



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0021277  
(43) 공개일자 2016년02월24일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 405/12</i> (2006.01) <i>A61K 47/10</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 47/14</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 9/48</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 405/12</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 47/10</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7001338</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년06월18일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년01월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/043040</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/205138<br/>         국제공개일자 2014년12월24일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         61/836,901 2013년06월19일 미국(US)<br/>         61/952,430 2014년03월13일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>세라곤 파마슈티컬스, 인크.</b><br/>         미국, 캘리포니아주 92130, 샌디에이고, 엘 카미노 리얼 12780, 스위트 301</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>카라만 메흐멧</b><br/>         미국 캘리포니아주 92037 라 호야 비아 말로르카 8617 유닛 이<br/> <b>고백 스티븐 피</b><br/>         미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 비아 산틸라나 13216<br/> <i>(뒷면에 계속)</i></p> <p>(74) 대리인<br/> <b>제일특허법인</b></p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **에스트로겐 수용체 조절제 및 이의 용도**

**(57) 요약**

본원은 에스트로겐 수용체 조절제인 화합물을 기재하고 있다. 또한, 에스트로겐 수용체로 매개되거나 이에 의존하는 질병 또는 질환을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제, 뿐만 아니라 상기 에스트로겐 수용체 조절제를 단독으로 및 다른 화합물과 함께 사용하는 방법을 기재하고 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/14* (2013.01)

*A61K 47/38* (2013.01)

*A61K 9/0014* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61K 9/0095* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/4866* (2013.01)

(72) 발명자

**스미스 니콜라스 디**

미국 캘리포니아주 92109 샌 디에고 베릴 스트리트  
1204

**하거 제프리 에이치**

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 벤클리 로드  
13381

**초우 마네발 에드나**

미국 캘리포니아주 92014 텔 마르 토레이 파인스  
테라스 238

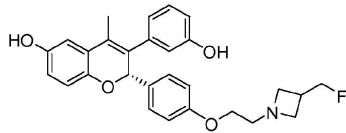
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물:

[화학식 III]



**청구항 2**

제 1 항의 화합물의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 3**

제 2 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 산 부가 염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 4**

제 2 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염, 아세트산염, 프로피온산염, 헥산산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설포산염, 에탄설포산염, 1,2-에탄다이설포산염, 2-하이드록시에탄설포산염, 벤젠설포산염, 톨루엔설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산)염, 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무론산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 또는 발프로산염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 5**

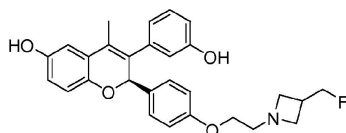
제 2 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 염산염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 6**

하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물:

[화학식 II]



**청구항 7**

제 6 항의 화합물의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 산 부가 염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 9**

제 7 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염, 아세트산염, 프로피온산염, 핵산산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설포산염, 에탄설포산염, 1,2-에탄다이설포산염, 2-하이드록시에탄설포산염, 벤젠설포산염, 톨루엔설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산)염, 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무콘산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 또는 발프로산염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 10**

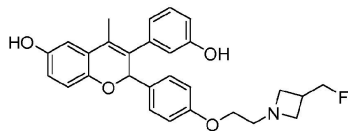
제 7 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 염산염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 11**

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물. 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물:

[화학식 I]



**청구항 12**

제 11 항의 화합물의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 13**

제 12 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 산 부가 염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 14**

제 12 항에 있어서,

화합물의 약학적으로 허용되는 염이 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염, 아세트산염, 프로피온산염, 핵산산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설포산염, 에탄설포산염, 1,2-에탄다이설포산염, 2-하이드록시에탄설포산염, 벤젠설포산염, 톨루엔설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산)염, 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무콘산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 또는 발프로산염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 15**

제 12 항에 있어서,  
화합물의 약학적으로 허용되는 염이 염산염인 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 16**

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구 약물을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 17**

제 16 항에 있어서,  
정맥내 주사, 피하 주사, 경구 투여 또는 국소 투여를 위해 제형화된 약학 조성물.

**청구항 18**

제 16 항에 있어서,  
정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 겔, 분산액, 용액, 에멀전, 연고 또는 로션인 약학 조성물.

**청구항 19**

포유동물에서 암의 치료에 있어서 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도.

**청구항 20**

제 19 항에 있어서,  
암을 에스트로겐 수용체 조절제로 치료할 수 있는 용도.

**청구항 21**

제 19 항에 있어서,  
암이 유방암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암, 폐암 또는 자궁암인 용도.

**청구항 22**

제 19 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,  
포유동물로부터의 혈액 샘플에서 CA-125 수준의 분석과 조합하는 용도.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본원은 2013년 6월 19일자로 출원된 "에스트로겐 수용체 조절제 및 이의 용도"라는 발명의 명칭의 미국 가출원 제 61/836,901 호; 및 2014년 3월 13일자로 출원된 "에스트로겐 수용체 조절제 및 이의 용도"라는 발명의 명칭의 미국 가출원 제 61/952,430 호를 우선권 주장하고, 이들 모두는 전체가 참조로서 본원에 혼입된다.

[0002] 본원은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사물질, 또는 전구약물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 에스트로겐 민감성, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개된 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하거나 진단하기 위한 상기 화합물의 사용 방법을 기재하고 있다.

**배경기술**

[0003] 에스트로겐 수용체(ER)는 내인성 에스트로겐과의 상호작용을 통해 다양한 생물학적 효과의 유도를 매개하는 리간드-활성화된 전사 조절 단백질이다. 내인성 에스트로겐은 17β-에스트라다이올 및 에스트론을 포함한다. ER은 2개의 동형체, 즉, ER-α 및 ER-β를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0004] 에스트로겐 및 에스트로겐 수용체는 다수의 질병 또는 질환, 예컨대, 유방암, 폐암, 난소암, 결장암, 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 뿐만 아니라 다른 질병 또는 질환에 연루되어 있다.

**발명의 내용**

[0005] 일 양상에서, 에스트로겐 수용체 및/또는 낮은 농도의 에스트로겐 수용체로 에스트로겐의 효과를 줄이는 화학식 I, II 및 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 제시되고, 따라서 에스트로겐 및/또는 에스트로겐 수용체의 작용이 질병 또는 질환의 병인학 또는 병리학에 수반되거나 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상에 기여하는 질병 또는 질환의 치료용 또는 예방용 약제로서 유용하고, 이때 상기 에스트로겐 및/또는 에스트로겐 수용체의 작용은 바람직하지 않다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제 화합물이다.

[0006] 일 양상에서, 화학식 I, II 및 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 ER-관련된 질병 또는 질환, 예컨대, 비제한적으로 암(골암, 유방암, 폐암, 직장결장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암 및 자궁암), 중추신경계(CNS) 결함(알코올 중독, 편두통), 심혈관계 결함(대동맥류, 심근경색에 대한 민감성, 대동맥 판막 경화증, 심혈관계 질환, 관상 동맥 질환, 고혈압), 혈액계 결함(심부정맥 혈전증), 면역 및 염증 질환(그레이브스병, 관절염, 다발성 경화증, 간경변), 감염에 대한 민감성(B형 간염, 만성 간 질환), 대사성 결함(골 밀도, 담즙울체, 요도하열, 비만, 골관절염, 골연화증, 골다공증), 신경성 결함(알츠하이머병, 파킨슨병, 편두통, 현기증), 정신적 결함(신경성 식욕부진, 주의력 결핍 과잉활동 장애(ADHD), 치매, 주요 우울 장애, 정신병), 자궁 질환(예를 들면, 평활근종, 자궁내 평활근종, 자궁내막 증식증, 자궁내막증) 및 생식 결함(초경 연령, 자궁내막증, 불임증)과 관련된 ER- $\alpha$  기능장애의 치료에 유용하다.

[0007] 일 양상에서, 화학식 I, II 및 III의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 대사물질 및 전구약물이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 화합물은 에스트로겐 수용체 조절제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 에스트로겐 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물 또는 에스트로겐 수용체 분해제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 에스트로겐 수용체 길항제, 뿐만 아니라 에스트로겐 수용체 분해제이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물은 에스트로겐 수용체 작용제 활성을 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 것과 관련하여, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물은 완전한 또는 장기간 지속되는 중앙 회귀, 치료에 대한 저항의 낮은 발생률 또는 발달 속도, 및/또는 중앙 침입의 감소를 특징으로 하는 개선된 치료 활성을 제공할 수 있다.

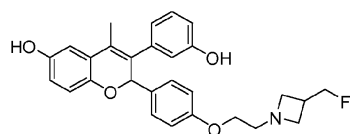
[0008] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 에스트로겐 수용체에 대한 높은 특이성을 갖고, 바람직한 조직-선택적 약리 활성을 갖는다. 바람직한 조직-선택적 약리 활성은 비제한적으로 유방 세포에서 ER 길항제 활성을 포함하고 자궁 세포에서 ER 작용제 활성을 전혀 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 최소의 또는 무시할만한 에스트로겐 수용체 작용제 활성을 갖는 완전 에스트로겐 수용체 길항제 활성을 나타내는 에스트로겐 수용체 분해제이다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 에스트로겐 수용체 길항제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 최소의 또는 무시할만한 에스트로겐 수용체 작용제 활성을 갖는다.

[0010] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물의 활성 대사물질, 호변이성질체, 약학적으로 허용되는 용매화물, 약학적으로 허용되는 염 및 전구약물로부터 선택된 화합물이 본원에 제시된다.

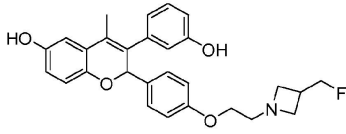
[0011] 일 양상에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 기재된다:

[0012] [화학식 I]



[0013] 일 양상에서, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재된다:

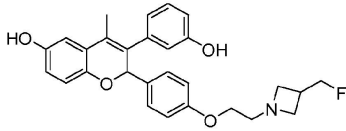
[0015] [화학식 I]



[0016]

[0017] 또한, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 기재된다:

[0018] [화학식 I]



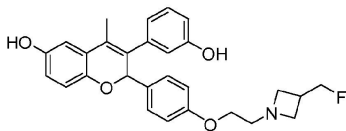
[0019]

[0020] 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 산 부가 염이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염, 아세트산염, 프로피온산염, 헥산산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설포산염, 에탄설포산염, 1,2-에탄다이설포산염, 2-하이드록시에탄설포산염, 벤젠설포산염, 톨루엔설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산)염, 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무콘산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 또는 발프로산염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 무기산과 반응시켜 형성된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 무기산과 반응시켜 형성되고, 이때 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 또는 메타인산이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 유기산과 반응시켜 형성된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 유기산과 반응시켜 형성되고, 이때 유기산은 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, L-말산, 말레산, 옥살산, 푸마르산, 트라이플루오로아세트산, 타르타르산, L-타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄다이설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 톨루엔설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산, 부티르산, 페닐락트산, 페닐부티르산, 또는 발프로산이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 염산염이 본원에 기재된다.

[0022] 또한, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 전구약물이 본원에 기재된다:

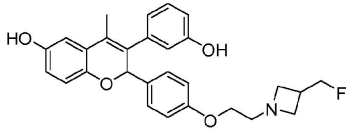
[0023] [화학식 I]



[0024]

[0025] 또한, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 전구약물의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 기재된다:

[0026] [화학식 I]



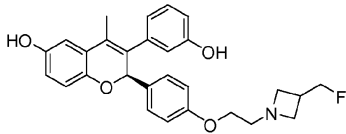
[0027]

[0028] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 전구약물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염이다.

[0029] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사, 경구 투여 또는 국소 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀전, 연고 또는 로션이다.

[0030] 또한, 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 기재된다:

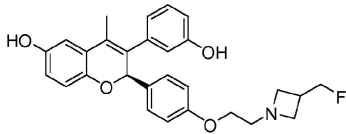
[0031] [화학식 II]



[0032]

[0033] 일 양상에서, 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재된다:

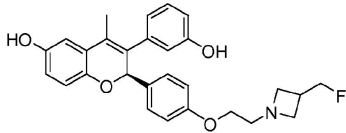
[0034] [화학식 II]



[0035]

[0036] 또 다른 양상에서, 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 기재된다:

[0037] [화학식 II]



[0038]

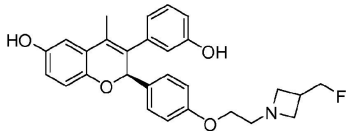
[0039] 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 산 부가 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염, 아세트산염, 프로피온산염, 헥산산염, 사이클로헥탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 1,2-에탄다이설폰산염, 2-하이드록시에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산)염, 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무콘산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 또는 발프로산염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 무기산과 반응시켜 형성된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 무기산과 반응시켜 형성되고, 이때 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 또는 메타인산이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 유기산과 반응시켜 형성된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 유기산과 반응시켜 형성되고, 이때 유기산은 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락



트산, 말론산, 숙신산, 말산, L-말산, 말레산, 옥살산, 푸마르산, 트라이플루오로아세트산, 타르타르산, L-타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만텔산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 클루코헵탄산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 또는 발프로산이다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 구조를 갖는 화합물의 염산염이 본원에 기재된다.

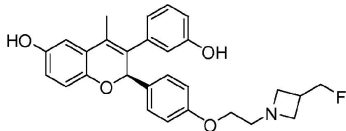
또 다른 양상에서, 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물의 전구약물이 본원에 기재된다:

[0040] [화학식 II]



[0042] 또 다른 양상에서, 하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물의 전구약물의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 기재된다:

[0043] [화학식 II]

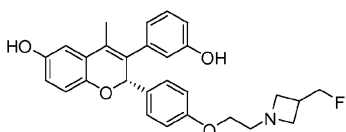


[0044] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 전구약물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 또는 국소 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀전, 연고 또는 로션이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 거울상이성질체 비는 90:10보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다.

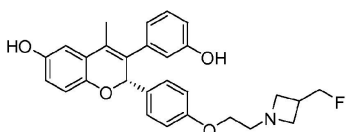
[0046] 또 다른 양상에서, 하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 기재된다:

[0047] [화학식 III]



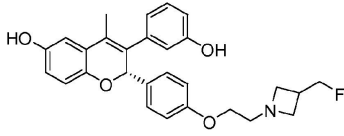
[0048] 일 양상에서, 하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물이 본원에 기재된다:

[0049] [화학식 III]



[0050] 또 다른 양상에서, 하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 기재된다:

[0055] [화학식 III]



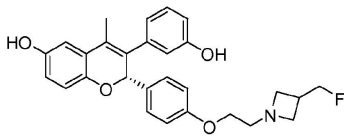
[0056]

[0057]

일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 산 부가 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염, 아세트산염, 프로피온산염, 헥산산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설포산염, 에탄설포산염, 1,2-에탄다이설포산염, 2-하이드록시에탄설포산염, 벤젠설포산염, 톨루엔설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산)염, 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무콘산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 또는 발프로산염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 무기산과 반응시켜 형성된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 무기산과 반응시켜 형성되고, 이때 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 또는 메타인산이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 유기산과 반응시켜 형성된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 화합물을 유기산과 반응시켜 형성되고, 이때 유기산은 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, L-말산, 말레산, 옥살산, 푸마르산, 트라이플루오로아세트산, 타르타르산, L-타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄다이설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 톨루엔설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 또는 발프로산이다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 구조를 갖는 화합물의 염산염이 본원에 기재된다.

[0058] 또한, 하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물의 전구약물이 본원에 기재된다:

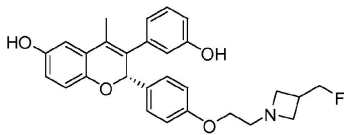
[0059] [화학식 III]



[0060]

[0061] 또한, 하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물의 전구약물의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 기재된다:

[0062] [화학식 III]



[0063]

[0064] 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물의 전구약물의 약학적으로 허용되는 염은 염산염이다.

[0065] 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사, 경구 투여, 또는 국소 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀전, 연고 또는 로션이다. 일부 실시양태에서, 화합물의 거울상이성질체 비는 90:10보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부

실시양태에서, 화합물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다.

- [0066] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 화학식 I, II 또는 III의 화합물 이외에 하기로부터 선택된 하나 이상의 치료 활성제를 추가로 포함한다: 코르티코스테로이드, 항구토제, 진통제, 항암제, 항염증제, 키나아제 억제제, 항체, HSP90 억제제, 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제, 폴리 ADP-리보스 폴리머라아제(PARP) 억제제, 및 아로마타아제 억제제.
- [0067] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 에스트로겐 민감성, 에스트로겐 수용체 매개된 또는 에스트로겐 수용체 의존성인 질병 또는 질환을 갖는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 인간은 이미 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물 이외에, 하나 이상의 추가 치료 활성제를 투여받았다. 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물 이외에 하나 이상의 추가 치료 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물 이외에 하나 이상의 추가 치료 활성제는 코르티코스테로이드, 항구토제, 진통제, 항암제, 항염증제, 키나아제 억제제, 항체, HSP90 억제제, 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제 및 아로마타아제 억제제로부터 선택된다.
- [0069] 본원에 기재된 약학 제형은 포유동물에게 다양한 방식으로, 예컨대, 비제한적으로 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내), 구강, 국소 또는 경피 투여 경로로 투여된다. 본원에 기재된 약학 제형은 비제한적으로 수성 액체 분산액, 자가-유화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 고체 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제형, 제어 방출 제형, 급속 용융 제형, 정제, 캡슐, 알약, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 펄스 방출 제형, 다입자 제형, 및 혼합된 즉시 및 제어 방출 제형을 포함한다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 경구로 투여된다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 전신으로 투여된다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 정맥내로 투여된다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 피하로 투여된다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 국소로 투여된다. 상기 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예컨대, 용액, 현탁액, 로션, 젤, 페이스트, 샴푸, 스크럽, 러브(rub), 스미어(smear), 약용 스틱, 약용 붕대, 밤(balm), 크림 또는 연고로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 포유동물의 피부에 국소로 투여된다.
- [0075] 또 다른 양상에서는, 에스트로겐 수용체의 활성이 질병 또는 질환의 병리학 및/또는 증상에 기여하는 질병, 장애 또는 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물의 용도가 제공된다. 일 양상에서, 질병 또는 질환은 본원에 명시된 임의의 질병 또는 질환이다.
- [0076] 임의의 상기한 양상에서는, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 효과량으로 (a) 전신으로 포유동물에게 투여하고/하거나; (b) 경구로 포유동물에게 투여하고/하거나; (c) 정맥내로 포유동물에게 투여하고/하거나; (d) 주사에 의해 포유동물에게 투여하고/하거나; (e) 국소로 포유동물에게 투여하고/하거나; (f) 비-전신으로 또는 국소로 포유동물에게 투여하는 추가 실시양태가 제공된다.
- [0077] 임의의 상기한 양상에서는, 화합물을 효과량으로 단일 투여하는 것을, 예컨대, (i) 화합물을 1회 투여하거나; (ii) 화합물을 포유동물에게 1일의 기간에 걸쳐 수 회 투여하거나; (iii) 계속적으로 투여하거나; (iv) 연속적으로 투여하는 것을 포함하는 추가 실시양태가 제공된다.
- [0078] 임의의 상기한 양상에서는, 화합물을 효과량으로 다중 투여하는 것을, 예컨대, (i) 화합물을 연속적으로 또는

간헐적으로 단일 투여량으로 투여하거나; (ii) 다중 투여 사이에 6시간 마다 투여하거나; (iii) 화합물을 포유 동물에게 8시간 마다 투여하거나; (iv) 화합물을 포유동물에게 12시간 마다 투여하거나; (v) 화합물을 포유동물에게 24시간 마다 투여하는 것을 포함하는 추가 실시양태가 제공된다. 추가 또는 다른 실시양태에서, 방법은 약물 휴지기를 포함하고, 이때 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나, 투여될 화합물의 투여량은 일시적으로 감소되고; 약물 휴지기의 끝에 화합물의 투여가 재개된다. 일 실시양태에서, 약물 휴지기의 기간은 2일부터 1년까지 다르다.

[0079] 또한, 포유동물에게 화학식 I, II 또는 III의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 포유동물에서 ER 활성화를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 포유동물에서 유방 세포, 폐 세포, 난소 세포, 결장 세포, 전립선 세포, 자궁내막 세포 또는 자궁 세포의 ER 활성화를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 포유동물에서 유방 세포, 난소 세포, 결장 세포, 전립선 세포, 자궁내막 세포 또는 자궁 세포에서의 ER 활성화를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물에서 ER 활성화를 감소시키는 방법은 포유동물에서 에스트로겐 수용체에 대한 에스트로겐의 결합을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물에서 ER 활성화를 감소시키는 방법은 포유동물에서 ER 농도를 감소시키는 것을 포함한다.

[0080] 일 양상에서는, 포유동물에서 자궁의 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 있어서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용이 제공된다. 일부 실시양태에서, 자궁의 질병 또는 질환은 평활근종, 자궁내 평활근종, 자궁내막 증식증, 또는 자궁내막증이다. 일부 실시양태에서, 자궁의 질병 또는 질환은 자궁의 암성 질병 또는 질환이다. 일부 다른 실시양태에서, 자궁의 질병 또는 질환은 자궁의 비-암성 질병 또는 질환이다.

[0081] 일 양상에서는, 에스트로겐 민감성, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개성인 질병 또는 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용이 제공된다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 질환은 유방암, 폐암, 난소암, 결장암, 전립선암, 자궁내막암 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 질환은 본원에 기재된다.

[0082] 일부 경우에는, 에스트로겐 민감성, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개된 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 있어서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 질환은 본원에 기재된다.

[0083] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 에스트로겐 수용체의 활성을 줄이거나 감소하거나 제거하기 위해 사용된다.

[0085] 포장 물질; 포장 물질 내의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 활성 대사물질, 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 용매화물, 또는 이의 조성물; 및 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 활성 대사물질, 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 용매화물, 또는 이의 조성물을 나타내는 라벨을 포함하는 제품은, 에스트로겐 수용체의 효과를 감소하거나 줄이거나 제거하기 위해 사용되고, 에스트로겐 수용체 활성의 감소 또는 제거로부터 유리할 수 있는 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 제공된다.

[0086] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명에서 명백하게 이해될 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정한 실시예가, 구체적인 실시양태를 제시하면서, 단지 예시의 방식으로 주어지고, 이로 인해 본원의 취지 및 범주 내에서의 다양한 변화 또는 변형이 하기 상세한 설명에 의해 당업자에게 명백하게 되는 것이 이해되어야 한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0087] 에스트로겐 수용체 알파(ER- $\alpha$ ; NR3A1) 및 에스트로겐 수용체 베타(ER- $\beta$ ; NR3A2)는 스테로이드 호르몬 수용체이고, 이들은 큰 핵 수용체 초계열의 일원이다. 핵 수용체는 통상의 모듈러 구조를 공유하고, 이는 DNA 결합 도메인(DBD) 및 리간드 결합 도메인(LBD)을 최소로 포함한다. 스테로이드 호르몬 수용체는 리간드-조절된 전사인자로서 작용하는 가용성 세포내 단백질이다. 척추동물은 5개의 밀접하게 관련된 스테로이드 호르몬 수용체(에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 글루코코르티코이드 수용체, 미네랄코르티코이드 수용체)를 함유하고, 이들은 생식, 대사 및 발달 활성의 광범위한 스펙트럼을 조절한다. ER의 활성은 17 $\beta$ -에

스트라다이올 및 에스트론을 포함하는 내인성 에스트로겐의 결합에 의해 제어된다.

[0088] ER- $\alpha$  유전자는 6q25.1에 위치하고, 595 AA 단백질을 암호화한다. ER- $\beta$  유전자는 염색체 14q23.3에 존재하고 530 AA 단백질을 생성한다. 그러나, 대안적 접합 및 번역 출발 위치로 인해, 상기 유전자는 각각 다중 동형체를 야기할 수 있다. DNA 결합 도메인(C 도메인이라 명명됨) 및 리간드 결합 도메인(E 도메인) 이외에, 이러한 수용체는 N-말단(A/B) 도메인, C 및 E 도메인을 연결하는 힌지(D) 도메인, 및 C-말단 연장(F 도메인)을 함유한다(문헌[Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995]). ER- $\alpha$  및 ER- $\beta$ 의 C 및 E 도메인은 상당히 보존되지만(각각 95% 및 55%의 아미노산 동일성), A/B, D 및 F 도메인의 보존은 불량하다(30% 미만의 아미노산 동일성). 두 수용체는 여성 생식관의 조절 및 발달에 수반되고 또한 중추신경계, 심혈관계 및 골 대사에서 다양한 역할을 한다.

[0089] 스테로이드 호르몬 수용체의 리간드 결합 포켓은 리간드 결합 도메인 내에 깊게 묻혀있다. 결합시, 리간드는 이 도메인의 소수성 코어의 일부가 된다. 그 결과 대부분의 스테로이드 호르몬 수용체는 호르몬의 부재하에 불안정하고 호르몬-결합력을 유지하기 위해 샤페론, 예컨대, Hsp90으로부터의 도움을 요구한다. 또한, Hsp90과의 상호작용은 이러한 수용체의 핵 전좌를 제어한다. 리간드-결합은 수용체를 안정화시키고 샤페론을 방출하는, 다양한 수용체 도메인 사이의 상호작용을 변경하고, 이러한 수용체를 핵 내로 이동시키는 단백질 상호작용 표면을 개조하고, DNA와 결합하고, 염색질 개조 복합체 및 전사 조직과의 상호작용에 관여하는 순차적인 형태 변화를 개시한다. ER이 Hsp90과 상호작용할 수 있을지라도, 이 상호작용은 세포 함량에 따라 호르몬 결합을 요구하지 않고, 아포-ER은 세포질 및 핵 둘다일 수 있다. 생물물리학 연구는, 리간드 결합보다 DNA 결합이 수용체의 안정성에 기여하고 있음을 시사한다(문헌[Greenfield et al., Biochemistry 40: 6646-6652, 2001]).

[0090] ER은 에스트로겐 반응 요소(ERE)(통상적인 경로)라 칭하는 DNA 특이적 서열 모티프에 결합함으로써 직접적으로, 또는 단백질-단백질 상호작용(비-통상적인 경로)을 통해 간접적으로 DNA와 상호작용할 수 있다(문헌[Welboren et al., Endocrine-Related Cancer 16: 1073-1089, 2009]). 비-통상적인 경로에서, ER은 SP-1, AP-1 및 NF- $\kappa$ B를 포함하는 다른 전사 인자와 함께 제시되었다. 이러한 상호작용은 세포 증식 및 분화를 조절하기 위한 ER의 능력에서 주요한 역할을 하는 것으로 보인다.

[0091] 2가지 유형의 ER DNA 상호작용은 각각의 ER-ERE 복합체에 의해 모집된 전사 공조절자에 따른 유전자 활성화 또는 억제를 야기할 수 있다(문헌[Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000]). 공조절자의 모집은 주로 2개의 단백질, 즉, AF2 및 AF1 상호작용 표면에 의해 매개된다. AF2는 ER E-도메인에 위치하고, 이의 형태는 리간드에 의해 직접 조절된다(문헌[Brzozowski et al., Nature 389: 753-758, 1997]). 완전 작용제는 공-활성제의 모집을 촉진하는 것으로 보이지만, 약한 작용제 및 길항제는 공-억제제의 결합을 가능하게 한다. AF1을 갖는 단백질의 조절은 잘 이해되지 않지만 세린 인산화에 의해 제어될 수 있다(문헌[Ward and Weigel, Biofactors 35: 528-536, 2009]). 수반된 인산화 부위 중 하나(S118)는 길항제, 예컨대, 타목시펜의 존재하에 ER의 전사 활성을 조절하는 것으로 보이고, 이는 유방암의 치료에 중요한 역할을 한다. 완전 작용제는 특정한 형태에서 ER을 저지하는 것으로 보이지만, 약한 작용제는 상이한 형태 사이의 평형에서 ER을 유지하는 경향이 있고, 공-조절자 레페토리의 세포-의존 차이를 허용하여 세포-의존 방식으로 ER의 활성을 조절한다(문헌[Tamrazi et al., Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003]). ER과 DNA의 상호작용은 역동적이고, 비제한적으로 프로테오솜에 의한 ER의 분해를 포함한다(문헌[Reid et al., Mol Cell 11: 695-707, 2003]). 리간드를 사용하여 ER의 분해는 이용가능한 항-호르몬 치료에 대해 에스트로겐 민감성 및/또는 저항성인 질병 또는 질환에 대한 매력적인 치료 전략을 제공한다.

[0092] ER 신호는 유방을 비롯한 여성 생식 기관, 배란 및 자궁내막의 농화의 발달 및 유지를 위해 중요하다. 또한, ER 신호는 골 질량, 지질 대사, 암 등에서 역할을 한다. 유방암의 약 70%는 ER- $\alpha$ 를 발현하고(ER- $\alpha$  양성) 성장 및 생존을 위해 에스트로겐에 의존한다. 또한, 다른 암, 예를 들면, 난소암 및 자궁내막암은 성장 및 생존을 위해 ER- $\alpha$  신호에 따르는 것으로 여겨진다. ER- $\alpha$  길항제인 타목시펜은 폐경기 전 및 폐경기 후 여성 모두에서 초기 및 진행성 ER- $\alpha$  양성 유방암을 치료하기 위해 사용되었다. 스테로이드계 ER 길항제인 풀베스트란트 [파슬로텍스(Faslodex: 상표)]는 타목시펜을 사용하는 요법에도 불구하고 진행된 여성에서 유방암을 치료하기 위해 사용된다. 또한, 스테로이드성 및 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제가 인간에서 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드성 및 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제는 폐경기 후 여성에서 안드로스테네다이온 및 테스토스테론으로부터 에스트로겐의 생성을 차단함으로써, 암에서 ER 의존성 성장을 억제한다. 이러한 항-호르몬제 이외에, 진행성 ER 양성 유방암은 일부 경우에 다양한 다른 화학치료제, 예컨대, 안트라사일린, 플라틴, 탁산으로 치료된다. 일부 경우에, ERB-B/HER2 티로신 키나아제 수용체의 유전적 증폭을 피하는 ER 양성 유방암은 단클론 항체인 트라스투주맙 [허셉틴(Herceptin: 상표)] 또는 소분자 pan-ERB-B 억제제



인 라파티닙으로 치료된다. 항-호르몬제, 화학치료제 및 소분자, 및 항체계 표적 요법의 이러한 장치에도 불구하고, ER- $\alpha$  양성 유방을 갖는 많은 여성들은 진행성 전이 질환이 발달하고 신규한 요법을 필요로 한다. 중요하게는, 종래 항-호르몬제에서 발달하는 대다수의 ER 양성 종양, 및 다른 요법이 성장 및 생존을 위해 ER- $\alpha$ 에 의존하여 남아있는 것으로 여겨졌다. 따라서, 전이성 질병 및 회독 내성의 설정시 활성을 갖는 신규한 ER- $\alpha$  표적화제가 요구되고 있다. 일 양상에서, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)인 화합물이 본원에 기재된다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 SERM은 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)이다. 일부 실시양태에서, 세포계 분석시 본원에 기재된 화합물은 정상 상태 ER- $\alpha$  수준에서의 감소(즉, ER 분해)를 야기하고, 에스트로겐 민감성 질병 또는 질환 및/또는 항-호르몬 요법에 대하여 발달된 내성을 갖는 질병 또는 질환의 치료에 유용하다.

[0093] 유방암 발달 및 진행에서 ER- $\alpha$ 의 중추적 역할을 고려해볼 때, 본원에 개시된 화합물은 단독으로, 또는 IGF1R, EGFR, erB-B2 및 erB-B3을 표적하는 것을 포함하여 유방암에서 다른 중요한 경로를 조절할 수 있는 다른 약제, 예컨대, PI3K/AKT/mTOR 축, HSP90, PARP 또는 히스톤 데아세틸라아제와 조합하여 유방암을 치료하는데 유용하다.

[0094] 유방암 발달 및 진행에서 ER- $\alpha$ 의 중추적 역할을 고려해볼 때, 본원에 개시된 화합물은 단독으로 또는 유방암을 치료하는데 사용된 다른 약제, 예컨대, 비제한적으로 아로마타아제 억제제, 안트라사일린, 플라틴, 질소 머스타드 알킬화제, 타산과 조합하여 유방암을 치료하는데 유용하다. 유방암을 치료하기 위해 사용된 예시적인 약제는 비제한적으로 파클리탁셀, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 사이클로포스파미드, 에피루비신, 풀베스트란트, 레트로졸, 겐시타빈, 트라스투주맙, 페그필그라스티뮴, 필그라스티뮴, 타목시펜, 도세탁셀, 토레미펜, 비노렐빈, 카페시타빈, 익사베필론, 뿐만 아니라 본원에 기재된 다른 것을 포함한다.

[0095] ER-관련된 질병 또는 질환은 암(골암, 유방암, 폐암, 직장결장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암 및 자궁암), 중추신경계(CNS) 결함(알코올 중독, 편두통), 심혈관계 결함(대동맥류, 심근경색에 대한 민감성, 대동맥 판막 경화증, 심혈관계 질환, 관상 동맥 질환, 고혈압), 혈액계 결함(심부정맥 혈전증), 면역 및 염증 질환(그레이브스병, 관절염, 다발성 경화증, 간경변), 감염에 대한 민감성(B형 간염, 만성 간 질환), 대사성 결함(골 밀도, 담즙울체, 요도하열, 비만, 골관절염, 골연화증, 골다공증), 신경성 결함(알츠하이머병, 파킨슨병, 편두통, 현기증), 정신적 결함(신경성 식욕부진, 주의력 결핍 과잉활동 장애(ADHD), 치매, 주요 우울 장애, 정신병) 및 생식 결함(초경 연령, 자궁내막증, 불임증)과 관련된 ER- $\alpha$  기능장애를 포함한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개된 질병 또는 질환을 치료하기 위해 사용된다.

[0097] 일부 실시양태에서, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개된 질병 또는 질환은 암, 중추신경계(CNS) 결함, 심혈관계 결함, 혈액계 결함, 면역 및 염증 질환, 감염에 대한 민감성, 대사성 결함, 신경성 결함, 정신적 결함 및 생식 결함으로부터 선택된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 에스트로겐 수용체 의존성 또는 에스트로겐 수용체 매개된 질병 또는 질환은 골암, 유방암, 폐암, 직장결장암, 자궁내막암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 알코올 중독, 편두통, 대동맥류, 심근경색에 대한 민감성, 대동맥 판막 경화증, 심혈관계 질환, 관상 동맥 질환, 고혈압, 심부정맥 혈전증, 그레이브스병, 관절염, 다발성 경화증, 간경변, B형 간염, 만성 간 질환, 골 밀도, 담즙울체, 요도하열, 비만, 골관절염, 골연화증, 골다공증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 편두통, 현기증, 신경성 식욕부진, 주의력 결핍 과잉활동 장애(ADHD), 치매, 주요 우울 장애, 정신병, 초경 연령, 자궁내막증, 및 불임증으로부터 선택된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 포유동물에서 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암, 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 폐암, 난소암, 자궁내막암, 전립선암 또는 자궁암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 호르몬 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 에스트로겐 민감성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 항-호르몬 치료에 대하여 내성이 있다. 일부 실시양태에서, 암은 항-호르몬 치료에 대하여 내성이 있는 에스트로겐 민감성 암 또는 에스트로겐 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 항-호르몬 치료에 내성이 있는 호르몬-민감성 암 또는 호르몬 수용체 의존성 암이다. 일부 실시양태에서, 항-호르몬 치료는 타목시펜, 풀베스트란트, 스테로이드성 아로마타아제 억제제, 및 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제로부터 선택된 하나 이상의 약제를 사용하는 치료를 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 항-에스트로겐 요법 후 질병 진행을 갖는 폐경 후 여성에서 호르몬

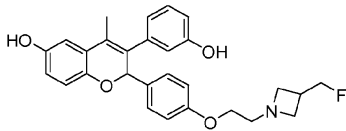
수용체 양성 전이성 유방암을 치료하기 위해 사용된다.

- [0101] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 포유동물에서 유방 또는 생식관의 호르몬 의존성 양성 또는 악성 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 양성 또는 악성 질환은 유방암이다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용된 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제이고; 에스트로겐 수용체 길항제이고, 최소의 또는 무시할만한 에스트로겐 수용체 작용제 활성을 갖거나, 이의 조합이다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료 방법은 포유동물에게 방사선 요법을 투여하는 것을 포함하는 치료 양생법을 포함한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료 방법은 수술 전 또는 수술 후 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료 방법은 포유동물에게 하나 이상의 추가 항암제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 화학요법-경험이 없는 포유동물에서 암을 치료하기 위해 사용된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 항암제로 암에 대한 치료를 받고 있는 포유동물에서 암을 치료하기 위해 사용된다. 일 실시양태에서, 암은 호르몬 난치성 암이다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 포유동물에서 자궁의 질병 또는 질환의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, 자궁의 질병 또는 질환은 평활근종, 자궁내 평활근종, 자궁내막 증식증, 또는 자궁내막증이다. 일부 실시양태에서, 자궁의 질병 또는 질환은 자궁의 양성 질병 또는 질환이다. 일부 다른 실시양태에서, 자궁의 질병 또는 질환은 자궁의 비-양성 질병 또는 질환이다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 포유동물에서 자궁내막증의 치료에 사용된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 포유동물에서 평활근종의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 평활근종은 자궁내 평활근종, 식도내 평활근종, 피부의 평활근종, 또는 소장 평활근종이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 포유동물에서 유섬유종의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 포유동물에서 자궁내 유섬유종의 치료에 사용된다.
- [0111] **화학식 I, II, 또는 III의 화합물**
- [0112] 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 활성 대사물질, 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함하는 화학식 I, II, 또는 III의 화합물은 에스트로겐 수용체 조절제이다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제이다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 에스트로겐 수용체 길항제이다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 에스트로겐 수용체 분해제 및 에스트로겐 수용체 작용제의 활성이 최소이거나 전혀 없는 에스트로겐 수용체 길항제이다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 에스트로겐 수용체의 최소 또는 무 작용; 및/또는 유방암, 난소암, 자궁내막암, 자궁경부암 세포주에 대한 항증식성 활성; 및/또는 시험관내 유방암, 난소암, 자궁내막암, 자궁경부 세포주에 대한 최대 항증식성 효능; 및/또는 인간 자궁내막(이시카와) 세포주에서의 최대 작용; 및/또는 인간 자궁내막(이시카와) 세포주에서의 최소 또는 무 작용; 및/또는 생체내 미성숙 래트 자궁내 분석에서 최소 또는 무 작용; 및/또는 생체내 미성숙 래트 자궁내 분석에서 역작용; 및/또는 생체내 이중이식 분석에서 유방암, 난소암, 자궁내막암, 자궁경부암 세포주 또는 이러한 암의 다른 설취류 모델에서 항증양 활성을 나타내는 에스트로겐 수용체 분해제 및 에스트로겐 수용체 길항제이다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 hERG(인간 에터-a-go-go-관련된 유전자) 채널과의 상호작용을 감소시키거나 최소화시키거나/시키거나 QT 연장에 대한 감소된 가능성을 나타내고/내거나 다형성 심실빈맥과 같은 심실 빈박성 부정맥의 감소된 위험을 갖는다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물은 시상하부에 접근하는 감소된 또는 최소의 가능성을 갖고/갖거나 시상하부-뇌하수체-난소(HPO) 축을 조절하기 위한 감소된 또는 최소의 가능성을 갖고/갖거나 난소의 과자극을 야기하기 위한 감소된 가능성을 보이고/보이거나 난소 독성에 대한 감소된 가능성을 보인다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 폐경전 여성에서 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, 또는 III의 화합물

은 시상하부에 접근하는 감소된 또는 최소의 가능성을 갖고/갖거나 시상하부-뇌하수체-난소(HPO) 축을 조절하는 감소된 또는 최소의 가능성을 갖고/갖거나 난소의 과자극을 야기하는 감소된 가능성을 보이고/보이거나 난소 독성에 대한 감소된 가능성을 보인다. 일부 실시양태에서, 폐경전 여성에서 질병 또는 질환은 자궁내막증이다. 일부 실시양태에서, 폐경전 여성에서 질병 또는 질환은 자궁내 질병 또는 질환이다.

[0117] 일 양상에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이 본원에 기재된다:

[0118] [화학식 I]

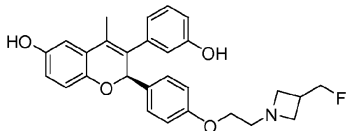


[0119]

[0120] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물의 사용에 대한 언급은 화합물의 라세믹 혼합물을 지칭한다.

[0121] 또 다른 양상에서, 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체가 본원에 제공되고, 이때 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 하기 화학식 II의 구조를 갖는다:

[0122] [화학식 II]



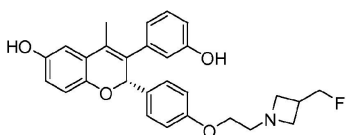
[0123]

[0124] 화학식 II의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물의 사용에 대한 언급은, 비제한적으로 광학적으로 순수한 화합물을 포함하는 조성물에서 화학식 II의 화합물의 임의의 광학 순도를 지칭한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 거울상이성질체 비는 90:10보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 광학적으로 순수하다.

[0126] 또 다른 양상에서, 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체가 본원에 기재되고, 이때 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 하기 화학식 III의 구조를 갖는다:

[0127] [화학식 III]



[0128]

[0129] 화학식 III의 화합물 또는 화학식 III의 화합물을 포함하는 조성물의 사용에 대한 언급은, 비제한적으로 광학적으로 순수한 화합물을 포함하는 조성물에서 화학식 III의 화합물의 임의의 광학 순도를 지칭한다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물의 거울상이성질체 비는 90:10보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 광학적으로 순수하다.

[0131] 본원에 기재된 임의의 방법, 용도, 제형 또는 조성물에 사용하기 위한 추가 화합물은 2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이다. 일부 실시양태에서, 2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올의 (R)-거울상이성질체(즉, (R)-2-(4-(2-(3-





서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 광학적으로 순수하다.

[0133]

본원에 기재된 임의의 방법, 용도, 제형 또는 조성물에 사용하기 위한 추가 화합물은 2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-7-올, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물이다. 일부 실시양태에서, 2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-7-올의 (R)-거울상이성질체(즉, (R)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-7-올), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 본원에 기재된 임의의 방법, 용도, 제형 또는 조성물에 사용된다. (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물의 사용에 관한 언급은, 비제한적으로 광학적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물에서 화합물의 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 임의의 광학적인 순도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 90:10보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (R)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 광학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-7-올의 (S)-거울상이성질체(즉, (S)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(4-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-7-올), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 본원에 기재된 임의의 방법, 용도, 제형 또는 조성물에 사용된다. (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물의 사용에 관한 언급은, 비제한적으로 광학적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물에서 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 임의의 광학 순도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 90:10보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 95:5보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 거울상이성질체 비는 99:1보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물은 광학적으로 순수하다.

[0134]

**합성**

[0135]

본원에 기재된 화합물은 표준 합성 기법을 사용하거나 본원에 기재된 방법과 조합하여 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 합성된다. 또한, 본원에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 다를 수 있다.

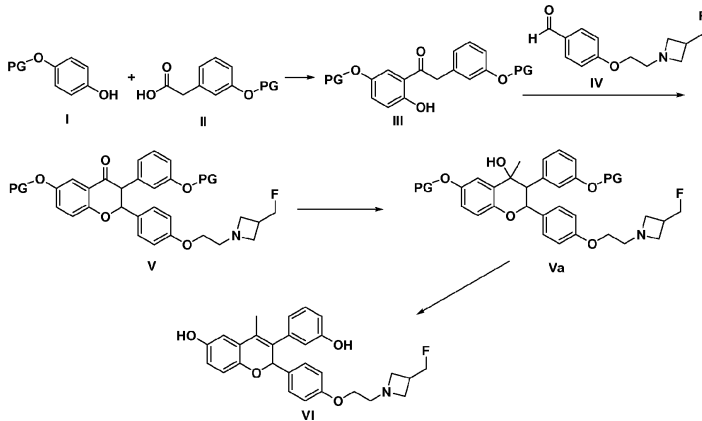
[0136]

본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 사용된 출발 물질은 합성되거나 상업적인 공급처, 예컨대, 비제한적으로 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 플루카(Fluka), 아크로스 오가닉스(Acros Organics), 알파 애사르(Alpha Aesar) 등으로부터 취득된다. 본원에 기재된 화합물, 및 상이한 치환기를 갖는 다른 연관된 화합물은 본원에 기재된 기법 및 물질을 사용하여 합성되거나, 문헌[March, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., (Wiley 1992)], 문헌[Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., Vols. A and B(Plenum 2000, 2001)], 및 문헌[Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed., (Wiley 1999)]에서 발견된 것을 포함하여 공지된다. 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화학식에서 발견된 다양한 잔기의 도입을 위해 적합한 시약 및 조건을 사용하여 변형될 수 있다.

[0137]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0138] [반응식 1]



[0139]

[0140]

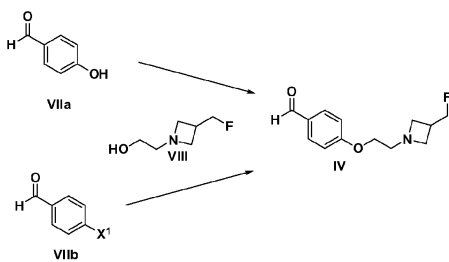
구조 I의 페놀을 적합한 용매 중 적합한 루이스산의 존재하에 구조 II의 페닐아세트산으로 처리하여 구조 III의 케톤을 수득한다. PG는 임의의 적합한 페놀 보호기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, PG는 메틸, 벤질, 파라-메톡시벤질 또는 테트라하이드로피란이다. 일부 실시양태에서, 적합한 루이스산은  $BF_3 \cdot Et_2O$ 이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 톨루엔, 다이클로로메탄, 또는 다이클로로에탄이다. 일부 실시양태에서, 반응 생성물을 가열한다. 일부 실시양태에서, 반응 생성물을 90°C 내지 100°C로 가열한다. 구조 III의 케톤을 적합한 염기 및 적합한 용매의 존재하에 구조 IV의 벤즈알데하이드와 반응시켜 구조 V의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 피페리딘 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 s-부탄올, n-부탄올, 및/또는 i-프로판올이다. 일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤을 s-부탄올 중 피페리딘, DBU의 존재하에 구조 IV의 벤즈알데하이드와 환류에서 3시간 동안 반응시킨 후 i-프로판올을 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 1 내지 3일 동안 교반한다. 구조 V의 화합물을 적합한 용매 중 적합한 유기 금속 시약으로 처리하여 구조 Va의 3차 알코올을 수득한 후 탈수하여 구조 VI의 크로멘을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 유기금속 시약은 메틸 리튬, 메틸 마그네슘 클로라이드, 메틸 마그네슘 브로마이드 또는 메틸 마그네슘 요오다이드이다. 일부 실시양태에서, 3차 알코올의 형성에 적합한 용매는 반양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서, 반양성자성 용매는 테트라하이드로피란이다. 생성된 3차 알코올을 아세트산/물로 처리하여 크로멘을 제거한다. 일부 실시양태에서, 3차 알코올을 아세트산/물로 약 90°C에서 처리하여 크로멘을 제거한다. 이어서, 보호기를 준 반응 조건하에 제거한다. 예를 들면, PG가 벤질 기이면, 벤질 기를 Pd/C, 메탄올 또는 에틸 아세테이트 중 수소 가스, 또는 아세트산으로 제거한다. 다르게는, PG가 벤질 기이면, 벤질 기를 루이스산, 예컨대, 알루미늄 트리클로라이드로 제거한다. 일부 실시양태에서, PG가 파라-메톡시벤질 기이면, 파라-메톡시벤질 기를 산, 예컨대, 트라이플루오로아세트산 또는 염산으로 제거한다. 일부 다른 실시양태에서, PG가 테트라하이드로피란 기이면, 테트라하이드로피란 기를 물 중 80% 아세트산으로 제거한다. 일부 실시양태에서, PG가 메틸 기이면, 메틸 기를 다이클로로메탄 중 트라이플루오로보란-다이메틸설파이드로 제거한다.

[0141]

일부 실시양태에서, 구조 IV의 벤즈알데하이드는 하기 반응식 2에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0142]

[반응식 2]



[0143]

[0144]

일부 실시양태에서, 구조 VIIa의 4-하이드록시벤즈알데하이드를 적합한 커플링 조건하에 구조 VIII의 화합물과 커플링한다. 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 트라이페닐포스핀, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트

트 및 테트라하이드로푸란의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 커플링을 실온에서 수행한다.

[0145]

일부 실시양태에서, 구조 VIIb(예를 들면, 여기서  $X^1$ 은 F, Cl, Br 또는 I이다)의 4-할로벤즈알데하이드를 적합한 커플링 조건하에 구조 VIII의 화합물과 커플링한다. 일부 실시양태에서,  $X^1$ 이 I이면, 적합한 울만(Ullmann) 반응 조건을 사용하여 구조 VIIb 및 VIII의 화합물을 커플링하여 구조 IV의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서,  $X^1$ 이 I이면, 적합한 반응 조건은 약 125°C로 가열하면서 CuI, 칼륨 카보네이트, 부티로니트릴의 사용을 포함한다. 다른 실시양태에서,  $X^1$ 이 I이면, 적합한 반응 조건은 약 125°C로 가열하면서 CuI, 1,10-펜안트롤린, 세슘 카보네이트, m-자일렌의 사용을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서,  $X^1$ 이 Cl, Br 또는 I이면, 적합한 팔라듐 매개된 반응 조건을 사용하여 구조 VIIb 및 VIII의 화합물을 커플링하여 구조 IV의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서,  $X^1$ 이 Br이면, 적합한 반응 조건은 약 100°C로 가열하면서  $Pd_2(dba)_3$ , 잔포스, 세슘 카보네이트, 및 다이옥산의 사용을 포함한다.

[0146]

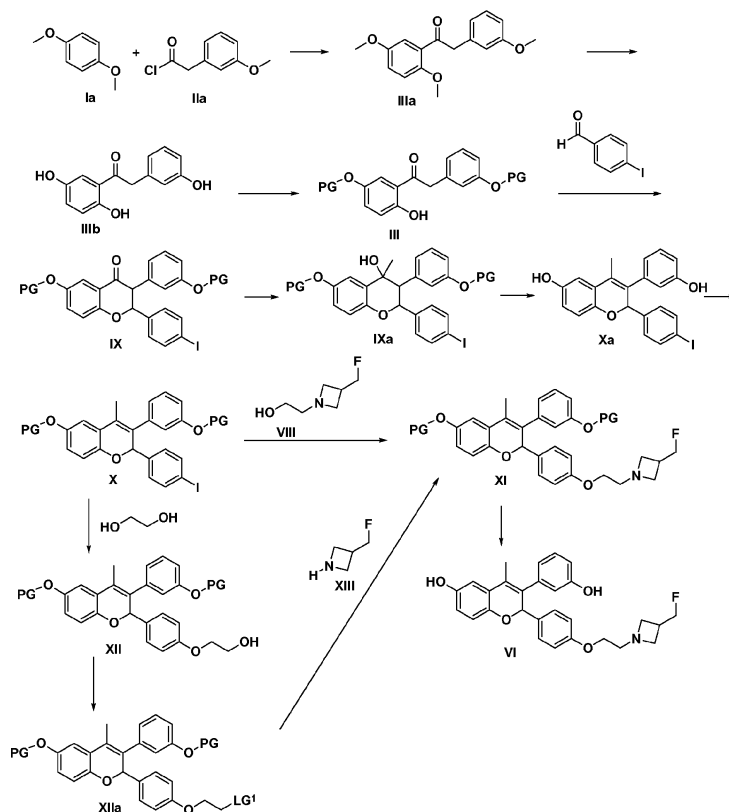
일부 실시양태에서,  $X^1$ 이 F 또는 Cl이면, 적합한  $S_NAR$  반응 조건을 사용하여 구조 VIIb 및 VIII의 화합물을 커플링하여 구조 IV의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서,  $S_NAR$  반응 조건에 적합한 조건은 염기, 예컨대, 나트륨 하이드라이드 또는 세슘 카보네이트 및 용매, 예컨대, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 또는 임의의 다른 적합한 반양성자성 용매의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서,  $X^1$ 이 F이면, 적합한 반응 조건은 가열하면서 나트륨 하이드라이드 및 다이메틸포름아미드, 또는 세슘 카보네이트 및 다이메틸설폭사이드의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서,  $X^1$ 이 Cl이면, 적합한 반응 조건은 가열하면서 나트륨 하이드라이드 및 다이메틸포름아미드의 사용을 포함한다.

[0147]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 반응식 3에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0148]

[반응식 3]



[0149]

[0150]

일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤을 반응식 1에 요약된 바와 같이 제조한 후 적합한 염기 및 적합한 용매의 존재하에 4-요오도벤즈알데하이드와 반응시켜 구조 IX의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기

는 피페리딘 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 s-부탄올 및 i-프로판올이다. 다른 실시양태에서, 구조 III의 케톤을 1,4-다이메톡시벤젠(1a) 및 2-(3-메톡시페닐)아세틸 클로라이드(IIa)로 시작하여 반응식 3에 요약된 바와 같이 제조한다. 일부 실시양태에서, 1,4-다이메톡시벤젠 및 2-(3-메톡시페닐)아세틸 클로라이드를 적합한 루이스산 및 적합한 용매로 처리하여 구조 IIIa의 트라이메톡시 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 루이스산은 알루미늄 트리클로라이드이고, 적합한 용매는 다이클로로메탄이다. 구조 IIIa의 트라이메톡시 케톤으로부터 메틸 기를 제거하여 구조 IIIb의 트라이하이드록시 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 루이스산을 사용하여 메틸 기를 제거한다. 일부 실시양태에서, 메틸 기를 제거하기에 적합한 루이스산은 보론 트라이브로마이드이다. 구조 IIIb의 트라이하이드록시 케톤의 적은 입체 장애 하이드록실 기를 보호하여 구조 III의 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤의 PG는 테트라하이드로피란이다. 다른 적합한 보호기가 고려된다.

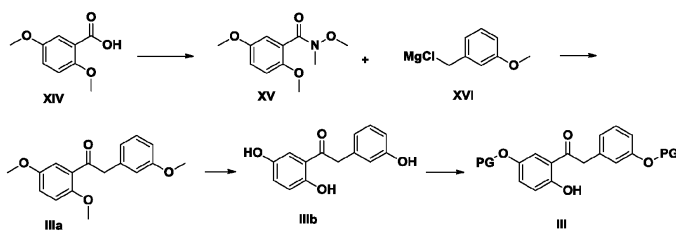
[0151] 이어서, 구조 IX의 화합물을 적합한 유기금속 시약으로 처리하여 구조 IXa의 3차 알코올을 수득한 후, 3차 알코올을 탈수하여 구조 Xa의 크로멘을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 유기금속 시약은 메틸 리튬, 메틸 마그네슘 클로라이드, 메틸 마그네슘 브로마이드, 또는 메틸 마그네슘 요오다이드이다. 일부 실시양태에서, 약 90°C의 온도에서 물 중 80% 아세트산을 사용하여 탈수를 수행한다. 구조 Xa의 크로멘의 자유 하이드록실 기를 보호기로 보호한다. 일부 실시양태에서, 적합한 보호기는 테트라하이드로피란이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 구조 VIII의 화합물을 올만 반응 조건하에 구조 X의 크로멘과 반응시켜 구조 XI의 화합물을 수득한 후, 보호기 PG를 제거하여 구조 VI의 크로멘을 수득한다. 올만 반응 조건은 구리 염의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올만 반응 조건은 약 125°C로 가열하면서 CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 및 부티로니트릴의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올만 반응 조건은 약 125°C로 가열하면서 CuI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1-10-펜안트롤린 및 m-자일렌의 사용을 포함한다.

[0153] 다른 실시양태에서, 구조 X의 크로멘을 올만 반응 조건하에 에탄-1,2-다이올과 반응시켜 구조 XII의 화합물을 수득한 후, -OH를 적합한 이탈기(LG<sup>1</sup>)로 전환하여 구조 XIIa의 크로멘을 수득한다. 일부 실시양태에서, 올만 반응 조건은 약 125°C로 가열하면서 CuI, 1,10-펜안트롤린, 칼륨 카보네이트, 및 부티로니트릴(또는 m-자일렌)의 사용을 포함한다. 적합한 이탈기(LG<sup>1</sup>)의 예는 -Cl, -Br, -I, -OTf, -OMs, 및 -OTs를 포함한다. 일부 실시양태에서, -OH를 다이클로로메탄 중 메탄설폰일 클로라이드 및 트라이에틸아민으로 약 0°C에서 처리하여 -OMs로 전환한다. 이어서, 구조 XIIa의 크로멘의 이탈기를 구조 XIII의 아제틴으로 대체하여 구조 XI의 크로멘을 수득한다. 구조 XI의 크로멘의 보호기 PG를 제거하여 구조 VI의 크로멘을 수득한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤은 하기 반응식 4에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0155] [반응식 4]

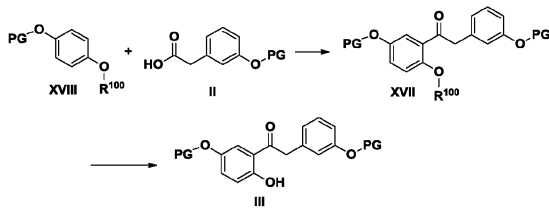


[0156] 구조 XIV의 벤조산 화합물을 구조 XV의 웨인랩(Weinreb) 아마이드로 전환한다. 일부 실시양태에서, 구조 XIV의 벤조산 화합물을 옥살릴 클로라이드, 다이메틸포름아미드(DMF), 다이클로로메탄(DCM)으로 실온에서 약 2시간 동안 처리한 후, 트라이에틸아민(Et<sub>3</sub>N), N,O-다이메틸하이드록실아민-HCl, DCM으로 0°C 내지 실온에서 1시간 동안 처리하여 구조 XV의 웨인랩 아마이드를 수득한다. 이어서, 구조 XV의 웨인랩 아마이드를 구조 XVI의 적합한 유기금속 시약으로 처리하여 구조 IIIa의 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, 구조 IIIa의 케톤을 BBr<sub>3</sub>, DCM으로 -78°C 내지 0°C에서 약 30분 동안 처리하여 구조 IIIb의 케톤을 수득한다. 다르게는, 구조 IIIa의 케톤을 AlCl<sub>3</sub>, DCM으로 0°C 내지 실온에서 약 30분 동안 처리하여 구조 IIIb의 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, 구조 IIIb의 케톤의 적은 입체 장애 하이드록실 기를 적합한 보호기, 예컨대, 테트라하이드로피란으로 보호한다.



[0158] 일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤은 하기 반응식 5에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0159] [반응식 5]

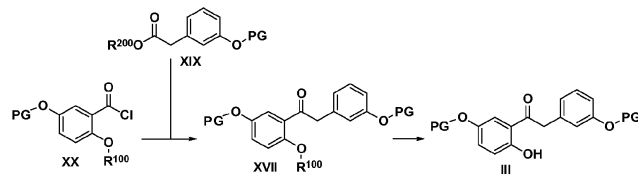


[0160]

[0161] 일부 실시양태에서, 구조 XVIII의 적당하게 보호된 페놀을 구조 II의 폴리인산 및 페닐 아세트산으로 처리하여 구조 XVII의 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>100</sup>은 페놀 보호기이다. 일부 실시양태에서, R<sup>100</sup>은 메틸이다. 이어서, 구조 XVII의 케톤을 반응식 4에 요약된 바와 유사한 방식으로 구조 III의 케톤으로 전환한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤은 하기 반응식 6에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0163] [반응식 6]

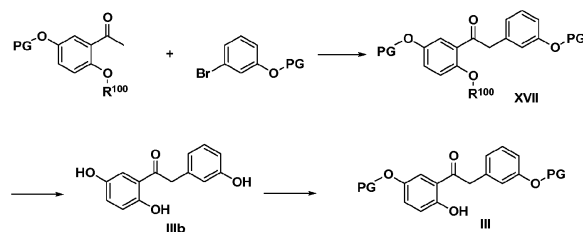


[0164]

[0165] 페닐아세트산의 알킬 에스터, 예컨대, 구조 XIX의 화합물을 적합한 염기로 처리한 후 구조 XX의 산 클로라이드와 반응시켜 케토 에스터를 수득하고, 이를 탈카복실화하여 구조 XVII의 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>100</sup>은 알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>100</sup>은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 나트륨 하이드라이드이다. 일부 실시양태에서, 구조 XIX의 화합물을 테트라하이드로푸란 중 나트륨 하이드라이드의 존재하에 0°C 내지 실온에서 구조 XX의 산 클로라이드와 반응시킨다. 다른 실시양태에서, 적합한 염기는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드(LiHMDS)이다. 일부 실시양태에서, 구조 XIX의 화합물을 테트라하이드로푸란 중 LiHMDS로 -78°C에서 처리한 후 구조 XX의 산 클로라이드와 반응시키고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한다. 일부 실시양태에서, 크라초(Krapcho) 탈카복실화 조건을 사용하여 케토-에스터의 탈카복실화를 수행한다. 일부 실시양태에서, 크라초 탈카복실화 조건은 약 150°C로 가열하면서 염수 또는 리튬 클로라이드와 함께 다이메틸설폭사이드를 포함한다. 다른 탈카복실화 조건은 가열하면서 물 또는 에탄올 중 농축 염산의 사용을 포함한다. 이어서, R<sup>100</sup>을 반응식 4에 기재된 바와 같이 구조 XVII의 케톤으로부터 제거하여 구조 III의 케톤을 수득한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 구조 III의 케톤은 하기 반응식 7에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0167] [반응식 7]

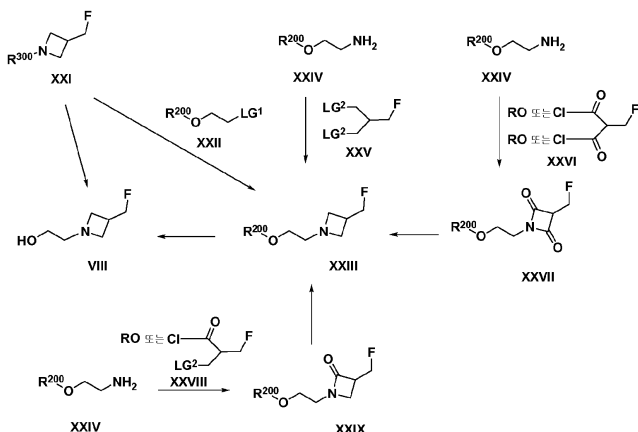


[0168]

[0169] 일부 실시양태에서, 적합한 아세트페논과 페닐 할라이드 사이에 팔라듐 매개된 커플링 반응시켜 구조 XVII의 케톤을 수득한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 매개된 커플링 조건은 70°C에서 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, BINAP, 나트륨 t-부톡사이드, 테트라하이드로푸란의 사용을 포함한다. 이어서, 구조 XVII의 케톤을 이전에 기재된 바와 같이 구조 III의 케톤으로 옮긴다.

[0170] 일부 실시양태에서, 치환된 아제틴은 하기 반응식 8에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0171] [반응식 8]



[0172]

[0173]

일부 실시양태에서, 구조 XXI(여기서, R<sup>300</sup>은 보호기, 예컨대, t-BOC 또는 Cbz이다)의 아제틴을 먼저 탈보호한 후 적합한 반응 조건하에 구조 XXII(여기서, LG<sup>1</sup>은 이탈기이다)를 화합물과 반응시켜 구조 XXIII의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 t-BOC이면, 실온에서 메탄올 또는 다이옥산 중 염산을 사용하여, 또는 실온에서 다이클로로메탄 중 트리플루오로아세트산을 사용하여 탈보호를 수행한다. 일부 다른 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 Cbz이면, Pd/C, 수소 가스, 메탄올 또는 염산, 다이옥산 및 열을 사용하여 탈보호를 수행한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 -OMs이면, 적합한 변위 반응 조건은 임의적으로 가열하면서 칼륨 카보네이트(또는 세슘 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드 또는 다이이소프로필에틸아민) 및 아세트니트릴(또는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로푸란 또는 다이옥산)의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 -OMs이면, 적합한 반응 조건은 가열하면서 순 반응(즉, 용매로서 아민)을 수행하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 -OTf이면, 적합한 반응 조건은 -78°C에서 반응 개시를 수행한 후 실온으로 가온하면서 다이이소프로필에틸아민 및 다이클로로메탄의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 Br이고 R<sup>200</sup>이 H이면, 적합한 반응 조건은 실온에서 테트라하이드로푸란/물 중 나트륨 하이드록사이드의 사용을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 Br이고 R<sup>200</sup>이 H이면, 적합한 반응 조건은 실온에서 테트라하이드로푸란 중 1,8-다이아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔(DBU)의 사용을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 Br이고 R<sup>200</sup>이 H이면, 반응 조건은 실온에서 순 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민 중에서 반응을 수행하는 것을 포함한다.

[0174]

일부 실시양태에서, R<sup>200</sup>은 적합한 보호기이고, 비제한적으로, 테트라하이드로피란(THP), 벤질, 트라이알킬실릴, 또는 트라이틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, R<sup>200</sup>을 구조 XXIII의 화합물로부터 제거하여 화합물 VIII을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>200</sup>이 벤질이면, 벤질을 Pd/C, 메탄올 또는 에틸 아세테이트 중 수소 가스, 또는 아세트산을 사용하여 제거한다. 일부 다른 실시양태에서, R<sup>200</sup>이 벤질이면, 벤질을 루이스산, 예컨대, AlCl<sub>3</sub>으로 제거한다. 일부 실시양태에서, R<sup>200</sup>이 THP이면, THP를 물 중 80% 아세트산을 사용하여 제거한다. 일부 실시양태에서, R<sup>200</sup>이 트라이틸이면, 트라이틸을 테트라하이드로푸란/물 중 염산으로 제거한다.

[0175]

또 다른 실시양태에서, 구조 XXI의 아제틴의 보호기 R<sup>300</sup>을 먼저 제거하고, 생성된 아민을 전이 금속 매개된 반응 조건하에 에탄-1,2-다이올과 반응시켜 화합물 VIII을 수득한다. 일부 실시양태에서, 전이 금속 매개된 반응 조건은 루테튬 또는 이리듐 촉매의 사용을 포함한다.

[0176]

다르게는, 구조 XXIV의 아민을 적합한 반응 조건하에 구조 XXV(여기서, LG<sup>2</sup>는 적합한 이탈기이다)의 활성화된 알칸과 반응시켜 구조 XXIII의 화합물을 수득한다. 적합한 이탈기는 클로로, 브로모, 요오도, 토실레이트(-OTs), 메실레이트(-OMs), 및 트라이플레이트(-OTf)를 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>2</sup>가 OMs이면, 적합한 반응 조건은 반응을 실온에서 80°C로 수행하면서 칼륨 카보네이트 및 아세트니트릴의 사용을 포함한다. 일부 실

시양태에서, LG<sup>2</sup>가 OTf이면, 적합한 반응 조건은 가열한 후 -78℃에서 다이클로로메탄 및 다이이소프로필에틸아민의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>2</sup>가 할로젠이면, 적합한 반응 조건은 가열 후 실온에서 칼륨 카보네이트 및 아세트니트릴의 사용을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 용매 또는 염기의 첨가 없이 반응을 수행하는 것(즉, 순 조건)을 포함한다.

[0177] 다르게는, 구조 XXVI의 이산을 약 85℃에서 약 30분 동안 무수 아세트산과 반응시켜 무수물을 수득한 후, 이를 구조 XXIV의 아민으로 처리한 후 무수 아세트산으로 처리하여 구조 XXVII의 이미드를 수득한다. 일부 다른 실시양태에서, 구조 XXVI의 이산 클로라이드를 다이클로로메탄 중 다이이소프로필에틸아민의 존재하에 0℃에서 구조 XXIV의 아민과 반응시켜 구조 XXVII의 이미드를 수득한다. 또 다른 실시양태에서, 구조 XXVI의 알킬 디에스터를 가열하면서 에탄올 또는 이소프로판올 중에서 구조 XXIV의 아민과, 또는 톨루엔 중 알루미늄 트리클로라이드와 반응시킨다. 이어서, 구조 XXVII의 이미드를 환원시켜 구조 XXVIII의 아민을 수득한다. 일부 실시양태에서, 반응을 테트라하이드로푸란 중 리튬 알루미늄 하이드라이드, 또는 테트라하이드로푸란 중 DIBAL로 수행한다. 다른 적합한 환원 조건은 가열하면서 BH<sub>3</sub>-SMC<sub>2</sub>, 다이클로로메탄의 사용을 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 구조 XXIV의 아민을 적합한 반응 조건하에 구조 XXVIII의 화합물과 반응시켜 구조 XXIX의 아미드 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 테트라하이드로푸란 또는 다이메틸포름아미드 중 칼륨 카보네이트의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>2</sup>가 OMs이면, 적합한 반응 조건은 실온에서 내지 약 80℃에서 칼륨 카보네이트 및 아세트니트릴의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>2</sup>가 OTf이면, 적합한 반응 조건은 -78℃에서 가열하면서 다이클로로메탄 및 다이이소프로필에틸아민의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>2</sup>가 할로젠이면, 적합한 반응 조건은 실온에서 가열하면서 칼륨 카보네이트 및 아세트니트릴의 사용을 포함한다. 이어서, 일부 실시양태에서, 구조 XXIX의 아미드를 환원시켜 상기 기재된 바와 같이 구조 XXVIII의 아민을 수득한다.

[0179] 일부 실시양태에서, 불소화된 아제틴은 하기 반응식 9에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0180] [반응식 9]

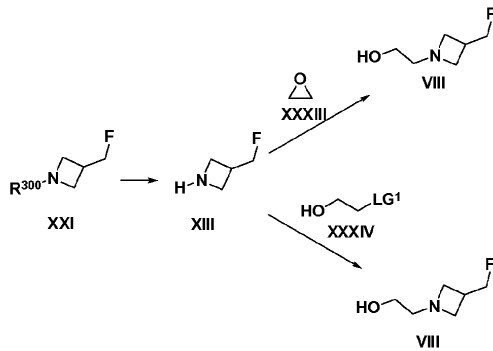


[0181] R<sup>300</sup>은 아제틴의 질소 원자에 적합한 보호기이다. 일부 실시양태에서, R<sup>300</sup>은 t-BOC 또는 Cbz이다. 일부 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 t-BOC이면, 구조 XXX의 화합물을 0℃에서 메탄설폰일 클로라이드, 트라이에틸아민, 및 다이클로로메탄으로 처리하여 구조 XXXI(여기서, LG<sup>3</sup>은 OMs이다)의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 Cbz이면, 구조 XXX의 화합물을 -78℃에서 트라이플릭 무수물, 다이이소프로필에틸아민, 및 다이클로로메탄으로 처리하여 구조 XXXI(여기서, LG<sup>3</sup>은 OTf이다)의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 t-BOC이고 LG<sup>3</sup>이 OMs이면, 구조 XXXI의 화합물을 환류에서 테트라하이드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 구조 XXI의 화합물을 수득한다. 다르게는 구조 XXI의 화합물을 -78℃ 내지 실온에서 다이클로로메탄 중 다이에틸아미노설피드 트라이플루오라이드를 사용하여 구조 XXX의 화합물로부터 직접 제조할 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서, 구조 VIII의 아제틴은 하기 반응식 10에 요약된 바와 같이 제조된다.



[0184] [반응식 10]



[0185]

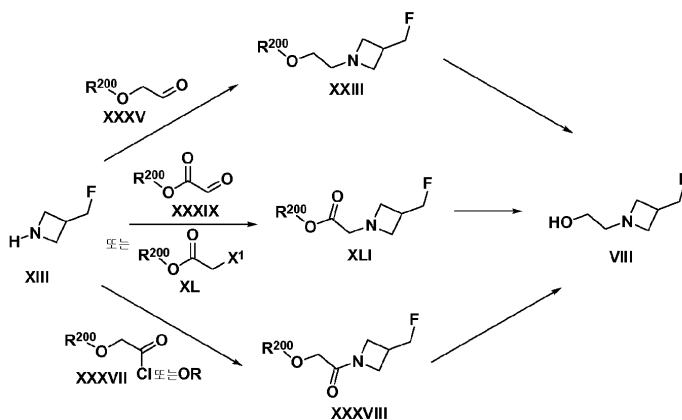
[0186] 구조 XXI(여기서, R<sup>300</sup>은 보호기, 예컨대, t-BOC 또는 Cbz이다)의 아제틴을 탈보호하여 구조 XIII의 아제틴을 수득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 t-BOC이면, 실온에서 메탄올 또는 다이옥산 중 염산을 사용하여, 또는 실온에서 다이클로로메탄 중 트라이플루오로아세트산을 사용하여 탈보호를 수행한다. 일부 다른 실시양태에서, R<sup>300</sup>이 Cbz이면, Pd/C, 수소 가스, 메탄올 또는 염산, 다이옥산 및 열을 사용하여 탈보호를 수행한다.

[0187] 일부 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 적합한 반응 조건하에 구조 XXXIII의 에폭사이드와 반응시켜 구조 VIII의 아제틴을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 실온에서 다이이소프로필에틸아민 및 다이클로로메탄의 사용을 포함하거나, 적합한 반응 조건은 실온에서 나트륨 하이드록사이드 및 테트라하이드로푸란/물의 사용을 포함하거나, 다르게는, 적합한 반응 조건은 0°C 내지 실온에서 트라이에틸아민, LiClO<sub>4</sub>, 및 아세트오니트릴 또는 다이클로로메탄의 사용을 포함한다.

[0188] 다른 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 적합한 반응 조건하에 구조 XXXIV의 화합물과 반응시켜 구조 VIII의 아제틴을 수득한다. LG<sup>1</sup>은 적합한 이탈기이다. 적합한 이탈기는 클로로, 브로모, 요오도, 토실레이트(-OTs), 메실레이트(-OMs), 및 트라이플레이트(-OTf)를 포함한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>1</sup>이 Br 또는 I이면, 적합한 반응 조건은 하기 중 임의의 하나를 포함한다: (i) 나트륨 하이드록사이드, 테트라하이드로푸란/물; (ii) 나트륨 하이드록사이드, 칼륨 요오다이드, 테트라하이드로푸란/물; (iii) 나트륨 하이드록사이드, 테트라부틸암모늄 요오다이드, 테트라하이드로푸란/물, 실온 내지 50°C; (iv) 다이이소프로필에틸아민, 아세트오니트릴, 실온 내지 80°C; (v) 트라이에틸아민, 테트라하이드로푸란, 실온 내지 환류; (vi) DBU, 테트라하이드로푸란, 실온; 또는 (vii) 순 아민(예를 들면, 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민).

[0189] 일부 다른 실시양태에서, 구조 VIII의 아제틴은 하기 반응식 11에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0190] [반응식 11]



[0191]

[0192] 일부 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 적합한 환원 조건하에 구조 XXXV의 알데하이드와 반응시켜 구조 XXIII의 화합물을 수득한다. 적합한 환원 조건은 (i) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, 아세트산, 및 테트라하이드로푸란의 사용;

또는 (ii) 0°C 내지 실온에서 NaCNBH<sub>4</sub>, NaOAc, 및 에탄올의 사용을 포함한다. 구조 XXIII의 화합물이 반응식 8에 요약된 바와 같이 R<sup>200</sup> 기의 제거를 진행하여 구조 VIII의 아제틴 화합물을 획득할 수 있다.

[0193]

일부 다른 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 구조 XXXVII(여기서, R<sup>200</sup>은 적합한 알코올 보호기이고 R은 알킬이다)의 화합물과 커플링하여 구조 XXXVIII의 화합물을 획득한다. 일부 실시양태에서, 커플링 조건은 0°C 내지 실온에서 트라이에틸아민 및 테트라하이드로푸란의 사용, 실온에서 다이이소프로필에틸아민 및 다이클로로메탄의 사용, 또는 0°C에서 피리딘 및 다이클로로메탄의 사용을 포함한다. 구조 XXXVIII의 화합물의 아미드를 환원하고 R<sup>200</sup> 보호기를 탈보호하여 구조 VIII의 화합물을 획득한다. 일부 실시양태에서, R<sup>200</sup>은 아세틸이고, 구조 XXXVIII의 화합물의 아미드의 환원을 0°C에서 테트라하이드로푸란 중 리튬 알루미늄 하이드라이드로 수행하여 구조 VIII의 화합물을 획득한다.

[0194]

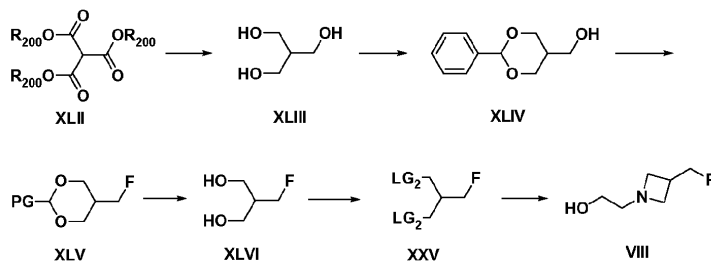
다른 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 (i) 환원 아민화 조건하에 구조 XXXIX의 알데하이드와; 또는 (ii) 구조 XL(여기서, X1은 이탈기, 예컨대, Cl, Br 또는 I이다)의 화합물과 커플링하여 구조 XLI의 화합물을 획득한다. 구조 XLI의 화합물의 알킬 에스터를 알코올로 환원시켜 화합물 VIII을 획득한다. 일부 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaOAc, 및 다이클로로메탄의 사용을 포함하는 환원 아민화 조건하에 구조 XXXIX의 알데하이드와 커플링한다. 일부 실시양태에서, 구조 XIII의 아제틴을 실온에서 칼륨 카보네이트 및 아세토니트릴을 사용하여, 또는 0°C 내지 실온에서 트라이에틸아민 및 테트라하이드로푸란을 사용하여, 또는 실온에서 다이이소프로필에틸아민 및 다이클로로메탄을 사용하여 구조 XL의 알킬 에스터와 커플링한다. 알킬 에스터를 알코올로 환원하기에 적합한 반응 조건은 적합한 용매 중 리튬 알루미늄 하이드라이드, 리튬 보로하이드라이드, 나트륨 보로하이드라이드 또는 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드의 사용을 포함한다.

[0195]

일부 실시양태에서, 구조 VIII의 아제틴은 하기 반응식 12에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0196]

[반응식 12]



[0197]

[0198]

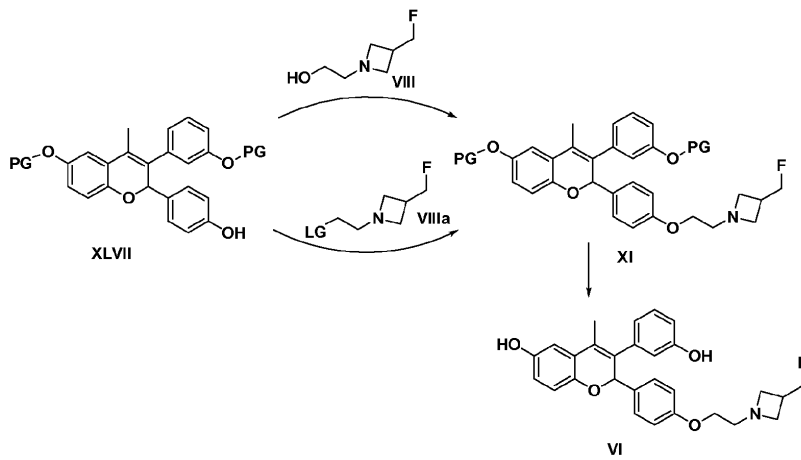
구조 XLIII의 트리스(하이드록시메틸)메탄을 벤즈알데하이드, 톨루엔설폰산, 다이클로로메탄으로 처리하고 가열하여 구조 XLIV의 화합물을 획득한다. 이어서, 구조 XLIV의 화합물의 하이드록실 기를 2 단계 과정(1 단계는 하이드록실 기를 적합한 이탈기로 활성화하는 것을 포함하고, 2 단계는 플루오라이드 이온의 적합한 공급원으로 처리하는 것을 포함한다)에 의해 플루오라이드 기로 전환한다. 일부 실시양태에서, 구조 XLIV의 화합물을 0°C에서 메탄설폰일 클로라이드, 트라이에틸아민, 다이클로로메탄으로 처리한 후, 환류에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 테트라하이드로푸란으로 처리하여 구조 XLV의 화합물을 획득한다. 이어서, 구조 XLV의 화합물을 산으로 처리하여 구조 XLVI의 다이올을 획득한다. 일 실시양태에서, 구조 XLV의 화합물을 (i) 실온에서 염산, 메탄올; 또는 (ii) 실온에서 염산, 물로 처리하여 구조 XLVI의 다이올을 획득한다.

[0199]

일부 실시양태에서, 구조 XLVI의 다이올을 0°C 내지 실온에서 메탄설폰일 클로라이드, 트라이에틸아민, 다이클로로메탄으로 처리하여 구조 XXV(여기서, LG<sup>2</sup>는 OMs이다)의 화합물을 획득한다. 다르게는, 구조 XLVI의 다이올을 -78°C 내지 실온에서 트라이플릭 무수물, 다이이소프로필에틸아민, 다이클로로메탄으로 처리하여 구조 XXV(여기서, LG<sup>2</sup>는 OTf이다)의 화합물을 획득한다. 일부 실시양태에서, 구조 XXV의 화합물을 가열하면서 2-아미노에탄올, 아세토니트릴, 칼륨 카보네이트로 처리하여 구조 VIII의 아제틴을 획득한다. 다른 아미노알코올(예를 들면, 2-(벤질옥시)에탄아민 또는 구조 XXIV의 화합물)을 반응식 8에 요약된 바와 같이 구조 XXV의 화합물과 반응시켜 구조 VIII의 아제틴을 획득한다. 일부 실시양태에서, LG<sup>2</sup>가 OMs이면, 구조 XXV의 화합물을 순 조건하에 적합한 아미노알코올로 처리한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 구조 VI의 화합물은 하기 반응식 13에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0201] [반응식 13]



[0202]

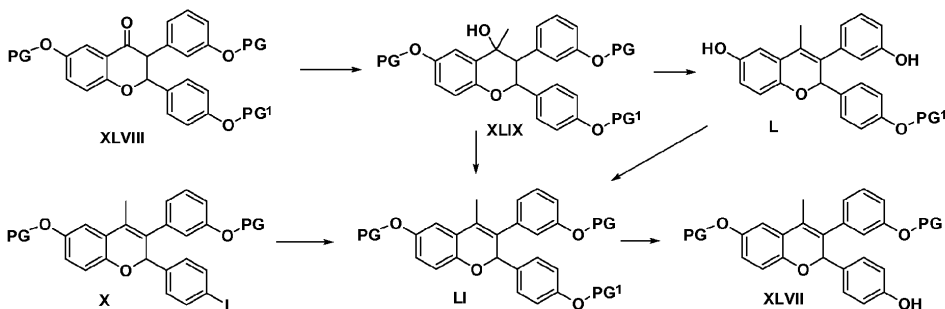
[0203] 일부 실시양태에서, 구조 XLVII의 화합물을 적합한 커플링 조건하에 구조 VIII의 화합물로 처리하여 구조 XI의 화합물을 획득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 조건은 트라이페닐포스핀, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트 및 테트라하이드로피란의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 커플링을 실온에서 수행한다. 일부 실시양태에서, PG는 메틸 또는 테트라하이드로피란이다.

[0204] 다른게는, 구조 XLVII의 페놀을 적합한 반응 조건하에 구조 VIIIa(여기서, LG는 적합한 이탈기이다)의 활성화된 알칸과 반응시켜 구조 XI의 화합물을 획득한다. 적합한 이탈기는 클로로, 브로모, 요오도, 토실레이트(-OTs), 메실레이트(-OMs), 및 트라이플레이트(-OTf)를 포함한다. 일부 실시양태에서, LG가 Cl 또는 Br이면, 적합한 반응 조건은 반응을 실온 내지 환류에서 수행하면서 칼륨 카보네이트 및 아세트니트릴(또는 아세톤)의 사용을 포함한다.

[0205] 구조 XI의 화합물로부터 보호기를 탈보호하여 구조 VI의 화합물을 획득한다. 일부 실시양태에서, PG가 테트라하이드로피란이면, 탈보호 반응을 실온에서 물 중 80% 아세트산을 사용하여 수행한다. 일부 실시양태에서, PG가 메틸이면, 탈보호 반응을 실온에서 다이클로로메탄 중 보론 트라이플루오라이드-다이메틸 설페이드를 사용하여 수행한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 구조 XLVII의 페놀은 하기 반응식 14에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0207] [반응식 14]



[0208]

[0209] 일부 실시양태에서, 구조 XLVIII의 화합물을 적합한 용매 중 적합한 유기금속 시약으로 처리하여 구조 XLIX의 3차 알코올을 획득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 유기금속 시약은 메틸 리튬, 메틸 마그네슘 클로라이드, 메틸 마그네슘 브로마이드 또는 메틸 마그네슘 요오다이드이다. 일부 실시양태에서, 3차 알코올의 형성에 적합한 용매는 반양성자성 용매이다. 일부 실시양태에서, 반양성자성 용매는 테트라하이드로피란이다.

[0210] 일부 실시양태에서, PG가 테트라하이드로피란이고 PG<sup>1</sup>이 알릴 또는 벤질이면, 구조 XLIX의 3차 알코올을 약 90 °C에서 물 중 80% 아세트산으로 처리하여 구조 L의 다이하이드록시 화합물을 획득한다. 일부 실시양태에서, 구

조 L의 다이하이드록시 화합물을 실온에서 다이클로로메탄 중 다이하이드로피란, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (PPTS)로 처리하여 구조 LI(여기서, PG는 테트라하이드로피란이다)의 화합물을 수득한다.

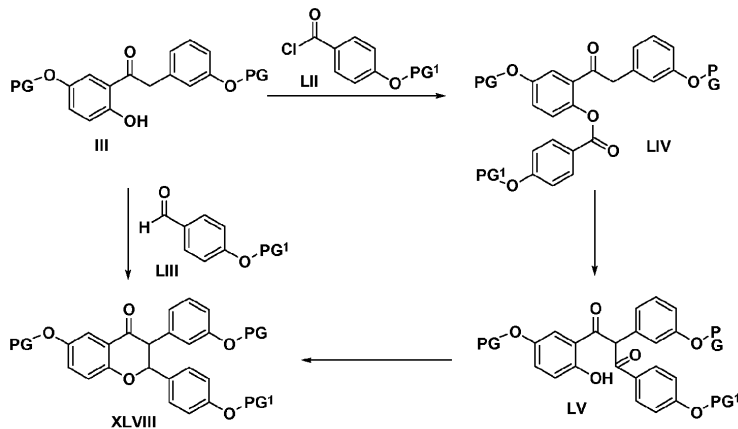
[0211] 일부 실시양태에서, 구조 LI의 화합물로부터 PG<sup>1</sup> 보호기를 선택적으로 제거하여 구조 XLVII의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, PG<sup>1</sup>이 알릴이고 PG가 테트라하이드로피란이면, 구조 LI의 화합물을 실온에서 테트라하이드로푸란 중 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 피롤리딘으로 처리하여 구조 XLVII의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, PG<sup>1</sup>이 벤질이고 PG가 테트라하이드로피란이면, 구조 LI의 화합물을 실온에서 탄소 상 팔라듐 메탄올 중 수소 가스로 처리하여 구조 XLVII의 화합물을 수득한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 구조 XLIX의 화합물의 보호기는 산성 조건하에 안정하고 3차 알코올의 탈수 단계 동안 고스란히 남아있다. 일부 실시양태에서, 산성 조건하에 안정한 적합한 보호기는 PG가 메틸 또는 벤질인 경우 및 PG<sup>1</sup>이 알릴인 경우를 포함한다.

[0213] 구조 LI의 화합물을 이용하는 다른 방법은 구조 X의 화합물을 구리 촉매화된 반응 조건하에 적합한 알코올과 반응시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 구조 X의 화합물을 구리 요오다이드, 칼륨 카보네이트, 1,10-펜안트롤린, 톨루엔(또는 자일렌)의 존재하에 약 110 내지 120°C의 온도에서 알릴 알코올 또는 벤질 알코올과 반응시켜 구조 LI의 화합물을 수득한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 구조 XLVIII의 화합물은 하기 반응식 15에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0215] [반응식 15]



[0216] 일부 실시양태에서, 구조 LII의 벤조일 클로라이드를 구조 III의 화합물과 반응시켜 구조 LIV의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, 구조 LIV의 화합물을 제조하기 위한 반응 조건은 0°C 내지 실온에서 테트라하이드로푸란 중 트라이에틸아민의 사용을 포함한다. 구조 LIV의 화합물을 -78°C 내지 실온에서 테트라하이드로푸란 중 리튬 다이소프로필아미드 또는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드로 처리하여 구조 LV의 화합물을 수득한다. 구조 LV의 화합물을 0°C 내지 실온에서 다이클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 및 트라이에틸실란으로 처리하여 구조 XLVIII의 화합물을 수득한다.

[0218] 다르게는, 구조 III의 화합물을 적합한 반응 조건하에 구조 LIII의 벤즈알데하이드와 반응시켜 구조 XLVIII의 화합물을 수득한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 약 120°C의 온도에서 1,8-다이아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔, 피페리딘, 및 s-부탄올의 사용을 포함한다.

[0219] 일 양상에서, 본원에 기재된 화합물은 실시예에 요약된 바와 같이 합성된다.

[0220] 명세서를 통틀어, 기 및 이의 치환기는 당업자에 의해 선택되어 적합한 잔기 및 화합물을 제공한다.

[0221] 보호기의 생성 및 이의 제거에 적용가능한 기법의 상세한 설명은 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999], 및 문헌[Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 기재되어 있고, 상기 문헌은 참조로서 본원에 혼입된다.

[0222] **화합물의 추가 형태**

- [0223] 일 양상에서, 본원에 기재된 화합물은 라세믹 화합물로서 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 형태 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 화합물의 라세믹 혼합물을 광학적으로 활성인 용해제와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물/염의 상을 형성하는 단계, 부분입체이성질체를 분리하는 단계 및 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수하는 단계에 의해 이의 개별적인 입체이성질체로 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 거울상이성질체의 용해를 수행한다. 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체를 용해도의 차이에 기초하여 분리/용해에 의해 분리한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 효소적 용해에 의해 이의 개별적인 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 개별적인 입체이성질체의 용해는 리파아제 또는 에스테라아제를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 개별적인 입체이성질체의 용해는 리파아제 또는 에스테라아제-촉매화된 비대칭 탈하실화에 의해 수행된다. 다른 실시양태에서, 크로마토그래피 또는 부분입체이성질체 염의 형성, 및 재결정화, 또는 크로마토그래피에 의한 분리, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 입체이성질체의 분리를 수행한다(문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomerics, Racemates and Resolution", John Wiley and Sons, Inc., 1981]). 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.
- [0224] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 비결정질 형태뿐만 아니라 결정질 형태(또한 다형체로서 공지됨)의 사용을 포함한다. 일 양상에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태이다. 또한, 동일한 유형의 활성을 갖는 이러한 화합물의 활성 대사물질은 본원의 범주 내에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 개시되는 것으로 간주된다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전구약물로서 제조된다. "전구약물"은 시험관 내 모 약물로 전환된 약제를 지칭한다. 전구약물은 종종 일부 경우에, 이들이 모 약물보다 취급하는 것이 용이할 수 있기 때문에 유용하다. 예를 들면, 전구약물은 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용가능할 수 있지만 모 화합물은 이용가능하지 않다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 약화 조성물에서 개선된 용해성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 고안은 효과적인 수 용해도를 증가시킨다. 비제한적인 전구약물의 예는 본원에 기재된 화합물이고, 이는 에스터("전구약물")로서 투여되지만 대사적으로 가수분해되어 활성 개체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 활성 개체는 본원에 기재된 바와 같이 페놀계 화합물이다. 전구약물의 추가 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있고, 이때 펩티드는 대사작용하여 활성 잔기를 드러낸다. 특정 실시양태에서, 생체내 투여시, 전구약물은 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 활성 형태의 화합물로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 전구약물은 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 활성 형태의 화합물로 효소적으로 대사작용된다.
- [0226] 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 비제한적으로 에스터, 에터, 카보네이트, 티오카보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히 염기, 시프 염기, 아미노산 공액결합, 포스페이트 에스터, 및 설포네이트 에스터를 포함한다. 예를 들면, 문헌[Design of Prodrug, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396]; 문헌 [Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrug" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191]; 및 문헌[Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조하고, 이들 각각은 참조로서 본원에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 하이드록실 기를 사용하여 전구약물을 형성하고, 이때 하이드록실 기는 아실옥시알킬 에스터, 알콕시카본일옥시알킬 에스터, 알킬 에스터, 아릴 에스터, 포스페이트 에스터, 당 에스터, 에터 등에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 중 1개 또는 2개의 하이드록실 기는 전구약물을 형성하기 위해 사용되고, 이때 하이드록실 기는 알킬 에스터로 혼입된다. 일부 실시양태에서, 알킬 에스터는 이소프로필 에스터 또는 t-부틸 에스터이다. 일부 실시양태에서, 알킬 에스터는 이소프로필 에스터이다.
- [0227] 본원에 기재된 화합물의 전구약물 형태는 청구범위의 범주 내에 포함된다(이때, 전구약물은 본원에 제시된 바와 같이 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 생성하기 위해 생체내에서 대사작용한다). 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 전구약물일 수 있다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 방향족 고리 일부의 위치는 다양한 대사 반응에 민감하다. 방향족 고리 구조에서 적합한 치환기의 혼입은 이 대사 경로를 감소하거나, 최소화하거나, 제거한다. 구체적인 실시양태에서, 단지 예시의 방식에 의해 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소하거나 제거하기에 적합한 치환기는 할로젠, 중수소 또는 또는 알킬 기이다.



- [0229] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 표지되거나(예를 들면 방사성 동위원소를 사용함), 비제한적으로 발색단 또는 형광 잔기, 생물발광 라벨, 또는 화학발광 라벨의 사용을 포함하는 다른 수단에 의해 표지된다.
- [0230] 본원에 기재된 화합물은 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에 인용된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함하지만, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견된 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 원자 수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 포함한다. 본 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ 을 포함한다. 일 양상에서, 예를 들면, 방사성 동위원소로 혼입된 동위원소-표지된 본원에 기재된 화합물, 예컨대,  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 는 혼입되고, 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 일 양상에서, 동위원소, 예컨대, 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예컨대, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 복용 요건으로부터 초래된 특정한 치료 이점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 존재하는 하나 이상의 수소 원자는 하나 이상의 중수소 원자로 대체된다.
- [0231] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 이를 필요로 하는 유기체에 투여시 대사작용하여 대사 물질을 생성하고, 이어서 목적한 치료 효과를 포함하는 목적 효과를 생성하기 위해 사용된다.
- [0232] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는"은 생물학적 활성 또는 화합물의 특성을 제거하지 않는 물질, 예컨대, 담체 또는 희석제를 지칭하고, 비교적 비독성이고, 상기 물질은 목적하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 함유된 조성물의 임의의 성분과 함께 해로운 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여될 수 있다.
- [0233] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 투여된 유기체에 유의한 자극을 야기하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 제형을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 화합물을 산과 반응시켜 수득된다. 또한, 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 화합물을 염기와 반응시켜 염을 형성하여 수득된다.
- [0234] 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 염으로서 임의적으로 형성될 수 있고/있거나 이로써 사용된다. 약학적으로 허용되는 염의 유형은 비제한적으로 (1) 화합물의 자유 염기 형태를 약학적으로 허용되는 무기산과 반응시켜 염을 형성함으로써 형성된 산 부가 염, 예컨대, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 메타인산염 등; 또는 유기산과 반응시켜 염을 형성함으로써 형성된 산 부가 염, 예컨대, 아세트산염, 프로피온산염, 헥산산염, 사이클로펜탄프로피온산염, 글리콜산염, 피루브산염, 락트산염, 말론산염, 숙신산염, 말산염, L-말산염, 말레산염, 옥살산염, 푸마르산염, 트라이플루오로아세트산염, 타르타르산염, L-타르타르산염, 시트르산염, 벤조산염, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산염, 신남산염, 만델산염, 메탄설포산염, 에탄설포산염, 1,2-에탄다이설포산염, 2-하이드록시에탄설포산염, 벤젠설포산염, 톨루엔설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산염, 글루코헵톤산염, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산염), 3-페닐프로피온산염, 트라이메틸아세트산염, 3차 부틸아세트산염, 라우릴 황산염, 글루콘산염, 글루탐산염, 하이드록시나프토산염, 살리실산염, 스테아르산염, 무콘산염, 부티르산염, 페닐아세트산염, 페닐부티르산염, 발프로산염 등; 및 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온(예를 들면 리튬염, 나트륨염, 칼륨염), 알칼리 토금속 이온(예를 들면 마그네슘염, 또는 칼슘염), 또는 알루미늄 이온(예를 들면 알루미늄염)으로 대체되는 경우 형성된 염을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 염산염으로서 제조된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 만델레이트 염으로서 제조된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 유기 염기로 조정되어 염, 예컨대, 비제한적으로 에탄올아민염, 다이에탄올아민염, 트라이에탄올아민염, 트로메타민염, N-메틸글루카민염, 다이사이클로헥실아민염, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민염을 형성할 수 있다. 다른 경우에, 본원에 기재된 화합물은 아미노산을 갖는 염, 예컨대, 비제한적으로 아르기닌염, 리신염 등을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물로 염을 형성하기 위해 사용된 허용되는 무기 염기는 비제한적으로 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 나트륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드 등을 포함한다.
- [0235] 약학적으로 허용되는 염에 관한 언급은 용매 부가 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론 또는 비화학량론 양의 용매를 함유하고, 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등과 함께 결정화의 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 과정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일부

실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 수화물로서 제조된다.

[0236] **특정 전문 용어**

[0237] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위를 포함하여 본원에 사용된 하기 용어는 하기 주어진 정의를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형은 달리 명시적으로 나타내지 않는 한 복수형을 포함함을 반드시 유의해야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 제조용 DNA 기법 및 약물학의 통상적인 방법이 이용된다. 본원에서, "또는" 또는 "및"의 사용은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대, "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한되지 않는다. 본원에 사용된 섹션 제목은 오직 구성적인 목적을 위하고 기재된 주제를 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

[0238] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 잔기는 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. "알킬" 기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나타낼 때마다, 수치 범위, 예컨대, "1 내지 6"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하고; 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생에 적용될지라도 예를 들면, "1 내지 6개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 및 6개 이하의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미한다). 전형적인 알킬은 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펀틸, 헥셀 등을 포함하는 기이다. 일부 실시양태에서, 알킬의 1개 이상의 수소 원자는 1개 이상의 중수소 원자로 대체된다.

[0239] 용어 "할로" 또는 다르개는 "할로젠" 또는 "할라이드"는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 의미한다.

[0240] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 큰 하위구조의 일부로서 간주되는 경우 2개의 원자, 또는 2개의 잔기 사이의 화학 결합을 지칭한다. 일 양상에서, 본원에 기재된 기가 결합인 경우, 언급된 기는 부재함으로써 나머지 확인된 기 사이에 결합을 형성시킨다.

[0241] 용어 "잔기"는 분자의 특이적인 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학 잔기는 종종 분자 내에 내장된 또는 분자에 첨부된 화학 잔기로 인식된다.

[0242] 본원에 제공된 방법 및 제형은 N-옥사이드(필요한 경우), 결정 형태(또한 다형체로서 공지됨), 또는 화학식 I, II, 또는 III의 구조를 갖는 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이러한 화합물의 활성 대사물질의 사용을 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물의 범주 내에 포함된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올, 등으로 용매화된 형태로 존재한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태로 존재한다.

[0243] 용어 거울상이성질체 비는 혼합물에서 다른 거울상이성질체에 대한 하나의 거울상이성질체의 %의 비를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 80%-(S):20%-(R) 이상, 85%-(S):15%-(R) 이상, 90%-(S):10%-(R) 이상, 95%-(S):5%-(R) 이상, 99%-(S):1%-(R) 이상, 또는 99%-(S):1%-(R) 초과와 거울상이성질체 비를 갖는 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 III의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 80%-(R):20%-(S) 이상, 85%-(R):15%-(S) 이상, 90%-(R):10%-(S) 이상, 95%-(R):5%-(S) 이상, 99%-(R):1%-(S) 이상, 또는 99%-(R):1%-(S) 초과와 거울상이성질체 비를 갖는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 화학식 II의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다.

[0244] 제형, 조성물 또는 성분과 관련하여 본원에 사용된 용어 "허용되는"은 치료될 대상체의 일반적인 건강에 해로운 영향을 지속적으로 주지 않는 것을 의미한다.

[0245] 본원에 사용된 용어 "조절하다"는 표적의 활성을 변화시키도록, 예컨대, 단시로서 표적의 활성을 강화하거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나, 표적의 활성을 확장하기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 것을 의미한다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "조절제"는 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 비제한적으로 작용제, 부분적인 작용제, 역 작용제, 길항제, 분해제 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함한다.

다. 일부 실시양태에서, 조절제는 길항제이다. 일부 실시양태에서, 조절제는 분해제이다.

- [0247] 본원에 사용된 "선택적인 에스트로겐 수용체 조절제" 또는 "SERM"은 상이한 조직 내에서 에스트로겐 수용체의 활성을 별도로 조절하는 분자를 지칭한다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, SERM은 일부 조직에서 ER 길항제 활성을 나타내고, 다른 조직에서 ER 작용제 활성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, SERM은 일부 조직에서 ER 길항제 활성을 나타내고, 다른 조직에서 ER 작용제 활성을 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, SERM은 유방 조직, 난소 조직, 자궁내막 조직 및/또는 자궁경부 조직에서 ER 길항제 활성을 나타내지만, 자궁 조직에서 ER 작용제 활성을 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는다.
- [0248] 본원에 사용된 용어 "길항제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 핵 호르몬 수용체의 작용제 유도된 전사 활성을 감소시키는 소분자 제제를 지칭한다.
- [0249] 본원에 사용된 용어 "작용제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 공지된 작용제의 부재하에 핵 호르몬 수용체 전사 활성을 증가시키는 소분자 제제를 지칭한다.
- [0250] 본원에 사용된 용어 "억 작용제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 공지된 작용제의 부재하에 존재하는 핵 호르몬 수용체 전사 활성의 기저 수준을 감소시키는 소분자 제제를 지칭한다.
- [0251] 본원에 사용된 용어 "분해제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 상기 수용체의 정상 상태 단백질 수준을 낮추는 소분자 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 분해제는 정상 상태 에스트로겐 수용체 수준을 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상까지 낮춘다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 분해제는 65% 이상까지 정상 상태 에스트로겐 수용체 수준을 낮춘다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 분해제는 85% 이상까지 정상 상태 에스트로겐 수용체 수준을 낮춘다.
- [0252] 본원에 사용된 용어 "선택적인 에스트로겐 수용체 분해제" 또는 "SERD"는 다른 수용체에 비해 에스트로겐 수용체에 우선적으로 결합하고, 후속적으로 정상 상태 에스트로겐 수용체 수준을 낮추는 소분자 제제를 지칭한다.
- [0253] 본원에 사용된 용어 "ER 의존성"은 에스트로겐 수용체의 부재하에 발생할 수 없거나 동일한 정도까지 발생할 수 없는 질병 또는 질환을 지칭한다.
- [0254] 본원에 사용된 용어 "ER 매개된"은 에스트로겐 수용체의 부재하에 발생할 수 없지만 에스트로겐 수용체의 존재하에 발생할 수 있는 질병 또는 질환을 지칭한다.
- [0255] 본원에 사용된 용어 "ER 민감성"은 에스트로겐의 부재하에 발생할 수 없거나 동일한 정도까지 발생할 수 없는 질병 또는 질환을 지칭한다.
- [0256] 본원에 사용된 용어 "암"은 제어되지 않는 방식으로 증식하는 경향이 있고, 일부 경우에 전이되는(퍼지는) 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다. 암의 유형은 비제한적으로 질병의 임의의 단계에서 전이가 있거나 전이가 없는 고형 종양(예컨대, 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 자궁, 림프 조직(림프종), 난소, 췌장 또는 다른 내분비 기관(갑상선, 전립선), 피부(흑색종 또는 기저 세포 암) 또는 혈액 종양(예컨대, 백혈병 및 림프종)을 포함한다.
- [0257] 암의 추가 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 이례적인 기형종/간상소체 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌종양, 뇌 및 척수 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장암, 직장결장암, 두개인두종, 피부의 T-세포 림프종, 배아성 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 상의세포종, 식도의 암, 종양의 유익육종 계열, 안암, 망막아종, 담낭암, 위암(위장암), 위장관 유암 종양, 위장관 간질 종양(GIST), 위장관 줄기 세포 종양, 생식 세포 종양, 신경교종, 모양 세포 백혈병, 두경부암, 간세포(간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 섬 세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증식증, 후두암, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모양 세포 백혈병, 간암, 폐암, 비소 세포 폐암, 소 세포 폐암, 버킷 림프종, 피부의 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 림프종, 반델스트림 매크로 글로불린혈증, 수아세포종, 속질상피종, 흑색종, 증피종, 구강암, 만성 골수성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 비소 세포 폐암, 경구 암, 구강인두암, 골육종, 골의 악성 섬유 조직구종, 난소암, 난소 상피암, 난소 생식 세포 종양, 난소의 적은 악성 잠재성 종양, 췌장암, 유두종종,



부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간체 분화의 송과체 및 천막상 미분화 신경외배엽성 종양, 하수체 종양, 형질 세포 종양/다발성 골수종, 흉막폐아세포종, 원발성 증추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신 세포(신장)암, 망막아종, 황문근육종, 타액선암, 육종, 종양의 유익육종 계열, 육종, 카포시, 시자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평상피 세포 암종, 위장(위)암, 천막상 미분화 신경외배엽성 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 반델스트림매크로글로블린혈증, 빌름스 종양.

[0258] 본원에 사용된 용어 "공투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여함을 포괄하는 것을 의미하고, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해, 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 양생법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0259] 본원에 사용된 용어 "효과량" 또는 "치료 효과량"은 치료될 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화할 수 있도록 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 징후, 증상 또는 질병의 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적 변형일 수 있다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "효과량"은 치료 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 요구된 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에, 적합한 "효과적인" 양은 용량 증가 연구과 같은 기법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0260] 본원에 사용된 용어 "강화하다" 또는 "강화하는"은 목적 효과의 효능 또는 기간을 증가시키거나 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 강화하는 것과 관련하여, 용어 "강화하는"은 시스템에서 다른 치료제의 효과의 효능 또는 기간을 증가시키거나 연장하는 능력을 지칭한다. 본원에 사용된 "강화-효과량"은 목적 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 강화하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0261] 본원에 사용된 용어 "약학 조합"은 하나 이상의 활성 성분을 혼합하거나 합하는 것으로부터 초래하는 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정된 및 비고정된 조합을 둘다 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들면 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 공-제제가 단일 개체 또는 투여량의 형태로 동시에 환자에게 모두 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들면 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 공-제제가 동시에, 함께 또는 순차적으로 특이적인 중간 시간 제한 없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 개별적인 개체로서 환자에게 투여되는 것을 의미하고, 이때 상기 투여는 환자의 신체에 2개의 화합물의 효과적인 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들면 3개 이상의 활성 성분의 투여를 적용한다.

[0262] 용어 "키트" 및 "제품"은 동의어로서 사용된다.

[0263] 본원에 개시된 화합물의 "대사물질"은, 화합물이 대사작용될 때 형성된 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사물질"은 화합물이 대사작용될 때 형성된 화합물의 생물학적인 활성 유도체를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "대사작용된"은 특정한 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정(비제한적으로 가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매화된 반응을 포함함)의 전체를 지칭한다. 따라서, 효소는 화합물에 특이적인 구조적 변형을 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매시키면서 우리딘 다이포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라아제를 촉매화하여 활성화된 글루쿠론산 분자를 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 자유 설피드릴 기로 옮긴다. 본원에 개시된 화합물의 대사물질은 화합물을 숙주에 첨가하고, 숙주로부터 조직 샘플을 분석함으로써, 또는 화합물을 시험관 내 간 세포로 향온처리하고 생성된 화합물을 분석함으로써 임의적으로 확인된다.

[0264] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예는 비제한적으로 다음과 같은 포유류 강의 임의의 일원을 포함한다: 인간, 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농경용 가축, 예컨대, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예컨대, 토끼, 개 및 고양이; 실험실 동물, 예컨대, 설치류, 예컨대, 래트, 마우스 및 기니아 피그 등. 일 양상에서 포유동물은 인간이다.

[0265] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 경감하거나 약화하거나 개선하거나; 추가 증상을 예방하거나; 질병 또는 질환을 억제하거나, 예를 들면 질병 또는 질환의 발달을 저지하거나; 질병 또는 질환을 완화하거나; 질병 또는 질환의 퇴행을 초래하거나; 예방적으로 및/또는 치료적으로 질병 또는 질환의 증상을 중단시키는 것을 포함한다.

[0266] **투여 경로**

[0267] 적합한 투여 경로는 비제한적으로 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안구, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비

강, 및 국소 투여를 포함한다. 또한, 오직 예를 들면, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 뿐만 아니라 척추강내, 직접 심실내, 복강내, 림프관내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0268] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전신 방식보다는 국소로, 예를 들면, 기관에 화합물을 직접 주사를 통해 종종 보급창 제제 또는 지속 방출 제형으로 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 지효성 제제는 이식(예를 들면, 피하로 또는 근육내로)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 약물은 표적화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 기관-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 상기 실시양태에서, 리포솜은 기관에 의해 선택적으로 표적화되고 취해진다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 신속 방출 제형 형태로, 연장 방출 제형 형태로, 또는 중간체 방출 제형 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소로 투여된다.

[0269] **약학 조성물/제형**

[0270] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물로 제형화된다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 활성 화합물을 제제로 가공하는 것을 촉진하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 불활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로를 따른다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들면, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 발견될 수 있고, 상기의 개시내용은 참조로서 본원에 혼입된다.

[0271] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 불활성 성분을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물로서 투여되고, 이때 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 조합 요법으로서 다른 활성 성분과 혼합된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 다른 의료용 또는 약학 제제, 담체, 보강제, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 프로모터, 삼투압을 조절하기 위한 염, 및/또는 완충액을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 다른 치료 가치있는 물질을 포함한다.

[0272] 본원에 기재된 약학 조성물은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 다른 화학적 성분(즉, 약학적으로 허용되는 불활성 성분), 예컨대, 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁제 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 용해제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 경피흡수 촉진제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물은 포유동물에게 화합물의 투여를 촉진한다.

[0273] 치료 효과량은 질병의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강, 사용된 화합물 및 다른 인자의 효능에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 함께 사용될 수 있다.

[0274] 본원에 기재된 약학 제형은 적합한 투여 경로, 예컨대, 비제한적으로 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 구강, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 약학 제형은 비제한적으로 수성 액체 분산액, 자가-유화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제형, 제어 방출 제형, 급속 용융 제형, 정제, 캡슐, 알약, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 펄스 방출 제형, 다입자 제형, 및 혼합된 즉시 및 제어 방출 제형을 포함한다.

[0275] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 통상적인 방식, 예컨대, 단지 예시의 방식으로 통상적인 혼합화, 용해화, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조된다.

[0276] 약학 조성물은 활성 성분으로서 자유 산 또는 자유 염기 형태로, 또는 약학적으로 허용되는 염 형태로 본원에 기재된 화학식 I, II 또는 II의 하나 이상의 화합물을 포함할 것이다. 또한, 본원에 기재된 방법 및 약학 조성물은 N-옥사이드(필요한 경우), 결정질 형태, 비결정질 상, 뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이러한 화합물의 활성 대사물질을 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태, 또는 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태는 또한 본원에 개시되는 것으로 간주된다.

- [0277] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본원에 기재된 약학 조성물은 임의의 적합한 제형, 예컨대, 비제한적으로 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 고체 경구 투여 형태, 제어 방출 제형, 급속 용용 제형, 발포성 제형, 동결건조된 제형, 정제, 분말, 알약, 당의 정, 캡슐, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 펄스 방출 제형, 다입자 제형, 및 혼합된 즉시 방출 및 제어 방출 제형으로 제형화된다.
- [0278] 경구로 투여되는 약학 제제는 젤라틴뿐만 아니라 연질로 만들어진 압입용 캡슐, 젤라틴 및 가소제로 만들어진 밀봉된 캡슐, 방사성 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 압입용 캡슐은 활성 성분과 함께 충전제, 예컨대, 락토스, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 임의적으로, 안정화제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 압입용 캡슐은 캡슐 껍질 및 활성 성분 이외에 임의의 다른 성분을 포함하지 않는다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁된다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다.
- [0279] 경구 투여를 위한 모든 제형은 상기 투여에 적합한 투여량으로 존재한다.
- [0280] 일 양상에서, 고체 경구 투여 형태는 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 산화방지제, 향미제, 및 담체 물질, 예컨대, 결합제, 현탁제, 분해제, 충전제, 계면활성제, 용해제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 및 희석제 중 하나 이상과 혼합하여 제조된다.
- [0281] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 고체 투여 형태는 정제(현탁 정제, 급속 용용 정제, 부식 분해 정제, 신속 분해 정제, 발포성 정제, 또는 당의정을 포함함), 알약, 분말, 캡슐, 고체 분산제, 고용체, 생분해성 투여 형태, 제어 방출 제형, 펄스 방출 제형, 다입자 제형, 비드, 펠렛, 과립 형태이다. 다른 실시양태에서, 약학 제형은 분말 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 약학 제형은 정제 형태이다. 다른 실시양태에서, 약학 제형은 캡슐 형태이다.
- [0282] 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태, 예를 들면, 정제, 발포성 정제 및 캡슐은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 입자를 하나 이상의 약학적인 부형제와 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성하는 단계에 의해 제조된다. 벌크 블렌드는 동일하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대, 정제, 알약 및 캡슐로 용이하게 나뉜다. 일부 실시양태에서, 개별적인 단위 투여량은 필름 코팅을 포함한다. 이러한 제형은 통상적인 제형 기법에 의해 제조된다.
- [0283] 통상적인 제형 기법은 예를 들면, 다음의 방법 중 하나 또는 이의 조합을 포함한다: (1) 건조 혼합, (2) 직접 압축, (3) 밀링, (4) 건조 또는 비-수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합. 다른 방법은 예를 들면, 분무 건조, 팬 코팅, 용용 과립, 과립, 유체화된 베드 분무 건조 또는 코팅(예를 들면, 작약 코팅), 탄젠트 코팅, 탑 분무, 정제화 압출 등을 포함한다.
- [0284] 일부 실시양태에서, 정제는 최종 압축된 정제를 둘러싸는 필름을 포함한다. 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 제형으로부터 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 지연 방출을 제공할 수 있다. 다른 실시양태에서, 필름 코팅은 환자의 수용 상태를 돕는다(예를 들면, 오파드라이(Opadry: 등록상표) 코팅 또는 당 코팅). 오파드라이(등록상표)를 포함하는 필름 코팅은 전형적으로, 정제의 약 1 중량% 내지 약 3 중량%를 차지한다.
- [0285] 캡슐은 예를 들면, 상기 기재된 화합물의 제형의 벌크 블렌드를 캡슐 내에 넣어 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형(비-수성 현탁액 및 용액)을 연질 젤라틴 캡슐에 넣는다. 다른 실시양태에서, 제형을 표준 젤라틴 캡슐 또는 비젤라틴 캡슐, 예컨대, HPMC를 포함하는 캡슐에 넣는다. 다른 실시양태에서, 제형을 분무 캡슐에 넣고, 이때 상기 캡슐을 통제로 삼키거나, 캡슐을 열고 내용물을 식전에 음식물에 뿌린다.
- [0286] 다양한 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 부형제의 입자를 건조 블렌드하고 덩어리, 예컨대, 충분히 단단한 정제로 압축하여 실질적으로 약 30분 미만, 약 35분 미만, 약 40분 미만, 약 45분 미만, 약 50분 미만, 약 55분 미만 또는 약 60분 미만 내에 분해하는 약학 조성물을 제공하고, 이로 인해 경구 투여 후 제형을 위장관 유체로 방출한다.
- [0287] 또 다른 실시양태에서, 발포성 분말이 또한 제조된다. 발포성 염은 경구 투여용 물에서 약물을 분산시키기 위해 사용되었다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 약학적인 고형 경구 투여 형태가 제형화되어 활성 화합물의 제어 방출을 제공한다. 제어 방출은 연장된 기간에 걸쳐서 목적 프로필에 따라 혼입된 것 중 투여 형태로부터 활성 화합물의 방출을 지칭한

다. 제어 방출 프로파일은 예를 들면, 지속 방출, 연장 방출, 펄스 방출, 및 지연 방출 프로파일을 포함한다. 즉시 방출 조성물과는 반대로, 제어 방출 조성물은 소정된 프로파일에 따른 연장된 기간에 걸쳐서 대상체에게 제제를 전달시킨다. 상기 방출 속도는 연장된 기간 동안 제제의 치료 효과적인 수준을 제공할 수 있고, 따라서 장기간 약동학 반응을 제공하면서 통상적인 신속 방출 제형에 비해 부작용을 최소화한다. 상기 장기간 반응은 상응하는 짧은 작용으로 즉시 방출 제형을 달성하지 않는 많은 고유한 이점을 제공한다.

[0289] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 투여 형태는 장용 코팅된 지연 방출 경구 투여 형태로서, 즉, 소장 또는 대장에서 방출에 영향을 미치는 장용 코팅을 이용하는 본원에 기재된 약학 조성물의 경구 투여 형태로서 제형화된다. 일 양상에서, 장용 코팅된 투여 형태는 과립, 분말, 펠렛, 비드, 또는 활성 성분 및/또는 다른 조성물 성분의 입자를 함유하는(코팅되거나 비코팅된) 압축된, 몰딩된 또는 압출된 정제/몰드이고, 이들 자체는 코팅되거나 비코팅된다. 일 양상에서, 장용 코팅된 경구 투여 형태는 펠렛, 비드 또는 과립을 함유하는 캡슐 형태이다.

[0290] 통상적인 코팅 기법, 예컨대, 분무 또는 팬 코팅을 이용하여 코팅물을 도포한다. 코팅 두께는 경구 제형이 장관에서 국소 전달의 목적 부위까지 온전하게 유지되기에 충분해야만 한다.

[0291] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제형은 펄스형 투여 형태를 사용하여 전달된다. 펄스형 투여 형태는 제어된 지체 시간 후 소정된 시점에서 또는 특이적 부위에서 하나 이상의 즉시 방출 펄스를 제공할 수 있다. 예시적인 펄스형 투여 형태 및 이의 제조 방법은 US 5,011,692, US 5,017,381, US 5,229,135, US 5,840,329 및 US 5,837,284에 개시되어 있다. 일 실시양태에서, 펄스형 투여 형태는 본원에 기재된 제형을 각각 함유하는 2개 이상의 균의 입자(즉, 다입자)를 포함한다. 입자의 첫번째 균은 포유동물에 의해 섭취시 활성 화합물의 실질적인 즉시 복용량을 제공한다. 입자의 첫번째 균은 비코팅되거나 코팅제 및/또는 밀봉제를 포함할 수 있다. 일 양상에서, 입자의 두번째 균은 코팅된 입자를 포함한다. 입자의 두번째 균에서의 코팅은 섭취 후 제 2 복용량의 방출 전까지 약 2 내지 약 7 시간의 지연을 제공한다. 약학 조성물에 적합한 코팅은 본원에 기재되거나 당해 분야에 기재되어 있다.

[0292] 일부 실시양태에서, 약학 제형은 경구 투여를 위해 대상체에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 입자, 및 경구 투여를 위한 하나 이상의 분산제 또는 현탁제를 제공한다. 제형은 현탁용 분말 및/또는 과립일 수 있고, 물과 혼합시 실질적으로 균질한 현탁액이 수득된다.

[0293] 일 양상에서, 경구 투여용 액체 투여 형태는 비제한적으로 약학적으로 허용되는 수성 경구 분산액, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 겔, 및 시럽을 포함하는 용액으로부터 선택된 수성 현탁액의 형태이다. 예를 들면, 문헌[Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757(2002)]을 참조한다. 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 입자 이외에, 액체 투여 형태는 첨가제, 예컨대, (a) 봉해제, (b) 분산제, (c) 습윤제, (d) 하나 이상의 보존제, (e) 점성 강화제, (f) 하나 이상의 감미제, 및 (g) 하나 이상의 향미제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 분산액은 결정질 억제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0294] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 구강 제형은 당해 분야에 공지된 다양한 제형을 사용하여 투여된다. 예를 들면, 상기 제형은 비제한적으로 US 4,229,447, US 4,596,795, US 4,755,386, 및 US 5,739,136을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 구강 투여 형태는 또한 구강 점막에 투여 형태를 부착시키는 생분해제(가수분해성) 폴리머성 담체를 추가로 포함할 수 있다. 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제, 로젠지 또는 겔의 형태로 취해질 수 있다.

[0295] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경피 투여 형태로서 제조된다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제형은 하기 중 3개 이상의 성분을 포함한다: (1) 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제형; (2) 경피흡수 촉진제; 및 (3) 수성 보강제. 일부 실시양태에서 경피 제형은 추가 성분, 예컨대, 비제한적으로 겔화제, 크림 및 연고 기재 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 경피 제형은 식물 또는 부식물 베이킹 물질을 추가로 포함하여 피부로부터 경피 제형의 흡수를 강화하고 제거를 막는다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제형은 포화된 또는 초포화된 상태를 유지하여 피부로의 확산을 촉진할 수 있다.

[0296] 일 양상에서, 본원에 기재된 화합물의 경피 투여에 적합한 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 이용하고, 친유성 에멀전, 또는 중합체 또는 부착제에 용해되고/되거나 분산된 완충된 수성 용액일 수 있다. 일 양상에서, 상기 패치는 지속형, 펄스형 또는 약학 제제의 전달 요구에 따라 구축된다. 또한 추가로, 본원에 기재된 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등에 의해 수행될 수 있다. 일 양상에서, 경피 패치는 활성 화합물의 제



어떤 전달을 제공한다. 일 양상에서, 경피 장치는 지원 구성물을 포함하는 붕대, 임의적으로 담체, 임의적으로 연장된 시간에 걸쳐서 제어되고 소정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 조절 장벽과 함께 화합물을 함유하는 저장기의 형태이고, 피부에 장치를 고정시키기 위한 수단이다.

[0297] 일 양상에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 근육내, 피하, 또는 정맥내 주사에 적합한 약학 조성물로 제형화된다. 일 양상에서, 근육내, 피하, 또는 정맥내 주사에 적합한 제형은 생리적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비-수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌-글리콜, 글리세롤, 크레모포르 등), 식물성 오일 및 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 피하 주사에 적합한 제형은 첨가제, 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유한다. 주사가 가능한 약학 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 야기될 수 있다.

[0298] 정맥내 주사를 위해, 본원에 기재된 화합물은 수성 용액으로, 바람직하게는 생리적으로 호환되는 완충액, 예컨대, 헵크 용액, 링거 용액 또는 생리 염수 용액으로 제형화된다.

[0299] 경점막 투여를 위해, 장벽에 침투하기에 적합한 침투제가 제형으로 사용된다. 상기 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 다른 비경구 주사를 위해, 적합한 제형은 수성 또는 비수성 용액, 바람직하게는 생리적으로 호환되는 완충액 또는 부형제를 포함한다. 상기 부형제는 공지되어 있다.

[0300] 비경구 주사는 볼루스 주사 또는 지속적 주입을 수반할 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여 형태, 예를 들면 앰플 또는 첨가된 보존제와 함께 다중-용량 저장기로 제시될 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있고, 공식 제제, 예컨대, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 일 양상에서, 활성 성분은 사용 전 적합한 비히클을 구성하기 위한 분말 형태를 멸균 주사용 증류수로 재구성하기 위한 분말 형태이다.

[0301] 특정 실시양태에서, 약학 화합물의 전달 시스템은 예를 들면, 리포솜 및 에멀전을 이용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 또한 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 나트륨 알기네이트 및 텍스트란 중에서 선택된 점막점착제 중합체를 포함할 수 있다.

[0302] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소로 투여될 수 있고, 다양한 국소로 투여가능한 조성물, 예컨대, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 막대, 밤, 크림 또는 연고로 제형화될 수 있다. 상기 약학 화합물은 용해제, 안정화제, 긴장성 강화제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0303] **투여 방법 및 치료 양생법**

[0304] 일 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 에스트로겐 수용체 활성의 감소로부터 이익일 수 있는 포유동물에서 질병 또는 질환의 치료용 약제의 제조에 사용된다. 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에 기재된 임의의 질병 또는 질환을 치료하는 방법은 본원에 기재된 화학식 I, II 또는 III의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 활성 대사물질, 전구약물, 또는 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 치료 효과량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 수반한다.

[0305] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료적 적용에서, 조성물은 이미 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자에게 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 막기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질병 또는 질환의 중증도 및 경로, 종래 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 전문의의 판단에 따른다. 치료 효과량은 비제한적으로 투여 선량 임상 실험을 포함하는 방법에 의해 임의적으로 결정된다.

[0306] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질병, 장애 또는 질환에 민감하거나 그렇지 않으면 이의 위험에서 투여된다. 상기 양은 "예방적인 효과량 또는 용량"으로 정의된다. 이 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따른다. 환자에게 사용된 경우, 이러한 용도의 효과량은 질병, 장애 또는 질환의 중증도 및 경로, 종래 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 전문의의 판단에 따른다. 일 양상에서, 예방적 치료는 이전에 치료된 질병의 하나 이상의 증상을 경험한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하고, 질병 또는 질환의 증상의 재발을 막기 위해 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 현재 차도가 있다.

- [0307] 특정 실시양태에서, 환자의 상태가 개선되지 않는 경우, 화합물의 투여는 의사의 재량에 따라 환자의 질병 또는 질환의 증상을 개선하거나 다르게는 제어하거나 억제하기 위해 만성적으로, 즉, 환자의 생명의 기간을 통틀어 연장된 기간 동안 투여된다.
- [0308] 특정 실시양태에서, 환자의 상태가 개선되는 경우, 투여된 약물의 용량은 특정한 시간 동안 일시적으로 감소될 수 있거나 일시적으로 현탁될 수 있다(즉, "약물 휴지기"). 구체적인 실시양태에서, 약물 휴지기의 기간은 2일 내지 1년, 예를 들면, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일 또는 28일을 초과한다. 약물 휴지기 동안 용량은 10% 내지 100%, 예를 들면 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100% 감소한다.
- [0309] 환자 상태의 개선이 발생한 후, 필요한 경우 유지 용량으로 투여된다. 후속적으로, 구체적인 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘다는 증상의 작용만큼 개선된 질병, 장애 또는 질환이 유지되는 수준까지 감소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 임의의 증상의 재발 후 장기간에 기초하여 간헐적 치료를 필요로 한다.
- [0310] 상기 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정한 화합물, 질병 상태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 동일성(예를 들면, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 예를 들면 투여될 특정 제제, 투여 경로, 치료될 질환 및 치료될 대상체 또는 숙주를 비롯한 경우를 둘러싼 특정 환경에 따라 결정될 수 있다.
- [0311] 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료를 위해 이용된 투여량은 전형적으로 0.01 mg 내지 500 mg/일의 범위 이내이다. 일 양상에서, 성인 인간 치료를 위해 이용된 투여량은 약 1 mg 내지 약 1000 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여량은 약 1 mg/일 내지 약 1000 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여량은 약 10 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 900 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 800 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 700 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 600 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 400 mg/일, 약 50 mg/일 내지 약 500 mg/일, 또는 약 100 mg/일 내지 약 400 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여량은 약 100 mg/일 내지 약 300 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여량은 약 1 mg/일, 5 mg/일, 10 mg/일, 20 mg/일, 30 mg/일, 40 mg/일, 50 mg/일, 60 mg/일, 70 mg/일, 80 mg/일, 90 mg/일, 100 mg/일, 110 mg/일, 120 mg/일, 130 mg/일, 140 mg/일, 150 mg/일, 160 mg/일, 170 mg/일, 180 mg/일, 190 mg/일, 200 mg/일, 210 mg/일, 220 mg/일, 230 mg/일, 240 mg/일, 250 mg/일, 260 mg/일, 270 mg/일, 280 mg/일, 290 mg/일, 300 mg/일, 310 mg/일, 320 mg/일, 330 mg/일, 340 mg/일, 350 mg/일, 360 mg/일, 370 mg/일, 380 mg/일, 390 mg/일, 400 mg/일, 410 mg/일, 420 mg/일, 430 mg/일, 440 mg/일, 450 mg/일, 460 mg/일, 470 mg/일, 480 mg/일, 490 mg/일, 500 mg/일, 510 mg/일, 520 mg/일, 530 mg/일, 540 mg/일, 550 mg/일, 560 mg/일, 570 mg/일, 580 mg/일, 590 mg/일, 600 mg/일, 610 mg/일, 620 mg/일, 630 mg/일, 640 mg/일, 650 mg/일, 660 mg/일, 670 mg/일, 680 mg/일, 690 mg/일, 700 mg/일, 710 mg/일, 720 mg/일, 730 mg/일, 740 mg/일, 750 mg/일, 760 mg/일, 770 mg/일, 780 mg/일, 790 mg/일, 800 mg/일, 810 mg/일, 820 mg/일, 830 mg/일, 840 mg/일, 850 mg/일, 860 mg/일, 870 mg/일, 880 mg/일, 890 mg/일, 900 mg/일, 910 mg/일, 920 mg/일, 930 mg/일, 940 mg/일, 950 mg/일, 960 mg/일, 970 mg/일, 980 mg/일, 990 mg/일, 또는 1000 mg/일이다. 일 실시양태에서, 목적인 투여량은 단일 투여량으로, 또는 동시에 또는 적절한 간격으로, 예를 들면, 일일 2, 3, 4회 이상의 하위투여량으로 투여된 분할 투여량으로 편리하게 제시된다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여는 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 적합한 일일 투여는 1일 2회 투여된다.
- [0313] 일 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 일일 투여량은 체중 kg당 약 0.01 내지 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 일일 투여량 또는 제형의 활성량은 개별적인 치료 양생법과 관련하여 다수의 변수에 기초하여 본원에 제시된 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시양태에서, 일일 투여량 및 단위 투여량은 비제한적으로 사용된 화합물의 활성, 치료될 질병 또는 질환, 투여 방식, 개별

대상체의 요건, 치료될 질병 또는 질환의 중증도, 및 주치의의 판단을 비롯한 다수의 변수에 따라 달라진다.

[0314] 상기 치료 양생법의 독성 및 치료적 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 비제한적으로 LD50 및 ED50의 측정을 비롯한 표준 약학 방법에 의해 측정된다. 독성 및 치료 효과 사이의 투여 비는 치료 지수이고, 이는 LD50 및 ED50 사이의 비로서 나타낸다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 취득된 데이터는 인간을 비롯한 포유동물에서 사용하기 위한 치료 효과적인 일일 투여량 범위 및/또는 치료 효과적인 단위 투여량을 제형화하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 일일 투여량은 최소 독성을 갖는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 일일 투여 범위 및/또는 단위 투여량은 이용된 제형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라진다.

[0315] 일부 실시양태에서, CA-125 혈액 수준은 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 투여된(또는 이로 치료하기 위한 후보자로서 간주된) 인간에서 모니터링된다. CA-125(또한 뮤신-16로서 공지됨)는 인간에서 당단백질이다. 일부 실시양태에서, CA-125 수준은 특정한 유형의 암을 가진 환자의 혈액에서 상승한다. 일부 실시양태에서, CA-125는 특정한 유형의 암을 가진 환자에서 혈청 바이오마커로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 특정한 유형의 암은 비제한적으로, 유방암, 난소암, 자궁내막(자궁)암, 전립선암, 및 폐암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈액에서 CA-125 수준의 모니터링은 인간에서 종양 부담을 결정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 혈액에서 CA-125 수준의 모니터링은, 인간 항암 요법(예를 들면, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)을 제공하는 때를 결정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 혈액에서 CA-125 수준의 모니터링은, 어떻게 인간이 항암 요법(예를 들면, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)에 반응하는지를 결정하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, CA-125는 난소암의 진단 및 관리를 위한 바이오마커로서 사용된다. 검출가능한 전이 없이 방사선 요법 또는 수술 후 CA-125 수준의 증가는 난소암의 재발 및 항암 치료를 시작할 필요가 있음을 나타낼 수 있다.

[0316] 특정한 실시양태에서, CA-125 수준은 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하기 위한 암을 가진 환자를 선택하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 암을 진단받은 인간에게 투여되고, 이때 인간으로부터의 혈액 샘플에서 CA-125 수준은 상승한다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암 또는 자궁내막암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다. 일부 실시양태에서, 난소암을 가진 인간은 이전에 자궁절제술 및/또는 양측 난소절제술을 받았다. 일부 실시양태에서, 난소암 환자는 이전에 화학요법으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 난소암은 재발성 난소암이다. 일부 실시양태에서, 재발성 난소암은, 전이가 발달하고 화학요법으로의 치료가 요구되기 전에 내분비 요법(예를 들면, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)으로 치료받았다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로의 치료는 원격 전이의 발달을 지연시킨다.

[0317] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 암을 진단받은 인간에게 10일 미만, 20일 미만, 30일 미만, 40일 미만, 50일 미만, 60일 미만, 70일 미만, 80일 미만, 90일 미만 또는 100일 미만의 CA-125 혈청 농도 배가 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, CA-125 배가 시간은 40일 미만이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁내막(자궁)암, 전립선암, 또는 폐암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암이다.

[0318] **조합 요법**

[0319] 특정 예에서, 본원에 기재된 화학식 I, II 또는 III의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적합하다.

[0320] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료적 효과는 보강제의 투여에 의해 강화된다(즉, 보강제 자체는 최소 치료적 이점을 가질 수 있지만, 다른 치료제와 조합하여 환자에 대한 전체 치료적 이점을 강화한다). 또는, 일부 실시양태에서, 환자에 의해 경험된 이점은 본원에 기재된 화합물 중 하나를 치료적 이점이 또한 있는 다른 치료제(이는 또한 치료 양생법을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가된다.

[0321] 일 구체적인 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 제 2 치료제와 함께 투여되고, 이때 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 제 2 치료제는 치료될 질병, 장애 또는 질환의 상이한 양상을 조절함으로써 치료제를 단독으로 투여한 것보다 더 큰 전체 이점을 제공한다.

[0322] 임의의 경우에, 치료될 질병, 장애 또는 질환에도 불구하고, 환자에 의해 경험된 전체 이점은 단순히 2가지 치

료제의 첨가일 수 있거나, 환자는 상승적 이점을 경험할 수 있다.

[0323] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 상이한 치료 효과적인 투여량은 본원에 개시된 화합물이 하나 이상의 추가 제제, 예컨대, 추가적인 치료 효과적인 약물, 보강제 등과 함께 조합하여 투여되는 경우 약학 조성물을 제형화하고/하거나 치료 양생법에 이용될 것이다. 치료 양생법과 조합하여 사용하기 위한 치료 효과적인 투여량의 약물 및 다른 제제는 이들 자체를 활성화하기 위해 상기 제시된 것과 유사한 수단에 의해 측정될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 예방/치료 방법은 기계적으로 규칙적인 복용량의 사용을 포괄하는바, 독성 부작용을 최소화하기 위해 더욱 빈번하게 적은 용량을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 치료 양생법은, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 본원에 기재된 제 2 제제로 처리 전, 처리 동안 또는 처리 후에 개시하고, 제 2 제제로 처리 동안 또는 제 2 제제로 처리 후 임의의 시간까지 계속하는 치료 양생법을 포괄한다. 또한, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 조합하여 사용될 제 2 제제를 동시에 또는 상이한 시간 및/또는 치료 기간 동안 감소하거나 증가하는 간격에서 투여하는 처리를 포함한다. 조합 치료는 다양한 시간에 출발 및 종료하여 환자의 임상 관리를 돕는 주기적인 처리를 또한 포함한다.

[0324] 완화하기 위한 질환을 치료하거나 예방하거나 개선하기 위한 투여 양생법은 다양한 인자(예를 들면, 고통받는 대상체로부터의 질병, 장애 또는 질환; 연령, 체중, 성별, 식습관 및 대상체의 건강 상태)에 따라 변형될 수 있음이 이해된다. 따라서, 일부 경우에, 투여 양생법은 실제로 다르게 이용되고, 일부 실시양태에서 본원에 제시된 투여 양생법으로부터 유도된다.

[0325] 본원에 기재된 조합 요법을 위해, 함께 투여되는 화합물의 투여량은 이용된 공동-약물의 유형, 이용된 특정 약물, 치료될 질병 또는 질환 등에 따라 달라진다. 추가 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0326] 조합 요법에서, 다중 치료제(본원에 기재된 화합물 중 하나)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 동시에 투여되는 경우, 다중 치료제는 오직 예의 방식으로 단일 통합 형태, 또는 다중 형태(예를 들면, 단일 알약으로서, 또는 2개의 별도의 알약으로서)로 제공된다.

[0327] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 뿐만 아니라 조합 요법은 질병 또는 질환의 발생 전에, 발생 동안 또는 발생 후에 투여되고, 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 시간은 다르다. 따라서, 일 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 질병 또는 질환의 발생을 막기 위해 예방적으로 사용되고, 질병 또는 질환이 발달하는 경향이 있는 대상체에 연속적으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 개시 동안 또는 개시 후 가능한 빨리 대상체에게 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 질병의 치료에 필요한 시간 동안 질병 또는 질환의 개시가 검출되거나 예상된 후 실행가능한 한 빨리 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료에 필요한 시간은 다르고, 치료 기간은 각각의 대상체의 특정 요구에 맞게 조정된다. 예를 들면, 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 함유하는 제제는 2주 이상, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.

[0328] **조합 요법에 사용하기 위한 예시적인 제제**

[0329] 일부 실시양태에서, 에스트로겐 수용체-의존성 또는 에스트로겐 수용체-매개된 질병 또는 질환, 예컨대, 암을 비롯한 증식성 질환의 치료 방법은, 포유동물에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여함을 포함한다.

[0330] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 코르티코스테로이드, 항구토제, 진통제, 항암제, 항염증제, 키나아제 억제제, 항체, HSP90 억제제, 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제, 면역계의 조절제, PD-1 억제제, 폴리 ADP-리보스 폴리머라아제(PARP) 억제제, 및 아로마타아제 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료 활성제와 조합하여 사용된다.

[0331] 특정 예에서, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물(예를 들면, 화학식 I, II 또는 III의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적합하다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제는 항암제이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 아로마타아제 억제제, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제, CDK 4/6 억제제, HER-2 억제제, EGFR 억제제, PD-1 억제제, 폴리 ADP-리보스 폴리머라아제(PARP) 억제제, 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제, HSP90 억제제,



VEGFR 억제제, AKT 억제제, 화학요법, 또는 이들의 임의의 조합과 조합하여 사용된다.

[0333] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 호르몬 차단 요법, 화학요법, 방사선 요법, 단클론 항체, 또는 이들의 조합과 조합하여 사용된다.

[0334] 호르몬 차단 요법은 에스트로겐의 생성을 차단하거나 에스트로겐 수용체를 차단하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 호르몬 차단 요법은 에스트로겐 수용체 조절제 및/또는 아로마타아제 억제제의 사용을 포함한다. 에스트로겐 수용체 조절제는 트라이페닐에틸렌 유도체(예를 들면 타목시펜, 토레미펜, 드롤록시펜, 3-하이드록시타목시펜, 이독시펜, TAT-59(4-하이드록시타목시펜의 인산화된 유도체) 및 GW5638(타목시펜의 카복실산 유도체)); 비-스테로이드성 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들면 라록시펜, LY353381(SERM3) 및 LY357489); 스테로이드성 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들면 ICI-182,780)를 포함한다. 아로마타아제 억제제는 스테로이드성 아로마타아제 억제제 및 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제를 포함한다. 스테로이드성 아로마타아제 억제제는 비제한적으로 상기 엑세메스탄을 포함한다. 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제는 비제한적으로 아나스트로졸, 및 레트로졸을 포함한다.

[0335] 화학요법은 항암제의 사용을 포함한다.

[0336] 단클론 항체는 비제한적으로 트라스투주맙(헤르셉틴)을 포함한다.

[0337] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하기로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용된다: 아비라테론; 아바렐릭스; 아드리아마이신; 악티노마이신; 아시비신; 아크라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알테슬류킨; 알렘투주맙; 알로푸리놀; 알리트레티노인; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티מיד; 아미노레블린산; 아미포스틴; 아마사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아프레피탄트; 아르세닉 트라이옥사이드; 아스파라기나제; 아스페를린; 아자시티딘; AZD6244; 아제테과; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤다무스틴 하이드로클로라이드; 벤조데과; 베바시주맙; 벡사로텐; 비칼루타מיד; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신; 블레오마이신 설페이트; 보르테조밂; 보수티닙; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부솔판; 카보잔티닙; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세מיד; 카베티메르; 카보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카젤레신; 카페시타빈; 세테핀골; 세톡시맙; 클로람부실; 시물레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 사이타라빈; 다카바진; 다사티닙; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 닥티노마이신; 다르베포에텐 α; 데시타빈; 데가렐릭스; 데닐류킨 디프티톡스; 디나시클립; 텍소르마플라틴; 텍스라족산 하이드로클로라이드; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지퀴온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엘트롬보과그 올라민; 엔로플라틴; ENMD-2076; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에포에틴 α; 에르블로졸; 에를로티닙 하이드로클로라이드; 에소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 에베롤리무스; 엑세메스탄; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티뎀; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루록시타빈; 포레티닙; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 폴베스트란트; 게피티닙; 겐시타빈; 겐시타빈 하이드로클로라이드; 겐시타빈-시스플라틴; 겐투주맙 오조가미신; 고세렐린 아세테이트; GSK1120212; 히스트렐린 아세테이트; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미드; 이모포신; 이브리투모맙 티우세탄; 이다루비신; 이포스파미드; 이마티닙 메실레이트; 이미퀴모드; 인터루킨 11 (재조합 인터루킨 II, 또는 rIL2 포함함), 인터페론 α-2a; 인터페론 α-2b; 인터페론 α-n1; 인터페론 α-n3; 인터페론 β-1a; 인터페론 γ-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 익사베필론; 란레오티드 아세테이트; 라파티닙; 레날리도מיד; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 류코보린 칼슘; 류프롤리드 아세테이트; 레바미솔; 리소솜 사이타라빈; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로소잔트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜레게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가틸; 머캅투린; 메토크렉세이트; 메토크렉세이트 나트륨; 메톡살렌; 메토프린; 메투레데과; 미턴도מיד; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신 C; 미토스퍼; 미토탄; 미토잔트론 하이드로클로라이드; MM-121; 마이코페놀산; 난드롤론 펜프로피오네이트; 넬라라빈; 닐로티닙; 노코다졸; 노페투모맙; 노갈라마이신; 오파투무맙; 오나르투주맙; 오프렐베킨; 오르마플라틴; 옥살리플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 팔보시클립(PD-0332991); 팔리페민; 팔로노세트론 하이드로클로라이드; 파미드로네이트; 페그필그라스티뎀; 페메트렉세드 이나트륨; 펜토스타틴; 파니투무맙; 파조파닙 하이드로클로라이드; 플레리자포르; 프랄라트렉세이트; 페가스파르가세; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 퍼포스파미드; 퍼포브로만; 피포

술판; 피로잔트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 하이드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 하이드로클로라이드; 파이라조푸린; 퀴나크린; 라톡시펜 하이드로클로라이드; 라스부리케이스; 재조합 HPV 2가 백신; 재조합 HPV 4가 백신; 리보프린; 로글레티미드; 리톡시맵; 로미렙신; 로미플로스탐; 사핀골; 사핀골 하이드로클로라이드; 사라카티닙; 사르그라모스탐; 셀리시클립; 세무스틴; 심트라젠; 시플류셀-T; 소라페닙; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 수니티닙 말레에이트; 탈리소마이신; 타목시펜 시트레이트; 테코갈란 나트륨; TAK-733; 테가푸르; 텔로잔트론 하이드로클로라이드; 테모졸로미드; 테모포르핀; 템시플리부스; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 탈리도미드; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토포테칸 하이드로클로라이드; 토레미펜; 토시투모맵 및 I131 요오드 토시투모맵; 트라스투주맵; 트레스톨론 아세테이트; 트레티노인; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 투블로졸 하이드로클로라이드; U3-1287; 우라실 머스타드; 우레데파; 발루비신; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네펜딘 설페이트; 빈글라이시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보리노스타트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 졸레드론산; 또는 조루비신 하이드로클로라이드.

[0338]

일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 화학치료제는 단지 예시의 방식에 의해 알렘투주맵, 아르세닉 트라이옥사이드, 아스파라기나제(폐결핵화된 또는 비폐결핵화된), 베바시주맵, 세톡시맵, 백금계 화합물, 예컨대, 시스플라틴, 클라드리빈, 다우노루비신/독소루비신/이다루비신, 이리노테칸, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 겐투주맵, 메토틱세이트, 탁솔, 테모졸로미드, 티오구아닌, 또는 호르몬(항에스트로겐, 항안드로겐, 또는 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체)를 포함하는 약물의 부류, 인터페론, 예컨대, α 인터페론, 질소 머스타드, 예컨대, 부술판 또는 멜팔란 또는 메클로레타민, 레티노이드, 방사성 트레티노인, 토포이소머라아제 억제제, 예컨대, 이리노테칸 또는 토포테칸, 티로신 키나아제 억제제, 예컨대, 게피티닙 또는 이마티닙, 및 알로푸리놀, 필그라스탐, 그라니세트론/온단세트론/팔로노세트론, 드로나비늘을 포함하는 상기 요법에 의해 유도된 징후 또는 증상을 치료하기 위한 약제로부터 선택된다.

[0339]

일 양상에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 항암제와 조합하여 투여되거나 제형화된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 항암제는 전구세포사멸제이다. 항암제의 예는 비제한적으로 하기 중 임의의 것을 포함한다: 고시폴, 게나센스, 폴리페놀 E, 클로로푸신, 모든 트랜스 레티노산(ATRA), 브라이오스타틴, 중앙 피사 인자-관련된 세포사멸-유도화 리간드(TRAIL), 5-아자-2'-데옥시시타딘, 모든 트랜스 레티노산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 겐시타빈, 이마티닙, 젤다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시젤다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조밐, 트라스투주맵, BAY 11-7082, PKC412, 또는 PD184352, 파클리탁셀, 및 파클리탁셀의 유사체. 통상의 구조 특징으로서 기본적인 탁산 골격을 갖는 화합물은 또한 안정화된 미소관으로 인해 G2-M 단계에서 세포를 저지하기 위한 능력을 갖는 것으로 나타나고, 본원에 기재된 화합물과 함께 암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0340]

화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기에 위한 항암제의 추가 예는 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 신호의 억제제, 예를 들면, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 와트마닌, 또는 LY294002; Syk 억제제; mTOR 억제제; 및 항체(예를 들면, 리툭산)를 포함한다.

[0341]

화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 항암제의 추가 예는 아로마타아제 억제제를 포함한다. 아로마타아제 억제제는 스테로이드성 아로마타아제 억제제 및 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제를 포함한다. 스테로이드성 아로마타아제 억제제는 비제한적으로 엑세메스탄을 포함한다. 비-스테로이드성 아로마타아제 억제제는 비제한적으로 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아로마타아제 억제제는 아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑세메스탄을 포함한다.

[0342]

일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 CDK 4/6 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제는 팔보시클립(PD-0332991), LEE011 또는 LY283519이다. 일부 실시양태에서, CDK 4/6 억제제는 LEE011이다. 일부 실시양태에서, LEE011은 약 10 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, LEE011은 약 400 mg/일, 약 500 mg/일 또는 약 600 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, LEE011의 일일 투여량은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, LEE011의 일일 투여량은 3주 동안 1일 1회 투여된 후 LEE011이 투여되지 않는 1주 약물 휴지기이다.

- [0343] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 에버롤리무스, 템시롤리부스, BEZ235, BYL719, GDC0032, BKM120, BGT226, GDC0068, GDC-0980, GDC0941, INK128(MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Ca1101, PWT33597, CU-906, AZD-2014 또는 CUDC-907이다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 에버롤리무스이다. 일부 실시양태에서, 에버롤리무스는 약 1 mg/일 내지 약 20 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 에버롤리무스는 약 2.5 mg/일, 약 5 mg/일, 또는 약 10 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 에버롤리무스의 일일 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 BKM120이다. 일부 실시양태에서, BKM120은 약 5 mg/일 내지 약 500 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BKM120은 약 50 mg/일 내지 약 100 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BKM120은 약 100 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BKM120의 일일 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제는 BYL719이다. 일부 실시양태에서, BYL719는 약 25 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BYL719는 약 250 mg/일 또는 약 350 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, BYL719의 일일 투여량을 1일 1회 투여된다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 히스톤 데아세틸라아제 억제제(HDAC)와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, HDAC 억제제는 엔티노스타트, 보리노스타트(SAHA), 파노비노스타트 또는 모세티노스타트이다. 일부 실시양태에서, HDAC 억제제는 엔티노스타트이다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 약 0.1 mg/일 내지 약 100 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 약 4 mg/일 내지 약 15 mg/일의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 28일 주기 중 1 및 15일에 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 4주 주기에서 3주 동안 주마다 경구 투여된 후 1주 휴지된다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 28일 주기 중 3 및 10일에 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 1, 8, 15, 22 및 29일에 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 10 mg 또는 15 mg의 엔티노스타트는 매주 또는 28일마다 1, 8 및 15일에 15 mg 투여된다. 일부 실시양태에서, 엔티노스타트는 4 mg 내지 8 mg의 투여량으로 1 및 8일에 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 5 mg의 엔티노스타트는 주마다 1회 경구로 투여된다.
- [0345] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HER-2 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, HER-2 억제제는 트라스투주맙, 퍼투주맙 또는 TDM-1이다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, EGFR 억제제는 라파티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 세톡시맙, 카네르티닙, 파니투무맙, 니모투주맙, OSI-632, 반테타닙, 아파티닙, MP-412, AEE-788, 네라티닙, XL-647, 타코미티닙, AZD-8931, CUDC-101, AP-26113 또는 CO-1686이다.
- [0347] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항혈관형성제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 항혈관형성제는 VEGFR 억제제이다. 일부 실시양태에서, 항혈관형성제는 다중-키나아제 표적화제이다. 일부 실시양태에서, 항혈관형성제는 베바시주맙, ABR-215050(타스퀴니모드), CHIR-258(도비티닙), EXEL-7647, OSI-930, BIBF-1120, BAY-73-4506, BMS-582664(브리바닙), RO-4929097, JNJ-26483327, AZD-2171(세디라닙), 소라페닙, 아플리베르셉트, 엔자스타우린, AG-013736(악시티닙), GSK-786034(파조파닙), AP-23573, 또는 수니티닙이다.
- [0348] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항-PD-1 제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 제제는 MK-3475, 니볼루맙, MPDL3280A, 또는 MEDI4736이다.
- [0349] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 AKT 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, AKT 억제제는 GDC0068, MK-2206, AT7867, GSK2110183, GSK2141795, AZD5363 또는 GSK690693이다.
- [0350] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 IGF1R 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, IGF1R 억제제는 시투투무맙, 달로투주맙, BMS-754807, 또는 MEDI-573이다.

- [0351] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 FGFR 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, FGFR 억제제는 CHIR-258(도비티닙), E-3810, 또는 AZD4547이다.
- [0352] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 독소루비신, 사이클로포스파미드, 카페스타빈, 비노렐빈, 파클리탁셀, 옥세탁셀, 또는 시스플라틴과 조합하여 투여된다.
- [0353] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 또 다른 항암제는 알킬화제, 항대사물질, 천연 생성물, 또는 호르몬, 예를 들면, 질소 머스타드(예를 들면, 메클로로에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬 설포네이트(예를 들면, 부술판), 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴, 로무스틴 등), 또는 트리아아젠(데카르바진 등)을 포함한다. 항대사물질의 예는 비제한적으로 폴산 유사체(예를 들면, 메토틱세이트), 또는 피리미딘 유사체(예를 들면, 사이타라빈), 퓨린 유사체(예를 들면, 머캅토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴)를 포함한다.
- [0354] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 천연 생성물의 예는 비제한적으로 빈카 알카로이드(예를 들면, 빈블라стин, 빈크리스틴), 에피도도필로톡신(예를 들면, 에토포시드), 항생제(예를 들면, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예를 들면, L-아스파라기나제), 또는 생물학적 반응 개질제(예를 들면, 인터페론  $\alpha$ )를 포함한다.
- [0355] 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 알킬화제의 예는 비제한적으로 질소 머스타드(예를 들면, 메클로로에타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 메이팔란 등), 에틸렌민 및 메틸렐라민(예를 들면, 헥사메틸렐라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예를 들면, 부술판), 니트로소우레아(예를 들면, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등), 또는 트리아아제네(데카르바진 등)을 포함한다.
- [0356] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 제 2 항에스트로겐(예를 들면, 타목시펜), 항안드로겐(예를 들면, 비칼루타미드, 플루타미드, 인잘루타미드, JN56021927/ARN-509), 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체(예를 들면, 류프롤리드)와 조합하여 암을 치료하기 위해 사용된다.
- [0357] 암의 치료 또는 예방을 위해 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 다른 제제는 백금 배합체(예를 들면, 시스플라틴, 카보플라틴), 안트라센다이온(예를 들면, 미토잔트론), 치환된 우레아(예를 들면, 하이드록시우레아), 메틸 하이드라진 유도체(예를 들면, 프로카바진), 부신피질 억제제(예를 들면, 미토탄, 아미노글루테티미드)를 포함한다.
- [0358] 안정화된 미소관으로 인해 G2-M 단계에서 세포를 억제함으로써 작용하는 항암제의 예는 비제한적으로 하기 시판되는 개발 약물을 포함한다: 에르블로졸, 돌라스타틴 10, 미보불린 이세티오네이트, 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코데르몰리드, ABT-751, 알토르하이르틴(방사성 알토르하이르틴 A 및 알토르하이르틴 C), 스폰기스타틴(예컨대, 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8, 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴 하이드로클로라이드, 에포틸론(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B, 21-하이드록시에포틸론 D, 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴 PE, 소블리도틴, 빈크리스틴 설페이트, 크립토피신 52, 비틸레부아미드, 투블리신 A, 카나텐솔, 센타우레이딘, 온코시딘 A1 피지아놀리드 B, 라울리말리드, 나르코신, 나스카핀, 헤미아스테를린, 바나도센 아세틸아세토네이트, 인다노신 엘류테로빈(예컨대, 테스메틸렐류테로빈, 데사메틸렐류테로빈, 이소엘류테로빈 A, 및 Z-엘류테로빈), 카리베오시드, 카리베올린, 할리콘드린 B, 다이아존아미드 A, 타칼로놀리드 A, 다이오조스타틴, (-)-페닐라히스틴, 다이오세버린 B, 레스베라스타틴 포스페이트 나트륨.
- [0359] 일 양상에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 혈전용해제(예를 들면, 알테플라스 아니스트렘프라스, 스트렘토키나아제, 우로키나아제, 또는 조직 플라스미노겐 활성인자), 헤파린, 틴자파린, 와파린, 다비가트란(예를 들면, 다이가트란 에텍실레이트), 인자 Xa 억제제(예를 들면, 폰다파리눅스, 드라파리눅스, 리바록사반, DX-9065a, 오타믹사반, LY517717, 또는 YM150), 티클로피딘, 클로피도그렐, CS-747(프라수그렐, LY640315), 시멜라가트란, 또는 BIBR 1048과 함께 투여된다.
- [0360] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 항암제 및/또는 방사선 요법의 사용으로부터 야기될 수 있는 오심 또는 구토를 치료하기 위한 항구토제와 조합하여 사용된다.



- [0361] 항구도제는 비제한적으로 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 5HT3 수용체 길항제(예컨대, 온단세트론, 그라니세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 자티세트론), GABAB 수용체 작용제(예컨대, 바클로펜), 코르티코스테로이드(예컨대, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 또는 기타), 도파민 길항제(방사성, 비제한적으로 돛페리돈, 드로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진, 프로클로르페라진, 메토클로프라미드), 항히스타민(H1 히스타민 수용체 길항제, 예컨대, 비제한적으로 사이클리진, 다이펜하이드라민, 다이멘하이드리네이트, 메클리진, 프로메타진, 하이드록시진), 카나비노이드(예컨대, 비제한적으로 카나비스, 마리놀, 드로나비놀), 및 기타(예컨대, 비제한적으로 트리메토펜즈아미드; 진저, 에메트룰, 프로포폴)를 포함한다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 빈혈증의 치료에 유용한 제제와 조합하여 사용된다. 상기 빈혈증 치료제는 예를 들면, 연속 적혈구생성 수용체 활성인자(예컨대, 에포에틴- $\alpha$ )이다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 호중구감소증의 치료에 유용한 제제와 조합하여 사용된다. 호중구감소증의 치료에 유용한 제제의 예는 비제한적으로 호중구의 생성 및 기능을 조절하는 조혈 성장 인자, 예컨대, 인간 과립백혈구 콜로니 자극 인자(G-CSF)를 포함한다. G-CSF의 예는 필그라스티름을 포함한다.
- [0364] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 코르티코스테로이드와 함께 투여된다. 코르티코스테로이드는 비제한적으로 베타메타손, 프레드니손, 알클로메타손, 알도스테론, 아미시노이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코트, 데옥시코르티코스테론, 데소니드, 데속시메타손, 데속시코르톤, 텍사메타손, 다이플로라손, 다이플루코르톨론, 다이플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르티드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니덴, 플루티카손, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로메타손, 하이드로코르티손/코르티솔, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카베이트, 프레드니손/프레드니솔론, 리벡솔론, 텍소코르톨, 트라이암시놀론 및 울로베타솔을 포함한다.
- [0365] 일 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비-스테로이드성 항염증성 약물(NSAID)과 조합하여 포유동물에게 투여된다. NSAID는 비제한적으로 아스피린, 살리실산, 겐티시상, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나트륨 살리실레이트, 다이플루니살, 카르프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루로바이프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부텐, 케톨로락, 케톨로락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 다이클로페낙, 데토돌락, 인도메타신, 술린달, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, COX-2 특이적 억제제(예컨대, 비제한적으로 셀리콕싹, 로페콕싹, 발데콕싹, 파레콕싹, 에토리콕싹, 루미라콕싹, CS-502, JTE-522, L-745,337 및 NS398)를 포함한다.
- [0366] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 진통제와 함께 투여된다.
- [0367] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 방사선 요법(또는 방사선 치료)과 조합하여 사용된다. 방사선 요법은 이온화 방사선을 사용하는 암 및 다른 질환의 치료이다. 방사선 요법은 국소화된 고휘 종양, 예컨대, 피부, 혀, 후두, 뇌, 유방, 전립선, 결장, 자궁 및/또는 자궁경부의 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 백혈병 및 림프종(각각 혈액-형성 세포 및 림프계의 암)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0368] 방사선을 암 세포에 전달하기 위한 기법은 방사선 활성 이식물을 종양 또는 체강에 직접 넣는 것이다. 이를 체내 방사선 요법이라 칭한다(단거리 요법, 조직내 조사, 및 강내 조사는 체내 방사선 요법의 유형이다). 체내 방사선 요법을 사용하여, 방사선량은 작은 부위에 농축되고, 환자는 병원에서 몇 일 동안 머무른다. 체내 방사선 요법은 종종 혀, 자궁, 전립선, 결장 및 자궁경부의 암에 사용된다.
- [0369] 용어 "방사선 요법" 또는 "이온화 방사선"은 비제한적으로  $\alpha$ -,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -선, 및 자외선을 비롯한 방사선의 모든 형태를 포함한다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 유방암에 대한 하나

이상의 추가 치료 옵션과 조합하여 유방암의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 비제한적으로 아로마타아제 억제제, 안트라사일린, 플라틴, 질소 머스타드, 알킬화제, 탁산, 뉴클레오사이드 유사체, 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)/mTOR 경로 억제제, CDK 4/6 억제제, HER-2 억제제, EGFR 억제제, PD-1 억제제, 폴리 ADP-리보스 폴리머라아제(PARP) 억제제, 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제, 및 HSP90 억제제를 비롯한 유방암을 치료하기 위해 사용된 다른 제제와 조합하여 사용된다. 유방암을 치료하기 위해 사용된 예시적인 제제는 비제한적으로 폴베스트란트, 타목시펜, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, GDC0032, 고세렐린, 류프롤리드, 라록시펜, 토레미펜, 메게스트롤 아세테이트, 바제독시펜, 시스플라틴, 카보플라틴, 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에리블린, 필그라스티, 플루오로우라실, 갬시타빈, 익사베필론, LEE011, LY2835219, 미토잔트론, 메토티렉세이트, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 비노렐빈, 페그필그라스티, 퍼투주맵, 트라스투주맵, 라파티닙, 에베롤리무스, 베바시주맵, 텀시롤리부스 및 이들의 조합, 뿐만 아니라 본원에 기재된 다른 제제를 포함한다. 유방암을 치료하기 위한 추가 비제한적인 제제의 예는 본원의 다른 곳에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 유방암 수술과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 유방암 수술은 소피절제술, 유방절제술, 경계 림프절 생검, 또는 겨드랑이 림프절 절개를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 방사선 요법과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 방사선은 외부 빔 방사선 또는 근거리요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 호르몬 요법(즉, 호르몬 차단 요법)과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 호르몬 요법은 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들면 타목시펜), 아로마타아제 억제제, 또는 폴베스트란트의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 난소를 제거하기 위한 수술 또는 난소의 에스트로겐 생성을 중단하는 약물과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 트라스투주맵, 라파티닙, 또는 베바시주맵과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 골 생성 약물(예를 들면 졸레드론산(레클라스트, 조메타))과 조합하여 사용되어 유방암 재발을 막는다.

**0371] 키트/제품**

**0372]** 본원에 치료 용도에 사용하기 위해, 키트 및 제품이 또한 본원에 기재된다. 상기 키트는 담체, 패키지, 또는 하나 이상의 용기를 수용하기 위해 분류된 용기, 예컨대, 바이알, 튜브 등을 포함할 수 있고, 각각의 용기는 본원에 기재된 방법에 사용되는 별도의 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험관이다. 용기는 예컨대, 유리 또는 플라스틱을 포함하는 임의의 허용되는 물질로부터 형성된다.

**0373]** 예를 들면, 용기는 조성물 중 임의적으로 또는 본원에 기재된 다른 제제와 조합하여 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 용기는 임의적인 멸균 접근 포트를 갖는다(예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 뚫릴 수 있는 스톱퍼를 갖는 바이알 일 수 있다). 상기 키트는 임의적으로 화합물과 함께 본원에 기재된 방법에서 이의 사용에 관한 설명, 라벨 또는 설명서를 확인하는 것을 포함한다.

**0374]** 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가 용기를 포함할 것이고, 각각의 용기는 본원에 기재된 화합물의 사용을 위한 상업적인 사용자 관점으로부터 바람직한 하나 이상의 다양한 물질(예컨대, 임의적으로 농축된 형태의 시약 및/또는 장치)을 각각 갖는 하나 이상의 추가 용기를 포함할 것이다. 상기 물질의 비제한적인 예는 비제한적으로, 완충제, 희석제, 충전제, 바늘, 주사기; 사용하기 위한 내용물 및/또는 설명서를 열거하는 캐리어, 포장, 용기, 바이알 및/또는 튜브 라벨, 및 사용하기 위한 설명서를 갖는 포장 삽입물을 포함한다. 일련의 설명서가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

**0375]** 라벨은 용기 위에 또는 용기와 함께 존재할 수 있다. 라벨은, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 특징이 그 자체로 용기에 부착되거나 몰딩되거나 에칭되는 경우 용기 위에 존재할 수 있고, 라벨은 또한 용기를 보유하는 그릇 또는 담체 내에 존재하는 경우, 용기, 예를 들면 포장 삽입물과 관련될 수 있다. 라벨은 내용물이 특정 치료 적용에 사용되는 것을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 라벨은 또한 내용물의 사용을 위한, 예컨대, 본원에 기재된 방법에서의 방향을 나타낼 수 있다.

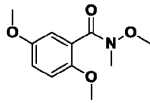
**0376] 실시예**

**0377]** 이러한 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공되고 본원에 제공된 청구범위의 범주를 제한하지 않는다.



[0378] 중간체 1

[0379] N,2,5-트라이메톡시-N-메틸벤즈아미드

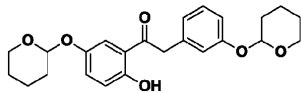


[0380]

[0381] 옥살릴 클로라이드(3.6 mL, 41.3 mmol)를 실온에서 DCM(100 mL) 중 2,5-다이메톡시벤조산(6.00 g, 33.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, DMF(0.2 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 조질 물질을 진공하에 30분 동안 방치하여 잔여 옥살릴 클로라이드를 제거하여 조질 산 클로라이드를 수득하였다. 조질 물질을 DCM(100 mL)에 용해하고 0°C로 냉각하였다. 이 용액에, N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.03 g, 41.32 mmol) 및 트라이에틸아민(6.8 mL, 48.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 후 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, H<sub>2</sub>O(2 x 100 mL)로 세척하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 투명 오일로서 N,2,5-트라이메톡시-N-메틸벤즈아미드(7.32 g, 99%)를 수득하고, 이는 시간이 지나면 고체화된다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90(m, 3H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.58(br s, 3H), 3.32(br s, 3H).

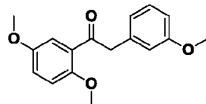
[0382] 중간체 2

[0383] 1-(2-하이드록시-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)에탄온



[0384]

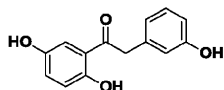
[0385] 단계 1: 1-(2,5-다이메톡시페닐)-2-(3-메톡시페닐)에탄온



[0386]

[0387] THF(60 mL) 중 3-메톡시벤질 클로라이드(12.8 mL, 88.1 mmol)의 일부(5 mL)를 THF(30 mL) 중 마그네슘(2.88 g, 118 mmol) 및 요오딘(1 결정)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 색이 사라질때까지 교반하고, 3-메톡시벤질 클로라이드의 잔여 용액을 45분간에 걸쳐서 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열한 후 0°C로 냉각하였다. THF(70 mL) 중 중간체 1(6.65 g 29.6 mmol)의 용액을 이 혼합물에 30분간에 걸쳐서 0°C에서 첨가하였다. 반응 생성물을 30분 동안 0°C에서 교반하고 염수(50 mL)로 급랭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축하여 백색 고체로서 1-(2,5-다이메톡시페닐)-2-(3-메톡시페닐)에탄온(7.99 g, 95%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25(m, 2H), 7.01(dd, 1H), 6.92(d, 1H), 6.83(m, 3H), 4.30(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H).

[0388] 단계 2: 1-(2,5-다이하이드록시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)에탄온

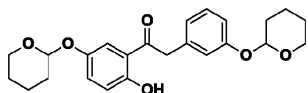


[0389]

[0390] -78°C에서 DCM(50 mL) 중 1-(2,5-다이메톡시페닐)-2-(3-메톡시페닐)에탄온(3.35 g, 11.7 mmol)의 용액에, 보론 트리브로마이드(DCM 중 1 M, 48.0 mL, 48.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온하고, 30분 동안 교반하고, -78°C로 재냉각한 후, 메탄올(15 mL)로 급랭하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 회전 증발기로 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 1-(2,5-다이하이드록시페닐)-2-(3-하이드록시

시페닐)에탄온(1.78 g, 62%)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.24(s, 1H), 9.34(s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.26(m, 1H), 7.10(t, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 6.70(m, 3H), 4.24(s, 2H).

[0391] 단계 3: 1-(2-하이드록시-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)에탄온



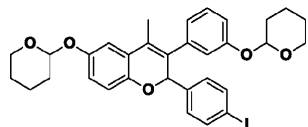
[0392]

[0393] DCM(6 mL) 중 3,4-다이하이드로-2H-피란(2.65 g, 30.8 mmol)을 DCM(40 mL) 중 1-(2,5-다이하이드록시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)에탄온(1.50 g, 6.15 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트(320 mg, 1.27 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 DCM(100 mL)으로 희석하였다. 용액을 포화  $\text{NaHCO}_3$ (2 x 50 mL)으로 세척하고, 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 1-(2-하이드록시-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)에탄온(2.42 g, 96%)을 수득하고, 이는 시간이 지남에 따라 고체화된다.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.88(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.30(m, 2H), 7.00(m, 2H), 6.92(m, 2H), 5.42(m, 1H), 5.28(m, 1H), 4.25(s, 2H), 3.92(m, 2H), 3.62(m, 2H), 1.55-2.07(m, 12H).

[0394]

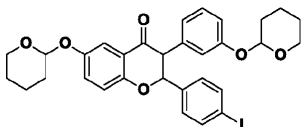
중간체 3

[0395] 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘



[0396]

[0397] 단계 1: 2-(4-요오도페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-온

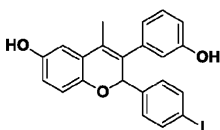


[0398]

[0399] s-부탄올(10 mL) 중 중간체 2(2.41 g, 5.84 mmol), 4-요오도벤즈알데하이드(1.37 g, 5.91 mmol), 피페리딘(166 mg, 1.95 mmol), 및 DBU(301 mg, 1.98 mmol)의 용액을 환류 가열하였다. 던-샤크 트랩(Dean-Stark trap)을 이용하여, 용매의 절반(5 mL)을 45분간에 걸쳐서 수집하고, 반응 생성물을 추가 정제 없이 추가 45분 동안 환류에서 유지하였다. 반응 혼합물을 90°C로 냉각하고, i-프로판올(10 mL)을 첨가하고, 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 밤새 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체로서 2-(4-요오도페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-온(3.17 g, 87%)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.63(d, 2H), 7.42(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.21(d, 2H), 7.07(m, 2H), 6.79(m, 3H), 5.88(m, 1H), 5.48(m, 1H), 5.31(m, 1H), 4.60(d, 1H), 3.40-3.80(m, 4H), 1.55-1.90(m, 12H).

[0400]

단계 2: 3-(3-하이드록시페닐)-2-(4-요오도페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올



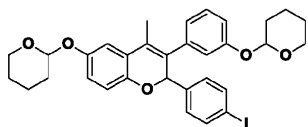
[0401]

[0402]

메틸 마그네슘 클로라이드(THF 중 3 M, 4.0 mL, 12 mmol)를 0℃에서 THF(40 mL) 중 2-(4-요오도페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-온(1.99 g, 3.18 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 생성물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 2시간 동안 교반한 후, 용액을 0℃로 냉각하고, 포화 암모늄 클로라이드로 급랭한 후, 실온으로 가온시켰다. 에틸 아세테이트(100 mL) 및 H<sub>2</sub>O(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 회전 증발기로 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말(1.75 g)을 수득하였다. 이 정제된 물질을 80% 아세트산/H<sub>2</sub>O(50 mL) 중에서 밤새 90℃에서 가열하였다. 용액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, H<sub>2</sub>O(50 mL)로 세척하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)으로 세척하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 3-(3-하이드록시페닐)-2-(4-요오도페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(0.99 g, 68%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.46(s, 1H), 9.00(s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.17(t, 1H), 7.01(d, 2H), 6.70(m, 4H), 6.51(s, 2H), 5.90(s, 1H), 2.03(s, 3H).

[0403]

단계 3: 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘



[0404]

[0405]

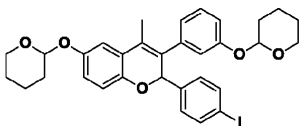
3,4-다이하이드로-2H-피란(1.1 mL, 12 mmol)을 DCM(30 mL) 중 3-(3-하이드록시페닐)-2-(4-요오도페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(990 mg, 2.19 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트(115 mg, 0.458 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, DCM(100 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)으로 세척하고, H<sub>2</sub>O(2 x 50 mL)로 세척하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기로 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말로서 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘(1.30 g, 95%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.62(d, 2H), 7.27(t, 1H), 7.10(d, 2H), 6.92(m, 4H), 6.81(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.04(d, 1H), 5.43(m, 1H), 5.36(s, 1H), 3.75(m, 2H), 3.55(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.50-1.99(m, 12H).

[0406]

중간체 3의 큰 규모 합성

[0407]

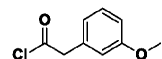
2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘



[0408]

[0409]

단계 1: 2-(3-메톡시페닐)아세틸 클로라이드

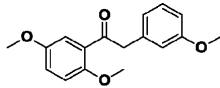


[0410]

[0411]

티온일 클로라이드(1 L)를 30분간 걸쳐서 빙욕에서 2-(3-메톡시페닐)아세트산(530 g, 3.19 mol) 및 무수 다이클로로메탄(3 L)의 현탁액에 첨가하였다. 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 N,N-다이메틸포름아미드(15 mL)를 10분간 걸쳐서 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 가스 진화가 중단될 때까지 반응 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류 가열(약 50℃)하고, 실온에서 밤새 교반한 후, 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0412] 단계 2: 1-(2,5-다이메톡시페닐)-2-(3-메톡시페닐)에탄온



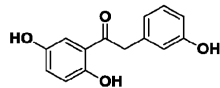
[0413]

[0414]

1,4-다이메톡시벤젠(400 g, 3.19 mol)을 빙/건조 방육에서  $\text{AlCl}_3$ (400 g, 3.5 mol) 및 무수 다이클로로메탄(10 L)의 현탁액에 첨가하였다. 다이클로로메탄(1 L) 중 2-(3-메톡시페닐)아세틸 클로라이드(606 g, 3.19 mol)의 용액을 내부 온도를  $0^\circ\text{C}$  미만으로 유지하면서 3시간에 걸쳐서 적가하였다. 생성된 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고, 교반하면서(발열성) 빙수(5 L)에 30분간에 걸쳐서 부은 후, 다이클로로메탄(5 L x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 N 수성  $\text{HCl}$ (2 L), 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ (2 L), 및 이어서 염수(2 L)로 세척하였다. 생성된 용액을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피[석유 에터(비점: 60 내지  $90^\circ\text{C}$ )/ $\text{EtOAc}$  = 5:1]로 정제하여 1-(2,5-다이메톡시페닐)-2-(3-메톡시페닐)에탄온(500 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7.19(dd, 1H), 7.05-7.10(m, 3H), 6.74-6.79(m, 3H), 4.22(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.71(s, 6H).

[0415]

단계 3: 1-(2,5-다이하이드록시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)에탄온



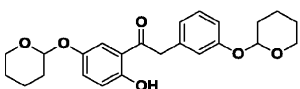
[0416]

[0417]

보론 트리브로마이드(332 mL, 3.5 mol)를  $-78^\circ\text{C}$ 에서 무수 다이클로로메탄(1 L) 중 1-(2,5-다이메톡시페닐)-2-(3-메톡시페닐)에탄온(264 g, 0.92 mol)의 용액에 적가하였다(내부 온도  $-60^\circ\text{C}$  미만). 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하고,  $0^\circ\text{C}$ 로 30분간에 걸쳐서 가온한 후  $0^\circ\text{C}$ 에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 내부 온도를  $20^\circ\text{C}$  미만으로 유지하면서 메탄올(100 mL) 및 이어서 물(100 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 물(500 mL)로 세척하고, 건조하여 1-(2,5-다이하이드록시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)에탄온(125 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  11.50(br, 1H), 9.29(br, 2H), 7.27(d, 1H), 7.10(t, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.81(d, 1H), 6.70-6.62(m, 3H), 4.24(s, 2H). LCMS: 243.0  $[\text{M-H}]^-$ .

[0418]

단계 4: 1-(2-하이드록시-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)에탄온



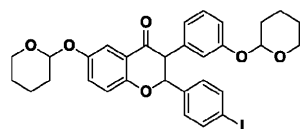
[0419]

[0420]

피리디늄 p-톨루엔설포네이트(53.6 g, 0.2 mol)를 1시간에 걸쳐서 1-(2,5-다이하이드록시페닐)-2-(3-하이드록시페닐)에탄온(280 g, 1.06 mol), 3,4-다이하이드로-2H-피란(628 g, 7.48 mol), 및 다이클로로메탄(2.5 L)의 용액에 5 내지  $8^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피[석유 에터(비점: 60 내지  $90^\circ\text{C}$ )/ $\text{EtOAc}$  = 10:1]로 정제하여 1-(2-하이드록시-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)에탄온(305 g)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  11.37(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.19-7.27(m, 2H), 6.87-6.94(m, 4H), 5.39-5.42(m, 2H), 4.37(s, 2H), 3.75-3.79(m, 2H), 3.51-3.56(m, 2H), 1.46-1.85(m, 12H); LCMS: 413.2  $[\text{M+H}]^+$ .

[0421]

단계 5: 2-(4-요오도페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-온



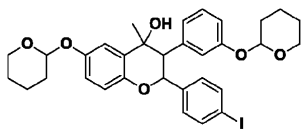
[0422]

[0423]

1,8-다이아자바이사이클로헥세인(54.3 g, 0.32 mol), 4-요오도벤즈알데하이드(264 g, 1.09 mol), 및 피페리딘(30.3 g, 0.32 mol)을 n-BuOH(600 mL) 중 1-(2-하이드록시-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)에탄올(446 g, 1.08 mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 120 °C에서 6시간 동안 가열하고, 실온에서 2일 동안 교반한 후, 농축하였다. 석유 에터(2 L)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과로 수집하여 2-(4-요오도페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-온(400 g)을 수득하였다. 여액을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피[석유 에터(비점: 60 내지 90 °C)/EtOAc = 20:1]로 정제하여 추가 상기 화합물(110 g)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.62(d, 2H), 7.41-7.43(m, 1H), 7.32-7.33(m, 1H), 7.05-7.30(m, 4H), 6.71-6.81(m, 3H), 5.83-5.87(m, 1H), 5.46-5.48(m, 1H), 5.30-5.32(m, 1H), 4.58(d, 1H), 3.51-3.75(m, 4H), 1.51-1.85(m, 12H).

[0424]

단계 6: 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-올



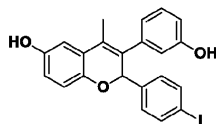
[0425]

[0426]

메틸마그네슘 클로라이드(THF 중 3 M, 485 mL, 1.42 mol)를 1 시간에 걸쳐서(내부 온도 0 °C 미만) N<sub>2</sub>하에 빙/무수 빙옥에서 2-(4-요오도페닐)-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-온(230 g, 0.367 mol) 및 무수 테트라하이드로푸란(1 L)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 빙옥에서 재냉각하였다. 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(300 mL)을 30분간 걸쳐서 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피[석유 에터(비점: 60 내지 90 °C)/EtOAc = 20:1]로 정제하여 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-올(230 g)을 수득하였다. LCMS: 643.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0427]

단계 7: 3-(3-하이드록시페닐)-2-(4-요오도페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올



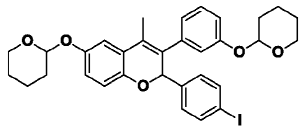
[0428]

[0429]

아세트산(3.2 L)을 물(0.8 L) 중 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)크로멘-4-올(200 g, 0.31 mol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 48시간 동안 가열한 후 농축하여 대부분의 AcOH를 제거하였다. 수성 잔사를 EtOAc(1 L x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(500 mL)으로 세척하고, 염수(500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 농축한 후, 실리카 겔 크로마토그래피[석유 에터(비점: 60 내지 90 °C)/EtOAc = 4:1]로 정제하여 3-(3-하이드록시페닐)-2-(4-요오도페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(95 g)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9.46(s, 1H), 8.99(s, 1H), 7.61(d, 2H), 7.14(t, 1H), 7.08(d, 2H), 6.75-6.62(m, 4H), 6.51(s, 2H), 5.90(s, 1H), 2.03(s, 3H). LCMS: 455.0 [M-H]<sup>-</sup>.

[0430]

단계 8: 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘



[0431]

[0432]

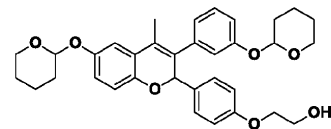
피리디늄 p-톨루엔설페이트(32 g, 0.13 mol)를 10분간에 걸쳐서(5 내지 8℃) 빙욕에서 3-(3-하이드록시페닐)-2-(4-요오도페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(150 g, 0.42 mol), 3,4-다이하이드로-2H-피란(218 g, 2.53 mol), 및 다이클로로메탄(3.5 L)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피[석유 에터(비점: 60 내지 90℃)/EtOAc = 40:1 내지 20:1]로 정제하여 2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘(145 g)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7.62(dd, 2H), 7.27(t, 1H), 7.10(d, 2H), 7.00(t, 1H), 6.90-6.94(m, 3H), 6.80(dd, 1H), 6.64(dd, 1H), 6.04(d, 1H), 5.39-5.45(m, 1H), 5.35(t, 1H), 3.70-3.81(m, 2H), 3.50-3.58(m, 2H), 3.70-3.81(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.52-1.87(m, 10H).

[0433]

중간체 4

[0434]

2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에탄올



[0435]

[0436]

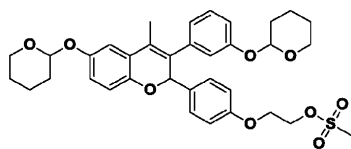
부티로니트릴(3.2 mL) 중 중간체 3(1.0 g, 1.6 mmol), 에탄-1,2-다이올(0.49 g, 8.0 mmol), 구리 요오다이드(0.03 g, 0.16 mmol), 1,10-펜안트롤린(0.058 g, 0.32 mmol), 칼륨 카보네이트(0.44 g, 3.2 mmol)의 혼합물을 3 진공/질소 사이클로 탈기하였다. 반응 혼합물을 125℃에서 2일 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 이어서, 이 조질 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에탄올을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.27-7.13(m, 3H), 6.98(t, 1H), 6.93-6.84(m, 3H), 6.80-6.76(m, 3H), 6.59(d, 1H), 5.97(d, 1H), 5.43(dt, 1H), 5.34(br, 1H), 4.79(t, 1H), 3.88(t, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.64(q, 2H), 3.54-3.50(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.86-1.66(m, 6H), 1.59-1.51(m, 6H).

[0437]

중간체 5

[0438]

2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸 메탄설페네이트



[0439]

[0440]

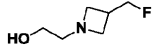
0℃에서 DCM(25 mL) 중 중간체 4(0.7 g, 1.25 mmol)의 용액에, 트라이에틸아민(0.26 mL, 1.87 mmol) 및 메탄설페닐 클로라이드(0.146 mL, 1.87 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, DCM으로 희석하였다. 이 혼합물에, 물(20 mL), 및 포화 암모늄 클로라이드(20 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고 유기 층을 물로 세척하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 농축하여 2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸 메탄설페네이트(0.7 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.25(d, 3H), 6.99-6.98(m, 1H), 6.93-6.87(m, 3H), 6.85-6.78(m, 2H), 6.77-6.75(dd, 1H), 6.61(d, 1H), 5.98(d, 1H), 5.43(d, 1H),



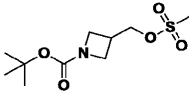
5.34(br, 1H), 4.47-4.45(m, 2H), 4.16(br, 2H), 3.83-3.70(m, 2H), 3.56-3.47(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.92-1.65(m, 6H), 1.60-1.40(m, 6H).

[0441] **중간체 6**

[0442] **2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에탄올**

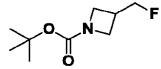


[0443] 단계 1: t-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제틴-1-카복실레이트



[0444] 메탄설포닐일 클로라이드(32 mL, 401 mmol)를 30분간 걸쳐서 t-부틸 3-(하이드록시메틸)아제틴-1-카복실레이트(50 g, 267 mmol), 트라이에틸아민(74 mL, 534 mmol), 및 다이클로로메탄(500 mL)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 탁한 주황색 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후 10% 수성 시트르산(200 mL)으로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 10% 수성 시트르산(200 mL), 포화 나트륨 바이카보네이트(200 mL x 2), 및 이어서 물(100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축하여 암주황색 오일로서 t-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제틴-1-카복실레이트를 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.33(d, 2H), 3.91(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.21(s, 3H), 2.89(m, 1H), 1.37(s, 9H).

[0447] 단계 2: t-부틸 3-(플루오로메틸)아제틴-1-카복실레이트



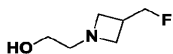
[0448] t-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제틴-1-카복실레이트(70 g, 267 mmol)를 TBAF(THF 중 1 M, 500 mL, 500 mmol)의 용액에 용해하였다. 생성된 주황색 용액을 1시간 동안 환류한 후 실온으로 냉각하였다. 용매의 절반을 회전 증발기로 제거하였다. 생성된 진한 오일을 에틸 아세테이트(300 mL)로 희석한 후 염수(200 mL x 2)로 세척하였다. 합한 염수 층을 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기물을 합하고 물(200 mL)로 세척하였다. 이 수성 상을 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 황색 오일로서 t-부틸 3-(플루오로메틸)아제틴-1-카복실레이트(42 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.52(dd, 2H), 3.90(m, 2H), 3.61(m, 2H), 2.83(m, 1H), 1.37(s, 9H).

[0450] 단계 3: 3-(플루오로메틸)아제틴 하이드로클로라이드



[0451] 수성 HCl(6 M, 111 mL, 666 mmol)을 t-부틸 3-(플루오로메틸)아제틴-1-카복실레이트(42 g, 222 mmol) 및 메탄올(450 mL)의 용액에 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 생성물을 밤새 교반한 후(욕이 소멸하는 것과 같이 실온으로 가온하면서) 농축하였다. 탁한 오일이 수득될 때까지 잔여물을 회전 증발기로 메탄올(400 mL x 3)을 사용하여 공비적으로 제거하였다. 이 오일을 고진공하에 고체화하여 흡습성 백색 고체로서 3-(플루오로메틸)아제틴 하이드로클로라이드(27 g)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.18(bs, 2H), 4.56(dd, 2H), 3.98(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.11(m, 1H).

[0453] 단계 4: 2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에탄올



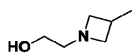
[0454]

[0455] 수성 NaOH(5 M, 102 mL, 510 mmol)를 3-(플루오로메틸)아제틴 하이드로클로라이드(20.0 g, 159 mmol) 및 THF(640 mL)의 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 2-브로모에탄올(12.4 mL, 175 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반한 후 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(200 mL)으로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축하여 담황색 오일을 수득하였다. 감압하에 증류하여(비점: 2 토르에서 68 내지 71°C) 투명 오일로서 2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에탄올을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.48(dd, 2H), 4.35(t, 1H), 3.31-3.30(m, 2H), 3.23(dt, 2H), 2.90(t, 2H), 2.75-2.62(m, 1H), 2.40(t, 2H).

[0456] 주의: 2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에탄올을 또한 실리카 겔 크로마토그래피[에틸 아세테이트/헥산(10:7) 내지 에틸 아세테이트/헥산/메탄올/트라이에틸아민(10:7: 2: 1)]로 정제할 수 있다.

[0457] **중간체 7**

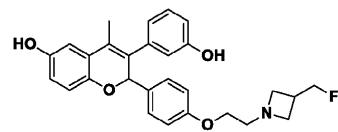
[0458] **2-(3-메틸아제틴-1-일)에탄올**



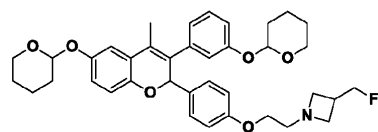
[0459] 무수 THF(46 mL) 중 3-메틸아제틴 하이드로클로라이드(2.5g, 23.2 mmol), 2-브로모에탄올(5.80 g, 46.4 mmol) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (10.61 g, 69.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 제거하고 여액을 회전 증발기로 농축하여 잔사를 수득하고, 이를 헥산:에틸 아세테이트:메탄올:TEA(10:7:2:1)로 용리하는 실리카 겔로 정제하여 담황색 오일을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.32(br, 1H), 3.33-3.26(m, 4H), 2.62(t, 2H), 2.42-2.34(m, 1H), 2.37(t, 2H), 1.07(d, 3H).

[0461] **실시예 1**

[0462] **(±)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-일)**



[0463] 단계 1: (±)-3-(플루오로메틸)-1-(2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸)아제틴



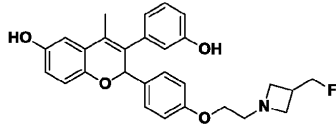
[0465] 부티로니트릴(95 mL) 중 중간체 3(30.0 g, 48.0 mmol), 중간체 6(9.6 g, 72.1 mmol), 구리 요오다이드(1.83 g, 9.6 mmol), 및 칼륨 카보네이트(13.3 g, 96.1 mmol)의 혼합물을 3 진공/질소 사이클로 탈기하였다. 반응 혼합물을 135°C에서 3일 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물로 3회 세척하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조질 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여 베이지색 포말로서 (±)-3-(플루오로메틸)-1-(2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸)아제틴(25.0 g, 82%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.27-7.19(m, 3H), 6.98(t, 1H), 6.93-6.88(m, 3H), 6.79-6.75(m, 3H), 6.59(d, 1H), 5.97(d, 1H), 5.44-5.38(dt, 1H), 5.34(m, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.87-3.68(m, 4H), 3.54-3.46(m, 2H), 3.26(t, 2H), 2.94(t, 2H), 2.75-2.56(m, 3H), 2.06(s, 3H), 1.95-1.45(m, 12H); LCMS: 630.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0467] 주의: (±)-3-(플루오로메틸)-1-(2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-

2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸)아제틴은 또한 80℃에서 아세트니트릴 중 중간체 5, 3-(플루오로메틸)아제틴 하이드로클로라이드, 및 칼륨 카보네이트로부터 제조되었다.

[0468]

단계 2: (±)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올



[0469]

[0470]

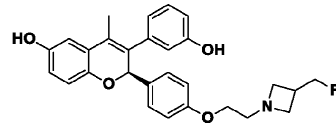
(±)-3-(플루오로메틸)-1-(2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸)아제틴(25.8 g, 41.0 mmol)을 80% 아세트산/H<sub>2</sub>O(200.0 mL) 중에서 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해하였다. 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 이어서, 이 조질 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 5% MeOH/DCM)로 정제하여 베이지색 포말로서 (±)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(16.1 g, 85%)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.76-6.72(m, 3H), 6.69-6.60(m, 2H), 6.60(m, 1H), 6.47(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.81(t, 2H), 3.26(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.73-2.60(m, 3H), 2.02(s, 3H); LCMS: 462.0(M+H)<sup>+</sup>.

[0471]

실시예 2

[0472]

(R)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올



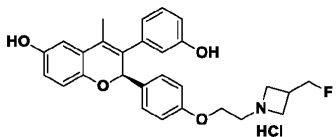
[0473]

[0474]

실시예 1이 레기스셀 컬럼[CO<sub>2</sub>/메탄올 + 0.5% 다이에틸아민(75/25, 또한 72/28), 또한 CO<sub>2</sub>/에탄올 + 0.5% 다이에틸아민(73/27)]으로 분리되는 경우 표제 화합물은 제 1 용리 거울상이성질체이다. 거울상이성질체 비: 99:1. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.76-6.72(m, 3H), 6.69-6.60(m, 2H), 6.60(m, 1H), 6.47(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.81(t, 2H), 3.26(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.73-2.60(m, 3H), 2.02(s, 3H); LCMS: 462.0(M+H)<sup>+</sup>.

[0475]

(R)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올 하이드로클로라이드



[0476]

[0477]

다이에틸 에터(10.7 mL, 2 M, 21.4 mmol) 중 염산의 용액을 0℃에서 에틸 아세테이트 중 (R)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(6.6 g, 14.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 침전물을 0℃에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 이 혼합물을, 욕 온도를 약 0℃로 유지하면서 회전 증발기로 농축하여 담황색 고체로서 (R)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올 하이드로클로라이드를 수득하였다. 이 고체를 감압하에 2일 동안 추가 건조하였다(6.2 g). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.55(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.98(s, 1H), 7.23(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.83(d, 2H), 6.74(d, 1H), 6.68-6.62(m, 3H), 6.50-6.44(m, 2H), 5.86(s, 1H), 4.72-4.46(m, 2H), 4.17-4.12(m, 4H), 3.99-3.94(m, 2H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.03(s, 3H); LCMS:

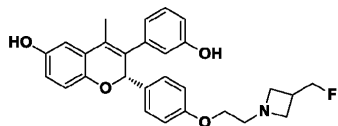
462.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0478]

실시예 3

[0479]

(S)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올



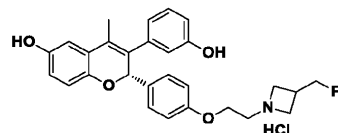
[0480]

[0481]

실시예 1이 레기스셀 컬럼[CO<sub>2</sub>/메탄올 + 0.5% 다이에틸아민(75/25, 또한 72/28), 또한 CO<sub>2</sub>/에탄올 + 0.5% 다이에틸아민(73/27)]으로 분리된 경우 표제 화합물은 제 2 용리 거울상이성질체이다. 거울상이성질체 비: 99:1. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.76-6.72(m, 3H), 6.69-6.60(m, 2H), 6.60(m, 1H), 6.47(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.81(t, 2H), 3.26(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.73-2.60(m, 3H), 2.02(s, 3H); LCMS: 462.0(M+H)<sup>+</sup>.

[0482]

(S)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올 하이드로클로라이드



[0483]

[0484]

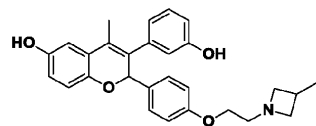
다이에틸 에터(10.7 mL, 2 M, 21.4 mmol) 중 염산의 용액을 에틸 아세테이트 중 (S)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(6.6 g, 14.3 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 침전물을 0°C에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서, 이 혼합물을, 욕 온도를 약 0°C로 유지하면서 회전 증발기로 농축하여 담황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 감압하에 2일 동안 추가 건조하였다(6.23 g). <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.51(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.98(s, 1H), 7.23(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.83(d, 2H), 6.74(d, 1H), 6.69-6.62(m, 3H), 6.50-6.44(m, 2H), 5.86(s, 1H), 4.72-4.46(m, 2H), 4.17-4.12(m, 4H), 3.99-3.94(m, 2H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.03(s, 3H); LCMS: 462.1(M+H)<sup>+</sup>.

[0485]

실시예 4

[0486]

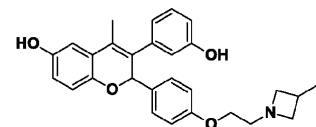
3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-(2-(3-메틸아제틴-1-일)에톡시)페닐)-2H-크로멘-6-올



[0487]

[0488]

단계 1: 3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-(2-(3-메틸아제틴-1-일)에톡시)페닐)-2H-크로멘-6-올



[0489]

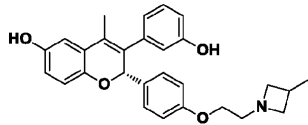
[0490]

2-(4-요오도페닐)-4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘(620 mg, 1.0 mmol, 중간체 3), 2-(3-메틸아제틴-1-일)에탄올(0.17 g, 1.5 mmol, 중간체 7), CuI(38 mg, 0.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(280 mg, 2.0 mmol), 및 부티로니트릴(2 mL)로부터의 혼합물을 3 진공/N<sub>2</sub> 사이클로 탈기한 후 130°C에서 2일 동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이

트를 통해 여과하였다. 여액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여 두꺼운 검으로서 조질 물질 3-메틸-1-(2-(4-(4-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)-2H-크로멘-2-일)펜옥시)에틸)아제틴을 수득하였다. 이 조질 물질을 물(10 mL) 중 80% 아세트산에 현탁하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 과잉 용매를 회전 증발기로 제거하여 에틸 아세테이트에 재용해된 잔사를 수득하고, 물, 포화 나트륨 바이카보네이트, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 조질 물질을 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용리된 실리카 겔로 정제하여 3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-(2-(3-메틸아제틴-1-일)에톡시)페닐)-2H-크로멘-6-올을 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ? : 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(m, 2H), 7.12(t, 1H), 6.80-6.73(m, 3H), 6.69-6.60(m, 3H), 6.52-6.45(m, 2H), 5.76(s, 1H), 3.81(t, 2H), 3.37(t, 2H), 2.72(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.44-2.36(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.06(d, 3H); LCMS: 444.0 [M+H]<sup>+</sup>.

**실시예 5**

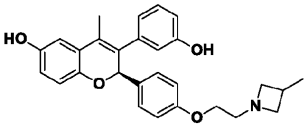
**(S)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-(2-(3-메틸아제틴-1-일)에톡시)페닐)-2H-크로멘-6-올**



실시예 4의 라세믹 혼합물로부터 거울상이성질체를 분리하여 표제 화합물을 수득하였다. 적합한 분리 기법은 키랄 크로마토그래피(예를 들면, 레기스셀 컬럼[CO<sub>2</sub>/메탄올 w/ 다이에틸아민] 또는 키랄팩 IA 컬럼[헥산/에탄올/테트라하이드로푸란 w/ 다이에틸아민])를 포함한다.

**실시예 6**

**(R)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-(2-(3-메틸아제틴-1-일)에톡시)페닐)-2H-크로멘-6-올**



실시예 4의 라세믹 혼합물로부터 거울상이성질체를 분리하여 표제 화합물을 수득하였다. 적합한 분리 기법은 키랄 크로마토그래피(예를 들면, 레기스셀 컬럼 [CO<sub>2</sub>/메탄올 w/ 다이에틸아민] 또는 키랄팩 IA 컬럼[헥산/에탄올/테트라하이드로푸란 w/ 다이에틸아민])를 포함한다.

**실시예 7: 3x ERE MCF-7 리포터 분석**

MCF7 세포를 10% FCS가 보충된 RPMI 1640에서 유지하였다. 96-웰 세포 배양 플레이트 내에 10% 차콜 스트립된 혈청으로 보충된 RPMI 1640 중 250,000 세포/mL의 밀도로 세포(100 μl)를 시딩하여 전사 분석을 수행하고, 세포를 밤새 부착시켰다. 세포를 리포펙타민[라이프 테크놀로지스(Life Technologies)]을 사용하여 제조자의 프로토콜에 따라 일시적으로 형질감염시켰다. 3X ERE-TK-Luc(리포터 벡터, 300 ng), CMVpRL(정규화 벡, 50 ng), 및 pCMX(충전제 DNA, 130 ng)를 사용하여 3회 형질감염을 수행하였다. 형질감염된 세포를 밤새 배양한 후 리간드로 처리하였다. ER 작용제 분석을 위해, 화합물을 순차적으로 희석하고, 화합물 + 차콜 스트립된 혈청이 보충된 RPMI 1640(50 μl)을 세포에 첨가하였다. ER 길항제 분석을 위해, 화합물을 순차적으로 희석하고, RPMI를 갖는 화합물 + 차콜 스트립된 혈청이 보충된 17β-에스트라다이올(50 μl)을 세포에 첨가하였다. 길항제 분석에 사용된 최종 17β-에스트라다이올 농도는 0.1 nM이었다. 24시간 항온처리 후, 배지를 제거하고, 세포를 용해 완충액(40 μl; 25 mM 트리스 포스페이트, 2 mM CDTA, 10% 글리세롤, 0.5% 트리톤 X-100, 2 mM DTT)에 용해하였다. 루시페라아제 완충액(40 μl; 20 mM 트라이신, 0.1 mM EDTA, 1.07 mM(MgCO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>·Mg(OH)<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O, 2.67 mM MgSO<sub>4</sub>, 33.3 mM DTT, 270 μM 코엔자임 A, 470 μM 루시페린, 530 μM ATP)을 첨가한 직후 파이어플라이(Firefly) 루시페라아제 활성을 측정하였다. 코엘렌테라진 완충액(40 μl; 1.1 M NaCl, 2.2 mM Na<sub>2</sub>EDTA, 0.22 M



K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH 5.1), 0.44 mg/mL BSA, 1.3 mM Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1.43 μM 코엘렌테라진, 최종 pH를 5.0까지 조정함)을 첨가한 후 레닐라(Renilla) 루시퍼라아제를 측정하였다.

[0501] **실시예 8: 유방암 세포 생존력 분석**

[0502] MCF-7 세포를 10% FBS 및 20 mM HEPES를 함유하는 RPMI 중에서 40,000 세포/mL의 농도로 조정하였다. 세포 현탁액(16 μl, 640 세포)을 384-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 밤새 항온처리하여 세포를 부착시켰다. 다음날, 각각의 화합물의 10 점 연속 1:5 희석물을 10 내지 0.000005 μM 범위의 최종 농도로 16 μl씩 세포에 첨가하였다. 5일 동안 화합물을 노출한 후, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo, 프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)(16 μl)를 세포에 첨가하고, 각각의 웰의 상대 발광 단위(RLU)를 측정하였다. 세포가 없는 배지(32 μl)에 첨가된 셀타이터-글로를 사용하여 배경 값을 측정하였다. 각각의 샘플의 생존율(%)을 다음과 같이 측정하였다:

[0503] (RLU 샘플 - RLU 배경/RLU 미처리된 세포 - RLU 배경) x 100 = 생존율(%)

[0504] "폴베스트란트에 대한 생존율(%)"을 다음과 같이 계산하였다:

[0505]  $100 - \{100 \times [(100 - \text{실시예의 생존율}(\%))/(100 - \text{폴베스트란트의 생존율}(\%))]\}$

[0506] BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1 및 T47D를 비롯하여 추가 ER+ 유방암 세포주에서 생존력 효과는 실시예 8과 유사한 분석으로 개요될 수 있다.

[0507] 본원에 개시된 대표적인 화합물에 대한 예시적인 생물학적 데이터를 하기 표 1에 제시하였다.

**표 1**

[0508]

| 실시예  | MCF7 생존력 분석:<br>IC <sub>50</sub> | MCF7 생존력 분석:<br>폴베스트란트에 대한<br>생존율(%) |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1  | 0.21 nM                          | 4                                    |
| 2  | 4.3 nM                           | 4                                    |
| 3  | 0.07 nM                          | 2                                    |
| 4  | 0.2                              | 13                                   |
| 2-(4-(2-(아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올                   | 0.2                              | 25                                   |
| 2-(4-((S)-2-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올   | 0.5                              | 16                                   |
| 2-(4-((S)-2-(아제틴-1-일)프로폭시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올              | 0.1                              | 30                                   |
| (S)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-((S)-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)프로폭시)페닐)-2H-크로멘-6-올 | 0.13 nM                          | 8                                    |
| 폴베스트란트   | 0.57 nM                          | 0                                    |

[0509] **실시예 9: 세포 웨스턴 분석(SP1)시 유방암 세포 ER-α**

[0510] MCF7 세포를 트립신처리하고 20 mM HEPES 및 NEAA와 함께 5% 차콜 텍스트란 스트립 혈청을 함유하는 페놀 레드 프리 RPMI에서 2회 세척한 후, 동일한 배지를 사용하여 200,000 세포/mL의 농도로 조정하였다. 이어서, 세포 현탁액(3200 세포)(16 μl)을 폴리-D-리신 코팅된 384-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 37°C에서 4일 동안 항온처리하여 세포를 부착하고 자라게 하였다. 4일에, 각각의 화합물의 10 점 연속 1:5 희석물을 폴베스트란트에 대하여 10<sup>-5</sup>M 내지 5.12 x 10<sup>-12</sup>M 또는 10<sup>-6</sup>M 내지 5.12 x 10<sup>-13</sup>M의 최종 농도 범위로 16 μl씩 세포에 첨가하였다. 화합물을 첨가하고 4시간 후, 30% 포르말린(16 μl)을 세포(32 μl) 및 화합물(10% 포르말린 최종 농도)에 20분 동안 첨가하여 세포를 고정하였다. 이어서, 세포를 PBS 트윈(TWEEN) 0.1%로 2회 세척한 후 추가 15분 동안 PBS 0.1% 트리톤에 침투시켰다. 상기 PBS 0.1% 트리톤을 옮기고, 세포를 리코르(LI-COR) 차단 완충액(50 μl/웰)을 첨가하여 세척하고, 플레이트를 3000 rpm으로 회전시킨 후, 차단 완충액을 옮겼다. 추가 리코르 차단 완충액(50 μl/웰)을 첨가하고, 세포를 밤새 4°C에서 항온처리하였다. 차단 완충액을 옮기고, 세포를

리코르 차단 완충액/0.1% 트윈-20에 1:1000 희석된 SP1 항-ER 토끼 단클론 항체[써모 사이언티픽(Thermo Scientific)]로 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 항체 없이 트윈과 함께 차단 완충액으로 처리된 웰을 배경 대조군으로서 사용하였다. 웰을 PBS 트윈 0.1%로 2회 세척하여 프리 SP1 항체를 제거하고, 세포를 리코르 염소 향토끼 IR다이(Dye: 상표) 800CW(1:10000) 및 0.1% 트윈-20 및 0.01% SDS를 함유하는 리코르 차단 완충액에 희석된 DRAQ5 DNA 다이(1:10000의 5 mM 스톡 용액) 중에서 실온에서 60 내지 90분 동안 항온처리하였다. 이어서, 세포를 0.1% 트윈-20/PBS으로 3회 세척하였다. 플레이트를 리코르 오디세이(Odyssey) 적외선 영상 시스템으로 스캔하였다. 800 nm 채널 및 700 nm 채널에서의 통합 강도를 측정하여 ER- $\alpha$  및 DNA 각각의 수준을 측정하였다. %ER 수준을 다음과 같이 측정하였다:

[0511] (통합 강도 800 nm 샘플/통합 강도 700 nm 샘플)/(통합 강도 800 nm 미처리된 세포/통합 강도 700 nm 미처리된 세포) x 100 = %ER- $\alpha$  수준.

[0512] "폴베스트란트에 대한 남아있는 %ER- $\alpha$ "를 다음과 같이 계산하였다:

[0513]  $100 - \{100 \times [(100 - \text{실시예의 \%ER-}\alpha) / (100 - \text{폴베스트란트의 \%ER-}\alpha)]\}$

[0514] BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1 및 T47D를 비롯하여 추가 ER+ 유방암 세포주에서 ER- $\alpha$ 의 정상 상태 수준에서의 효과는 실시예 9와 유사한 분석으로 개요될 수 있다.

[0515] 본원에 개시된 대표적인 화합물에 대한 예시적인 생물학적 데이터를 하기 표 2에 제시하였다.

표 2

| 실시예  | ER- $\alpha$ 세포내 웨스턴 분석(SP1):IC <sub>50</sub> | ER- $\alpha$ 세포내 웨스턴 분석(SP1): 폴베스트란트에 대한 잔여 %ER- $\alpha$ |
|--|---|---|
| 1  | 0.20 nM                                       | 3   |
| 2  | 3.4 nM  | 3   |
| 3  | 0.05 nM                                       | 3   |
| 4  | 0.3   | 14  |
| 2-(4-(2-(아제틴-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올                   | 0.3   | 24  |
| 2-(4-((S)-2-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)프로폭시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올   | 0.1   | 8   |
| 2-(4-((S)-2-(아제틴-1-일)프로폭시)페닐)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올              | 0.1   | 33  |
| (S)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-((S)-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)프로폭시)페닐)-2H-크로멘-6-올 | 0.11 nM                                       | 9   |
| 폴베스트란트   | 0.39 nM                                       | 0   |

[0517] 실시예 10: 이시카와 자궁 세포 알칼리 포스포타아제 분석

[0518] T225 중 하위융합성 이시카와 세포를 FBS 처리된 5% 차콜 텍스트란 및 20 mM HEPES를 함유하는 DMEM: 햄스 F-12 50:50 페놀 레드 무함유 기본 배지로 구성된 에스트로겐 무함유 기본 배지(EFBM)에서 24시간 항온처리하였다. 다음날, 16  $\mu$ l/웰(4000 세포/웰)의 세포를 2.5 x 10<sup>5</sup> 세포/mL의 농도로 깨끗한 384-웰 플레이트의 EFBM 중에 플레이팅하였다. 각각의 화합물의 12 점 세미로그 희석을 DMSO에서 수행한 후, EFBM에 희석하였다. EFBM 중 동일한 용량의 화합물을 플레이팅 직후 세포에 첨가하고, 세포를 3일 동안 항온처리하였다. 세포를 5% 포르말린으로 고정하고, PBS로 행겼다. 알칼리 포스포타아제 기질인 4-니트로페닐 포스페이트 이나트륨 염 6수화물을 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 M 디아탄올아민을 함유하고 pH 9.0으로 조정된 용액에 첨가하였다(1 mg/mL 최종 농도). 기질 용액을 세포 배양액에 첨가하고(16  $\mu$ l/웰), 1 내지 30 nM 농도 범위의 17 $\beta$ -에스트라다이올로 처리된 세포의 405 nm 파장에서 광학 밀도가 1.0 내지 1.2 흡광 단위에 도달할 때 다중웰 플레이트 분광 광도계에서 OD 405를 측정하였다. DMSO 단독으로 처리된 세포를 배경 대조군으로서 제공하였다. 배경을 뺀 샘플에서 %활성을 다음과 같이 측정하였다:

- [0519] %활성 = OD 405 샘플/17β-에스트라다이올 처리된 세포의 최대 OD 405 x 100.
- [0520] **실시에 11: 난소암 세포 생존력 분석**
- [0521] BG-1 세포를 10% FBS 및 20 mM HEPES를 함유하는 RPMI에 희석하였다. 세포 현탁액(16 μl)을 384-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 밤새 항온처리하였다. 다음날, 각각의 화합물의 11 점 연속 세미로그 희석물을 0.3 내지 0.000003 μM 범위의 최종 농도로 16 μl씩 세포에 첨가하였다. 5 내지 7일 동안 화합물을 노출한 후, 셀타이터-글로(프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)(16 μl)를 세포에 첨가하고, 각각의 웰의 상대 발광 단위(RLU)를 측정하였다. 세포가 없는 배지(32 μl)에 첨가된 셀타이터-글로를 사용하여 배경 값을 측정하였다. 각각의 샘플의%생존력을 하기와 같이 측정하였다:
- [0522] (RLU 샘플 - RLU 배경/RLU 미처리된 세포 - RLU 배경) x 100 = %생존력.
- [0523] OVKATE, OVSAHO, A1847, SKOV3, SW626 및 A2780을 비롯하여 추가 ER+ 난소암 세포주에서 생존력 효과는 실시예 76과 유사한 분석으로 개요될 수 있다.
- [0524] **실시에 12: 세포 웨스턴 분석시 난소암 세포 ER-α**
- [0525] BG-1 세포를 10% 차콜 스트립된 FBS 및 20 mM HEPES를 함유하는 RPMI에 희석하였다. 세포 현탁액(16 μl)을 폴리-D-리신 384-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 밤새 항온처리하였다. 다음날, 각각의 화합물의 11 점 연속 세미로그 희석물을 0.3 내지 0.000003 μM 범위의 최종 농도로 16 μl씩 세포에 첨가하였다. 화합물을 첨가하고 4 또는 24시간 후, 세포를 20분 동안 고정하였다(PBS 중 10% 포르말린). 고정 후, 세포를 PBS 0.1% 트리트론에 침투시키고, 리코르 차단 완충액으로 차단하였다(50 μl/웰, 90초). 이어서, 웰을 리코르 차단 완충액/0.1% 트윈-20에 1:1000 희석된 SP1 토끼 단클론 Ab(써모 사이언티픽)로 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 항체 없이 트윈과 함께 차단 완충액으로 처리된 웰을 배경 대조군으로서 사용하였다. 모든 웰을 0.1% 트윈-20/PBS로 세척하고, 이어서 염소 항마우스 IR다이(상표) 800CW(리코르 인코포레이티드, 1:10000) 및 DRAQ5 0.1% 트윈-20 및 0.01% SDS를 함유하는 리코르 차단 완충액에 희석된 DNA 다이(2 mM 스탁용 1:2000) 중에 60분 동안 항온처리하였다. 이어서, 세포를 0.1% 트윈-20/PBS로 세척하였다(50 μl/웰, 각각 5 초). 플레이트를 리코르 오디세이 적외선 영상 시스템으로 스캔하였다. 800 nm 채널 및 700 nm 채널에서의 통합 강도를 측정하여 ER 및 DNA 각각의 수준을 측정하였다. %ER 수준을 다음과 같이 측정하였다:
- [0526] (통합 강도 800 nm 샘플/통합 강도 700 nm 샘플)/(통합 강도 800 nm 미처리된 세포/통합 강도 700 nm 미처리된 세포) x 100 = %ER 수준.
- [0527] A1847, SKOV3, SW626 및 A2780을 비롯하여 추가 ER+ 난소암 세포주에서 ER-α의 정상 상태 수준에서의 효과는 실시예 12와 유사한 분석으로 개요될 수 있다.
- [0528] 본원에 기재된 화합물을 시험하기 위해 고려된 다른 암 세포주는 ER-양성 자궁내막 세포주(이시카와, ECC1, HEC-1, EnCa-101) 및 ER-양성 자궁경부 세포주(Caski, HeLa, SiHa)를 포함한다.
- [0529] **실시에 13: PEO 세포 생존력 분석**
- [0530] PEO-1, PEO-4 및 PEO-6 난소암 세포주를 10% FBS를 함유하는 RPMI 1 mL당 20,000 개의 세포의 농도로 조정하였다. 세포 현탁액(320개 세포; 16 μl)를 384 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 밤새 항온처리하여 세포를 부착시켰다. 다음 날, 각각의 화합물의 10 점 연속 1:5 희석물을 1 내지 0.0000005 μM 범위의 최종 농도로 세포(16 μl)에 첨가하였다. 화합물 노출로부터 7일 후, 셀역가-글로(프로메가, 미국 위스콘신 주 매디슨 소재)(16 μl)를 세포에 첨가하고, 각각의 웰의 상대적 발광 단위(RLU)를 측정하였다. 세포를 함유하지 않는 매질(32 μl)에 첨가된 셀역가-글로를 사용하여 백그라운드 값을 측정하였다. 각각의 샘플의 생존율(%)을 다음과 같이 측정하였다:
- [0531] (RLU 샘플 - RLU 백그라운드/RLU 미처리된 세포 - RLU 백그라운드) x 100 = 생존율(%).
- [0532] **실시에 14: PEO ER 웨스턴 분석**
- [0533] 세포를 RPMI 5% CSS에서 48시간 동안 플레이팅한 후, 화합물로 4 또는 24시간 동안 처리하였다. 세포를 할트 프로테아제 앤드 포스파타아제 싱글-유즈(Halt Protease and Phosphatase Single-Use) 억제제 콕테일(써모 사이언티픽(Thermo Scientific), 카탈로그 번호 78442)을 함유하는 변형된 방사선 면역침전 완충액(mRIPA; 10 mM 트리스, 150 mM NaCl, 1%(v/v) NP-40, 0.5% 데옥시콜레이트, 0.1% SDS, 5 mM EDTA, pH 7.4)에 용해하였다. 투명해진 용해물의 총 단백질을 로우리 어세이(Lowry Assay)(바이오래드(Biorad) DC 단백질 어세이)로 정량화하였

다. NuPAGE(등록상표) LDS 샘플 완충액 및 샘플 환원제를 용해물에 첨가하고 70℃로 10분 동안 가열하였다. 총 세포 단백질(15 μg)을 MOPS SDS 러닝 완충액 중 NuPAGE 4 내지 12% 비스 트리스 겔에서 전기영동적으로 분리한 후, XCell II 블롯 모듈을 사용하여 전송 완충액 중 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 막을 블로킹 완충액(리코르, 미국 네브래스카주 링컨 소재)에서 30분 동안 실온에서 항온처리한 후, ER 알파에 대한 토끼 항체(SP-1, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific), 카탈로그 번호 RM-9101), ER 베타에 대한 토끼 항체(셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 카탈로그 번호 5513), 또는 알파 튜블린에 대한 마우스 항체(시그마(Sigma), 카탈로그 번호 T6199)로 60분 동안 항온처리하였다. IRDye(등록상표) 컨주게이트드 염소 항마우스 또는 항 토끼 IgG(리코르)로 항온처리한 후, 오디세이(Odyssey: 등록상표) 이미징 시스템을 사용하여 단백질 밴드를 정량화하였다. ER 수준을 측정하기 위한 데이터의 도식화를 그래프 패드 프리즘(Graphpad PRISM: 등록상표) 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. %ER 수준을 하기와 같이 계산하였다:

[0534] 
$$\%ER = (\text{샘플의 형광 ER 밴드} - \text{백그라운드}/\text{샘플의 형광 튜블린 밴드} - \text{백그라운드}) / (\text{미처리된 세포의 형광 ER 밴드} - \text{백그라운드}/\text{미처리된 세포의 형광 튜블린} - \text{백그라운드})$$

[0535] **실시에 15: 유방암 모델; 이종이식 분석(MCF-7)**

[0536] 17-β 에스트라다이올(0.72 mg)을 함유하는 시간 방출 펠렛을 nu/nu 마우스에 피하로 이식하였다. MCF-7 세포를 10% FBS를 함유하는 RPMI에서 5% CO<sub>2</sub> 및 37℃로 배양하였다. 세포를 스피ندا운하고, 1 X 10<sup>7</sup> 세포/mL로 0% RPMI(무혈청) 및 50% 마트리겔에 재현탁하였다. MCF-7 세포를, 펠렛을 이식하고 2 내지 3일 후 오른쪽 옆구리에 피하로 주사하였다(100 μl/동물). 종양 부피(길이 x 넓이<sup>2</sup>/2)를 2 주일에 한번 모니터하였다. 종양이 약 200 mm<sup>3</sup>의 평균 부피에 도달할 때, 동물을 무작위화하고, 치료를 시작하였다. 동물을 4 주 동안 매일 비히클 또는 화합물로 처리하였다. 종양 부피 및 체중을 연구를 통틀어 2주에 한번 모니터하였다. 치료 기간의 마지막에, 각각의 약동학적 및 약역학적 분석을 위해 혈장 및 종양 샘플을 취하였다.

[0537] **실시에 16: 유방암 모델; 이종이식 분석(MCF-7 유도체)**

[0538] CF-7 종양(평균 종양 부피 200 mm<sup>3</sup>)을 갖는 암컷 nu/nu 마우스(추가 17-β 에스트라다이올 펠렛(0.72 mg)을 가짐; 60일 느리게 방출됨)를 경구 섭식에 의해 타목시펜(시트레이트)으로 처리하였다. 종양 부피(길이 x 넓이<sup>2</sup>/2) 및 체중을 매주 2회 모니터하였다. 종양 부피가 정적으로 남아있는 유의한 항종양 응답에 따라, 명백한 종양 성장을 치료 약 100일째에 처음으로 발견하였다. 치료 120일째에, 타목시펜 용량을 늘렸다. 신속하게 성장하는 종양을 타목시펜 내성으로 간주하고, 신규한 숙주 동물로 생체 내 통과를 위해 선택하였다. 타목시펜 내성 종양으로부터의 종양 단편(약 100 mm<sup>3</sup>/동물)을 암컷 nu/nu 마우스(17-β 에스트라다이올 펠렛(0.72 mg)을 가짐; 60일 느리게 방출됨)의 오른쪽 옆구리에 피하로 이식하였다. 통과된 종양을 일정한 타목시펜 선택하에 유지하고, 종양 부피(길이 x 넓이<sup>2</sup>/2)를 매주 모니터하였다. 종양 부피가 약 150 내지 250 mm<sup>3</sup>에 도달할 때, 동물을 치료 군(평균 종양 부피 200 mm<sup>3</sup>)으로 무작위화하고, 타목시펜 치료를 종료하였다(타목시펜 대조군 팔을 제외함). 동물을 4주 동안 매일 비히클 또는 화합물로 처리하였다. 종양 부피 및 체중을 연구 기간 동안 1주에 2회 모니터하였다. 치료 기간의 마지막에, 각각의 약동학적 및 약역학적 분석을 위해 혈장 및 종양 샘플을 취하였다.

**표 3**

[0539]

| 실시에  | 연구의 시작일에서보다 t = 27일에서 더 작은 종양의 수(t = 0일) |         |         |          |
|--|--|---------|---------|----------|
|  | 비히클                                      | 10 mpk* | 30 mpk* | 100 mpk* |
| 3  | 0/8                                      | 0/5     | 2/8     | 5/8      |
| (S)-3-(3-하이드록시페닐)-4-메틸-2-(4-((S)-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)프로폭시)페닐)-2H-크로멘-6-올 | 0/8                                      | 0/8     | 1/8     | 1/8      |

[0540] **실시에 17: 난소암 모델; 이종이식 분석(BG-1)**

[0541] 시간 방출 펠렛(0.72 mg의 17-β 에스트라다이올/60 일)을 암컷 nu/nu 마우스에 피하로 이식하였다. BG-1 세포

를 10% FBS, 10 mM 나트륨 피루베이트, 10 mM 비필수 아미노산을 함유하는 DMEM 햄스 F-12 50/50에서 5% CO<sub>2</sub> 및 37°C로 배양하였다. 주사하기 전에, 세포를 트립신처리하고, 50% DMEM 햄스 F-12(무혈청) 및 50% 매트릭젤에 5 X 10<sup>7</sup> 세포/mL로 현탁하였다. BG-1 세포를, 펠렛을 이식하고 2 내지 3일 후 오늘쪽 옆구리에 피하로 주사하였다(100 μl/동물). 종양 부피(길이 x 넓이<sup>2</sup>/2)를 1주에 2회 모니터하였다. 종양이 약 250 mm<sup>3</sup>의 평균 부피에 도달할 때, 동물을 무작위화하고, 치료를 시작하였다. 동물을 매일 비히클 또는 화합물로 처리하였다. 종양 부피 및 체중을 연구를 통틀어 1주에 2회 모니터하였다. 치료 기간의 마지막에, 각각의 약동학적 및 약역학적 분석을 위해 혈장 및 종양 샘플을 취하였다.

[0542] **실시예 18: 자궁내막암 모델; 이중이식 분석(ECC-1)**

[0543] ECC-1 세포를 10% CO<sub>2</sub>, 37°C에서 10% FBS, 1% 비-필수 아미노산 및 100 유닛 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM(페놀 레드, 4.5 g/L 글루코스 및 L-글루타민) 중에서 성장시켰다. 세포를 스피ن 다운하고 5 x 10<sup>7</sup> 세포/mL로 50% DMEM(무혈청) 및 50% 매트릭젤(BD, 고 농도)에 재현탁하였다. 시간 방출 펠렛(0.72 mg 17-베타 에스트라다이올/60일)을 암컷 nu/nu 마우스에 피하로 이식하였다. ECC-1 세포를 펠렛 이식 후 2 내지 3일에 우측 옆구리에 피하로 주사하였다(100 μl/동물). 종양 부피를 모니터한 후 종양이 이식에 적합한 크기에 도달할 때 종양을 절제하였다. 절제된 종양을 작은 조각(약 100 mm<sup>3</sup>)으로 자르고 2 내지 3일 동안 에스트라다이올 펠렛(0.72 mg 17-베타 에스트라다이올/60일)을 함유하는 암컷 nu/nu에 연속적으로 이식하였다. 종양 부피(길이 x 너비 x 너비/2)를 모니터하고, 감지할 수 있는 종양이 관찰될 때 동물을 무작위화하고 치료를 시작하였다. 동물을 비히클 또는 화합물로 4주 동안 매일, 또는 종양 부피가 2000 mm<sup>3</sup>(먼저 발생하는 것)에 도달할 때까지 처리하였다. 종양 부피 및 체중을 연구를 통틀어 2주 마다 모니터하였다. 처리 기간의 결론에서, 혈장 및 종양 샘플을 각각 약동학 및 약역학 연구를 위해 취하였다.

[0544] **실시예 19: 미성숙 자궁 습윤 중량-길항제 모드**

[0545] 암컷 미성숙 CD-IGS 래트(도착시 21일령)를 3일 동안 처리하였다. 동물에게 3일 동안 매일 투여하였다. 비히클 또는 시험 화합물을 경구 섭식으로 투여하고, 15분 후 0.1 mg/kg 에틴일 에스트라다이올을 경구 투여하였다. 넷째 날에 투여하고 24시간 후, 약동학 분석을 위해 혈장을 수집하였다. 혈장 수집 직후, 동물을 안락사시키고, 자궁을 제거하고 무게를 잰다.

[0546] **실시예 20: 미성숙 자궁 습윤 중량-작용제 모드**

[0547] 암컷 미성숙 CD-IGS 래트(도착시 21일령)를 3일 동안 처리하였다. 동물에게 3일 동안 매일 투여하였다. 비히클 또는 시험 화합물을 경구 섭식으로 투여하였다. 넷째 날에 투여하고 24시간 후, 약동학 분석을 위해 혈장을 수집하였다. 혈장 수집 직후, 동물을 안락사시키고, 자궁을 제거하고 무게를 잰다.

[0548] **실시예 21: 성인 자궁 습윤 중량-10 일**

[0549] 암컷 CD-IGS 래트(69일령, 찰스 리버 레보라토리즈(Charles River Laboratories))를 구입하고 그룹으로 나눴다. 그룹 1을 60일령에 벤더(찰스 리버 레보라토리즈)에서 난소 적출하고 수술 후 2주에 연구를 시작하였고, 그룹 2 내지 8은 온전하였다. 비히클 또는 시험 화합물을 10일 동안 경구로 투여하였다. 10일째 및 최종 투여 후 2시간에, 심장 천자를 수행하고 약동학 및 에스트라다이올 분석을 위해 혈청을 수집하였다. 혈청을 수집한 직후, 동물을 안락사시키고, 자궁 및 난소를 제거하고 칭량하였다. 그룹당 2마리 동물로부터의 자궁 및 난소를 10% 중화 완충된 포르말린에 고정하고 파리핀 내장, 절개 및 H&E(에스디패스(SDPath))용 염색하도록 보냈다. 염색된 조직을 내부적으로 분석한 후 승인된 병리학자에 의해 관독하기 위해 보내졌다. 그룹당 4마리로부터의 자궁 및 난소를 전삭 분석을 위해 액체 N<sub>2</sub>에서 급속 냉동하고, 에스트로젠 수용체에 의해 조절된 일련의 유전자의 선택을 설명하였다.

[0550] **실시예 22: 지방암 임상 실험**

[0551] 목적: 이 연구의 목적은 에스트로젠 수용체(ER) 양성 전이성 지방암의 제 1 선 또는 제 2 선 치료로서 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능을 추정하고, 상기 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 관한 정보를 수집하고, 상기 화합물의 약동학적 특징을 평가하는 것이다.

[0552] 개입: 환자에게 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하루



에 1회 또는 2회 투여하였다.

- [0553] 결과 측정:
- [0554] 1차 결과 측정: 종양 응답 및/또는 질병 억제.
- [0555] 2차 결과 측정: (a) 부작용; (b) 약동학적 특징; (c) 명시된 시점에서 완전 응답 또는 부분 응답, 또는 안정한 질환을 갖는 환자의 비율; (d) 진행 및 전반적인 생존 시간; 및 (e) 임상적 반응의 바이오마커 예측.
- [0556] 상세한 설명: 환자에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구로 하루에 1회 또는 2회 투여하였다. 각각의 투여 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 사정을 수행하였다. 12주 마다 환자의 암을 CT 스캔 또는 MRI로 재평가하여 치료가 작동하는지 측정하였다. 이 연구의 참여는 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 지속된다.
- [0557] 적격: 18 세 이상의 여성 대상체.
- [0558] 포함 기준: 침습성 유방암 단계 IV 질병의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단; 이전에 국소 요법으로 치료되지 않은 RECIST에 의해 정의된 하나 이상의 측정가능한 표적 병변; 폐경기 후 상태; ER 양성 유방암; HER2 음성 유방암; 진행성 또는 전이성 질병에 대한 호르몬 요법 하루 전까지; ECOG 수행 상태 0 내지 1; 기대 수명 > 12주; 충분한 간 및 골수 기능: AST < 2.5 x ULN; 빌리루빈 < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ $\mu$ l; 혈소판 수 > 100,000/ $\mu$ l; 정상 PT 및 PTT; 적어도 2주 후 방사선 및 수술 전 또는 치료-관련된 독성으로부터 회복됨.
- [0559] 배제 기준: HER2-양성 유방암; 전이성 질병에 대한 이전 화학요법 양생법; 뇌 전이의 병력 또는 이의 존재; 공존하는 임상 약물 치료; 골수 또는 줄기 세포 이식 전; 자궁경부 또는 비-흑색종 피부암 방치된 감염의 동일 반응계에서 근치적으로 치료된 암종을 포함하지 않는, 지난 5년 이내에 다른 악성종양의 병력; 활성 출혈, 또는 수혈을 필요로 하는 출혈의 이력; 활성 심장 질환; 심각한 의료적 또는 정신적 질환.
- [0560] **실시예 23: 자궁내막 암종 임상 실험**
- [0561] 목적: 이 연구의 목적은 진행성 또는 전이성 자궁내막 암종의 치료시 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능을 추정하고, 상기 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 관한 정보를 수집하고, 상기 화합물의 약동학적 특징을 평가하는 것이다.
- [0562] 개입: 환자에게 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하루에 1회 또는 2회 투여하였다.
- [0563] 결과 측정:
- [0564] 1차 결과 측정: 종양 응답 및/또는 질병 억제.
- [0565] 2차 결과 측정: (a) 부작용; (b) 약동학적 특징; (c) 명시된 시점에서 완전 응답 또는 부분 응답, 또는 안정한 질환을 갖는 환자의 비율; (d) 진행 및 전반적인 생존 시간; 및 (e) 임상적 반응의 바이오마커 예측.
- [0566] 상세한 설명: 환자에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구로 하루에 1회 또는 2회 투여하였다. 각각의 투여 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 사정을 수행하였다. 12주 마다 환자의 암을 CT 스캔 또는 MRI로 재평가하여 치료가 작동하는지 측정하였다. 이 연구의 참여는 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 지속된다.
- [0567] 적격: 18 세 이상의 여성 대상체.
- [0568] 포함 기준: 진행성 또는 전이성 자궁내막 암종의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단; 이전에 국소 요법으로 치료되지 않은 RECIST에 의해 정의된 하나 이상의 측정가능한 표적 병변; 호르몬 수용체 양성 자궁내막 암종; ECOG 수행 상태 0 내지 1; 기대 수명 > 12주; 충분한 간 및 골수 기능: AST < 2.5 x ULN; 빌리루빈 < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ $\mu$ l; 혈소판 수 > 100,000/ $\mu$ l; 정상 PT 및 PTT; 적어도 2주 후 방사선 및 수술 전 또는 치료-관련된 독성으로부터 회복됨.
- [0569] 배제 기준: 뇌 전이의 병력 또는 이의 존재; 공존하는 임상 약물 치료; 골수 또는 줄기 세포 이식 전; 자궁경부 또는 비-흑색종 피부암 방치된 감염의 동일 반응계에서 근치적으로 치료된 암종을 포함하지 않는, 지난 5년 이내에 다른 악성종양의 병력; 활성 출혈, 또는 수혈을 필요로 하는 출혈의 이력; 활성 심장 질환; 심각한 의료적 또는 정신적 질환.

**[0570] 실시예 24: 난소암 임상 실험**

**[0571]** 목적: 이 연구의 목적은 진행성 난소암의 치료시 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능을 추정하고, 상기 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 관한 정보를 수집하고, 상기 화합물의 약동학적 특징을 평가하는 것이다.

**[0572]** 개입: 환자에게 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하루에 1회 또는 2회 투여하였다.

**[0573]** 결과 측정:

**[0574]** 1차 결과 측정: 종양 응답 및/또는 질병 억제.

**[0575]** 2차 결과 측정: (a) 부작용; (b) 약동학적 특징; (c) 명시된 시점에서 완전 응답 또는 부분 응답, 또는 안정한 질환을 갖는 환자의 비율; (d) 진행 및 전반적인 생존 시간; 및 (e) 임상적 반응의 바이오마커 예측.

**[0576]** 상세한 설명: 환자에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구로 하루에 1회 또는 2회 투여하였다. 각각의 투여 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사(종양 마커, 예를 들면, CA-125 포함) 및 임의의 부작용의 사정을 수행하였다. 12주 마다 환자의 암을 CT 스캔 또는 MRI로 재평가하여 치료가 작동하는지 측정하였다. 이 연구의 참여는 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 지속된다.

**[0577]** 적격: 18 세 이상의 여성 대상체.

**[0578]** 포함 기준: 진행성 난소암의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단; 이전에 국소 요법으로 치료되지 않은 RECIST에 의해 정의된 하나 이상의 측정가능한 표적 병변; ER 양성 난소암; ECOG 수행 상태 0 내지 1; 기대 수명 > 12주; 충분한 간 및 골수 기능: AST < 2.5 x ULN; 빌리루빈 < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ $\mu$ l; 혈소판 수 > 100,000/ $\mu$ l; 정상 PT 및 PTT; 적어도 2주 후 방사선 및 수술 전 또는 치료-관련된 독성으로부터 회복됨.

**[0579]** 배제 기준: 뇌 전이의 병력 또는 이의 존재; 공존하는 임상 약물 치료; 골수 또는 줄기 세포 이식 전; 자궁경부 또는 비-흑색종 피부암 방치된 감염의 동일 반응계에서 근치적으로 치료된 암종을 포함하지 않는, 지난 5년 이내에 다른 악성종양의 병력; 활성 출혈, 또는 수혈을 필요로 하는 출혈의 이력; 활성 심장 질환; 심각한 의료적 또는 정신적 질환.

**[0580] 실시예 25: ER-양성 NSCLC 임상 실험**

**[0581]** 목적: 이 연구의 목적은 진행성 또는 전이성 에스트로겐 수용체(ER) 양성 비소 세포 폐암(NSCLC)의 치료시 단일 약제로서 또는 조합하여 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능을 추정하고, 단일 약제로서 또는 조합하여 상기 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 관한 정보를 수집하고, 단일 약제로서 또는 조합하여 상기 화합물의 약동학적 특징을 평가하는 것이다.

**[0582]** 개입: 환자에게 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단일 약제로서 또는 조합하여 하루에 1회 또는 2회 투여하였다.

**[0583]** 결과 측정:

**[0584]** 1차 결과 측정: 종양 응답 및/또는 질병 억제.

**[0585]** 2차 결과 측정: (a) 부작용; (b) 약동학적 특징; (c) 명시된 시점에서 완전 응답 또는 부분 응답, 또는 안정한 질환을 갖는 환자의 비율; (d) 진행 및 전반적인 생존 시간; 및 (e) 임상적 반응의 바이오마커 예측.

**[0586]** 상세한 설명: 환자에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구로 하루에 1회 또는 2회 투여하였다. 각각의 투여 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 사정을 수행하였다. 12주 마다 환자의 암을 CT 스캔 또는 MRI로 재평가하여 치료가 작동하는지 측정하였다. 이 연구의 참여는 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 지속된다.

**[0587]** 적격: 18 세 이상의 남성 및 여성 대상체.

**[0588]** 포함 기준: 진행성 또는 전이성 ER-양성 NSCLC의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진단; 이전에 국소 요법으로 치료되지 않은 RECIST에 의해 정의된 하나 이상의 측정가능한 표적 병변; ECOG 수행 상태 0 내지 1; 기대 수명 > 12주; 충분한 간 및 골수 기능: AST < 2.5 x ULN; 빌리루빈 < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ $\mu$ l; 혈소판 수 > 100,000/ $\mu$ l; 정상 PT 및 PTT; 적어도 2주 후 방사선 및 수술 전 또는 치료-관련된 독성으로부터 회복됨.

- [0589] 배제 기준: 뇌 전이의 병력 또는 이의 존재; 공존하는 임상 약물 치료; 골수 또는 줄기 세포 이식 전; 자궁경부 또는 비-흑색종 피부암 방치된 감염의 동일 반응계에서 근치적으로 치료된 암종을 포함하지 않는, 지난 5년 이내에 다른 악성종양의 병력; 활성 출혈, 또는 수혈을 필요로 하는 출혈의 이력; 활성 심장 질환; 심각한 의료적 또는 정신적 질환.
- [0590] **실시예 26: 자궁내막증 임상 실험**
- [0591] 목적: 이 연구의 목적은 증상성/심각한 자궁내막증을 갖는 환자의 치료시 단일 약제로서 또는 조합하여 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능을 추정하고, 단일 약제로서 또는 조합하여 상기 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 관한 정보를 수집하고, 단일 약제로서 또는 조합하여 상기 화합물의 약동학적 특징을 평가하는 것이다.
- [0592] 개입: 환자에게 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단일 약제로서 또는 조합하여 하루에 1회 또는 2회 투여하였다.
- [0593] 결과 측정: 이 연구의 측정 결과 증상 개선 및/또는 통증 완화 및 자궁내막 조직의 수축이 존재한다.
- [0594] 상세한 설명: 환자에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 경구로 하루에 1회 또는 2회 투여하였다. 각각의 투여 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 사정을 수행하였다.
- [0595] 적격: 18 세 이상의 여성 대상체.
- [0596] 포함 기준: 증상성 자궁내막증의 진단; 폐경 전 또는 폐경 후 상태; ECOG 수행 상태 0 내지 1; 충분한 간 및 골수 기능: AST < 2.5 x ULN; 빌리루빈 < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ $\mu$ l; 혈소판 수 > 100,000/ $\mu$ l; 정상 PT 및 PTT; 적어도 2주 후 수술 전 또는 치료-관련된 독성.
- [0597] 배제 기준: 임신 또는 수유; 자궁경부 또는 비-흑색종 피부암 방치된 감염의 동일 반응계에서 근치적으로 치료된 암종을 포함하지 않는, 지난 5년 이내에 다른 악성종양의 병력; 방치된 감염; 활성 심장 질환; 심각한 의료적 또는 정신적 질환.
- [0598] **실시예 27: 자궁 평활근종 임상 실험**
- [0599] 목적: 이 연구의 목적은 증상성 자궁 평활근종을 갖는 환자의 치료시 단일 약제로서 또는 조합하여 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능을 추정하고, 단일 약제로서 또는 조합하여 상기 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 관한 정보를 수집하고, 단일 약제로서 또는 조합하여 상기 화합물의 약동학적 특징을 평가하는 것이다.
- [0600] 개입: 환자에게 1 내지 50 mg/kg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단일 약제로서 또는 조합하여 하루에 1회 또는 2회 투여하였다.
- [0601] 결과 측정: 이 연구의 측정 결과 증상 개선 및/또는 통증 완화 및 평활근종 조직의 수축이 존재한다.
- [0602] 상세한 설명: 환자에게 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단일 약제로서 또는 조합하여 경구로 하루에 1회 또는 2회 투여하였다. 각각의 투여 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 사정을 수행하였다.
- [0603] 적격: 18 세 이상의 여성 대상체.
- [0604] 포함 기준: 증상성 자궁 평활근종의 진단; 폐경 전 또는 폐경 후 상태; ECOG 수행 상태 0 내지 1; 충분한 간 및 골수 기능: AST < 2.5 x ULN; 빌리루빈 < 1.5 x ULN; ANC > 1,500/ $\mu$ l; 혈소판 수 > 100,000/ $\mu$ l; 정상 PT 및 PTT; 적어도 2주 후 수술 전 또는 치료-관련된 독성.
- [0605] 배제 기준: 임신 또는 수유; 자궁경부 또는 비-흑색종 피부암 공존하는 임상 약물 치료의 동일 반응계에서 근치적으로 치료된 암종을 포함하지 않는, 지난 5년 이내에 다른 악성종양의 병력; 방치된 감염; 활성 심장 질환; 심각한 의료적 또는 정신적 질환.
- [0606] **실시예 28: 비경구 약학 조성물**
- [0607] 주사(피하, 정맥내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 수용성 염 100 mg을 멸균수에 용해하고, 이어서 0.9% 멸균 염수(10

mL)와 혼합하였다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 투여 제형에 혼합시켰다.

[0608] 또 다른 실시양태에서, 하기 성분을 혼합하여 주사가능한 제제를 형성하였다: 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(1.2 g), 나트륨 아세테이트 완충 용액(0.4 M, 2.0 mL), HCl(1 N) 또는 NaOH(1 M)(적합한 pH까지 충분한 양), 물(증류된 멸균수)(20 mL까지 충분한 양). 물을 제외한 상기 모든 성분을 합하고, 필요한 경우 교반하고, 필요한 경우 약간 가열하였다. 이어서, 충분한 양의 물을 첨가하였다.

[0609] **실시예 29: 경구 용액**

[0610] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 수성 20% 프로필렌 글리콜 용액을 제조하였다. 이에 충분한 양의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 첨가하여 20 mg/mL 용액을 수득하였다.

[0611] **실시예 30: 경구 캡슐**

[0612] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 10 내지 1500 mg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 전분과 혼합하였다. 혼합물을 경구 투여 장치, 예컨대, 경질 젤라틴 캡슐에 혼합하였고, 이는 경구 투여에 적합하다.

[0613] 또 다른 실시양태에서, 10 내지 1500 mg의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 크기 4 캡슐, 또는 크기 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴) 내에 넣고, 캡슐을 단았다.

[0614] **실시예 31: 경구 정제**

[0615] 48 중량%의 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 45 중량%의 미세결정질 셀룰로스, 5 중량%의 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 및 2 중량%의 마그네슘 스테아레이트를 혼합하여 정제를 제조하였다. 정제를 직접 압축하여 제조하였다. 압축된 정제의 총 중량을 250 내지 500 mg으로 유지하였다.

[0616] **실시예 32: 국소 겔 조성물**

[0617] 약학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 화학식 I, II 또는 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하이드록시프로필 셀룰로스, 프로필렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 정제된 알코올 USP와 혼합하였다. 이어서, 생성된 겔 혼합물을 용기, 예컨대, 튜브 내에 혼합시켰고, 이는 국소 투여에 적합하다.

[0618] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시의 목적을 갖고, 당업자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본원의 취지 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 한다.