 성질과 함께 강한 증식-방지 효과를 나타내는 신규 치료제에 대한 필요성이 계속된다.

과제의 해결 수단

[0012]

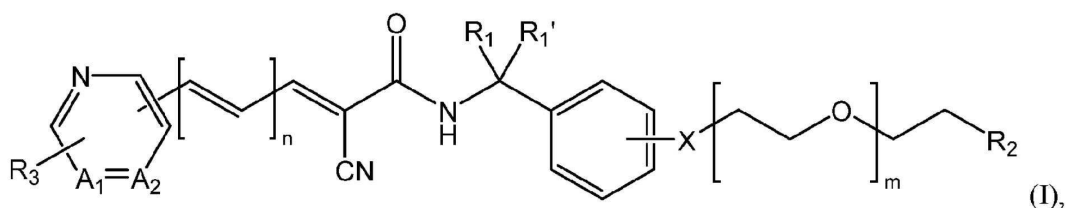
일부 태양에서, 본 개시는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 카페인산 유도체를 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물을 하기의 화학식들에 의해 추가로 정의한다:

[0013]

일부 태양에서, 본 개시는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0014]

[화학식 I]



[0015]

상기 식에서,

[0016]

A₁ 및 A₂는 각각 독립적으로 -CH= 또는 -N=이나, 단 A₁ 및 A₂가 모두 -N=는 아니며;

[0017]

m은 0 내지 6이고;

[0018]

[0019] n은 0, 1 또는 2이고;

[0020] X는 O, S 또는 NR₄이고; 여기에서 R₄는 수소, 알킬_(C1-6), 또는 치환된 알킬_(C1-C6)이며;

[0021] R₁ 및 R₁'는 각각 독립적으로 알킬_(C1-8), 사이클로알킬_(C3-8), -알칸디일_(C1-C8)-사이클로알킬_(C3-8), 알케닐_(C2-8), 알키닐_(C2-8), 아릴_(C6-12), 아르알킬_(C7-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이거나, 또는

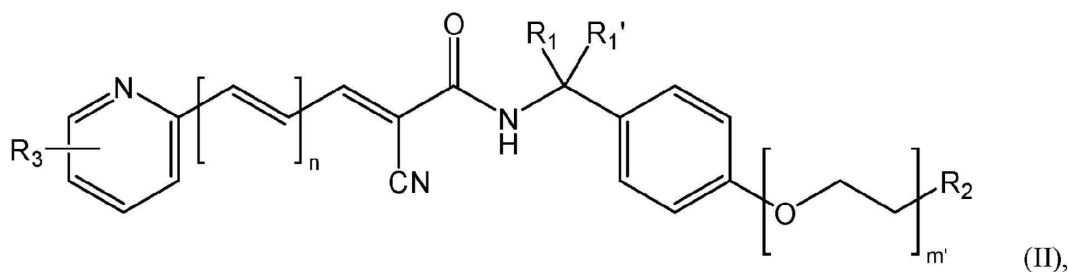
[0022] R₁ 및 R₁'는 함께 알칸디일_(C2-8), 또는 치환된 알칸디일_(C2-8)이고;

[0023] R₂는 헤테로사이클로알킬_(C2-12), 디알킬아미노_(C2-8), 헤테로아릴_(C1-8), 알킬아미노_(C1-8), 아릴아미노_(C6-8), 알콕시_(C1-8), 아릴옥시_(C6-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;

[0024] R₃은 할로, 수소, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 머캅토이다.

[0025] 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 II 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 추가로 정의된다:

[0026] [화학식 II]



[0027]

[0028] 상기 식에서,

[0029] m'는 1 내지 4이고;

[0030] n은 0 또는 1이고;

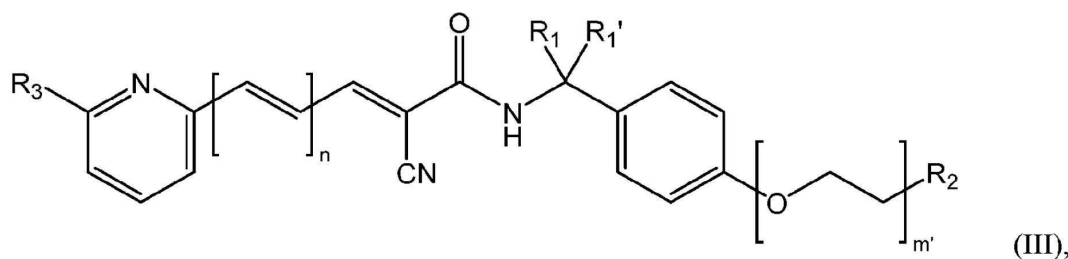
[0031] R₁ 및 R₁'는 각각 독립적으로 알킬_(C1-8), 사이클로알킬_(C3-8), -알칸디일_(C1-8)-사이클로알킬_(C3-8), 알케닐_(C2-8), 알키닐_(C2-8), 아릴_(C6-12), 아르알킬_(C7-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고,

[0032] R₂는 헤테로사이클로알킬_(C2-12), 디알킬아미노_(C2-8), 헤테로아릴_(C1-8), 알킬아미노_(C1-8), 아릴아미노_(C6-8), 알콕시_(C1-8), 아릴옥시_(C6-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;

[0033] R₃은 할로, 수소, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 머캅토이다.

[0034] 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 하기 화학식 III 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 추가로 정의된다:

[0035] [화학식 III]

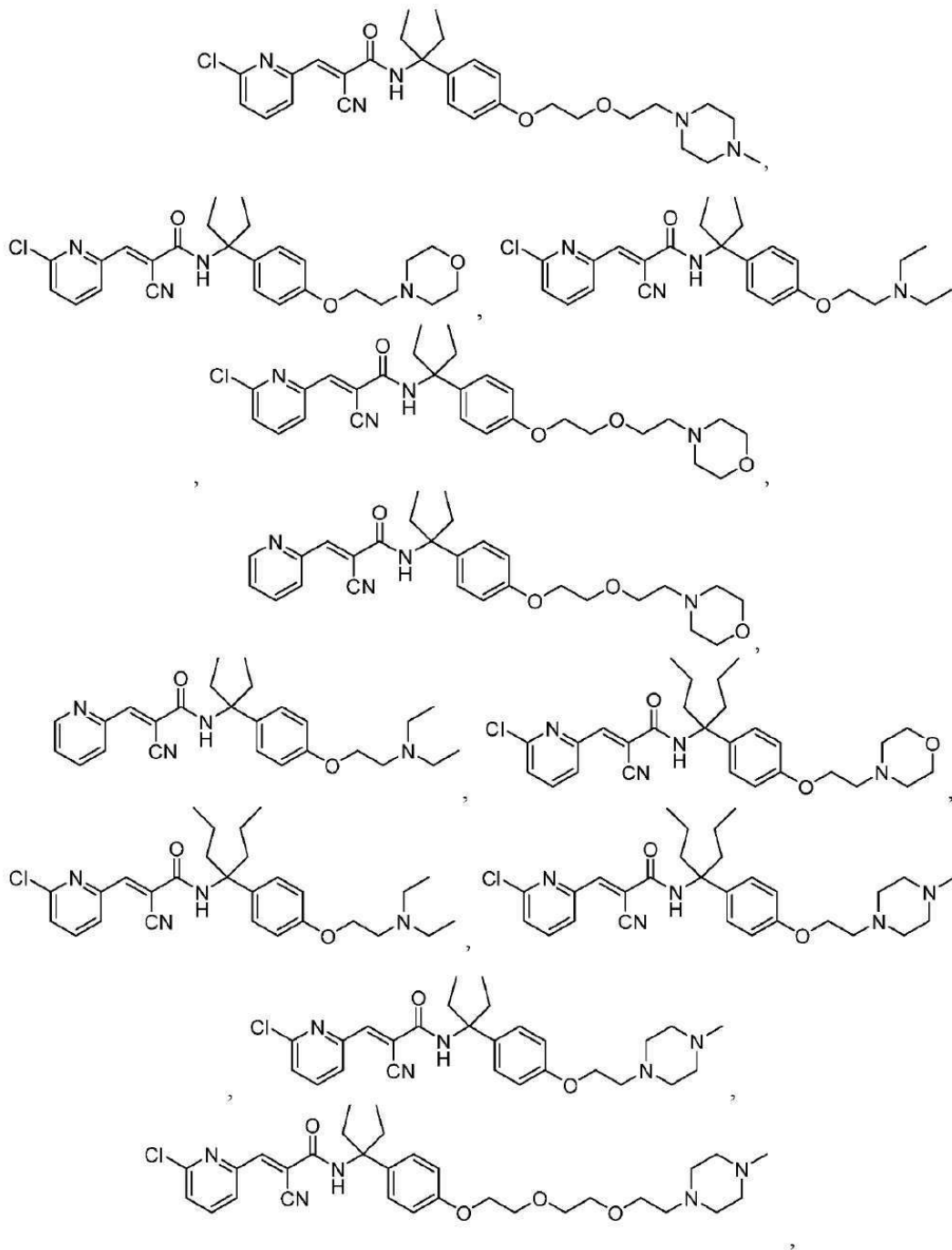


[0036]

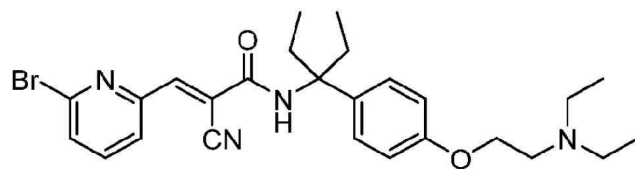
[0037] 상기 식에서,

[0038] m'는 1 내지 4이고;

- [0039] n 은 0 또는 1이고;
- [0040] R_1 및 R_1' 는 각각 독립적으로 알킬_(C1-8), 사이클로알킬_(C3-8), -알칸다일_(C1-8)-사이클로알킬_(C3-8), 알케닐_(C2-8), 알키닐_(C2-8), 아릴_(C6-12), 아르알킬_(C7-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고,
- [0041] R_2 는 헤테로사이클로알킬_(C2-12), 디알킬아미노_(C2-8), 헤테로아릴_(C1-8), 알킬아미노_(C1-8), 아릴아미노_(C6-8), 알콕시_(C1-8), 아릴옥시_(C6-12), 또는 이들 기 중 어느 하나의 치환된 버전이고;
- [0042] R_3 은 할로, 수소, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 머캅토이다.
- [0043] 일부 실시태양에서, m 은 0 내지 2이다. 일부 실시태양에서, m 은 0 또는 1이다. 일부 실시태양에서, m 은 0이다. 다른 실시태양에서, m 은 1이다. 더욱 다른 실시태양에서, m 은 2이다. 일부 실시태양에서, m' 는 1 내지 3이다. 일부 실시태양에서, m' 는 1 또는 2이다. 일부 실시태양에서, m' 는 1이다. 다른 실시태양에서, m' 는 2이다. 더욱 다른 실시태양에서, m' 는 3이다. 일부 실시태양에서, n 은 0이다. 다른 실시태양에서, n 은 1이다. 일부 실시태양에서, R_1 은 알킬_(C1-8), 예를 들어 에틸 또는 프로필이다. 일부 실시태양에서, R_1' 는 알킬_(C1-8), 예를 들어 에틸 또는 프로필이다. 일부 실시태양에서, R_2 는 헤테로사이클로알킬_(C2-12)이다. 일부 실시태양에서, R_2 는 헤테로사이클로알킬_(C2-8)이다. 일부 실시태양에서, R_2 는 N-헤테로사이클로알킬_(C2-8), 예를 들어 모르폴리닐 또는 4-메틸피페라진-1-일이다. 다른 실시태양에서, R_2 는 디알킬아미노_(C2-8), 예를 들어 디에틸아미노이다. 일부 실시태양에서, R_3 은 할로, 예를 들어 클로로 또는 브로모이다. 다른 실시태양에서, R_3 은 수소이다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 HCl 염 또는 말레산 염의 형태이다. 다른 실시태양에서, 상기 화합물은 염의 형태가 아니다.
- [0044] 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 하기의 화학식들 또는 이들 화학식 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 추가로 정의된다:



[0045]



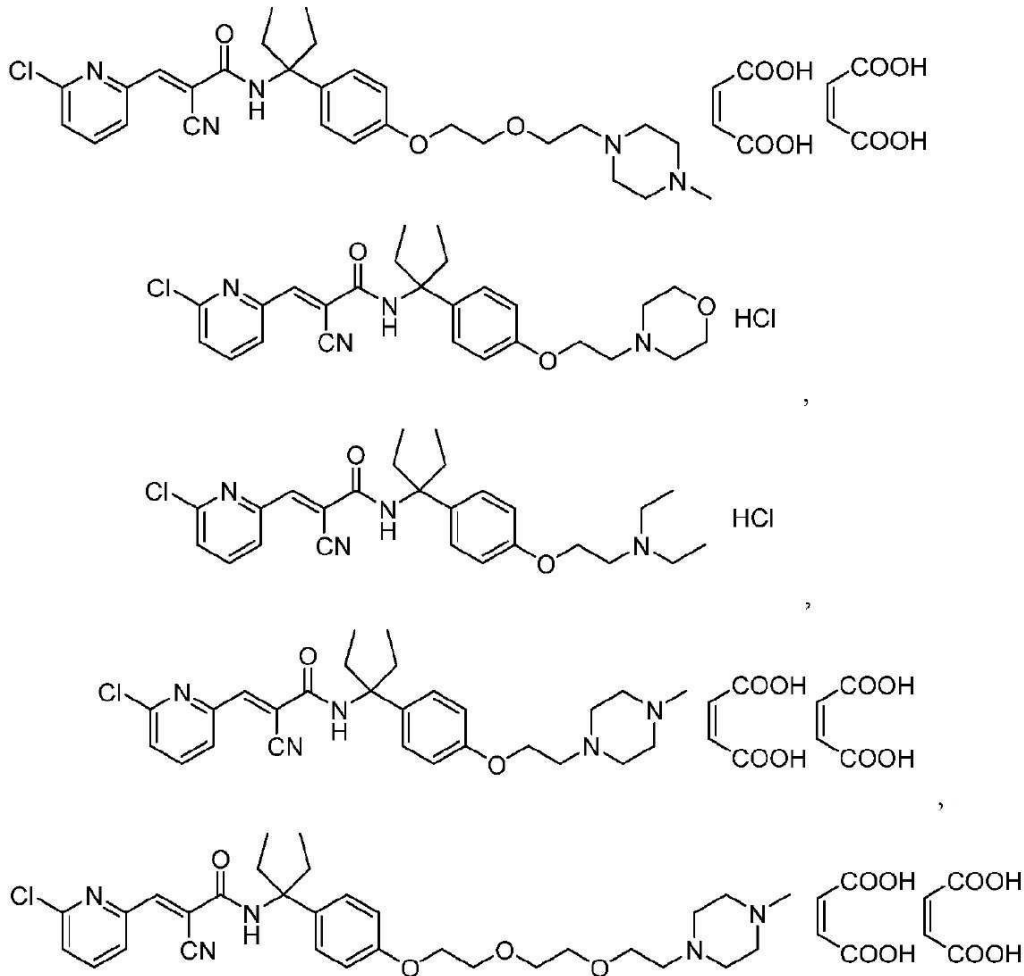
[0046]

또는

[0047]

일부 실시태양에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 HCl 또는 말레산을 포함한다.

[0048] 일부 실시태양에서, 상기 화합물은 하기의 화학식들로서 추가로 정의된다:



[0049]

[0050] 일부 태양에서, 본 개시는

[0051] a) 본 명세서에 개시된 화합물; 및

[0052] b) 부형제

[0053] 를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0054] 일부 태양에서, 본 개시는 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방이 필요한 환자에게 본 명세서에 개시된 화합물 또는 약학 조성물을 상기 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 충분한 양으로 투여함을 포함하는, 상기 환자의 상기 질병 또는 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 질병 또는 질환은 과증식성 질병이다. 일부 실시태양에서, 상기 과증식성 질병은 피부병, 예를 들어 건선이다. 다른 실시태양에서, 상기 과증식성 질병은 암이다. 일부 실시태양에서, 상기 암은 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종, 또는 정상피종이다. 일부 실시태양에서, 상기 암은 피부 T-세포 림프종(CTCL)이다. 다른 실시태양에서, 상기 암은 방광, 혈액, 뼈, 뇌, 유방, 중추신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 담낭, 생식기, 비뇨생식관, 머리, 신장, 후두, 간, 폐, 근조직, 목, 구강 또는 코 점막, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 비장, 소장, 대장, 위, 고환, 또는 갑상선의 암이다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 또는 약학 조성물을 경구로, 동맥내로, 정맥내로, 또는 국소로 투여한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 또는 약학 조성물을 국소로 투여한다.

[0055] 본 개시의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 실시예들은 본 발명의 특정한 실시태양들을 가리키지만, 단지 예시로서 제공되는 것은 물론이며, 따라서 본 발명의 진의 및 범위내의 다양한 변화 및 변형은 상기 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가들에게 자명해질 것이다. 간단히 특정 화합물이 하나의 특정한 화학식에 속한다는 이유가 상기 화합물이 또 다른 화학식에

또한 속할 수 없음을 의미하는 것은 아님에 유의한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0056] 본 개시는 카페인산 유도체를 제공한다. 또한, 본 명세서는 상기 화합물의 약학 조성물 및 상기 화합물 및 그 의 약학 조성물의 사용 방법을 제공한다.
- [0057] I. 화합물 및 합성 방법
- [0058] 본 발명의 화합물(또한 "본 개시의 화합물"로서 지칭된다)을, 예를 들어 상기 본 발명의 요약 섹션 및 하기의 청구항에 도시한다. 상기 화합물을 실시예 섹션에 개략된 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 방법은 당해 분야의 숙련가에 의해 적용되는 바와 같은 유기 화학의 원리 및 기법을 사용하여 추가로 변형되고 최적화될 수 있다. 상기와 같은 원리 및 기법은 예를 들어 본 명세서에 참고로 인용된 문헌[Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2013)]에 교시되어 있다. 또한, 상기 합성 방법은 당해 분야의 숙련가에 의해 적용되는 바와 같은 공정 화학의 원리 및 기법을 사용하여, 연속적이거나 배치식으로 예비, 파일럿- 또는 대규모 생산을 위해 추가로 변형되고 최적화될 수 있다. 상기와 같은 원리 및 기법은 예를 들어 본 명세서에 참고로 인용된 문헌[Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012)]에 교시되어 있다.
- [0059] 본 발명의 모든 화합물은 본 명세서에 논의되거나 또는 달리 논의된 하나 이상의 질병 또는 질환의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 중간체, 대사산물 및/또는 전구약물로서 특성화되거나 예시된 화합물 중 하나 이상이 또한, 그렇게 특성화되거나 예시됨에도 불구하고, 하나 이상의 질병 또는 질환의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 이와 같이 명백히 반대로 서술되지 않는 한, 본 발명의 모든 화합물은 활성 약학 성분(API)으로서 용도가 고려되는 "활성 화합물" 및 "치료학적 화합물"로 여겨진다. 인간 또는 수의학 용도에 대한 실제 적합성은 전형적으로 임상 시험 프로토콜 및 규정 절차, 예를 들어 식품 의약품 안전청(FDA)에 의해 관리되는 것들의 조합을 사용하여 결정된다. 미국에서, FDA는 인간 및 수의학 약물, 백신 및 다른 생물학적 제품, 및 의료 장치의 안전성, 유효성, 품질 및 보안을 보장함으로써 공중 보건의 보호에 책임을 진다.
- [0060] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 명세서에 서술된 적응증에 사용되든지 또는 사용되지 않든지 간에, 종래 기술에 공지된 화합물보다 더 유효하고, 덜 독성이며, 더 오래 작용하고, 더 효능 있으며, 더 적은 부작용을 생성시키고, 더 용이하게 흡수되며, 및/또는 더 양호한 약동학적 프로파일(예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 낮은 제거율)을 갖고, 및/또는 다른 유용한 약물학적, 물리적 또는 화학적 성질을 가질 수 있다는 장점이 있다.
- [0061] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭적으로-치환된 탄소 또는 질소 원자를 함유할 수 있으며 광학적으로 활성이거나 라세믹 형태로 분리될 수 있다. 따라서, 특정한 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 나타내지 않는 한, 화학식의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세믹 형태, 에피머 형태, 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다. 화합물은 라세메이트 및 라세믹 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별적인 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 일부 실시태양에서, 단일 부분입체이성질체가 수득된다. 본 발명의 화합물의 키랄 중심은 S 또는 R 배열을 가질 수 있다.
- [0062] 본 발명의 화합물을 나타내는데 사용되는 화학식은 전형적으로, 가능한 다수의 상이한 토오토머 중 단지 하나만을 나타낼 것이다. 예를 들어, 다수 유형의 케톤 기가 상응하는 에놀 기와 평형하게 존재하는 것으로 공지되어 있다. 유사하게, 다수 유형의 이민 기가 엔아민 기와 평형하게 존재한다. 주어진 화합물에 대해 어느 토오토머가 묘사되는지에 관계 없이, 및 어느 것이 가장 우세한지에 관계 없이, 주어진 화학식의 모든 토오토머가 의도된다.
- [0063] 또한, 본 발명의 화합물을 구성하는 원자는 상기와 같은 원자의 모든 동위원소 형태를 포함하고자 한다. 동위원소는, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 원자번호는 같지만 질량수는 상이한 원자들을 포함한다. 일반적인 예로서, 비제한적으로, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다.
- [0064] 본 발명의 화합물은 또한 전구약물 형태로 존재할 수 있다. 전구약물은 약제의 다수의 바람직한 특성(예를 들어, 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 증대시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본 발명의 일부 방법에 사용되는 화합물을 경우에 따라 전구약물 형태로 전달할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물뿐만 아니라 전구약물 전달 방법도 고려한다. 본 발명에 사용되는 화합물의 전구약물은, 통상적인 조작으로 또는

생체내에서 모 화합물로 절단되도록 하는 방식으로 상기 화합물 중에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 상응하게, 전구약물은 예를 들어, 하이드록시, 아미노 또는 카복시 기가 임의의 기에 결합되고, 상기 전구약물이 피실험자에게 투여될 때, 상기 기가 절단되어 각각 하이드록시, 아미노 또는 카복실산을 형성하는 본 명세서에 기재된 화합물들을 포함한다.

[0065] 약학적으로 허용 가능한 염 및 그의 제조 및 사용 방법의 추가적인 예가 본 명세서에 참고로 인용된 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002)]에 제공되어 있다.

[0066] 다수의 유기 화합물이, 상기 화합물과 반응하는 용매 또는 상기 화합물이 침전되거나 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 알 것이다. 이들 복합체는 "용매화물"로서 공지된다. 상기 용매가 물인 경우, 상기 복합체는 "수화물로서" 공지된다. 또한, 다수의 유기 화합물이 결정 및 비결정 형태를 포함하여, 하나 초과的高체 형태로 존재할 수 있음을 알 것이다. 본 명세서에 제공된 화합물의 모든 고체 형태는 그의 임의의 용매화물을 포함하여, 본 발명의 범위내에 있다.

[0067] II. 약학 제형 및 투여 경로

[0068] 상기와 같은 치료가 필요한 환자에게 투여하기 위해서, 약학 제형(또한 약학 제제, 약학 조성물, 약품, 의약품, 약물, 약, 또는 약제로서 지칭됨)은 지시된 투여 경로에 적합한 하나 이상의 부형제 및/또는 약물 담체와 함께 제형화된 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 인간 및/또는 수의학 환자의 치료에 처리 가능한 방식으로 제형화된다. 일부 실시태양에서, 제형화는 본 발명의 화합물 중 하나 이상을 하기의 부형제 중 하나 이상과 혼합하거나 또는 조합함을 포함한다: 락토스, 슈크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 산화 마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘염, 젤라틴, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 폴리비닐 알콜. 일부 실시태양에서, 예를 들어 경구 투여를 위해, 상기 약학 제형을 정제화하거나 캡슐화할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물을 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 벤질 알콜, 염화 나트륨, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해시키거나 슬러리화할 수 있다. 약학 제형에 통상적인 약학 조작, 예를 들어 멸균을 가하고/가하거나, 상기 약학 제형은 약물 담체 및/또는 부형제, 예를 들어 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 캡슐화제, 예를 들어 지질, 텐드리머, 중합체, 단백질, 예를 들어 알부민, 또는 핵산, 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0069] 약학 제형을 다양한 방법에 의해, 예를 들어 경구로 또는 주사(예를 들어 피하, 정맥내, 복강내 등)에 의해 투여할 수 있다. 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물을, 상기 화합물을 불활성화시킬 수 있는 산 및 다른 자연 조건의 작용으로부터 상기 화합물을 보호하는 물질로 코팅할 수 있다. 상기 활성 화합물을 비경구 이외의 투여에 의해 투여하기 위해서, 상기 화합물을 그의 불활성화를 방지하는 물질로 코팅하거나, 또는 상기 화합물을 상기 물질과 함께 투여하는 것이 필요할 수 있다. 예를 들어, 상기 활성 화합물을 적합한 담체, 예를 들어 리포솜 또는 희석제 중에서 환자에게 투여할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 희석제는 염수 및 수성 완충액을 포함한다. 리포솜은 수중 유중 수적형 CGF 유화액뿐만 아니라 통상적인 리포솜을 포함한다.

[0070] 본 발명의 화합물을 또한 비경구로, 복강내로, 척수내로, 또는 뇌내로 투여할 수 있다. 분산액을 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 중에서 및 오일 중에서 제조할 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 생육을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다.

[0071] 주사용으로 적합한 약학 조성물은 멸균 주사성 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 담체는 예를 들어 수, 에탄올, 폴리올(비제한적으로 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 포함), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성을, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지시킬 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 비제한적으로 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산 및 티메로살에 의해 성취될 수 있다. 다수의 경우에, 상기 조성물 중에 등장화제, 예를 들어 당, 염화 나트륨, 또는 다가알콜, 예를 들어 만니톨 및 솔비톨을 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 상기 주사성 조성물의 연장된 흡수는 상기 조성물 중에 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함시킴으로써 발생시킬 수 있다.

[0072] 본 발명의 화합물을 경구로, 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 투여할 수 있다. 상기 화합물 및 다른 성분을 또한 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐에 싸거나, 정제로 압착시키거나, 또는 피실험자

의 규정식에 직접 혼입시킬 수 있다. 경구 치료제 투여를 위해서, 본 발명의 화합물을 부형제에 혼입시키고 삼킬 수 있는 정제, 구강정, 트로키제, 캡슐, 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 및 유사한 경구 제형의 형태로 사용할 수 있다. 상기 조성물 및 제제 중의 치료학적 화합물의 백분율은 물론 변할 수 있다. 상기와 같은 약학 제형 중의 치료학적 화합물의 양은 적합한 투여량이 획득되도록 하는 것이다.

[0073] 일부 실시태양에서, 상기 치료학적 화합물을 또한 피부, 눈 또는 점막에 국소 투여할 수 있다. 한편으로, 폐에 대한 국소 전달을 원하는 경우, 상기 치료학적 화합물을 건조-분말 또는 에어로졸 제형 중에서 흡입에 의해 투여할 수 있다.

[0074] 일부 실시태양에서, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 단위 투여형으로 제형화하는 것이 유리할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 단위 투여형은, 치료하고자 하는 피실험자에게 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 약학 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성시키는 것으로 산출된 예정된 양의 치료 화합물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단위 투여형에 대한 명세서는 (a) 치료학적 화합물 특유의 특징 및 성취하고자 하는 특정 치료 효과, 및 (b) 환자의 선택된 상태의 치료를 위한 상기와 같은 치료학적 화합물의 조제 분야 고유의 제한에 의해서 및 이들에 따라 직접 지시된다. 일부 실시태양에서, 활성 화합물은 환자의 상태와 관련된 상태를 치료하기에 충분한 치료학적으로 유효한 투여량으로 투여된다. 예를 들어, 화합물의 효능을, 인간 또는 또 다른 동물의 질병 치료에서 효능이 예견될 수 있는 동물 모델 시스템에서 평가할 수 있다.

[0075] 일부 실시태양에서, 상기 치료학적 화합물의 유효 용량 범위를 다양한 상이한 동물에 대한 동물 연구에서 측정된 유효 용량으로부터 외삽할 수 있다. 일반적으로, 인간 등가 용량(HED)(mg/kg)을 하기 식에 따라 산출할 수 있다(예를 들어 본 명세서에 참고로 인용된 문헌[Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008]을 참조하십시오):

[0076]
$$HED(mg/kg) = \text{동물 용량}(mg/kg) \times (\text{동물 } K_m / \text{인간 } K_m)$$

[0077] 변환에서 K_m 인자의 사용은 보다 정확한 HED 값을 생성시키며, 상기 값은 단지 체중보다는 체 표면적(BSA)을 기준으로 한다. 인간 및 다양한 동물에 대한 K_m 값은 주지되어 있다. 예를 들어, 평균 60 kg의 인간(1.6 m²의 BSA를 갖는다)에 대한 K_m 은 37인 반면, 20 kg 아동(BSA 0.8 m²)은 25의 K_m 을 가질 것이다. 일부 관련된 동물 모델에 대한 K_m 이 또한 주지되어 있다, 예를 들어: 마우스 3의 K_m (0.02 kg의 체중 및 0.007의 BSA가 주어지는 경우); 햄스터 5의 K_m (0.08 kg의 체중 및 0.02의 BSA가 주어지는 경우); 래트 6의 K_m (0.15 kg의 체중 및 0.025의 BSA가 주어지는 경우); 및 원숭이 12의 K_m (3 kg의 체중 및 0.24의 BSA가 주어지는 경우).

[0078] 상기 치료학적 조성물의 정확한 양은 의사의 판단에 달려 있으며 각각의 개인에 고유하다. 그렇더라도, 산출된 HED 용량은 일반적인 안내를 제공한다. 상기 용량에 영향을 미치는 다른 인자는 환자의 신체적 및 임상적 상태, 투여 경로, 의도하는 치료 목적, 및 특정한 치료학적 제형의 효능, 안정성 및 독성을 포함한다.

[0079] 피실험자에게 투여되는 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 화합물을 포함하는 조성물의 실제 투여량은 신체적 및 생리학적 인자, 예를 들어 치료되는 동물의 유형, 연령, 성별, 체중, 상태의 중증도, 치료되는 질병의 유형, 선행 또는 동반되는 치료학적 개입, 피실험자의 특발성에 의해서 및 투여 경로에 따라 결정될 수 있다. 이들 인자는 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 투여를 담당하는 의사는 전형적으로 조성물 중의 활성 성분(들)의 농도 및 개별적인 피실험자에 적합한 용량(들)을 결정할 것이다. 상기 투여량은 임의의 합병증의 경우에 개별적인 의사에 의해 조절될 수 있다.

[0080] 일부 실시태양에서, 상기 치료 유효량은 전형적으로 1일 또는 수일간(물론 상기에 논의된 투여 방식 및 인자에 따라), 1일 1회 이상의 용량 투여로, 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 150 mg/kg으로 변할 것이다. 다른 적합한 용량 범위는 하루에 1 mg 내지 10,000 mg, 하루에 100 mg 내지 10,000 mg, 하루에 500 mg 내지 10,000 mg, 및 하루에 500 mg 내지 1,000 mg을 포함한다. 일부 특정한 실시태양에서, 상기량은 하루에 10,000 mg 미만으로, 하루에 750 mg 내지 9,000 mg의 범위를 갖는다.

[0081] 일부 실시태양에서, 상기 약학 제형 중의 활성 화합물의 양은 약 2 내지 약 75 중량 퍼센트이다. 이들 실시태양 중 일부에서, 상기량은 약 25 내지 약 60 중량 퍼센트이다.

[0082] 상기 작용제의 단일 또는 수회 용량이 고려된다. 수회 용량의 전달에 요구되는 시간 간격은 단지 통상적인 실

험을 사용하여 당해 분야의 통상적인 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 일례로서, 피실험자에게 대략 12-시간 간격으로 하루에 2회 용량이 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 작용제는 하루에 1회 투여된다.

[0083] 상기 작용제(들)를 통상적인 스케줄로 투여할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 통상적인 스케줄은 미리 지정된 기간을 지칭한다. 상기 통상적인 스케줄은, 상기 스케줄이 예정된 한, 길이가 동일하거나 또는 상이한 기간을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 통상적인 스케줄은 하루에 2회, 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주, 매월, 또는 이들 사이의 일수 또는 주수의 임의의 부분집합의 투여를 수반할 수 있다. 한편으로, 상기 예정된 통상적인 스케줄은 첫 번째 주 동안 1일 2회 기준에 이어서 수개월 동안 매일 기준 등의 투여를 수반할 수 있다. 다른 실시태양에서, 본 발명은, 상기 작용제(들)를 경구로 복용할 수 있고 그 타이밍은 음식을 섭취에 따르거나 또는 따르지 않음을 제공한다. 따라서, 예를 들어 상기 작용제를 피실험자가 식후 또는 식전에 관계 없이 매일 아침 및/또는 매일 저녁에 복용할 수 있다.

[0084] III. 암 및 다른 과증식성 질병의 치료

[0085] 과증식성 질병은 세포가 통제할 수 없게 번식을 시작하게 하는 임의의 질병과 관련될 수 있지만, 원형의 예는 암이다. 전선은 또 다른 예이다. 암의 핵심 요소 중 하나는 세포의 정상적인 세포사멸 주기가 중단되는 것이며 따라서 상기 세포의 성장을 중단시키는 인자는 상기 질병의 치료를 위한 치료제만큼 중요하다. 일부 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 카페인산 유도체를 세포수의 감소에 사용할 수 있으며 그 자체를 다양한 암 또는 다른 악성 종양의 치료에 사용할 수 있다.

[0086] 일부 실시태양에서, 암, 암 조직, 또는 암 세포를 본 명세서에 개시된 화합물, 방법 및 조성물에 의해 치료할 수 있다. 일부 실시태양에서, 치료될 수 있는 암 세포 또는 조직은 비제한적으로 방광, 혈액, 뼈, 골수, 뇌, 유방, 결장, 식도, 위장, 잇몸, 머리, 신장, 간, 폐, 비인두, 목, 난소, 전립선, 피부, 위, 췌장, 고환, 혀, 자궁경부, 또는 자궁으로부터의 세포 또는 조직을 포함한다. 일부 실시태양에서, 치료될 수 있는 암은 하기의 조직학적 유형을 가질 수 있다: 악성 신생물; 암종; 미분화 암종; 거대 방추세포 암종; 소세포 암종; 유두상 암종; 편평세포 암종; 림프상피 암종; 기저세포 암종; 섬유모세포 암종; 이행세포 암종; 유두상 이행세포 암종; 선암종; 악성 가스트린종; 담관암종; 간세포 암종; 복합 간세포 암종 및 담관암종; 소주골 선암종; 아데노이드 낭성 암종; 선종 폴립의 선암종; 가족성 대장 폴립증 선암종; 고형 암종; 악성 유암종; 기관지-폐포 선암종; 유두상 선암종; 혈액소 암종; 호산성 암종; 호산성 선암종; 호염기성 암종; 투명세포 선암종; 과립세포 암종; 여포성 선암종; 유두상 및 여포성 선암종; 비캡슐화 경화성 암종; 부신피질 암종; 자궁내막 암종; 피부 부속기 암종; 아포크린 선암종; 피지 선암종; 귀지 선암종; 점막표피양 암종; 낭선암종; 유두상 낭선암종; 유두상 장액성 낭선암종; 점액성 낭선암종; 점액성 선암종; 반지세포 암종; 침윤성 유관암종; 수질 암종; 소엽 암종; 염증성 암종; 파제트 유방 질환; 선방 세포 암종; 선편평상피 암종; 편평세포 화생이 있는 선암종; 악성 흉선종; 악성 난소 기질 종양; 악성 협막세포종; 악성 과립막 세포 종양; 악성 남성모세포종; 세르톨리 세포 암종; 악성 레이디히 세포 종양; 악성 지질세포 종양; 악성 부신경절종; 악성 유방-외 부신경절종; 크롬친화성세포종; 사구맥관육종; 악성 흑색종; 무멜라닌 흑색종; 표재 확장성 흑색종; 악성 흑색점 흑색종; 말단 흑색점 흑색종; 결절성 흑색종; 거대세포 모반 중 악성 흑색종; 상피세포 흑색종; 악성 청신경; 육종; 섬유육종; 악성 섬유성 조직구종; 점액육종; 지방육종; 평활근육종; 횡문근육종; 배아형 횡문근육종; 폐포성 횡문근육종; 기질 육종; 악성 혼합 종양; 물리관 혼합 종양; 신아세포종; 간모세포종; 암육종; 악성 간엽종; 악성 브레너 종양; 악성 엽상 종양; 활막 육종; 악성 중피종; 난소고환종; 배아 암종; 악성 기형종; 악성 난소갑상선종; 융모막암종; 악성 중신종; 혈관육종; 악성 혈관내피종; 카포시 육종; 악성 혈관주위세포종; 림프관육종; 골육종; 피질주위골육종; 연골육종; 악성 연골모세포종; 중간엽 연골육종; 뼈의 거대세포 종양; 유잉 육종; 악성 치성 종양; 사기질모 치성육종; 악성 사기질모세포종; 사기질모 섬유육종; 악성 송과체종; 척색종; 악성 신경교종; 상의세포종; 성상세포종; 원형질 성상세포종; 원섬유 성상세포종; 성상모세포종; 교모세포종; 뿔지교종; 뿔지교모세포종; 원시 신경외배엽; 소뇌 육종; 신경절신경모세포종; 신경모세포종; 망막모세포종; 후각 신경원성 종양; 악성 수막종; 신경섬유육종; 악성 신경집종; 악성 과립세포 종양; 악성 림프종; 호지킨병; 파라옥아종; 작은 림프구성, 악성 림프종; 큰 세포, 미만성, 악성 림프종; 여포성, 악성 림프종; 균상 식육종; 다른 명시된 비-호지킨 림프종; B-세포 림프종; 저등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 미만성 NHL; 고 등급 면역모세포성 NHL; 고 등급 림프모구성 NHL; 고 등급 작은 비-분할 세포 NHL; 별키병 NHL; 외투세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 악성 조직구종; 다발성 골수종; 비만세포 육종; 면역증식성 소장 질환; 백혈병; 림프구성 백혈병; 형질세포 백혈병; 적백혈병; 림프육종 세포 백혈병; 골수성 백혈병; 호염기성 백혈병; 호산성 백혈병; 단핵구성 백혈병; 비만 세포 백혈병; 거대핵모세포 백혈병; 골수양 육종; 및 털세포 백혈병. 몇몇 태양에서, 상기 종양은 골육종, 혈관

육종, 횡문근육종, 평활근육종, 유잉 육종, 교모세포종, 신경모세포종 또는 털세포 백혈병을 포함한 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML); 및 만성 골수모구성 백혈병을 포함할 수 있다.

[0087] 또 다른 태양에서, 본 명세서에 개시된 화합물, 조성물 및 방법을 사용하여 암 또는 다른 과증식성 질병을 치료할 수 있다. 과증식성 질병은 세포가 통제할 수 없게 번식을 시작하게 하는 임의의 질병과 관련될 수 있지만, 원형의 예는 암이다. 암의 요소 중 하나는 세포의 정상적인 세포사멸 주기가 중단되는 것이다. 이와 같이, 세포의 성장을 중단시키는 인자는 상기 질병의 치료를 위한 치료제만큼 중요하다. 본 개시에서, 본 개시의 화합물을 세포수의 감소를 유도하는데 사용할 수 있으며 다양한 유형의 암의 치료에 사용할 수 있다.

[0088] 일부 실시태양에서, 본 개시의 화합물 또는 조성물로 치료될 수 있는 암세포는 비제한적으로 방광, 혈액, 뼈, 골수, 뇌, 유방, 결장, 식도, 위장, 잇몸, 머리, 신장, 간, 폐, 비인두, 목, 난소, 전립선, 피부, 위, 췌장, 고환, 혀, 자궁경부, 또는 자궁 세포를 포함한다.

[0089] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 방법이 유용한 종양은 임의의 악성 세포 유형, 예를 들어 고형 종양 또는 혈액 종양에서 발견되는 것들을 포함한다. 예시적인 고형 종양은 비제한적으로 췌장, 결장, 맹장, 위, 뇌, 머리, 목, 난소, 신장, 후두, 육종, 폐, 방광, 흑색종, 전립선 및 유방으로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 기관의 종양을 포함할 수 있다. 예시적인 혈액 종양은 골수의 종양, T 또는 B 세포 악성 종양, 백혈병, 림프종, 모세포종, 골수종 등을 포함한다. 본 명세서에 제공된 방법을 사용하여 치료할 수 있는 암의 추가의 예는 비제한적으로 폐암(소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평세포 암종 포함), 복막의 암, 위암(위장암 및 위장 기질암 포함), 췌장암, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘암종, 신장암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 다양한 유형의 두경부암, 및 흑색종을 포함한다.

[0090] 환자에게 약학적 유효량의 본 개시의 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 몇몇 실시태양에서, 상기 약학적 유효량은 0.1 내지 1000 mg/kg이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 약학적 유효량을 하루에 단일 용량으로 투여한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 약학적 유효량을 하루에 2회 이상의 용량으로 투여한다. 상기 화합물을, 예를 들어 생체의 퍼징 중에 종양 세포와 접촉시킴으로써 투여할 수 있다. 상기 치료 방법은 하기 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다: a) 종양 세포에서 세포독성 유도; b) 종양 세포 사멸; c) 종양 세포에서 세포사멸 유도; d) 종양 세포에서 분화 유도; 또는 e) 종양 세포에서 성장 억제. 상기 종양 세포는 임의의 유형의 종양 세포, 예를 들어 뇌세포일 수 있다. 다른 유형의 세포는 예를 들어 방광암 세포, 유방암 세포, 폐암 세포, 결장암 세포, 전립선암 세포, 간암 세포, 췌장암 세포, 위암 세포, 고환암 세포, 뇌암 세포, 난소암 세포, 림프암 세포, 피부암 세포, 뇌암 세포, 골암 세포, 또는 연조직암 세포를 포함한다.

[0091] 일부 실시태양에서, 치료 방법은 치료 과정을 모니터링함을 추가로 포함한다. 이들 실시태양의 일부에서, 상기 방법은 치료학적 양의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물이 투여된, 암과 관련된 질환 또는 그의 증상을 앓고 있거나 또는 이에 민감한 환자에서 진단 마커로서 또는 진단 측정(예를 들어 선별, 분석)으로서 세포 표면 단백질에 의한 혈액 매개변수 및/또는 암 줄기세포(CSC) 분석에서의 변화 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 상기 방법에서 측정된 마커의 수준을 건강한 정상 대조군 또는 다른 병든 환자의 공지된 마커의 수준과 비교하여 상기 환자의 질병 상태를 확립시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 환자에서 상기 마커의 제2 수준을 상기 제1 수준의 측정보다 낮은 시점에서 측정하고, 상기 두 수준을 비교하여 질병의 과정 또는 치료법의 효능을 모니터링한다. 일부 실시태양에서, 상기 환자에서의 마커의 치료-전 수준을 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료의 개시 전에 측정하고; 이어서 상기 마커의 치료-전 수준을 상기 치료 개시 후의 상기 환자에서의 마커 수준과 비교하여 상기 치료의 효능을 측정할 수 있다.

[0092] 일부 실시태양에서, 상기 환자는 포유동물, 예를 들어 영장류, 바람직하게는 고등 영장류, 예를 들어 인간(예를 들어 본 명세서에 기재된 질환이 있거나 또는 상기 질환의 위험이 있는 환자)이다. 일부 실시태양에서, 상기 환자는 상기 환자의 면역 반응을 증대시킬 필요가 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 환자는 면역타협되거나 또는 면역타협이 있을 위험이 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 환자는 화학요법 치료 및/또는 방사선요법을 겪고 있거나 또는 겪은 적이 있다. 한편으로, 또는 함께, 상기 환자는 감염의 결과로서 면역타협되거나 또는 면역타협이 있을 위험이 있다.

[0093] IV. 정의

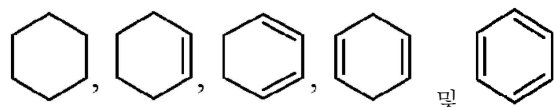
[0094] 화학 기의 상황에서 사용시: "수소"는 -H를 의미하고; "하이드록시"는 -OH를 의미하고; "옥소"는 =O를

의미하고; "카보닐"은 $-C(=O)-$ 를 의미하고; "카복시"는 $-C(=O)OH$ (또한 $-COOH$ 또는 $-CO_2H$ 로서 쓰여짐)를 의미하고; "할로"는 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 를 의미하고; "아미노"는 $-NH_2$ 를 의미하고; "하이드록시아미노"는 $-NHOH$ 를 의미하고; "니트로"는 $-NO_2$ 를 의미하고; 이미노는 $=NH$ 를 의미하고; "시아노"는 $-CN$ 를 의미하고; "이소시아닐"은 $-N=C=O$ 를 의미하고; "아지도"는 $-N_3$ 를 의미하고; 1가 상황에서 "포스페이트"는 $-OP(O)(OH)_2$ 또는 그의 탈양자화된 형태를 의미하고; 2가 상황에서 "포스페이트"는 $-OP(O)(OH)O-$ 또는 그의 탈양자화된 형태를 의미하고; "머캡토"는 $-SH$ 를 의미하고; "티오"는 $=S$ 를 의미하고; "설폰"은 $-S(O)_2-$ 를 의미하고; "설피닐"은 $-S(O)-$ 를 의미한다.

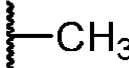
[0095]

화학식의 상황에서, 기호 "-"는 단일 결합을 의미하고, "="는 이중 결합을 의미하고, "≡"는 삼중 결합을 의미한다. 기호 "-----"는 임의의 결합을 나타내며, 결합이 존재하는 경우 단일 또는 이중이다. 기호 "

-----"는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타낸다. 따라서, 화학식  는 예를 들어

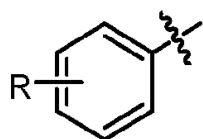


를 포함한다. 또한, 상기는 하나의 상기와 같은 고리 원자가 하나 초과인 이중 결합 부분을 형성하지 않는 것으로 이해된다. 더욱 또한, 공유 결합 기호 "-"는, 1 또는 2개의 입체발생 원자를 연결하는 경우, 어떠한 바람직한 입체화학도 가리키지 않음에 유의한다. 대신에, 상기는 모든 입체이성질체뿐만 아니라 그의 혼합물을 포함한다. 기호 "~~~~~"는 결합을 가로질러 수직으로 도시될

때(예를 들어 메틸의 경우 ) 상기 기의 부착점을 가리킨다. 상기 부착점은 전형적으로 독자가 부착점을 분명하게 식별하는 것을 돕기 위해 보다 큰 기에 대해 상기 방식으로 식별될 뿐임에 유의한다. 기호 "◀"는 쐐기의 두꺼운 단부에 부착된 기가 "페이지의 밖"에 있는 단일 결합을 의미한다. 기호 "|||||~"은 쐐기의 두꺼운 단부에 부착된 기가 "페이지의 안"에 있는 단일 결합을 의미한다. 기호 "~~~~~"는 이중 결합 둘레의 기하학적 구조(예를 들어 *E* 또는 *Z*)가 한정되지 않은 단일 결합을 의미한다. 따라서, 2개의 옵션 모두뿐만 아니라 그의 조합이 의도된다. 본 출원에 도시된 구조식의 원자상의 임의의 한정되지 않은 원자가는 내재적으로 상기 원자에 결합된 수소 원자를 나타낸다. 탄소 원자상의 굵은 점은 상기 탄소에 부착된 수소가 지면 밖으로 향함을 가리킨다.

[0096]

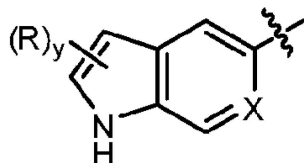
변수가 고리 시스템상에 "플로팅 기"로서, 예를 들어 하기 식에서 "R" 기로서 묘사되는 경우:



[0097]

[0098]

상기 변수는 안정한 구조를 형성하는 한, 묘사되거나, 암시되거나 또는 분명히 한정된 수소를 포함하여, 상기 고리 원자 중 어느 하나에 부착된 임의의 수소 원자를 교체할 수 있다. 변수가 축합된 고리 시스템상에 "플로팅 기"로서, 예를 들어 하기 식에서 "R" 기로서 묘사되는 경우:



[0099]

[0100]

상기 변수는 달리 명시되지 않는 한 상기 축합된 고리 중 어느 하나의 고리 원자 중 어느 하나에 부착된 임의의 수소 원자를 교체할 수 있다. 교체 가능한 수소는 안정한 구조를 형성하는 한, 묘사된 수소(예를 들어 상기 화학식에서 질소에 부착된 수소), 암시된 수소(예를 들어 도시되지 않았지만 존재하는 것으로 이해되는 상기 화학식의 수소), 분명히 한정된 수소, 및 존재가 고리 원자의 정체에 의존하는 임의의 수소(예를 들어 X가 $-CH-$ 와

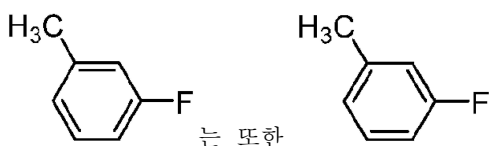
같은 경우 X기에 부착된 수소)를 포함한다. 묘사된 예에서, R은 축합된 고리 시스템의 5-원 또는 6-원 고리상에 존재할 수 있다. 상기 화학식에서, 괄호안에 놓인 R 바로 다음의 아래첨자 "y"는 숫자 변수를 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 상기 변수는 0, 1, 2 또는 2 초과인 임의의 정수일 수 있으며, 단지 상기 고리 또는 고리 시스템의 교체 가능한 수소 원자의 최대 수에 의해서만 제한된다.

[0101] 화학 기 및 화합물 부류에 대해서, 상기 기 또는 부류 중의 탄소 원자의 수는 하기와 같이 나타내는 바와 같다: "C_n" 또는 "C_n"은 상기 기/부류 중의 탄소 원자의 정확한 수(n)를 한정한다. "C_{≤n}"은 상기 기/부류 중에 있을 수 있는 탄소 원자의 최대 수(n)를 한정하며, 이때 최소 수는 문제의 기/부류에 대해 가능한 한 작다. 예를 들어, "알킬(C_{≤8})", "사이클로알칸디일(C_{≤8})", "헤테로아릴(C_{≤8})" 및 "아실(C_{≤8})" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 1이고, "알케닐(C_{≤8})", "알키닐(C_{≤8})" 및 "헤테로사이클로알킬(C_{≤8})" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 2이고, "사이클로알킬(C_{≤8})" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 3이고, "아릴(C_{≤8})" 및 "아렌디일(C_{≤8})" 기에서 탄소 원자의 최소 수는 6이다. "C_{n-n'}"은 기 중의 탄소 원자의 최소(n) 및 최대 수(n')를 모두 한정한다. 따라서, "알킬(C₂₋₁₀)"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 표시한다. 이들 탄소수 지시자는 상기 지시자가 변형시키는 화학 기 또는 부류에 선행하거나 후행할 수 있으며, 의미에 있어서 어떠한 변화도 나타내지 않으면서 괄호안에 놓이거나 놓이지 않을 수 있다. 따라서, "C5 올레핀", "C5-올레핀", "올레핀(C₅)" 및 "올레핀_{C5}"란 용어는 모두 동의어이다. 하기에 나타내는 바를 제외하고, 모든 탄소 원자는 기 또는 화합물이 명시된 탄소 원자의 수 내에 있는지를 결정하기 위해 카운트된다. 예를 들어, 디헥실아미노 기는 디알킬아미노(C₁₂)기의 예이나; 디알킬아미노(C₆)기의 예는 아니다. 마찬가지로, 페닐에틸은 아르알킬(C₈) 기의 예이다. 본 명세서에 한정된 화학 기 또는 화합물 부류 중 어느 하나가 "치환된"이란 용어에 의해 변형되는 경우, 수소 원자를 교체하는 부분 중의 임의의 탄소 원자는 카운트되지 않는다. 따라서, 메톡시헥실(총 7개의 탄소 원자를 갖는다)은 치환된 알킬(C₁₋₆)의 예이다. 달리 명시되지 않는 한, 탄소 원자의 제한 없이 청구항에 나열된 임의의 화학 기 또는 화합물 부류는 12 이하의 탄소 원자 제한을 갖는다.

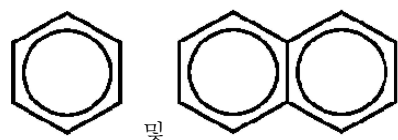
[0102] "포화된"이란 용어는 화합물 또는 화학 기의 변형에 사용될 때 상기 화합물 또는 화학 기가 하기에 나타내는 바를 제외하고, 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소-탄소 삼중 결합을 갖지 않음을 의미한다. 상기 용어가 원자의 변형에 사용되는 경우, 이는 상기 원자가 임의의 이중 또는 삼중 결합의 부분이 아님을 의미한다. 포화된 기의 치환된 버전의 경우에, 하나 이상의 탄소 산소 이중 결합 또는 탄소 질소 이중 결합이 존재할 수 있다. 상기와 같은 결합이 존재하는 경우 케토-에놀 토오토머화 또는 이민/엔아민 토오토머화의 부분으로서 존재할 수 있는 탄소-탄소 이중 결합은 배제되지 않는다. "포화된"이란 용어가 물질의 용액을 변형시키는데 사용되는 경우, 이는 물질이 상기 용액에 더 이상 용해될 수 없음을 의미한다.

[0103] "지방족"이란 용어는 그렇게 변형된 화합물 또는 화학 기가 비환상 또는 환상, 비-방향족 화합물 또는 기임을 나타낸다. 지방족 화합물/기에서, 탄소 원자는 직쇄, 분지쇄, 또는 비-방향족 고리(비환상)에서 함께 결합될 수 있다. 지방족 화합물/기는 포화되거나, 즉 단일의 탄소-탄소 결합(알칸/알킬)에 의해 결합되거나, 또는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(알켄/알케닐) 또는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(알킨/알키닐)으로 불포화될 수 있다.

[0104] "방향족"이란 용어는 그렇게 변형된 화합물 또는 화학기가 완전한 공액 환상 π 시스템에서 4n+2 전자를 갖는 원자의 평면 불포화된 고리를 가짐을 나타낸다. 방향족 화합물 또는 화학 기는 단일의 공명 구조로서 묘사될 수 있지만; 하나의 공명 구조의 묘사는 또한 임의의 다른 공명 구조를 지칭하는 것으로 간주된다. 예를 들어:



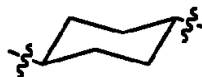
는 또한 를 지칭하는 것으로 간주된다. 방향족 화합물을 또한 완전한 공액 환상 π 시스템 중의 전자의 비국소 성질을 나타내는 원을 사용하여 묘사할 수 있으며, 그의 2개의 비제한적인 예를 하기에 도시한다:



[0105]

[0106] "알킬"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용되는 경우 부착점으로서 탄소 원자, 선형 또는 분지된 비환상 구조를 가지며 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 1가의 포화된 지방족 기를 지칭한다. 알킬 기의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr 또는 프로필), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, ⁱPr 또는 이소프로필), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (2급-부틸), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (이소부틸), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (3급-부틸, *t*-부틸, *t*-Bu 또는 ^tBu), 및 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (네오-펜틸) 기이다. "알칸디일"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용되는 경우 부착점(들)으로서 1 또는 2개의 포화된 탄소 원자(들), 선형 또는 분지된 비환상 구조를 가지며, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 2가의 포화된 지방족 기를 지칭한다. 알칸디일 기의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_2-$ (메틸렌), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 기이다. "알킬리텐"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용되는 경우 2가 기 $=\text{CRR}'$ (여기에서 R 및 R'는 독립적으로 수소 또는 알킬이다)를 지칭한다. 알킬리텐 기의 비제한적인 예는 $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 및 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 를 포함한다. "알칸"은 화학식 H-R (여기에서 R은 상기에 정의된 바와 같은 알킬이다)을 갖는 화합물의 부류를 지칭한다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 에 의해 독립적으로 교체되었다. 치환된 알킬 기의 비제한적인 예는 하기의 기이다: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. "할로알킬"이란 용어는 치환된 알킬의 부분집합이며, 여기에서 수소 원자 교치는 탄소, 수소 및 할로젠을 제외한 다른 원자는 존재하지 않도록 할로(즉 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ 또는 $-\text{I}$)로 제한된다. 할로알킬의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 기이다. "플루오로알킬"이란 용어는 치환된 알킬의 부분집합이며, 여기에서 수소 원자 교치는 탄소, 수소 및 불소를 제외한 다른 원자는 존재하지 않도록 플루오로로 제한된다. 플루오로알킬 기의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 기이다.

[0107] "사이클로알킬"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 탄소 원자(상기 탄소 원자는 하나 이상의 비-방향족 고리 구조의 부분을 형성한다)를 가지며, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 1가의 포화된 지방족 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (사이클로프로필), 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실(Cy)을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 비-방향족 고리 구조의 탄소 원자에 부착된 하나 이상의 알킬 기의 존재를 배제하지 않는다(탄소수 제한 허용). "사이클로알칸디일"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 2개의 탄소 원자를 가지며, 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 2가의 포화된 지방족 기를 지칭한다.



사이클로알칸디일 기의 비제한적인 예는 이다. "사이클로알칸"은 화학식 H-R (여기에서 R은 상기에 정의된 바와 같은 사이클로알킬이다)을 갖는 화합물의 부류를 지칭한다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 에 의해 독립적으로 교체되었다.

[0108] "알케닐"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 탄소 원자, 선형 또는 분지된 비환상 구조, 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 탄소-탄소 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 1가의 불포화된 지방족 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (비닐), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (알릴), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, 및 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 를 포함한다. "알칸디일"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 2개의 탄소 원자, 선형 또는 분지된, 선형 또는 분지된 비환상 구조, 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 탄소-탄소 삼중 결합이 없고, 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 2가의 불포화된 지방족 기를 지칭한다. 알칸디일 기의 비제한적인 예는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 이다. 상기 알케닐 기는 지방족이지만, 일단 양쪽 단부가 연결되면, 상기 기는 방향족 구조의 부분을 형성하는 것으로부터 배제되지 않음에 유의한다. "알켄" 및 "올레핀"이란 용어는 동의어

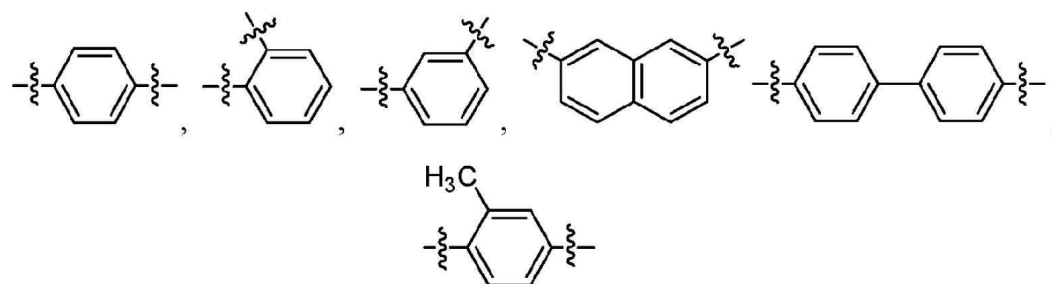
이며, 화학식 H-R(여기에서 R은 상기에 정의된 바와 같은 알케닐이다)을 갖는 화합물의 부류를 지칭한다. 유사하게, "말단 알켄" 및 "α-올레핀"이란 용어는 동의어이며, 단지 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알켄을 지칭하고, 여기에서 상기 결합은 상기 분자의 단부의 비닐 기 부분이다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다. 치환된 알케닐 기의 비제한적인 예는 -CH=CHF, -CH=CHCl 및 -CH=CHBr 기이다.

[0109]

"알킬닐"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 탄소 원자, 선형 또는 분지된 비환상 구조, 비방향족 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며, 탄소 및 수소 이외의 원자는 없는 1가의 불포화된 지방족 기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 알킬닐이란 용어는 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합의 존재를 배제하지 않는다. 알킬닐 기의 비제한적인 예는 -C≡CH, -C≡CCH₃ 및 -CH₂C≡CCH₃ 기이다. "알킨"이란 용어는 화학식 H-R(여기에서 R은 알킬닐이다)을 갖는 화합물의 부류를 지칭한다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다.

[0110]

"아릴"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 방향족 탄소 원자를 갖는 1가의 불포화된 방향족 기를 지칭하고, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 방향족 고리 구조 부분을 형성하며, 상기 구조는 각각 전부 탄소인 6개의 고리 원자를 갖고, 여기에서 상기 기는 탄소 및 수소 이외의 원자는 없이 이루어진다. 하나 초과인 고리가 존재하는 경우, 상기 고리들은 축합되거나 축합되지 않을 수 있다. 축합되지 않은 고리들은 공유 결합으로 연결된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 아릴이란 용어는 제1 방향족 고리 또는 존재하는 임의의 추가적인 방향족 고리에 부착된 하나 이상의 알킬 기의 존재를 배제하지 않는다(탄소수 제한 허용). 아릴 기의 비제한적인 예는 페닐(Ph), 메틸페닐, (디메틸)페닐, -C₆H₄CH₂CH₃(에틸페닐), 나프틸, 및 비페닐(예를 들어 4-페닐페닐)로부터 유래된 1가 기를 포함한다. "아렌디일"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 2개의 방향족 탄소 원자를 갖는 2가 방향족 기를 지칭하며, 상기 탄소 원자는 하나 이상의 6원 방향족 고리 구조 부분을 형성하고, 상기 구조는 각각 전부 탄소인 6개의 고리 원자를 가지며, 여기에서 상기 2가 기는 탄소 및 수소 이외의 원자는 없이 이루어진다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 아렌디일이란 용어는 제1 방향족 고리 또는 존재하는 임의의 추가적인 방향족 고리에 부착된 하나 이상의 알킬 기의 존재를 배제하지 않는다(탄소수 제한 허용). 하나 초과인 고리가 존재하는 경우, 상기 고리들은 축합되거나 축합되지 않는다. 축합되지 않은 고리들은 공유 결합으로 연결된다. 아렌디일 기의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:



"아렌"은 화학식 H-R(여기에서 R은 상기에 정의된 바와 같은 아릴이다)을 갖는 화합물의 부류를 지칭한다. 아렌의 비제한적인 예는 벤젠 및 톨루엔이다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다.

[0111]

"아르알킬"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -알칸디일-아릴 1가 기를 지칭하며, 여기에서 알칸디일 및 아릴이란 용어는 각각 상기 제공된 정의와 일치하는 방식으로 사용된다. 비제한적인 예는 페닐메틸(벤질, Bn) 및 2-페닐-에틸이다. 아르알킬이란 용어가 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 알칸디일 및/또는 아릴 기로부터의 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH,

-OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다. 치환된 아르알킬의 비제한적인 예는 (3-클로로페닐)-메틸, 및 2-클로로-2-페닐-에트-1-일이다.

[0112]

"헤테로아릴"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 방향족 탄소 원자 또는 질소 원자를 갖는 1가의 방향족 기를 지칭하고, 상기 탄소 원자 또는 질소 원자는 하나 이상의 방향족 고리 구조 부분을 형성하며, 상기 구조는 각각 3 내지 8개의 고리 원자를 갖고, 여기에서 상기 방향족 고리 구조(들)의 고리 원자 중 적어도 하나는 질소, 산소 또는 황이며, 여기에서 상기 헤테로아릴 기는 탄소, 수소, 방향족 질소, 방향족 산소 및 방향족 황 이외의 원자는 없이 이루어진다. 하나 초과와 고리가 존재하는 경우, 상기 고리들은 축합되지만; 헤테로아릴이란 용어는 하나 이상의 고리 원자에 부착된 하나 이상의 알킬 또는 아릴 기의 존재를 배제하지 않는다(탄소수 제한 허용). 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴(Im), 이속사졸릴, 메틸피리디닐, 옥사졸릴, 페닐피리디닐, 피리디닐(피리딜), 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴놀살리닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티에닐 및 트리아졸릴을 포함한다. "N-헤테로아릴"이란 용어는 부착점으로서 질소 원자를 갖는 헤테로아릴 기를 지칭한다. "헤테로아렌"은 화학식 H-R(여기에서 R은 헤테로아릴이다)을 갖는 화합물의 부류를 지칭한다. 헤테로아렌의 비제한적인 예는 피리딘 및 퀴놀린이다. 이들 용어는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다.

[0113]

"헤테로사이클로알킬"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 부착점으로서 탄소 원자 또는 질소 원자를 갖는 1가의 비-방향족 기를 지칭하고, 상기 탄소 원자 또는 질소 원자는 하나 이상의 비-방향족 고리 구조 부분을 형성하며, 상기 구조는 각각 3 내지 8개의 고리 원자를 갖고, 여기에서 상기 비-방향족 고리 구조(들)의 고리 원자 중 적어도 하나는 질소, 산소 또는 황이며, 여기에서 상기 헤테로사이클로알킬 기는 탄소, 수소, 질소, 산소 및 황 이외의 원자는 없이 이루어진다. 하나 초과와 고리가 존재하는 경우, 상기 고리들은 축합된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 하나 이상의 고리 원자에 부착된 하나 이상의 알킬 기의 존재를 배제하지 않는다(탄소수 제한 허용). 또한, 상기 용어는 생성되는 기가 여전히 비-방향족인 한, 상기 고리 또는 고리 시스템 중의 하나 이상의 이중 결합의 존재를 배제하지 않는다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적인 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오프라닐, 테트라하이드로피라닐, 피라닐, 옥시라닐, 및 옥세타닐을 포함한다. "N-헤테로사이클로알킬"이란 용어는 부착점으로서 질소 원자를 갖는 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. N-피롤리디닐은 상기와 같은 기의 일례이다. 이들 용어는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다.

[0114]

"아실"이란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -C(O)R(여기에서 R은 수소, 상기 정의된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이다) 기를 지칭한다. 아실 기의 비제한적인 예는 -CHO, -C(O)CH₃(아세틸, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, 및 -C(O)C₆H₄CH₃ 기이다. "티오아실"은 -C(O)R 기의 산소 원자가 황 원자로 교체된, -C(S)R을 제외하고, 유사한 방식으로 정의된다. "알데히드"란 용어는 -CHO 기에 부착된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기에 상응한다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자(존재하는 경우, 카보닐 또는 티오카보닐 기의 탄소 원자에 직접 부착된 수소 원자 포함)가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다. 치환된 아실 기의 비제한적인 예는 -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H(카복실), -CO₂CH₃(메틸카복실), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂(카바모일), 및 -CON(CH₃)₂이다.

[0115]

"알콕시"란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -OR(여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다) 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 -OCH₃(메톡시), -OCH₂CH₃(에톡시), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂(이소프로폭시), 또는

-OC(CH₃)₃(3급-부톡시)를 포함한다. "사이클로알콕시", "알케닐옥시", "알킬닐옥시", "아릴옥시", "아르알콕시", "헤테로아릴옥시", "헤테로사이클로알콕시", 및 "아실옥시"란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -OR(여기에서 R은 각각 사이클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 및 아실이다)로서 정의되는 기이다. "알킬티오" 및 "아실티오"란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -SR(여기에서 R은 각각 알킬 및 아실이다) 기를 지칭한다. "알콜"이란 용어는 수소 원자 중 적어도 하나가 하이드록시 기로 교체된, 상기 정의된 바와 같은 알칸에 상응한다. "에테르"란 용어는 수소 원자 중 적어도 하나가 알콕시 기로 교체된, 상기 정의된 바와 같은 알칸에 상응한다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다.

[0116] "알킬아미노"란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -NHR(여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다) 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 -NHCH₃ 및 -NHCH₂CH₃을 포함한다. "디아킬아미노"란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -NRR'(여기에서 R 및 R'는 동일하거나 상이한 알킬 기일 수 있다) 기를 지칭한다. 디알킬아미노 기의 비제한적인 예는 -N(CH₃)₂ 및 -N(CH₃)(CH₂CH₃)을 포함한다. "사이클로알킬아미노", "알케닐아미노", "알킬닐아미노", "아릴아미노", "아르알킬아미노", "헤테로아릴아미노", "헤테로사이클로알킬아미노" 및 "알콕시아미노"란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때, -NHR(여기에서 R은 각각 사이클로알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 및 알콕시이다)로서 정의되는 기이다. 아릴아미노 기의 비제한적인 예는 -NHC₆H₅이다. "아미도"(아실아미노)란 용어는 "치환된"이란 한정어 없이 사용될 때 -NHR(여기에서 R은 상기 정의된 바와 같은 아실이다) 기를 지칭한다. 아미도 기의 비제한적인 예는 -NHC(O)CH₃이다. 이들 용어 중 어느 하나는 "치환된"이란 한정어와 함께 사용될 때, 탄소 원자에 부착된 하나 이상의 수소 원자가 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, 또는 -S(O)₂NH₂에 의해 독립적으로 교체되었다. -NHC(O)OCH₃ 및 -NHC(O)NHCH₃ 기는 치환된 아미도 기의 비제한적인 예이다.

[0117] "하나의"란 단어의 사용은 청구항 및/또는 명세서에서 "포함하는"이란 용어와 함께 사용될 때 "하나"를 의미하지만, "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와 또한 일치한다.

[0118] 본 출원 전체를 통해, "약"이란 용어는 하나의 값이 장치, 상기 값을 측정하는데 사용되는 방법에 대한 오류의 내재된 변화, 또는 연구 피실험자들 가운데 존재하는 변화를 포함함을 가리키는데 사용된다.

[0119] "활성 성분"(AI)(또한 활성 화합물, 활성 물질, 활성제, 약제, 작용제, 생물학적 활성 분자, 또는 치료학적 화합물)은 생물학적으로 활성인 약학적 약물 또는 살충제 중의 성분이다. 유사한 용어인 활성 약학 성분(API) 및 벌크 활성제가 또한 약물에 사용되며, 상기 활성 물질이란 용어는 살충제 제형에 사용될 수 있다.

[0120] "포함하다", "갖다" 및 "내포하다"란 용어는 확장 가능한 연결 동사이다. 이들 동사 중 하나 이상의 임의의 형태 또는 시제, 예를 들어 "포함하다", "포함하는", "갖다", "갖는", "내포하다" 및 "내포하는"도 또한 확장 가능하다. 예를 들어, 하나 이상의 단계를 "포함하는", "갖는" 또는 "내포하는" 임의의 방법은 단지 상기 하나 이상의 단계들만을 갖는 것으로 제한되지 않으며 다른 나열되지 않은 단계들도 또한 포함한다.

[0121] 명세서 및/또는 청구항에 사용되는 바와 같은 "유효한"이란 용어는 목적하거나, 예상하거나, 또는 의도하는 결과를 성취하기에 적합함을 의미한다. "유효량", "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"은 환자 또는 피실험자를 화합물로 치료하는 상황에서 사용되는 경우, 피실험자 또는 환자에게 투여될 때, 하기에 정의되는 바와 같은, 상기와 같은 질병의 치료 또는 예방을 수행하기에 충분한 상기 화합물의 양을 의미한다.

[0122] "부형제"는 약물, 약학 조성물, 제형, 또는 약물 전달 시스템의 활성 성분(들)과 함께 제형화된 약학적으로 허용 가능한 물질이다. 부형제는 예를 들어 조성물의 안정화, 조성물의 증량(따라서 상기 목적으로 사용될 때 종종 "증량제", "충진제" 또는 "희석제"라 지칭된다), 또는 최종 투여형 중 활성 성분(들)에 대한 치료학적 향상, 예를 들어 약물 흡수 촉진, 점도 감소, 또는 용해도 증대의 부여를 위해 사용될 수 있다. 부형제는 점착방지제, 결합제, 코팅제, 착색제, 봉해제, 풍미제, 활주제, 윤활제, 보존제, 흡수제, 감미제 및 비히클의 약학적으로 허용 가능한 버전들을 포함한다. 상기 활성 성분의 운반을 위한 매질로서 작용하는 주요 부형제를 대개는 비히클

이라 칭한다. 부형제를 또한, 예를 들어 예상되는 유효 기간에 걸쳐 변성 또는 응집의 방지와 같은 시험관내 안정성의 지원 외에, 분말 유동성 또는 비-점착성 성질의 촉진에 의해서와 같이, 활성 물질의 취급을 돕기 위해서 제조 공정에 사용할 수 있다. 부형제의 적합성은 전형적으로 투여 경로, 투여형, 활성 성분뿐만 아니라 다른 인자들에 따라 변할 것이다.

- [0123] "수화물"이란 용어는 화합물에 대한 한정어로서 사용될 때 상기 화합물이, 예를 들어 상기 화합물의 고체 형태에서, 각각의 화합물 분자와 회합된 하나 미만(예를 들어 반수화물), 하나(예를 들어 일수화물), 또는 하나 초과(예를 들어 이수화물)의 물 분자를 가짐을 의미한다.
- [0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "IC₅₀"이란 용어는 획득되는 최대 반응의 50%인 억제 용량을 지칭한다. 상기 정량적인 척도는 얼마나 많은 특정 약물 또는 다른 물질(억제제)이, 주어진 생물학, 생화학 또는 화학 공정(또는 공정의 성분, 즉 효소, 세포, 세포 수용체 또는 미생물)을 절반까지 억제하는데 필요한지를 나타낸다.
- [0125] 제1 화합물의 "이성질체"는 각각의 분자가 상기 제1 화합물과 동일한 구성 원자를 함유하지만, 상기 원자의 3차원 배열은 상이한 별도의 화합물이다.
- [0126] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "환자" 또는 "피실험자"란 용어는 살아있는 포유동물 유기체, 예를 들어 인간, 원숭이, 소, 양, 염소, 개, 고양이, 마우스, 래트, 기니 피그, 또는 그의 트랜스제닉 종을 지칭한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 환자 또는 피실험자는 영장류이다. 인간 환자의 비제한적인 예는 성인, 청소년, 유아 및 태아이다.
- [0127] 본 명세서에 일반적으로 사용되는 바와 같이 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 다른 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직, 기관, 및/또는 체액과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 지칭한다.
- [0128] "약학적으로 허용 가능한 염"은, 상기 정의된 바와 같이 약학적으로 허용 가능하고 목적하는 약물학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 상기와 같은 염의 비제한적인 예는 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산; 또는 유기산, 예를 들어 1,2-에탄디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 2-나프탈렌설포산, 3-페닐프로피온산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 4-메틸비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 아세트산, 지방족 모노- 및 디카복실산, 지방족 황산, 방향족 황산, 벤젠설포산, 벤조산, 캄포르설포산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클로헥탄프로피온산, 에탄설포산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 헵탄산, 핵산산, 하이드록시나프토산, 락트산, 라우릴황산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산, 묽산, *o*-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 옥살산, *p*-클로로벤젠설포산, 페닐-치환된 알칸산, 프로피온산, *p*-톨루엔설포산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 타타르산, 3급부틸아세트산, 및 트리메틸아세트산과 형성된 산 부가염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 또한, 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있을 때 형성될 수 있는 염기 부가염을 포함한다. 허용 가능한 무기 염기는 수산화 나트륨, 탄산 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 알루미늄 및 수산화 칼슘을 포함한다. 허용 가능한 유기 염기의 비제한적인 예는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 및 *N*-메틸글루카민을 포함한다. 본 발명의 임의의 염의 일부를 형성하는 특정 음이온 또는 양이온은, 상기 염이 전체로서 약물학적으로 허용 가능한 한, 중요하지 않음을 알아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 예 및 그의 제조 및 사용 방법이 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)]에 제공된다.
- [0129] "약학적으로 허용 가능한 담체", "약물 담체" 또는 간단히 "담체"는 화학제의 운반, 전달 및/또는 수송에 관련되는 활성 성분 약물과 함께 제형화되는 약학적으로 허용 가능한 물질이다. 약물 담체는, 예를 들어 약물 생체이용률을 조절하고, 약물 대사를 감소시키고, 및/또는 약물 독성을 감소시키기 위한 조절된-방출 기술을 포함하여, 약물의 전달 및 유효성을 개선시키는데 사용될 수 있다. 일부 약물 담체는 특정 표적 부위의 약물 전달의 유효성을 증가시킬 수 있다. 담체의 예는 리포솜, 미소구(예를 들어 폴리(락틱-코-글리콜)산), 알부민 미소구, 합성 중합체, 나노섬유, 단백질-DNA 복합체, 단백질 접합체, 적혈구, 바이로솜, 및 덴드리머를 포함한다.
- [0130] "약학적 약물"(또한 약제, 약학적 작용제, 약학 제제, 약학 조성물, 약학 제형, 약품, 의약품, 약물, 약, 약제, 또는 간단히 약물)은 질병의 진단, 치유, 치료 또는 예방에 사용되는 약물이다. 활성 성분(API)(상기에 정의됨)은 생물학적으로 활성인 약학적 약물 또는 살충제 중의 성분이다. 유사한 용어인 활성 약학 성분(API) 및 벌크 활성제가 또한 약물에 사용되며, 활성 물질이란 용어는 살충제 제형에 사용될 수 있다. 일부 약물 및 살

충제 제품은 하나 초과 활성 성분을 함유할 수 있다. 상기 활성 성분과 대조적으로, 불활성 성분을 대개는 약학 상황에서 부형제(상기 정의됨)라 칭한다.

[0131] "예방" 또는 "예방하는"은 (1) 질병의 위험이 있고/있거나 질병에 소인이 있을 수 있지만 상기 질병의 병리 또는 증상 중 일부 또는 전부를 아직 경험하거나 나타내지 않은 피실험자 또는 환자에서 상기 질병의 개시를 억제함, 및/또는 (2) 질병의 위험이 있고/있거나 질병에 소인이 있을 수 있지만 상기 질병의 병리 또는 증상 중 일부 또는 전부를 아직 경험하거나 나타내지 않은 피실험자 또는 환자에서 상기 질병의 병리 또는 증상의 개시를 늦추는 포함한다.

[0132] "전구약물"은 생체내에서 대사에 의해 본 발명에 따른 억제제로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 상기 전구약물 자체는 주어진 표적 단백질에 관하여 활성을 가질 수도, 또는 또한 갖지 않을 수도 있다. 예를 들어, 하이드록시기를 포함하는 화합물을 에스테르로서 투여할 수 있으며, 상기 에스테르는 생체내에서 가수분해에 의해 하이드록시 화합물로 전환된다. 생체내에서 하이드록시 화합물로 전환될 수 있는 적합한 에스테르의 비제한적인 예는 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 포스페이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말리에이트, 메틸렌-비스- β -하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 이세티오네이트, 디-*p*-톨루오일타르트레이트, 메탄설폰에이트, 에탄설폰에이트, 벤젠설폰에이트, *p*-톨루엔설폰에이트, 사이클로헥실설폰에이트, 퀴네이트, 및 아미노산의 에스테르를 포함한다. 유사하게, 아미노기를 포함하는 화합물을, 생체내에서 가수분해에 의해 아민 화합물로 전환되는 아마이드로서 투여할 수 있다.

[0133] "입체이성질체" 또는 "광학 이성질체"는 동일한 원자가 동일한 다른 원자에 결합하지만, 이들 원자의 3차원 배열은 상이한, 주어진 원자의 이성질체이다. "거울상이성질체"는 왼손과 오른손처럼 서로 거울상인, 주어진 화합물의 입체이성질체이다. "부분입체이성질체"는 거울상이성질체가 아닌, 주어진 화합물의 입체이성질체이다. 키랄 분자는, 임의의 2개의 기의 교환이 입체이성질체를 유도하도록 하는 기를 함유하는 분자 중의, 반드시 원자는 아니지만, 임의의 점인 키랄 중심(또한 입체중심 또는 입체발생 중심이라 칭한다)을 함유한다. 유기 화합물에서, 상기 키랄 중심은 전형적으로 탄소, 인 또는 황 원자이지만, 유기 및 무기 화합물에서 다른 원자가 입체중심이 되는 것도 또한 가능하다. 하나의 분자는 다수의 입체중심을 가질 수 있으며, 이는 다수의 입체이성질체를 제공할 수 있다. 4면체 입체발생 중심(예를 들어 사면체 탄소)에 기인한 이성질 현상을 갖는 화합물에서, 추정 가능한 입체이성질체의 총수는 2^n (여기에서 n 은 사면체 입체중심의 수이다)을 초과하지 않을 것이다. 대칭성을 갖는 분자는 흔히 최대 가능한 수보다 적은 입체이성질체를 갖는다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물을 라세믹 혼합물이라 칭한다. 한편으로, 거울상이성질체의 혼합물은 하나의 거울상이성질체가 50%를 초과하는 양으로 존재하도록 거울상이성질체 풍부할 수 있다. 전형적으로, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 당해 분야에 공지된 기법을 사용하여 분해하거나 또는 분리할 수 있다. 입체화학이 한정되지 않은 키랄성의 임의의 입체중심 또는 축의 경우, 키랄성의 입체중심 또는 축은 *R*형, *S*형, 또는 세라믹 및 비-라세믹 혼합물을 포함한 *R* 및 *S*형의 혼합물로 존재할 수 있음이 고려된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "다른 입체이성질체가 실질적으로 없음"이란 어구는 조성물이 $\leq 15\%$, 보다 바람직하게는 $\leq 10\%$, 훨씬 더 바람직하게는 $\leq 5\%$, 또는 가장 바람직하게는 $\leq 1\%$ 의 또 다른 입체이성질체(들)를 함유함을 의미한다.

[0134] "치료" 또는 "치료하는"은 (1) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 피실험자 또는 환자에서 상기 질병의 억제(예를 들어 상기 병리 및/또는 증상의 추가적인 발생의 저지), (2) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 피실험자 또는 환자에서 상기 질병의 개선(예를 들어 상기 병리 및/또는 증상의 역전), 및/또는 (3) 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 피실험자 또는 환자에서 상기 질병의 임의의 측정 가능한 감소의 실행을 포함한다.

[0135] 상기 정의들은 본 명세서에 참고로 인용된 임의의 참고문헌 중의 임의의 상충되는 정의를 대체한다. 그러나, 몇몇 용어가 정의된다는 사실을, 정의되지 않은 임의의 용어는 불명확함을 가리키는 것으로서 간주해서는 안 된다. 오히려, 사용되는 모든 용어는, 통상적인 숙련가가 본 발명의 범위를 인식하고 실시할 수 있다는 측면에서 본 발명을 기재하는 것으로 여겨진다.

[0136] V. 실시예

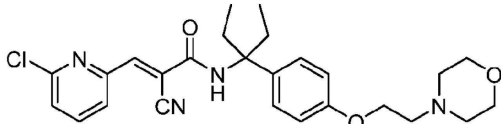
[0137] 하기의 실시예는 본 개시의 바람직한 실시태양을 설명하기 위해 포함된다. 당해 분야의 숙련가들은 하기의 실시예에 개시된 기법이, 본 개시의 실시예 잘 기능하는 본 발명자에 의해 발견된 기법을 나타내며, 따라서 상기 실시예 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있음을 알아야 한다. 그러나, 당해 분야의 숙련가들은 본 개시에 비추어 다수의 변화가 본 개시의 진의 및 범위로 부터 이탈됨 없이, 개시되는 특정한 실시태양에서 이루어

어질 수 있고 여전히 동일하거나 유사한 결과를 획득할 수 있음을 알아야 한다.

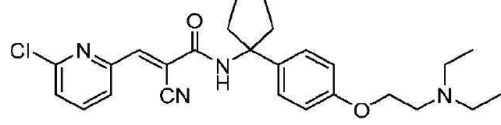
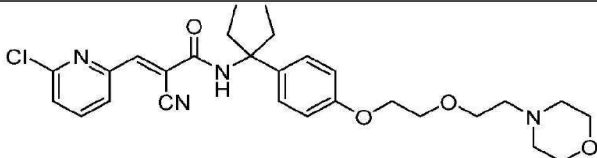
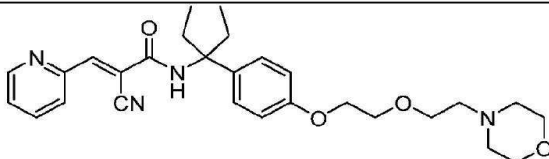
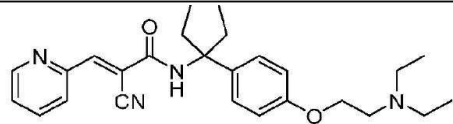
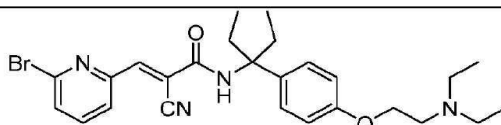
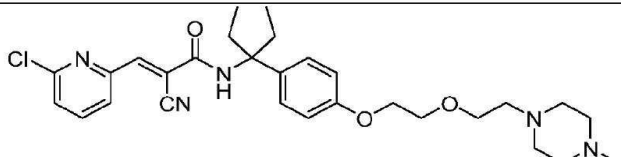
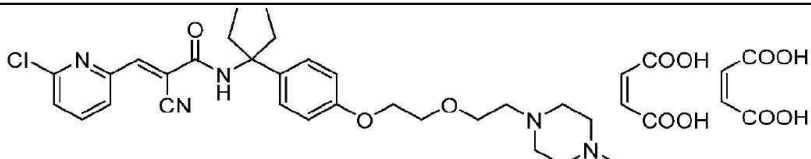
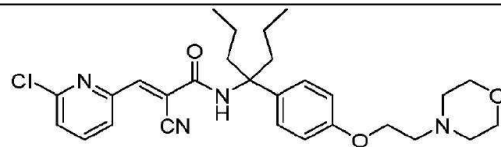
[0138] 카페인산 유도체의 설계 및 합성

[0139] [표 1]

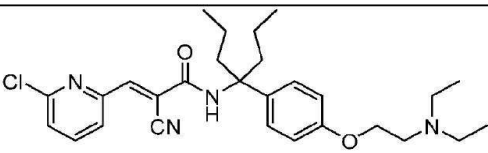
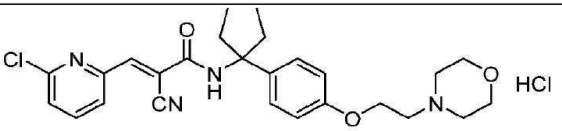
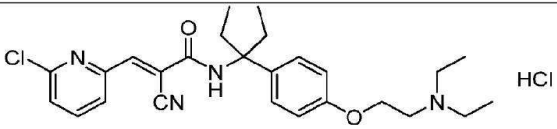
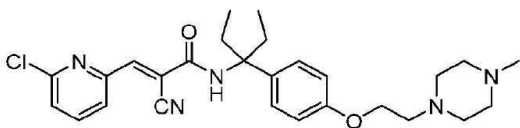
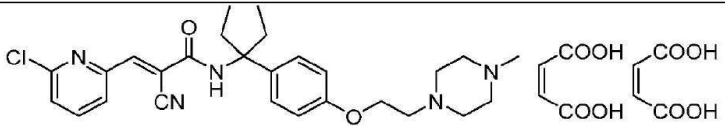
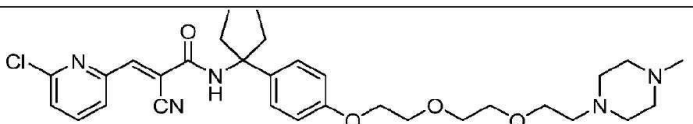
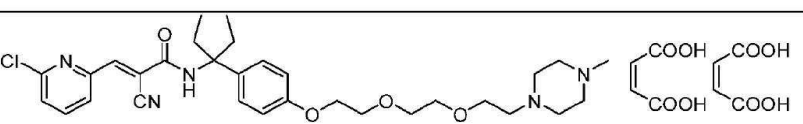
[0140] 카페인산 유도체의 구조

화합물 식별자	화학식
WP1721	

[0141]

화합물 식별자	화학식
WP1722	
WP1723	
WP1724	
WP1727	
WP1730	
WP1731	
WP1732	
WP1733	

[0142]

화합물 식별자	화학식
WP1734	
WP1735	
WP1793	
WP1794	
WP1795	
WP1796	
WP1797	
WP1798	

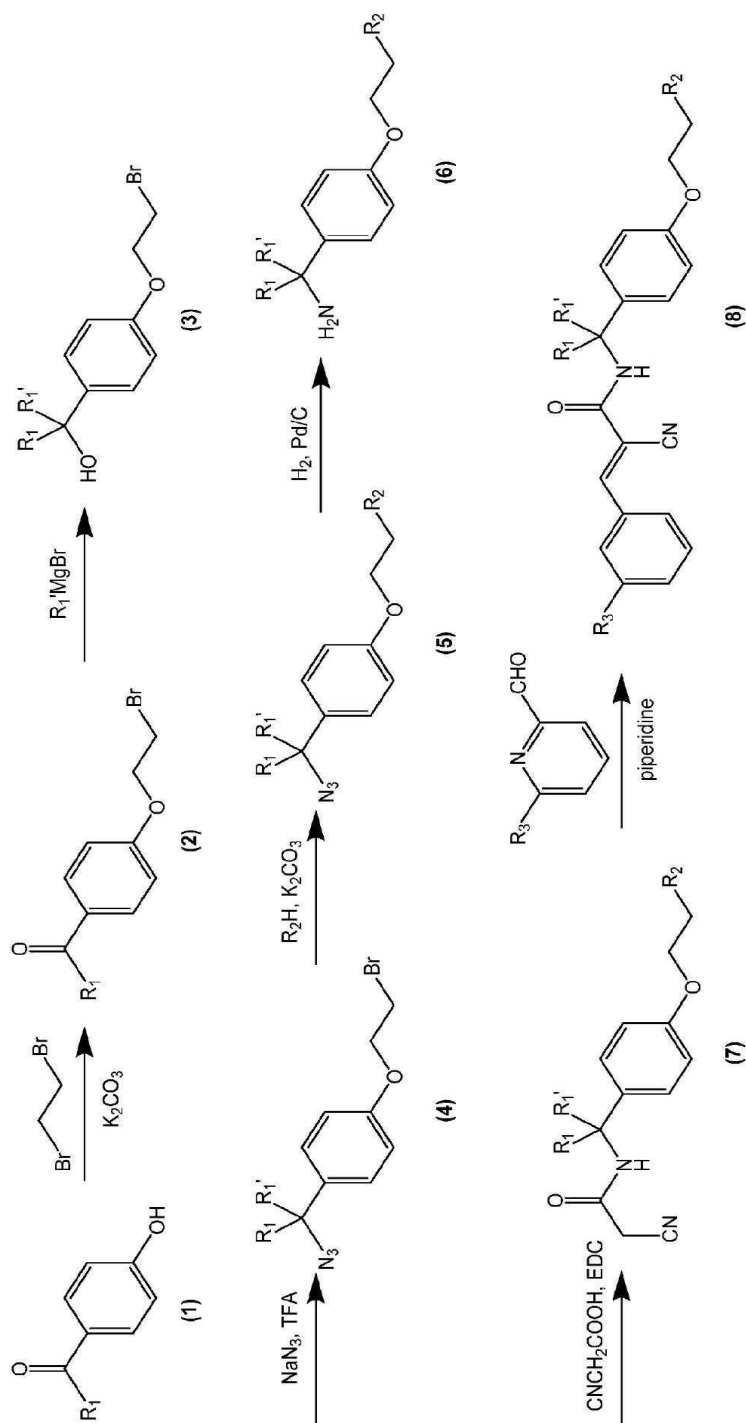
[0143]

[0144]

[0145]

[반응식 1]

유형 8의 카페인산 유도체의 합성에 사용된 일반적인 합성 경로. 화합물 WP1721, WP1722, WP1730, WP1733, WP1734 및 WP1735가 반응식 1에 도시된 방법에 따라 수득되었다.



반응식 1. 유형 8의 카페인산 유도체의 합성에 사용된 일반적인 합성 경로. 화합물 WP1721, WP1722, WP1730, WP1733, WP1734 및 WP1735가 반응식 1에 도시된 방법에 따라 수득되었다.

유형 (2)의 화합물의 합성

적합한 4-하이드록시알킬페논(40 mmol), 디브로모에탄(200 mmol), 탄산 칼륨(15 g) 및 아세톤(150 ml)을 함께 혼합하고 생성되는 반응 혼합물을, 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시키고, 무기염을 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발 건조시켰다. 조 생성물을 톨루엔/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

[0149] 1-(4-(2-브로모에톡시)페닐)프로판-1-온(2a, $R_1 = R_1' = Et$):

수율 85%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.98-7.93 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 2.95 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)

[0150]

[0151] 1-(4-(2-브로모에톡시)페닐)부탄-1-온(2b, $R_1 = R_1' = Pr$):

수율 83%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.98-7.92 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz)

[0152]

[0153] 유형 (3)의 화합물의 합성

[0154] 적합한 알킬마그네슘 브로마이드(14 mmol)를 THF(90 ml) 중의 적합한 1-(4-(2-브로모에톡시)페닐)알킬-1-온(12 mmol)의 격렬하게 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1h 동안 교반하고 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터하였다. 반응이 완료된 것으로 판단된 후에, 반응 혼합물을 빙냉 1N HCl 용액(60 ml)에 부었다. 20분 교반 후에, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 10% 중탄산 나트륨 용액으로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, 생성 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매를 제거하고 생성물을 용출을 위해 톨루엔/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

[0155] 3-(4-(2-브로모에톡시)페닐)펜탄-3-올(3a, $R_1 = R_1' = Et$):

수율 72%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.32-7.27 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.64 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.90-1.71 (m, 4H), 0.75 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

[0156]

[0157] 4-(4-(2-브로모에톡시)페닐)헵탄-4-올(3b, $R_1 = R_1' = Pr$):

수율 65%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.33-7.24 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.22 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.63 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.153-0.97 (m, 2H), 0.85 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz)

[0158]

[0159] 유형 (4)의 화합물의 합성

[0160] 화합물 (3)(6 mmol), NaN_3 (24 mmol) 및 클로로포름(20 ml)의 혼합물을 제조하고 격렬히 교반하고 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(40 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단된 후에, 혼합물을 클로로포름(30 ml)으로 희석하고 이어서 물(30 ml)을 가하였다. 유기층과 수성층을 분리시켰다. 유기층을 물로 세척하고 후속적으로 무수 황산 나트륨상에서 건조시켰다. 생성물을 용출을 위해 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 의해 제조되었다:

[0161] 1-(3-아지도펜탄-3-일)-4-(2-브로모에톡시)벤젠(4a, $R_1 = R_1' = Et$):

수율 85.6%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.29-7.21 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.64 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 2.05-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

[0162]

[0163] 1-(4-아즐도헵탄-4-일)-4-(2-브로모에톡시)벤젠(4b, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$):

수율 84.8%, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.28-7.21 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.28 (dd, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.63 (dd, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 1.96 -1.75 (m, 4H), 1.40 -1.18 (m, 2H), 1.40-1.16 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 2H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)

[0164]

[0165] 유형 (5)의 화합물의 합성

[0166] 적합한 화합물 (4)(2 mmol), 아민(2.2 mmol), 탄산 칼륨(20 mmol), 및 아세토니트릴(10 mL)의 혼합물을 제조하고 혼합물을 격렬히 교반하면서 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 것으로 판단된 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고 이어서 클로로포름으로 희석시켰다. 무기염을 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용출을 위해 클로로포름/메탄올 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

[0167] 4-(2-(4-(3-아지도헵탄-3-일)페녹시)에틸)모르폴린(5a, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{모르폴리닐}$):

수율 80%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.74 (dd, 2H, $J = 4.4 \text{ Hz}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 2.81 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 2.03-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

[0168]

[0169] 2-(4-(3-아지도헵탄-3-일)페녹시)-N,N-디에틸에탄-1-아민(5b, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{디에틸아민}$):

수율 95%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.89 (dd, 2H, $J = 6.3 \text{ Hz}$, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 2.65 (q, 4H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.14-1.80 (m, 4H), 1.80 (t, 6H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 0.78 (t, 6H, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

[0170]

[0171] 4-(2-(4-(4-아지도헵탄-4-일)페녹시)에틸)모르폴린(5c, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{모르폴리닐}$):

수율 95.3%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.6 \text{ Hz}$, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 2.80 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

[0172]

[0173] 1-(2-(4-(4-아지도헵탄-4-일)페녹시)에틸)-4-메틸피페라진(5d, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = 4\text{-메틸-피페라지닐}$):

수율 78.3%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.81 (dd, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.70-2.36 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

[0174]

[0175] 유형 (6)의 화합물의 합성

[0176] 적합한 화합물 (5)(1 g)를 THF/EtOH(1:1 v/v)의 혼합물(15 mL)에 용해시켰다. Pd/C(10% 습윤 테구사(Degussa) 유형, 100 mg)를 가하고 반응 혼합물을 파르(Paar) 장치(40 p.s.i.)를 사용하여 밤새 수소 기체에 노출시켰다. 반응 완료 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 증발시키고, 생성물을 용출제로서 클로로포름/메탄올 구배를 사용하여 LC 시스템에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

- [0177] 3-(4-(2-디에틸아미노)에톡시)페닐)펜탄-3-아민(6a, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{디에틸아민}$):
- 수율 ~100%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.89 (dd, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.65 (q, 4H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.07 (t, 6H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 0.72 (t, 6H, $J = 7.4 \text{ Hz}$)
- [0178]
- [0179] 4-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)헵탄-4-아민(6b, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{모르폴리닐}$):
- 수율 75.4%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.5 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 2.80 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 1.85-1.58 (m, 2H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.84 (t, 6H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)
- [0180]
- [0181] 4-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)헵탄-4-아민(6c, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{디에틸아미노}$):
- 수율 73.8%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.87 (dd, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.64 (q, 4H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.80-1.54 (m, 8H), 1.30-1.12 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 0.83 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)
- [0182]
- [0183] 4-(4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)헵탄-4-아민(6d, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{4-메틸-피페라지닐}$):
- 수율 65.7%. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, δ) ppm; 8.52 (bs, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.72-6.95 (m, 2H), 4.20-4.0 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-2.55 (m, 8H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.28-1.00 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 0.83 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)
- [0184]
- [0185] 유형 (7)의 화합물의 합성
- [0186] EDC(2.0 mmol)에 이어서 DMAP(0.01 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 적합한 화합물 (6)(1 mmol) 및 시아노아세트산 (2.5 mmol)의 용액에 가하고 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 용출제로서 클로로포름/메탄올을 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:
- [0187] 2-시아노-N-(3-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)펜탄-3-일)아세트아미드(7a, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{모르폴리노}$):
- 수율 60 %. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.6 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.34 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 2.22-1.95 (m, 2H), 0.75 (t, 6H, $J = 7.4 \text{ Hz}$)
- [0188]
- [0189] 2-시아노-N-(3-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)펜탄-3-일)아세트아미드(7b, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{디에틸아미노}$):
- 수율 70.4%. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.15 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.37 (s, 2H), 2.87 (dd, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 2.65 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.07 (t, 6H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 0.74 (t, 6H, $J = 7.4 \text{ Hz}$)
- [0190]
- [0191] 2-시아노-N-(4-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)헵탄-4-일)아세트아미드(7c, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{디에틸아미노}$):

노):

수율 60.4%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.18 (bs, 1H, 4.04 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 3.33 (s, 2H), 2.90 (dd, 2H, J = 6.3 Hz, J = 6.3 Hz), 2.68 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.22 -1.08 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 0.87 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

2-시아노-N-(4-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)헵탄-4-일)아세트아미드(7d, R₁ = R₁' = Pr, R₂ = 모르폴리닐):

수율 93.4%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H, 4.10 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 3.33 (s, 2H), 2.80 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.58 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J = 7.1 Hz)

2-시아노-N-(4-(4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐)헵탄-4-일)아세트아미드(7e, R₁ = R₁' = Pr, R₂ = 4-메틸피페라지닐):

수율 65.5%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (dd, 8H, J = J = 5.7 Hz), 2.91 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 5.1 Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J = 7.1 Hz)

유형 (8)의 화합물의 합성

적합한 화합물 (7)(1 mmol), 적합한 6-치환된 피콜린알데히드(1.2 mmol), 피페리딘(0.1 mmol) 및 아세트니트릴(20 mL)의 혼합물을 제조하고 교반하에 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 것으로 판단된 후에, 반응 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 용출제로서 클로로포름/메탄을 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

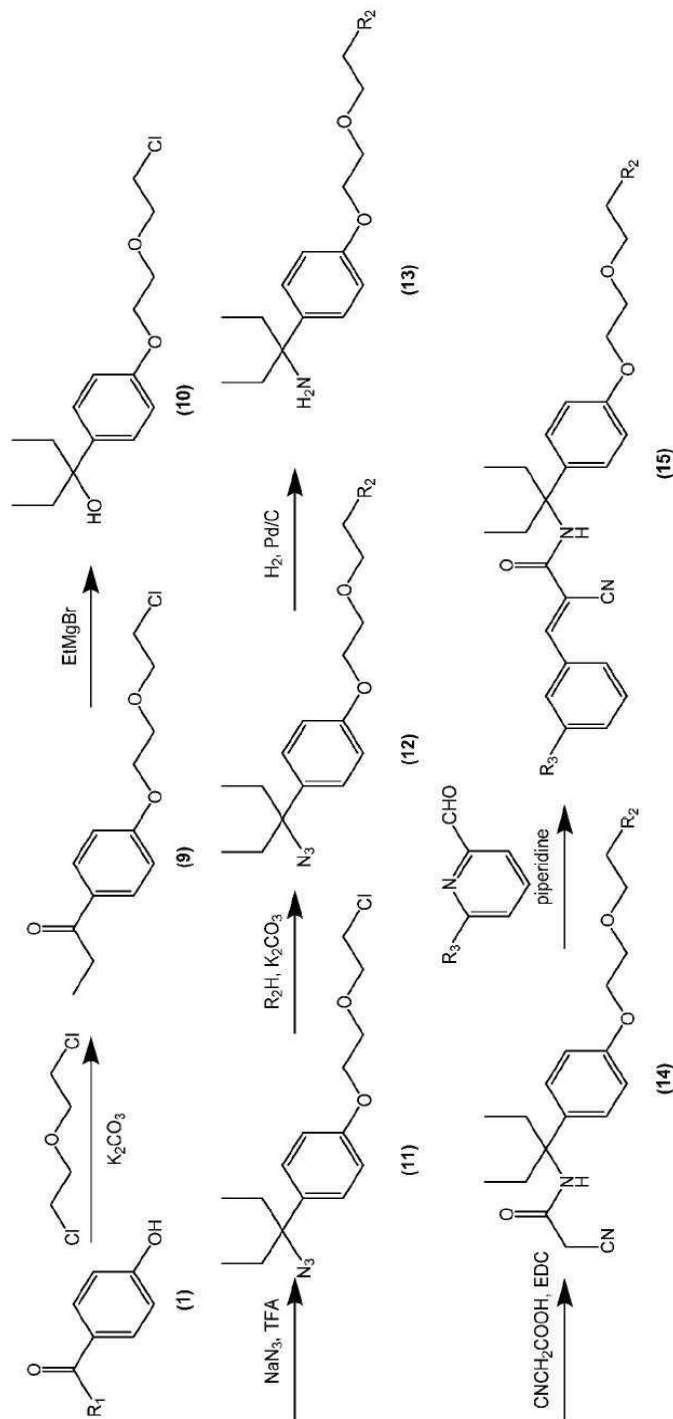
(E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(3-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)헵탄-3-일)아크릴아미드(WP1721)

수율 86.3%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 4.7 Hz), 2.79 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.57 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.30-2.23 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

(E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(3-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)헵탄-3-일)아크릴아미드(WP1722)

수율 84.2%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.8 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.88 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.63 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.05 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 0.77 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

- [0203] (E)-2-시아노-N-(3-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)펜탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아미드(WP1727)
- 수율 65.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 8.82 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, $J = 0.8$ Hz), 8.21 (s, 1H), 7.80 (ddd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (ddd, 1H, $J = 7.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.86 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.63 (q, 4H, $J = 7.2$ Hz), 2.28-2.21 (m, 4H), 1.06 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.78 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz)
- [0204]
- [0205] (E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(4-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)헵탄-4-일)아크릴아미드(WP1733)
- 수율 83.7%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 2.79 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 2.58 (dd, 4H, $J = 4.6$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 2.22-1.97 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz)
- [0206]
- [0207] (E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(4-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)헵탄-4-일)아크릴아미드(WP1734)
- 수율 74%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.07 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.90 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 2.67 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz), 2.23-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz), 0.87 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz)
- [0208]
- [0209] (E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(4-(4-(2-(디에틸아미노)에톡시)페닐)헵탄-4-일)아크릴아미드(WP1735)
- Yield 84%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.09 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.81 (dd, 2H, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz), 2.75-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 0.87 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)
- [0210]
- [0211] [반응식 2]
- [0212] 유형 15(1에서 R_1 이 에틸이다)의 화합물의 합성에 사용된 일반적인 합성 경로. 화합물 WP1723, WP1724, WP1730, WP1731 및 WP1732가 반응식 2에 도시된 경로에 따라 합성되었다.



반응식 2. 유형 15(1에서 R₁이 에틸이다)의 화합물의 합성에 사용된 일반적인 합성 경로. 화합물 WP1723, WP1724, WP1730, WP1731 및 WP1732가 반응식 2에 도시된 경로에 따라 합성되었다.

1-(4-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)페닐)프로판-1-올 (9)의 합성

중간체 9를 문헌[Koning et al., 2011]에 따라 수득하였다. 간단히, 4-하이드록시프로피오페논(20 mmol), 탄산 칼륨(33 mmol), KI(2.2 mmol) 및 2-클로로에틸 에테르(20 ml)의 혼합물을 제조하고 48h 동안 격렬히 교반하면서 환류시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석하고, 무기염을 여과에 의해 제거하고, 여액을 물로 세척한 후에 무수 황산 나트륨상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매를 제거하고, 조 생성물을 LC에 의해 정제하였다.

수율 83.7%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.98-7.89 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.21 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 4.9 Hz), 3.91 (dd, 2H, J = 4.8 Hz, J = 4.9 Hz), 3.83 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 5.4 Hz), 3.67 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, J = 5.4 Hz), 2.95 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.2 Hz)

- [0217] 3-(4-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-올 (10)의 합성
- [0218] 에틸마그네슘 브로마이드(33 mmol)를 THF(80 ml) 중의 9(10 mmol)의 격렬히 교반된 용액에 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1h 동안 교반하였다. 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단된 후에, 반응 혼합물을 빙냉 1N HCl 용액(100 ml)에 부었다. 20분 교반 후에 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 10% 중탄산 나트륨 용액으로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 건조제 및 용매를 제거하고, 조 생성물을 용출을 위해 톨루엔/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다.
- 수율 86.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.32-7.23 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H, J = 6.1 Hz, J = 4.9 Hz), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.65 (dd, 2H, J = 6.1 Hz, J = 5.6 Hz), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.60 (d, 1H, J=7.1 Hz), 0.75 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
- [0219]
- [0220] 1-(3-아지도펜탄-3-일)-4-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)벤젠 (11)의 합성
- [0221] 화합물 3(8.6 mmol), NaN₃(26 mmol) 및 클로로포름(20 ml)의 혼합물을 제조하고 격렬히 교반하고 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(43 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 0℃에서 교반하였다. 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단된 후에, 혼합물을 클로로포름(30 ml)으로 희석하고 이어서 물(30 ml)을 가하였다. 유기층 및 수성층을 분리시키고, 유기층을 물로 세척하고 건조시켰다. 조 생성물을 용출을 위해 헥산/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다.
- 수율 96%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.27-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 4.9 Hz), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.66 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 5.6 Hz), 2.3-1.9 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
- [0222]
- [0223] 유형 (12)의 화합물의 합성
- [0224] 적합한 화합물 11(2 mmol), 적합한 아민(4.0 mmol), 탄산 칼륨(20 mmol), 및 아세토니트릴(15 ml)의 혼합물을 제조하고 혼합물을 격렬히 교반하면서 환류시켰다. 반응이 TLC에 의해 완료된 것으로 판단된 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고 이어서 클로로포름으로 희석하였다. 무기염을 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용출을 위해 클로로포름/메탄올 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:
- [0225] 4-(2-(2-(4-(3-아지도펜탄-3-일)페녹시)에톡시)에틸)모르폴린(12a, R₁ = Et, R₂ = 모르폴리노)
- 수율 96%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.27-7.19 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.6 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75-3.67 (m, 4H), 2.67 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.54 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.3-1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
- [0226]
- [0227] 1-(2-(2-(4-(3-아지도펜탄-3-일)페녹시)에톡시)에틸)-4-메틸피페라진(12b, R₁ = Et, R₂ = 4-메틸피페라지닐)
- 수율 98%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 7.25-7.19 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.7 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 5.0 Hz), 3.70 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.62 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.3 - 1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
- [0228]
- [0229] 화합물 유형 (13)의 합성
- [0230] 적합한 화합물 12(1 g)를 THF/EtOH(1:1 v/v, 15 ml)의 혼합물에 용해시켰다. Pd/C(10% 습윤 테구사 유형, 100

mg)를 가하고 혼합물을 파르 장치(40 p.s.i.)를 사용하여 밤새 수소 기체에 노출시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 용매를 증발시키고, 조 생성물을 용출제로서 클로로포름/메탄올 구배를 사용하여 LC 시스템에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

[0231] 3-(4-(2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-아민(13a, $R_1 = Et$, $R_2 =$ 모르폴리노)

수율 89%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm; 7.35-7.27 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.16 (dd, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 3.82 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.75 -3.68 (m, 6H), 2.62 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.52 (dd, 4H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 1.92-1.65 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)

[0232]

[0233] 3-(4-(2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-아민(13b, $R_1 = Et$, $R_2 =$ 4-메틸피페라지닐)

수율 86 %. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 3.81 (dd, 2H, $J = 5.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 3.70 (dd, 2H, $J = 5.9$ Hz, $J = 5.9$ Hz), 2.63 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.88-1.56 (m, 4H), 0.71 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)

[0234]

[0235] 화합물 유형 (14)의 합성

[0236] EDC(1.7 mmol)에 이어서 DMAP(0.01 mmol)를 DCM(10 mL) 중의 적합한 화합물 13(1.66 mmol) 및 시아노아세트산(3.33 mmol)의 용액에 가하고 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 용출제로서 클로로포름/메탄올 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

[0237] 2-시아노-N-(3-(4-(2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-일)아세트아미드(14a, $R_1 = Et$, $R_2 =$ 모르폴리노):

수율 65%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.12 (bs, 1 H), 4.11 (dd, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 3.82 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.61 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.51 (dd, 4H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 2.20-1.98 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)

[0238]

[0239] 2-시아노-N-(3-(4-(2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-일)아세트아미드(14b, $R_1 = Et$, $R_2 =$ 4-메틸피페라지닐):

수율 83%. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.33 (bs, 1 H), 4.10 (dd, 2H, $J = 4.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz), 3.79 (dd, 2H, $J = 4.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 3.67 (dd, 2H, $J = 4.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 3.37 (s, 2H), 2.64 (dd, 2H, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 2.70-2.46 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)

[0240]

[0241] 화합물 유형 (15)의 합성

[0242] 적합한 화합물 14(1 mmol), 적합한 6-치환된 피콜린알데히드(1.2 mmol), 피페리딘(0.1 mmol) 및 아세트니트릴(20 mL)의 혼합물을 제조하고 교반하에 환류시켰다. TLC에 의해 반응이 완료된 것으로 판단된 후에, 반응 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 용출제로서 클로로포름/메탄올 구배를 사용하여 LC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 함께 모으고 증발 건조시켰다. 하기의 화합물들이 상기 과정에 따라 제조되었다:

[0243] (E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(3-(4-(2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-일)아크릴아미드(W

P1723)

수율 68.4%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.6 Hz), 3.81 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.74-3.66 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.30-2.02 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

[0244]

(E)-2-시아노-N-(3-(4-(2-(2-모르폴리노에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-일)-3-(피리딘-2-일)아크릴아미드(WP1724)

수율 73.5%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 8.83 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 0.9 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.79 (ddd, 1H, J = J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 11.6 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.1 Hz), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1 H), 4.15 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.7 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75-3.65 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.30-2.03 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

[0246]

(E)-3-(6-클로로피리딘-2-일)-2-시아노-N-(3-(4-(2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)펜탄-3-일)아크릴아미드(WP1731)

수율 64%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1 H), 4.11 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.7 Hz), 3.88 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.8 Hz), 3.72-3.65 (m, 4H), 2.88 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.62 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

[0248]

WP1732의 합성

[0249]

아세트니트릴(40 ml) 중의 말레산의 0.25M 용액을 아세트니트릴(5 ml) 중의 WP1731(2.58 g, 4.78 mmol)의 용액에 가하였다. 디에틸 에테르(50 ml)를 가하고 생성되는 회색 고체를 여과하고 디에틸 에테르로 pH ~7로 세척하였다. 고체를 감압하에서 건조시켜 2.48 g의 WP1732를 제공하였다.

수율 67%. ¹H NMR (600 MHz, DMSO, δ) ppm: 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, ¹H, J = J = 7.86 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.44 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 8.28 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.88 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.15 (s, 4H), 4.09 (dd, 2H, J = 4.74 Hz, J = 4.38 Hz), 3.74 (dd, 2H, J = J = 4.55 Hz), 3.64 (dd, 2H, J = J = 5.28 Hz), 3.50-2.80 (m, 8H), 2.74 (bs, 2H), 2.67 (bs, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 0.69 (t, 6H, J = 7.32).

[0251]

합성된 카페인산 유도체의 생물학적 평가

i. 세포 배양물

교모세포종 U87 및 췌장암 세포주, AsPc-1, Panc-1, Colo357-FG 및 Colo357-L3.6을 37°C, 5% CO₂에서 10% 소 태아 혈청(FBS), 100 mg/ml 스트렙토마이신, 및 100 IU/ml 페니실린이 있는 DMEM 중에서 유지시켰다.

종양 세포주를 37°C, 5% CO₂에서 10% 소 태아 혈청(FBS), 100 마이크로g/ml 스트렙토마이신, 및 100 IU/ml 페니실린이 있는 DMEM 중에서 유지시켰다.

AsPc-1: 췌장 두부의 조직병리학적으로 확인된 선암종을 갖는 환자의 복수로부터 확립된 인간 췌장 종양 세포주. 문헌[Chen *et al.* (1982)]을 참조하시오.

- [0257] Panc-1: 췌관 세포 기원의 인간 췌장 암종으로부터 출발한 상피 세포주. 문헌[Lieber *et al.*(1975)]을 참조하십시오.
- [0258] Colo357은 췌장 선암종의 전이로부터 유래하였다. 문헌[Morgan *et al.*(1980)]을 참조하십시오.
- [0259] Colo357-FG 및 Colo357-L3: Colo357-FG, 고속-증식 변체는 피하 이식 및 증식 후 누드 마우스의 58%에서 국소 림프절 전이를 생성시켰다. 상기는 또한 종양 세포의 비장내 이식 후 누드 마우스의 64%에서 간 전이 및 43%에서 폐 전이를 생성시켰다. 문헌[Vezeridis *et al.*(1990)]을 참조하십시오.
- [0260] Colo357-L3.5는 상기 누드 마우스의 간을 통한 인간 췌장 세포주의 순차적인 계대배양에 의해 확립되었다. 문헌[Vezeridis *et al.*(1992)]을 참조하십시오.
- [0261] WM793 인간 흑색종 종양 세포주는 상이한 진행 단계 및 그의 생물학적 및 분자 분석으로부터 사용되었다. 문헌[Satyamoorthy *et al.*(1997)]을 참조하십시오.
- [0262] ii. 세포독성 분석
- [0263] 세포독성 분석을 위해, 1,500 종양 세포를 96-웰 편평-바닥 조직 배양 플레이트 중의 완전 배지에 도말하였다 (표 2 및 3을 참조하십시오). 20시간 후에 상이한 농도의 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 신선한 배지를 가하였다. 세포수를, 96-웰 플레이트 판독기로 490 nm에서 흡광도를 측정함에 의한 MTS 분석(프로메가 셀티터 (Promega CellTiter) AQ 비-방사성 세포 증식 분석 키트, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용함으로써 72시간 후에 카운트하였다. 데이터를 8개 측정치의 SD + 증식의 상대적인 억제로부터 유도된 IC₅₀ 값으로서 나타낸다. DMSO 존재하에서의 세포수를 100%로서 간주하였다.
- [0264] [표 2]
- [0265] 종양 세포주에서 WP 화합물의 세포독성

화합물	세포주 (IC ₅₀ [μM])	
	Colo357-FG	MDA-PATC-53
WP 1066	2.1	2.4
WP 1721	1.1	1.1
WP 1722	1.2	1.1
WP 1793	0.8	1.0
WP 1794	0.6	0.9
WP 1723	1.2	1.4
WP 1724	2.8	3.5
WP 1727	2.2	3.0
WP 1731	1.5	1.8
WP 1732	2.6	1.8
WP 1733	0.95	1.1
WP 1734	1.5	1.6
WP 1735	1.2	1.0
WP 1736	1.7	2.9

[0266]

[0267]

[표 3]

[0268] WP1732 및 WP1066의 세포독성의 비교

종양	세포주	IC ₅₀ [μM]	
		WP1066	WP1732
GBM	LNZ-428	1.5	2.3
GBM	D423		1.4
GBM	D423 에놀		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	D423		1.4
GBM	D423 에놀		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	U87MG	1.7	1.8
췌장	Colo357-FG	2.0	2.6
췌장	MDA-PATC-53	2.4	1.8
췌장	MIA-PaCa-2	1.7	1.6
췌장	SU.86.86	2.5	1.5
췌장	MDA-PATC-148		1.9

[0269]

종양	세포주	IC ₅₀ [μM]	
		WP1066	WP1732
췌장	MDA-PATC-153		2.6
췌장	MDA-PATC-108	2.4	1.6
CTCL	HH	2.3	3.2
CTCL	HuT78	1.9	2.9
골수종	HD2	1.7	3.8
흑색종	WM35	1.3	2.3
흑색종	A375	1.5	1.1
흑색종	SK-MEL-28	2.0	1.8
흑색종	WM793	2.1	1.8
상의세포종	BT-58	1.8	1.8
난소	Ovar-5	1.7	1.7
전립선	PC3	2.3	1.4
유방	4T1	4.4	4.5
유방	231-MB	1.2	1.5
유방	231	4.8	2.8
유방	BT483	4.2	2.3

[0270]

[0271] 본 명세서에 개시되고 청구된 모든 화합물, 조성물 및/또는 방법을 본 개시에 비추어 과도한 실험 없이 제조하고 실행할 수 있다. 상기 개시의 화합물, 조성물 및 방법을 바람직한 실시태양에 대해서 기재하였지만, 상기 개시의 개념, 진의 및 범위로부터 이탈됨 없이 본 명세서에 기재된 조성물 및/또는 방법 및 상기 방법의 단계 또는 단계들의 순서에 변화를 적용할 수 있음은 당해 분야의 숙련가들에게 자명할 것이다. 보다 구체적으로,

화학적으로 및 생리학적으로 관련된 몇몇 작용제를, 동일하거나 유사한 결과를 성취하면서, 본 명세서에 기재된 작용제 대신 사용할 수 있음은 자명할 것이다. 당해 분야의 숙련가들에게 자명한 상기와 같은 모든 유사한 대용물 및 변형은, 첨부된 청구항에 의해 정의되는 바와 같은 개시의 진의, 범위 및 개념내에 있는 것으로 여겨진다.

[0272] 참고문헌

[0273] 하기의 참고문헌들은, 본 명세서에 제시된 것들에 보충적인 예시적인 과정 또는 다른 세부사항을 제공하는 한, 본 명세서에 구체적으로 참고로 인용된다:

U.S. Patent 6,426,366

U.S. Patent 7,745,468

U.S. Patent 8,143,412

U.S. Patent 8,779,151

U.S. Patent Application Publication 2003/0013748

Alas and Bonavida, *Clin. Cancer Res.*, 9(1):316-26, 2003.

Bharti *et al.*, *J. Immunol.*, 171(7):3863-3871, 2003.

Burdelya *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 1(11):893-9, 2002.

Catlett-Falcone *et al.*, *Immunity*, 10(1):105-15, 1999.

Constantin *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 28(11):3523-9, 1998.

Kerr *et al.*, *FEBS Lett.*, 546(1):1-5, 2003.

Koning *et al.*, *Toxicol. Lett.*, 206(1):54-59, 2011.

Kondo, *et al.*, *Oncogene*, 26(17):2435-44, 2007.

Meydan *et al.*, *Nature*, 379(6566):645-8, 1996.

Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.

Verma *et al.*, *Cancer Metastasis Rev.*, 22(4):423-34, 2003.

Yu and Jove, *Nature Rev. Cancer*, 4(2):97-105, 2004.

[0274]