



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0101576  
(43) 공개일자 2013년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 249/04 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2013-7017838  
(22) 출원일자(국제) 2011년12월13일  
심사청구일자 2013년07월08일  
(85) 번역문제출일자 2013년07월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/064658  
(87) 국제공개번호 WO 2012/082746  
국제공개일자 2012년06월21일  
(30) 우선권주장  
61/422,528 2010년12월13일 미국(US)

(71) 출원인  
비아멧 파마슈티컬즈, 인코포레이티드  
미국, 노스캐롤라이나 27560, 모리스빌, 스위트  
320, 페리미터 파크 드라이브 2250  
(72) 발명자  
헉스트라, 윌리엄, 제이.  
미국, 노스캐롤라이나 27707, 더럼, 트레비스  
플레이스 7  
스초트장거, 로버트, 제이.  
미국, 노스캐롤라이나 27613, 롤리, 포토맥 코트  
7000  
래퍼티, 스티븐, 윌리엄  
미국, 노스캐롤라이나 27713, 더럼, 아브론 드라  
이브 7321  
(74) 대리인  
특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 금속효소 억제제 화합물

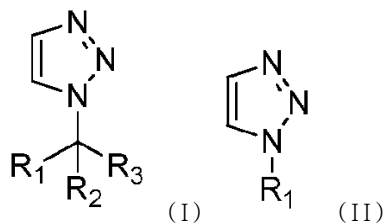
(57) 요약

본 발명은 금속효소 조절 활성을 가지는 화합물 및 상기 금속효소와 관련된 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하  
는 방법을 개시한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

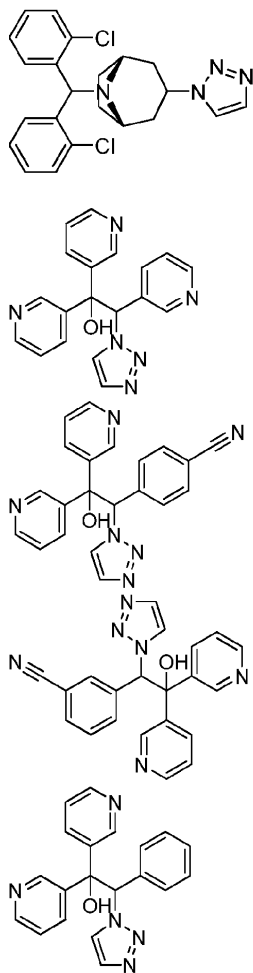
식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물,  
여기서:

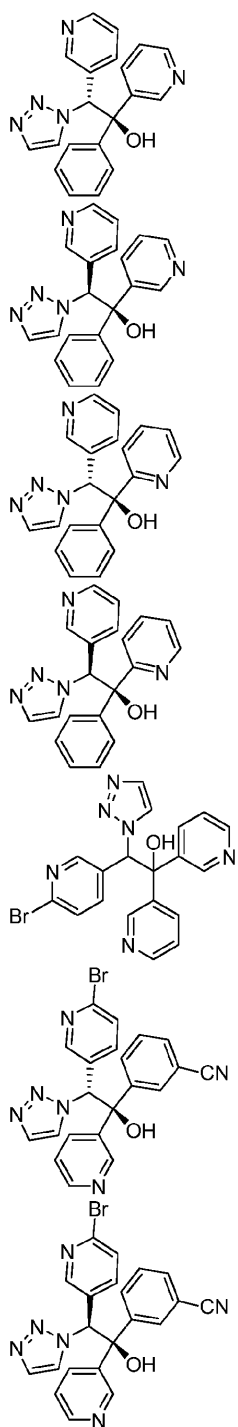


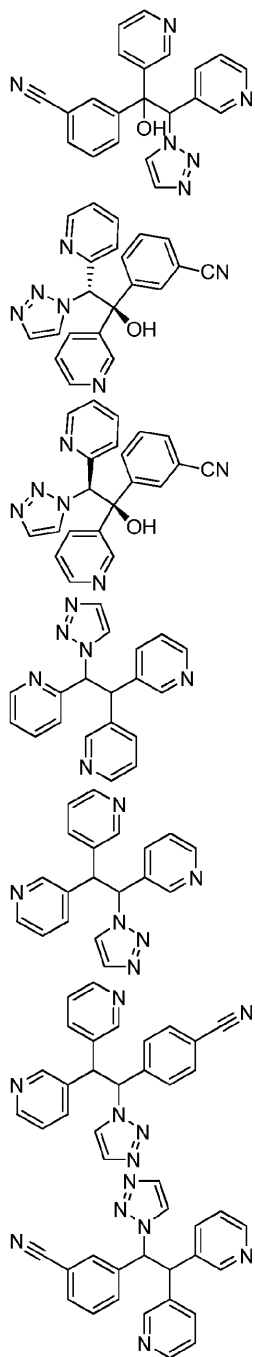
각  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴-알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴-(디)플루오로알킬이며;

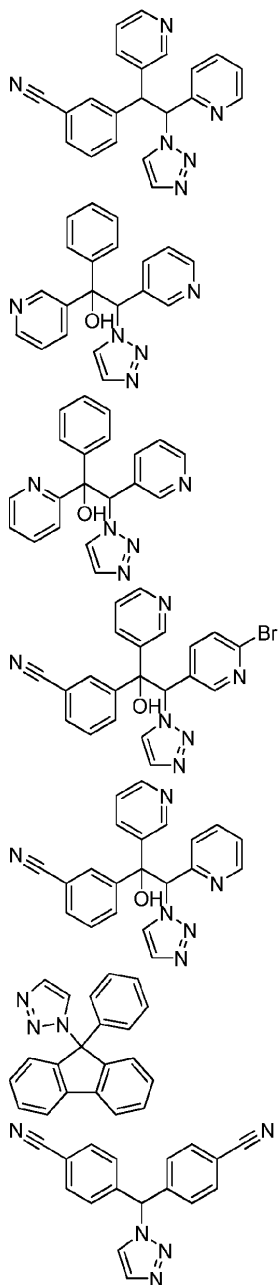
$R^3$  는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬 또는 치환된 사이클로 알킬이며;

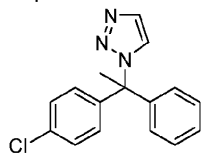
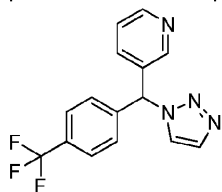
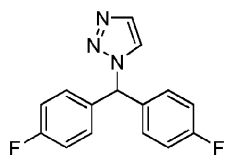
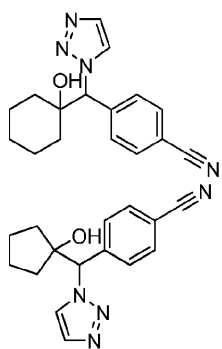
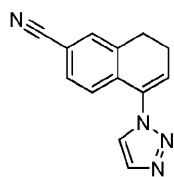
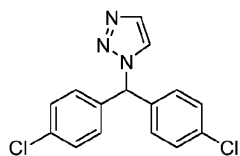
여기서 상기 화합물은

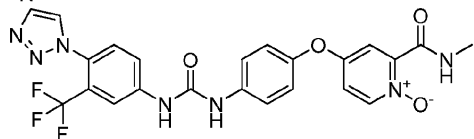
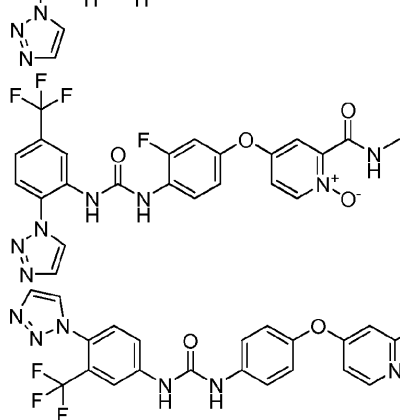
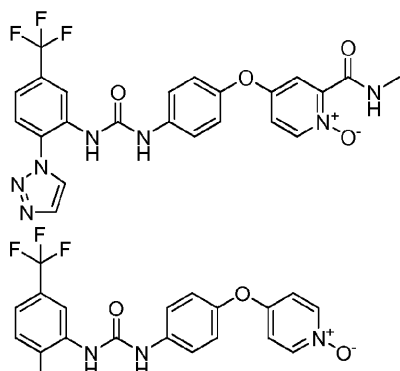
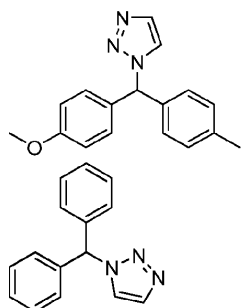


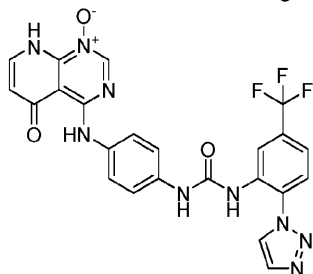
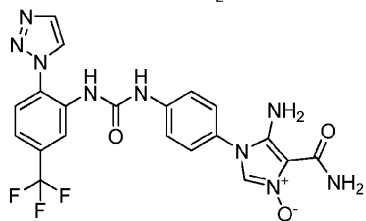
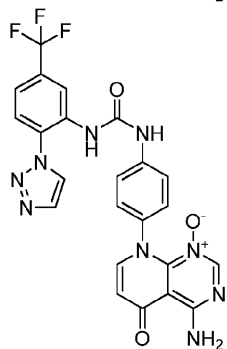
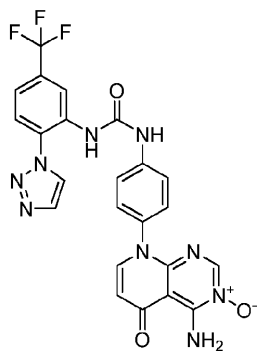


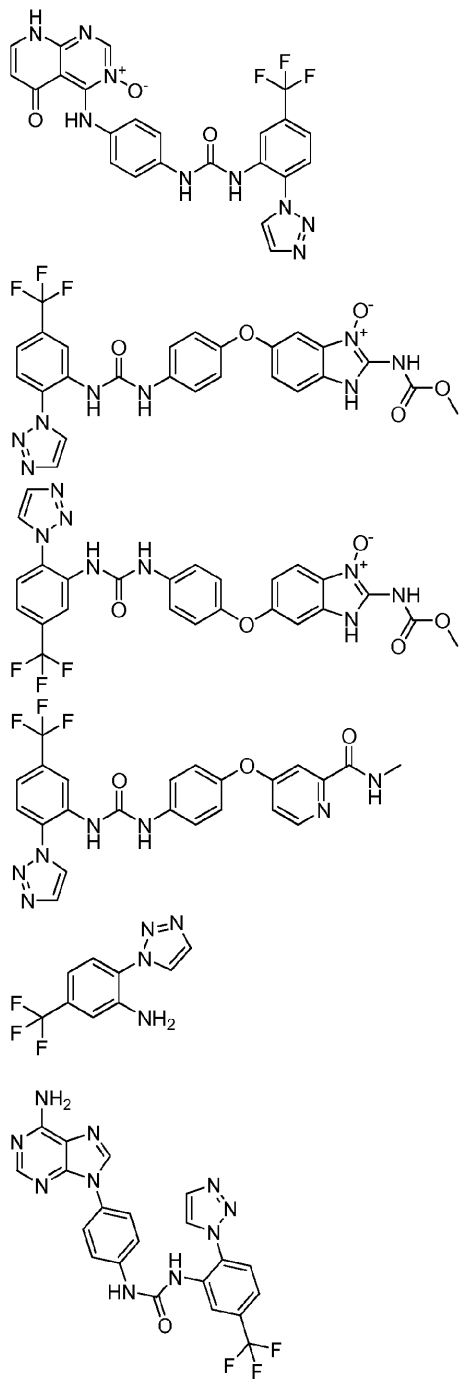


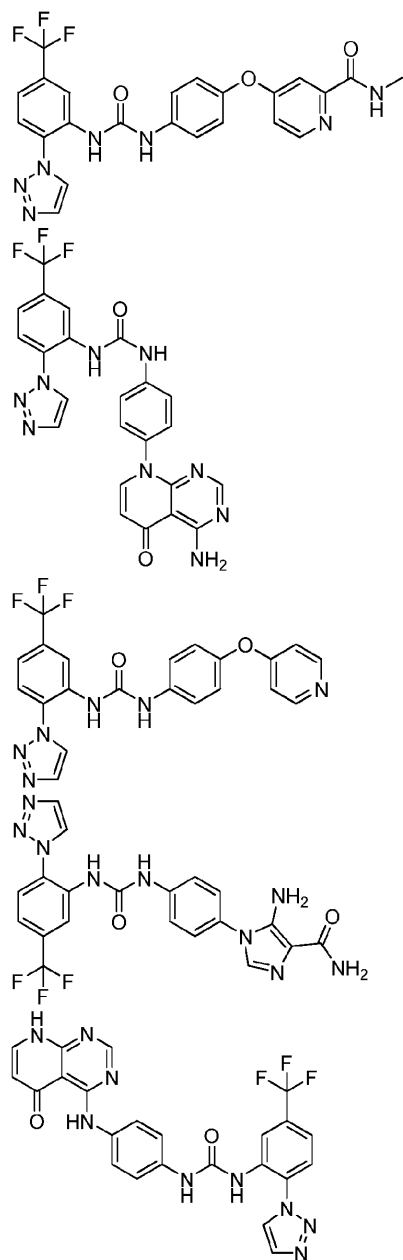


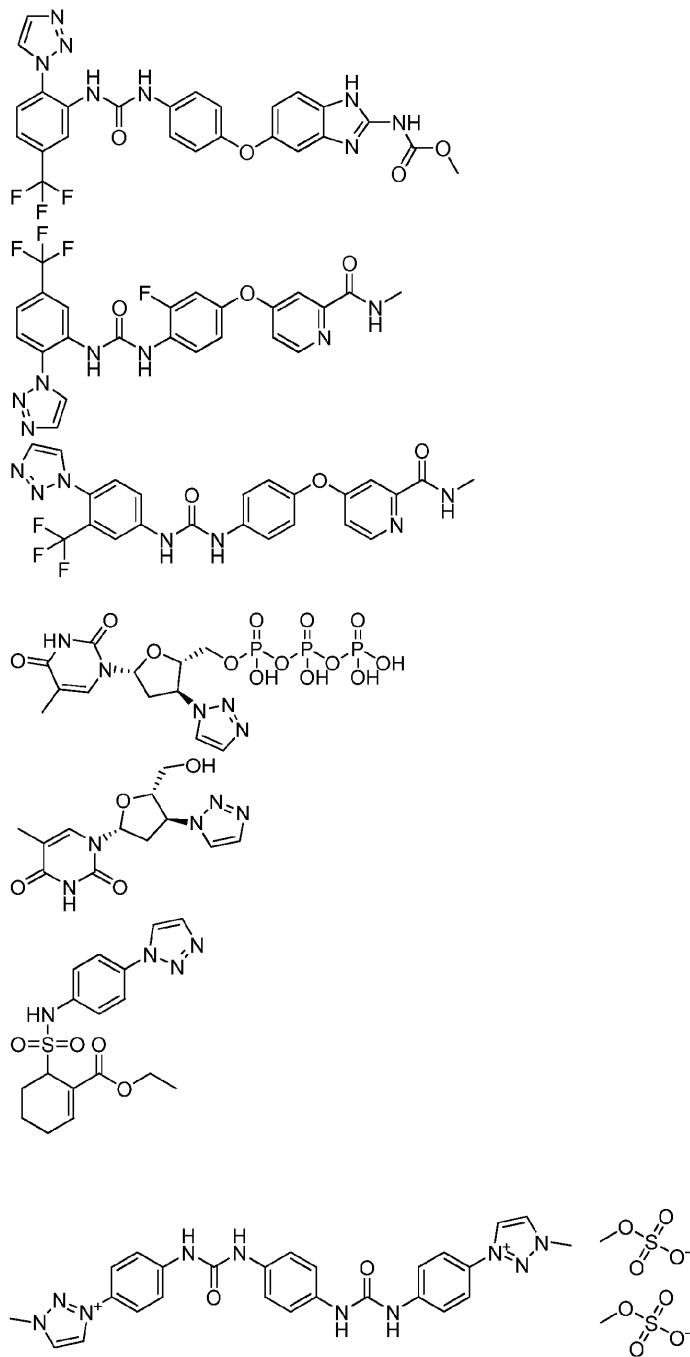












및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이 아니다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  
상기 R<sub>3</sub>은 H인 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R<sub>2</sub>는 선택적으로 치환된 알킬, 상기 R<sub>3</sub>은 H인 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 아릴, 상기 R<sub>2</sub>는 알킬, 상기 R<sub>3</sub>는 H인 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 상기 R<sub>2</sub>는 알킬, 상기 R<sub>3</sub>는 H인 화합물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 치환된 아릴, 상기 R<sub>2</sub>는 알킬, 상기 R<sub>3</sub>는 H인 화합물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 선택적으로 치환된 나프틸, 상기 R<sub>2</sub>는 알킬, 상기 R<sub>3</sub>는 H인 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>는 치환된 나프틸, 상기 R<sub>2</sub>는 알킬, 상기 R<sub>3</sub>는 H인 화합물.

#### 청구항 9

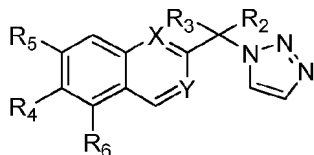
제8항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub>은 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 할로, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 나프틸인 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

식 (III)의 구조를 가지며,



(III)

여기서 X 는 CH 또는 N, Y 는 CH 또는 N, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 는 독립적으로 H, 할로젠, 알콕시, 1-5개의 플루오린을 포함하는 플루오로알콕시, 시아노, 카복사미도, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; R<sub>6</sub> 는 독립적으로 H, 할로젠, 알콕시, 아릴옥시, 티오알콕시, 사이클로알콕시, 할로알콕시, 1-5 개의 플루오린을 포함하는 플루오로알콕시, 시아노, 카복사미도, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서,

상기 X = CH 및 상기 Y = CH인 화합물.

#### 청구항 12

제10항에 있어서,

상기 X = CH 및 상기 Y = N인 화합물.

#### 청구항 13

제10항에 있어서,

상기 X = N 및 상기 Y = CH인 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,

- 1-(1-(6,7-디메톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (1);
- 1-(1-(6,7-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (2);
- 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (3); 또는
- 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (4)
- 1-(2-메틸-1-(6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)나프탈렌-2-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (5)
- 1-(1-(6-이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (6)
- 1-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (7)
- 1-(1-(6-에톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (8)
- 1-(1-(6,7-비스(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (9)
- 1-(1-(6-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (10)
- 6-메톡시-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (11)
- 6-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-2-나프토나이트릴 (12)

6-(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (13)

6,7-디클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (14)

2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (15)

6,7-디플루오로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (16)

5-플루오로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(티오펜-2-일)퀴놀린 (17)

5-클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (18)

6,7-비스(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (19)

5-클로로-6-(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (20)

5,6-디클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (21)

5-클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (22)

2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린-6-카보나이트릴 (23), 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물인 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기의 유형 중 하나 이상의 금속과의 화학적 상호작용 또는 결합에 의해 금속효소에 대한 친화성을 가지는 화합물: 시그마 결합, 공유 결합, 배위-공유결합, 이온 결합, 파이 결합, 델타 결합 또는 역결합성 상호작용.

#### 청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 금속과 결합하는 화합물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리와 결합하는 화합물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시제나아제, 카보닉 안히드라아제 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 하나의 효소군을 억제하는 화합물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올

데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP 19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제 (CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 티로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 및 크산틴 옥시다아제로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 화합물.

## 청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 1-데옥시-d-자일루로오스-5-포스페이트 리덕토아이스머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제 (CYP17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 p, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, d-ala d-ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타미닐 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴(heme) 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 텔락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제 (LpxC), 혈관 부착단백질-1 (VAP-1), 및 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 화합물.

## 청구항 21

제 1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 금속과 결합함으로써 식별되는 화합물.

## 청구항 22

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리와 결합함으로써 식별되는 화합물.

## 청구항 23

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시제나아제, 카보닉 안하이드라아제 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 하나의 효소군을 억제함으로써 식별되는 화합물.

## 청구항 24

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올

데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP 19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸 히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제 (CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제 (CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제, 및 크산틴 옥시다아제로부터 선택되는 하나의 효소를 억제함으로써 식별되는 화합물.

#### 청구항 25

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 화합물은 CYP17의 억제제로서 식별되는 화합물.

#### 청구항 26

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 화합물은 표적 효소에 대한 활성 범위 및 비표적 효소에 대한 활성 범위(예를 들어, CYP17에 대한  $IC_{50} < 0.48 \mu M$  및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대한  $IC_{50} > 2.9 \mu M$ )를 가짐으로써 식별되는 화합물.

#### 청구항 27

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 금속효소에 접촉하는 것을 포함하는 금속효소 활성을 억제하는 방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 접촉은 인비보에서 이루어지는 방법.

#### 청구항 29

제27항에 있어서, 상기 접촉은 인비트로에서 이루어지는 방법.

#### 청구항 30

제27항에 있어서,  
상기 금속효소는 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리인 금속 원자를 포함하는 방법.

#### 청구항 31

제27항에 있어서,  
상기 금속효소는 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제,

사이클로옥시제나아제, 카보닉 안하이드라아제 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 효소군의 효소이며;

상기 금속효소는 아로마타아제(CYP19), 사이클로옥시제나아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 산화질소 신타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 17- $\alpha$  히드록실라아제/17,20-리아제(CYP17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 시토크롬 P450 2A6, 헴(heme) 옥시제나아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26) 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)인 방법.

### 청구항 32

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 17- $\alpha$  히드록실라아제/17,20-리아제(CYP17)인 방법.

### 청구항 33

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데하이드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트 신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로릴히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 및 크산틴 옥시다아제인 방법.

### 청구항 34

제27항에 있어서,

상기 금속효소는 1-데옥시-d-자일루로오스-5-포스페이트 리덕토아이스오머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제(CYP17), 알도스테론 신타아제 (CYP11B2), 아미노펩티다아제 p, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, d-ala d-ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타미닐 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴(heme) 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 릴락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착단백질-1 (VAP-1) 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)인 방법.

### 청구항 35

제27항에 있어서,

대상에 상기 화합물을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

### 청구항 36

제27항에 있어서,

상기 식 ( I )의 화합물은 CYP17에 대한  $IC_{50} < 0.48 \mu M$  및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대한  $IC_{50} > 2.8 \mu M$ 의

활성 범위를 가짐으로써 식별되는 방법.

#### 청구항 37

금속효소 활성을 조절하기에 충분한 조건 하에서 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 제1항에 따른 화합물을 대상에 접촉하는 것을 포함하는 대상의 금속효소 활성을 조절하는 방법.

#### 청구항 38

제1항에 따른 화합물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법.

#### 청구항 39

제1항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 금속효소-관련 장애 또는 질환이 치료되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

#### 청구항 40

제1항에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상의 금속효소 활성이 조절(예를 들어, 하향 조절, 억제)되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

#### 청구항 41

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데하이드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신데타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 또는 크산틴 옥시다아제 중 어느 하나에 의해 매개되는 것인 방법.

#### 청구항 42

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 1-데옥시-d-자일루로오스-5-포스페이트 리덕토아이소머라아제 (DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제(CYP17), 알도스테론 신타아제 (CYP11B2), 아미노펩티다아제 p, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, d-ala d-ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타미닐 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴(heme) 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 릴락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)-

$\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착 단백질-1 (VAP-1) 또는 비타민 D 히드록실라아제 (CYP24) 중 어느 하나에 의해 매개되는 것인 방법.

#### 청구항 43

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 암, 심혈관계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환, 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계 (CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환인 방법.

#### 청구항 44

제40항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 전립선암, 유방암, 안드로겐-의존형 암, 에스트로겐-의존형 암, 부신 과형성(adrenal hyperplasia), 전립선 비대증, 남성화(virilism), 다모증(hirsutism), 남성형 탈모증, 성조숙증, 자궁내막증, 자궁근증, 자궁암, 유선증, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 불임, 여드름, 기능성 난소 안드로겐과다증(functional ovarian hyperandrogenism), 만성 무배란을 수반한 안드로겐과다증(hyperandrogenism with chronic anovulation), 안드로겐과다증(hyperandrogenemia), 음모 조기발생증, 부신 또는 안드로겐 과다증, 자궁 섬유양(uterine fibroids), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 건선(psoriasis), 전신성 진균증(systemic fungal infection), 조갑진균증(onychomycosis) 또는 심혈관계 질환인 방법.

#### 청구항 45

제1항에 따른 화합물 및 농업적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 조성물.

#### 청구항 46

식물에 제1항에 따른 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 금속효소-관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 47

식물에 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 미생물의 금속효소 활성을 억제하는 방법.

#### 청구항 48

식물에 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 진균 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 49

식물에 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 진균 성장을 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 50

식물에 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 미생물을 억제하는 방법.

#### 청구항 51

제45항에 있어서,

에폭시코나졸, 터부코나졸, 플루킨코나졸, 플루트리아폴, 메트코나졸, 마이클로부타닐, 사이프로코나졸, 프로티오코나졸 및 프로피코나졸로부터 선택되는 아졸 살균제를 더 포함하는 조성물.

#### 청구항 52

제45항에 있어서,

트리플록시스트로빈, 피라클로스트로빈, 오리사스트로빈, 플루오삭스트로빈 및 아족시스트로빈으로부터 선택되는 스트로빌루린 살균제를 더 포함하는 조성물.

#### 청구항 53

제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 조성물.

#### 청구항 54

제53항에 있어서,

추가적인 치료제를 더 포함하는 조성물.

#### 청구항 55

제53항에 있어서,

항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성 치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계(CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제 또는 위장질환 치료제인 추가적인 치료제를 더 포함하는 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 화합물 중의 임의의 하나), 금속효소의 활성을 조절하는 방법, 및 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하는 방법에 대한 것이다. 상기 방법은 본원의 화합물을 포함할 수 있다.

#### 배경기술

[0002] 생물은 특이적으로 금속을 유입하고, 금속을 세포내 저장 부위로 수송하며, 및 궁극적으로 사용되는 위치로 수송하는, 엄격하게 조절된 과정에 의해 발달해왔다. 생물학적 시스템 내에서 아연 및 철과 같은 금속의 가장 중요한 기능 중 하나는 금속효소의 활성을 활성화한다는 것이다. 금속효소는 효소 활성화 부위에 금속 이온이 결합하며, 촉매 과정의 일부분으로서 금속을 사용하는 효소이다. 식별된 모든 효소 중 1/3 이상이 금속효소이다.

[0003] 금속효소의 기능은 효소의 활성화 부위 내의 금속 이온의 존재 여부에 강하게 의존한다. 활성화 부위 금속 이온에 결합하고 비활성화하는 물질은 효소의 활성을 급격하게 감소시키는 것으로 잘 알려져 있다. 자연계는 동일한 전략을 적용하여 효소적 활성이 불필요한 기간 동안 특정 금속효소의 활성을 감소시킨다. 예를 들어, TIMP 단백질(메탈로프로테아제의 조직 억제제)은 다양한 기질 메탈로프로테아제(matrix metalloprotease) 효소의 활성화

부위 내의 아연 이온에 결합하여, 효소적 활성을 차단한다. 제약 업체는 치료제를 설계하는데 있어 동일한 전략을 사용해왔다. 예를 들어, 전립선 항암제 케토코나졸은 타겟 효소 CYP17 (17- $\alpha$ -히드록실라아제, 17,20-리아제)의 활성 부위에 존재하는 헴(heme) 철에 결합하여 효소를 불활성화하는 1-이미다졸기를 포함한다. 다른 예는 기질 메탈로프로테아제(matrix metalloproteinase) 및 히스톤 데아세틸라아제(histone deacetylase)의 가장 일반화된 억제제 내에 포함되어 있는 아연-결합성 히드록삼산(hydroxamic acid) 기를 포함한다. 또 다른 예는 가장 일반화된 안지오텐신-전환 효소 억제제 내에 포함되어 있는 아연-결합성 카복실산(carboxylic acid) 기이다.

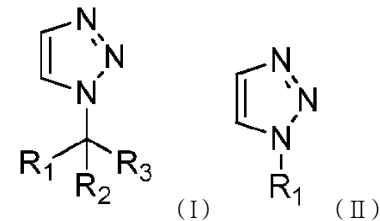
[0004] 임상적으로 안전하고 효과적인 금속효소 억제제를 설계함에 있어서, 특정 표적 및 임상적 적응(clinical indication)에 가장 적절한 금속-결합성기(metal-binding group)를 사용하는 것이 중요하다. 만일 약하게 결합하는 금속-결합성 기가 사용될 경우, 효능이 적합하지 않을 수 있다. 만일 매우 강하게 결합하는 금속-결합성 기가 사용될 경우, 관련된 금속효소와 표적 효소에 대한 선택성이 적합하지 않을 수 있다. 최적의 선택성의 결여는 의도치 않은 비표적 금속효소의 억제로 인한 임상적 독성을 야기시킬 수 있다. 상기 임상적 독성의 일 예는, 현재 사용되고 있는 전립선 항암제 케토코나졸에 의한 의도치 않은 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4와 같은 인간 약물 대사 효소(human drug metabolizing enzyme)의 억제이다. 상기 비표적 억제는 주로 현재 사용되는 1-이미다졸이 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4의 활성화 부위 내의 철에 무분별하게 결합됨으로써 야기된다고 믿어진다. 다른 예는, 많은 기질 메탈로프로테아제 억제제의 임상적 시험에서 관찰되는 관절통증이다. 상기 독성은 비표적 활성화 부위 내의 아연에 무분별하게 결합하는 히드록삼산 기에 의한 비표적 금속효소의 억제와 관련되어 있다고 고려된다.

[0005] 따라서, 효능 및 선택성의 보다 나은 균형을 달성할 수 있는 금속-결합성 기의 연구는 여전히 중요한 목표로 남아있고, 질환, 장애 및 이의 증상을 치료 및 예방에 있어 현재 충족되지 않은 요구를 다루기 위한 치료제 및 치료방법의 실현에 있어서 중요하다.

## 발명의 내용

### 과제의 해결 수단

[0006] 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물,



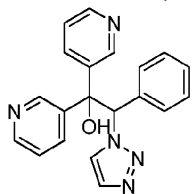
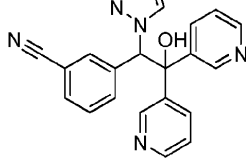
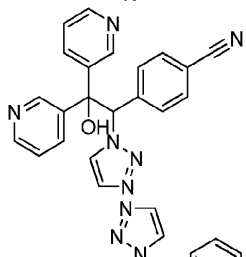
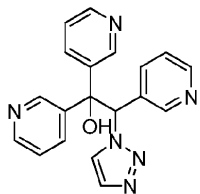
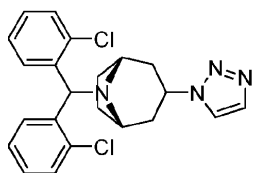
[0008] 여기서:

[0009] 각  $R_1$  및  $R_2$  는 독립적으로 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴-알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴-(디)플루오로알킬이며;

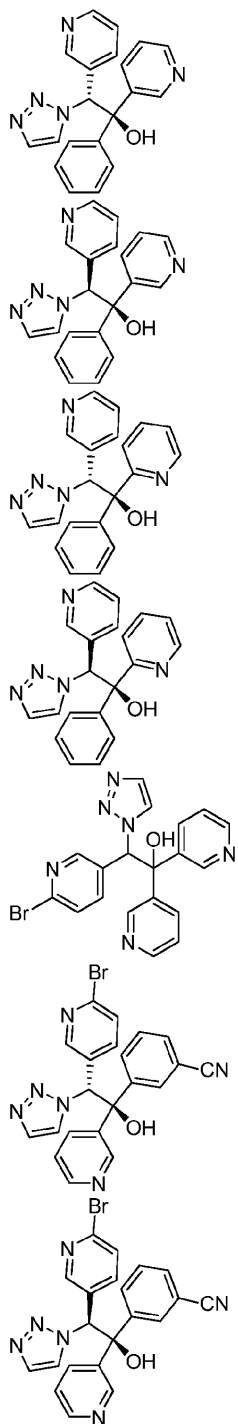
[0010]  $R^3$  는 독립적으로 선택적으로 H, 치환된 알킬 또는 치환된 사이클로알킬이다.

[0011] 다른 측면에 있어서, 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물,

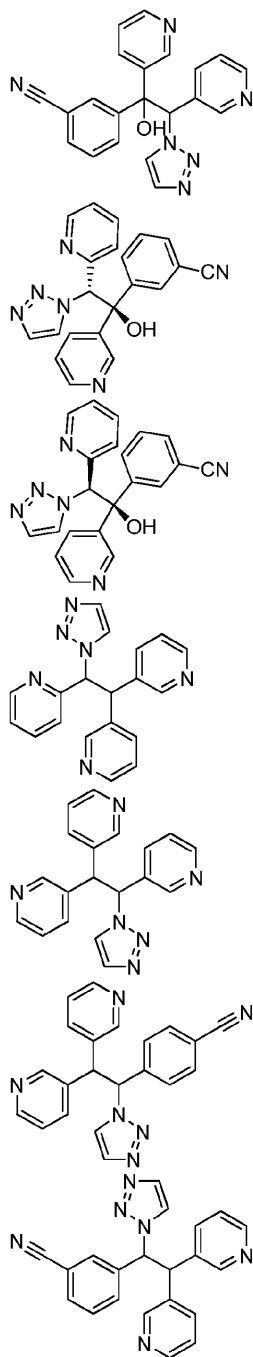
[0012] 여기서 (I) 또는 (II)는



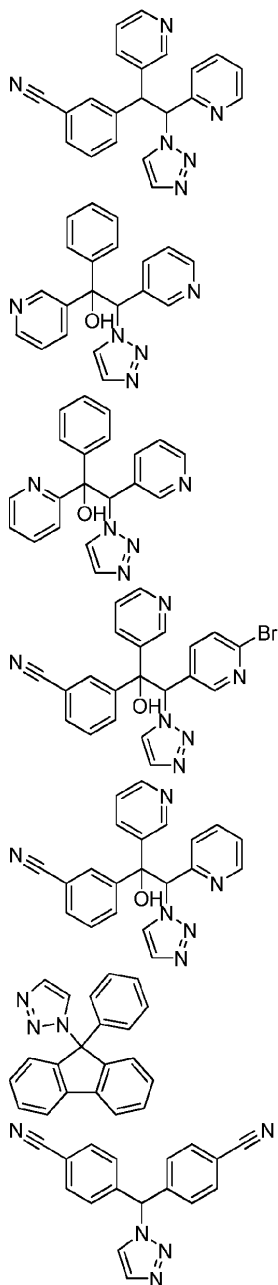
[0013]



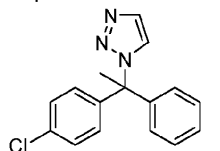
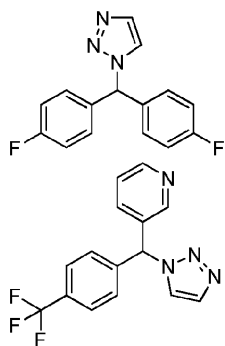
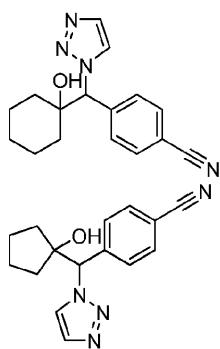
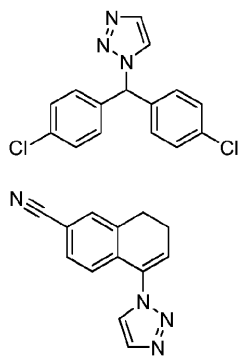
[0014]



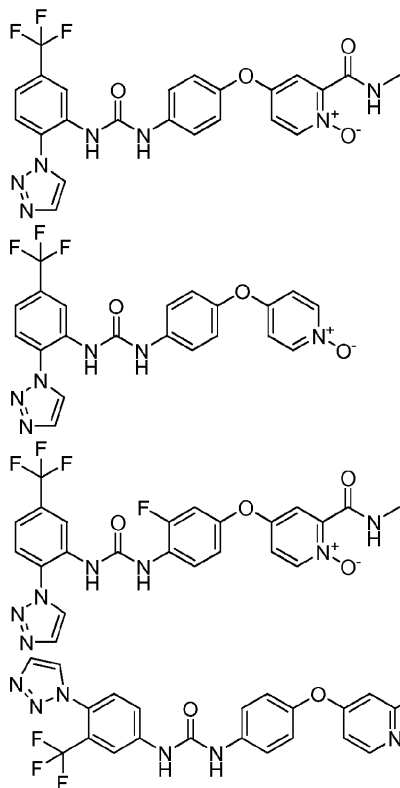
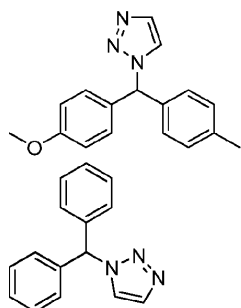
[0015]



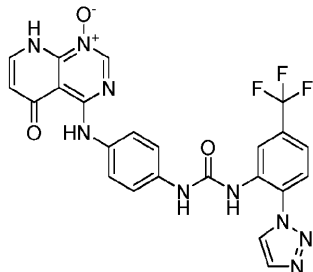
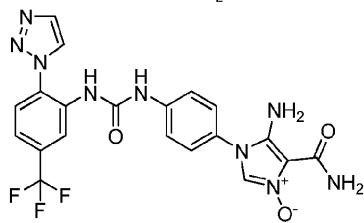
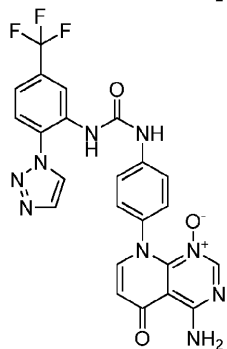
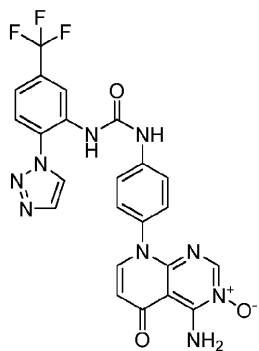
[0016]



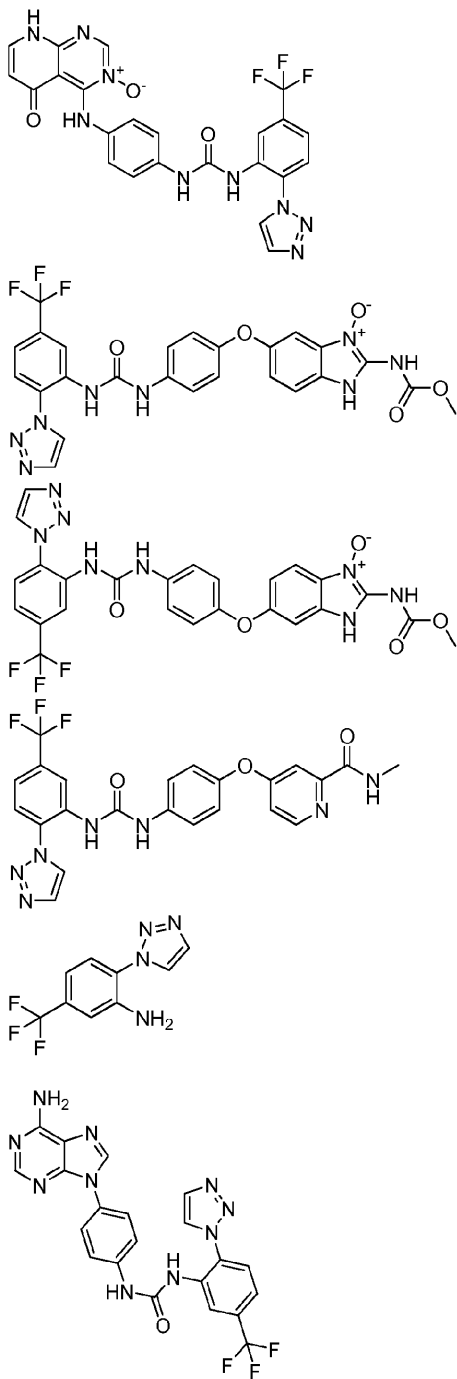
[0017]



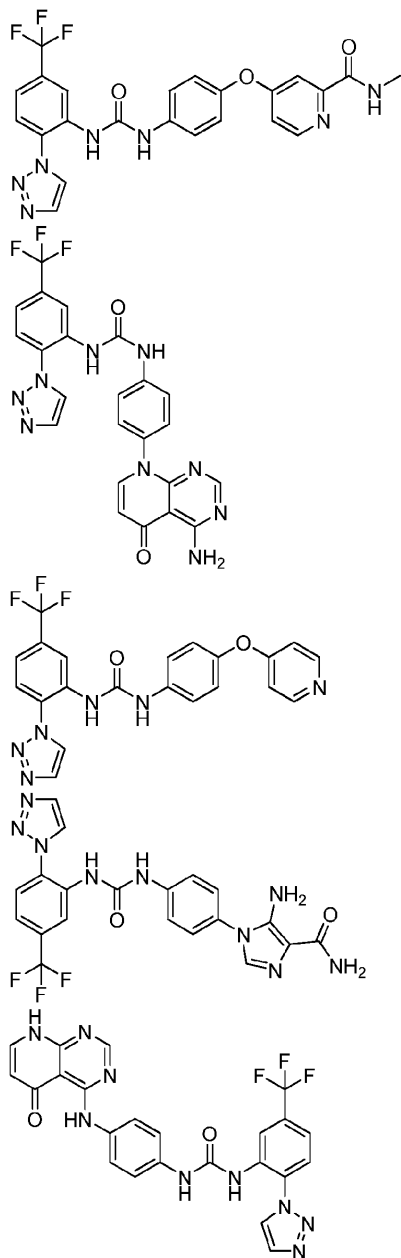
[0018]



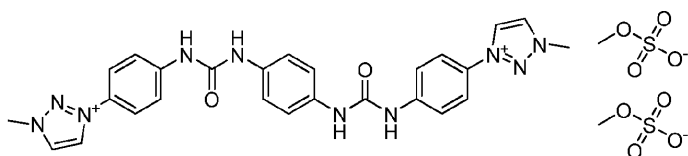
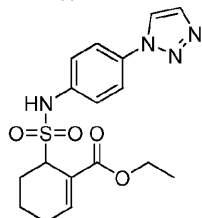
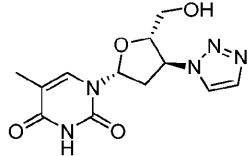
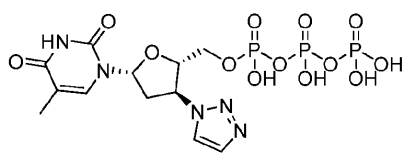
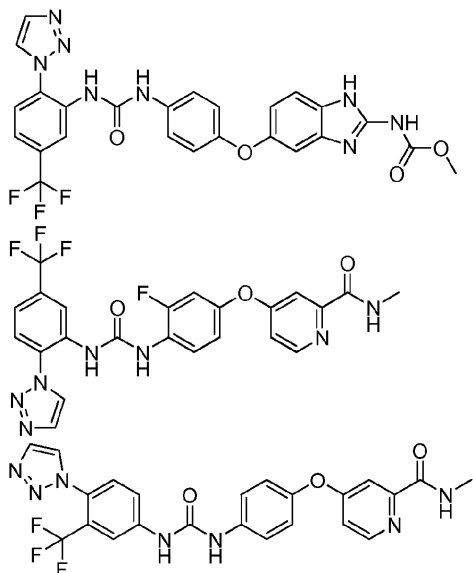
[0019]



[0020]



[0021]



[0022]

[0023] 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물이 아니다.

[0024] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 R<sub>3</sub> 가 H인 것이다.

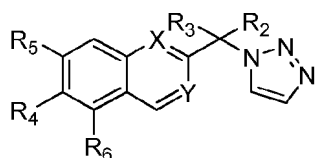
[0025] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 R<sub>2</sub> 가 선택적으로 치환된 알킬, 상기 R<sub>3</sub> 는 H인 것이다.

[0026] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 R<sub>1</sub> 이 선택적으로 치환된 아릴, 상기 R<sub>2</sub> 는 알킬, 상기 R<sub>3</sub> 는 H인 것이다.

[0027] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 R<sub>1</sub> 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 상기 R<sub>2</sub> 는 알킬, 상기 R<sub>3</sub> 는 H인 것이다.

[0028] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 R<sub>1</sub> 이 치환된 아릴, 상기 R<sub>2</sub> 는 알킬, 상기 R<sub>3</sub> 는 H인 것이다.

- [0029] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기  $R_1$  이 선택적으로 치환된 나프틸, 상기  $R_2$  는 알킬, 상기  $R_3$  는 H인 것이다.
- [0030] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기  $R_1$  이 치환된 나프틸, 상기  $R_2$  는 알킬, 상기  $R_3$  는 H인 것이다.
- [0031] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기  $R_1$  이 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 할로, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된 나프틸인 것이다.
- [0032] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기  $R_1$  이 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 나이트로, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 티오알콕시, 사이클로알콕시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소(즉, 카보닐), 카복실, 포밀, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카보닐, 티오, 머캅토, 머캅토알킬, 아릴술포닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카보닐, 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노카보닐, 아미도, 알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 디알킬아미노술포닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 이미노, 카복사미도, 카바미도, 카바밀, 티오우레이도, 티오시아나토, 술폰아미도, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 머캅토알콕시, N-히드록시아미디닐 또는 N'-아릴, N'-히드록시아미디닐로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적인 치환기로 선택적으로 치환된 아릴인 것이다.
- [0033] 일 측면에 있어서, 식 I의 화합물은 식 (III)의 구조를 가지는 화합물이고:



[0034] (III)

- [0035] 여기서  $R^2$  및  $R^3$  은 상기에 정의된 바와 같으며; X 는 CH 또는 N; Y 는 CH 또는 N;  $R^4$  및  $R^5$  는 독립적으로 H, 할로겐, 알콕시, 1-5 개의 플루오린을 포함하는 플루오로알콕시, 시아노, 카복사미도, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴;  $R_6$  는 독립적으로 H, 할로겐, 알콕시, 아릴옥시, 티오알콕시, 사이클로알콕시, 할로알콕시, 1-5 개의 플루오린을 포함하는 플루오로알콕시, 시아노, 카복사미도, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0036] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 X = CH인 것이다.
- [0037] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 X = N인 것이다.
- [0038] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 Y = CH인 것이다.
- [0039] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 Y = N인 것이다.
- [0040] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 X = CH 및 Y = N인 것이다.
- [0041] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 X = N 및 Y = CH인 것이다.
- [0042] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 X = Y = CH인 것이다.
- [0043] 일 측면에 있어서, 식 I (예를 들어, 식 (III))의 화합물은 상기 X = Y = N인 것이다.
- [0044] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 하기의 유형 중 하나 이상의 금속과의 화학적 상호작용 또는 결합에 의해 금속 효소에 대한 친화성을 가지는 것이다: 시그마 결합, 공유 결합, 배위-공유결합, 이온 결합, 파이 결합, 델타 결합 또는 역결합성 상호작용.
- [0045] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 금속에 결합하는 것이다.
- [0046] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철

클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리와 결합하는 것이다.

- [0047] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시제나아제, 카보닉 안하이드라아제 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 효소군을 억제하는 것이다.
- [0048] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아테노신 데아미나아제, 알코올 데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 및 크산틴 옥시다아제로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 것이다.
- [0049] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 1-데옥시-d-자일루로오스-5-포스페이트 리덕토아이스머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제(CYP17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 p, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, d-ala d-ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타미닐 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 틸락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착단백질-1 (VAP-1) 및 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)로부터 선택되는 하나의 효소를 억제하는 것이다.
- [0050] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 금속과 결합함으로써 식별되는 것이다.
- [0051] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 몰리브덴 또는 구리와 결합함으로써 식별되는 것이다.
- [0052] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시제나아제, 카보닉 안하이드라아제 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 하나의 효소군을 억제함으로써 식별되는 것이다.
- [0053] 일 측면에 있어서, 식 I 또는 II의 화합물은 상기 화합물이 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아테노신 데아미나아제, 알코올 데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸히드록실라아제 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 및 크산틴 옥시다아제로부터 선택되는 하나의 효소를 억제함으로써 식별되는 것이다.
- [0054] 일 측면에 있어서, 본원의 화합물은 상기 화합물이 CYP17의 억제제로서 식별되는 것이다.
- [0055] 일 측면에 있어서, 본원의 화합물은 상기 화합물이 표적 효소에 대한 활성 범위 및 비표적 효소에 대한 활성 범위를 가짐으로써 식별되는 것이다(예를 들어, CYP17 IC<sub>50</sub><1.0  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>3.0  $\mu$ M; CYP17 IC<sub>50</sub><0.5  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>1.0  $\mu$ M; CYP17 IC<sub>50</sub><0.48  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>2.8  $\mu$ M; CYP17 IC<sub>50</sub><XX  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>YY  $\mu$ M, 여기서 XX는 독립상수이며 YY는 독립상수이다; 일 측면에 있어서 XX는 YY보다 작은 수

이다). 어떤 측면에 있어서, 예를 들어, XX는 YY보다 2배, 5 배, 10 배, 50 배, 100 배 또는 1000 배 작다.

- [0056] 다른 측면은 본원의 식의 화합물이 금속효소에 접촉하는 것을 포함하는 금속효소 활성을 억제하는 방법이다. 일 측면에 있어서, 상기 접촉은 인 비보이다. 다른 측면에 있어서, 상기 접촉은 인 비트로이다.
- [0057] 상기 방법은 상기 금속효소가 철, 아연, 헴철, 망간, 마그네슘, 황화철 클러스터, 니켈, 폴리브덴 또는 구리인 금속 원자를 포함하며;
- [0058] 여기서 상기 금속효소가 시토크롬 P450 족, 히스톤 데아세틸라아제, 기질 금속프로테이나아제, 포스포디에스테라아제, 사이클로옥시제나아제, 카보닉 안히드라아제 및 산화질소 신타아제로부터 선택되는 효소군의 효소이며; 상기 금속효소가 아로마타아제(CYP19), 사이클로옥시제나아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 산화질소 신타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 17- $\alpha$  히드록실라아제/17,20-리아제(CYP17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 시토크롬 P450 2A6, 헴 옥시제나아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26) 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)이며;
- [0059] 상기 금속효소가 17- $\alpha$  히드록실라아제/17,20-리아제(CYP17)이며;
- [0060] 상기 금속효소가 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아데노신 데아미나아제, 알코올 데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제(CYP19), 칼시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로릴히드록실라아제, 히스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 및 크산틴 옥시다아제이며; 또는
- [0061] 상기 금속효소가 1-데옥시-d-자일루로오스-5-포스페이트 리덕토아이소머라아제(DXR), 17- $\alpha$  히드록실라아제(CYP17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 p, 탄저병 치사 인자, 아르기나아제,  $\beta$ -락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, d-ala d-ala 리가아제, 도파민  $\beta$ -히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소-1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타미닐 사이클라아제, 글리옥살라아제, 헴 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩타이드 데포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 틸락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자(TNF)- $\alpha$  전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈관 부착 단백질-1 (VAP-1) 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24)일 수 있다.
- [0062] 본원의 방법은 대상에 상기 화합물을 투여하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0063] 본원의 방법은 상기 식 (I) 또는 (II)의 화합물이 표적 효소에 대한 활성 범위 및 비표적 효소에 대한 활성 범위를 가짐으로써 식별되는 것을 포함한다(예를 들어, CYP17 IC<sub>50</sub><1.0  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>3.0  $\mu$ M; CYP17 IC<sub>50</sub><0.5  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>1.0  $\mu$ M; CYP17 IC<sub>50</sub><0.48  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>2.8  $\mu$ M; CYP17 IC<sub>50</sub><XX  $\mu$ M 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>YY  $\mu$ M, 여기서 XX는 독립상수이며 YY는 독립상수이다; 일 측면에 있어서 XX는 YY보다 작은 수이다).
- [0064] 본원의 화합물은 상기 화합물이 하기의 유형 중 하나 이상의 금속과의 화학적 상호작용 또는 결합에 의해 적어도 부분적으로 금속효소에 대한 친화성을 가짐으로써 식별되는 것이다: 시그마 결합, 공유 결합, 배위-공유결합, 이온 결합, 파이 결합, 델타 결합 또는 역결합성 상호작용. 또한, 상기 화합물은 반데르발스 상호작용,  $\pi$ -양이온성 상호작용,  $\pi$ -음이온성 상호작용, 쌍극자-쌍극자 상호작용, 이온-쌍극자 상호작용과 같은 금속과의 약한 상호작용을 통해 친화성을 가질 수 있다. 일 측면에 있어서, 상기 화합물은 1-(1,2,3-트리아졸)부분을 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다; 다른 측면에 있어서, 상기 화합물은 1-(1,2,3-트리아졸)부분의 N을 통해 금속과의 결합성 상호작용을 가짐으로써 식별된다.
- [0065] 금속-리간드 결합성 상호작용을 평가하는 방법은 참조 문헌 내의 예와 같이, 예를 들어, "Principles of Bioinorganic Chemistry", Lippard 및 Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions", Basolo 및 Pearson John Wiley & Sons Inc; 2판(1967, 9월); "Biological Inorganic Chemistry",

Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008), 본 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려져 있다.

[0066] 어떤 예에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기의 식 (I) 또는 (II)의 화합물 (및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물)로부터 선택된다:

[0067] 1-(1-(6,7-디메톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (1);

[0068] 1-(1-(6,7-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (2);

[0069] 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (3); 또는

[0070] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (4)

[0071] 1-(2-메틸-1-(6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)나프탈렌-2-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (5)

[0072] 1-(1-(6-이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (6)

[0073] 1-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (7)

[0074] 1-(1-(6-에톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (8)

[0075] 1-(1-(6,7-비스(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (9)

[0076] 1-(1-(6-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (10)

[0077] 6-메톡시-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (11)

[0078] 6-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-2-나프토나이트릴 (12)

[0079] 6-(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (13)

[0080] 6,7-디클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (14)

[0081] 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (15)

[0082] 6,7-디플루오로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (16)

[0083] 5-플루오로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(티오펜-2-일)퀴놀린 (17)

[0084] 5-클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (18)

[0085] 6,7-비스(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (19)

[0086] 5-클로로-6-(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (20)

[0087] 5,6-디클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (21)

[0088] 5-클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (22)

[0089] 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린-6-카보나이트릴 (23)

[0090] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 식 I 또는 II의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0091] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 조건 하에서 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 식 I 또는 II의 화합물을 대상에 접촉하는 것을 포함하는 대상의 금속효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0092] 일 측면에 있어서, 본 발명은 식 I 또는 II의 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0093] 일 측면에 있어서, 본 발명은 식 I 또는 II의 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0094] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 식 I 또는 II의 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대

상에게 투여하여 금속효소-관련 장애 또는 질환이 치료되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

[0095] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 I 또는 II의 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 상기 대상의 금속효소 활성이 조절(예를 들어, 하향 조절, 억제)되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다. 다른 측면에 있어서, 본원에 기재된 상기 화합물은 비형질전환 세포보다 타겟 암 세포를 우선적으로 표적으로 한다.

[0096] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애가 4-히드록시페닐 피루베이트 디옥시제나아제, 5-리폭시제나아제, 아테노신 데아미나아제, 알코올 데히드로제나아제, 아미노펩티다아제 n, 안지오텐신 전환효소, 아로마타아제 (CYP19), 칼 시뉴린, 카바모일 포스페이트 신테타아제, 카보닉 안하이드라아제 족, 카테콜 o-메틸 트랜스퍼라아제, 사이클로 옥시제나아제 족, 디히드로피리미딘 데히드로제나아제-1, DNA 폴리머라아제, 파르네실 디포스페이트신타아제, 파르네실 트랜스퍼라아제, 푸마레이트 리덕타아제, GABA 아미노트랜스퍼라아제, HIF-프로틸히드록실라아제, 히 스톤 데아세틸라아제 족, HIV 인테그라아제, HIV-1 역전사효소, 아이소류신 tRNA 리가아제, 라노스테롤 데메틸 라아제(CYP51), 기질 메탈로프로테아제 족, 메티오닌 아미노펩티다아제, 중성 엔도펩티다아제, 산화질소 신타아 제 족, 포스포디에스테라아제 III, 포스포디에스테라아제 IV, 포스포디에스테라아제 V, 피루베이트 페레독신 옥 시도리덕타아제, 신장 펩티다아제, 리보뉴클레오사이드 디포스페이트 리덕타아제, 트롬복산 신타아제(CYP5a), 타이로이드 퍼옥시다아제, 타이로시나아제, 우레아제 또는 크산틴 옥시다아제 중 어느 하나에 의해 매개되는 것 을 포함한다.

[0097] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애가 1-테옥시-d-자일루로오스-5-포스페이트 리덕토아이스오머라아제(DXR), 17- α 히드록실라아제(CYP17), 알도스테론 신타아제(CYP11B2), 아미노펩티다아제 p, 탄저병 치사 인자, 아르기나아 제, β-락타마아제, 시토크롬 P450 2A6, d-ala d-ala 리가아제, 도파민 β-히드록실라아제, 엔도텔린 전환효소- 1, 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II, 글루타미닐 사이클라아제, 글리옥살라아제, 햄 옥시제나아제, HPV/HSV E1 헬리카아제, 인돌아민 2,3-디옥시제나아제, 류코트리엔 A4 히드롤라아제, 메티오닌 아미노펩티다아제 2, 펩 타이드 테포밀라아제, 포스포디에스테라아제 VII, 릴락사아제, 레티노산 히드록실라아제(CYP26), 종양괴사인자 (TNF)-α 전환효소(TACE), UDP-(3-O-(R-3-히드록시미리스토일))-N-아세틸글루코사민 데아세틸라아제(LpxC), 혈 관 부착단백질-1 (VAP-1) 또는 비타민 D 히드록실라아제(CYP24) 중 어느 하나에 의해 매개되는 것을 포함한다.

[0098] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애가 암, 심혈관계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환, 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계(CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환인 것을 포함한다.

[0099] 본원의 방법은 상기 질환 또는 장애가 전립선암, 유방암, 자궁내막증, 자궁 섬유양(uterine fibroids), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 건선(psoriasis), 전신성 진균증(systemic fungal infection), 조갑진 균증(onychomycosis), 또는 심혈관계 질환인 것을 포함한다.

[0100] 본원에 기재된 방법은 상기 대상이 특정한 치료를 필요로 함으로써 식별된다. 상기 치료를 필요로 하는 대상을 식별하는 것은 대상의 판단 또는 건강 관리사에 의해 이루어질 수 있으며, 주관적(예를 들어, 의견)이거나 객관 적(예를 들어, 시험 또는 진단 방법에 의해 측정 가능한)일 수 있다.

[0101] 본 발명의 다른 측면은 본원의 임의의 식의 화합물 및 농업적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 조성물이다.

[0102] 본 발명의 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 금속효소-관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이다.

[0103] 본 발명의 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 미생물의 금속 효소 활성을 억제하는 방법이다.

[0104] 본 발명의 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 진균 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이다.

[0105] 본 발명의 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의 진균 성장을 치료 또는 예방하는 방법이다.

[0106] 본 발명의 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 내부 또는 식물 상의

미생물을 억제하는 방법이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0107] 본 출원 청구항은 2010년 12월 13일에 출원된 미국 가특허출원 제61/422,528호의 이익을 향유하며, 상기 출원의 전체 내용은 본원에 참조 문헌으로서 포함된다.
- [0108] 정의
- [0109] 본 발명을 보다 더 쉽게 이해하기 위해, 편의상 특정 용어를 본원에 정의한다.
- [0110] 본 발명에서 사용되는, 용어인 장애를 "치료하는" 은 장애 및/또는 장애를 야기시킬 수 있는 증상을 "예방하는", "개선하는", "완화하는" 및/또는 "관리하는"을 포함한다. 용어 "치료하는" 및 "치료" 는 질환 및/또는 이에 수반된 증상을 완화하거나 약화하는 방법을 의미한다. 본 발명에 있어서, "치료하는" 은 "예방하는", "막는", "억제하는", "약화시키는", "보호하는", "조절하는", 예를 들어, 장애의 유해한, "효과를 반전시키는", "발생을 감소시키는" 을 포함한다.
- [0111] 본 발명에서 사용되는, "억제하는" 은 "예방하는", "감소하는" 및 "진행을 막는" 을 포함한다. "효소 억제" (예를 들어, 금속효소 억제)와는 구별되며, 하기에 기재되어 있다.
- [0112] 용어 "조절" 은 본 발명의 화합물에 대한 노출에 반응하여 효소의 활성이 증가 또는 감소되는 것을 의미한다.
- [0113] 용어 "분리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한" 은 일반적으로 원상태에서 발견되는 구성요소들이 상당히 또는 근본적으로 제거된 물질을 의미한다. 순도 및 동질성은 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동법 또는 고성능액체크로마토그래피와 같은 전형적으로 분석화학 기술을 사용하여 결정된다. 특히, 실시예에 있어서, 화합물은 적어도 85% 순도, 바람직하게는 적어도 90% 순도, 더 바람직하게는 적어도 95% 순도, 및 가장 바람직하게는 적어도 99% 순도이다.
- [0114] 용어 "투여" 또는 "투여하는" 은 화합물이 의도된 기능을 수행하기 위해 대상으로 도입되는 경로를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는 주사(피하, 정맥, 비경구, 복막, 척추 강내), 국부, 경구, 흡입, 직장 및 경피이다.
- [0115] 용어 "유효량" 은 바람직한 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 시간에 있어서 효과적인 양을 포함한다. 화합물의 유효량은 대상의 질병 단계, 나이, 체중, 및 대상에게 바람직한 반응을 유도할 수 있는 화합물의 능력과 같은 요인에 따라서 다양할 수 있다. 투여량 처방(dosage regimen)은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절될 수 있다. 또한, 유효량은 약제학적으로 이로운 효과에 의해 독성 또는 해로운 효과를 넘어서는 억제 화합물의 양이다.
- [0116] 본 발명에서 사용되는, 용어 "전신성 투여(systemic administration)", "전신에 투여되는", "말초 투여(peripheral administration)" 및 "말초 투여되는" 은 환자의 시스템으로 들어간 후, 대사 또는 다른 유사한 과정에 참여하는 화합물(들), 약제 또는 다른 물질의 투여를 의미한다.
- [0117] 용어 "치료학적 유효량" 은 치료되는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 완화하기에 충분히 투여되는 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 치료학적 유효량(즉, 유효 투여량)은 범위가 체중의 약 0.005  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 200  $\text{mg/kg}$ 일 수 있으며, 바람직하게는 약 0.01  $\text{mg/kg}$  내지 약 200  $\text{mg/kg}$ 일 수 있으며, 더 바람직하게는 약 0.015  $\text{mg/kg}$  내지 약 30  $\text{mg/kg}$ 일 수 있다. 다른 실시예에 있어서, 치료학적 유효량은 범위가 약 1.0 pM 내지 약 10 mM 일 수 있다. 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 심각함, 종전 치료, 대상의 건강 및/또는 나이, 과거 병력을 포함하나 이에 제한되지 않는 특정 인자는 대상을 효과적으로 치료하기 위해 요구되는 투여량에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 수 있다. 게다가, 화합물의 치료학적 유효량으로 대상을 치료하는 것은 단일치료 또는 바람직하게는 연속치료를 포함할 수 있다. 일 실시예에 있어서, 대상은 체중의 약 0.005  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 200  $\text{mg/kg}$  범위 내의 화합물로 하루에 한번, 약 1 내지 10주 동안, 바람직하게는 2 내지 8주 동안, 더 바람직하게는 약 3 내지 7주 동안, 보다 더 바람직하게는 약 4, 5 또는 6주 동안 치료된다. 다른 실시예에 있어서, 대상은 만성 질환 또는 질병 하에서 수년 동안 매일 치료될 수 있다. 또한, 치료를 위해 사용되는 화합물의 유효량은 특정 치료 방법에 따라 증가 또는 감소될 수 있음은 이해될 수 있다.
- [0118] 용어 "카이랄" 은 거울상 파트너와 겹칠 수 없는 성질을 가지고 있는 분자를 의미하며, 반면에 용어 "아카이랄"

은 분자의 거울상 파트너와 겹칠 수 있는 분자를 의미한다.

- [0119] 용어 "부분입체이성질체" 는 2개 이상의 비대칭 중심을 가지며, 서로의 분자는 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 의미한다.
- [0120] 용어 "거울상이성질체" 는 화합물의 서로의 거울상이 겹치지 않는 두 입체이성질체를 의미한다. 두 거울상이성질체의 등몰(equimolar) 혼합물은 "라세미 혼합물" 또는 "라세미체" 라 부른다.
- [0121] 용어 "이성질체" 또는 "입체이성질체" 는 동일한 구조를 가지고 있으나, 공간 상에 원자 또는 기(group)의 배열이 상이한 화합물을 의미한다.
- [0122] 용어 "전구약물" 은 인비보(in vivo)에서 대사될 수 있는 부분을 가진 화합물을 포함한다. 일반적으로, 전구약물은 에스테르라제(esterase) 또는 다른 기작에 의해 능동형 약물(active drug)로 대사될 수 있다. 전구약물 및 이의 용도의 실시에는 본 발명이 속하는 기술분야에 널리 알려져 있다(예를 들어, Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). 전구약물은 화합물의 최종 분리 및 정제동안 인 시투(in situ)에서 제조될 수 있으며, 또는 정제된 화합물의 유리산 형태 또는 히드록실기 적합한 에스테르화제(esterifying agent)와 개별적으로 반응함으로써 제조될 수 있다. 히드록실기는 카복실산의 처리를 통해 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0123] 전구약물 부분의 실시에는 치환된 및 비치환된, 분기된 또는 분기되지 않은 저급 알킬 에스테르 부분을 포함하며(예를 들어, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급-알킬 에스테르(예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 피바로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르(페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르), 치환된(예를 들어, 메틸, 할로, 또는 메톡시 치환기로) 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아마이드, 저급-알킬 아마이드, 디-저급 알킬 아마이드, 및 히드록시 아마이드를 포함한다. 바람직한 전구약물 부분은 프로피온산 에스테르 및 아실 에스테르다. 또한, 인 비보(in vivo)의 다른 기작을 통해 활성 형태로 전환되는 전구약물이 포함된다. 일 측면에 있어서, 본 발명의 화합물은 상기 식의 임의의 전구약물이다.
- [0124] 용어 "대상"은 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 생쥐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 의미한다. 특정 실시예에 있어서, 대상은 인간이다.
- [0125] 청구항을 포함한 본 발명에서 사용되는 용어 "하나" 는 "하나 이상" 을 의미한다. 따라서, 예를 들어, "시료" 는 문맥에서 명백하게 정의하고 있지 않은 경우(예를 들어, 복수의 시료), 복수의 시료를 포함한다.
- [0126] 명세서 및 청구항에 걸쳐, 용어 "포함", "포함하다" 및 "포함하는" 은 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고는, 비제한적인 의미로 사용되었다.
- [0127] 본 발명에서 사용되는, 수치를 언급할 때 용어 "약" 은 특정 양으로부터 몇몇 실시예에서는  $\pm 20\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 10\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 5\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 1\%$ , 몇몇 실시예에서는  $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함하며, 변동은 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물에 적용되기에 적당한 정도이다.
- [0128] 본 발명에서 사용되는, 용어 "억제제" 는 금속효소를 억제하는 활성을 나타내는 분자를 의미한다. 여기서, "억제하다" 는 억제제가 존재하지 않을 때의 금속효소의 활성과 비교하여 금속효소의 활성을 감소하는 것이다. 몇몇 실시예에 있어서, 용어 "억제하다"는 금속효소의 활성을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소시키는 것을 의미한다. 다른 실시예에 있어서, "억제하다" 는 금속효소의 활성을 약 5% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 100% 감소시키는 것을 의미한다. 어떤 실시예에 있어서, "억제하다" 는 금속효소의 활성을 약 95% 내지 100%, 예를 들어, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 감소시키는 것을 의미한다. 상기 감소는 본 발명이 속하는 기술분야에서 널리 알려져 있는 다양한 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 개별적인 활성을 측정하기 위한 특정 검정은 하기에 기재되어 있다.
- [0129] 게다가 본 발명의 화합물은 각각의 기하구조를 가지고 있는 올레핀을 포함한다: "Z" 는 "시스" (동일면) 형태로서 언급되는 것을 의미하는 반면, "E" 는 "트랜스" (반대면) 형태로서 언급되는 것을 의미한다. 카이랄 중심의 명명법에 대하여, 용어 "d" 및 "l" (또는 + 및 -) 형태는 IUPAC 규칙에 의해 정의된다. 부분입체이성질체, 라세미체, 에피머 및 거울상이성질체, 용어의 사용에 대하여, 제제의 입체화학을 기재하기 위해 일반적인 문맥 내에서 사용될 것이다.

- [0130] 본원에서 사용되는, 용어 "알킬" 은 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직선-사슬 또는 분기된 탄화수소기를 의미한다. 용어 "저급 알킬" 은 C1-C6 알킬 사슬을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 3차-부틸, 및 n-펜틸을 포함한다. 알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0131] 용어 "알케닐" 은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직선 사슬 또는 분기된 사슬일 수 있는 불포화된 탄화수소 사슬을 의미한다. 알케닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0132] 용어 "알키닐" 은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 직선 사슬 또는 분기된 사슬일 수 있는 불포화된 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0133] 알케닐기 및 알키닐기의  $sp^2$  또는  $sp$  탄소는 각각 선택적으로 알케닐 또는 알키닐기의 부착점일 수 있다.
- [0134] 용어 "알콕시" 는 -O-알킬기를 의미한다.
- [0135] 용어 "아릴옥시" 는 -O-아릴기를 의미한다.
- [0136] 용어 "사이클로알콕시" 는 -O-사이클로알킬기를 의미한다.
- [0137] 용어 "할로알킬" 은 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다.
- [0138] 용어 "할로알콕시" 는 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 -O-알킬기를 의미한다. 할로알콕시기의 예는 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다.
- [0139] 본원에서 사용되는, 용어 "할로젠", "할" 또는 "할로" 는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.
- [0140] 용어 "사이클로알킬" 은 적어도 하나 이상의 포화된 고리 또는 적어도 하나 이상의 비방향족성 고리를 포함하는 탄화수소 3-8 원자 모노사이클릭 또는 7-14원자 바이사이클릭 고리계를 의미하며, 여기서 비방향족성 고리는 약간의 불포화도를 가질 수 있다. 사이클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 사이클로알킬기의 각 고리의, 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 사이클로알킬기의 대표적인 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로부틸, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로펜타다이에닐, 사이클로헥세닐 및 사이클로헥사다이에닐 등을 포함한다.
- [0141] 용어 "아릴" 은 탄화수소 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족성 고리계를 의미한다. 아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 아릴기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 플루레닐(fluorenyl), 인데닐(indenyl) 및 아줄레닐(azulenyl) 등을 포함한다.
- [0142] 용어 "헤테로아릴" 은 모노사이클릭인 경우 1-4 고리 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1-6 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1-9 헤테로원자를 포함하는 방향족성 5-8 원자 모노사이클릭, 8-12 원자 바이사이클릭 또는 11-14 원자 트리사이클릭 고리계를 의미하며, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S로부터 선택되며, 남아있는 고리 원자는 탄소이다(달리 표시되어 있지 않은 경우 적당한 수소 원자와 함께). 헤테로아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 헤테로아릴기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜(pyridyl), 푸라닐(furanyl), 티에닐(thienyl), 피롤릴(pyrrolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 옥사다리아졸릴(oxadiazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 이소자졸릴(isoxazolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 피라졸(pyrazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 트리아지닐(triazinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl) 및 인다졸릴(indazolyl) 등을 포함한다.
- [0143] 용어 "질소-포함 헤테로아릴" 은 모노사이클릭인 경우 1-4 고리 질소 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1-6 고리 질소 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1-9 고리 질소 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴기를 의미한다.
- [0144] 용어 "헤테로사이클로알킬" 은 모노사이클릭인 경우 1-3 헤테로 원자, 바이사이클릭인 경우 1-6 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1-9 헤테로원자를 포함하는 비방향족성 3-8 원자 모노사이클릭, 7-12 원자 바이사이클릭, 또는 10-14 원자 트리사이클릭 고리계를 의미하며, 상기 헤테로 원자는 O, N, S, B, P 또는 Si로

부터 선택되며, 여기서, 비방향족성 고리계는 완전히 포화되어 있다. 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 헤테로사이클로알킬기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클로알킬기는 피페리디닐(piperidiny), 피페라지닐(piperazinyl), 테트라히드로피라닐(tetrahydropyranyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 티오모르폴리닐(thiomorpholinyl), 1,3-다이옥소레인(1,3-dioxolane), 테트라히드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라히드로티에닐(tetrahydrothienyl) 및 티에닐 등을 포함한다.

[0145] 용어 "알킬아미노" 는 하나 이상의 알킬기로 더 치환된 아미노 치환기를 의미한다. 용어 "아미노알킬" 은 하나 이상의 아미노기로 더 치환된 알킬 치환기를 의미한다. 용어 "히드록시알킬" 또는 "히드록실알킬" 은 하나 이상의 히드록실기로 더 치환된 알킬기를 의미한다. 알킬아미노, 아미노알킬, 머캅토알킬, 히드록시알킬, 머캅토알킬, 술폰알킬, 술폰아릴, 알킬카보닐, 및 알킬카보닐알킬은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0146] 본원에서 사용되는 산 및 염기는 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 바와 같다. 산 촉매는 자연계 내의 임의의 무기(예를 들어, 염산, 황산, 질산, 삼염화알루미늄) 또는 유기(예를 들어, 캄페실론산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 삼플루오르화 이테르븀) 산성 화합물일 수 있다. 산은 화학반응을 촉진하기 위해 촉매적 또는 화학량론적으로 사용된다. 염기는 자연계 내의 임의의 무기(예를 들어, 중탄산 나트륨, 수산화칼륨) 또는 유기(예를 들어, 트리에틸아민, 피리딘) 염기 화합물일 수 있다. 염기는 화학반응을 촉진하기 위해 촉매적 또는 화학량론적으로 사용된다.

[0147] 알킬화제(alkylating agent)는 생점이 되는 작용기의 알킬화에 영향을 줄 수 있는 임의의 작용제이다 (예를 들어, 알코올의 산소 원자, 아미노기의 질소 원자). 본원에 인용된 참조문헌 내의 것을 포함하는 알킬화제는 기술분야에서 알려져 있으며, 알킬화라이드(예를 들어, 메틸아이오다이드, 벤질브로마이드 또는 클로라이드), 알킬설페이트(예를 들어, 메틸 설페이트), 또는 기술분야에서 알려진 다른 알킬기-이탈기 조합을 포함한다. 본원에 인용된 참조문헌 내의 것을 포함하는 이탈기는 반응과정(예를 들어, 제거반응, 치환반응)동안 분자로부터 떨어져 질 수 있는 안정한 임의의 화학종이며, 기술분야에서 알려져 있고, 할라이드(예를 들어, I-, Cl-, Br-, F-), 히드록시, 알콕시(예를 들어, -OMe, -O-t-Bu), 아실옥시 음이온 (예를 들어, -OAc, -OC(O)CF<sub>3</sub>), 설포네이트 (예를 들어, 메실, 토실), 아세트아마이드(예를 들어, -NHC(O)Me), 카바메이트(예를 들어, N(Me)C(O)Ot-Bu), 포스포네이트(예를 들어, -OP(O)(OEt)<sub>2</sub>), 물 또는 알코올(양성자화 조건) 등을 포함한다.

[0148] 어떤 실시예에 있어서, (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬과 같은) 임의의 기(group)의 치환기는 상기 기(group)의 임의의 원자에 있을 수 있으며, 여기서 치환될 수 있는 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬과 같은) 임의의 기는 각 수소 원자를 대신함으로써 하나 이상의 (동일 또는 상이할 수 있는) 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 적합한 치환기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, 할로알킬, 시아노, 나이트로, 알콕시, 할로알콕시, 티오알콕시, 사이클로알콕시, 아릴옥시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소(즉, 카보닐), 카복실, 포밀, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카보닐, 티오, 머캅토, 머캅토알킬, 아릴술폰, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 히드록시알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카보닐 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노카보닐, 아미도, 알킬아미노술폰, 아릴아미노술폰, 디알킬아미노술폰, 알킬술폰아미노, 아릴술폰아미노, 이미노, 카복사미도, 카바미도, 카바밀, 티오우레이도(thioureido), 티오시아나토(thiocyanato), 술폰아미도, 술폰알킬, 술폰아릴, 머캅토알콕시, N-히드록시아미디닐 또는 N'-릴, N''-히드록시아미디닐을 포함하나, 반드시 이에 제한되지는 않는다.

[0149] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야에서 알려진 수단에 의해 제조될 수 있다. 경쟁적인 부산물을 최소화하기 위해 필요한 반응 조건을 최적화하는 방법은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려져 있다. 반응 최적화 및 규모 확대는 적합하게 고속 병렬 합성 장치(high-speed parallel synthesis equipment) 및 컴퓨터-조절 미세반응기(computer-controlled microreactor)를 사용할 수 있다(예를 들어, *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Janisch, K et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406; 및 본원에 참조된 문헌). 추가적인 반응절차 및 프로토콜은 통상 이용되는 구조-검색 데이터베이스 소프트웨어, 예를 들어 SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society)

및 CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), 또는 Google® 같은 인터넷 검색 엔진을 사용한 적당한 키워드 검색, 또는 미국 특허청 및 상표청 문헌 데이터베이스와 같은 키워드 데이터베이스를 이용하여 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정될 수 있다.

[0150] 통상의 기술자들에 의해 이해될 수 있는 바에 따라, 본원의 반응식 및 실시예를 포함하여 본원의 식의 화합물을 합성하는 방법은 기술분야의 통상의 기술에 해당하는 것이 명백할 것이다. 또한, 다양한 합성 단계는 바람직한 화합물을 얻기 위하여 대체 서열 또는 순서로 수행될 수 있다. 게다가, 본원에 명시된 용매, 온도, 반응 지속기간 등은 단지 도시된 목적을 위한 것이며, 기술분야의 통상의 기술자는 반응 조건의 변화가 본 발명의 바람직한 화합물을 제조할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

[0151] 또한, 본원의 화합물은 결합(예를 들어, 탄소-탄소 결합)을 포함할 수 있으며, 여기서 결합 회전은 특정 결합에 관하여 제한(예를 들어, 고리 또는 이중결합의 존재로 인한 제한)되어 있다. 또한, 모든 cis/trans 및 E/Z 이성질체는 본 발명 내에서 명백히 포함되어 있다. 또한, 본원의 화합물은 복수의 토토머화 형태로 표현될 수 있으며, 이러한 경우, 본 발명은 비록 하나의 토토머화 형태로 표현했을지라도, 본원에 기재된 모든 토토머화 형태를 명백히 포함한다. 본원의 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 발명에 명백하게 포함되어 있다. 본원에 기재된 화합물의 모든 결정 형태 및 동소체는 본 발명에 명백하게 포함되어 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 추출물 및 분획도 포함된다. 용어 이성질체는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 위치이성질체, 구조이성질체, 회전이성질체 및 토토머 등을 포함한다. 하나 이상의 입체 중심(stereogenic center)를 포함하는 화합물(예를 들어, 카이랄 화합물)을 위해, 본 발명의 방법은 거울상이성질체 과량 화합물, 라세미체, 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 수행될 수 있다.

[0152] 바람직한 거울상이성질체 과량 화합물은 50% 이상의 거울상이성질체 과량, 더 바람직하게는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과량을 가지는 화합물이다. 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명의 카이랄 화합물의 오직 하나의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 세포 또는 대상에게 투여된다.

#### [0153] 치료방법

[0154] 일 측면에 있어서, 본 발명은 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 조건 하에서 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양의 식 I 또는 II의 화합물을 대상에 접촉하는 것을 포함하는 대상의 세포의 금속효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0155] 일 실시예에 있어서, 상기 조절은 억제이다.

[0156] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 I 또는 II의 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0157] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 식 I 또는 II의 화합물 또는 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하여 금속효소-관련 장애 또는 질환이 치료되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질환을 가지거나 이에 민감성인 대상을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 것으로 식별된다.

[0158] 어떤 실시예에 있어서, 본 발명은 질환, 장애 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하여, 여기서 상기 장애는 암, 심혈관계 질환, 염증성 질환 또는 감염성 질환이다. 다른 실시예에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 이의 증상은 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계(CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환이다. 어떤 실시예에 있어서, 상기 질환은 전립선암, 유방암, 안드로겐-의존형 암, 에스트로겐-의존형 암, 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 건선(psoriasis), 전신성 진균증(systemic fungal infection), 조갑진균증(onychomycosis), 부신 과형성(adrenal hyperplasia), prostatic hypertrophy, 남성화(virilism), 다모증(hirsutism), 남성형 탈모증, 성조숙증, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁암, 자궁 섬유양(uterine fibroids), 유선증, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 불임, 여드름, 기능성 난소 안드로겐과다증(functional ovarian hyperandrogenism), 만성 무배란을 수반한 안드로겐과다증(hyperandrogenism with chronic anovulation), 안드로겐과다증(hyperandrogenemia), 음모 조기발생증, 부신 또는 안드로겐 과다증이다.

[0159] 어떤 실시예에 있어서, 상기 대상은 포유동물, 바람직하게는 영장류 또는 인간이다.

[0160] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 상기에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 식 I 또는 II의 화합물의 유효량은

상기에 기재된 바와 같다.

- [0161] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 상기에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 식 I 또는 II의 화합물은 정맥내, 근육내, 피하, 뇌혈관내, 경구 또는 국부로 투여된다.
- [0162] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 식 I 또는 II의 화합물은 표적 효소에 대한 활성 범위 및 비표적 효소에 대한 활성 범위에 대한 선택성으로 증명된다(예를 들어, CYP17 IC<sub>50</sub><1.0 μM 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>3.0 μM; CYP17 IC<sub>50</sub><0.5 μM 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>1.0 μM; CYP17 IC<sub>50</sub><0.48 μM 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>2.8 μM; CYP17 IC<sub>50</sub><XX μM 및 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4에 대하여 IC<sub>50</sub>>YY μM, 여기서 XX는 독립상수이며 YY는 독립상수이다; 일 측면에 있어서 XX는 YY보다 작은 수이다).
- [0163] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 상기에 기재된 방법을 제공하며, 여기서 식 I 또는 II의 화합물은 단독 또는 하나 이상의 다른 치료제와 혼합하여 투여된다. 다른 실시예에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성 치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계(CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제 또는 위장질환 치료제이다.
- [0164] 본원에서 사용되는 "CYP 17 매개 장애"는 CYP17의 활성에 의존적인 생리적 또는 병리적 상태이다. CYP17 매개 장애의 비제한적인 예는 전립선암, 유방암, 부신 과형성(adrenal hyperplasia), 전립선 비대증, 남성화(virilism), 다모증(hirsutism), 남성형 탈모증, 성조숙증, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁암, 유선증, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 불임, 여드름, 기능성 난소 안드로겐과다증(functional ovarian hyperandrogenism), 만성 무배란을 수반한 안드로겐과다증(hyperandrogenism with chronic anovulation), 안드로겐과다증(hyperandrogenemia), 음모 조기발생증, 부신 및 안드로겐 과다증을 포함한다.
- [0165] 본 발명의 다른 목적은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료 용도를 위한 제조에 있어서 본원에 기재된(예를 들어, 본원의 임의의 식의) 화합물의 용도이다. 본 발명의 다른 목적은 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료 용도를 위한 본원에 기재된(예를 들어, 본원의 임의의 식의) 화합물의 용도이다. 본 발명의 다른 목적은 농업 또는 농경 환경에서의 금속효소-관련 장애 또는 질환의 치료 또는 예방 용도를 위한 본원에 기재된(예를 들어, 본원의 임의의 식의) 화합물의 용도이다.
- [0166] 약제학적 조성물
- [0167] 일 측면에 있어서, 본 발명은 식 I 또는 II의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0168] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 추가적인 치료제를 더 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 실시예에 있어서, 추가적인 치료제는 항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성 치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계(CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제 또는 위장질환 치료제이다.
- [0169] 일 측면에 있어서, 본 발명은 암, 고형종양, 심혈관계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환을 포함하는 금속효소-관련 질환 또는 장애를 가지거나 이에 민감성인 대상에게 화합물을 투여하기 위한 설명서와 함께 1회 복용량의 형태로 식 I 또는 II의 화합물의 유효량을 포함하는 키트를 제공한다. 다른 실시예에 있어서 상기 질환, 장애 또는 이의 증상은 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계(CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환이다.
- [0170] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 운반체"는 여기에 기재된 화합물 상에 존재하는 특정 치환기에 따라 상대적으로 비독성인 산 또는 염과 함께 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 포함할 경우, 염기-부가 염(base addition salt)은 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 바람직한 염기를 순수하게 또는 적당한 비활성 용매 내에서 접촉함으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기-부가 염의 예는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 암모늄염, 유기아미노염, 마그네슘염, 또는 이와 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기인 작용기를 포함할 경우, 산-부가 염(acid addition salt)은 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 바람직한 산을 순수하게 또는 적당한 비활성 용매 내에서 접촉함으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산-부가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드산, 또는 아인산(phosphorous acid) 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염을 포함하며, 아세트산, 프로피온산, 이소

부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산(suberic), 푸마르산, 젖산, 만델산(mandelic), 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산(p-tolylsulfonic), 시트르산, 타르타르산 또는 메탄술폰산 등과 같이 상대적으로 비독성인 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 알기닌염(arginate) 등과 같은 아미노산의 염, 글루쿠론산(glucuronic acid) 또는 갈락투론산(galacturonic acid) 등과 같은 유기산의 염을 포함한다(예를 들어, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977) 참고). 본 발명의 임의의 특이적인 화합물은 화합물이 염기- 또는 산-부가 염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 포함하고 있다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 운반체는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있다.

[0171] 화합물의 중성 형태는 상기 염을 염기 또는 산에 접촉하고, 공지의 방법으로 모화합물(parent compound)을 분리함으로써 생성될 수 있다. 화합물의 모형태(parent form)은 극성 용매에 대한 용해도와 같은 특정 물리적 성질이 다양한 염의 형태와 다르지만, 다른 염은 본 발명의 목적을 위해 화합물의 모형태와 동등할 수 있다.

[0172] 염 형태 이외에도, 본 발명은 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 수행할 수 있는 화합물이다. 게다가, 전구약물은 엑스 비보(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 따라 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적당한 효소 또는 화학적 작용제와 함께 경피성 저장포 패치(transdermal patch reservoir)로 사용될 때 본 발명의 화합물로 느리게 전환될 수 있다.

[0173] 본 발명의 임의의 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화형태와 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 임의의 화합물은 복수의 결정 또는 비결정 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 있어서 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다.

[0174] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 실시예에 있어서, 화합물은 약제학적으로-허용가능한 제제, 예를 들어, 약제학적으로-허용가능한 제제가 대상에게 투여된 후 적어도 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 1주, 2주, 3주, 또는 4주동안 대상에게 화합물의 지속적인 전달을 제공하는 약제학적으로-허용가능한 제제를 사용하여 대상에게 투여될 수 있다.

[0175] 본 발명의 약제학적 조성물 내 활성 구성요소 투여의 실제 투여량 및 투여시간은 특정 환자, 조성물 및 투여방법에 따라 환자에게 독성 (또는 받아들이기 어려운 정도의 독성) 없이 바람직한 약제학적 반응을 일으키기 위해 효과적인 활성 구성요소의 양을 얻기 위하여 다양화될 수 있다.

[0176] 용도에 있어서, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물은 정맥내, 근육내, 피하, 또는 뇌혈관내 주사 또는 경구 투여 또는 국부 적용을 통해 약제학적 운반체로 이를 필요로 하는 대상에게 약제학적 유효량으로 투여된다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 단독 또는 다른 2차 치료제와 함께 투여될 수 있다. "와 함께" 는 동시에, 거의 동시에 또는 순차적으로를 의미한다. 일 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물은 급성으로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약 1일 내지 약 1주동안과 같이 단기간의 치료를 위해 투여될 수 있다. 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물은 만성 장애를 개선하기 위해 예를 들어, 치료되는 증상에 따라 약 1주 내지 몇 달과 같이 장기간 동안 투여될 수 있다.

[0177] 본원에서 사용되는 "약제학적 유효량" 은 안전한 의학적 판단의 범위 내에서 증상을 상당히 양성적으로 개선하기에 충분히 높으며, 심각한 부작용을 회피하기에 충분히 낮은(합리적인 이익/위험 비율) 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 나이, 치료되는 환자의 신체 상태, 잠재 질병의 심각성, 치료 기간, 병행되는 치료의 특성 및 적용되는 특정 화합물 등 달성하기 위한 특정 목표에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 유아 또는 신생아에게 투여되는 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 안전한 의학적 판단에 따라 적당히 감소될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 바람직한 효과를 제공하기 위한 최소량이 될 수 있다.

[0178] 본 발명의 확실한 실용적인 이점은 정맥내, 근육내, 피하, 경구 또는 뇌혈관내 주사 경로 또는 크림 또는 젤과 같이 국부 적용에 의한 용이한 방법으로 투여될 수 있는 화합물이다. 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 포함하는 활성 구성요소는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 효소, 산 및 다른 자연적인 상태의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위해 코팅되는 것이 요구될 수 있다. 비경구 투여와 달리 본 발명의 화합물의 투여를 위해, 화합물은 불활성화로부터 보호하기 위한 물질로 코팅되거나 또는 물질과 함께 투여될 수 있다.

[0179] 화합물은 경구 또는 복강내로 투여될 수 있다. 또한, 분산제는 예를 들어, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물 및 오일 내에서 제조될 수 있다.

- [0180] 약제학적 운반체로서 제공될 수 있는 물질의 몇몇 예는 락토오스, 글루코스, 및 수크로즈와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말 트래거캔스(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크(talc); 스테아르산(stearic acid); 스테아르산 마그네슘; 황산칼슘; 땅콩 오일, 면실유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 카카오나무 오일과 같은 식물성 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 한천; 알긴산(alginic acid); 발열성물질제거수; 등장성 식염수; 및 인산염 완충용액; 탈지유 분말; 및 예를 들어, 비타민 C, 에스트로겐 및 에키네이서(Echinacea)와 같은 약제학적 제제에 사용되는 호환 가능한 비독성 물질이다. 또한, 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate)과 착색제, 착향제, 윤활제, 부형제, 정제화제, 안정화제, 항산화제 및 방부제와 같은 습윤제 및 윤활제도 존재할 수 있다. 또한, 본원의 약제학적 조성물 내에 예를 들어, 크레마포어(cremaphore) 및  $\beta$ -사이클로덱스트린과 같은 가용화제가 사용될 수 있다.
- [0181] 본 발명의 목적에서 개시된 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물(또는 이의 전구약물)은 기존의 혼합, 용해, 입화(granulating), 당제-제조 가루화, 유화, 캡슐화, 포괄 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 기존의 방법으로 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 조제용 물질로의 공정을 촉진하기 위해 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 운반체, 희석제, 첨가제 또는 보조제를 사용하여 제형화될 수 있다.
- [0182] 본 발명의 목적에서 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어, 국부, 안구, 경구, 구강, 전신, 비음(비음), 주사, 경피, 직장 및 질 등을 포함하는 사실상 임의의 방법의 투여에도 적합한 형태 또는 흡입 또는 공기주입을 통한 투여에 적합한 형태를 가질 수 있다.
- [0183] 국부 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 용액, 젤, 연고, 크림 및 현탁액 등으로서 제조될 수 있다.
- [0184] 전신성 제제는 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사와 같은 투여와 경피, 경점막, 경구, 또는 폐 투여를 위해 설계된 것을 포함한다.
- [0185] 유용한 주사 가능한 제제는 수용성 또는 오일 비히클 내의 활성 화합물의 멸균 현탁액, 용액 또는 유화제(emulsion)를 포함한다. 또한, 조성물은 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 포함할 수 있다. 주사를 위한 제제는 1회 투여량의 형태(예를 들어, 앰플 또는 다회투여량 용기)로 제조될 수 있으며, 추가적인 방부제를 포함할 수 있다.
- [0186] 또한, 주사 가능한 제제는 멸균 발열성물질제거수, 완충액, 및 텍스트로스 용액 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 적합한 비히클과 사용하기 전에 재구성되기 위한 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물은 동결건조와 같은 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 임의의 기술에 의해 건조, 및 사용 전 재구성될 수 있다.
- [0187] 경점막 투여를 위해, 제제에 장벽을 침투하기에 적당한 침투제가 사용된다. 상기 침투제는 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려져 있다.
- [0188] 경구 투여를 위해, 약제학적 조성물은 결합제(예를 들어, 전호화분 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 필러(예를 들어, 락토오스, 미정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 정제분해물질(예를 들어, 감자 전분 또는 글리코산전분나트륨); 또는 습윤제(예를 들어, 로릴황산나트륨)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 기존의 방법으로 제조된 예를 들어, 로젠지, 정제 또는 캡슐 형태를 가질 수 있다. 정제는 본 발명이 속하는 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 예를 들어, 당 또는 장용성 제피(enteric coating)로 코팅될 수 있다.
- [0189] 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 엘릭시르(elixir), 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 가질 수 있으며, 또는 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과의 구성을 위한 건조된 생성물로서 제공될 수 있다.
- [0190] 상기 액체 제제는 현탁화제(예를 들어, 소비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 경화 식용 유지); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수용성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 유상 에스테르, 에틸 알코올 또는 분별된 식물성 오일); 및 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르빈산)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 기존의 방법으로 제조될 수 있다. 또한, 제제는 적당한 완충액 염, 방부제, 착향제, 착색제 및 감미제를 포함할 수 있다.
- [0191] 경구 투여를 위한 제제는 잘 알려진 바와 같이 활성 화합물 또는 전구약물의 조절된 방출을 제공하기 위해 적절하게 제형화될 수 있다.

- [0192] 구강 투여를 위해, 조성물은 기존의 방법으로 제형화된 정제 또는 로렌지 형태를 가질 수 있다.
- [0193] 직장 및 질 경로 투여를 위해, 활성 화합물(들)은 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 기존의 좌약 베이스를 포함하는 (정제 관장을 위한) 용액, 좌약, 또는 연고로서 제형화될 수 있다.
- [0194] 비음 투여 또는 흡입 또는 공기주입에 의한 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 적합한 압축가스, 예를 들어 디클로로디플루오르메테인, 트리클로로플루오르메테인, 디클로로테트라플루오르에테인, 플루오르탄소, 또는 다른 적합한 기체를 사용하는 가압된 용기 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 용이하게 전달될 수 있다.
- [0195] 가압된 에어로졸에 관하여, 투여량은 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 공기주입기(예를 들어, 젤라틴을 포함하는 캡슐 및 카트리지)로의 사용을 위한 캡슐 또는 카트리지는 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스의 분말 혼합물을 포함하여 제형화될 수 있다.
- [0196] 통상적으로 사용가능한 비음 스프레이 장치를 사용하는 비음 투여에 적합한 수용성 현탁액 제제의 특정 예는 하기의 구성요소를 포함한다: 활성 화합물 또는 전구약물 (0.5-20 mg/ml); 벤잘코늄 클로라이드 (0.1-0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80 (TWEEN<sup>®</sup> 80; 0.5-5 mg/ml); 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 또는 미정질 셀룰로스 (1-15 mg/ml); 페닐에탄올 (1-4 mg/ml); 및 텍스트로스 (20-50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7의 범위에서 조절될 수 있으며, 전형적으로 약 pH 5.5이다.
- [0197] 안구 투여를 위한, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 안구로의 투여에 적합한 용액, 유화제, 및 현탁액 등으로 제형화될 수 있다. 안구로의 화합물을 투여하기 위해 적합한 다양한 비히클은 기술분야에서 알려져 있다. 특정 비제한적인 예는 U.S. Patent No. 6,261,547; U.S. Patent No. 6,197,934; U.S. Patent No. 6,056,950; U.S. Patent No. 5,800,807; U.S. Patent No. 5,776,445; U.S. Patent No. 5,698,219; U.S. Patent No. 5,521,222; U.S. Patent No. 5,403,841; U.S. Patent No. 5,077,033; U.S. Patent No. 4,882,150; 및 U.S. Patent No. 4,738,851에 기재되어 있으며, 각각은 이의 전체로서 참조 문헌에 의해 본원에 포함된다.
- [0198] 장기적인 전달을 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위해 데포(depot)제로서 제조될 수 있다. 활성 구성요소는 적합한 고분자 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 내의 유화제와 같은) 또는 이온교환 수지, 또는 예를 들어, 난용성 염과 같은 난용성 유도체와 함께 제조될 수 있다. 또한, 부착성 디스크 또는 패치로 제조되어 피부로 흡수되기 위한 활성 화합물(들)이 천천히 방출되는 경피 전달계가 사용될 수 있다. 이를 위해, 투과증진제는 활성 화합물(들)의 경피 침투를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 적당한 경피 패치의 예가 하기의 문헌에 기재되어 있다: U.S. Patent No. 5,407,713; U.S. Patent No. 5,352,456; U.S. Patent No. 5,332,213; U.S. Patent No. 5,336,168; U.S. Patent No. 5,290,561; U.S. Patent No. 5,254,346; U.S. Patent No. 5,164,189; U.S. Patent No. 5,163,899; U.S. Patent No. 5,088,977; U.S. Patent No. 5,087,240; U.S. Patent No. 5,008,110; 및 U.S. Patent No. 4,921,475, 각각은 이의 전체로서 참조 문헌에 의해 본원에 포함된다.
- [0199] 또한, 다른 약제학적 전달계가 적용될 수 있다. 리포솜 및 유화제는 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)을 전달하기 위해 사용될 수 있는 전달 비히클의 예로 잘 알려져 있다. 또한, 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 특정 유기 용매가 적용될 수 있다.
- [0200] 약제학적 조성물은 원하는 경우 활성 화합물(들)을 포함하는 1회 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 팩 또는 배출 장치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 팩은 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 포일을 포함할 수 있다. 팩 또는 배출 장치는 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 목적에서 개시된 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들), 또는 이의 조성물은 일반적으로 의도된 결과를 달성하기 위해 효과적인 양, 예를 들어 치료되는 특정 질환을 치료 또는 예방하기 위해 효과적인 양으로 사용될 수 있다. 화합물(들)은 치료 효과를 달성하기 위해 치료적으로 또는 예방 효과를 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료 효과는 기저질환의 완치 또는 개선 및/또는 기저질환과 관련된 하나 이상의 증상의 완치 또는 개선되어 환자가 여전히 기저질환으로 괴로워할지라도 감정 또는 상태의 개선을 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, 알레르기를 앓고 있는 환자로서의 화합물의 투여는 기저 알레르기 반응을 완치시키거나 개선할 뿐만 아니라, 환자가 알레르겐에 노출되었을 때 따르는 알레르기와 관련된 증상의 심각성 또는 지속성이 감소되는 치료 효과를 제공한다. 다른 예에 있어서, 천식에 있어서 치료적 효과는 천식이 발병되었을 때 따르는 호흡의 개선, 또는 천식의 빈도 또는 심각성의 감소를 포함한다. 또한, 치료적 효과는 개선을 인지하였는지 여부와 무관하게,

질환의 진행을 방지하거나 늦추는 것을 포함한다.

- [0202] 예방을 위한 투여에 있어서, 화합물은 상기 기재된 질병 중 하나의 발병 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 질병의 발병 위험이 있는 환자는 적당한 의학 전문가 또는 군에 의해 정의되는 위험 환자군에 속하는 환자가 가지고 있는 특성을 가지고 있는 환자가 될 수 있다. 또한, 위험이 있는 환자는 일반적으로 또는 일상적으로 본 발명에 따른 금속효소 억제제의 투여에 의해 치료될 수 있는 기저질환의 발병 환경에 있는 환자일 수 있다. 다시 말해, 위험 환자는 일반적으로 또는 일상적으로 질병 또는 질병을 유발하는 질환에 노출되거나 제한된 시간 동안 급성적으로 노출될 수 있는 사람이다. 또한, 예방을 위한 투여는 기저질환으로 진단된 환자의 증상의 발병을 피하기 위해 적용될 수 있다.
- [0203] 투여되는 화합물의 양은 예를 들어, 치료되는 특정 지표, 투여 경로, 원하는 효과가 예방 또는 치료인지 여부, 치료되는 지표의 심각성 및 환자의 나이 및 체중, 및 특정 활성 화합물의 생체이용가능성 등을 포함하는 다양한 요인에 의존할 수 있다. 유효 투여량의 결정은 통상의 기술자의 능력으로 이해될 수 있다.
- [0204] 유효 투여량은 인 비트로 검정으로부터 최초로 측정될 수 있다. 예를 들어, 동물에 사용하기 위한 최초 투여량은 실시예 부분에서 기재된 인 비트로 CHMC 또는 BMMC 및 다른 인 비트로 검정과 같은 인 비트로 검정으로 측정된 특정 화합물의 IC50 또는 그 이상이 되도록 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위해 제형화될 수 있다. 특정 화합물의 생체이용가능성을 고려한 상기 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위한 계산된 투여량은 통상의 기술자의 능력으로 이해될 수 있다. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Press 및 참고문헌으로서 본원에 포함된 문헌을 참조.
- [0205] 또한, 최초 투여량은 동물 모델과 같은 인 비보 데이터로부터 측정될 수 있다.
- [0206] 상기에 기재된 다양한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 검사하기 위해 사용되는 동물 모델은 기술분야에서 잘 알려져 있다.
- [0207] 투여량은 일반적으로 약 0.0001 또는 0.001 또는 0.01 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day일 수 있으며, 무엇보다도 생체이용가능성, 투여경로 및 상기에 언급한 다양한 요인에 따라 많아지거나 적어질 수 있다. 유효량 및 투여간격은 치료 또는 예방 효과를 유지하기에 충분한 화합물(들)의 혈장 수치를 제공하기 위해 개개인마다 조절될 수 있다. 국소적 국부 투여와 같은 국소 투여 또는 선택적 흡수에 있어서, 활성 화합물(들)의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수도 있다. 통상의 기술자들은 과도한 실험 없이 유효 국소량을 최적화할 수 있다.
- [0208] 화합물(들)은 무엇보다도 치료되는 정도 및 처방하는 의사의 판단에 따라 하루에 1회, 하루에 몇 회 또는 하루에 수 회 투여될 수 있다.
- [0209] 바람직하게는 화합물(들)은 상당한 독성을 야기시키지 않으면서 치료 또는 예방 효과를 제공할 수 있다. 화합물(들)의 독성은 표준 약제학적 공정을 사용하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료(또는 예방) 효과의 투여량 비율은 치료 지수(index)이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물(들)이 바람직하다.
- [0210] 본원의 임의의 변수의 정의 내의 화학적 작용기 목록의 설명은 정의를 임의의 단일의 작용기 또는 기재된 작용기의 조합으로서의 변수의 정의를 포함한다. 본원의 변수에 대한 실시예의 설명은 임의의 단일의 실시예 또는 서로 다른 실시예의 조합 또는 이의 부분으로서의 실시예를 포함한다. 본원의 실시예의 설명은 임의의 단일의 실시예 또는 서로 다른 실시예 또는 이의 부분의 조합으로서의 실시예를 포함한다.
- [0211]
- [0212] 농업적 적용
- [0213] 본원의 화합물 및 조성물은 식물(예를 들어, 씨앗, 묘목, 풀, 잡초, 곡물)과 본원의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 미생물 내 금속효소 활성을 조절하는 방법으로 사용될 수 있다. 본원의 화합물 및 조성물은 대상 식물, 발 또는 다른 농업적 영역으로 화합물 또는 조성물을 투여(예를 들어, 접촉, 적용, 분사, 분무, 살포)함으로써 식물, 발 또는 다른 농업적 영역을 치료하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 제초제, 농약, 성장 조절제, 등). 투여는 발아 전 또는 발아 후에 이루어질 수 있다. 투여는 치료 또는 예방 용도로서 이루어질 수 있다.
- [0214] 일 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물을 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 진균 질환 또는 장애를 치료

또는 예방하는 방법이다. 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물을 접촉하는 것을 포함하는 식물 내 또는 식물 상의 진균 성장을 치료 또는 예방하는 방법이다. 다른 측면은 식물에 본원의 임의의 식의 화합물을 접촉하는 것을 포함하는 식물 내 또는 식물 상의 미생물을 억제하는 방법이다.

[0215] 본원의 화합물을 포함하는 조성물은 분사, 분무, 살포, 도말 또는 붓기 위하여 예를 들어, 직접적으로 분사될 수 있는 수용성 용액, 분말, 현탁액, 고도로 농축된 수용성, 오일 또는 다른 현탁액 또는 분산제, 유화제, 오일 분산제, 페이스트, 가루, 도말할 수 있는 물질 또는 과립의 형태로 적용될 수 있다.

[0216] 본원의 조성물은 본원의 임의의 식의 화합물 및 농업적으로 허용 가능한 운반체를 포함한다. 상기 조성물은 하나 이상의 추가적인 농업용 제제를 더 포함할 수 있다. 상기 추가적인 농업용 제제는 농업적 적용에 유용한 임의의 것, 예를 들어, 살진균제(예를 들어, 아졸류 또는 스트로빌루린류), 살충제, 생장제 등 일 수 있다. 살진균제는 예를 들어, 에폭시코나졸, 티부코나졸, 플루퀴코나졸, 플루트리아폴, 메트코나졸, 마이클로부타닐, 사이프로코나졸, 프로티오키코나졸 및 프로피코나졸; 또는 트리플록시스트로빈, 피라클로스트로빈, 오리사스트로빈, 플루오악스트로빈 또는 아족시스트로빈을 포함한다.

[0217] 수용성 용도 형태는 유제 원액(emulsion concentrate), 현탁액, 페이스트, 습윤 분말 또는 수분사형 과립으로 물을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 유화제, 페이스트 또는 오일 분산제, 오일 또는 용매에 용해되는 물질을 제조하기 위해 습윤제, 점착 부여제, 유처리제 또는 유화제로 물 내에서 균질화될 수 있다. 다만, 활성 물질, 습윤제, 점착 부여제, 유처리제 또는 유화제 및 적당한 용매 또는 오일을 포함하는 원액을 제조하는 것이 가능하며, 상기 원액은 물로 희석되기에 적합하다.

[0218] 과립, 예를 들어 코팅된 과립, 침착된 과립 및 균질화된 과립은 활성 구성요소(예를 들어, 본원의 화합물)가 고체 운반체와 결합함으로써 제조될 수 있다. 고체 운반체는 실리카, 실리카겔, 실리케이트, 탈크, 카올린, 석회석, 석회, 백악, 교회점토, 황토, 점토, 백운석, 규조토, 황산칼슘, 황산마그네슘, 산화마그네슘, 토양 합성 물질과 같은 회토, 황산암모늄, 인산암모늄, 질산암모늄, 우레아와 같은 비료, 및 곡물가루, 나무껍질 가루, 톱밥 및 견과류 껍질 가루, 셀룰로스 분말 또는 다른 고체 운반체와 같은 식물성 유래 생성물이다.

[0219] 본원의 화합물은 식물, 발 또는 다른 농업적 영역으로 투여되기 위해 적합한 일반적인 정제, 캡슐, 고체, 액체, 유화제, 슬러리, 오일, 미립제 또는 분말로서 제형화될 수 있다. 바람직한 실시예에 있어서, 제제는 운반체 또는 희석제 내의 1 내지 95%(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%)의 본원의 화합물을 포함한다. 본원에 기재된 조성물은 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애를 조절하기 위한 효과적인 양으로 존재하는 본원에 기재된 식의 화합물 및 추가적인 농업용 제제를 포함한다.

[0220] 일 실시예에 있어서, 본원의 화합물은 캡슐화된 제제(액체 또는 분말)로서 제공된다. 캡슐 물질로 사용하기 위해 적합한 특정 물질은 실리카, 퍼라이트, 탈크, 점토, 파이로필라이트, 규조토, 젤라틴 및 젤, 중합체(예를 들어, 폴리요소, 폴리우레탄, 폴리아마이드, 폴리에스테르, 등), 폴리머성 입자, 또는 셀룰로스와 같은 다공성 미립자 또는 물질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 벽을 통해 본원의 화합물을 방출하는 중공 섬유, 중공 튜브 또는 튜빙, 튜빙의 개구부의 밖으로 상기 화합물을 방출하는 모세관, 폴리머 기재 밖으로 상기 화합물을 방출하는 스트립, 블록, 정제, 디스크와 같은 다른 형태의 폴리머성 블록, 불투과성의 용기 내에 상기 화합물을 잡고 있고 측정된 투과성막을 통해 이를 방출하는 막 시스템 및 이의 조합을 포함한다. 상기 투여조제 조성물의 예는 라미네이트 중합체, 폴리비닐 클로라이드 펠렛 및 미세관이다.

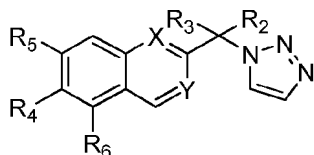
[0221] 캡슐화 공정은 일반적으로 화학적 또는 기계적으로 분류된다. 캡슐화를 위한 화학적 공정의 예는, 복합 상분리법(complex coacervation), 고분자-고분자 불화합성(polymer-polymer incompatibility), 액체 배지 내 계면중합법(interfacial polymerization), 인시투 중합법, 액체 내 건조법, 액체 배지 내 열적 및 이온적 겔화, 액체 배지 내 탈용매화, 전분-기반 화학 공정, 사이클로텍스트린 내에서 트래핑(trapping) 및 리포솜의 생성을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 캡슐화를 위한 기계적 공정의 예는, 분무 건조, 분무 냉각, 유동층, 정전기 침착, 원심압출법, 회전디스크 또는 회전 현탁액 분리, 환상분사(annular-jet) 캡슐화, 액체-기체 또는 고체-기체 계면 중합, 용매 증발, 압출법, 또는 용매추출조 내로의 분무를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0222] 또한, 마이크로캡슐은 본원의 활성 화합물의 장기간 방출에 적합하다. 마이크로캡슐은 코팅 또는 셸에 의해 둘러싸인 코어 물질 또는 활성 구성요소를 포함하는 작은 입자이다. 마이크로캡슐의 크기는 일반적으로 1 내지 1000 마이크로미터이며, 캡슐이 1마이크론보다 작으면 나노캡슐로 분류되며, 1000 마이크로미터보다 크면 매크로캡슐로 분류된다. 코어 유효하중은 대개 0.1 내지 98 중량%이다. 마이크로캡슐은 다양한 구조(연속된 코어/셸, 다핵, 또는 단일체)를 가질 수 있으며, 불규칙적 또는 기하학적 모양을 가질 수 있다.

- [0223] 다른 측면에 있어서, 본원의 화합물은 오일-기반 전달계로 제공된다. 오일 방출 기질은 식물 및/또는 미네랄 오일을 포함한다. 일 실시예에 있어서, 기질은 물에 용이하게 분산될 수 있는 조성물을 만들기 위한 습윤제, 유화제, 및 분산제 등과 같은 표면 활성화제를 포함한다.
- [0224] 또한, 본 발명의 화합물은 유화제로서 제공될 수 있다. 유화제 제조는 유중수적형(w/o) 또는 수중유적형(o/w)으로 이루어질 수 있다. 액적(droplet) 크기는 나노미터 크기(콜로이드 분산)에서 수백 마이크로미터까지 다양할 수 있다. 다양한 계면활성제 및 점도증가제는 액적의 크기 조정, 유화제 안정화, 및 방출 조정을 위하여 제제에 혼합될 수 있다.
- [0225] 또한, 본 발명의 화합물은 고체 정제로 제형화될 수 있으며, 오일, 단백질/탄수화물 물질 (바람직하게는 식물 기반), 감미제 및 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 활성 구성요소를 포함 (바람직하게는 필수적으로 포함)할 수 있다. 일 실시예에 있어서, 본 발명은 고체 정제를 제공하며, 오일, 단백질/탄수화물 물질(바람직하게는 식물 기반), 감미제 및 금속효소-관련 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 활성 구성요소 (예를 들어, 본원의 화합물 또는 이의 조합 또는 유도체)를 포함한다. 정제는 일반적으로 오일 (예를 들어, 옥수수, 해바라기, 땅콩, 올리브, 포도씨, 유동나무, 순무, 콩, 목화씨, 호두, 야자수, 피마자, 아몬드, 헤이즐넛, 아보카도, 참깨, 파두, 카카오, 아마인, 평지씨, 카놀라유 및 이들의 수소화 유도체와 같은 식물 오일; 페트로륨 유래 오일(예를 들어, 파라핀 및 페트로륨 젤리), 및 다른 물과 혼합되지 않는 탄화수소(예를 들어, 파라핀))의 약 4-40중량%(예를 들어, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%)를 포함한다. 또한, 정제는 일반적으로 식물-기반 단백질/탄수화물 물질의 약 5-40중량%(예를 들어, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%)를 포함한다. 물질은 탄수화물 부분(예를 들어, 밀, 호밀, 보리, 귀리, 옥수수, 벼, 기장, 수수, 버드씨드(birdseed), 메밀, 알파파, 자주개자리, 옥수수가루, 콩가루, 곡분, 밀미들링, 밀기울, 옥수수글루텐 가루, 조류분말, 건조 효모, 콩, 벼와 같은 곡물로부터 유래한) 및 단백질 부분 둘 다를 포함한다.
- [0226] 선택적으로, 다양한 부형제 및 결합제는 활성 구성요소의 전달을 보조하거나 정제의 적당한 구조를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 바람직한 부형제 및 결합제는 무수 락토오스, 미정질 셀룰로스, 옥수수 전분, 에스테르산 마그네슘, 에스테르산 칼슘, 에스테르산 아연, 카복시메틸셀룰로스 나트륨 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0227] 본 발명은 농업적 또는 식물 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 키트를 제공한다. 일 실시예에 있어서, 키트는 식물 부위로 전달되기 위해 적합한 형태로 본원의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 포함한다. 어떤 실시예에 있어서, 키트는 식 (I)의 화합물을 포함하는 용기를 포함한다; 상기 용기는 박스, 앰플, 병, 약병, 튜브, 백, 파우치, 블리스터팩 또는 기술분야에서 알려진 다른 적당한 용기 형태일 수 있다. 상기 용기는 플라스틱, 유리, 접합가공지, 금속 포일 또는 화합물을 고정하기 위한 다른 적합한 물질로 제조될 수 있다.
- [0228] 원하는 경우, 본 발명의 화합물(들)은 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역으로 투여하기 위한 설명서와 함께 제공된다. 설명서는 일반적으로 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조성물의 용도에 관한 정보를 포함한다. 다른 실시예에 있어서, 설명서는 하기의 사항 중 적어도 하나를 포함한다: 화합물의 성분; 금속효소-관련 농업적 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 투여 일정 및 투여량; 주의사항; 경고; 연구결과 요약; 및/또는 참조문헌. 설명서는 (존재한다면) 용기 상에 직접적으로 인쇄되거나 용기에 적용되는 라벨로서, 또는 분리된 시트, 팜플렛, 카드로서 또는 용기 내 또는 용기와 함께 제공되는 폴더일 수 있다.
- [0229] 실시예
- [0230] 본 발명은 특정 실시예를 사용하여 증명될 것이나, 반드시 이에 제한되어 해석되지 않는다.
- [0231] **일반적인 실험 절차**
- [0232] 본원의 반응식 내의 구조의 변수의 정의는 본원에 기재된 식의 해당하는 위치에 상응한다.
- [0233] 실시예에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 식의 중간체 화합물 및 하나 이상의 화학적 변형에 있어서 본원의 화합물과 하나 이상의 시약(본원에 의해 제조되는 것을 포함)이 반응하여 본원의 식의 임의의 화합물 또는 이의 중간체 화합물을 생성하는 것을 포함하는, 상기 화합물을 본원의 식의 화합물로 전환하는 방법(예를 들어, 반응식 3에 있어서, L에서 3; I에서 J; 또는 J에서 3)을 제공한다.
- [0234] 또한 본원에 기재된 합성 방법은 임의의 반응식 내에 기재된 임의의 단계 전 또는 후에 궁극적으로 본원에 기재

된 식의 화합물을 합성하기 위해 적합한 보호기를 추가 또는 제거하기 위한 추가적인 단계를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 하나의 식의 화합물을 다른 식의 화합물로 전환하는 것을 교시한다(예를 들어, 반응식 3에 있어서, I에서 3; I에서 J; 또는 J에서 3). 전환 공정은 인 시투에서 수행되거나 중간체 화합물을 분리하여 수행될 수 있는 하나 이상의 화학적 변형을 의미한다. 상기 변형은 본원에 인용된 참조문헌을 포함하는 기술분야에 알려진 기술 및 프로토콜을 사용하여 출발 화합물 또는 중간체와 추가적인 시약이 반응하는 것을 포함할 수 있다. 중간체는 정제와 함께 또는 정제없이 사용될 수 있다(예를 들어, 여과, 증류, 승화, 결정화, 배산, 고상 추출 및 크로마토그래피).

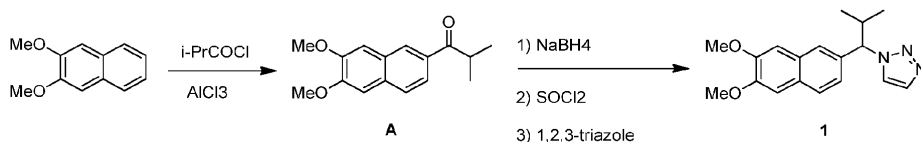
[0235] 1-(1,2,3-트리아졸)의 합성



[0236] (III)

[0237] 1-치환된 1,2,3-트리아졸 타겟(III)의 합성은 하기에 나타난 실시예 합성을 사용하여 달성될 수 있다(반응식 1). 다양한 R4 및 R5-치환된 나프탈렌은 관능화된 할로- 및 알콕시-나프탈렌 출발 물질(예를 들어, A)로부터 출발하여 제조될 수 있다. 중간체 A는 2,3-디메톡시-나프탈렌과 이소부틸릴 클로라이드/알루미늄 트리클로라이드의 프리텔-크래프트 아실레이션으로 제조될 수 있다. 티오닐 클로라이드로 연속적인 처리에 의한 케톤의 알코올로의 환원에 이어 1,2,3-트리아졸은 1을 생성한다. 화합물 III에 있어서 R4 또는 R5는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 상기 그룹은 스즈키 짝지음 방법[아릴-B(OH)<sub>2</sub> 또는 헤테로아릴-B(OH)<sub>2</sub>, 팔라듐(II) 아세테이트 촉매]을 통해 Br-나프탈렌 중간체(R4 또는 R5 = Br)로 첨가될 수 있다.

[0238] 반응식 1



[0239]

[0240] 실시예 1

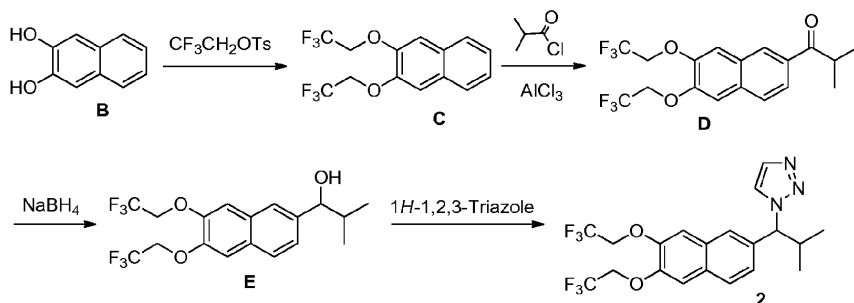
[0241] 1-(1-(6,7-디메톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (1)

[0242] 0 °C의 비활성 대기 하에서 메탄올(50 mL) 내의 케톤 A (2.0 g, 7.7 mmol)의 교반된 용액으로 NaBH<sub>4</sub> (0.57 g, 15.5 mmol)가 소량씩 첨가되었다(A를 제조하기 위한 프리텔-크래프트 조건, 실시예 2 참조). 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질은 감압 하에 증발되었다. 생성된 잔여물은 디클로로메탄(100 mL) 내에 용해, 물, 소금물로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되었다. 여과 및 증발 후에, 조물질은 n-헥산으로 세척되어 시럽 형태의 상응하는 2차 알코올 생성물(1.8 g, 6.9 mmol, 83%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.69-7.61 (m, 2 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 4.45-4.41 (m, 1 H), 4.03 (s, 6 H), 2.15-2.01 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

[0243] -10 °C의 비활성 대기 하에서 아세트나이트릴(15 mL) 내의 1,2,3-트리아졸(0.79 g, 11.5 mmol)의 교반된 현탁액으로 티오닐 클로라이드(0.22 mL, 3.07 mmol)가 천천히 첨가되었으며, 상온에서 16시간 동안 생성된 혼합물이 교반되었다. 침전된 고체는 여과되었다; 여과물은 -60 °C로 냉각된 후 -60 °C에서 5분 동안 아세트나이트릴(5 mL) 내의 알코올(0.2 g, 0.76 mmol)은 여과물로 적가되었다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물은 상온으로 가온되었으며 상온에서 48시간 동안 교반되었다. (TLC를 통해) 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물은 EtOAc (50 mL)로 희

석, 소금물로 세척, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조, 여과 및 감압 하에서 증발되었다. 조물질은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **1** (0.13 g, 0.41 mmol, 54%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.66-7.68 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.25 (d,  $J$  = 11 Hz, 1 H), 3.99 (s, 6 H), 2.97-2.89 (m, 1 H), 0.94 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H), 0.92 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H). HPLC: 99.68%.

[0244] 반응식 2



[0245]

[0246] 실시예 2

[0247] 1-(1-(6,7-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (2)

[0248] 상온의  $\text{N}_2$  대기 하에서 DMF (3 mL) 내의 **B** (0.44 g, 2.7 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.5 g, 11 mmol) 및 트리플루오로에틸톨릴레이트(2.1 g, 8.2 mmol)가 첨가되었다. 생성된 반응 혼합물은  $120^\circ\text{C}$ 에서 6시간 동안 교반되었다. TLC를 통해 출발 물질의 소진이 완료된 후, 반응 혼합물은 상온으로 냉각되었으며, 얼음물로 쿼칭되고 에테르(3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물(100 mL)로 세척되고 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조되었다. 고체가 여과된 후, 용매는 감압 하에서 증발되어 조물질을 생성하였다. 상기 조물질은 5% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **C** (500 mg, 0.15 mmol, 56%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.69 (m, 2 H), 7.44-7.40 (m, 2 H), 7.30 (s, 2 H), 4.51 (q,  $J$  = 8.2 Hz, 4 H).

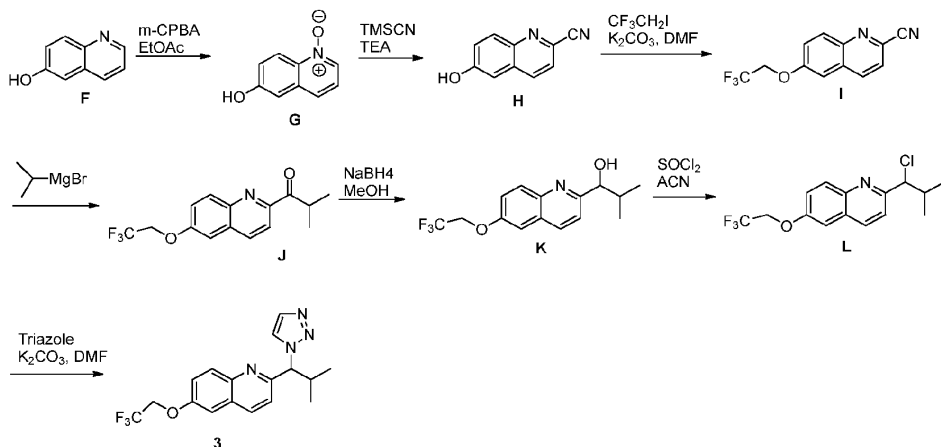
[0249]  $0-5^\circ\text{C}$ 의  $\text{N}_2$  대기 하에서 DCM (10 mL) 내의 **C** (0.5 g, 1.5 mmol)의 교반된 용액으로 이소부틸릴 클로라이드 (0.23 mL, 2.1 mmol)에 이어  $\text{AlCl}_3$  (0.35 g, 2.6 mmol)가 첨가되었다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은 상온으로 가온되었으며 6시간 동안 교반되었다. 반응 경과를 TLC로 관찰되었다. 반응 혼합물이 차가운 물(25 mL)로 쿼칭된 후 수용성층은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물(50 mL)로 세척되었으며 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조되었다. 고체가 여과된 후, 용매는 감압 하에서 증발되어 조물질을 생성하였다. 상기 조물질은 5% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 케톤 **D** (0.5 g, 1.24 mmol, 83%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.35 (s, 1 H), 7.98 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.78 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.55-4.49 (m, 4 H), 3.69-3.66 (m, 1 H), 1.28 (d,  $J$  = 7 Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J$  = 7 Hz, 3 H).

[0250]  $0^\circ\text{C}$ 의 비활성 대기 하에서 THF (5 mL) 내의 케톤 **D** (0.2 g, 0.5 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{NaBH}_4$  (0.075 g, 2.0 mmol)에 이어 메탄올(1 mL)이 첨가되었다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물은 상온으로 가온되었으며 3시간 동안 교반되었다. 반응 경과를 TLC를 통해 관찰되었다. 반응 혼합물이 소금물(25 mL)로 쿼칭된 후 수용성층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 소금물(25 mL)로 세척되었으며 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조되었다. 고체가 여과된 후, 용매는 감압 하에서 증발되어 조물질을 생성하였다. 상기 조물질은 10% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 시럽 형태인 알코올 **E** (0.1 g, 0.25 mmol, 49.7%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.71 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55-7.54 (m, 2 H), 7.36 (d,

$J = 8.5$  Hz, 1 H), 5.18 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H), 4.89-4.82 (m, 4 H), 4.38-4.36 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 1 H), 0.88 (d,  $J = 7$  Hz, 3 H), 0.77 (d,  $J = 7$  Hz, 3 H).

[0251] -5 °C의 비활성 대기 하에서 MeCN (16 mL) 내의 1,2,3-트리아졸 (1.08 g, 15.5 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{SOCl}_2$  (0.3 mL, 4.1 mmol)가 적가되었다. 0 °C에서 1시간 동안 교반된 후, -5 °C에서  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.21 g, 1.5 mmol) 및 알코올 **E** (0.41 g, 1.0 mmol)의 용액은 반응 혼합물로 천천히 첨가되었다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물은 상온으로 가온되었으며 16시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되었으며, 생성된 잔여물은 물로 희석되고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기상은 소금물로 세척, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조, 감압 하에서 농축되어 조화합물을 생성하였다. 조물질은 20% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 황백색 고체인 **2** (80 mg, 0.17 mmol, 17%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  8.36 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.55 (s, 2 H), 5.49 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1 H), 4.90-4.82 (m, 4 H), 2.91-2.84 (m, 1 H), 0.81 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H), 0.79 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H). Mass:  $m/z$  448 [ $M^+ + 1$ ]. HPLC: 99.39%.

### [0252] 반응식 3



[0253]

### [0254] 실시예 3

#### [0255] 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (3)

[0256] 0 °C의 비활성 대기 하에서 EtOAc (500 mL) 내의 **F** (25 g, 0.17 mol)의 교반된 용액으로  $m\text{-CPBA}$  (74.3 g, 0.43 mol)가 적가되었다. 반응 혼합물은 점진적으로 상온까지 가온되었으며 5시간 동안 교반되었다. 반응 경과를 TLC를 통해 관찰되었다. 침전된 고체는 여과되었으며 진공 하에서 건조되어 고체인 **G** (23 g, 0.14 mol, 83%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.41 (s, 1 H), 8.40-8.33 (m, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.37-7.22 (m, 3 H).

[0257] 상온의 비활성 대기 하에서 ACN (220 mL) 내의 **G** (11 g, 0.06 mol)의 교반된 용액으로  $\text{Et}_3\text{N}$  (33.5 mL, 0.23 mol)에 이어 TMS-CN (27.4 mL, 0.21 mol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 상온에서 8시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되어 고체인 **H** (8.0 g, 0.04 mol, 69%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.67 (s, 1 H), 8.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.50 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H).

[0258] 상온에서 DMF (80 mL) 내의 **H** (8.0 g, 0.04 mol)의 교반된 용액으로  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26 g, 0.18 mol)에 이어  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  (19 mL, 0.18 mol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 80 °C에서 18시간 동안 가열되었다. (TLC를 통해) 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물은 상온으로 가온되었으며 차가운 물(200 mL)로 쿨링되었다. 침전된 고체는 여과, 물로 세척, 진공 하에서 건조되었다. 조물질은 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체

인 **I** (6.0 g, 0.02 mol, 50.8%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.21-8.11 (m, 2 H), 7.70 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.55 (dd,  $J$  = 9.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.53 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H).

[0259] 상온의  $\text{N}_2$  대기 하에서 톨루엔(150 mL) 내의 **I** (6.0 g, 0.02 mol)의 교반된 용액으로 촉매량의 CuBr이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0 °C로 냉각되었다; 그리고 나서, 이소프로필 마그네슘 브로마이드(8.4 g, 0.05 mol, 디에틸 에테르 내의 1.0 M)가 반응 혼합물로 적가되었으며 10 °C에서 추가 30분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액으로 킨칭되었으며 셀라이트를 통해 여과되었다. 여과물은 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출되었다; 혼합된 유기 추출물은 소금물로 세척, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조, 여과 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제되어 반고체인 **J** (4.0 g, 0.01 mol, 57.1%)를 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.18-8.09 (m, 3 H), 7.50 (dd,  $J$  = 9.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 4.53 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H), 4.42-4.29 (m, 1 H), 1.26 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H).

[0260] 0 °C의 비활성 대기 하에서 MeOH (15 mL) 내의 **J** (1.0 g, 3.36 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{NaBH}_4$  (0.32 g, 8.4 mmol)가 천천히 첨가되었다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물은 10 °C로 가온되었으며 30분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 물로 킨칭, EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 물, 소금물로 세척,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조, 여과 및 감압 하에서 농축되어 조생성물 **K** (0.9 g, 3.0 mmol, 90%)를 생성하였다.

[0261] 상온에서 MeCN (5 mL) 내의 **K** (0.35 g, 1.17 mmol)의 교반된 용액으로  $\text{SOCl}_2$  (0.26 mL, 3.51 mmol)가 첨가되었으며 생성된 혼합물은 70 °C에서 3시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 차가운물로 킨칭되었으며  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 염기화되었다. 수용성층은 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기상은 물, 소금물로 세척,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조, 여과 및 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **L** (0.19 g, 0.59 mmol, 51.3%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.10-7.98 (m, 2 H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd,  $J$  = 9.2, 3.0 Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 4.92 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 4.54 (q,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 2.56-2.39 (m, 1 H), 1.15 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H), 0.93 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H).

[0262] DMF (5 mL) 내의 **L** (0.35 g, 1.10 mmol)의 교반된 용액으로 1,2,3-트리아졸 (0.19 g, 2.75 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.6 g, 4.4 mmol)이 첨가되었으며, 혼합물은 90 °C에서 12시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물이 차가운 물로 킨칭된 후 수용성층은 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 물(10 mL), 소금물(5 mL)로 세척되었으며, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조되었다. 여과 및 감압 하에서 용매의 증발 후, 조물질은 EtOAc/헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **3** (0.1 g, 0.28 mmol, 26.3%)을 생성하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.04-8.00 (m, 3 H), 7.66 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 5.51 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1 H), 4.49 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 3.06-2.95 (m, 1 H), 0.89 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 6 H). MS (ESI):  $m/z$  351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HPLC: 99%.

[0263] **(-)-3에 대한 카이랄 정제 HPLC 사양**

[0264] 컬럼: Chiralpak AD-H, 250 x 4.6mm, 5u

[0265] 이동상: A) *n*-헥산, B) 에탄올

[0266] 등용매: A: B (80:20)

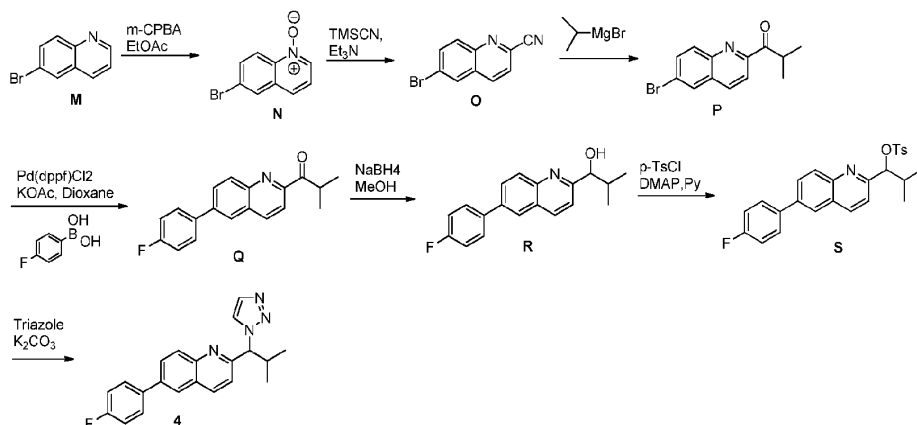
[0267] 유속: 1.00 mL/min

[0268] 희석액: EtOH:*n*-헥산 (20:80)

[0269] 광회전도  $[\alpha]_D$ : - 43.2° ( $c$  = MeOH 내의 0.5 w/v%).

[0270] HPLC: 99.5%.

[0271] 반응식 4



[0272]

[0273] 실시예 4

[0274] 6-(4-플루오로페닐)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (4)

[0275] 0 °C에서 EtOAc (200 mL) 내의 **M** (10.0 g, 40 mmol)의 교반된 용액으로 m-CPBA (16.5 g, 95 mmol)가 적가되었다. 반응 혼합물은 상온까지 점진적으로 가온되었으며 12시간 동안 교반되었다. 침전된 고체는 여과되고 진공 하에서 건조되어 조생성물 **N** (9.0 g)을 생성하였으며, 추가적인 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. MS (ESI):  $m/z$  224 [M+H]<sup>+</sup>.

[0276] 상온의 비활성 대기 하에서 MeCN (50 mL) 내의 **N** (9.0 g, 조생성물)의 교반된 용액으로 Et<sub>3</sub>N (20.3 mL, 141 mmol)에 이어 TMSCN (19.9 mL, 140 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 상온에서 12시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되어 고체인 **O** (7.0 g, 30 mmol, 74.4%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.04 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.92 (dd,  $J$  = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H).

[0277] 상온의 N<sub>2</sub> 대기 하에서 톨루엔(150 mL) 내의 **O** (5.0 g, 21 mmol)의 교반된 용액으로 촉매량의 CuBr이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0 °C로 냉각되었다; 그리고 나서, 이소프로필 마그네슘 브로마이드(53.6 mL, 50 mmol, 디에틸 에테르 내의 1 M)가 반응 혼합물로 적가되고 0 °C에서 추가 30분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 물로 쿨링되고 셀라이트를 통해 여과되었다. 여과물은 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출되었다; 혼합된 유기 추출물은 소금물로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 감압 하에서 농축되었다. 조물질은 2% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **P** (4.0 g, 14.4 mmol, 67.4%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18-8.12 (m, 2 H), 8.06-8.03 (m, 2 H), 7.84 (dd,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 1.27 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6 H). MS (ESI):  $m/z$  279 [M+H]<sup>+</sup>.

[0278] 1,4-디옥산(20 mL) 내의 **P** (1.0 g, 3.5 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.13 g, 1 mmol) 및 4-플루오로페닐 보론산(0.5 g, 3.5 mmol)의 혼합물은 20분동안 Ar로 퍼징되었으며 반응 혼합물은 90 °C에서 4시간 동안 교반되었다. 반응물은 진공 하에서 증발되었으며 생성된 조물질은 5% EtOAc/헥산으로 용리되는 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **Q** (0.9 g, 3.0 mmol, 85.7%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 8.24 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1 H), 8.15 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.99-7.97 (m, 2 H), 7.71-7.68 (m, 2 H), 7.22-7.17 (m, 2 H), 4.43-4.37 (m, 1 H), 1.29 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H). MS (ESI):  $m/z$  294 [M+H]<sup>+</sup>.

[0279] 0 °C의 비활성 대기 하에서 MeOH (10 mL) 내의 **Q** (0.9 g, 3 mmol)의 교반된 용액으로 NaBH<sub>4</sub> (0.23 g, 6 mmol)가 천천히 첨가되었다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물은 상온으로 가온되었으며 4시간 동안 교반되었다. 휘발성 물질은 감압 하에서 증발되었으며 잔여물은 물로 희석되었다. 수용성층은 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합

된 유기층은 물, 소금물로 세척, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조, 여과 및 진공 하에서 농축되었다. 조물질은 5% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 걸쭉한 시럽 형태인 **R** (0.8 g, 2.7 mmol, 88%)을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.18-8.13 (m, 2 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.68-7.65 (m, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.20-7.17 (m, 2 H), 4.82-4.76 (m, 2 H), 2.20-2.16 (m, 1 H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H). MS (ESI): *m/z* 296 [M+H]<sup>+</sup>.

[0280] 비활성 대기 하에서 피리딘(3 mL) 내의 **R** (0.1 g, 0.33 mmol)의 교반된 용액으로 *p*-토실 클로라이드(0.12 g, 0.67 mmol) 및 DMAP (20 mg, 0.16 mmol)가 첨가하였으며 생성된 혼합물은 상온에서 추가 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 물로 퀀칭되었으며 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기상은 CuSO<sub>4</sub> 용액으로 세척되고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조되었다. 여과 후, 용매는 감압 하에서 증발되어 조화합물을 생성하였다. 조물질은 10% EtOAc/헥산으로 용리되는 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 고체인 **S** (0.07 g, 0.15 mmol, 49.3%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.91-7.89 (m, 2 H), 7.67-7.64 (m, 4 H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.21-7.17 (m, 2 H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H). MS (ESI): *m/z* 450 [M+H]<sup>+</sup>.

[0281] DMF (2 mL) 내의 **S** (0.07 g, 0.16 mmol)의 교반된 용액으로 1,2,3-트리아졸 (0.04 g, 0.66 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.06 g, 0.5 mmol)이 첨가되었으며 혼합물은 100 °C에서 5시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 물로 퀀칭되었으며 수용성층은 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기 추출물은 물(10 mL), 소금물(5 mL)로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 로 건조되었다. 여과 및 감압 하에서 용매의 증발 후, 조물질은 15% EtOAc/헥산으로 용리되는 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 100-200 메쉬)로 정제되어 고체인 **4** (50 mg, 0.14 mmol, 87%)를 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.95-7.94 (m, 2 H), 7.69-7.61 (m, 4 H), 7.20 (t, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.57 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 3.04-2.99 (m, 1 H), 0.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H). MS (ESI): *m/z* 347 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC: 94.7%.

[0282] **(-)-4에 대한 카이랄 정제 HPLC 사양**

[0283] 컬럼: Chiralpak IC, 250 x 4.6mm, 5u

[0284] 이동상: A) *n*-헥산, B) 에탄올

[0285] 등용매: A: B (90:10)

[0286] 유속: 1.00 mL/min

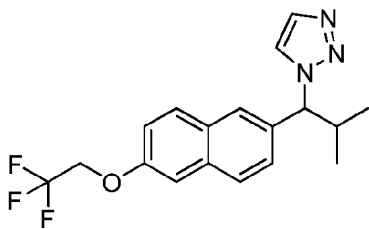
[0287] 광회전도 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 60.9° (c = MeOH 내의 0.5 w/v%).

[0288] HPLC: 99.0%.

[0289] 실시예 5-23은 기본적으로 상기 실시예 1-4에 기재된 바에 따라 제조되었다.

[0290] **실시예 5**

[0291] 1-(2-메틸-1-(6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)나프탈렌-2-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (5)

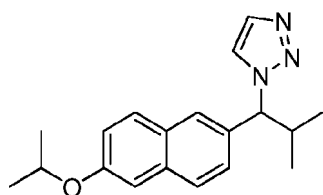


[0292] **5**

[0293] MS (ESI):  $m/z$  350  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.69 분.

[0294] 실시예 6

[0295] 1-(1-(6-이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (6)

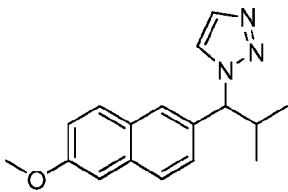


[0296] **6**

[0297] MS (ESI):  $m/z$  310  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.79 분.

[0298] 실시예 7

[0299] 1-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (7)

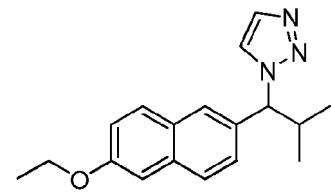


[0300] **7**

[0301] MS (ESI):  $m/z$  282  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.53 분.

[0302] 실시예 8

[0303] 1-(1-(6-에톡시나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (8)

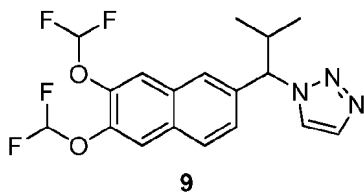


[0304] **8**

[0305] MS (ESI):  $m/z$  296  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.71 분.

[0306] 실시예 9

[0307] 1-(1-(6,7-비스(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (9)

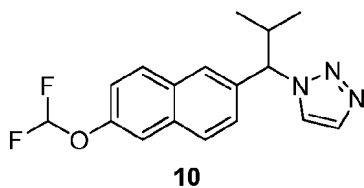


[0308]

[0309] MS (ESI):  $m/z$  384  $[M+H]^+$ . HPLC: 7.81 분.

[0310] 실시예 10

[0311] 1-(1-(6-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-일)-2-메틸프로필)-1H-1,2,3-트리아졸 (10)

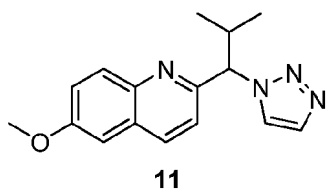


[0312]

[0313] MS (ESI):  $m/z$  318  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.57 분.

[0314] 실시예 11

[0315] 6-메톡시-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (11)

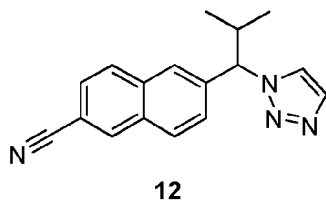


[0316]

[0317] MS (ESI):  $m/z$  283  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.26 분.

[0318] 실시예 12

[0319] 6-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-2-나프토나이트릴 (12)

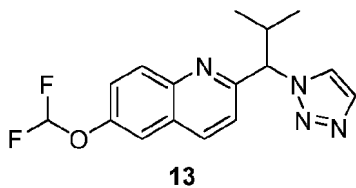


[0320]

[0321] MS (ESI):  $m/z$  277  $[M+H]^+$ . HPLC: 8.37 분.

[0322] 실시예 13

[0323] 6-(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (13)

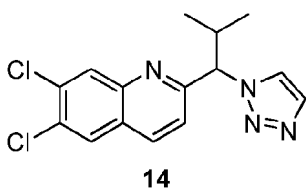


[0324]

[0325] MS (ESI):  $m/z$  319  $[M+H]^+$ . HPLC: 4.66 분.

[0326] 실시예 14

[0327] 6,7-디클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (14)

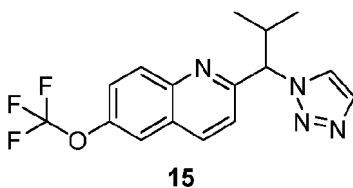


[0328]

[0329] MS (ESI):  $m/z$  322  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.62 분.

[0330] 실시예 15

[0331] 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (15)

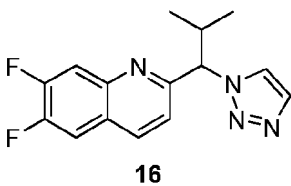


[0332]

[0333] MS (ESI):  $m/z$  337  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.58 분.

[0334] 실시예 16

[0335] 6,7-디플루오로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (16)

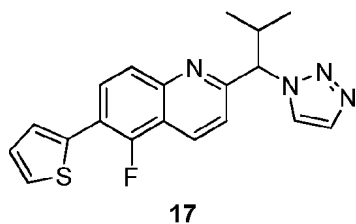


[0336]

[0337] MS (ESI):  $m/z$  289  $[M+H]^+$ . HPLC: 10.29 분.

[0338] 실시예 17

[0339] 5-플루오로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(티오펜-2-일)퀴놀린 (17)

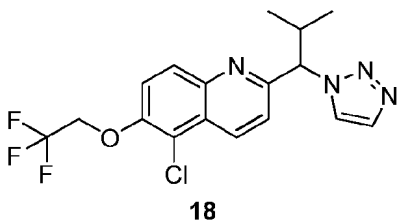


[0340]

[0341] MS (ESI):  $m/z$  353  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.93 분.

[0342] 실시예 18

[0343] 5-클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린 (18)

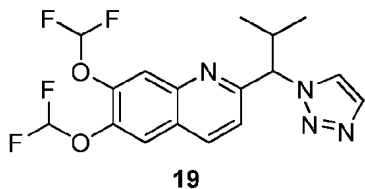


[0344]

[0345] MS (ESI):  $m/z$  386  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.73 분.

[0346] 실시예 19

[0347] 6,7-비스(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (19)

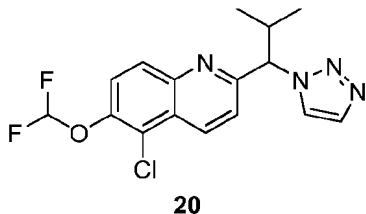


[0348]

[0349] MS (ESI):  $m/z$  385  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.55 분.

[0350] 실시예 20

[0351] 5-클로로-6-(디플루오로메톡시)-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (20)

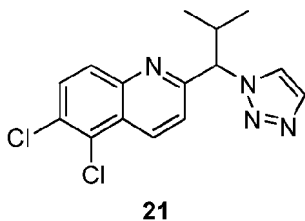


[0352]

[0353] MS (ESI):  $m/z$  353  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.62 분.

[0354] 실시예 21

[0355] 5,6-디클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린 (21)

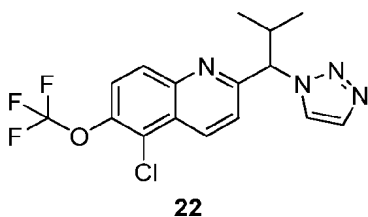


[0356]

[0357] MS (ESI):  $m/z$  321  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.88 분.

[0358] 실시예 22

[0359] 5-클로로-2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)-6-(트리플루오로메톡시)퀴놀린 (22)

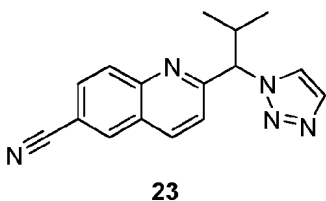


[0360]

[0361] MS (ESI):  $m/z$  371  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.97 분.

[0362] 실시예 23

[0363] 2-(2-메틸-1-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)프로필)퀴놀린-6-카보나이트릴 (23)



[0364]

[0365] MS (ESI):  $m/z$  278  $[M+H]^+$ . HPLC: 2.25 분.

[0366] 실시예 24: 금속효소 활성

[0367] A. CYP17의 억제

[0368] CYP17 활성은 하기의 절차에 따라 검정되었다. 각 시험 화합물 및 동질효소 억제제(케토코나졸)의 용액은 DMSO:ACN (50:50 v/v)를 사용한 단계희석법을 통해 2700, 540, 90, 18, 3, 0.6 및 0.1  $\mu$ M의 농도로 각각 제조되었다. 그리고 나서, 각각의 시험 화합물 및 동질효소 억제제 용액은 탈이온수(50:950 v/v)를 사용하여 135, 27, 4.5, 0.9, 0.15, 0.03 및 0.005  $\mu$ M의 농도로 20배 희석되었다. 최종 반응 혼합물 내의 시험 화합물 또는 억제제 혼합물에 포함되는 유기 용매의 함량은 1%였다. 혼주 랫트의 고환 마이크로솜 현탁액(20 mg/mL)은 포스페이트 버퍼로 희석되어 1.25 mg/mL 현탁액을 생성하였다. NADPH 용액은 2.5X의 농도로 포스페이트 버퍼 내에서

제조되었다. 기질의 원액은 DMSO:MeCN (50:50 v/v) 내에서 제조, 혼합되었으며, 포스페이트 버퍼 내에서 희석되어 5  $\mu$ M의 기질을 포함하는 단일 용액을 생성하였다. 최종 반응 혼합물 내의 기질 혼합물에 포함되는 유기 용매의 함량은 1%였다. 기질 용액 및 마이크로솜 현탁액은 1:1의 부피비로 화합, 혼합되었으며, PCR 플레이트의 반응웰로 분배되었다. 각 농도에서의 각각의 시험 화합물 또는 억제제 용액은 웰로 첨가되고, 반복적인 흡입/분주 사이클을 통해 혼합되었다. 활성 대조군에서, 블랭크 시험 화합물의 희석액은 시험 화합물 용액 대신에 첨가되었다. 반응을 시작하기 위한 NADPH 용액을 첨가하기 전에 반응 혼합물은 37 °C에서 2분 동안 평형을 유지하였으며, 반응 혼합물은 파이펫으로 혼합되었다. 본원에 개시된 기술적 과제의 화합물은 표 1에 기재된 범위의 IC50을 나타낸다.

[0369] 실시예 25: 금속효소 선택성

[0370] A. 간 시토크롬 P450 효소의 억제

[0371] 각각의 시험 화합물 용액은 각각 DMSO:MeCN (50:50 v/v)로 단계희석되어 20000, 6000, 2000, 600, 200 및 60  $\mu$ M의 농도로 제조되었다. 그리고 나서, 각각의 시험 화합물 용액은 DMSO:MeCN:탈이온수 (5:5:180 v/v/v)를 사용하여 1000, 300, 100, 30, 10 및 3  $\mu$ M의 농도로 20배 희석되었다. 동질효소 억제제의 혼합물(각각의 동질효소 2C9, 2C19 및 3A4의 특이적 억제제인 설파페나졸, 트라닐사이프롤린 및 케토코나졸)은 DMSO:ACN (50:50 v/v)를 사용한 단계희석을 통해 6000, 2000, 600, 200, 60, 20, 6 및 2  $\mu$ M 농도의 각 억제제를 포함하도록 제조되었다. 그리고 나서, 혼합된 억제제 용액은 DMSO:MeCN:탈이온수 (5:5:180 v/v/v)를 사용하여 300, 100, 30, 10, 3, 1, 및 0.1  $\mu$ M의 농도로 20배 희석되었다. 최종 반응 혼합물 내의 시험 화합물 또는 억제제 혼합물에 포함되는 유기 용매의 함량은 2% v/v였다.

[0372] 혼주(pooled) 인간 간-마이크로솜 현탁액(20 mg/mL)은 포스페이트 버퍼로 희석되어 5 mg/mL 현탁액을 생성하였다. NADPH 용액은 5 mM 농도로 포스페이트 버퍼 내에서 제조되었다. 각 기질의 분리된 원액은 DMSO:MeCN (50:50 v/v) 내에서 제조, 혼합되었으며, 포스페이트 버퍼 내에서 희석되어 실험적으로 결정된  $K_m$  농도의 5배인 각 기질을 포함하는 단일 용액을 생성하였다. 최종 반응 혼합물 내의 기질 혼합물에 포함되는 유기 용매의 함량은 1% v/v였다.

[0373] 기질 용액 및 마이크로솜 현탁액은 1:1 부피비로 화합, 혼합되었으며 PCR 플레이트의 반응웰로 분배되었다. 각 농도에서의 각각의 시험 화합물 또는 혼합된 억제제 용액은 웰에 첨가되었으며, 반복적인 흡입-분주 사이클로 혼합되었다. 활성 대조군에서, 블랭크 포스페이트 버퍼 용액은 시험 화합물 용액 대신에 첨가되었다. 반응을 시작하기 위한 NADPH 용액을 첨가하기 전에 반응 혼합물은 37 °C에서 2분 동안 평형을 유지하였으며, 반응 혼합물은 파이펫으로 혼합되었다. NADPH가 첨가되고 10분 후, 반응 혼합물 차가운 아세트나이트릴로 쿼칭되었다. 시료는 약 1분동안 오비탈 셰이킹(orbital shaking)을 통해 혼합되었으며, 10분동안 2900 RCF에서 원심분리되었다. 상청액 부분은 양이온 모드 내에서 전자분무이온화 삼중사극자 질량 분석법에 의한 탐지와 함께 농도구배 역상(reverse-phase) HPLC로 분석되었다.

[0374] 데이터는 S자 모양 투여량(dose)-반응 곡선에 대응되었으며, 각 시험 화합물의 억제능은 이의 IC<sub>50</sub> 수치로 결정되었다.

표 1

[0375]

실시예	CYP17 IC50*	CYP2C9*	CYP2C19*	CYP3A4*
1	0.050	6.5	8.4	11
2	0.48	2.9	4.4	>60
3	0.030	3.2	5.0	19
4	0.042	24	31	84
케토코나졸	0.40	40	19	0.15

[0376] \*CYP IC50 값은  $\mu\text{M}$ 으로 표현됨.

[0377] 참조 문헌의 포함

[0378] 본원에서 인용되는 모든 참조 문헌(논문, 특허등록공보, 특허공개공보 및 계류 중인 특허 출원 포함)의 내용은 본원에 참고로서 명백히 포함된다.

[0379] 등가물

[0380] 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본원에 개시된 본 발명의 특이적인 실시예의 수많은 등가물을 인식할 수 있거나, 반복 실험없이 알아낼 수 있다. 이러한 등가물은 청구항에 포함되도록 의도되어 있다.