

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142492

(43) 공개일자 2024년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/445 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/445 (2013.01)

A61K 47/40 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7028639

(22) 출원일자(국제) 2023년01월30일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년08월26일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/050766

(87) 국제공개번호 WO 2023/144782

국제공개일자 2023년08월03일

(30) 우선권주장

202210107273.0 2022년01월28일 중국(CN)

(71) 출원인

상하이 큐어진 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드

중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

(72) 발명자

허 공신

중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

루 창리양

중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

우 하오

중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

(74) 대리인

김진희, 김태홍

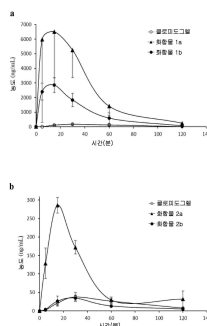
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 항혈소판 약물의 약학적 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

화학식 (I)로 표시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 사이클로텍스트린, 및 임의로, 완충제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 약학적 조성물의 제조 방법, 및 혈관 질환의 치료 또는 혈소판 응집의 억제를 위하여 약학적 조성물을 사용하는 방법이 추가로 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

A61P 7/02 (2018.01)

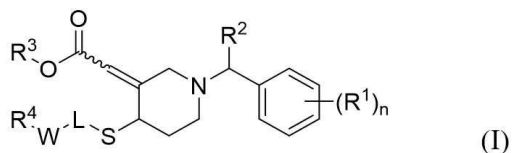
A61P 9/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및
사이클로덱스트린
을 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

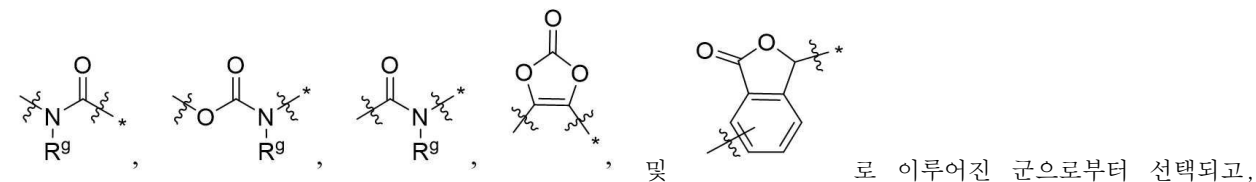
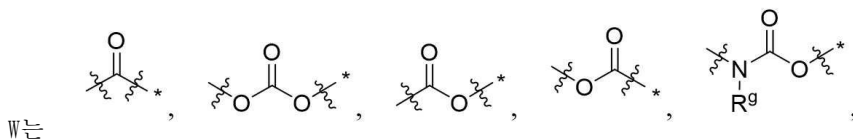
$\sim$ 은 Z 또는 E 배열의 이중 결합을 나타내고;

R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐은 하나 이상의 R^a 로 임의로 치환되고;

R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고;

R^3 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;

L은 직접 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고;



여기서 W의 * 말단은 L에 연결되고;

R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및

헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;

각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 임의로 치환되고;

R^e 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;

각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

2개의 R^f 는 이들 둘 다가 부착된 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 또는 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 임의로 치환되고;

R^g 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 임의로 치환되고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린인 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, β -사이클로텍스트린은 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린, 사이클로부틸 알킬 에테르- β -사이클로텍스트린, 또는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 용액인 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 용액은 0.1-10 mg/mL, 0.2-10 mg/mL, 0.3-5 mg/mL, 0.4-2 mg/mL, 0.5-1 mg/mL, 또는 0.6-0.9 mg/mL의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 용액은 20-400 mg/mL, 30-300 mg/mL, 40-300 mg/mL, 50-250 mg/mL, 60-200 mg/mL, 70-150 mg/mL, 또는 80-100 mg/mL의 사이클로텍스트린을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 사이클로텍스트린의 중량비가 50:1 내지 400:1, 50:1 내지 300:1, 50:1 내지 250:1, 60:1 내지 250:1, 70:1 내지 200:1, 80:1 내지 150:1, 또는 90:1 내지 120:1이고, 여기서 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화합물의 중량을 기준으로 하는 것인 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 완충제는 산성 완충제인 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 산성 완충제는 인산, 염산, 석신산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 말산, 글리콜산, 또는 이의 수화물로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 산성 완충제는 시트르산 일수화물인 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 용액은 1-3 mg/mL, 1-2.5 mg/mL, 또는 1-2 mg/mL의 시트르산 일수화물을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 3-4의 pH를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 용액의 동결건조에 의해 형성된 동결건조 조성물인 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬 및 헤테로알킬은 하나 이상의 R^a 로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 각각의 R^a 는 독립적으로 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노 또는 니트로로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, R^1 은 할로젠, 시아노, 메틸 또는 트리플루오로메틸인 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^1 은 플루오로 또는 클로로인 약학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬 및 알케닐은 할로젠 또는 하이드록실로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, R^e 는 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 또는 알킬로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 포화 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 인 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^e 는 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필인 약학적 조성물.

청구항 24

제19항에 있어서, R^2 는 $-C(O)$ -사이클로프로필 또는 $-C(O)OCH_3$ 인 약학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 또는 헤테로알케닐로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 및 헤테로알케닐은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 또는 알킬로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, R^3 은 수소이거나, 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 알킬인 약학적 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, R^3 은 수소, 메틸, 에틸, 또는 프로필인 약학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L은 직접 결합, 알킬, 헤테로알킬, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 및 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 2개의 R^f 는 이들 둘 다가 부착된 원자와 함께 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 임의로 치환된 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬을 형성하는 것인 약학적 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, L은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된 알킬인 약학적 조성물.

청구항 32

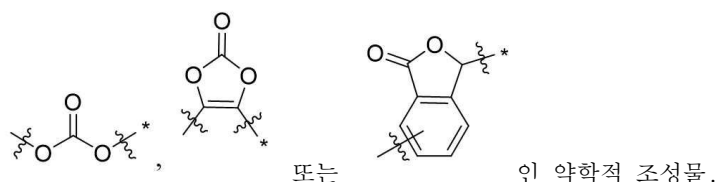
제31항에 있어서, 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 33

제28항에 있어서, L은 직접 결합, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 인 약학적 조성물.

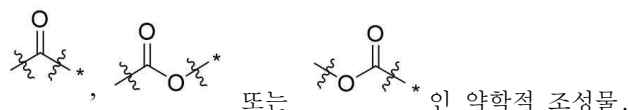
청구항 34

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, W는



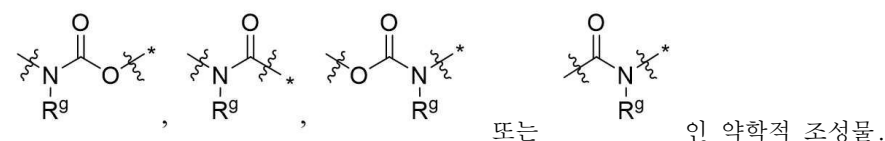
청구항 35

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, W는



청구항 36

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, W는



청구항 37

제36항에 있어서, R^g 는 수소, 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬 및 헤테로알킬은 할로젠, 하이드록실, 시아노, 또는 아미노로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, R^g 는 수소, 메틸, 또는 에틸인 약학적 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 또는 아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노,

또는 알킬로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^4 는 수소이거나, 또는 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 알킬 또는 아릴인 약학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, R^4 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸이고, 이들 각각은 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 42

제40항에 있어서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(NH_2)$ 또는 페닐인 약학적 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 은 Z 배열의 이중 결합인 약학적 조성물.

청구항 44

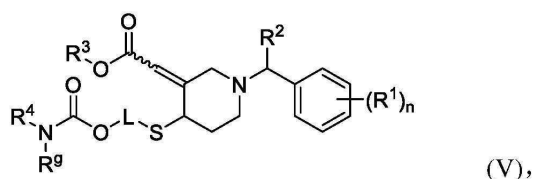
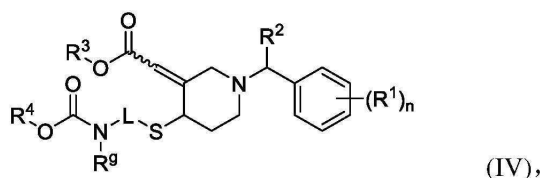
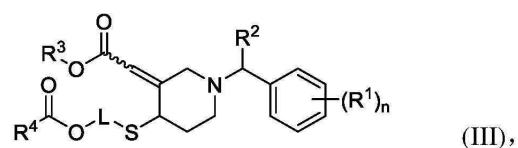
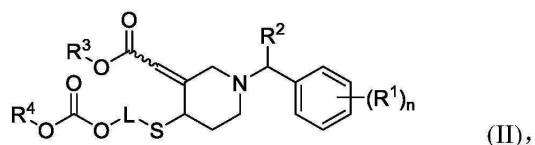
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 은 E 배열의 이중 결합인 약학적 조성물.

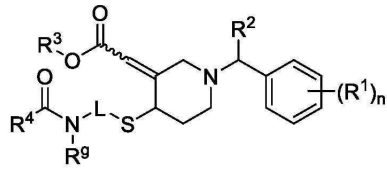
청구항 45

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 약학적 조성물.

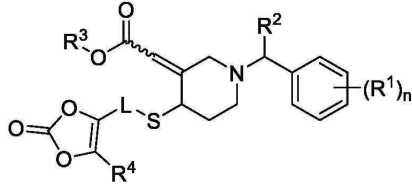
청구항 46

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 약학적 조성물:

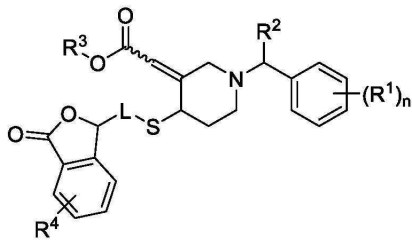




(VI),

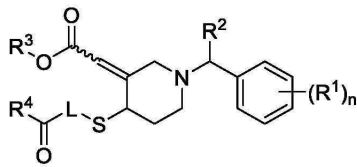


(VII),



(VIII),

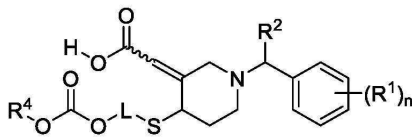
및



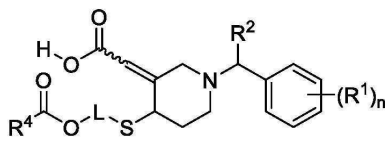
(IX)

청구항 47

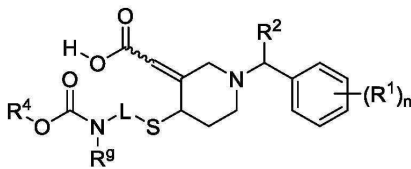
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 약학적 조성물:



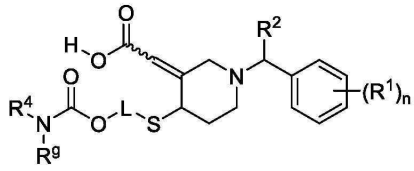
(IIa),



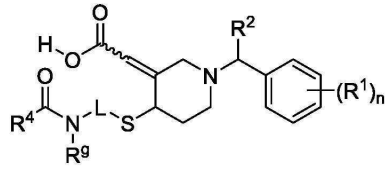
(IIIa),



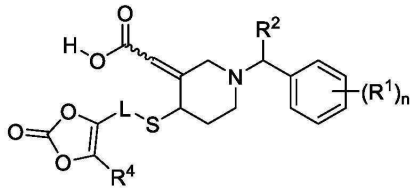
(IVa),



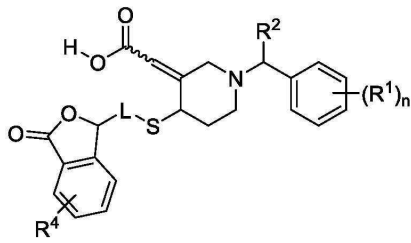
(Va),



(VIa),

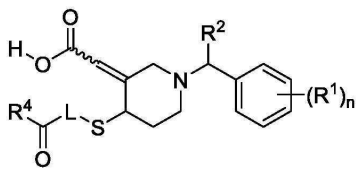


(VIIa),



(VIIIa),

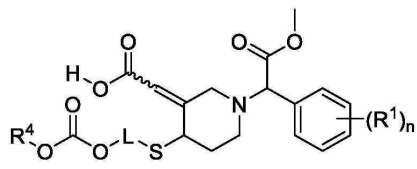
및



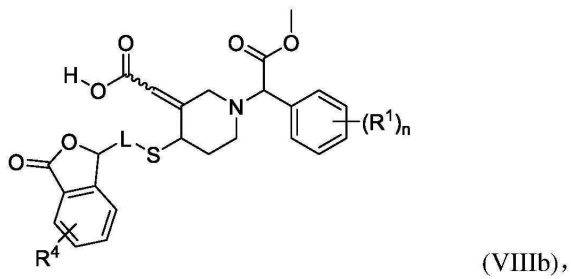
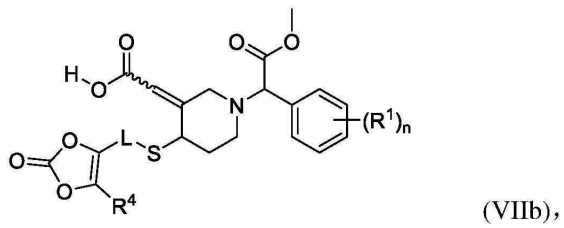
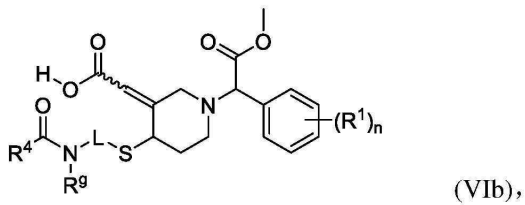
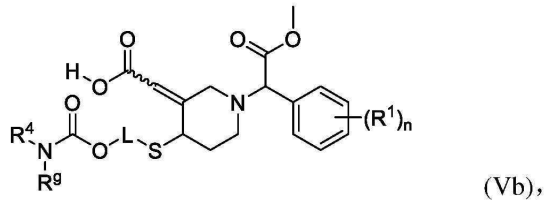
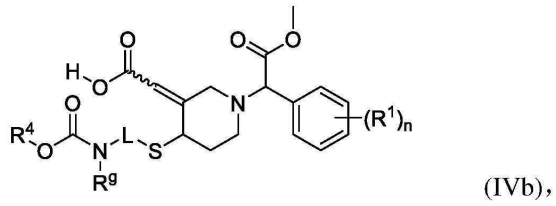
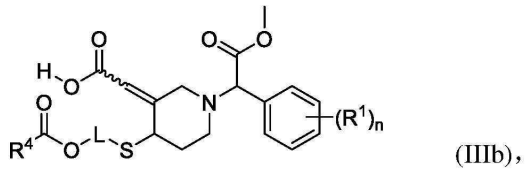
(IXa)

청구항 48

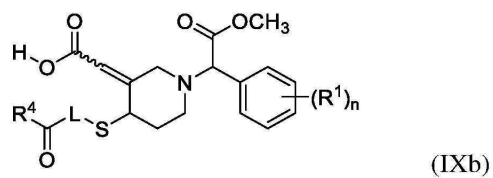
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 약학적 조성물:



(IIb),



및



청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 은 Z 배열의 이중 결합인 약학적 조성물.

청구항 50

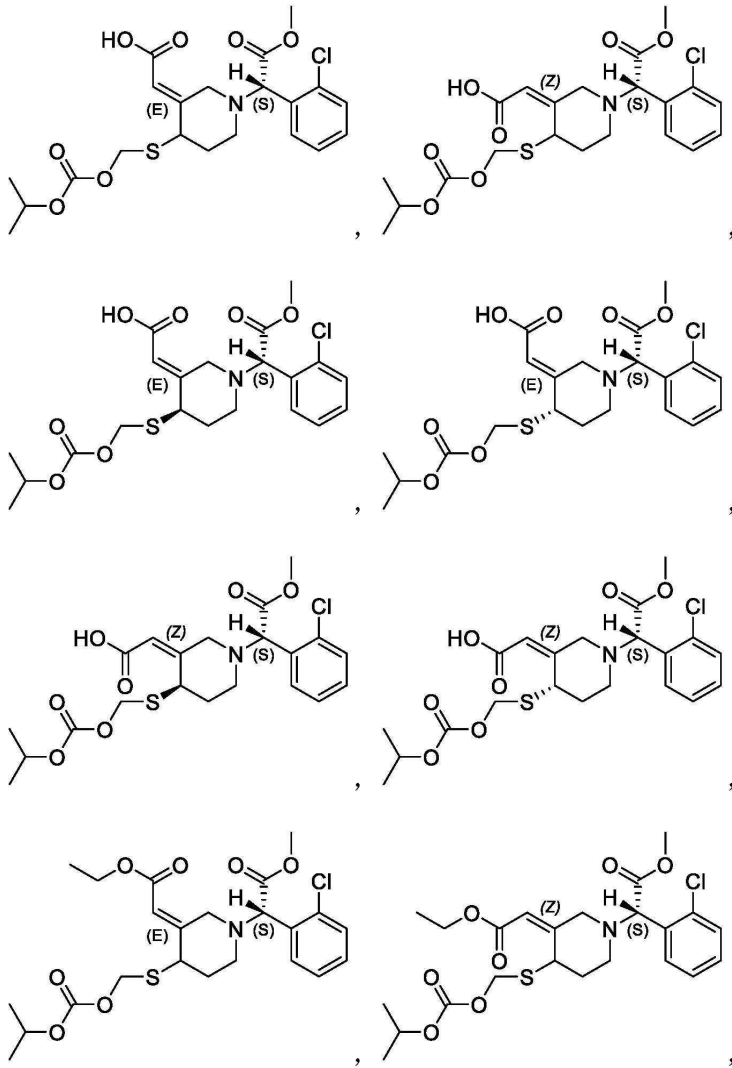
제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  은 E 배열의 이중 결합인 약학적 조성물.

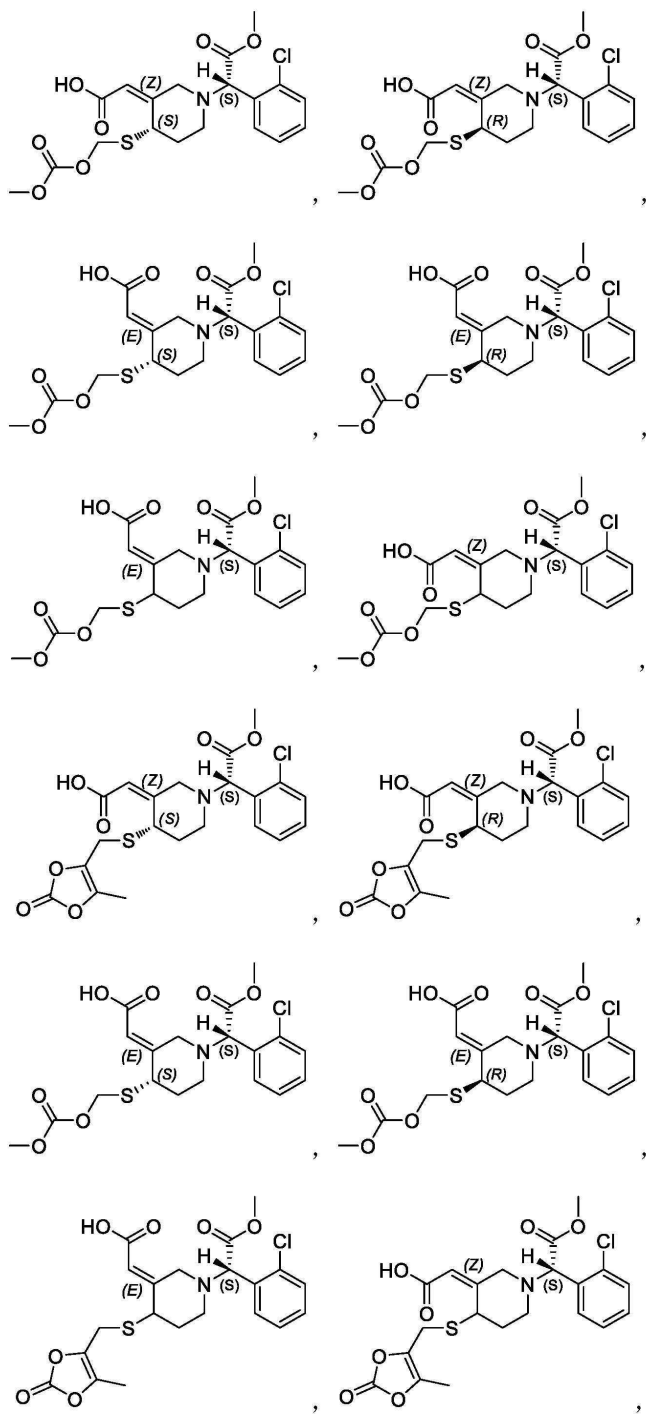
청구항 51

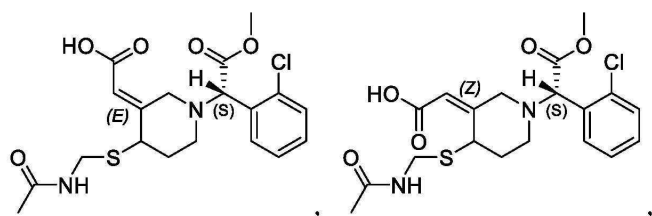
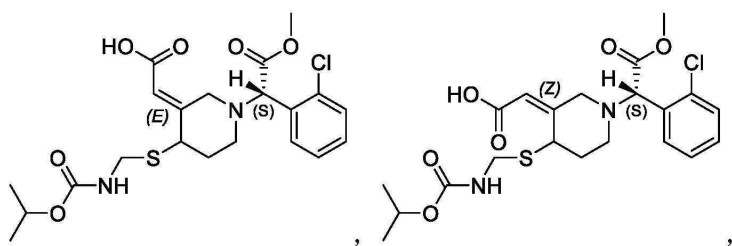
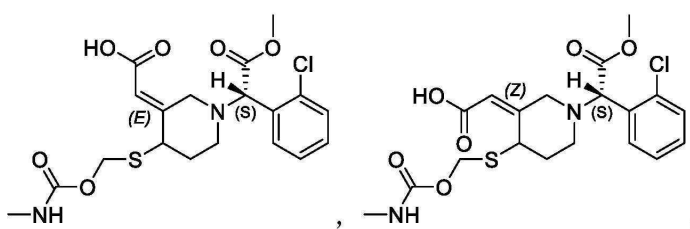
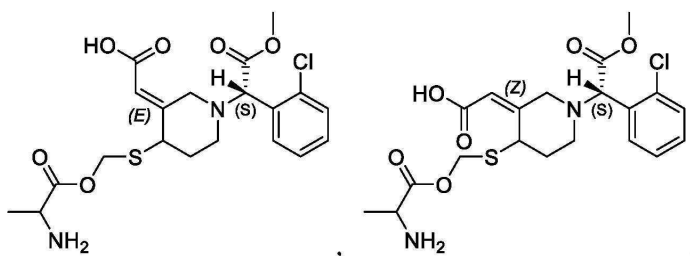
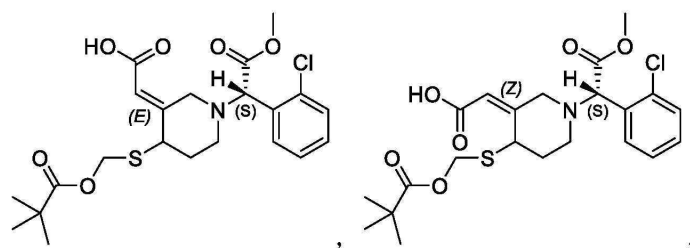
제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로겐이고, n은 1인 약학적 조성물.

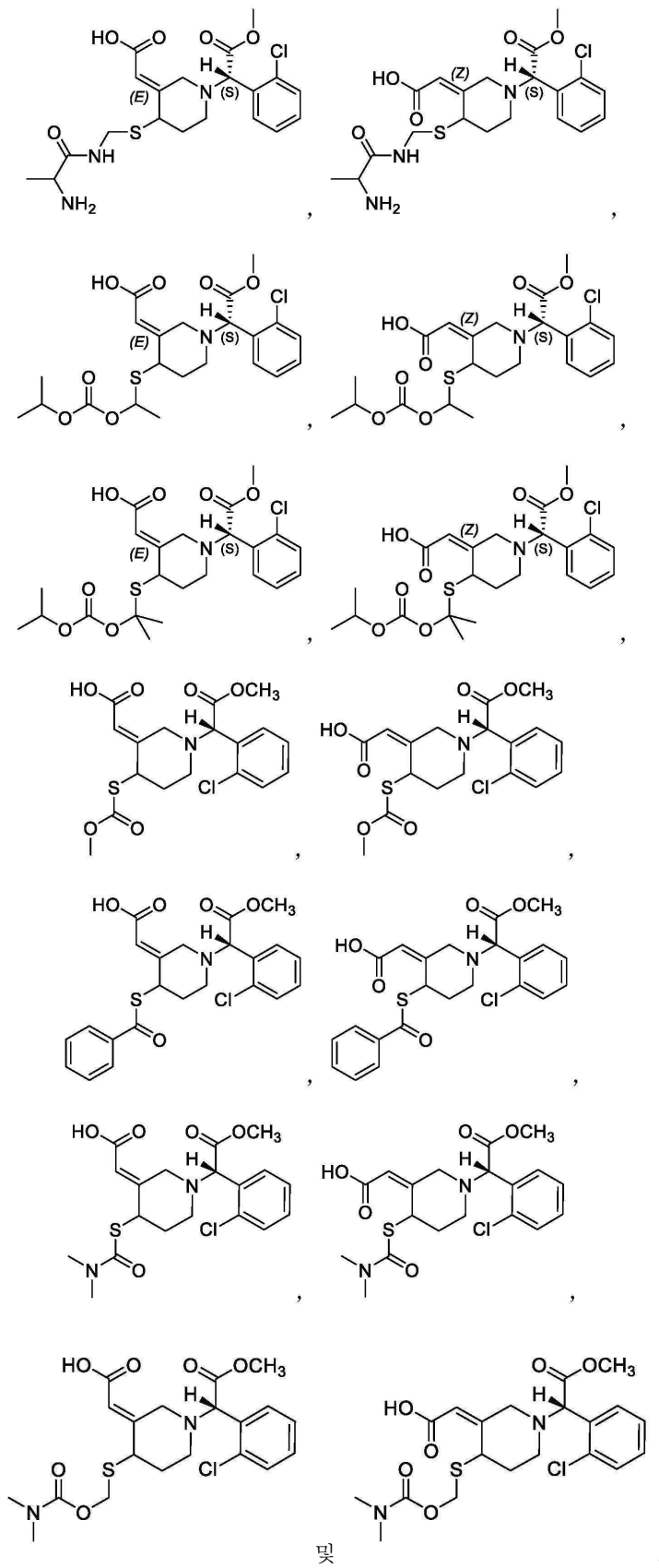
청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 것인 약학적 조성물:



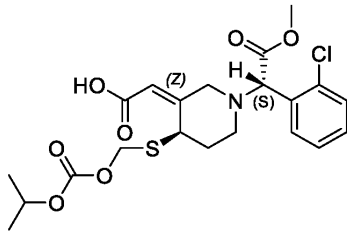






청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은



인 약학적 조성물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 제조 방법으로서,

사이클로텍스트린을 물과 혼합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;

임의로, 완충제를 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계;

산성 pH 조절제를 제2 혼합물에 첨가하여 pH를 1-1.5로 조절하고, 이로써 제3 혼합물을 형성하는 단계;

화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제3 혼합물에 첨가하여 제4 혼합물을 형성하는 단계;

염기성 pH 조절제를 제4 혼합물에 첨가하여 pH를 3-4로 조절하고, 이로써 제5 혼합물을 형성하는 단계; 및

임의로, 주사용수를 제5 혼합물에 첨가하여 약학적 조성물을 형성하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 약학적 조성물을 동결건조시켜 동결건조 조성물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 56

혈관 질환의 치료가 필요한 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 혈관 질환은 죽상혈전증, 허혈, 뇌졸중, 뇌 혈전증, 동맥 혈전증, 혈전성 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 및 혈전으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 58

혈소판 응집의 억제에 필요한 대상체에서 혈소판 응집을 억제하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

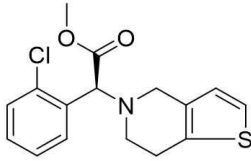
기술 분야

[0001]

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 사이클로텍스트린, 및 임의로, 완충제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 출원은 또한 약학적 조성물의 제조 방법 및 혈관 질환의 치료 또는 혈소판 응집의 억제를 위한 이의 사용 방법에 관한 것이다.

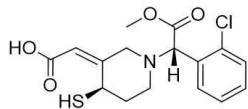
배경 기술

[0002] 클로피도그렐은 전세계적으로 널리 사용되는 공지된 항혈소판제이고, 하기 나타낸 구조를 갖는다:



[0003]

[0004] 클로피도그렐은 프로드러그이다. 인체에 들어간 후, 이의 약 85%는 비산화 가수분해를 통해 비활성 대사산물을 생성하고, 약 15%는 간세포 시토크롬 P450 동질효소(주로 인간 간 산화효소 CYP2C19)의 작용하에 2 단계 산화를 거쳐 활성 대사산물 H4를 형성한다:



H4

[0005]

[0006] 그러나, 클로피도그렐은 1) 수용액 중의 낮은 용해도, 활성 대사산물의 낮은 전환 및 따라서 높은 부하 용량(300-600 mg) 및 치료 효과의 느린 개시(부하 용량 투여 2시간 후) 등; 2) 클로피도그렐 대사작용이 CYP2C19 효소에 의해 매개되고 따라서 상이한 CYP2C19 발현 수준으로 인하여 상이한 개체 사이에서 항혈소판 차이가 발생하기 때문에, 클로피도그렐에 대한 내성이 발달할 가능성이 있는 일부 환자; 및 3) CYP2C19 효소의 작용으로 인한 약물 상호작용 등을 포함하는 많은 단점을 갖는다. 상기 이유로 인하여, 현재 시판되는 클로피도그렐 제품의 제형은 경구 정제이지만, 경구 정제는 신속한 작용을 실현할 수 없으며, 따라서 긴급한 항응고의 요건(특히 급성 단계의 환자에 있어서)을 충족시킬 수 없다.

[0007]

상기 언급된 부족함을 보완하기 위하여, 선행 기술에서 클로피도그렐을 주사로서 제조하려는 시도가 있었다. 제 W09717064호는 만니톨 및 알라닌을 사용하여 클로피도그렐 염의 안정성을 개선시키고, 이의 동결건조 분말을 제조하는 것을 시도하지만, 동결건조 동안 불용성 응집이 쉽게 형성되기 때문에 원하는 동결건조 분말은 수득될 수 없고; 제 W00010534호에는 클로피도그렐 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(바람직하게는 클로피도그렐 비설 페이트), 플루로닉(Pluronic) F68, 주사를 통한 투여와 양립할 수 있는 염기성 pH 조절제 및 솔루톨(Solutol) HS15를 포함하는 주사 가능한 조성물 및 주사 가능한 조성물의 동결건조 체제가 개시된다. 이 특허 출원은 주사 내성이 개선될 수 있다는 것을 주장하지만, 이를 증명하기 위한 효과 데이터가 제공되지 않고; 게다가, 방법은 매우 까다롭고 비용이 많이 들며, 주사는 다양한 약학적 부형제의 사용으로 인해 유발된 특정 자극으로 인하여 임상적 사용에서 바람직하지 않다. 사실, 치료 효과의 신속한 개시는 심지어 클로피도그렐이 주사로 제제화되는 경우에도 달성될 수 없다. 이는 클로피도그렐의 대사가 CYP2C19 효소에 의해 매개되어야 하며, 이 효소는 오직 간에서만 존재하고, 이 효소를 포함하는 대사 과정은 간 대사 과정에서 속도 제한 단계이기 때문이다.

[0008]

따라서, 개선된 용해도 및 신속한 항응고에 대한 요구를 충족시키기 위하여 주사에 사용될 수 있는 능력을 특징으로 하는 항혈소판 응집 약물 및 이의 제제를 개발할 필요가 당업계에 여전히 존재한다.

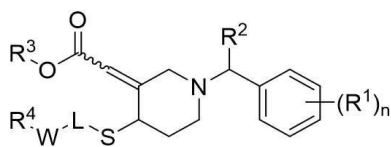
발명의 내용

[0009]

본 개시내용은 개선된 용해도, 안정성, 및 약물 효과를 갖는 신규한 항혈소판 응집 화합물 및 이의 약학적 조성물을 제공한다.

[0010]

본 개시내용의 화합물은 추가로 가수분해 효소의 작용하에 생체 내 활성 대사산물 H4의 생성에 의하여 혈소판 응고 활성을 비가역적으로 억제한다. 본 개시내용의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



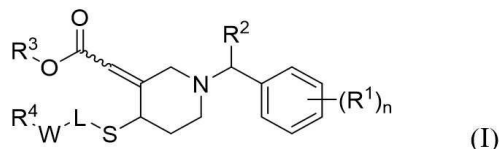
(I)

[0011]

[0012] 본 개시내용의 화합물은 pH 1-2의 물에서 우수한 용해도를 갖지만, pH가 증가하는 경우, 용해도는 크게 감소하

고, 안정성은 점진적으로 감소하며, 화합물은 약제로서 직접적으로 사용될 수 없다. 본 발명자들은 예상 밖으로, 본 개시내용의 화합물이 사이클로텍스트린과 혼합되는 경우, pH 3-4에서의 화합물의 용해도가 개선되고, 유효 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 함유하는 약학적 제제의 안정성이 향상되며, 본 개시내용의 화합물의 약물 효과 및 세포내 노출은 또한 유의미하게 개선된다는 것을 발견하였다. 이는 용이하게 투여될 수 있으며 급성 환자에서 신속한 항응고에 대한 요구를 충족시키기 위하여 속효성 성질을 갖는 약학적 제제를 제공하는 것을 돕는다.

[0013] 따라서, 하나의 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 사이클로텍스트린을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0014]

[0015] 상기 식에서,

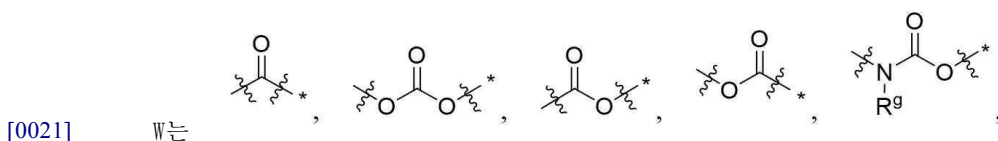
[0016] $\sim$ 은 Z 또는 E 배열의 이중 결합을 나타내고;

[0017] R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐은 하나 이상의 R^a 로 임의로 치환되고;

[0018] R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고;

[0019] R^3 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;

[0020] L은 직접 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환되고;



[0022] R^g 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 W의 * 말단은 L에 연결되고;

[0023] R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;

- [0024] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0025] R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0026] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 임의로 치환되고;
- [0027] R^e 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;
- [0028] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0029] 2개의 R^f 는 이들 둘 다가 부착된 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 또는 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 임의로 치환되고;
- [0030] R^g 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 임의로 치환되고;
- [0031] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 또한 하기 단계를 포함하는 본 개시내용의 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다:
- [0033] 사이클로텍스트린을 물과 혼합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;
- [0034] 임의로, 완충제를 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계;
- [0035] 산을 제2 혼합물에 첨가하여 pH를 1-1.5로 조절하고, 이로써 제3 혼합물을 형성하는 단계;
- [0036] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제3 혼합물에 첨가하여 제4 혼합물을 형성하는 단계;
- [0037] 염기를 제4 혼합물에 첨가하여 pH를 3-4로 조절하고, 이로써 제5 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0038] 임의로, 주사용수를 제5 혼합물에 첨가하여 약학적 조성물을 형성하는 단계.
- [0039] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 혈관 질환의 치료가 필요한 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본 개시내용의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 혈소판 응집의 억제가 필요한 대상체에서 혈소판 응집을 억제하는 방법으로서, 대상체에게 본 개시내용의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은 10 mg/kg의 용량으로 (a) 클로피도그렐, 화합물 1a, 및 화합물 1b, 및 (b) 클로피도그렐, 화합물 2a, 및 화합물 2b를 경구 투여한 후, 래트 혈장 중의 활성 대사산물의 농도를 보여준다.

도 2는 10 mg/kg의 용량의 클로피도그렐의 경구 투여, 2 mg/kg의 용량의 화합물 3의 경구 투여, 및 1 mg/kg의 용량의 화합물 3의 정맥내 주사 후, 래트 혈장 중의 활성 대사산물의 농도를 보여준다.

도 3은 래트에서 10 mg/kg(클로피도그렐), 0.5 mg/kg(화합물 1a), 및 2 mg/kg(화합물 1b)의 용량의 시험 화합물의 경구 투여 후, 응집의 억제(%)를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 개시내용은 신규한 항혈소판 응집 화합물 및 이의 약학적 조성물 및 이러한 약학적 조성물을 사용하여 혈관 질환을 치료하거나 혈소판 응집을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법을 기재할 때, 달리 표시되지 않는 한, 하기 용어는 하기 의미를 갖는다.

[0043] 정의

[0044] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의가 하기에 더 상세히 설명되어 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌[CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]의 원소 주기율표에 따라 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 거기서 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반 원리뿐만 아니라 특정 기능적 모이어티 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 2nd Edition, University Science Books, Sausalito, 2006; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 3rd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, 2018; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004]에 기재되어 있고; 이들 각각의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

[0045] 본 개시내용에서의 다양한 곳에 연결 치환기가 기재되어 있다. 구체적으로 각 연결 치환기는 연결 치환기의 방향 및 역방향 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, -NR(CR'R")-은 -NR(CR'R")- 및 -(CR'R")NR- 모두를 포함한다. 구조가 명확히 연결기를 요구하는 경우, 상기 기에 대해 나열된 마쿠쉬 변수가 연결기인 것으로 이해된다. 예를 들면, 구조가 연결기를 요구하고 상기 변수에 대한 마쿠쉬 그룹 정의가 "알킬"을 나열하면, "알킬"은 연결하는 알킬렌기를 나타내는 것으로 이해된다.

[0046] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타나 있는 경우, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가, 원자로서 이를 통해 주어진 식의 화합물의 나머지에 이러한 치환기가 결합되는 것인 원자를 표시하지 않고 나열되는 경우, 이러한 치환기는 상기 식 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0047] 화합물의 원자 옆에 "*"가 표시되는 경우, 그것은 화합물이 (R) 또는 (S) 입체배열인 비대칭 중심으로서 이러한 원자를 포함한다는 것을 나타낸다.

[0048] 화합물에 대한 임의의 성분 또는 식에서 임의의 변수(예를 들면, Rⁱ)가 2회 이상 존재하는 경우, 각각의 존재에서의 이의 정의는 모든 다른 존재에서의 이의 정의와 무관하다. 따라서, 예를 들면, 기가 0-2 Rⁱ 모이어티로 치환된 것으로 표시되는 경우, 상기 기는 최대 2개의 Rⁱ 모이어티로 임의로 치환될 수 있고, 각각의 경우에 Rⁱ는 독립적으로 Rⁱ의 정의로부터 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0049] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "C_{i-j}"는 탄소 원자 수의 범위를 나타내며, 여기서 i 및 j는 정수이고 탄소 원자 수의 범위는 종점(즉, i 및 j)과 그 사이의 각 정수 점을 포함하며, 여기서 j는 i보다 크다. 예를 들면, C₁₋₆은 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 및 6개의 탄소 원자를 포함하는 1 내지 6개의 탄소 원자의 범위를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "C₁₋₁₂"는 1 내지 12, 특히 1 내지 10, 특히 1 내지 8, 특히 1 내지 6, 특히 1 내지 5, 특히 1 내지 4, 특히 1 내지 3 또는 특히 1 내지 2개의 탄소 원자를 나타낸다.

[0050] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 다른 용어의 일부로서든 독립적으로 사용되든 간에 포화 선형 또는

분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 독립적으로 하기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 용어 " C_{i-j} 알킬"은 i 내지 j 개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 9개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 5개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필(n -프로필), 2-프로필(이소프로필), 1-부틸(n -부틸), 2-메틸-1-프로필(i -부틸), 2-부틸(sec -부틸), 2-메틸-2-프로필($tert$ 부틸), 1-펜틸(n -펜틸), 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-헵틸, 1-옥틸 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. " C_{1-12} 알킬"의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 및 도데실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. " C_{1-6} 알킬"의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, sec -부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸 등이다.

[0051] 알킬기는 알킬기의 하나 이상의 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 독립적으로 치환하는 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 이러한 치환기의 예는 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 알콕시카보닐옥시, 아릴옥시카보닐옥시, 카복실레이트기, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬티오카보닐, 포스페이트기, 포스포닐, 포스포닐, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 카바모일, 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 티오카복실레이트기, 설페이트기, 알킬설폰, 설포네이트기, 설파모일, 설포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 하기 기재된 알케닐, 알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다.

[0052] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 다른 용어의 일부로서든 독립적으로 사용되든 간에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 9개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 2 내지 5개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고, 몇몇 실시양태에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐기의 예는 에틸레닐(또는 비닐), 프로페닐(알릴), 부테닐, 펜테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일, 5-헥세닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0053] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 다른 용어의 일부로서든 독립적으로 사용되든 간에 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 9개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 2 내지 5개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고, 몇몇 실시양태에서, 알키닐기는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알키닐기의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0054] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다. 아미노기는 또한 알킬, 아릴, 카보닐 또는 다른 아미노기와 같은 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0055] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 다른 용어의 일부로서든 독립적으로 사용되든 간에 총 5 내지 20개의 고리 멤버를 갖는 단환식 및 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고 시스템 내의 각 고리는 3 내지 12개의 고리 멤버를 함유한다. "아릴"의 예는 하나 이상의 치환기를 가

질 수 있는 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"의 범위 내에는 방향족 고리가 하나 이상의 추가 고리에 융합된 것도 포함된다. 다환식 고리 시스템의 경우, 고리 중 하나만 방향족이면 되지만(예를 들면, 2,3-디하이드로인돌), 모든 고리가 방향족일 수 있다(예를 들면, 퀴놀린). 두 번째 고리는 또한 융합되거나 브릿지될 수 있다. 다환식 아릴의 예는 벤조푸라닐, 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 하나 이상의 고리 위치에서 상기 기재된 바와 같은 치환기로 치환될 수 있다.

[0056] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 다른 용어의 일부로서든 독립적으로 사용되는 간에 1가의 비방향족, 포화 또는 부분 불포화 단환식 및 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 모든 고리 원자는 탄소이고 적어도 3개의 고리 형성 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬은 3 내지 12개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 10개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 9개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 7개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 6개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 5개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 12개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 10개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 9개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 7개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 6개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 5개의 고리 형성 탄소 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬기는 포화 또는 부분 불포화될 수 있다. 사이클로알킬기는 치환될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬기는 포화된 환형 알킬기일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬기는 고리 시스템에 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하는 부분 불포화 환형 알킬기일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 사이클로알킬기는 단환식 또는 다환식일 수 있다. 단환식 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 폴리사이클릭 사이클로알킬기의 예는 아다만틸, 노르보르닐, 플루오레닐, 스피로-펜타디에닐, 스피로[36]-데카닐, 비사이클로[1,1,1]헵테닐, 비사이클로[2,2,1]헵테닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0057] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0058] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐"은 플루오르(또는 플루오로), 염소(또는 클로로), 브롬(또는 브로모) 및 요오드(또는 요오도)로부터 선택된 원자를 지칭한다.

[0059] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 황, 또는 인을 지칭하며, 질소, 황, 또는 인의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태를 포함한다.

[0060] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 N, O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환된 적어도 하나의 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다. 헤테로알킬은 탄소 원자 또는 헤테로원자 기일 수 있으며(즉, 헤테로원자가 기의 중간 또는 말단에 나타날 수 있음), 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알킬"은 알콕시 및 헤테로알콕시 기를 포함한다.

[0061] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알케닐"은 알케닐의 탄소 원자 중 적어도 하나가 N, O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환된 것인 알케닐을 지칭한다. 헤테로알케닐은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있으며(즉, 헤테로원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 나타날 수 있음), 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0062] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬닐"은 탄소 원자 중 적어도 하나가 N, O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자로 치환된 알킬닐을 지칭한다. 헤테로알킬닐은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있으며(즉, 헤테로원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 나타날 수 있음), 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0063] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 다른 용어의 일부로서든 독립적으로 사용되는 간에 탄소 원자 외에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 아릴을 지칭한다. 헤테로아릴기는 단환식일 수 있다. 단환식 헤테로아릴의 예는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 또한 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로 사이클릴 고리에 융합되는 다환식일 수 있고, 부차점은 헤테로아릴 고리 상에 있다. 다환식 헤테로아릴의 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리

닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈로일, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 벤즈옥사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0064] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 고리 원자가 독립적으로 산소, 황, 질소, 인 등으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 탄소인 포화 또는 부분 불포화 카보사이클릴기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 포화 헤테로사이클릴이다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 불포화 헤테로사이클릴의 고리 시스템 내에 하나 이상의 이중 결합을 갖는 것인 부분 불포화 헤테로사이클릴이다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 탄소, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태를 함유할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 헤테로사이클릴 라디칼이 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화(즉, 방향족) 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릴 라디칼은 가능한 경우 탄소 연결되거나 질소 연결될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로사이클은 탄소 연결된다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로사이클은 질소 연결된다. 예를 들면, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일(질소 연결) 또는 피롤-3-일(탄소 연결)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일(질소 연결) 또는 이미다졸-3-일(탄소 연결)일 수 있다.

[0065] 몇몇 실시양태에서, 용어 "3 내지 12원 헤테로사이클릴"은 독립적으로 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3-12원의 포화되거나 부분적으로 불포화된 단환식 또는 다환식 헤테로사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 융합된, 스피로, 및 브릿지형 고리 시스템도 이 정의의 범위 내에 포함된다. 단환식 헤테로사이클릴의 예는 옥세타닐, 1,1-디옥소티에닐피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리디노닐, 피리미디노닐, 피라지노닐, 피리미디노닐, 피리다지노닐, 피롤리디닐, 트리아지노닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 융합된 헤테로사이클릴의 예는 페닐 융합된 고리 또는 피리디닐 융합된 고리, 예를 들면, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 아자인돌리지닐, 프테리디닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 카바졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페난트리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, [1,2,3]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 및 다른 기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 스피로헤테로사이클릴의 예는 스피로피라닐, 스피로옥사지닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 브릿지형 헤테로사이클의 예는 모르폴리닐, 핵사메틸렌테트라아미노, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산, 8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄, 1-아자비사이클로[2.2.2]옥탄, 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0066] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록실"은 -OH를 지칭한다.

[0067] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.

[0068] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "부분 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 라디칼을 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 방향족(즉, 완전 불포화) 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

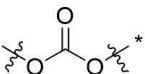
[0069] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든 아니든 간에 지정된 모이어티 중 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 치환되는 것을 의미한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자의 허용된 원자와 부합하고 치환이 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물을 초래하는, 예를 들면, 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 암묵적인 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 달리 표시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서의 둘 이상의 위치가 특정 기로부터 선택된 둘 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 치환기가 적절한 경우 자체적으로 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환된"으로 명시적으로 언급되지 않는 한, 본원에서 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체와 비치환된 변이체 모두를 암시적으로 포함한다.

[0070] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "응집"(agglomeration, agglutination, 및 aggregation)은 동일한 의미를 갖는다.

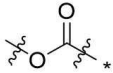
- [0085] R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0086] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 임의로 치환되고;
- [0087] R^e 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 임의로 치환되고;
- [0088] 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0089] 2개의 R^f 는 이들 둘 다가 부착된 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 또는 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 임의로 치환되고;
- [0090] R^g 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 또는 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록시, 또는 아미노로 임의로 치환되고;
- [0091] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0092] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬 및 헤테로알킬은 하나 이상의 R^a 로 임의로 치환된다.
- [0093] 특정 실시양태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 니트로로부터 선택된다.
- [0094] 몇몇 실시양태에서, R^1 은 할로젠, 시아노, 하이드록실, 아미노, 또는 하나 이상의 R^a 로 임의로 치환된 알킬이다.
- [0095] 특정 실시양태에서, R^1 은 할로젠, 시아노, 또는 하나 이상의 R^a 로 임의로 치환된 알킬이다.
- [0096] 특정 실시양태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.
- [0097] 몇몇 실시양태에서, n 은 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, n 은 1 또는 2이다. 특정 실시양태에서, n 은 1이다.
- [0098] 몇몇 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클로알킬, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0099] 특정 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 및 알케닐은 할로젠 또는 하이드록실로 임의로 치환된다.
- [0100] 특정 실시양태에서, R^e 는 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 또는 알킬로 임의로 치환된다.

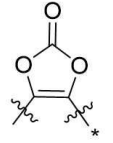
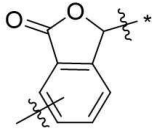
- [0101] 몇몇 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 또는 $-OR^e$ 이다.
- [0102] 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이고, R^e 는 알킬이다.
- [0103] 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이고, R^e 는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0104] 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 사이클로프로필 또는 $-OR^e$ 이고, R^e 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.
- [0105] 몇몇 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)$ -사이클로프로필 또는 $-C(O)OCH_3$ 이다.
- [0106] 몇몇 실시양태에서, R^3 은 수소이러나, 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 알킬이다.
- [0107] 몇몇 실시양태에서, R^3 은 수소이다.
- [0108] 몇몇 실시양태에서, R^3 은 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 알킬이다.
- [0109] 특정 실시양태에서, R^3 은 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0110] 특정 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다.
- [0111] 몇몇 실시양태에서, L은 직접 결합, 알킬, 헤테로알킬, 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬, 및 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된다.
- [0112] 특정 실시양태에서, 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 2개의 R^f 는 이들 둘 다가 부착된 원자와 함께 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 임의로 치환된 포화 또는 부분 불포화 사이클로알킬을 형성한다.
- [0114] 몇몇 실시양태에서, L은 직접 결합이다.
- [0115] 몇몇 실시양태에서, L은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된 알킬이다.
- [0116] 특정 실시양태에서, L은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0117] 특정 실시양태에서, L은 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 각각의 R^f 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0118] 몇몇 실시양태에서, L은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다.

[0119] 몇몇 실시양태에서, W는 이다.

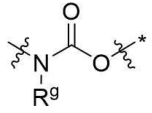
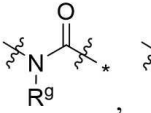
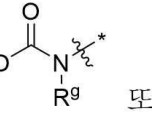
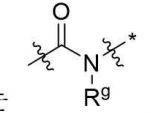
[0120] 몇몇 실시양태에서, W는 이다.

[0121] 몇몇 실시양태에서, W는 이다.

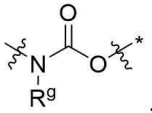
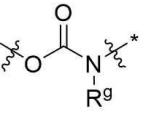
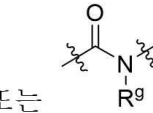
[0122] 몇몇 실시양태에서, W는  이다.

[0123] 몇몇 실시양태에서, W는  또는  이다.

[0124] 몇몇 실시양태에서, W는

[0125] , ,  또는  이다.

[0126] 몇몇 실시양태에서, R^g는 수소, 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬 및 헤테로알킬은 할로젠, 하이드록실, 시아노, 또는 아미노로 임의로 치환된다.

[0127] 특정 실시양태에서, W는 ,  또는  이고, 여기서 R^g는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^g는 수소, 메틸 또는 에틸이다.

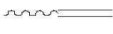
[0128] 몇몇 실시양태에서, R⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 또는 아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 및 아릴은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 또는 알킬로 임의로 치환된다.

[0129] 특정 실시양태에서, R⁴는 수소, 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 알킬 또는 아틸이다.

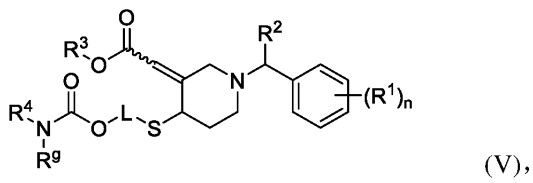
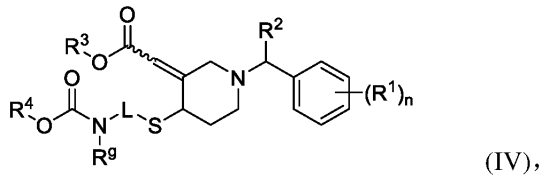
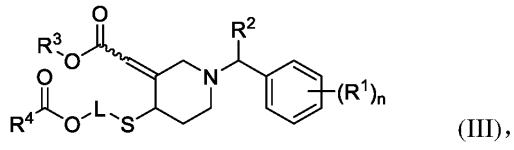
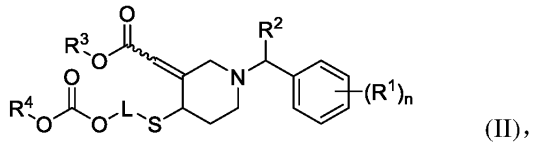
[0130] 특정 실시양태에서, R⁴는 수소; 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬; 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 C₆₋₁₂ 아틸이다.

[0131] 특정 실시양태에서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(NH₂), 또는 페닐이다.

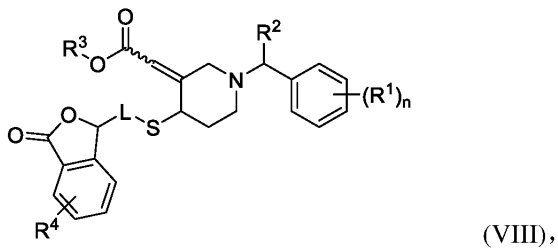
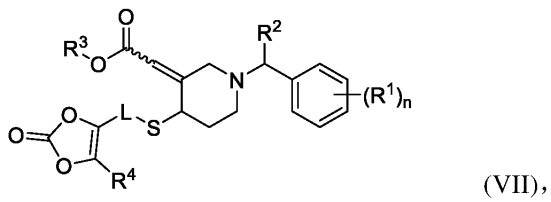
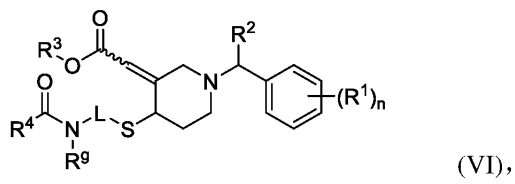
[0132] 몇몇 실시양태에서,  은 E 배열의 이중 결합이다.

[0133] 몇몇 실시양태에서,  은 Z 배열의 이중 결합이다.

[0134] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

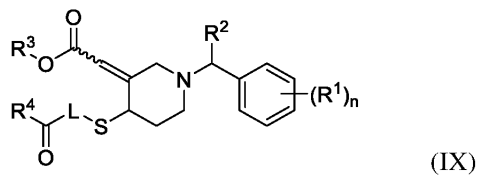


[0135]



[0136]

및

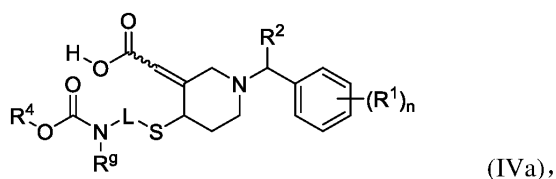
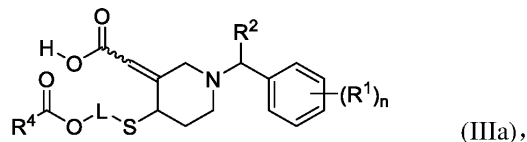
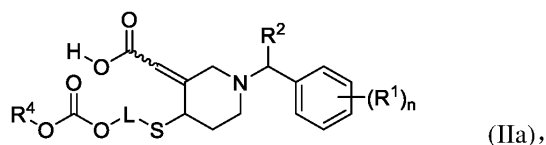


[0137]

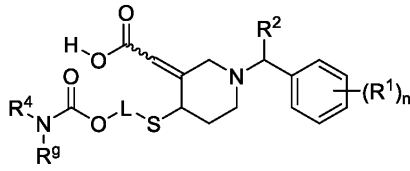
[0138] 상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0139] 몇몇 실시양태에서, R¹은 할로겐이다. 특정 실시양태에서, R¹은 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

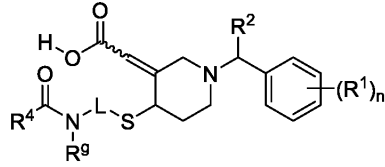
- [0140] 몇몇 실시양태에서, n 은 1, 2 또는 3이다. 특정 실시양태에서, n 은 1 또는 2이다. 특정 실시양태에서, n 은 1이다.
- [0141] 몇몇 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 포화 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이고, R^e 는 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이고, R^e 는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 사이클로프로필 또는 $-OR^e$ 이고, R^e 는 메틸, 에틸, n -프로필 또는 이소프로필이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(O)$ -사이클로프로필 또는 $-C(O)OCH_3$ 이다.
- [0142] 몇몇 실시양태에서, R^3 은 수소이다.
- [0143] 몇몇 실시양태에서, R^3 은 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n -프로필, 또는 이소프로필이다.
- [0144] 몇몇 실시양태에서, L 은 직접 결합이다.
- [0145] 몇몇 실시양태에서, L 은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로부터 선택된 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, L 은 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸, 및 에틸로부터 선택된 하나 이상의 R^f 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, L 은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다.
- [0146] 몇몇 실시양태에서, R^4 는 수소이거나, 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 수소이거나, 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-CH(CH_3)(NH_2)$ 이다.
- [0147] 몇몇 실시양태에서, R^g 는 수소 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^g 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^g 는 수소, 메틸, 또는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^g 는 수소이다.
- [0148] 몇몇 실시양태에서,  은 E 배열의 이중 결합이다.
- [0149] 몇몇 실시양태에서,  은 Z 배열의 이중 결합이다.
- [0150] 추가의 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



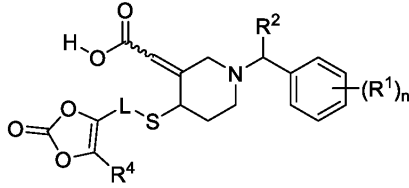
[0151]



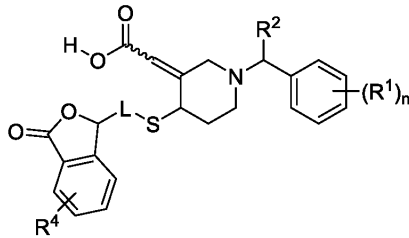
(Va),



(VIa),

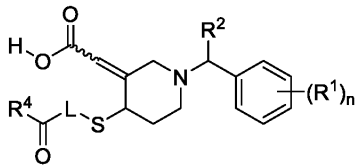


(VIIa),



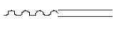
(VIIIa),

및



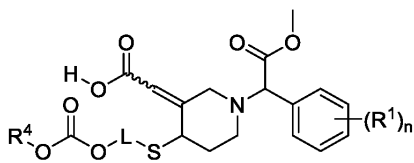
(IXa)

상기 식에서, R^1 , R^2 , R^4 , R^g , L 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

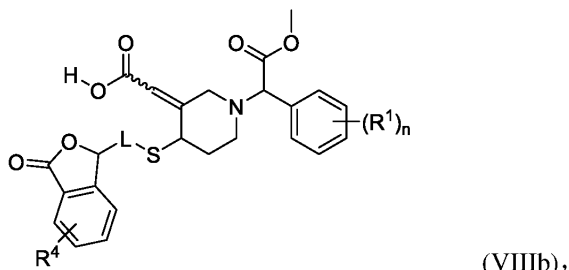
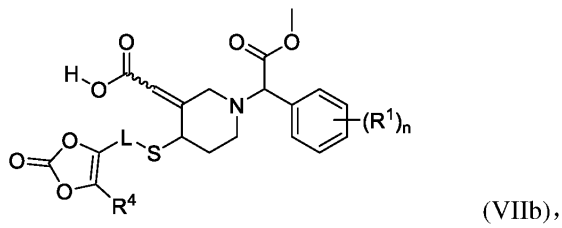
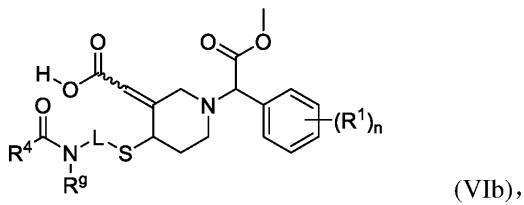
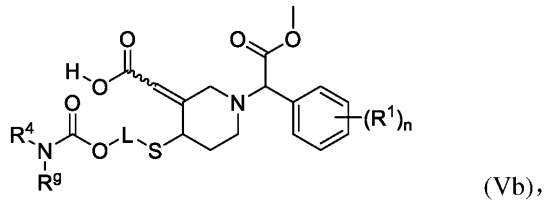
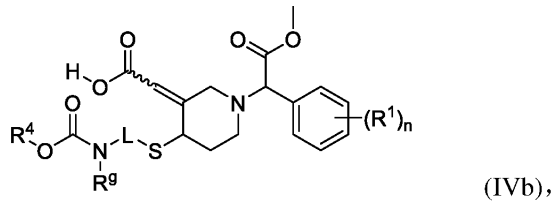
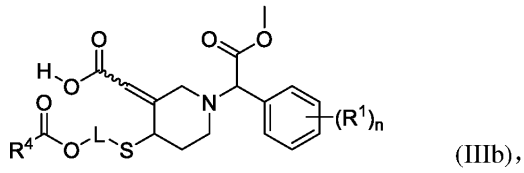
몇몇 실시양태에서,  은 E 배열의 이중 결합이다.

몇몇 실시양태에서,  은 Z 배열의 이중 결합이다.

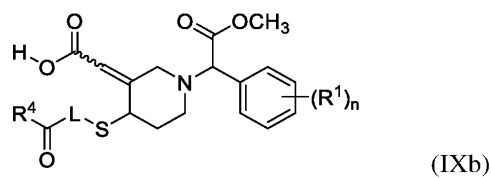
추가적 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(IIb),



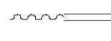
[0159] 및



[0160]

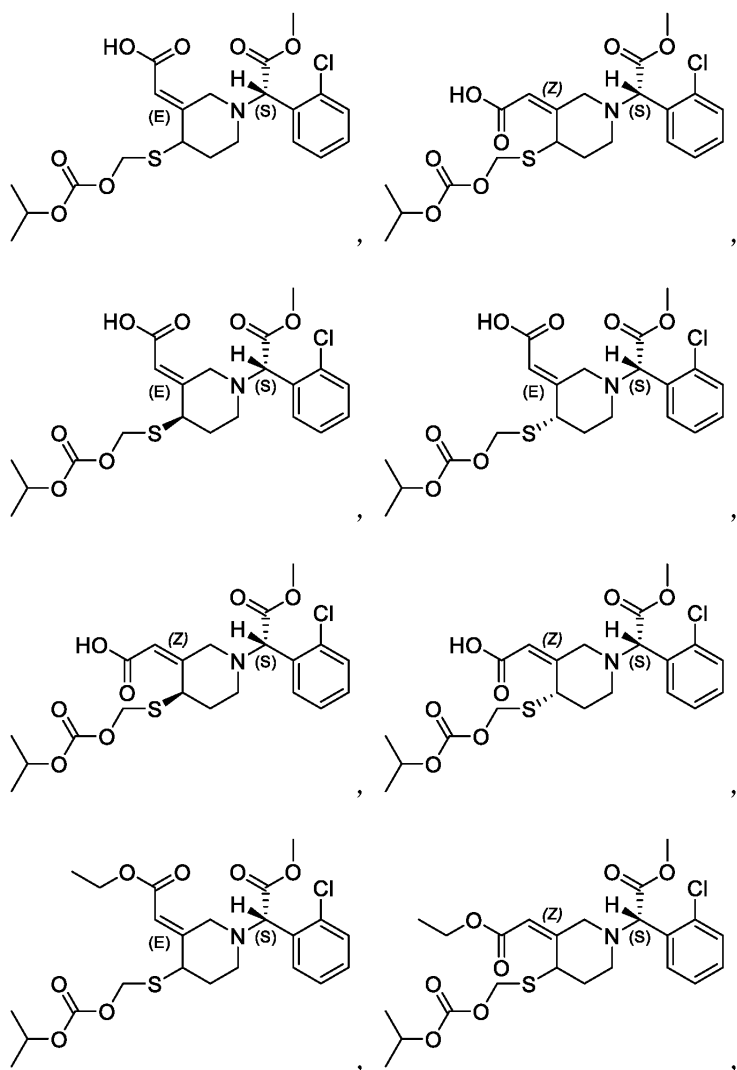
[0161] 상기 식에서, R^1 , R^4 , R^g , L 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

[0162] 몇몇 실시양태에서,  은 E 배열의 이중 결합이다.

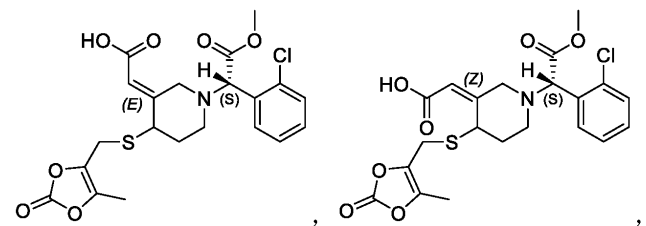
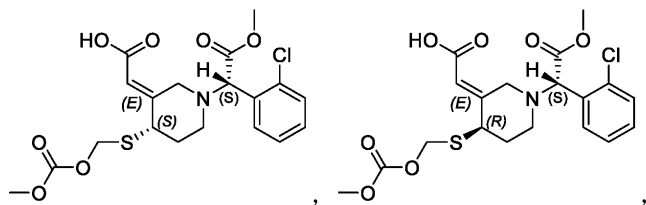
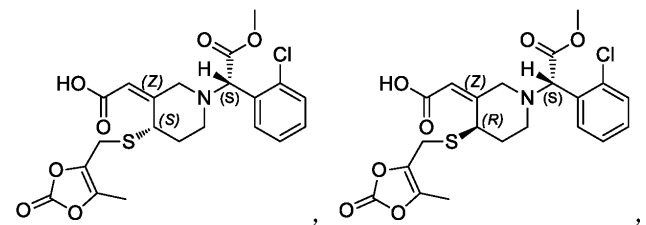
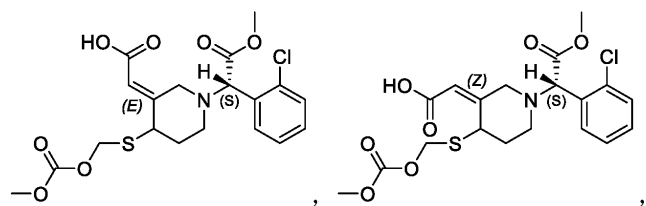
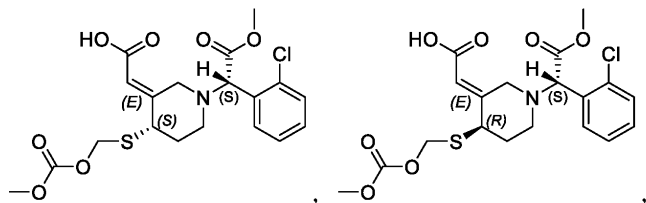
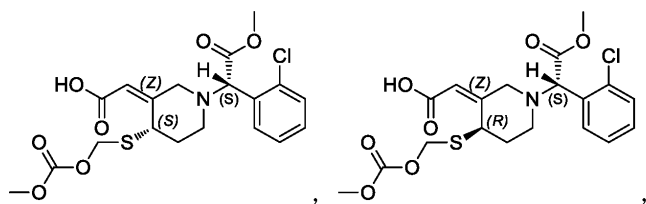
[0163] 몇몇 실시양태에서,  은 Z 배열의 이중 결합이다.

[0164]

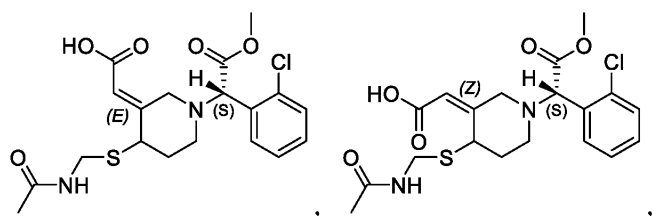
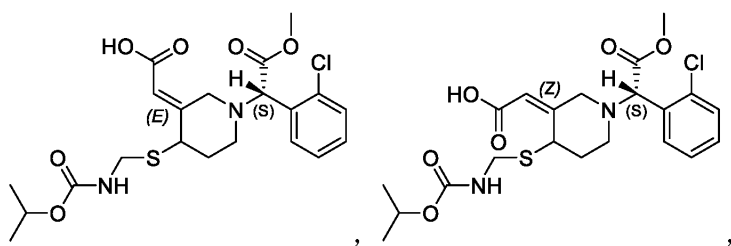
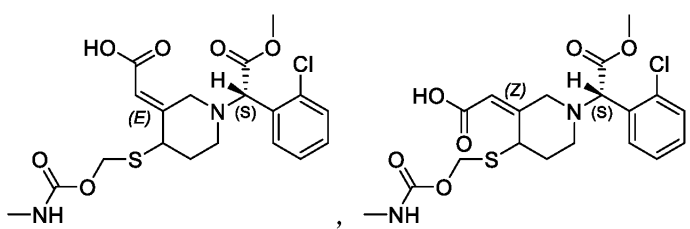
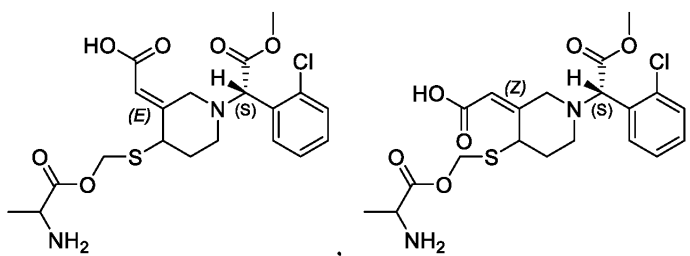
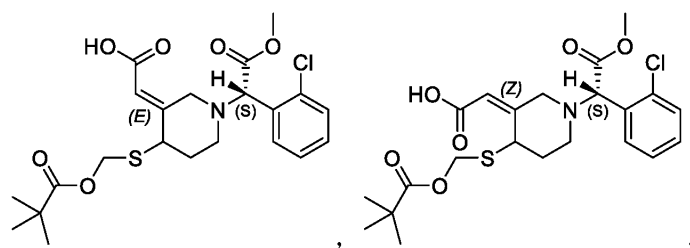
추가적 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



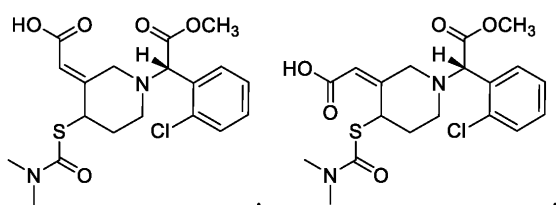
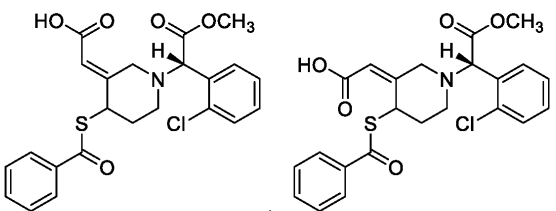
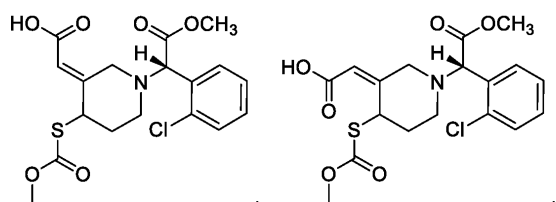
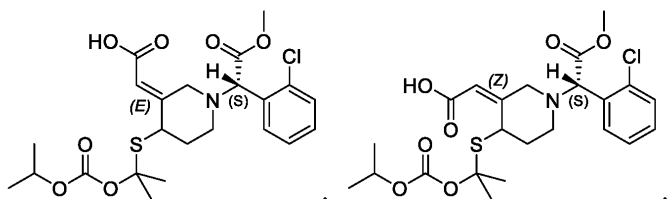
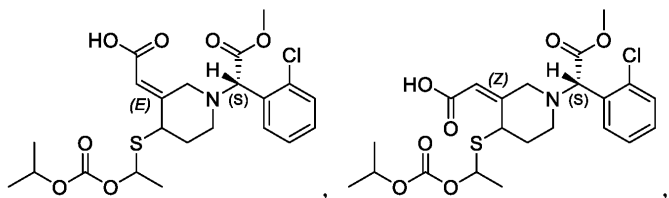
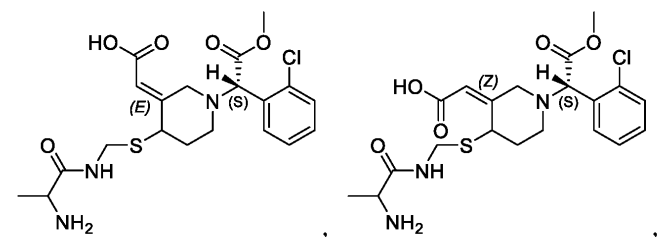
[0165]



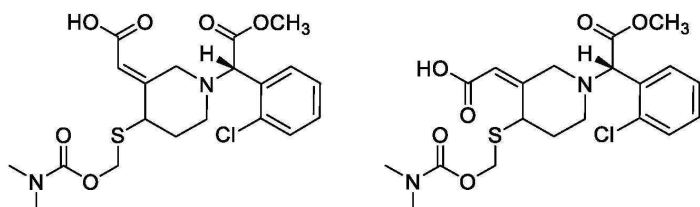
[0166]



[0167]



[0168]



[0169]

및

[0170]

본원에 제공된 화합물은 일반식 및 특정 화합물 모두를 참조하여 설명된다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 다수의 상이한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있으며, 이들 모두는 본 개시내용의 범위에 속한다. 이들은, 예를 들면, 호변이성질체, 입체이성질체, 라세미 혼합물, 위치이성질체, 염, 용매화 형태, 비정질 형태, 상이한 결정 형태 또는 다형체를 포함한다.

- [0171] 본 개시내용의 화합물은 치환기 선택에 따라 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 입체 이성질체 형태, 예를 들면, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들면, 본원에 제공된 화합물은 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있으며, 따라서 본원에 제공된 화합물은 탄소 비대칭 중심에서 (R) 또는 (S) 입체배열을 가질 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기타 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다.
- [0172] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "거울상이성질체"는 중첩될 수 없는 서로의 거울 이미지인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 서로의 거울 이미지가 아닌 광학 이성질체의 쌍을 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들면, 융점, 비점, 스펙트럼 특성, 및 반응성을 갖는다.
- [0173] 특정 거울상이성질체가 바람직한 경우, 이는 몇몇 실시양태에서 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없는 상태로 제공될 수 있으며, 또한 "광학적으로 농축된" 것으로 지칭될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "광학적으로 농축된"은 화합물이 상당히 더 많은 비율의 하나의 거울상이성질체로 구성되어 있음을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 적어도 약 90 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 다른 실시양태에서, 화합물은 적어도 약 95 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 바람직한 거울상이성질체는 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들면, 크로마토그래피 또는 결정화에 의해, 합성을 위한 입체화학적으로 균일한 출발 물질의 사용에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있다. 임의로 입체이성질체의 분리 전에 유도체화가 수행될 수 있다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 본원에 제공된 화합물을 합성하는 동안 중간 단계에서 수행될 수 있거나 최종 라세미 생성물에 대해 수행될 수 있다. 절대 입체화학은 필요한 경우 알려진 배열의 입체 중심을 함유하는 시약으로 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 절대 입체화학은 진동 원형 이색성(Vibrational Circular Dichroism, VCD) 분광법 분석에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.
- [0174] 몇몇 실시양태에서, 부분입체이성질체의 혼합물, 예를 들면, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상의 하나의 부분입체이성질체를 포함하는 51% 이상의 하나의 부분입체이성질체로 농축된 부분입체이성질체의 혼합물이 제공된다.
- [0175] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 달리 표시되지 않는 한 Z 또는 E 이성질체로서 존재할 수 있는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 본 개시내용은 추가로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서의 그리고 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물, 예를 들면, 거울상이성질체의 라세미 혼합물로서의 화합물을 포함한다.
- [0176] 본 개시내용의 화합물은 또한 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 지칭한다. 예를 들면, 양성자 호변이성질체(프로토티프릭 호변이성질체로도 알려짐)는 케토-에놀, 아미드-이미드산, 락탐-락탐, 이민-엔아민 이성질체화 및 양성자가 헤테로사이클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환형 형태(예를 들면, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸)와 같은, 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다. 호변이성질체는 평형 상태에 있거나 또는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 명칭 또는 구조에 의해 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 식별되는 본 개시내용의 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0177] 본 개시내용은 또한 화합물 내의 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 원자의 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들면, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물 내의 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드는, 이에 한정되지 않지만, ¹H, ²H, ³H, ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁴N, ¹⁵N, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁶S, ¹⁷F, ¹⁸F, ¹⁹F, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, ¹²⁴I, ¹²⁷I 및 ¹³¹I와 같은 이들의 동위원소도 포함하도록 의도된다. 몇몇 실시양태에서, 수소는 프로튬, 중

수소 및 삼중수소를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 탄소는 ^{12}C 및 ^{13}C 를 포함한다. 화학식 (I)의 동위원소적으로 농축된 화합물은 당업자에게 널리 알려진 종래의 기술에 의해 또는 적절한 동위원소적으로 농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 과정에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0178] 본 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용되는 염으로서 또는 그 형태로 제제화될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 제공된 화합물은 이러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0179] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 성분, 및/또는 이것으로 치료되는 대상체와 화학적 및/또는 독성학적으로 양립할 수 있음을 나타낸다.

[0180] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 달리 명시되지 않는 한, 명시된 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 유효성을 유지하고 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 포함한다. 고려되는 약학적으로 허용되는 염 형태는 모노, 비스, 트리스, 테트라키스 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염은 이들이 투여되는 양과 농도에서 비독성이다. 이러한 염의 제조는 화합물이 그것의 생리적 효과를 발휘하는 것을 방해하지 않으면서 화합물의 물리적 특성을 변경함으로써 약리학적 사용을 용이하게 할 수 있다. 물리적 특성의 유용한 변경은 용점을 낮추어 경점막 투여를 용이하게 하는 것 및 용해도를 증가시켜 더 높은 농도의 약물의 투여를 용이하게 하는 것을 포함한다.

[0181] 약학적으로 허용되는 염은 설페이트, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 푸마레이트, 말레레이트, 포스페이트, 설페메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설페메이트 및 퀴네이트를 함유하는 염과 같은 산 부가염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 염산, 말레산, 황산, 인산, 설패산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 사이클로헥실설패산, 푸마르산, 및 퀴산과 같은 산으로부터 수득될 수 있다.

[0182] 약학적으로 허용되는 염은 또한 카복실산 또는 페놀과 같은 산성 작용기가 존재할 때 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, t-부틸아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 암모늄, 알킬아민, 및 아연을 함유하는 염과 같은 염기 부가염을 포함한다. 예를 들면, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19thed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002]을 참조한다. 이러한 염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조될 수 있다.

[0183] 약학적으로 허용되는 염은 표준 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 화합물의 유리 염기 형태는 적절한 산을 함유하는 수성 또는 수성 알코올 용액과 같은 적합한 용매에 용해된 다음, 상기 용액을 증발시킴으로써 단리될 수 있다. 따라서, 특정 화합물이 염기인 경우, 원하는 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 유리 염기를 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예를 들면, 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예를 들면, 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예를 들면, 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예를 들면, 벤조산 또는 신남산, 설패산, 예를 들면, p-톨루엔설패산 또는 에탄설패산 등으로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0184] 유사하게, 특정 화합물이 산인 경우, 원하는 약학적으로 허용되는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 유리산을 무기 또는 유기 염기, 예를 들면, 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예를 들면, L-글리신, L-라이신, 및 L-아르기닌, 암모니아, 1차, 2차, 및 3차 아민, 및 환형 아민, 예를 들면, 하이드록시에틸피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 또는 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함한다.

[0185] 또한, 본 개시내용의 화합물은 용매화되지 않은 형태, 용매화된 형태(예를 들면, 수화된 형태) 및 고체 형태(예를 들면, 결정 또는 다형성 형태)로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 본 개시내용은 이러한 모든 형태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0186] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물" 또는 "용매화된 형태"는 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 지칭한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 몰비의 용매 분자를 가두

어 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물이면, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올이면, 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 물의 하나 이상의 분자와 물질의 하나의 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 이의 분자 상태를 H₂O로서 유지한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0187] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "결정 형태", "결정질 형태", "다형성 형태" 및 "다형체"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 화합물(또는 이의 염 또는 용매화물)이 상이한 결정 패킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이들 모두는 동일한 원소 조성을 가진다. 상이한 결정형은 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도 경도, 결정 모양, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 보관 온도, 및 다른 요인이 하나의 결정 형태를 우세하게 할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에서 결정화함으로써 제조될 수 있다.

[0188] 본 개시내용은 또한 화합물 내의 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 원자의 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들면, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물 내의 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드는, 이에 한정되지 않지만, ¹H, ²H, ³H, ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁴N, ¹⁵N, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁶S, ¹⁷F, ¹⁸F, ¹⁹F, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, ¹²⁴I, ¹²⁷I 및 ¹³¹I와 같은 이들의 동위원소도 포함하도록 의도된다. 몇몇 실시양태에서, 수소는 프로튬, 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 탄소는 ¹²C 및 ¹³C를 포함한다.

[0189] 화합물의 합성

[0190] 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본원에 제공된 화합물의 합성은 실시예에서의 합성 반응식에 예시되어 있다. 본원에 제공된 화합물은 임의의 알려진 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 수많은 가능한 합성 경로 중 어느 것에 따라 합성될 수 있으며, 따라서 이러한 반응식은 단지 예시적인 것일 뿐이고 본원에 제공된 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 다른 가능한 방법을 제한하고자 하는 것은 아니다. 또한, 반응식에서의 단계는 더 나은 예시를 위한 것이며 필요에 따라 변경될 수 있다. 실시예에서의 화합물의 실시양태는 연구 목적을 위해 그리고 잠재적으로 규제 기관에 제출할 목적으로 합성되었다.

[0191] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성의 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들면, 용매의 동결 온도부터 용매의 끓는 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 반응하지 않을 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 둘 이상의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0192] 본 개시내용의 화합물의 제조는 다양한 화학 그룹의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성, 및 적절한 보호 그룹의 선택은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은, 예를 들면, 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), in P. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 2003, and in Peter G.M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, Wiley, 2014]에서 찾을 수 있으며, 이들 모두는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0193] 반응은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 분광 수단, 예를 들면, 핵 자기 공명 분광법(예를 들면, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도계(예를 들면, UV-가시광선), 질량 분석법에 의해, 또는 크로마토그래피 방법, 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LCMS), 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P Combs J Combi Chem 2004, 6(6), 874-883, 이의 전문이 본원에 참조로서 포함됨), 및 순상 실리카 크로마토그래피(normal phase silica chromatography)를 포함하는, 다양한 방법에 의해 당업자에 의해 정제될 수 있다.

[0194] 본 개시내용의 알려진 출발 물질은 당업계에 알려진 방법을 사용하거나 이에 따라 합성될 수 있거나, 또는 상업적 공급업체로부터 구매될 수 있다. 달리 표시되지 않는 한, 분석 등급 용매와 상업적으로 이용가능한 시약을 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0195] 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 반응은 모두 질소 또는 아르곤의 양압 하에서 또는 무수 용매에서 건조 튜브를 사용하여 수행되었으며, 반응 플라스크에는 전형적으로 주사기를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 장착되었다. 유리제품은 오븐 건조 및/또는 열 건조되었다.
- [0196] 예시 목적을 위해, 하기 실시예 섹션은 본 개시내용의 화합물뿐만 아니라 주요 중간체를 제조하기 위한 합성 경로를 보여준다. 당업자는 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 다른 합성 경로가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 도시되어 있지만, 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공하기 위해 다른 출발 물질 및 시약이 쉽게 대체될 수 있다. 또한, 하기에 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 화학을 사용하여 본 개시내용에 비추어 추가로 변형될 수 있다.
- [0197] 사이클로텍스트린
- [0198] 본 개시내용의 약학적 조성물은 사이클로텍스트린을 포함한다. 용어 "사이클로텍스트린"은 1,4 위치에서 결합된 α -D-글루코피라노스 단위 6개 이상을 함유하는 고리형 분자를 지칭한다. 6개의 당 단위를 함유하는 사이클로텍스트린은 α -사이클로텍스트린이고, 7개의 당 단위를 함유하는 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린이고, 8개의 당 단위를 함유하는 사이클로텍스트린은 γ -사이클로텍스트린이다. 사이클로텍스트린 유도체는 몇몇 -OH기가 -OR로 개질된 사이클로텍스트린이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 알킬, 하이드록시알킬, 글루코실, 말토실, 사이클로알킬알킬, 또는 $-(CH_2)_4SO_3^-Na^+$ 이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로텍스트린"은 사이클로텍스트린 및 이의 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 사이클로텍스트린의 알킬 유도체의 예는 디메틸- α -사이클로텍스트린, 디메틸- β -사이클로텍스트린, 및 디메틸- γ -사이클로텍스트린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 사이클로텍스트린의 하이드록시알킬 유도체의 예는 2-하이드록시프로필- α -사이클로텍스트린, 2-하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 및 2-하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 사이클로텍스트린의 설포알킬 에테르 유도체의 예는 설포부틸 에테르- α -사이클로텍스트린, 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린, 및 설포부틸 에테르- γ -사이클로텍스트린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 사이클로텍스트린의 글리코실 유도체의 예는 글루코실- α -사이클로텍스트린, 글루코실- β -사이클로텍스트린, 글루코실- γ -사이클로텍스트린, 말토실- α -사이클로텍스트린, 말토실- β -사이클로텍스트린, 및 말토실- γ -사이클로텍스트린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0199] 본 개시내용에서 사용될 수 있는 사이클로텍스트린은 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, 및 γ -사이클로텍스트린을 포함한다.
- [0200] 몇몇 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린이다.
- [0201] 몇몇 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린(SBECED), 사이클로부틸 알킬 에테르- β -사이클로텍스트린, 또는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린(HPCD)으로부터 선택된 β -사이클로텍스트린이다.
- [0202] 완충제
- [0203] 본 개시내용의 약학적 조성물은 임의로 완충제를 포함할 수 있다. 용어 "완충제"는 약학적 제제에서 안전하게 사용되는 것으로 공지되어 있고, 제제의 pH를 원하는 범위 내에서 유지하거나 조절할 수 있는 능력을 가진 작용제를 지칭한다.
- [0204] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 약학적 조성물의 pH를 약 3 내지 약 4로 조절하기 위한 산성 완충제를 포함한다. 적합한 산성 완충제의 예는 무기산(예를 들면, 염산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등) 및 유기산(예를 들면, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 아세트산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 에탄설폰산 등)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 상기 기재된 산의 산 염이 또한 사용될 수 있다.
- [0205] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물에서 사용되는 산성 완충제는 인산, 염산, 석신산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 말산, 또는 글리콜산으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물에서 사용되는 산성 완충제는 시트르산이다.
- [0206] pH 조절제
- [0207] 본 개시내용의 약학적 조성물은 pH 조절제를 임의로 포함할 수 있다. 용어 "pH 조절제"는 pH를 조절하기 위하여 당업계에서 사용되는 조절제를 지칭한다. pH 조절제는 산성 pH 조절제 및 염기성 pH 조절제를 포함한다.

[0208] 본원에서 사용되는 바와 같이, "산성 pH 조절제"는 브뢴스테드 로우리 정의하에 양성자(H^+)를 제공할 수 있거나 루이스 정의하에 전자쌍 받개인 화합물을 지칭한다. 산의 예는 알칸산 또는 카복실산, 설펡산, 및 무기산을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 알칸산의 예는 포름산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 석신산, 타르타르산, 말산, 글리콜산 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 무기산의 예는 할로겐화수소(플루오르화수소산, 염산, 브롬화수소산 등), 할로젠 산소산(차아염소산, 과염소산 등), 황산, 질산, 염산, 크롬산, 붕산 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 설펡산의 예는 메탄설펡산, 벤젠설펡산, *p*-톨루엔설펡산, 트리플루오로메탄설펡산, 캄포르설펡산 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 산은 당업자에게 공지되어 있다.

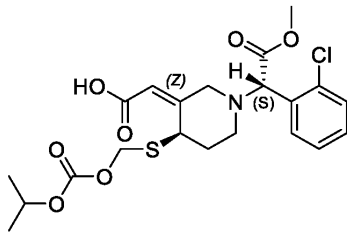
[0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, "염기성 pH 조절제"는 브뢴스테드 로우리 정의하에 양성자(H^+)를 받을 수 있거나 루이스 정의하에 전자쌍 주개인 화합물을 지칭한다. 브뢴스테드 로우리 염기의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 수산화물, 예를 들면, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화루비듐, 수산화세슘, 수산화마그네슘, 수산화스트론튬, 수산화바륨 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 루이스 염기의 예는 아민(예를 들면, 암모니아, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로헵타-7-엔, 2,6-디-*tert*-부틸피리딘, 퀴놀리딘, 및 리튬 디이소프로필아미드) 및 친핵성 염기(예를 들면, 부틸리튬)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 염기는 당업자에게 공지되어 있다.

[0210] 몇몇 실시양태에서, pH 조절제는 HCl이다. 몇몇 실시양태에서, pH 조절제는 NaOH이다. 몇몇 실시양태에서, pH 조절제는 NaOH 및 HCl이다.

[0211] 약학적 조성물

[0212] 본 개시내용은 본 개시내용의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 사이클로텍스트린을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0213] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기 화합물을 포함한다:



[0214]

[0215] 몇몇 실시양태에서, 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린이다. 특정 실시양태에서, β -사이클로텍스트린은 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린, 사이클로부틸 알킬 에테르- β -사이클로텍스트린, 또는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린이다. 특정 실시양태에서, β -사이클로텍스트린은 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린 또는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린이다. 특정 실시양태에서, β -사이클로텍스트린은 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린이다. 특정 실시양태에서, β -사이클로텍스트린은 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린이다.

[0216] 주사를 위한 제제

[0217] 본 출원 전에, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의, 주사 가능한 제제의 제조에 있어서의 어려움은 알려지지 않았고, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 효과적인 주사 가능한 제제를 수득하는데 사용되는 가용화제의 유형은 알려지지 않았다. 본 발명자들은 놀랍게도 사이클로텍스트린의 사용이 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효과적인 주사 가능한 제제를 수득하는 것을 도울 수 있다는 것을 발견하였다. 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사이클로텍스트린과 혼합함으로써, 수득된 제제는 우수한 용해도 및 pH 3-4에서의 안정성을 가질 뿐만 아니라 현저하게 개선된 약물 효과 및 세포내 노출을 갖는다.

[0218] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 용액이고, 이는 또한 주사 가능한 제제로 지칭될 수 있다.

[0219] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 주사 가능한 제제를 형성하기 위하여 물을 포함한다. 물은 임의의 적합한 물, 예를 들면, 증류수 또는 주사하기에 안전한 물일 수 있다. 특정 실시양태에서, 물은 주사하기에 안전한 물일 수 있다.

- [0220] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 0.1-10 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제 중의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 함량은 상기 범위 내의 임의의 값이다. 예를 들면, 필요에 따라, 주사 가능한 제제 중의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 함량은 적어도 0.1 mg/mL, 적어도 0.2 mg/mL, 적어도 0.3 mg/mL, 적어도 0.4 mg/mL, 적어도 0.5 mg/mL, 적어도 0.6 mg/mL, 적어도 0.7 mg/mL, 적어도 0.8 mg/mL, 적어도 0.9 mg/mL, 적어도 1 mg/mL, 적어도 1.2 mg/mL, 적어도 1.2 mg/mL, 적어도 1.3 mg/mL, 적어도 1.4 mg/mL, 적어도 1.5 mg/mL, 적어도 1.6 mg/mL, 적어도 1.7 mg/mL, 적어도 1.8 mg/mL, 적어도 1.9 mg/mL, 적어도 2 mg/mL, 적어도 2 mg/mL, 적어도 3 mg/mL, 적어도 4 mg/mL, 적어도 5 mg/mL, 적어도 6 mg/mL, 적어도 7 mg/mL, 적어도 8 mg/mL, 적어도 9 mg/mL, 또는 적어도 10 mg/mL, 및 많아야 10 mg/mL, 많아야 9 mg/mL, 많아야 8 mg/mL, 많아야 7 mg/mL, 많아야 6 mg/mL, 많아야 5 mg/mL, 많아야 4 mg/mL, 많아야 3 mg/mL, 많아야 2 mg/mL, 많아야 1 mg/mL, 또는 많아야 0.9 mg/mL일 수 있다.
- [0221] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 0.2-10 mg/mL, 0.3-5 mg/mL, 0.4-2 mg/mL, 0.5-1 mg/mL, 또는 0.6-0.9 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0222] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 20-400 mg/mL의 사이클로텍스트린을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제 중의 사이클로텍스트린의 함량은 상기 범위 내의 임의의 값이다. 예를 들면, 필요에 따라, 주사 가능한 제제 중의 사이클로텍스트린의 함량은 적어도 20 mg/mL, 적어도 25 mg/mL, 적어도 30 mg/mL, 적어도 35 mg/mL, 적어도 40 mg/mL, 적어도 45 mg/mL, 적어도 50 mg/mL, 적어도 60 mg/mL, 적어도 70 mg/mL, 적어도 80 mg/mL, 적어도 90 mg/mL, 적어도 100 mg/mL, 적어도 110 mg/mL, 적어도 120 mg/mL, 적어도 130 mg/mL, 적어도 140 mg/mL, 적어도 150 mg/mL, 적어도 160 mg/mL, 적어도 170 mg/mL, 적어도 180 mg/mL, 적어도 190 mg/mL, 적어도 200 mg/mL, 적어도 210 mg/mL, 적어도 220 mg/mL, 적어도 230 mg/mL, 적어도 240 mg/mL, 또는 적어도 250 mg/mL, 및 많아야 400 mg/mL, 많아야 390 mg/mL, 많아야 380 mg/mL, 많아야 370 mg/mL, 많아야 360 mg/mL, 많아야 350 mg/mL, 많아야 340 mg/mL, 많아야 330 mg/mL, 많아야 320 mg/mL, 많아야 310 mg/mL, 많아야 300 mg/mL, 많아야 290 mg/mL, 많아야 280 mg/mL, 많아야 270 mg/mL, 많아야 260 mg/mL, 많아야 250 mg/mL, 많아야 240 mg/mL, 많아야 230 mg/mL, 많아야 220 mg/mL, 많아야 210 mg/mL, 많아야 200 mg/mL, 많아야 190 mg/mL, 많아야 180 mg/mL, 많아야 170 mg/mL, 많아야 160 mg/mL, 많아야 150 mg/mL, 많아야 140 mg/mL, 많아야 130 mg/mL, 많아야 120 mg/mL, 많아야 110 mg/mL, 또는 많아야 100 mg/mL일 수 있다.
- [0223] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 30-300 mg/mL, 40-300 mg/mL, 50-250 mg/mL, 60-200 mg/mL, 70-150 mg/mL, 또는 80-100 mg/mL의 사이클로텍스트린을 포함한다.
- [0224] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 사이클로텍스트린의 중량비는 50:1 내지 400:1이고, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 사이클로텍스트린의 중량비는 상기 범위 내의 임의의 값이다. 예를 들면, 필요에 따라, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 사이클로텍스트린의 중량비는 적어도 50:1, 적어도 60:1, 적어도 70:1, 적어도 80:1, 적어도 90:1, 적어도 100:1, 적어도 110:1, 적어도 120:1, 적어도 130:1, 적어도 140:1, 적어도 150:1, 적어도 160:1, 적어도 170:1, 적어도 180:1, 적어도 190:1, 적어도 200:1, 적어도 210:1, 적어도 220:1, 적어도 230:1, 적어도 240:1, 또는 적어도 250:1, 및 많아야 400:1, 많아야 390:1, 많아야 380:1, 많아야 370:1, 많아야 360:1, 많아야 350:1, 많아야 340:1, 많아야 330:1, 많아야 320:1, 많아야 310:1, 많아야 300:1, 많아야 290:1, 많아야 280:1, 많아야 270:1, 많아야 260:1, 많아야 250:1, 많아야 240:1, 많아야 230:1, 많아야 220:1, 많아야 210:1, 많아야 200:1, 많아야 190:1, 많아야 180:1, 많아야 170:1, 많아야 160:1, 많아야 150:1, 많아야 140:1, 많아야 130:1, 또는 많아야 120:1일 수 있고, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다.
- [0225] 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 사이클로텍스트린의 중량비는 50:1 내지 300:1, 50:1 내지 250:1, 60:1 내지 250:1, 70:1 내지 200:1, 80:1 내지 150:1, 또는 90:1 내지 120:1일 수 있고, 여기서 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다.
- [0226] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 완충제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 완충제는 산성 완충제이다. 특정 실시양태에서, 산성 완충제는 인산, 염산, 석신산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 말산,

글리콜산, 또는 이의 수화물로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 산성 완충제는 시트르산 또는 이의 수화물이다. 특정 실시양태에서, 산성 완충제는 시트르산 일수화물이다. 특정 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 1-3 mg/mL의 시트르산 일수화물, 예를 들면, 1-2.8 mg/mL, 1-2.6 mg/mL, 1-2.4 mg/mL, 1-2.2 mg/mL, 1-2 mg/mL, 1-1.9 mg/mL, 1-1.8 mg/mL, 1-1.7 mg/mL, 1-1.6 mg/mL, 1-1.5 mg/mL, 1-1.4 mg/mL, 1-1.3 mg/mL, 1-1.2 mg/mL, 또는 1-1.1 mg/mL의 시트르산 일수화물을 포함한다.

[0227] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 3-4의 pH를 갖는다. 주사 가능한 제제의 pH는 상기 열거된 이러한 pH 범위 내의 임의의 pH, 예를 들면, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 또는 4.0일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 3.5-4의 pH를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 3.5의 pH를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 4의 pH를 갖는다.

[0228] 필요한 경우, pH는 pH가 상기 pH 범위 내가 되도록 pH 조절제를 첨가함으로써 조절될 수 있다. 예를 들면, 산성 pH 조절제 및/또는 염기성 pH 조절제를 첨가하여 pH를 조절할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, pH 조절제는 무기산, 예를 들면, 할로젠화수소, 예를 들면, HCl이다. 몇몇 실시양태에서, 염기성 pH 조절제는 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예를 들면, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면, NaOH이다. 몇몇 실시양태에서, NaOH 및 HCl을 첨가하여 주사 가능한 제제의 pH를 조절할 수 있고, 따라서 pH가 상기 pH 범위 내가 되도록 할 수 있다.

[0229] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는

[0230] 0.4-2 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(여기서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다);

[0231] 40-250 mg/mL의 사이클로텍스트린;

[0232] 임의로, 완충제;

[0233] 임의로, pH 조절제; 및

[0234] 물을 포함하고,

[0235] 주사 가능한 제제는 3-4의 pH를 갖는다.

[0236] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는

[0237] 0.5-1 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(여기서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다);

[0238] 50-150 mg/mL의 사이클로텍스트린;

[0239] 임의로, 완충제;

[0240] 임의로, pH 조절제; 및

[0241] 물을 포함하고,

[0242] 주사 가능한 제제는 3-4의 pH를 갖는다.

[0243] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는

[0244] 0.6-0.9 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(여기서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다);

[0245] 60-120 mg/mL의 사이클로텍스트린;

[0246] 임의로, 완충제;

[0247] 임의로, pH 조절제; 및

[0248] 물을 포함하고,

[0249] 주사 가능한 제제는 3-4의 pH를 갖는다.

[0250] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는

- [0251] 0.6-0.9 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(여기서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다);
- [0252] 70-110 mg/mL의 사이클로텍스트린;
- [0253] 임의로, 완충제;
- [0254] 임의로, pH 조절제; 및
- [0255] 물을 포함하고,
- [0256] 주사 가능한 제제는 3-4의 pH를 갖는다.
- [0257] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는
- [0258] 0.7-0.9 mg/mL의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(여기서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 한다);
- [0259] 80-100 mg/mL의 사이클로텍스트린;
- [0260] 임의로, 완충제;
- [0261] 임의로, pH 조절제; 및
- [0262] 물을 포함하고,
- [0263] 주사 가능한 제제는 3-4의 pH를 갖는다.
- [0264] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 산성 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 시트르산 일수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 1-2.5 mg/mL의 시트르산 일수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 1-2.3 mg/mL의 시트르산 일수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 1-2.1 mg/mL의 시트르산 일수화물을 포함한다.
- [0265] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제 중의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 사이클로텍스트린의 중량비는 80:1 내지 150:1, 90:1 내지 120:1, 또는 100:1 내지 120:1이고, 여기서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 중량은 그 안에 함유된 화합물의 중량을 기준으로 한다.
- [0266] 몇몇 실시양태에서, 주사 가능한 제제는 또한 임의로 제제에서 사용되는 혼한 첨가제, 예를 들면, 다른 가용화제 또는 공용매, 예를 들면, 폴록사머, 프로필렌 글리콜, PEG400, 트윈 80, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 등; 등장제, 예를 들면, 염화칼륨, 염화나트륨, 글루코스, 글리세롤, 만니톨, 소르비톨 등; 안정화제, 예를 들면, 소르볼, 나트륨 에데테이트 등; 및 항산화제, 예를 들면, 글리신, 아스코르브산, 시트르산나트륨 등을 포함할 수 있다.
- [0267] 본 개시내용의 주사 가능한 제제 중의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 다양한 조건하에 제제를 보관한 후 측정될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 제제를 5℃에서 보관한 후 측정된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 주사 가능한 제제를 15℃에서 보관한 후 측정된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 주사 가능한 제제를 25℃에서 보관한 후 측정된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 주사 가능한 제제를 40℃에서 보관한 후 측정된다. 몇몇 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 주사 가능한 제제를 1시간, 2시간, 3시간, 또는 4 h 동안 보관한 후 측정된다.
- [0268] 동결건조 제제
- [0269] 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 동결건조 조성물일 수 있고, 이는 또한 동결건조 제제로 지칭될 수 있다.
- [0270] 본 개시내용의 동결건조 제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 사이클로텍스트린을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 다양한 형태로 포함할 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비정질 또는 결정질, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조 제제

는 비정질 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 사이클로텍스트린을 포함한다.

[0271] 본 개시내용의 동결건조 제제는 임의의 적합한 용기, 예를 들면, 밀봉된 바이알에 함유될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용은 동결건조 제제를 함유한 밀봉된 바이알을 제공한다.

[0272] 본 개시내용의 동결건조 제제는 본 개시내용의 주사 가능한 제제를 동결건조시킴으로써 수득될 수 있다.

[0273] 약학적 조성물의 제조 방법

[0274] 본 개시내용의 약학적 조성물을 제제화하는 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 산성 사이클로텍스트린 용액에 첨가하고, pH가 증가하고, 그 다음, 일정량의 주사용수를 첨가하여 총 부피를 원하는 부피로 만들고, 따라서 액체의 제제화에 필요한 시간이 감소할 수 있고, 수득된 약학적 조성물의 용해도 및 안정성은 개선될 수 있다.

[0275] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 약학적 조성물의 제조 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[0276] 사이클로텍스트린을 물과 혼합하여 제1 혼합물을 형성하는 단계;

[0277] 임의로, 완충제를 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계;

[0278] 산성 pH 조절제를 제2 혼합물에 첨가하여 pH를 1-1.5로 조절하고, 이로써 제3 혼합물을 형성하는 단계;

[0279] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제3 혼합물에 첨가하여 제4 혼합물을 형성하는 단계;

[0280] 염기성 pH 조절제를 제4 혼합물에 첨가하여 pH를 3-4로 조절하고, 이로써 제5 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0281] 임의로, 주사용수를 제5 혼합물에 첨가하여 약학적 조성물을 형성하는 단계.

[0282] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물의 제조 방법은 완충제를 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제는 시트르산, 예를 들면, 시트르산 일수화물이다.

[0283] 몇몇 실시양태에서, 산성 pH 조절제는 HCl이다. 몇몇 실시양태에서, 염기성 pH 조절제는 NaOH이다.

[0284] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물을 필터 막(예를 들면, 0.22 μm 필터 막)을 통해 살균 여과하고 바이알 내에 채울 수 있다. 바이알을 밀봉하고 최종적으로 살균한다.

[0285] 몇몇 실시양태에서, 당업자는 본 개시내용의 약학적 조성물을 직접적으로 사용되는 용액으로서 또는 사용 전에 희석되는 사전 농축물로서 제제화할 수 있다.

[0286] 몇몇 실시양태에서, 약학적 조성물은 추가로 동결건조될 수 있고, 이에 따라 동결건조 조성물을 형성할 수 있다.

[0287] 약학적 조성물의 용도

[0288] 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 혈소판 응집을 억제할 수 있고, 따라서 다양한 혈전성 질환을 위한 치료제 또는 예방제로서 사용되는데 적합하다.

[0289] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "요법"은 질환의 증상 중 하나, 일부 또는 전부를 완전히 또는 부분적으로 완화하거나, 또는 근본적인 병리를 교정 또는 보완하여 유익하거나 원하는 임상 결과를 달성하기 위해 질환을 다루는, 이의 일반적인 의미를 갖는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익하거나 원하는 임상 결과는, 감지되거나 감지될 수 없는지 여부에 관계없이, 증상의 완화, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. "요법"은 또한 그것을 받지 않는 경우 예상되는 생존에 비해 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다. 요법을 필요로 하는 사람은 이미 병태 또는 장애를 갖는 사람뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 사람 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다. 용어 "요법"은 또한, 반대되는 특별한 표시가 없는 한, 예방을 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 상응하는 방식으로 해석되어야 한다.

[0290] 용어 "치료"는 "요법"과 동의어로 사용된다. 유사하게, 용어 "치료하다"는 "요법을 적용하는 것"으로 간주될 수 있고, 여기서 "요법"은 본원에 정의된 바와 같다.

[0291] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방"은 이의 일반적인 의미를 갖도록 의도되며, 질환의 발병을 예방하기 위한

1차 예방 및 질환이 이미 발병하고 환자가 질환의 격화나 악화, 또는 질환과 관련된 새로운 증상의 발병으로부터 일시적 또는 영구적으로 보호되는 2차 예방을 포함한다.

- [0292] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 투여 후 활성 티올-대사산물로 전환될 수 있다. 활성 티올-대사산물의 프로드러그에 있어서, 프로드러그는 표적 조직에서 높은 전환율로 활성 티올-대사산물로 전환되는 동안, 안정한 상태(환경에 대한 내성)를 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 추가로, 프로드러그는 빠른 작용 개시를 가지며, 따라서 낮은 부하 용량 및 낮은 부작용, 응급처치 및 수술용 주사로 제제화하는 것을 허용하는 수용액에서의 높은 용해도를 갖는 것이 바람직할 수 있다.
- [0293] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 가수분해효소를 통한 가수분해 과정을 거쳐 활성 티올-대사산물을 형성할 수 있다. 높은 생체내 활성 및 장, 간 및 혈장에서의 가수분해효소의 광범위한 확산으로 인해, 본원에 제공된 화합물은 높은 전환율 및 적은 환자간 변동성으로 생체 내에서 활성 티올-대사산물로 전환될 수 있으므로, 높은 부하 용량을 사용할 필요 없이 빠른 항혈소판 작용의 개시를 제공할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물의 대사는 CYP 효소보다는 가수분해효소에 의해 매개되므로, 이들 화합물의 사용은 다른 CYP 표적화된 약물과의 잠재적인 상호작용에 의해 제한되지 않는다.
- [0294] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "티올 대사산물", "티올 활성 대사산물", 및 "활성 티올 대사산물"은 상호 교환적으로 사용되고, 상기 기재된 화합물 H4를 지칭한다.
- [0295] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 동일한 용량에서 클로피도그렐보다 더 빠른 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 낮은 용량에서 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 클로피도그렐보다 2배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 클로피도그렐보다 3배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 클로피도그렐보다 4배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 클로피도그렐보다 5배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다.
- [0296] 몇몇 실시양태에서, 클로피도그렐보다 5배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 120분 미만, 110분 미만, 100분 미만, 90분 미만, 80분 미만, 70분 미만, 60분 미만, 50분 미만, 40분 미만, 또는 심지어 30분 미만의 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다.
- [0297] 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 개선된 용해도는 혈소판 응집을 억제하는데 있어서 화합물의 사용을 확대할 기회를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 응급처치 및 수술을 위한 주사 투여용으로 제제화될 수 있다.
- [0298] 따라서, 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물은 응급처치 및 수술을 위한 주사 투여용으로 사용된다.
- [0299] 본 개시내용의 약학적 조성물의 투여 방식은 특정하게 제한되지 않고, 약학적 조성물은 대상체의 연령, 성별, 질환 정도 등에 따라 적합한 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 개시내용의 약학적 조성물은 정맥내로, 동맥내로, 근육내로, 피부내로, 피하로, 척추내로, 또는 복강내로 단독으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 근육내로 주사된다. 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 정맥내로 주사된다. 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 피하로 주사된다. 추가로, 본 개시내용의 약학적 조성물은 다른 주사와 혼합될 수 있고, 본 개시내용의 약학적 조성물 및 다른 주사의 혼합물의 형태로 투여될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 주사에 대한 특정한 제한은 없으며, 상업적으로 이용 가능한 주사, 예를 들면, 글루코스 주사, 크실리톨 주사, D-만니톨 주사, 프럭토스 주사, 생리식염수, 텍스트란 40 주사, 텍스트란 70 주사, 아미노산 주사, 링거액, 락트산-링거액 등이 사용될 수 있다.
- [0300] 본 개시내용의 조성물은 주사 가능한 제제의 형태로 주사를 통해 직접적으로 사용될 수 있거나, 사용 전에 희석된 후에 주사를 통해 사용될 수 있거나, 동결건조 제제의 형태이고 재구성 후에 사용될 수 있다.
- [0301] 본원에서 사용되는 바와 같이, "재구성"은 주사용수를 사용하여 동결건조 조성물을 용해시킨 다음, 수득된 용액을 다른 주사와 혼합하는 것, 또는 동결건조 조성물을 주사와 직접적으로 혼합하는 것을 포함한다.
- [0302] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용은 혈관 질환의 치료가 필요한 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본 개시내용의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0303] 특정 실시양태에서, 혈관 질환은 죽상혈전증, 허혈, 뇌졸중, 뇌 혈전증, 동맥 혈전증, 혈전성 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 및 혈전으로부터 선택된다.

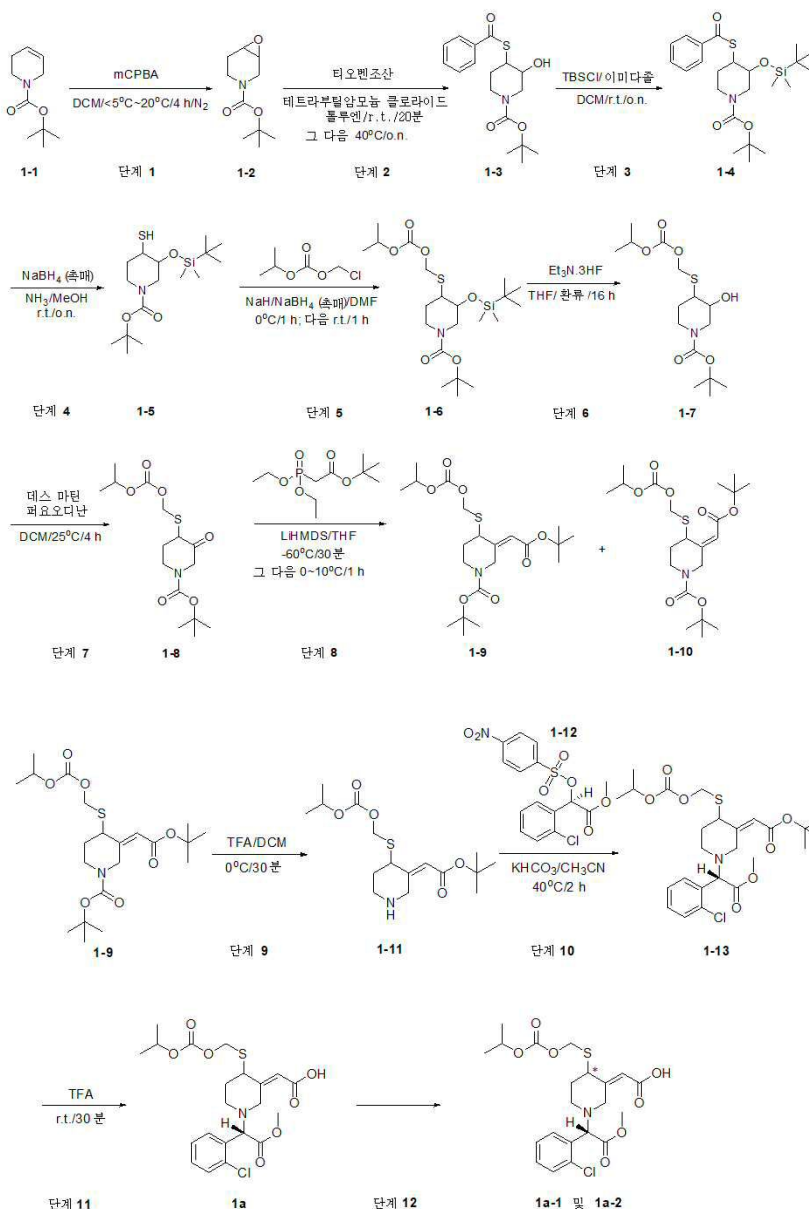
[0304] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 혈소판 응집의 억제가 필요한 대상체에서 혈소판 응집을 억제하는 방법으로, 대상체에게 본 개시내용의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0305] 실시예

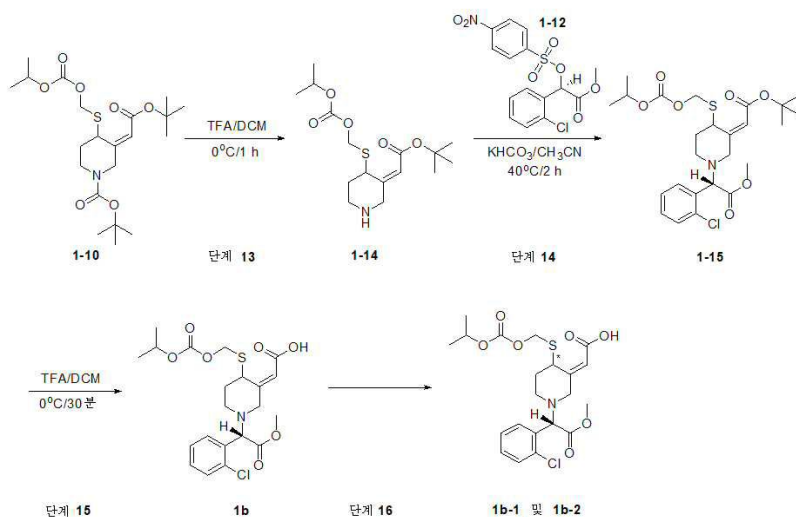
[0306] I. 화합물

[0307] 예시 목적을 위해, 하기 실시예가 포함된다. 그러나, 이러한 실시예는 본 개시내용을 제한하지 않으며, 단지 본 개시내용을 실시하는 방법을 제안하도록 의도되었다는 점이 이해되어야 한다. 당업자는 기재된 화학 반응이 본 개시내용의 다수의 다른 화합물을 제조하기 위해 쉽게 개조될 수 있으며, 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 인식할 것이다. 예를 들면, 본 개시내용에 따라 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 변형에 의해, 예를 들면, 간섭 그룹을 적절하게 보호하고, 기재된 것 이외의 당업계에 알려진 다른 적합한 시약 및 빌딩 블록을 사용하고/거나 반응 조건을 일 상적으로 변형함으로써 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 다른 반응은 본 개시내용의 다른 화합물을 제조하는데 적용할 수 있는 것으로 인식될 것이다.

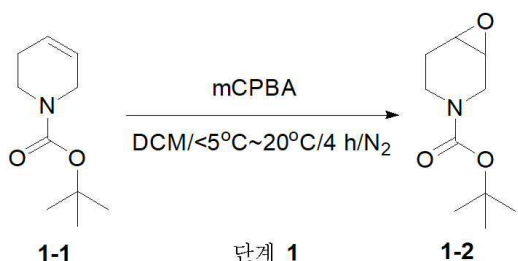
[0308] 합성 실시예 1



[0310]

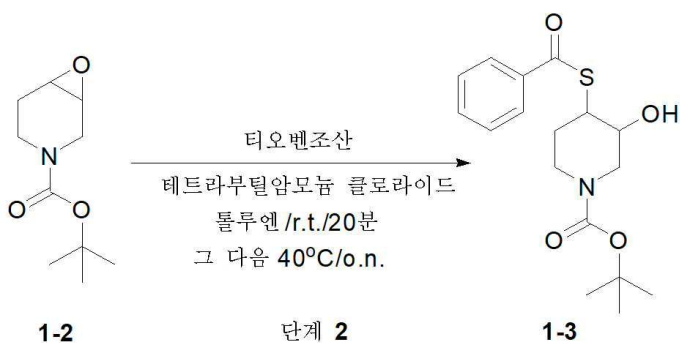


단계 1. 1-2의 합성



DCM(500 mL) 중의 **1-1**(56.7 g, 310 mmol)의 용액을 N₂ 보호하에 얼음 수조(T< 5°C)에서 교반하였다. *m*CPBA(107.0 g, 620 mmol)를 상기 용액에 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 수득된 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하면서 물(300 mL) 중의 Na₂S₂O₃(90.0 g) 및 NaHCO₃(45.0 g)의 용액에 부었다. 수득된 혼합물을 DCM(300 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 100/1 → 5/1)로 정제하여 **1-2**(67.0 g, 98% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

단계 2. 1-3의 합성



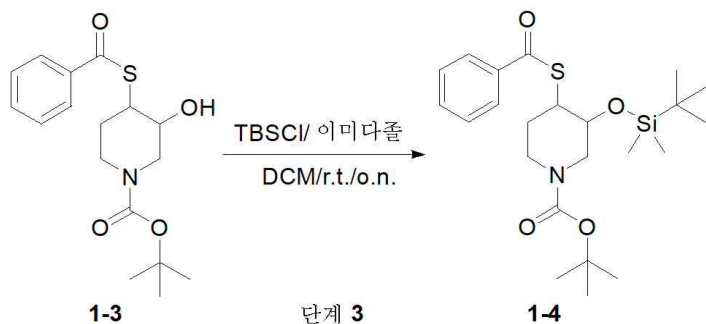
톨루엔(300 mL) 중의 **1-2**(67.0 g, 337 mmol), 티오벤조산(56.7 g, 370 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(4.67 g, 17 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 40°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔여물에 포화 Na₂CO₃(400 mL)을 교반하면서 첨가한 다음, 이를 EtOAc(400 mL*2)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 10/1 → 5/1)로 정제하여 **1-3**(87.5 g, 77% 수율)을 백색 고체로서 수

특하였다.

[0318] LC-MS $[M+1-100]^+ = 238.1$

[0319] ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.97(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.46(t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.24(d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.17-3.81(m, 1H), 3.73(s, 1H), 3.60(s, 1H), 2.92(t, $J = 24.3$ Hz, 2H), 2.72(s, 1H), 2.12(d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.71(d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.46(s, 9H).

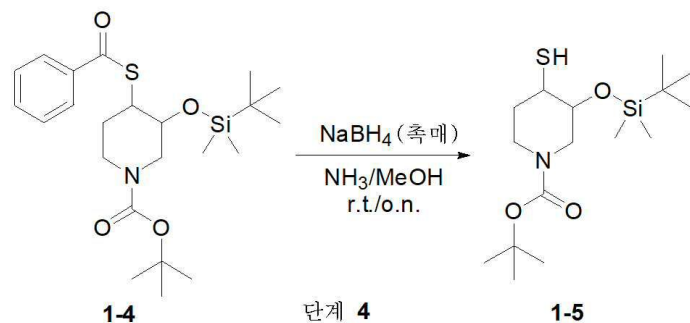
[0320] 단계 3. 1-4의 합성



[0321]

[0322] DCM(1.5 L) 중의 1-3(157.0 g, 467.3 mmol)의 용액에 TBSCl(141.2 g, 935 mmol), 및 이미다졸(159.0 g, 2.34 mol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 10/1)로 정제하여 1-4(273.0 g, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS $[M+1-100]^+ = 352.1$.

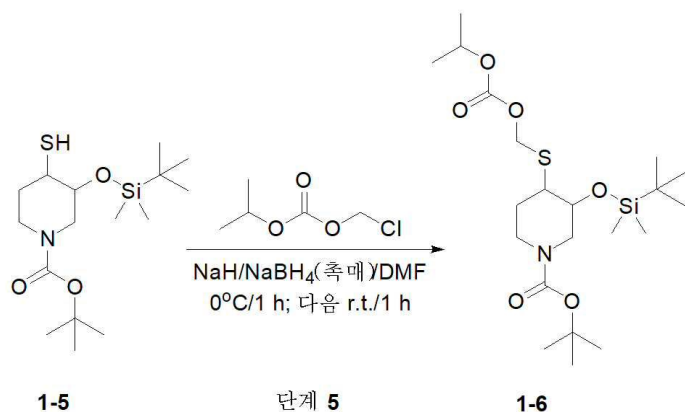
[0323] 단계 4. 1-5의 합성



[0324]

[0325] NH_3/MeOH (7 M, 2.0 L) 중의 1-4(263.0 g, 583.1 mmol)의 용액에 NaBH_4 (222 mg, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 20/1)로 정제하여 1-5(210.0 g, 100% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0326] 단계 5. 1-6의 합성

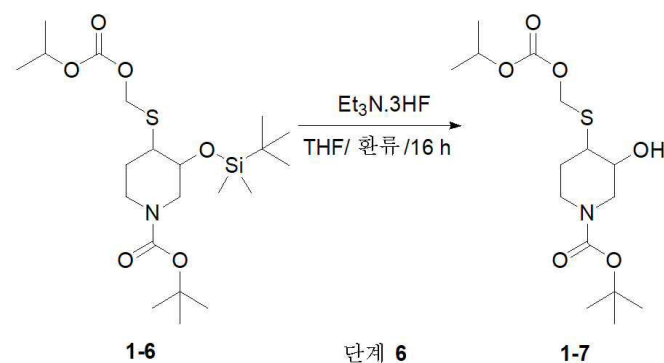


[0327]

[0328] DMF(1.0 L) 중의 NaBH_4 (1.1 g, 28.8 mmol)의 용액에 NaH (20.7 g, 864.6 mmol)를 0°C에서 N_2 하에 교반하면서 첨가하였다. 1-5(200.0 g, 576.4 mmol)를 0°C에서 적가한 다음, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 클로로메틸 이소프로필 카보네이트(100.7 g, 662.8 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O (1.0 L)를 혼합물에 첨가한 다음, EtOAc (1.0 L*3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨/ EtOAc = 20/1)로 정제하여 1-6(135.0 g, 50% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0329] ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 5.25(q, J = 12.0 Hz, 2H), 4.92-4.79(m, 1H), 3.85(d, J = 58.8 Hz, 2H), 3.45(s, 1 H), 2.97-2.74(m, 3H), 2.13-2.02(m, 1H), 1.59-1.47(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.25(dd, J = 15.5, 4.6 Hz, 6H), 0.89(s, 9H), 0.19-0.01(m, 6H).

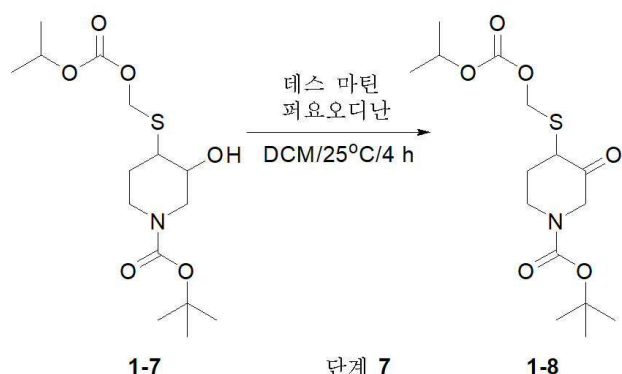
[0330] 단계 6. 1-7의 합성



[0331]

[0332] THF(1.1 L) 중의 1-6(129.0 g, 278.6 mmol)의 용액에 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (135.0 g, 835.9 mmol)를 첨가하였고, 이를 환류하에 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/ EtOAc = 3/1)로 정제하여 1-7(80.0 g, 82% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

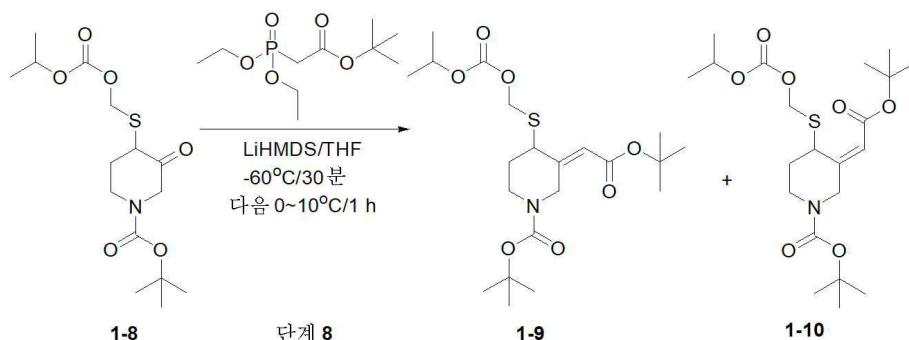
[0333] 단계 7. 1-8의 합성



[0334]

[0335] DCM(300 mL) 중의 1-7(30.0 g, 86.9 mmol)의 용액에 데스 마틴 피요오디난(72.9 g, 171.9 mmol)을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 상기 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /포화 NaHCO_3 (600 mL/600 mL)의 혼합된 용액에 첨가한 다음, 이를 EtOAc(400 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 20/1 → 8/1)로 정제하여 1-8(22.0 g, 73% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0336] 단계 8. 1-9 및 1-10의 합성



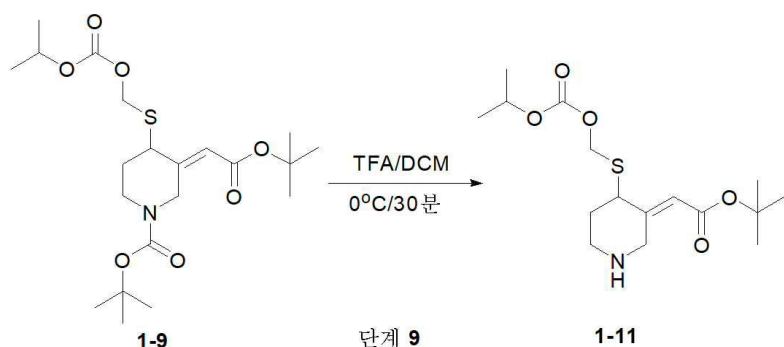
[0337]

[0338] THF(100 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(디에톡스포스포릴)아세테이트(11.4 g, 43.2 mmol)의 용액에 LiHMDS(37.4 mL, 37.4 mmol)를 -60°C에서 N_2 하에 첨가하였고, 이를 -60°C에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 1-8(10.0 g, 28.8 mmol)을 -60°C에서 첨가하였고, 수득된 혼합물을 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (300 mL)에 첨가한 다음, 이를 EtOAc(150 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 60/1)로 정제하여 1-9(2.5 g, 19% 수율)를 담황색 오일로서 수득하고, 1-10(1.3 g, 10% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0339] 1-9: ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.68(s, 1H), 5.47(d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 4.89-4.94(m, 2H), 3.95(s, 1H), 3.87-3.92(m, 1H), 3.79(s, 1H), 3.17-3.19(m, 1H), 2.15-2.16(m, 1H), 1.87-1.90(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.43(s, 9H), 1.29(d, J = 4 Hz, 6H).

[0340] 1-10: ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.74(s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.27(d, J = 12 Hz, 1H), 5.14(d, J = 12 Hz, 1H), 4.85-4.89(m, 1H), 4.25-4.26(m, 1H), 3.93-3.94(m, 2H), 3.15(s, 1H), 2.01-2.04(m, 1H), 1.85-1.88(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.44(s, 9H), 1.28(d, J = 4 Hz, 6H).

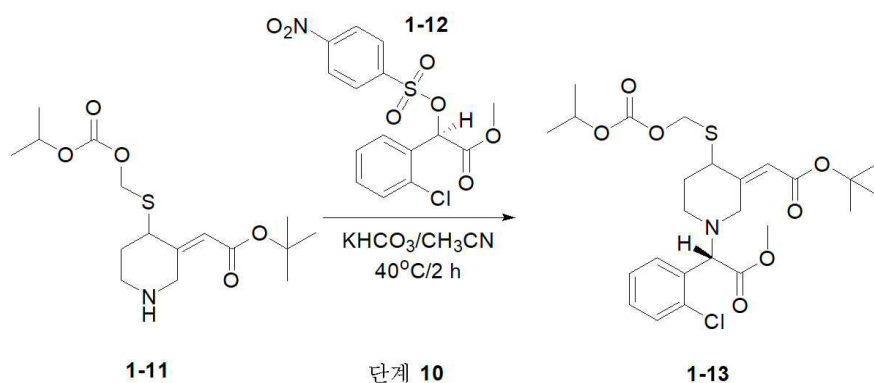
[0341] 단계 9. 1-11의 합성



[0342]

[0343] DCM(20 mL) 중의 1-9(3.0 g, 6.7 mmol)의 용액에 TFA(10 mL)를 0°C에서 첨가한 다음, 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(100 mL)의 용액에 첨가한 다음, 이를 DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압에 의해 농축하여 미정제 1-11(3.0 g, >100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS [M+1]⁺ = 346.1

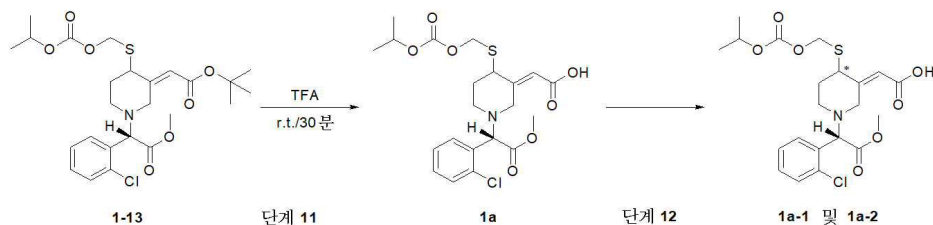
[0344] 단계 10. 1-13의 합성



[0345]

[0346] CH₃CN(15 mL) 중의 1-11(3.0 g, 미정제)의 용액에 1-12(2.6 g, 6.7 mmol), 및 KHCO₃(1.35 g, 13.5 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 80/20)로 정제하여 1-13(1.8 g, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS [M+1]⁺ = 528.2.

[0347] 단계 11 및 12. 1a-1 및 1a-2의 합성



[0348]

[0349] TFA(10 mL) 중의 1-13(1.8 g, 3.4 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(100 mL)에 첨가한 다음, 이를 EtOAc(100 mL*3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 80/20)로 정제하여 1a(550 mg, 34% 수율)를 수득하였다. 1a를 키랄 컬럼 크로마토

그래피로 정제하여 **1a-1** 및 **1a-2**를 수득하였다.

1a:

LC-MS $[M+1]^+ = 472.1$

^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.59(s, 1H), 7.38(d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 5.86(s, 1H), 5.22(dd, $J = 12.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.00-4.83(m, 3H), 4.50(dd, $J = 66.2, 11.9$ Hz, 1H), 3.82(s, 1H), 3.70(d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.52(dd, $J = 37.9, 12.9$ Hz, 1H), 2.92-2.64(m, 2H), 2.45-2.30(m, 1 H), 1.95-1.84(m, 1H), 1.30(d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

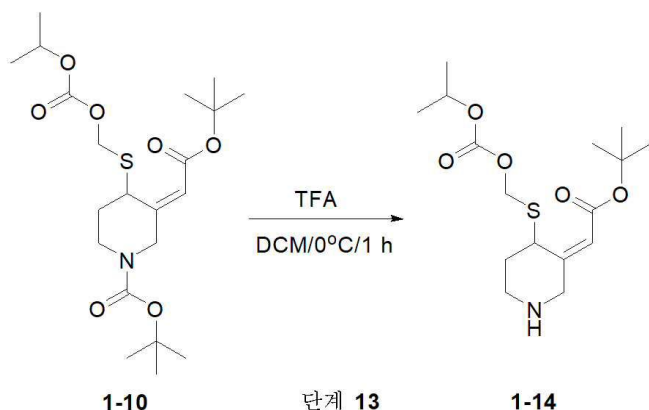
1a-1:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.65(s, 1H), 7.46 - 7.43(m, 1H), 7.33(dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, 2H), 5.91(s, 1H), 5.27(d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.04 - 4.87(m, 3H), 4.49(d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.58(d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.87(s, 2H), 2.44(s, 1H), 1.95(dd, $J = 14.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.35(d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

1a-2:

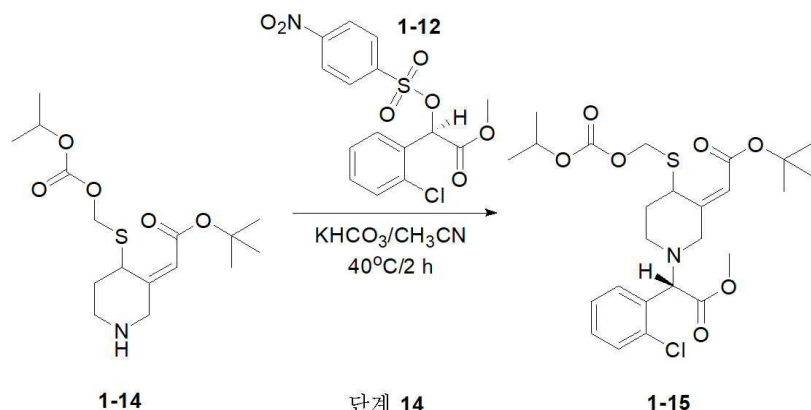
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.63(s, 1H), 7.44(dt, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.35 - 7.31(m, 2H), 5.92(s, 1H), 5.25(d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 4.94(td, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 2H), 4.68(d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.87(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.50(d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.90(s, 1H), 2.75(d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.44(s, 1H), 1.96(d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.34(d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

단계 13. 1-14의 합성



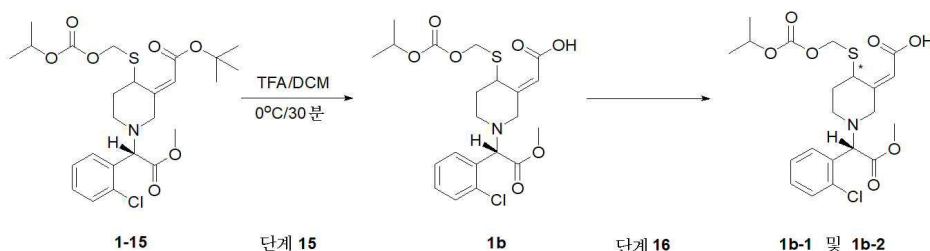
DCM(10 mL) 중의 **1-10**(1.8 g, 4.0 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 0°C에서 첨가하였고, 이를 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액(100 mL)에 첨가한 다음, 이를 DCM(100 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 **1-14**(2.0 g, >100% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS $[M+1]^+ = 346.1$

[0360] 단계 14. 1-15의 합성



[0361] CH_3CN (20 mL) 중의 1-14 (2.0 g, 미정제)의 용액에 1-12 (1.5 g, 4.0 mmol), 및 KHCO_3 (800 mg, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 40°C 에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$)로 정제하여 1-15 (500 mg, 24% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 528.2$

[0363] 단계 15 및 16. 1b-1 및 1b-2의 합성



[0364] DCM (2 mL) 중의 1-15 (500 mg, 0.95 mmol)의 용액에 0°C 에서 TFA (3 mL)를 첨가하였고, 이를 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 NaHCO_3 용액 (30 mL)에 첨가한 다음, 이를 EtOAc (30 mL*3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 80/20$) 다음, prep-HPLC (이동상: A(H_2O) / B(MeCN); 비의 범위: 10분 동안 A/B(80%/20%)에서 A/B(55%/45%)로 및 35분 동안 A/B(20%/80%)로; 피크의 Rt: (B의 67%); $V = 80$ mL/분, 파장 214 nm), 및 prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 1b (50 mg, 11% 수율)를 수득하였다. 1b를 키랄 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1b-1 및 1b-2를 수득하였다.

[0365] 1b:

[0366] LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 472.1$

[0367] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44–7.36(m, 1H), 7.27(s, 2H), 5.77–5.65(m, 1H), 5.41(s, 1H), 5.25(dd, $J = 12.0, 6.3$ Hz, 1H), 5.19–5.11(m, 1H), 4.92–4.83(m, 1H), 4.80(s, 1H), 3.70(d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.52(dd, $J = 34.3, 12.2$ Hz, 1H), 3.19(d, $J = 12.9$ Hz, 0.5H), 2.98(d, $J = 12.5$ Hz, 0.5H), 2.90–2.84(m, 0.5 H), 2.78–2.61(m, 1.5 H), 2.31–2.16(m, 1 H), 1.97–1.82(m, 1H), 1.28(d, $J = 5.4$ Hz, 6H).

[0368] 1b-1:

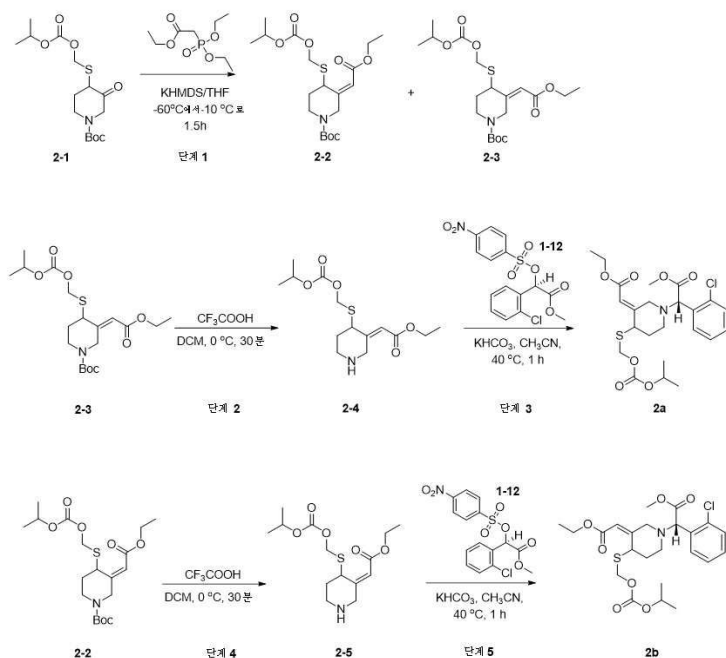
[0369] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.57(m, 1H), 7.41–7.39(m, 1H), 7.33 – 7.26(m, 2H), 5.64(s, 1H), 5.41(s, 1H), 5.25(d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.91 – 4.81(m, 1H), 4.79(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.47(d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.97(d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.86(d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.72(dd, $J = 22.5, 10.6$

Hz, 1H), 2.29-2.20(m, 1H), 1.92(d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.27(d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

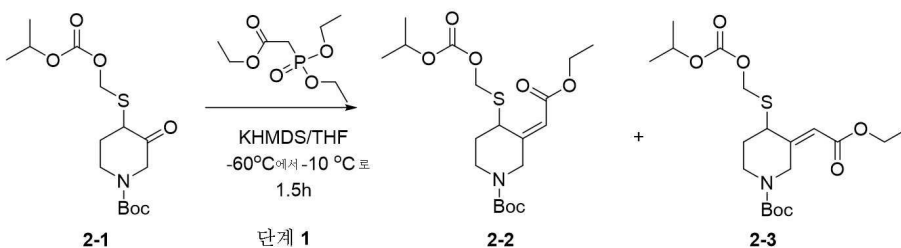
1b-2:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 - 7.56(m, 1H), 7.41-7.38(m, 1H), 7.30 - 7.26(m, 2H), 5.77(s, 1H), 5.43(s, 1H), δ 5.27(d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.17(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.91-4.86(m, 1H), 4.80(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.56(d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.17(d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.66(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.20-2.17(m, 1H), 1.87(d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.29(dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 6H).

합성 실시예 2



단계 1. 2-2 및 2-3의 합성



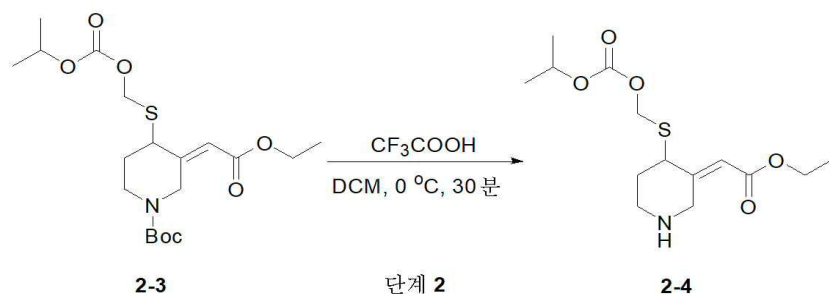
THF(300 mL) 중의 에틸 2-(디에톡시포스포릴) 아세테이트(20.6 g, 86.5 mmol)의 용액에 KHMDS(75 mL, 74.9 mmol)를 -60°C 에서 N_2 하에 첨가하였고, 이를 -60°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, **2-1**(20.0 g, 57.6 mmol)을 -60°C 에서 적가하였고, 수득된 혼합물을 -10°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (1000 mL)에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc(500 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그 래피(페트롤럼 에테르/EtOAc=60/1)로 정제하여 **2-3**(7.5 g, 30% 수율)을 담황색 오일로서 수득하고, **2-2**(4.5 g, 18% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

2-2: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 5.76(s, 1H), 5.50(d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.23(d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.97-4.83(m, 2H), 4.23-4.06(m, 3H), 4.01-3.91(m, 1H), 3.91-3.77(m, 2H), 3.28-3.12(m, H), 2.23-2.10(m, 1H), 1.88(dd, $J = 23.1, 11.5$ Hz, 1H), 1.42(s, 9H), 1.31-1.24(m, 9 H).

2-3: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 5.83(s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.28(d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.16(d, $J = 12.1$ Hz,

1H), 4.94-4.82(m, 1H), 4.32-4.09(m, 3H), 4.03-3.85(m, 2H), 3.23-3.05(m, 1H), 2.08-1.98(m, 1H), 1.89(dd, $J = 14.2, 1.9$ Hz, 1H), 1.44(s, 10H), 1.31-1.23(m, 10H).

[0380] 단계 2. 2-4의 합성

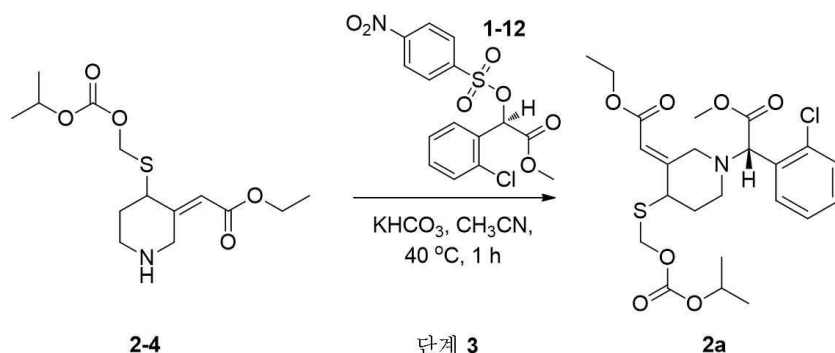


[0381]

[0382] DCM(20 mL) 중의 **2-3**(3.0 g, 7.2 mmol)의 용액에 TFA(9 mL)를 0℃에서 첨가하였고, 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 완료 후, 수득된 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액(200 mL)에 첨가하였다. 그 다음, 수득된 혼합물을 DCM(200 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 **2-4**(3.0 g, >100% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0383] LC-MS $[\text{M}+1-100]^+ = 318.1$

[0384] 단계 3. 2a의 합성



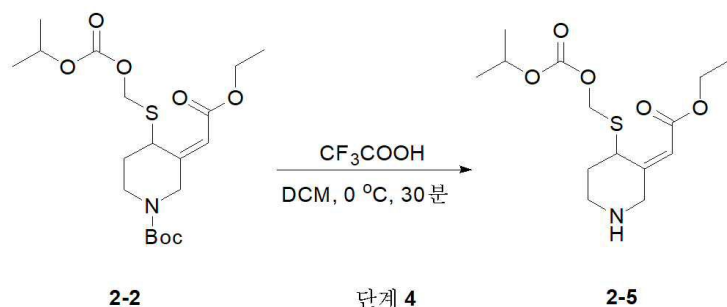
[0385]

[0386] CH_3CN (15 mL) 중의 **2-4**(3.0 g, 미정제)의 용액에 **1-12**(2.8 g, 7.2 mmol) 및 KHCO_3 (1.4 g, 14.4 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=80/20$)로 정제하여 **2a**(1.7 g, 47% 수율)를 수득하였다.

[0387] LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 500.1$

[0388] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.52(m, 1H), 7.43-7.32(m, 1H), 7.25(s, 2H), 5.80(s, 1H), 5.22(d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.97-4.79(m, 3H), 4.49(dd, $J = 63.7, 12.8$ Hz, 1H), 4.18-3.99(m, 2H), 3.78(s, 1H), 3.71(d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.47(dd, $J = 38.1, 13.2$ Hz, 1H), 2.72(dd, $J = 45.3, 17.4$ Hz, 2H), 2.32(s, 1H), 1.87(d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.30(d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.24(t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0389] 단계 4. 2-5의 합성

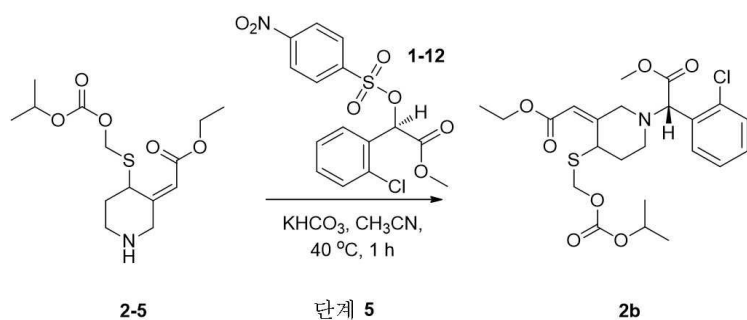


[0390]

[0391] DCM(3 mL) 중의 **2-2**(100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA(0.6 mL)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)에 첨가하였다. 그 다음, 수득된 혼합물을 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 **2-5**(120.0 mg, >100% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0392] LC-MS [M+100]⁺ = 318.1

[0393] 단계 5. 2b의 합성



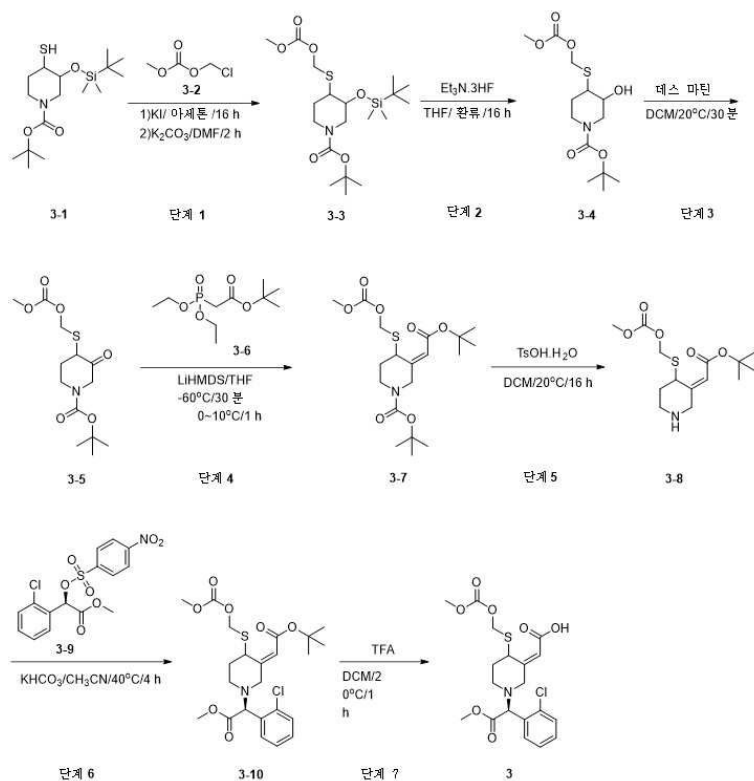
[0394]

[0395] CH₃CN(3 mL) 중의 **2-5**(120.0 mg, 미정제)의 용액에 **1-12**(88 mg, 0.23 mmol), 및 KHCO₃(92 mg, 0.92 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O=80/20)로 정제하여 **2b**(23 mg, 20% 수율)를 수득하였다.

[0396] LC-MS [M+1]⁺ = 500.1.

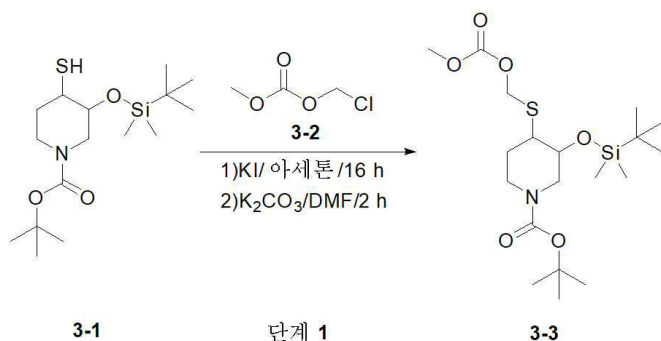
[0397] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, *J*= 5.1 Hz, 1H), 7.38(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 5.74(s, 0.5H), 5.61(s, 0.5H), 5.43(s, 1H), 5.25(dd, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 5.15(dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.93-4.81(m, 1H), 4.77(s, 1H), 4.23-4.06(m, 2H), 3.69(d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.51(d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H), 3.42(d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.14(d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 2.97-2.80(m, 1H), 2.77-2.67(m, 0.5H), 2.63(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.31-2.10(m, 1H), 1.88(dd, *J* = 21.5, 15.1 Hz, 1H), 1.26(s, 9H).

[0398] 합성 실시예 3



[0399]

[0400] 단계 1. 3-3의 합성

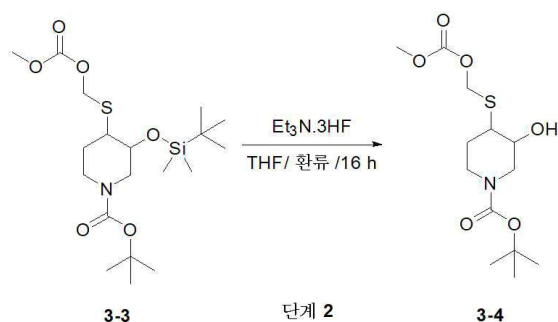


[0401]

[0402] 아세톤(1.5 L) 중의 **3-2**(79.98 g, 0.64 mol) 및 KI(142.76 g, 0.86 mol)의 용액을 16℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 DMF(1.5 L) 중에 용해시키고, 상기 용액에 **3-1**(150.0 g, 0.43 mol) 및 K_2CO_3 (88.32 g, 0.64 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 16℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(3 L)로 희석하고, EtOAc(1 L*3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 20/1)로 정제하여 **3-3**(79.0 g, 28% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0403] ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 5.36-5.25(m, 2H), 4.02-3.91(m, 1H), 3.88-3.83(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.52-3.41(m, 1H), 2.98-2.84(m, 2H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.14-2.06(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.12(s, 6H).

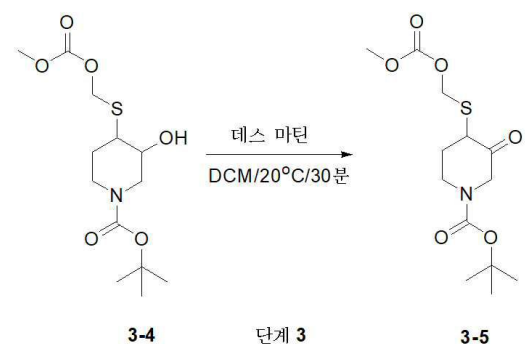
[0404] 단계 2. 3-4의 합성



[0405]

[0406] THF(800 mL) 중의 **3-3**(79.0 g, 0.18 mol) 및 Et₃N·3HF(90.4 g, 0.54 mol)의 용액을 16시간 동안 교반하에 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **3-4**(41.0 g, 68% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

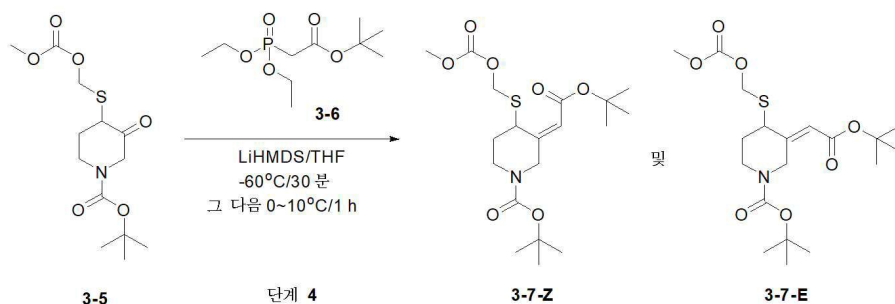
[0407] 단계 3. 3-5의 합성



[0408]

[0409] DCM(500 mL) 중의 **3-4**(41.0 g, 0.12 mol)의 용액에 데스 마틴(64.9 g, 0.15 mol)을 20°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 포화 Na₂SO₃ 수용액(500 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(500 mL*2) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨/EtOAc = 3/1)로 정제하여 **3-5**(37.0 g, 92% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0410] 단계 4. 3-7-Z 및 3-7-E의 합성



[0411]

[0412] 무수 THF(500 mL) 중의 **3-6**(37.9 g, 0.15 mol)의 용액에 LiHMDS(151 mL, 0.15 mol)를 -60°C에서 N₂하에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 -60°C에서 30분 동안 교반한 후, **3-5**(37.0 g, 0.11 mol)를 -60°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가열하고, 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 수득된 혼합물을 포화 NH₄Cl(100 mL, aq.)에 첨가하였고, 수득된 혼합물을 EtOAc(500 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하였고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페

트롤롬 에테르/EtOAc = 50/1)로 정제하여 **3-7-Z**(7.0 g, 14% 수율) 및 **3-7-E**(14 g, 28% 수율)를 수득하였다.

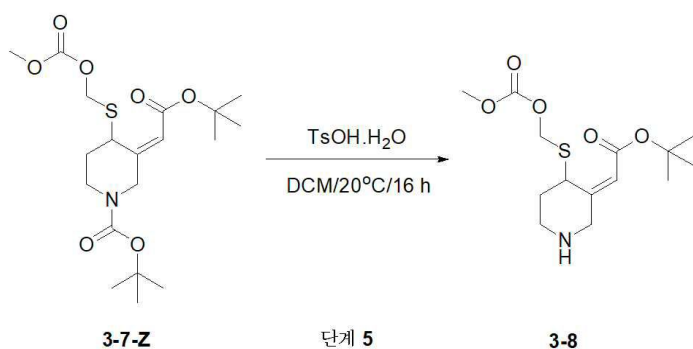
3-7-Z

^1H NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 5.76(s, 1H), 5.50(s, 1H), 5.32(d, J = 12 Hz, 1H), 5.17(d, J = 12 Hz, 1H), 4.32-3.87(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.24-3.03(m, 1H), 2.13-2.00(m, 1H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.45(s, 9H).

3-7-E

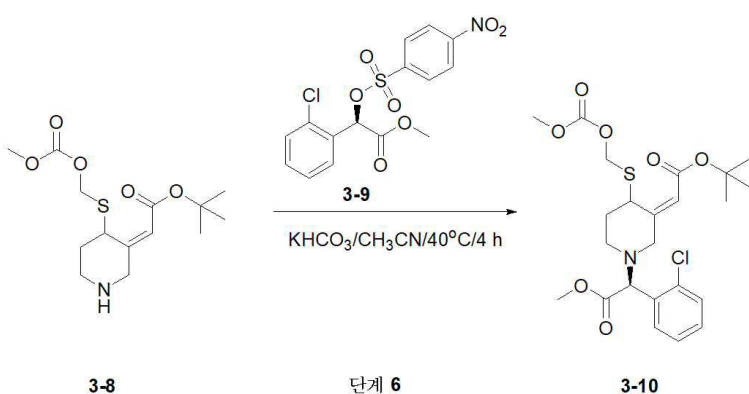
^1H NMR(400 MHz, 클로로포름- d) δ 5.68(s, 1H), 5.52-5.43(s, 1H), 5.26(d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.96(d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.97-3.85(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79-3.75(m, 1H), 3.27-3.13(m, 1H), 2.21-2.09(m, 1H), 1.93-1.83(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.43(s, 9H).

단계 5. 3-8의 합성



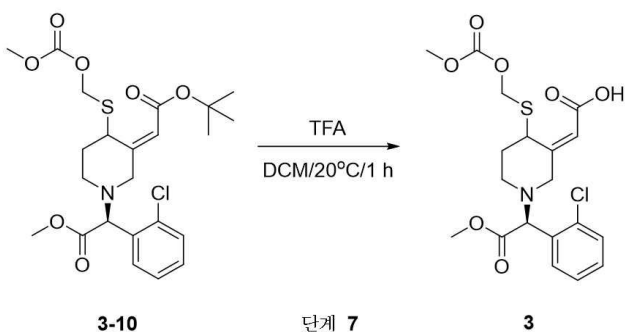
DCM(60 mL) 중의 **3-7-Z**(5.5 g, 13.2 mmol) 및 TsOH.H₂O(5.0 g, 26.4 mmol)의 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(100 mL)으로 희석하고, DCM(50 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하여 **3-8**(3 g, 71% 수율)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 318.1$

단계 6: 3-10의 합성



CH₃CN(10 mL) 중의 **3-8**(3.0 g, 9.4 mmol)의 용액에 **3-9**(3.6 g, 9.4 mmol) 및 KHCO₃(2.8 g, 28.2 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 90/10)로 정제하여 **3-10**(2.5 g, 53% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 500.2$

[0423] 단계 7: 3의 합성



[0424]

[0425] DCM(20 mL) 중의 3-10(2.5 g, 5.0 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하였고, 이를 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(50 mL)에 첨가하고, DCM(50 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 3(800 mg 수율 36%)을 수득하였다.

[0426]

3:

[0427]

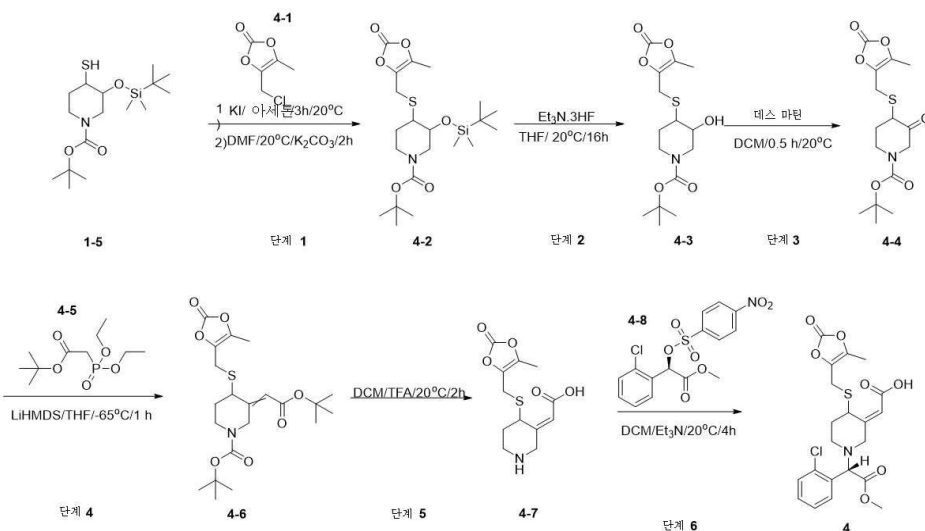
LC-MS [M+1]⁺ = 444.1.

[0428]

¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.60-7.54(m, 1H), 7.41-7.36(m, 1H), 7.31-7.22(m, 2H), 5.77(s, 0.5H), 5.65(s, 0.5H), 5.43-5.37(m, 1H), 5.30-5.23(m, 1H), 5.19-5.12(m, 1H), 4.81-4.77(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.69(d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.54(d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 3.45(d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 3.17(d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 2.96(d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 2.85(d, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 2.73(d, *J* = 12.0 Hz, 0.5H), 2.70-2.62(m, 1H), 2.30-2.13(m, 1H), 2.02-1.82(m, 1H).

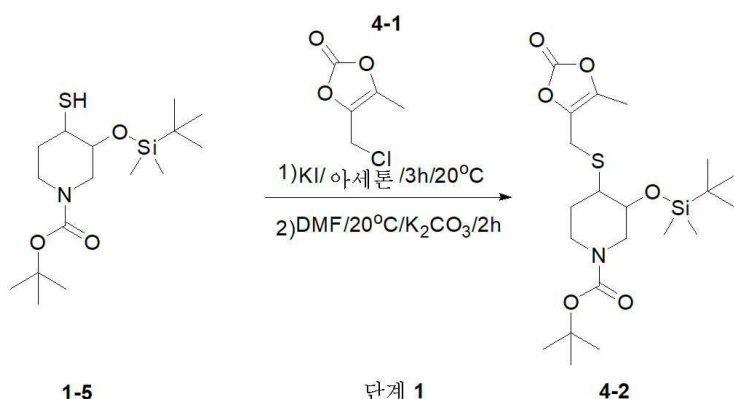
[0429]

합성 실시예 4



[0430]

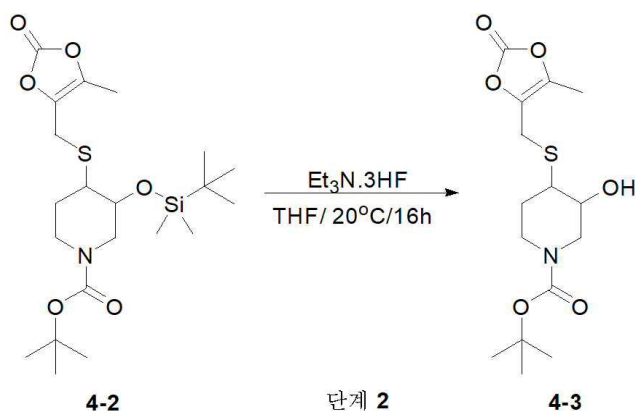
[0431] 단계 1. 4-2의 합성



[0432]

[0433] 아세톤(0.8 L) 중의 4-1(64 g, 0.43 mol) 및 KI(96.3 g, 0.86 mol)의 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 DMF(1 L) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 1-5(150.0 g, 0.43 mol) 및 K₂CO₃(120 g, 0.864 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, 수득된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(2 L)로 희석하고, EtOAc(600 L*2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 4-2(250 g, 100% 수율)를 암색 오일로서 수득하였고, 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0434] 단계 2. 4-3의 합성

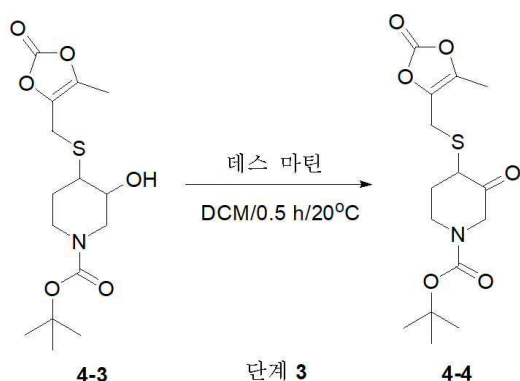


[0435]

[0436] THF(1 L) 중의 4-2(250 g, 0.43 mol) 및 Et₃N·3HF(210 g, 1.296 mol)의 용액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔여물을 EA(1.5L)로 희석하였다. 형성된 용액을 염수(500 ml*2)로 세척하였고, 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 3/1)로 정제하여 4-3(108 g, 73% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS [M+1]⁺ -100= 246.2.

[0437] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.19(d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.98(s, 1H), 3.72(s, 1H), 3.52(d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.78(m, 1H), 2.77 - 2.67(m, 1H), 2.66 - 2.56(m, 1H), 2.11(s, 3H), 2.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.49(m, 1H), 1.45(s, 9H).

[0438] 단계 3. 4-4의 합성

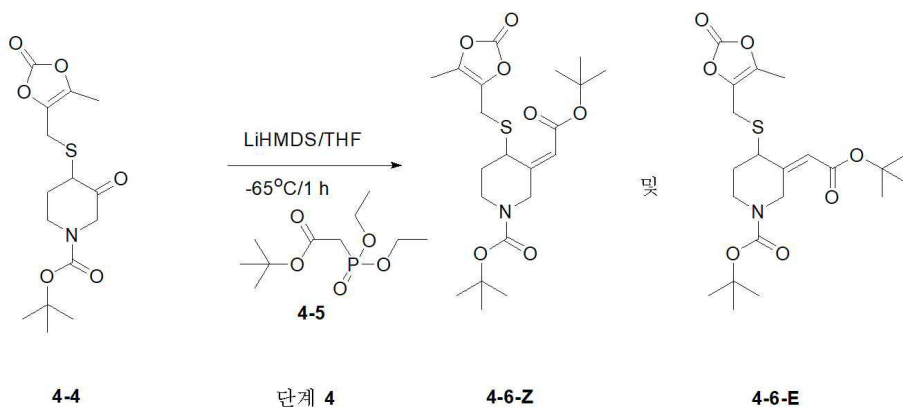


[0439]

[0440] DCM(1 L) 중의 4-3(108 g, 0.313 mol)의 용액에 데스 마틴(159 g, 0.375 mol)을 20℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 수득된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(1 L), 포화 NaHCO_3 용액(1L*2), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨/EtOAc = 3/1)로 정제하여 4-4(80.0 g, 74.5% 수율)를 등색 오일로서 수득하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ + \text{Na} = 366.1$.

[0441] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 4.29(d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.16(d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.82(s, 1H), 3.48(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.32(m, 2H), 3.27(s, 1H), 2.43 - 2.29(m, 1H), 2.16(s, 3H), 2.09 - 2.04(m, 1H), 1.46(s, 9H).

[0442] 단계 4. 4-6-Z 및 4-6-E의 합성



[0443]

[0444] 무수 THF(800 mL) 중의 4-5(77 g, 0.302 mol)의 용액에 LiHMDS(303 mL, 0.303 mol)를 -60℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -60℃에서 30분 동안 교반한 후, 4-4(80 g, 0.233 mol)를 -60℃에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 0~10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(800 mL)에 첨가하고, EtOAc(700 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축하고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(페트롤륨 에테르/EtOAc = 20/1)로 정제하여 4-6-Z(12 g, 9% 수율)를 담등색 오일로서 수득하였고, 4-6-E(15 g, 11% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ + 23 = 464.2$.

[0445] 4-6-Z

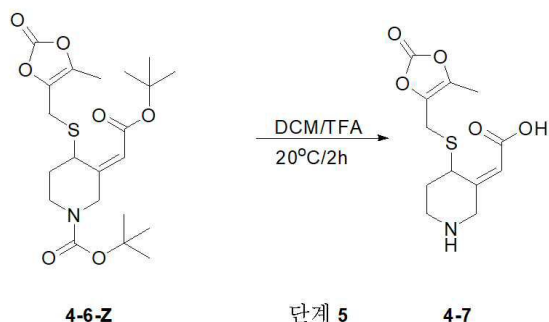
[0446] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 5.74(s, 1H), 4.27(s, 1H), 4.07 - 3.83(s, 2H), 3.68(d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.44(d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.10(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.02(d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.85(d, J = 13.7

Hz, 1H), 1.54 - 1.32(m, 18H).

[0447] 4-6-E

[0448] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 5.59(s, 1H), 5.49(d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.00(d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.95-3.80(m, 1H), 3.61(s, 1H), 3.40 - 3.14(m, 3H), 2.21- 2.11(m, 1H), 2.08(s, 3H), 1.89(d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.52- 1.42(m, 18H).

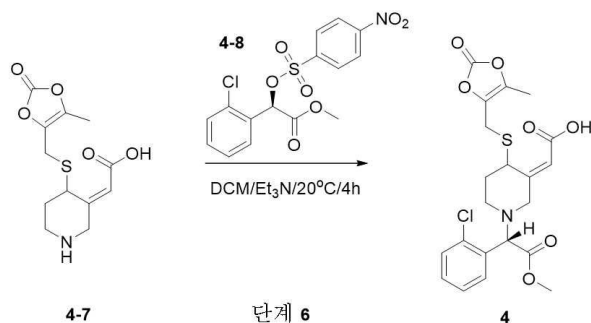
[0449] 단계 5: 4-7의 합성



[0450]

[0451] DCM(80 mL) 중의 4-6-Z(10 g, 0.023 mol) 및 TFA(20 mL)의 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축하여 4-7(15 g, 100% 수율)을 암색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 286.2$.

[0452] 단계 6 및 7. 4의 합성



[0453]

[0454] DCM 중의 4-7(15 g, 미정제, 0.023 mol) 및 4-8(5 mL)의 용액에 Et_3N 을 20°C에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 EA(200 mL) 및 물(300 mL)로 희석하였다. pH 값을 HCl(1 M, aq.)로 3으로 조절하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 역상 컬럼(C18, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} = 70/30$)으로 정제하여 4(1.8 g, 16.7% 수율)를 수득하였다.

[0455] 4:

[0456] LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 468.1$.

[0457] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.57(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.40(d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.32-7.23(m, 2H), 5.79(s, 0.5H), 5.67(s, 0.5H), 5.23(s, 1H), 4.77 - 4.67(m, 1H), 3.71(d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.60- 3.52(m, 1.5H), 3.50 - 3.36(m, 1.5H), 3.17(d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 2.97(d, J = 12.4 Hz, 0.5H), 2.90- 2.82(m, 0.5H), 2.80- 2.70(m, 0.5H), 2.66(d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.30- 2.13(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.93- 1.81(m, 1H).

[0458] II. 약학적 조성물

[0459] 실시예 1

[0460] 약학적 조성물을 하기 표 1에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 36 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 시트르산 일수화물을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 시트르산 일수화물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 60 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 1

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	2.88 g
시트르산 일수화물	완충제	0.126 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 60 mL가 되도록 첨가

[0461]

[0462] 실시예 2

[0463] 약학적 조성물을 하기 표 2에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 36 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 시트르산 일수화물을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 시트르산 일수화물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 60 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 2

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	4.8 g
시트르산 일수화물	완충제	0.126 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 60 mL가 되도록 첨가

[0464]

[0465] 실시예 3

[0466] 약학적 조성물을 하기 표 3에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 36 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 시트르산 일수화물을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 시트르산 일수화물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 60 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 3

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	9.6 g
시트르산 일수화물	완충제	0.126 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 60 mL가 되도록 첨가

[0467]

[0468]

실시예 4

[0469]

약학적 조성물을 하기 표 4에 기재된 조성에 따라 제조하였다. HPCD를 주사용수 30 mL에 첨가하였고, 혼합물을 HPCD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 50 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 4

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.05 g
HPCD	가용화제	10.6 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 50 mL가 되도록 첨가

[0470]

[0471]

실시예 5

[0472]

약학적 조성물을 하기 표 5에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 36 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 시트르산 일수화물을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 시트르산 일수화물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 3.5로 조절한 다음, 부피가 60 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 5

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	4.8 g
시트르산 일수화물	완충제	0.126 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 60 mL가 되도록 첨가

[0473]

[0474] 실시예 6

[0475] 약학적 조성물을 하기 표 6에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 20 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 28 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 6

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	5.6 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 28 mL가 되도록 첨가

[0476]

[0477] 실시예 7

[0478] 약학적 조성물을 하기 표 7에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 36 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 시트르산 일수화물을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 시트르산 일수화물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 56 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 7

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	5.6 g
시트르산 일수화물	완충제	0.058 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 56 mL가 되도록 첨가

[0479]

[0480] 실시예 8

[0481] 약학적 조성물을 하기 표 8에 기재된 조성에 따라 제조하였다. SBECD를 주사용수 36 mL에 첨가하였고, 혼합물을 SBECD가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 시트르산 일수화물을 첨가하였고, 수득된 혼합물을 시트르산 일수화물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 그 다음, 염산을 첨가하여 pH를 1.2로 조절하였다. 화합물 1b-2를 용액에 첨가하였고, 혼합물을 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 수산화나트륨을 수득된 용액에 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 부피가 112 mL가 되도록 주사용수를 첨가하였다.

표 8

성분	효과	함량
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g
SBECD	가용화제	5.6 g
시트르산 일수화물	완충제	0.176 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-
수산화나트륨	pH 조절제	-
주사용수	용매	부피가 112 mL가 되도록 첨가

[0482]

[0483]

실시에 9-11

[0484]

약학적 조성물을 실시예 1과 동일한 방식으로 하기 표 9에 기재된 조성에 따라 제조하였다.

표 9

성분	효과	함량		
		실시에 9	실시에 10	실시에 11
화합물 1b-2	활성 성분	0.048 g	0.048 g	0.048 g
SBECD	가용화제	2.88 g	5.76 g	9.6 g
시트르산 일수화물	완충제	0.0756 g	0.0756 g	0.0756 g
염산 (1 N)	pH 조절제	-	-	-
수산화나트륨	pH 조절제	-	-	-
주사용수	용매	부피가 60 mL가 되도록 첨가	부피가 60 mL가 되도록 첨가	부피가 60 mL가 되도록 첨가

[0485]

[0486]

III. 생화학적 분석

[0487]

생화학적 검정

[0488]

검정 1: 래트에서의 약동학

[0489]

수컷 스프라그 다우리(Sprague-Dawley) 래트를 사용하여 약동학 실험을 수행하였다.

[0490]

시험 화합물(클로피도그렐 및 본원에 제공된 예시적인 화합물)을 단식 조건 하에서 래트에게 경구로 또는 정맥 내로 투여하였다. EDTA-K₂(항응고제), 3'-메톡시펜아실 브로마이드(MPBr, 유도체화 시약) 및 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF, 안정화제)를 사용하여 5분, 15분, 30분, 60분 및 120분 시점에 경정맥을 통해 혈액 샘플을 수집하였다. 그 다음, 혈장 샘플을 2~8℃ 하에서 1500 g에서 10분 동안 원심분리하여 채취하고, 분리 후 -80℃에서 보관하였다. 추출 후 혈장 샘플을 LC-MS/MS 기기에 로딩하여 티올 활성 대사산물의 농도를 결정하였다. 래트 혈장에서의 농도 결과가 도 1 및 2에서 입증되었다.

[0491]

도 1에 나타난 바와 같이, 10 mg/kg의 용량 수준에서, 본원에 제공된 화합물 1a, 1b 및 2a는 투여 후 약 30분에 피크 농도에 도달한 클로피도그렐과 비교하여 투여 후 20분 이내에 티올 활성 대사산물의 피크 농도에 도달하였다. 또한, 화합물 1a, 1b 및 2a에 대한 티올 활성 대사산물의 피크 농도는 클로피도그렐에 대한 피크 농도보다 유의미하게 높다. 이러한 결과는 화합물 1a, 1b 및 2a가 클로피도그렐보다 활성 대사산물의 더 빠르고 더 효율

적인 방출을 제공한다는 것을 나타낸다.

[0492] 도 2에 나타난 바와 같이, 경구 투여된 경우, 2 mg/kg의 용량 수준으로 본원에 제공된 화합물 3은 투여 후 약 30분에 피크 농도에 도달한 10 mg/kg의 훨씬 더 높은 용량 수준의 클로피도그렐과 비교하여, 투여 후 약 20분에 티올 활성 대사산물의 피크 농도에 도달하였다. 정맥내로 투여된 경우, 단지 1 mg/kg의 용량 수준으로 본원에 제공된 화합물 3은 투여 후 약 6분에 티올 활성 대사산물의 피크 농도에 도달하였다. 이러한 결과는 화합물 3이 클로피도그렐보다 활성 대사산물의 더 빠르고 더 효율적인 방출을 제공한다는 것을 나타낸다.

[0493] **검정 2: 래트에서의 항응집 작용**

[0494] 수컷 스프라그 다우리 래트를 생체외 혈소판 응집 실험에 사용하였다. (클로피도그렐, 본원에 제공된 예시적인 화합물 및 비히클(대조군))을 래트에게 경구 투여한 후, 항응고제로서 3.8%(w/v) 구연산나트륨 용액(전혈의 1/9 부피)을 사용하여, 0.5시간, 1시간 및 2시간 시점에 경정맥을 통해 혈액을 수집하였다. 시트레이트를 갖는 혈액 샘플을 1000 rpm의 저속으로 5분 동안 원심분리하여 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 수득하였다. PRP를 분리한 후, 남은 혈액을 3000 rpm의 고속으로 10분 동안 추가로 원심분리하여 혈소판이 부족한 혈장(PPP)을 수득하였다. PRP 내의 혈소판 수를 혈액학 분석기(Siemens, ADVIA2120)에 의해 측정하고, PPP를 사용하여 4×10^8 /mL로 조절하였다.

[0495] 혈소판 응집을 자동 혈소판 응집측정기(PRECIL LBY-NJ4)에 의해 탁도계 응집측정법을 사용하여 결정하였다. 응집측정기를 먼저 37°C까지 예열하고, PRP(290 μ L) 샘플을 큐벳에 첨가하고, 자동 혈소판 응집측정기에 넣었다. 5분 사전 인큐베이션 후, 응집측정기를 PPP를 사용하여 100% 응집을 나타내도록 보정하고 PRP를 사용하여 0% 응집을 나타내도록 보정하였다. 마지막으로, 10 μ L ADP 용액의 부피(최종 농도 10 μ M)를 PRP 샘플에 첨가하여 혈소판 응집을 시작하였다. 혈소판 응집을 5분 동안 모니터링하고, 지속시간 내에 최대 혈소판 응집(%)을 보고하였다. 시험 화합물의 항응집 작용을 하기 관계에 의해 결정되는 억제(%)로 표현하였다:

[0496]
$$\text{억제(\%)} = (\text{대조군의 최대 혈소판 응집(\%)} - \text{시험 화합물의 최대 혈소판 응집(\%)})/(\text{대조군의 최대 혈소판 응집(\%)})*100$$

[0497] 시험 화합물에 대한 억제(%) 결과가 도 3에서 입증되었다. 용량 수준은 클로피도그렐, 1a 및 1b의 경우 각각 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 및 2 mg/kg이었다. 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 클로피도그렐은 투여 후 약 120분 내에 약 45%의 혈소판 응집의 최대 억제에 도달하는 반면, 화합물 1b는 클로피도그렐보다 훨씬 낮은 용량 수준에서 투여 후 60분 내에 약 45%의 최대 억제를 나타내며, 이는 클로피도그렐보다 훨씬 더 빠른 작용 개시와 훨씬 더 높은 효력을 나타낸다.

[0498] IV. 제제 안정성

[0499] 실시예에서 수득된 제제 샘플을 하기에 따라 각각 처리하였다: 샘플을 0.22 μ m 필터 막을 통해 여과하고, 투명한 유리 바이알에 넣었다. 수조를 25°C로 조절하고, 제제를 함유한 샘플 바이알을 수조에 넣었다. 제제 샘플의 안정성을 0시간, 1시간, 2시간, 및 4시간에 측정하였다.

[0500] 샘플 안정성을 하기 방법에 따라 결정하였다: 샘플 함량을 초고성능 액체 크로마토그래피/자외선 검출기를 사용하여 분석하였다. 크로마토그래피 조건은 하기와 같았다:

[0501] 크로마토그래피 컬럼: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 100 mm;

[0502] 이동상 A: 0.1% 수성 포름산;

[0503] 이동상 B: 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산.

[0504] 관련 결과는 하기 표에 나타나 있다.

표 10

상이한 시점에서의 샘플 중의 화합물 1b-2의 함량

실시예	화합물 1b-2의 함량(%)			
	0시간	1시간	2시간	4시간
6	100	99.5	99.1	97.9
7	100	99.5	99.6	99.0
8	100	99.8	98.2	99.5
9	100	101.2	101.2	101.1
10	100	100.3	100.4	100.1
11	100	100.1	99.1	99.6

[0505]

[0506]

표 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 상이한 실시예의 샘플 중의 화합물 1b-2의 함량은 4시간에 97% 이상이었고, 이는 본 개시내용의 제제가 상이한 성분 비 및 상이한 제제 농도의 경우에서 우수한 안정성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0507]

V. 약물 효과 실험

[0508]

0.9% 염화나트륨 주사를 사용하여 상기 실시예 1-3의 제제를 각각 0.12 mg/mL(화합물 1b-2 기준)로 희석하여 제제 1-3을 수득하였다. 추가로, 시트르산 일수화물을 주사용수 중에 용해시키고, 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 4로 조절한 다음, 주사용수를 첨가하여 총 부피를 원하는 부피로 만들고, 이로써 시트르산의 함량이 2 mg/mL인 제1 용액을 수득하고; 제1 용액을 0.9% 염화나트륨 주사와 3:17의 비에 따라 혼합하여 제2 용액을 수득하고; 시트르산 일수화물을 주사용수 중에 용해시키고, 염산을 첨가하여 pH를 1로 조절한 다음, 주사용수를 첨가하여 총 부피를 원하는 부피로 만들고, 이로써 시트르산의 함량이 2 mg/mL인 제3 용액을 수득하고; 화합물 1b를 적절한 양의 제3 용액에 첨가하여 완전히 용해시킨 다음, 적절한 양의 제2 용액을 첨가하고, 수산화나트륨 용액을 첨가하여 pH를 4.0 ± 0.04 로 조절한 다음, 화합물 1b-2의 함량이 0.12 mg/mL(화합물 1b-2 기준)가 될 때까지 제2 용액을 첨가하여 제제 4를 수득하였다.

[0509]

시험 동물, 수컷 비글 개를 4개의 군으로 나누고, 상기 제제 1-4를 각각 0.5시간 동안 5 mL/Kg/h의 용량으로 정맥내 주입으로 군에 투입하고, 하기 실험을 수행하였다.

[0510]

PK 실험: 각각의 군의 동물에 대하여 투여 전 및 투여 후 0.17시간, 0.33시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 및 24시간에 목 정맥을 통해 전혈 0.5 mL를 수집하였다. 수집된 전혈을 3'-메톡시펜아실 브로마이드(MPBr, 유도체화 시약), 페닐메틸설포닐 플루오라이드 용액(PMSF, 안정화제), 및 EDTA-K2가 첨가된 혈액 수집 튜브로 즉시 옮겼다. 혼합물을 각각 균일하게 혼합하고 원심분리하고, 혈장을 수집하고 -70°C 이하에서 보관하였다. 혈장 샘플을 처리한 다음, LC-MS/MS 장치(Shimadzu 20A/API4000 Qtrap LC-MS 장치)를 사용하여 검정하여 티올 활성 대사산물의 피크 농도($C_{\max}$) 및 곡선하면적(AUC_{0-t})을 결정하였다. 결과는 하기 표 11에 나타나 있다.

표 11

상이한 제제에 대한 PK 실험 결과

제제	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng/mL*h)
제제 1	536.33	328.42
제제 2	514.67	297.48
제제 3	512.67	304.90
제제 4	390.67	247.25

[0511]

- [0512] 표 11에서 볼 수 있는 바와 같이, 사이클로텍스트린이 없는 제제 4와 비교하여, 실험 동물에서 본 개시내용의 제제에 상응하는 제제의 노출은 유의미하게 개선되었다.
- [0513] PD 실험: 각각의 군의 동물에 대하여 투여 전 및 투여 후 0.17시간, 0.5시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간, 48시간, 72시간, 및 96시간에 목 정맥을 통해 전혈 1.8 mL를 수집하고, 항응고를 위해 전혈을 3.2% 시트르산나트륨, 항응고제와 1:9의 부피비에 따라 혼합하여 시트르산나트륨 항응고 혈액 샘플을 수득하였다.
- [0514] 마인드레이(Mindray) 완전 자동 혈액학 분석기를 사용하여, 각각의 상기 시트르산나트륨 항응고 혈액 샘플의 부분을 혈소판 계수에 대하여 측정하고; 잔여 시트르산나트륨 항응고 혈액 샘플을 각각 실온에서 10분 동안(브레이크 스위치 끄) 100 g에서 원심분리하여 PRP를 제조하고, PLT 농도를 결정하였다. 그 다음, PPP를 실온에서 10분 동안(브레이크 스위치 켜) 2000 g에서 원심분리하여 단리시키고, PLT 농도를 결정하였다. 동시에, 응집 유도제(ADP, 150 μ M)를 제조하였다.
- [0515] 혈소판 응집물을 결정하기 위한 반응 시스템은 PRP 145 μ L + 유도제 5 μ L이었다. 결정 동안, 먼저, 장치를 PPP 혈장 100% 및 PRP 0%로 교정하고; PRP가 결정될 때, PRP 145 μ L를 반응 컵 바닥에 첨가하고, 균일하게 혼합하고, 컵을 37°C에서 1분 동안 예열한 다음, 응집 유도제 5 μ L를 첨가하고, 10분 동안 ADP 자극하에 최대 응집물을 결정하고, 항혈소판 응집 능력을 평가하는데 사용하였다.
- [0516] 한편, 억제율을 계산하였고, 계산식은 하기와 같다:
- [0517]
$$\text{억제율} = (\text{투여 시점에서의 최대 응집물} - \text{투여 전의 최대 응집물}) / \text{투여 전의 최대 응집물} \times 100\%.$$
- [0518] 결과는 하기 표 12에 나타나 있다.

표 12

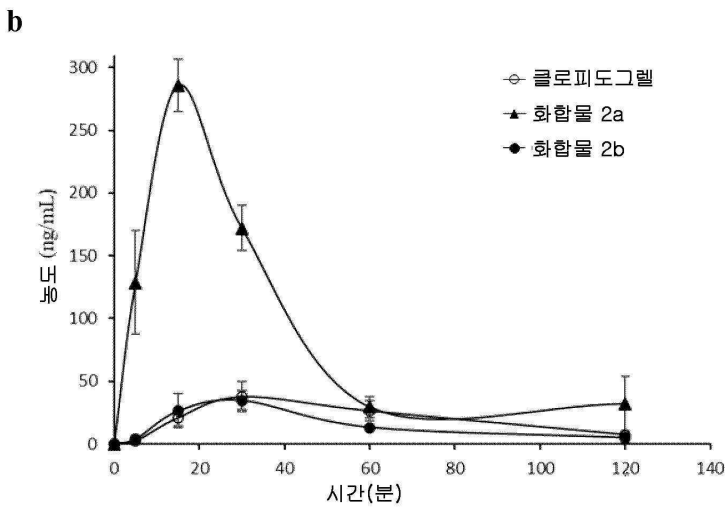
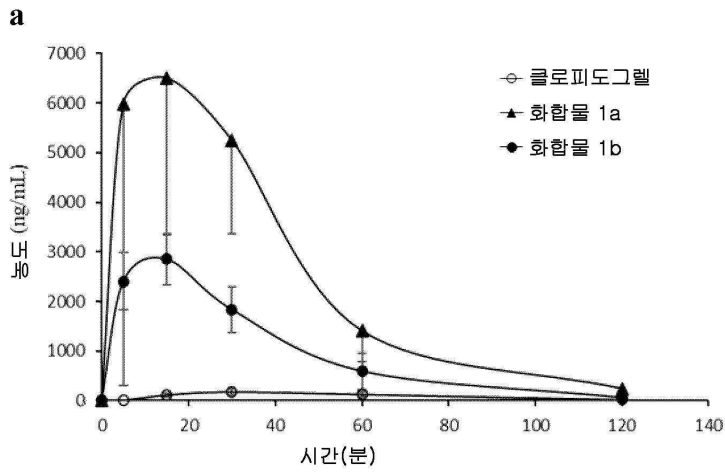
각각의 제제에 있어서 상이한 투여 시점에서의 억제율

제제	투여 시간		
	0분	10분	30분
제제 1	0.00%	43.48%	69.85%
제제 3	0.00%	61.27%	78.47%
제제 4	0.00%	19.72%	74.59%

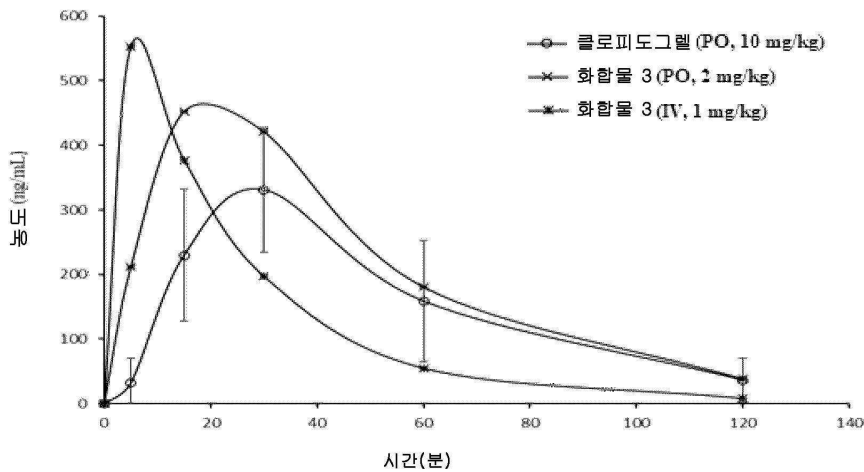
- [0519]
- [0520] 표 12에서 볼 수 있는 바와 같이, 사이클로텍스트린이 없는 제제 4와 비교하여, 본 개시내용의 제제에 상응하는 제제는 10분에 실험 동물에서 유의미하게 증가된 억제율 및 더 빠른 치료 효과 개시 속도 및 더 우수한 약물 효과를 나타냈다.
- [0521] 진술한 설명은 본 개시내용의 원리를 단지 예시하는 것으로 간주된다. 추가로, 수많은 변형 및 변화가 당업자에게 쉽게 명백할 것이므로, 본 발명을 상기 기재된 바와 같은 정확한 구성 및 공정으로 한정하는 것은 바람직하지 않다. 따라서, 모든 적합한 변형 및 등가물은 하기 청구항에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주될 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

