



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0091389
(43) 공개일자 2015년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/433 (2006.01) **A61K 31/4245** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61K 31/454** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **G01N 33/574** (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/433 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7017625
(22) 출원일자(국제) 2013년12월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년07월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/072830
(87) 국제공개번호 WO 2014/089048
국제공개일자 2014년06월12일
(30) 우선권주장
61/732,755 2012년12월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
칼리테라 바이오사이언시즈 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 스
위트 100 오이스터 포인트 블러바드 341
(72) 발명자
베넷 마크 케이
미국 캘리포니아주 94556 모라가 필드브룩 플레이
스 9
그로쓰 매튜 아이
미국 캘리포니아주 94949 노바토 메이백 스트리트
38
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

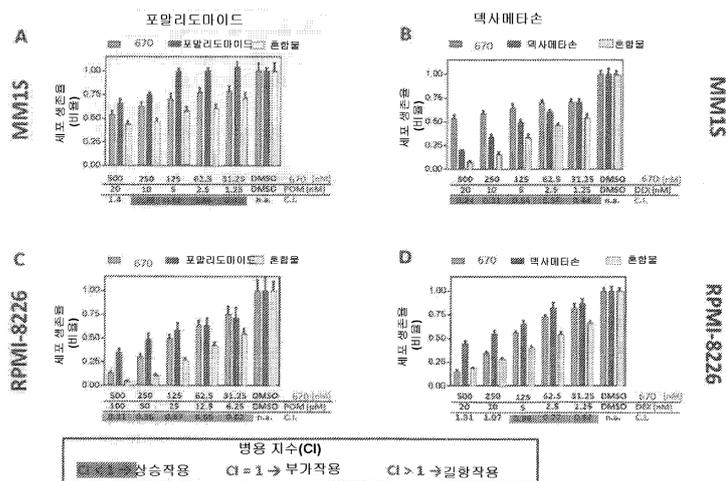
전체 청구항 수 : 총 184 항

(54) 발명의 명칭 **글루타미나제의 헤테로사이클릭 억제제에 의한 암 치료**

(57) 요약

본 발명은 신규의 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 약학 제제, 및 본 발명의 신규의 헤테로사이클릭 화합물을 사용하여 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태는 암 환자의 암 세포에서 글루타메이트 대 글루타민의 비율, 글루타미나제 효소 대 글루타민 합성효소의 비율, 또는 글루타미나제 활성을 결정하는 것을 포함하는 글루타미나제 억제제로 치료하는 것이 유익할 수 있는 암 환자를 식별하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
G01N 33/5005 (2013.01)
G01N 33/574 (2013.01)
G01N 33/57423 (2013.01)

(72) 발명자

브룸리 수잔 디

미국 캘리포니아주 94117 샌 프란시스코 다운니 스트리트 241

리 집

미국 캘리포니아주 94112 샌프란시스코 옷세고 애비뉴 56

첸 리징

미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 프룬릿지 애비뉴 19500 아파트먼트 3211

교알 빈두

미국 캘리포니아주 94539 프레몬트 안나폴리스 드라이브 2189

라이더 가이

미국 캘리포니아주 94062 우드사이드 우드사이드 드라이브 585

스텐튼 티모시 프랜드

미국 캘리포니아주 94014 데일리 시티 알타 비스타웨이 24

쇼그렌 에릭 브라이언

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 델 애비뉴 442

(30) 우선권주장

61/749,016	2013년01월04일	미국(US)
61/784,984	2013년03월14일	미국(US)
61/809,795	2013년04월08일	미국(US)
61/824,513	2013년05월17일	미국(US)

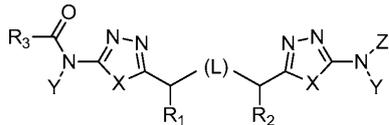
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료 또는 예방 방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

L은 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 또는 를 나타내고, 이때 CH 또는 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 또는 CH_2 의 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

R_7 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

R_3 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 또는 OR_6 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_6 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬,

아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R_8 및 R_9 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며, R_8 , R_9 및 R_{10} 중 적어도 2개는 H가 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

L이 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S 또는 SCH_2 를 나타내는, 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

L이 CH_2CH_2 를 나타내는, 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 H를 나타내는, 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 각 경우에 독립적으로, S 또는 $CH=CH$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 치환될 수 있는, 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내는, 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

각 경우의 R_3 이 동일하지 않은, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내는, 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는, 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3 이 각 경우에 독립적으로, $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서 R_8 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬을 나타내고, R_9 는 H를 나타내고, R_{10} 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는

알콕시알킬을 나타내는, 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

R_8 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내는, 방법.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

R_{10} 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는, 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

L이 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S 또는 SCH_2 를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내고, R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내고, R_3 이 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는, 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

R_3 이 각 경우에 동일한, 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

L이 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S 또는 SCH_2 를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내고, R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내고, R_3 이 각 경우에 독립적으로, $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서 R_8 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 나타내고, R_9 는 H를 나타내고, R_{10} 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는, 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

L이 CH_2CH_2 를 나타내는, 방법.

청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서,

R_8 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내는, 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

R_8 이 치환되거나 비치환된 아릴을 나타내는, 방법.

청구항 19

제 15 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{10} 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는, 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서,
R₁₀이 하이드록시알킬을 나타내는, 방법.

청구항 21

제 15 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,
R₃이 각 경우에 동일한, 방법.

청구항 22

제 1 항에 있어서,
L이 CH₂CH₂를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 각 경우에 독립적으로, S 또는 CH=CH를 나타내고, Z가 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂가 각각 H를 나타내고, R₃이 각 경우에 독립적으로, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는, 방법.

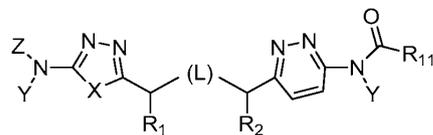
청구항 23

제 22 항에 있어서,
R₃이 각 경우에 동일한, 방법.

청구항 24

하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 또는 예방 방법:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는 ; 바람직하게는 CH₂CH₂를 나타내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는 S, O 또는 CH=CH, 바람직하게는 S 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 H를 나타내고;

R₃은 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) 또는 OR₆을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₆은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니고;

R₁₁은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬, 또는 C(R₁₂)(R₁₃)(R₁₄), N(R₄)(R₁₄) 또는 OR₁₄를 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 생성할 수 있고;

R₁₂ 및 R₁₃은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₁₂ 및 R₁₃은 둘 다 H가 아니고;

R₁₄는 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타낸다.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

R¹¹이 치환되거나 비치환된 아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

R¹¹이 치환되거나 비치환된 벤질을 나타내는, 방법.

청구항 27

제 24 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂를 나타내는, 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서,
L이 CH_2CH_2 를 나타내는, 방법.

청구항 29

제 24 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,
Y가 각각 H를 나타내는, 방법.

청구항 30

제 24 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,
X가 S 또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내는, 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서,
X가 S를 나타내는, 방법.

청구항 32

제 24 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,
Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는, 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서,
 R_3 및 R_{11} 이 동일하지 않은, 방법.

청구항 34

제 24 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내는, 방법.

청구항 35

제 32 항에 있어서,
 R_3 이, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내는, 방법.

청구항 36

제 35 항에 있어서,
 R_3 이, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 37

제 32 항에 있어서,
 R_3 이 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 을 나타내고, 여기서 R_8 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 나타내고, R_9 는 H를 나타내고, R_{10} 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내는, 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

R_8 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내는, 방법.

청구항 39

제 37 항 또는 제 38 항에 있어서,

R_8 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는, 방법.

청구항 40

제 24 항에 있어서,

L이 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S 또는 SCH_2 를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내고, R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내고, R_3 이 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로 사이클로알킬을 나타내고, R_{11} 이 치환되거나 비치환된 아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

R_3 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 42

제 24 항에 있어서,

L이 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S 또는 SCH_2 를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내고, R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내고, R_3 이 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서 R_8 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬을 나타내고, R_9 는 H를 나타내고, R_{10} 은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬을 나타내고, R_{11} 은 치환되거나 비치환된 아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

R_8 이 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내는, 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

R_8 이 헤테로아릴을 나타내는, 방법.

청구항 45

제 42 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{10} 이 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내는, 방법.

청구항 46

제 24 항에 있어서,

L이 CH_2CH_2 를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S 또는 $CH=CH$ 를 나타내고, Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내고, R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내고, R_3 이 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알

킬을 나타내고, R_{11} 이 치환되거나 비치환된 아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

R_3 이 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 48

제 24 항에 있어서,

L이 CH_2CH_2 를 나타내고, Y가 H를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $R_3(CO)$ 를 나타내고, R_1 및 R_2 가 각각 H를 나타내고, R_3 이 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ 을 나타내고, 여기서 R_8 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R_9 는 H를 나타내고, R_{10} 은 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내고, R_{11} 은 치환되거나 비치환된 아릴알킬을 나타내는, 방법.

청구항 49

제 24 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종, 신장암 및 B 세포 악성종양으로부터 선택되는, 방법.

청구항 50

제 49 항에 있어서,

상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 51

제 50 항에 있어서,

상기 암이 기저형(basal-type) 유방암 세포, 삼중-음성(triple-negative) 유방암 세포 또는 클라우딘-로우(claudin-low) 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 52

제 51 항에 있어서,

상기 유방암이 기저형 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 53

제 51 항에 있어서,

상기 유방암이 삼중-음성 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 54

제 51 항에 있어서,

상기 유방암이 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 55

제 49 항에 있어서,

상기 암이 대장암인, 방법.

청구항 56

제 49 항에 있어서,
상기 암이 내분비계 암인, 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서,
상기 내분비계 암이 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제 49 항에 있어서,
상기 암이 흑색종인, 방법.

청구항 59

제 49 항에 있어서,
상기 암이 신장암인, 방법.

청구항 60

제 49 항에 있어서,
상기 암이 B 세포 악성종양인, 방법.

청구항 61

제 60 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 62

제 61 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 63

제 61 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 백혈병인, 방법.

청구항 64

제 63 항에 있어서,
상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제 61 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 림프종인, 방법.

청구항 66

제 65 항에 있어서,
상기 림프종이 버킷(Burkitt) 림프종, 미만성(Diffuse) 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 호지킨(Hodgkin) 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제 1 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 공동으로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 68

제 67 항에 있어서,
 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 공동으로 투여하는 것이, 화학식 I의 화합물 또는 하나 이상의 추가적인 화학치료제의 각각의 개별적인 투여보다 개선된 효능을 제공하는, 방법.

청구항 69

제 68 항에 있어서,
 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 공동으로 투여하는 것이 상승효과(synergistic effect)를 제공하는, 방법.

청구항 70

제 69 항에 있어서,
 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 공동으로 투여하는 것이 부가적 효과(additive effect)를 제공하는, 방법.

청구항 71

제 67 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서,
 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 화학치료제가 동시에 투여되는, 방법.

청구항 72

제 67 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 하나 이상의 추가적인 화학치료제가, 화학식 I의 화합물의 투여 전 또는 후 약 5분 내지 약 168시간 내에 투여되는, 방법.

청구항 73

제 67 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 하나 이상의 추가적인 화학치료제가 ABT-263, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcg, 바이칼루타미드, 블레오마이신, 보르테오미브, 부세렐린, 부셀판, 캄포테신, 카페스타빈, 카보플라틴, 카필조미브, 카무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜히친, 사이클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 텍사메타손, 다이클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑스메스탄, 필그라스티프, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실 및 5-플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이리노테칸, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토프린, 메스나, 메트포민, 메토타렉세이트, 미토마이신, 미토테인, 미토잔트론, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 페리포신, PF-04691502, 폴리카마이신, 포말리도마이드, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리톡시맙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 슈라민, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시플리무스, 테니포시드, 테스트스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센다이클로라이드, 토포테칸, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 보리노스탯(SAHA)로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제 73 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적인 화학치료제가 보르테조미브, 카페시타빈, 카보플라틴, 카필조미브, 사이클로포스파미드, 다우노루비신, 텍사메타손, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에리블린, 플루오로우라실, 겐시타빈, 익사베필론, 레날리도마이드, 메토티렉세이트, 미토잔트론, 무타마이신, 파클리탁셀, 포말리도마이드, 리톡시맵, 탈리도마이드, 티오테파, 빈크리스틴 및 비노렐빈으로부터 선택되는, 방법.

청구항 75

제 74 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적인 화학치료제가 보르테조미브, 카필조미브, 텍사메타손, 독소루비신, 레날리도마이드, 파클리탁셀, 포말리도마이드, 탈리도마이드 및 리톡시맵으로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

암 환자의 암 세포에서 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율을 결정하는 것을 포함하는, 글루타미나제 억제제로 치료하는 것이 유익할 수 있는 암 환자를 식별하는 방법으로서, 이때 1.5 이상의 비율이, 환자를 글루타미나제 억제제로 치료하는 것이 유익할 수 있음을 나타내는, 방법.

청구항 77

제 76 항에 있어서,

상기 비율이 2.0 이상인, 방법.

청구항 78

제 76 항 또는 제 77 항에 있어서,

상기 비율을 결정하는 방법이 암 환자의 암 세포에서 글루타메이트 및 글루타민의 수준을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 79

제 76 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 B 세포 악성종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 80

제 79 항에 있어서,

상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 81

제 80 항에 있어서,

상기 유방암이 기저형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 또는 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 82

제 81 항에 있어서,

상기 유방암이 기저형 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 83

제 81 항에 있어서,

상기 유방암이 삼중-음성 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 84

제 81 항에 있어서,
상기 유방암이 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 85

제 79 항에 있어서,
상기 암이 대장암인, 방법.

청구항 86

제 79 항에 있어서,
상기 암이 내분비계 암인, 방법.

청구항 87

제 86 항에 있어서,
상기 내분비계 암이 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 88

제 79 항에 있어서,
상기 암이 흑색종인, 방법.

청구항 89

제 79 항에 있어서,
상기 암이 신장암인, 방법.

청구항 90

제 79 항에 있어서,
상기 암이 B 세포 악성종양인, 방법.

청구항 91

제 90 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 92

제 91 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 93

제 91 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 백혈병인, 방법.

청구항 94

제 93 항에 있어서,
상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 95

제 91 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 림프종인, 방법.

청구항 96

제 95 항에 있어서,

상기 림프종이 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는, 방법.

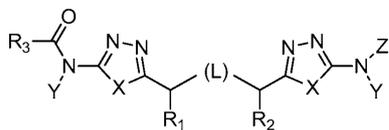
청구항 97

1) 암 환자의 암 세포에서 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율을 결정하고;

2) 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율이 1.5 이상인 경우, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것

을 포함하는 암 환자 치료 방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

L은 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 또는 를 나타내고, 이때 CH 또는 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 또는 CH_2 의 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

R_7 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

R_3 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 또는 OR_6 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_6 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐,

알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니다.

청구항 98

제 97 항에 있어서,

상기 화합물이 제 2 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물인, 방법.

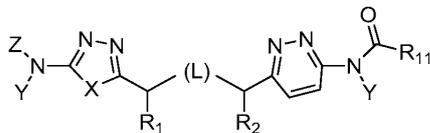
청구항 99

1) 암 환자의 암 세포에서 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율을 결정하고;

2) 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율이 1.5 이상인 경우, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것

을 포함하는 암 환자 치료 방법:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는 ; 바람직하게는 CH₂CH₂를 나타내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는 S, O 또는 CH=CH, 바람직하게는 S 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 H를 나타내고;

R₃은 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀),

$N(R_4)(R_5)$ 또는 OR_6 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_6 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R_8 및 R_9 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며, R_8 , R_9 및 R_{10} 중 적어도 2개는 H가 아니고;

R_{11} 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬, 또는 $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$, $N(R_4)(R_{14})$ 또는 OR_{14} 를 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 생성할 수 있고;

R_{12} 및 R_{13} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며, R_{12} 및 R_{13} 은 둘 다 H가 아니고;

R_{14} 는 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타낸다.

청구항 100

제 99 항에 있어서,

상기 화합물이 제 25 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물인, 방법.

청구항 101

제 97 항 내지 제 100 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비율이 2.0 이상인, 방법.

청구항 102

제 97 항 내지 제 101 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비율을 결정하는 방법이 암 환자의 암 세포에서 글루타메이트 및 글루타민의 수준을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 103

제 97 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 B 세포 악성종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택되는,

방법.

청구항 104

제 103 항에 있어서,
상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 105

제 104 항에 있어서,
상기 유방암이 기저형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 또는 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 106

제 105 항에 있어서,
상기 유방암이 기저형 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 107

제 105 항에 있어서,
상기 유방암이 삼중-음성 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 108

제 105 항에 있어서,
상기 유방암이 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 109

제 103 항에 있어서,
상기 암이 대장암인, 방법.

청구항 110

제 103 항에 있어서,
상기 암이 내분비계 암인, 방법.

청구항 111

제 110 항에 있어서,
상기 내분비계 암이 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 112

제 103 항에 있어서,
상기 암이 흑색종인, 방법.

청구항 113

제 103 항에 있어서,
상기 암이 신장암인, 방법.

청구항 114

제 103 항에 있어서,

상기 암이 B 세포 악성종양인, 방법.

청구항 115

제 114 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 116

제 115 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 117

제 115 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 백혈병인, 방법.

청구항 118

제 117 항에 있어서,

상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 119

제 115 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 림프종인, 방법.

청구항 120

제 119 항에 있어서,

상기 림프종이 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 121

암 환자의 암 세포에서 GLS:GS의 비율을 결정하는 것을 포함하는, 글루타미나제 억제제로 치료하는 것이 유익할 수 있는 암 환자를 식별하는 방법으로서, 이때 0.05 이상의 비율이, 환자를 글루타미나제 억제제로 치료하는 것이 유익할 수 있음을 나타내는, 방법.

청구항 122

제 121 항에 있어서,

상기 비율이 1 이상인, 방법.

청구항 123

제 121 항 또는 제 122 항에 있어서,

상기 비율을 결정하는 방법이 암 환자의 암 세포에서 GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 124

제 123 항에 있어서,

GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것이 mRNA 양을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 125

제 123 항에 있어서,

GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것이 단백질 양을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 126

제 121 항 내지 제 125 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 GAC인, 방법.

청구항 127

제 121 항 내지 제 125 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 KGA인, 방법.

청구항 128

제 121 항 내지 제 125 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 GAC 및 KGA 둘 다인, 방법.

청구항 129

제 121 항 내지 제 128 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 B 세포 악성종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 130

제 129 항에 있어서,

상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 131

제 130 항에 있어서,

상기 유방암이 기저형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 또는 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 132

제 130 항에 있어서,

상기 유방암이 기저형 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 133

제 130 항에 있어서,

상기 유방암이 삼중-음성 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 134

제 130 항에 있어서,

상기 유방암이 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 135

제 129 항에 있어서,

상기 암이 대장암인, 방법.

청구항 136

제 129 항에 있어서,
상기 암이 내분비계 암인, 방법.

청구항 137

제 136 항에 있어서,
상기 내분비계 암이 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 138

제 129 항에 있어서,
상기 암이 흑색종인, 방법.

청구항 139

제 129 항에 있어서,
상기 암이 신장암인, 방법.

청구항 140

제 129 항에 있어서,
상기 암이 B 세포 악성종양인, 방법.

청구항 141

제 140 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 142

제 140 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 143

제 140 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 백혈병인, 방법.

청구항 144

제 143 항에 있어서,
상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 145

제 140 항에 있어서,
상기 B 세포 악성종양이 림프종인, 방법.

청구항 146

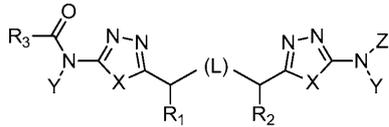
제 145 항에 있어서,
상기 림프종이 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 147

- 1) 암 환자의 암 세포에서 GS에 대한 GLS의 비율을 결정하고;
- 2) GS에 대한 GLS의 비율이 0.05 이상인 경우, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것

을 포함하는 암 환자 치료 방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는 를 나타내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

R₃은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) 또는 OR₆을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₆은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들

이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니다.

청구항 148

제 147 항에 있어서,

상기 화합물이 제 2 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물인, 방법.

청구항 149

제 147 항에 있어서,

상기 비율이 1 이상인, 방법.

청구항 150

제 147 항 또는 제 149 항에 있어서,

상기 비율을 결정하는 방법이 암 환자의 암 세포에서 GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 151

제 150 항에 있어서,

GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것이 mRNA 양을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 152

제 151 항에 있어서,

GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것이 단백질 양을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 153

제 147 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 GAC인, 방법.

청구항 154

제 147 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 KGA인, 방법.

청구항 155

제 147 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 GAC 및 KGA 둘 다인, 방법.

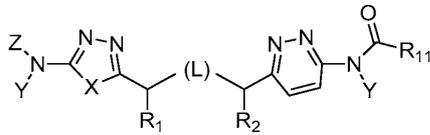
청구항 156

1) 암 환자의 암 세포에서 GS에 대한 GLS의 비율을 결정하고;

2) GS에 대한 GLS의 비율이 0.05 이상인 경우, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것

을 포함하는 암 환자 치료 방법:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

L은 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 또는 , 바람직하게는 CH_2CH_2 를 나타내고, 이때 CH 또는 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 또는 CH_2 의 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는 S, O 또는 $\text{CH}=\text{CH}$, 바람직하게는 S 또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

R_7 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 H를 나타내고;

R_3 은 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 또는 OR_6 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_6 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R_8 및 R_9 는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며, R_8 , R_9 및 R_{10} 중 적어도 2개는 H가 아니고;

R_{11} 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬, 또는 $\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_{14})$ 또는 OR_{14} 를 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있고;

R_{12} 및 R_{13} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시기는 아실화되어 $C(O)R_7$ 을 형성할 수 있으며, R_{12} 및 R_{13} 은 둘 다 H가 아니고;

R_{14} 는 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타낸다.

청구항 157

제 156 항에 있어서,

상기 화합물이 제 25 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물인, 방법.

청구항 158

제 156 항 또는 제 157 항에 있어서,

상기 비율이 1 이상인, 방법.

청구항 159

제 156 항 내지 제 158 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비율을 결정하는 방법이 암 환자의 암 세포에서 GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 160

제 159 항에 있어서,

GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것이 mRNA 양을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 161

제 159 항에 있어서,

GLS 및 GS의 수준을 측정하는 것이 단백질 양을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 162

제 156 항 내지 제 161 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 GAC인, 방법.

청구항 163

제 156 항 내지 제 161 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 KGA인, 방법.

청구항 164

제 156 항 내지 제 161 항 중 어느 한 항에 있어서,

GLS가 GAC 및 KGA 둘 다인, 방법.

청구항 165

제 156 항 내지 제 164 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 B 세포 악성종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 166

제 165 항에 있어서,
상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 167

제 166 항에 있어서,
상기 유방암이 기저형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 또는 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 168

제 166 항에 있어서,
상기 유방암이 기저형 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 169

제 166 항에 있어서,
상기 유방암이 삼중-음성 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 170

제 166 항에 있어서,
상기 유방암이 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 171

제 165 항에 있어서,
상기 암이 대장암인, 방법.

청구항 172

제 165 항에 있어서,
상기 암이 내분비계 암인, 방법.

청구항 173

제 172 항에 있어서,
상기 내분비계 암이 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 174

제 165 항에 있어서,
상기 암이 흑색종인, 방법.

청구항 175

제 165 항에 있어서,
상기 암이 신장암인, 방법.

청구항 176

제 165 항에 있어서,
상기 암이 B 세포 악성종양인, 방법.

청구항 177

제 176 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 178

제 176 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 다발성 골수종인, 방법.

청구항 179

제 176 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 백혈병인, 방법.

청구항 180

제 179 항에 있어서,

상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 181

제 176 항에 있어서,

상기 B 세포 악성종양이 림프종인, 방법.

청구항 182

제 181 항에 있어서,

상기 림프종이 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 호지킨 림프종으로부터 선택되는, 방법.

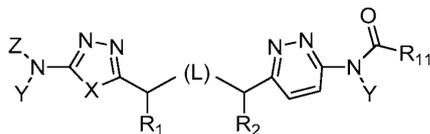
청구항 183

1) 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 활성을 결정하고;

2) 상기 활성이 0.005 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이상인 경우, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것

을 포함하는 암 환자 치료 방법:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

L은 CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ 또는 ; 바람직하게는 CH_2CH_2 를 나타내고, 이때 CH 또는 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 또는 CH_2 의 CH_2 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는 S, O 또는 $\text{CH}=\text{CH}$, 바람직하게는 S 또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체

될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$ 을 나타내고;

R_7 은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로 사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 H를 나타내고;

R_3 은 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 또는 OR_6 을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노 알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로 사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타 내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_6 은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테 로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의 의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아 실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알 킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R_8 및 R_9 는 그들 이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며, R_8 , R_9 및 R_{10} 중 적어도 2개는 H가 아니고;

R_{11} 은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬, 또는 $\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_{14})$ 또는 OR_{14} 를 나타내고, 이때 임의의 유리 하이 드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 생성할 수 있고;

R_{12} 및 R_{13} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아 미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아 릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테 로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 을 형성할 수 있으며, R_{12} 및 R_{13} 은 둘 다 H가 아니고;

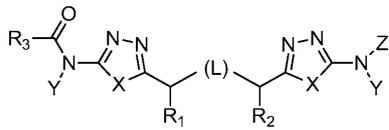
R_{14} 는 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타낸다.

청구항 184

- 1) 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 활성을 결정하고;
- 2) 상기 활성이 0.005 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 단백질 이상인 경우, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가 능한 염을 투여하는 것

을 포함하는 암 환자 치료 방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는 를 나타내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

R₃은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) 또는 OR₆을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₆은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니다.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신규의 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 약학 제제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 신규의 헤테로사이클릭 화합물을 사용하여 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원

[0003] 본원은 2012년 12월 3일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/732,755호, 2013년 1월 4일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/749,016호, 2013년 3월 14일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/784,984호, 2013년 4월 8일자로 출원된 61/809,795호 및 2013년 5월 17일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/824,513호를 우선권으로 주장하며, 이들 전문을 본원에 참고로 인용한다.

배경 기술

[0004] 글루타민은 대사 및 비-대사 기작을 통해 세포 생존, 성장 및 증식을 촉진한다. 능동적으로 증식하는 세포에서, "글루타민분해(glutaminolysis)"로도 불리는 글루타민의 락테이트로의 대사가 NADPH 형태의 에너지의 주요 공급원이다. 글루타민분해에서의 제 1 단계는 글루탐이트와 암모니아를 생성하는 글루타민의 탈아민화이며, 이것은 글루타미나제 효소(GLS)에 의해 촉진된다. 따라서, 글루타미나제에 의한 탈아민화가 글루타민 대사에 대한 조절 포인트이다.

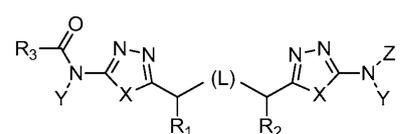
[0005] 복수 종양 세포가 산소의 존재하에 높은 글루코스 소모율 및 락테이트 분비율을 나타내었다는 바르부르크(Warburg)의 관찰 이후(바르부르크, 1956), 연구자들은 암 세포가 대사 경로를 어떻게 이용하여 능동적 증식을 지속할 수 있는지를 조사해 왔다. 여러 보고서들이 글루타민 대사가 어떻게 세포가 복제하는데 필수적인 거대 분자 합성을 촉진하는지를 입증하였다[Curthoys (1995); DeBardinis (2008)].

[0006] 따라서, 글루타미나제는 암과 같이, 능동적으로 증식하는 세포를 특징으로 하는 질환의 치료를 위한 잠재적 치료 표적인 것으로 이론화되었다. 적합한 글루타미나제 억제제의 결여는 상기 표적의 확인을 불가능하게 만들었다. 그러므로, 특이적이고 생체내 사용을 위해 제형화될 수 있는 글루타미나제 억제제의 생성은 새로운 부류의 치료제를 제공할 수 있다.

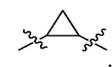
발명의 내용

[0007] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 또는 예방 방법을 제공한다:

[0008] [화학식 I]



[0009] 상기 식에서,
[0010]

[0011] L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는 , 바람직하게는 CH₂CH₂를 나타내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

[0012] X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 CH=CH, 바람직하게는 S 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

[0013] Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

[0014] R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로

사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

[0015]

Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

[0016]

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

[0017]

R₃은 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) 또는 OR₆을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0018]

R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0019]

R₆은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0020]

R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니다.

[0021]

특정 실시양태에서, 암은 유방암, 대장암, 내분비계 암, 흑색종, 신장암 및 B 세포 악성 종양으로부터 선택된다. 상기 암이 유방암인 것을 특징으로 하는 이러한 특정 실시양태에서, 유방암은 기저-형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 또는 클라우딘-로우(claudin-low) 유방암 세포를 포함한다. 상기 암이 내분비계 암인 것을 특징으로 하는 특정 실시양태에서, 내분비계 암은 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택된다. 상기 암이 B 세포 악성 종양인 것을 특징으로 하는 특정 실시양태에서, B 세포 악성 종양은 다발성 골수증, 백혈병 예컨대 급성 림프구성 백혈병 또는 만성 림프구성 백혈병, 및 림프종 예를 들어 버킷(Burkitt) 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 또는 호지킨(Hodgkin) 림프종으로부터 선택된다.

[0022]

특정 실시양태에서, 본 발명은 효과량의 본원에 기술된 임의의 화합물(예를 들면, 화학식 I의 화합물과 같은 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 인간 환자의 유방암, 대장암, 내분비계 암, 흑색종, 신장암 또는 B 세포 악성 종양 등의 암의 치료 또는 예방에 사용하기에 적합한 약학 제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학 제제는 본원에 기술된 바와 같은 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 약학 제제는 인간 환자에서 정맥내 사용에 적합하도록 충분히 낮은 피로겐 활성을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0023]

도 1은 유방 종양 세포주의 폐널에 대해 글루타민-의존성 및 화합물 670의 항-증식 효과 간의 상관관계를 나타낸다.

도 2는 삼중-음성 유방암 서브타입에서 글루타미나제와 글루타민 합성효소의 발현 차이를 보여준다.

도 3은 MDA-MB-231 동위성 이종이식 모델의 단일-제제 화합물 402 치료를 보여준다.

도 4는 MDA-MB-231 동위성 이종이식 모델의 화합물 389와 파클리탁셀의 병용 실험을 보여준다.

도 5는 대장암, 신장암, 림프종, 흑색종 및 골수종 등을 비롯한 다양한 종류의 암에서 중간값의 글루타미나제:글루타민 합성효소 발현의 결과를 나타낸다.

도 6은 글루타미나제:글루타민 합성효소 발현 비율이 내분비계 암의 서브-유형에 의해 변하는 것을 보여준다.

도 7은 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서 중간값의 글루타미나제:글루타민 합성효소 발현 비율을 나타낸다.

도 8은 B 세포 악성 종양의 내 림프종의 여러 서브-유형에 대한 글루타미나제:글루타민 합성효소 발현 비율을 보여준다.

도 9는 유방 종양 세포주의 패널에 대한 화합물 670의 항-증식성 효과와 글루타메이트:글루타민 농도 비 간의 상관관계를 나타낸다.

도 10은 다양한 원발성 종양 이종이식에서 글루타미나제:글루타민 합성효소 발현 비에 대한 및 글루타미나제 특이적 활성에 대한 글루타메이트:글루타민 농도 비 간의 상관 관계를 보여준다.

도 11은 화합물 188의 마우스에 대한 복강내 투여가 HCT116 결장암 이종이식 모델에서 감소된 종양 크기를 유도함을 보여준다.

도 12는 화합물 670의 마우스에 대한 경구 투여가 H2122 폐 선암 이종이식 모델에서 감소된 종양 크기를 유도함을 보여준다.

도 13은 TNBC 대 HR+ 또는 Her2+ 세포주에서 GLS(KGA 또는 GAC), GS의 mRNA 발현 수준 및 KGA:GS와 GAC:GS의 비를 보여준다. "박스"는 수평 라인에 대응하는 중간값의 2번째 및 3번째 사분위수를 나타내고, "휘스커"는 개별 데이터 포인트로서 도시된 상기 범위 밖의 데이터를 갖는 10번째 및 90번째 백분위수를 나타낸다.

도 14는 화합물 670에 대한 민감도와 GLS, GS의 mRNA 발현 수준 또는 발현 비율 간의 상관관계를 보여준다. 각각의 2변량 그래프에서, 화합물 670의 민감도는 x-축에 표시하고, 발현 파라미터는 y-축에 표시하였으며, 이때 각각의 점은 개별 세포주를 나타낸다.

도 15는 유방암 세포주에서 KGA, GAC 및 GS의 웨스턴 분석을 보여준다. 블롯(blot)은 KGA, GAC 및 GS를 인식하는 항체로 탐지되었다. CAG 항체는 또한 KGA를 인식하고, 이 두 개체는 분자량의 차이에 의해 블롯 상에서 구별될 수 있다. 블롯을 제거하고, 로딩 대조군으로서의 GAPDH에 의해 다시-탐지하였다.

도 16은 글루타미네이트:글루타민 농도 비 대 글루타미나제 억제제 화합물 670에 대한 민감도 간의 상관관계를 보여준다.

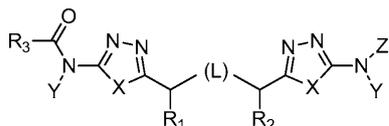
도 17은 화합물 670의 마우스에 대한 경구 투여가 RPMI-8226 다발성 골수종 이종이식 모델에서 감소된 종양 크기를 유도하는 것을 보여준다.

도 18은 화합물 670이 포말리도마이드 또는 텍사메타손과 상승효과를 내어 다발성 골수종 세포에 항-종양 효과를 생성시키는 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 또는 예방 방법을 제공한다:

[0025] 화학식 I



[0026] [0027] 상기 식에서,

[0028] L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는 , 바람직하게는 CH₂CH₂를 나타

내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

[0029] X는, 각 경우에 독립적으로, S, O 또는 CH=CH, 바람직하게는 S 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

[0030] Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

[0031] R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

[0032] Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

[0033] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시를 나타내고;

[0034] R₃은 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) 또는 OR₆을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0035] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0036] R₆은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0037] R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니다.

[0038] 알킬, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬이 치환되는 특정 실시양태에서, 이들은 다음으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다: 치환되거나 비치환된 알킬, 예를 들면, 퍼플루오로알킬(예, 트라이플루오로메틸), 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 하이드록시, 할로, 알콕시, 예를 들면, 퍼플루오로알콕시(예, 트라이플루오로메틸알콕시), 알콕시알콕시, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노, 하이드록시알콕시, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 아미노알킬알콕시, 아미노알콕시, 아실아미노, 아실아미노알킬, 예를 들면, 퍼플루오로 아실아미노알킬(예, 트라이플루오로메틸아실아미노알킬), 아실옥시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬알콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 헤테로사이클릴아미노알킬, 헤테로사이클릴아미노알콕시, 아미도, 아미도알킬, 아미딘, 이민, 옥소, 카보닐(예를 들면, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀, 또는 퍼플루오로아실을 포함하여 아실(예, C(O)CF₃)), 카보닐알킬(예를 들면, 카복시알킬, 알콕시카보닐알킬, 포밀알킬, 또는 퍼플루오로아실알킬을 포함

하여 아실알킬(예, -알킬C(O)CF₃), 카바메이트, 카바메이트알킬, 우레아, 우레아알킬, 설페이트, 설포네이트, 설편과모일, 설편, 설편아미드, 설편아미드알킬, 시아노, 니트로, 아지도, 설편하이드릴, 알킬티오, 티오카보닐(예를 들면, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트 또는 포스피네이트.

[0039] 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂ 또는 CH₂NHCH₂를 나타내며, 이때 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있다. 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂를 나타낸다. 특정 실시양태에서, L은 CH₂CH₂를 나타낸다. 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂가 아니다.

[0040] 특정 실시양태에서, Y는 H를 나타낸다.

[0041] 특정 실시양태에서, X는 S 또는 CH=CH를 나타낸다. 특정 실시양태에서, X중 하나 또는 둘 다는 CH=CH를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 각각의 X는 S를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 하나의 X는 S를 나타내고, 다른 X는 CH=CH를 나타낸다.

[0042] 특정 실시양태에서, Z는 R₃(CO)를 나타낸다. Z가 R₃(CO)인 특정 실시양태에서, 각각의 R₃은 동일하지 않다(예를 들면, 화학식 I의 화합물은 대칭적이지 않다).

[0043] 특정 실시양태에서, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타낸다.

[0044] 특정 실시양태에서, R₃은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 실시양태에서, R₃은 C(R₈)(R₉)(R₁₀)을 나타내고, 여기서 R₈은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₉는 H를 나타내고, R₁₀은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다.

[0045] 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂, 예를 들면, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 각각 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, 각각의 R₃은 동일하다.

[0046] 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 각각 C(R₈)(R₉)(R₁₀)을 나타내고, 여기서 R₈은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₉는 H를 나타내고, R₁₀은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, 각각의 R₃은 동일하다.

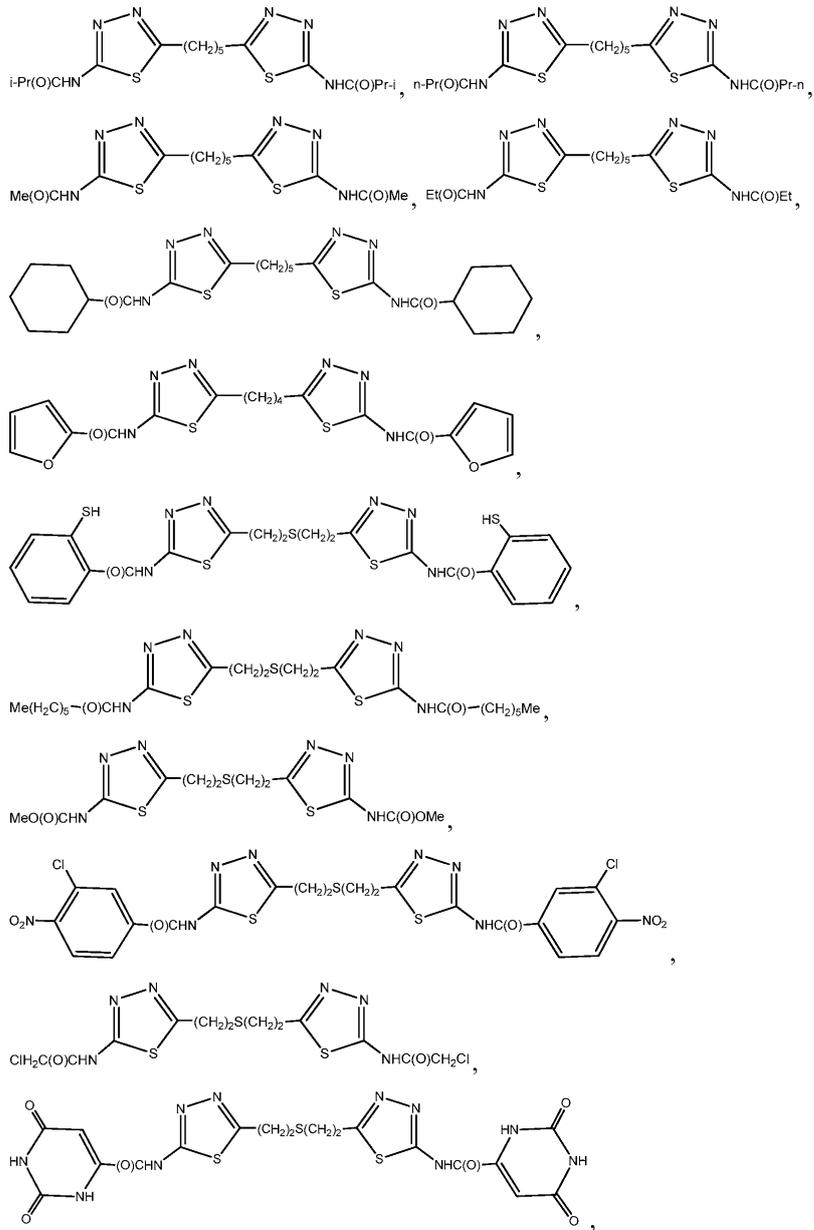
[0047] 특정 실시양태에서, L은 CH₂CH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S 또는 CH=CH를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 각각 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, X는 각각 S를 나타낸다. 다른 실시양태에서, X중 하나 또는 둘 다는 CH=CH를 나타낸다, 예를 들면, X중 하나는 S를 나타내고 X중 다른 하나는 CH=CH를 나타낸다. 상기 특정 실시양태에서, 각각의 R₃은 동일하다. X중 하나가 S를 나타내고 X중 다른 하나가 CH=CH를 나타내는 상기 다른 실시양태에서, 2개의 R₃은 동일하지 않다.

[0048] 특정 실시양태에서, L은 CH₂CH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 각각 C(R₈)(R₉)(R₁₀)을 나타내고, 여기서 R₈은 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₉는 H를 나타내고, R₁₀은 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, R₈은 아릴을 나타내고, R₁₀은 하이드록시알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, 각각의 R₃은 동일하다.

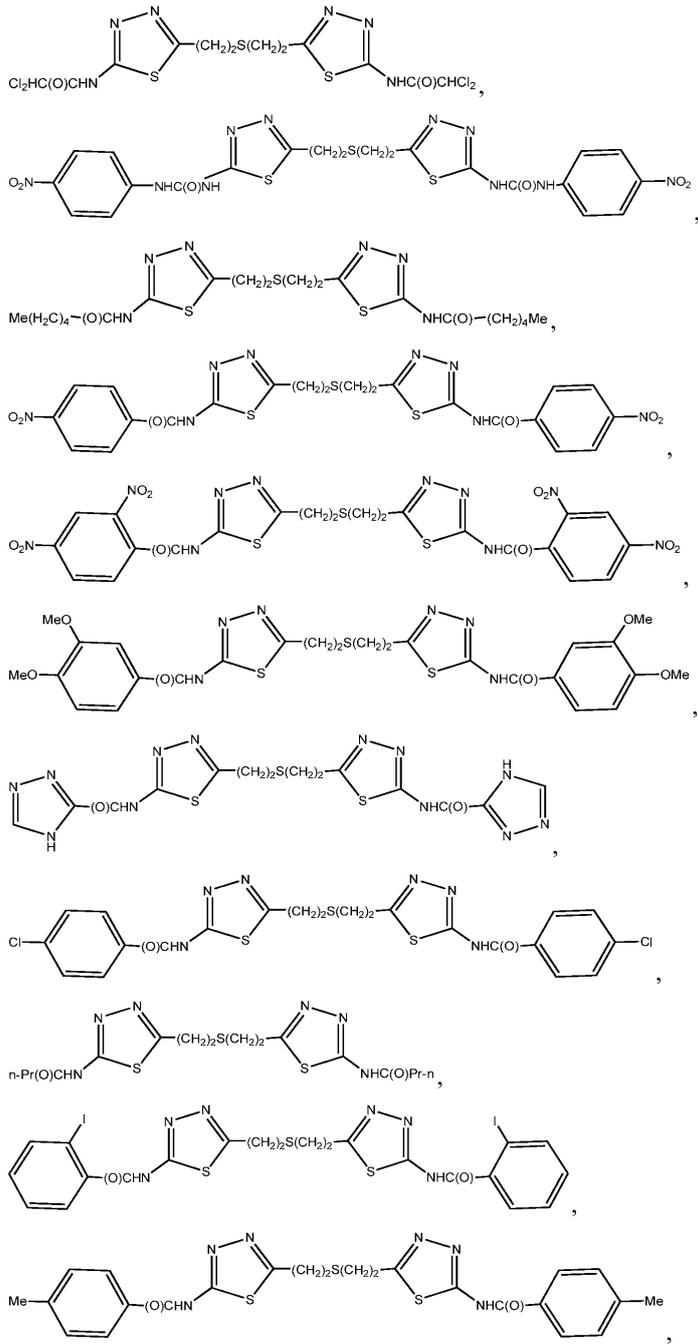
- [0049] L이 CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 또는 CH_2CH_2 를 나타내고, X가 O를 나타내고, Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 실시양태에서, R_3 기는 둘 다 알킬, 예를 들면, 메틸, 또는 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 이 아니고, 여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.
- [0050] L이 CH_2CH_2 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 실시양태에서, R_3 기는 둘 다 페닐 또는 헤테로아릴, 예를 들면, 2-푸릴이 아니다.
- [0051] L이 CH_2CH_2 를 나타내고, X가 O를 나타내고, Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 실시양태에서, R_3 기는 둘 다 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 가 아니고, 여기서 R_4 는 아릴, 예를 들면, 페닐이고, R_5 는 H이다.
- [0052] L이 CH_2SCH_2 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 실시양태에서, R_3 기는 둘다 아릴, 예를 들면, 선택적으로 치환된 페닐, 아르알킬, 예를 들면, 벤질, 헤테로아릴, 예를 들면, 2-푸릴, 2-티에닐 또는 1,2,4-트라이졸, 치환되거나 비치환된 알킬, 예를 들면, 메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸 또는 헥실, 헤테로사이클릴, 예를 들면, 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온, 또는 알콕시, 예를 들면, 메톡시, 펜틸옥시 또는 에톡시가 아니다.
- [0053] L이 CH_2SCH_2 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 실시양태에서, R_3 기는 둘다 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 가 아니며, 여기서 R_4 는 아릴, 예를 들면, 치환되거나 비치환된 페닐(예, 페닐, 3-톨릴, 4-톨릴, 4-브로모페닐 또는 4-니트로페닐)이고, R_5 는 H이다.
- [0054] L이 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 를 나타내고, X가 S를 나타내고, Z가 $\text{R}_3(\text{CO})$ 를 나타내는 특정 실시양태에서, R_3 기는 둘다 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필, 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로헥실, 또는 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 이 아니고, 여기서 R_8 , R_9 및 R_{10} 은 그들이 결합된 C와 함께 임의의 상기 라디칼을 형성한다.

[0055]

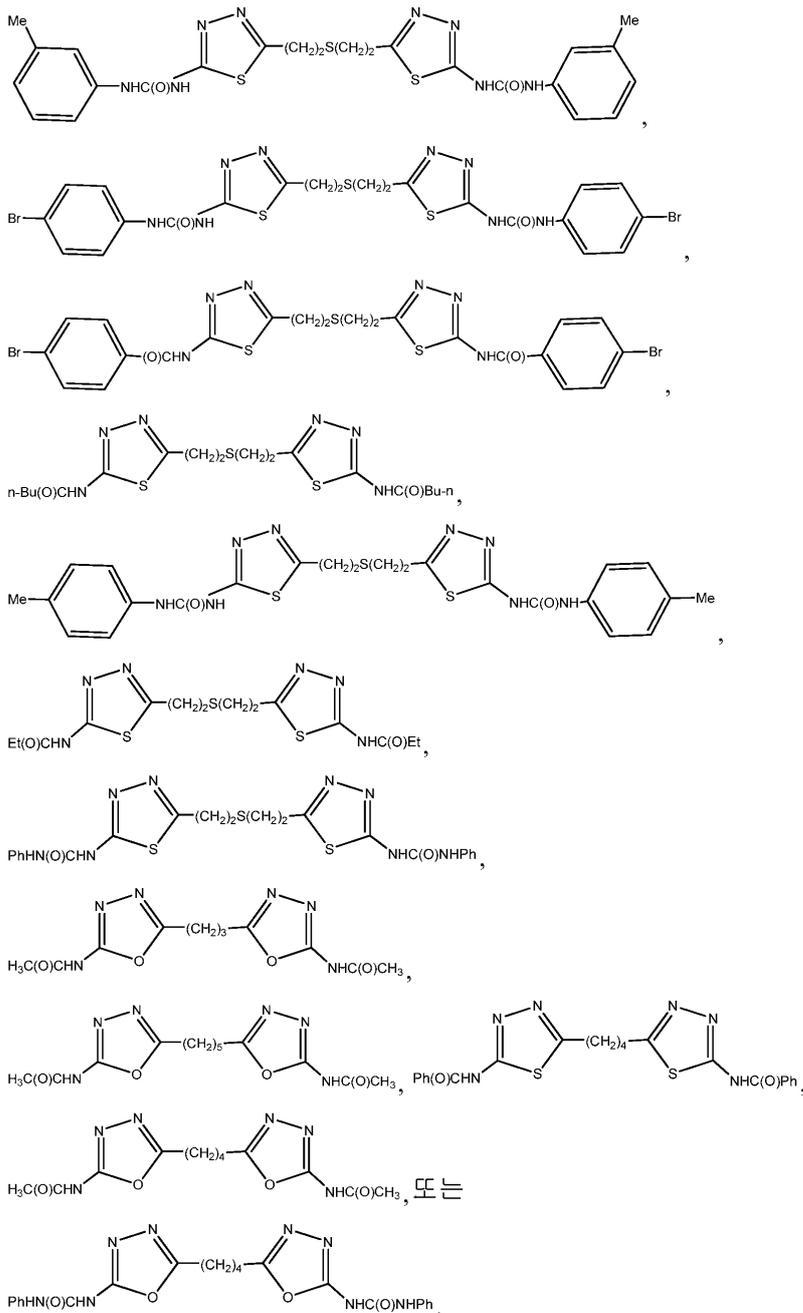
특정 실시양태에서, 상기 화합물은 다음 중 하나가 아니다:



[0056]



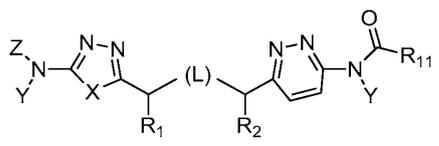
[0057]



[0058]

[0059] 본 발명은 또한 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 또는 예방 방법을 제공한다:

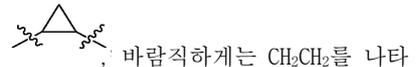
[0060] [화학식 Ia]



[0061]

[0062] 상기 식에서,

[0063] L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂, CH₂NHCH₂, CH=CH 또는



내고, 이때 CH 또는 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, NH 단위의 임의의 수소는 알킬로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있으며;

[0064] X는 S, O 또는 CH=CH, 바람직하게는 S 또는 CH=CH를 나타내고, 이때 CH 단위의 임의의 수소 원자는 알킬로 대체될 수 있고;

[0065] Y는, 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH₂O(CO)R₇을 나타내고;

[0066] R₇은, 각 경우에 독립적으로, H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴알킬 또는 헤테로사이클릴알콕시를 나타내고;

[0067] Z는 H 또는 R₃(CO)를 나타내고;

[0068] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시 또는 하이드록시, 바람직하게는 H를 나타내고;

[0069] R₃은 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬 또는 C(R₈)(R₉)(R₁₀), N(R₄)(R₅) 또는 OR₆을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0070] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아실, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0071] R₆은, 각 경우에 독립적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며;

[0072] R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내거나, 또는 R₈ 및 R₉는 그들이 결합된 탄소와 함께 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템을 형성하고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₈, R₉ 및 R₁₀ 중 적어도 2개는 H가 아니고;

[0073] R₁₁은 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬, 또는 C(R₁₂)(R₁₃)(R₁₄), N(R₄)(R₁₄) 또는 OR₁₄를 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 생성할 수 있고;

[0074] R₁₂ 및 R₁₃은 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타내고, 이때 임의의 유리 하이드록시 기는 아실화되어 C(O)R₇을 형성할 수 있으며, R₁₂ 및 R₁₃은 둘 다 H가 아니고;

[0075] R₁₄는 치환되거나 비치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬을 나타낸다.

[0076] 알킬, 하이드록시알킬, 아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아실아미노알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴,

아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시알킬이 치환되는 특정 실시양태에서, 이들은 다음으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다: 치환되거나 비치환된 알킬, 예를 들면, 퍼플루오로알킬(예, 트라이플루오로메틸), 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴알콕시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 하이드록시, 할로, 알콕시, 예를 들면, 퍼플루오로알콕시(예, 트라이플루오로메틸알콕시), 알콕시알콕시, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬아미노, 하이드록시알콕시, 아미노, 아미노알킬, 알킬아미노, 아미노알킬알콕시, 아미노알콕시, 아실아미노, 아실아미노알킬, 예를 들면, 퍼플루오로 아실아미노알킬(예, 트라이플루오로메틸아실아미노알킬), 아실옥시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬알콕시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 헤테로사이클릴아미노알킬, 헤테로사이클릴아미노알콕시, 아미도, 아미도알킬, 아미딘, 이민, 옥소, 카보닐(예를 들면, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀, 또는 퍼플루오로아실을 포함하여 아실(예, C(O)CF₃)), 카보닐알킬(예를 들면, 카복시알킬, 알콕시카보닐알킬, 포밀알킬, 또는 퍼플루오로아실알킬을 포함하여 아실알킬(예, -알킬C(O)CF₃)), 카바메이트, 카바메이트알킬, 우레아, 우레아알킬, 설페이트, 설페네이트, 설편과모일, 설편, 설편아미드, 설편아미드알킬, 시아노, 니트로, 아지도, 설편하이드릴, 알킬티오, 티오카보닐(예를 들면, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트 또는 포스피네이트.

- [0077] 특정 실시양태에서, R₁₁은 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 예를 들면, 치환되거나 비치환된 벤질을 나타낸다.
- [0078] 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂, CH₂S, SCH₂ 또는 CH₂NHCH₂를 나타내며, 이때 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 알킬 또는 알콕시로 대체될 수 있고, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ 또는 CH₂의 CH₂ 단위의 임의의 수소 원자는 하이드록시로 대체될 수 있다. 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂, 바람직하게는 CH₂CH₂를 나타낸다. 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂가 아니다.
- [0079] 특정 실시양태에서, Y는 각각 H를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 Y는 CH₂O(CO)R₇이다.
- [0080] 특정 실시양태에서, X는 S 또는 CH=CH를 나타낸다. 특정 실시양태에서, X는 S를 나타낸다.
- [0081] 특정 실시양태에서, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타낸다.
- [0082] 특정 실시양태에서, Z는 R₃(CO)를 나타낸다. Z가 R₃(CO)인 특정 실시양태에서, R₃ 및 R₁₁은 동일하지 않다(예를 들면, 화학식 I의 화합물은 대칭적이지 않다).
- [0083] 특정 실시양태에서, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₃은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다. 특정 실시양태에서, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₃은 C(R₈)(R₉)(R₁₀)을 나타내며, 여기서 R₈은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₉는 H를 나타내고, R₁₀은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타낸다. 특정 실시양태에서, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₃은 헤테로아릴알킬을 나타낸다.
- [0084] 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂, 예를 들면, CH₂CH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 각각 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고, R₁₁은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, R₃은 헤테로아릴알킬을 나타낸다.
- [0085] 특정 실시양태에서, L은 CH₂SCH₂, CH₂CH₂, CH₂S 또는 SCH₂, 예를 들면, CH₂CH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 C(R₈)(R₉)(R₁₀)을 나타내고, 여기서 R₈은 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬, 예를 들면, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₉는 H를 나타내고, R₁₀은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬, 예를 들면, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내고, R₁₁은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, R₃은 헤테로아릴을 나타낸다.

- [0086] 특정 실시양태에서, L은 CH₂CH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S 또는 CH=CH, 예를 들면, S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 각각 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 나타내고, R₁₁은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, R₃은 헤테로아릴알킬을 나타낸다.
- [0087] 특정 실시양태에서, L은 CH₂CH₂를 나타내고, Y는 H를 나타내고, X는 S를 나타내고, Z는 R₃(CO)를 나타내고, R₁ 및 R₂는 각각 H를 나타내고, R₃은 C(R₈)(R₉)(R₁₀)을 나타내고, 여기서 R₈은 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴을 나타내고, R₉는 H를 나타내고, R₁₀은 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 알콕시를 나타내고, R₁₁은 아릴알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, R₈은 아릴을 나타내고, R₁₀은 하이드록시알킬을 나타낸다. 특정 상기 실시양태에서, R₈은 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 암은 유방암, 대장암, 내분비계 암, 흑색종, 신장암 및 B 세포 악성 종양으로부터 선택된다. 상기 암이 유방암인 상기 특정 실시양태에서, 유방암은 기저-형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 또는 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함한다. 상기 암이 내분비계 암인 특정 실시양태에서, 내분비계 암은 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종으로부터 선택된다. 상기 암이 B 세포 악성 종양인 특정 실시양태에서, B 세포 악성 종양은 다발성 골수종, 백혈병 예컨대 급성 림프구성 백혈병 또는 만성 림프구성 백혈병, 및 림프종 예를 들어 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 또는 호지킨 림프종으로부터 선택된다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 표 3에 개시된 화합물들 중 어느 하나로부터 선택된다. 바람직하게, 상기 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된다: 1, 2, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 58, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 102, 105, 107, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 126, 127, 133, 135, 136, 138, 140, 141, 143, 146, 147, 148, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 208, 210, 211, 213, 214, 216, 217, 219, 220, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 304, 1038, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 327, 329, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 527, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 638, 639, 640, 641, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 707,

708, 709, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729 또는 730.

- [0090] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 모 화합물에서 하이드록시가 에스테르 또는 카보네이트로서 존재하거나, 또는 모 화합물에 존재하는 카복시산이 에스테르로서 존재하는 화학식 I 또는 Ia 화합물의 전구 약물일 수 있다. 특정 상기 실시양태에서, 전구약물은 생체내에서 활성 모화합물로 대사된다(예를 들면, 에스테르는 상응하는 하이드록시 또는 카복시산으로 가수분해된다).
- [0091] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 라세믹일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 30% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 또는 심지어 95% 이상의 ee를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나보다 많은 입체중심을 가질 수 있다. 특정 상기 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 30% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 또는 심지어 95% 이상의 de를 가질 수 있다.
- [0092] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 흑색종, 신장암 또는 B 세포 악성 종양 등의 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 치료 제제는 대부분 화합물(예를 들면, 화학식 I 또는 Ia의 화합물)의 하나의 거울상이성질체를 제공하도록 풍부할 수 있다. 거울상이성질체가 풍부한 혼합물은, 예를 들면, 60 몰% 이상의 하나의 거울상이성질체, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99 몰%를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나의 거울상이성질체가 풍부한 화합물은 다른 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않으며, 이때 실질적으로 함유하지 않는다는 것은 해당 물질이, 예를 들면, 조성물 또는 화합물 혼합물 중에 다른 거울상이성질체의 양에 비해, 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 구성하는 것을 의미한다. 예를 들면, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98 g의 제 1 거울상이성질체 및 2 g의 제 2 거울상이성질체를 함유하는 경우, 98 몰%의 제 1 거울상이성질체 및 단지 2%의 제 2 거울상이성질체를 함유한다고 한다.
- [0093] 특정 실시양태에서, 치료 제제는 대부분 화합물(예를 들면, 화학식 I 또는 Ia의 화합물)의 하나의 부분입체이성질체를 제공하도록 풍부할 수 있다. 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물은, 예를 들면, 60 몰% 이상의 하나의 부분입체이성질체, 또는 보다 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99 몰%를 포함할 수 있다.
- [0094] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기에 나타난 임의의 화합물(예를 들면, 화학식 I 또는 Ia의 화합물과 같은 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 인간 환자에 사용하기에 적합한 약학 제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학 제제는 본원에 기술된 바와 같은 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 약학 제제는 인간 환자에 사용하기에 적합하도록 충분히 낮은 피로겐 활성을 갖는다.
- [0095] 임의의 상기 구조를 갖는 화합물은 본원에 개시된 임의의 질환 또는 질병의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0096] 효소 억제제의 용도
- [0097] 글루타민은 질소, 탄소 및 에너지의 운반체로서 중요한 역할을 한다. 글루타민은 간의 우레아 합성에, 신장의 암모니아생성(ammoniogenesis)에, 글루코스생성(glucogenesis)에, 및 많은 세포에서 호흡 연료로서 사용된다. 세포들은, 글루타민 합성효소(GS)라 명명된 효소를 통해 내부적으로 합성함으로써 또는 환경으로부터 외인성으로, 글루타민을 얻는다.
- [0098] 글루타민의 글루타메이트로의 전환은 미토콘드리아 효소인 글루타미나제에 의해 개시된다. 상기 효소의 2가지 주요 형태, K-형 및 L-형이 존재하며, 이들은 글루타민에 대한 그의 Km 값 및 글루타메이트에 대한 반응에 의해 구별되며, 이때 Km 값 또는 미카엘리스 상수(Michaelis constant)는 최대 속도의 절반에 도달하는데 필요한 기질의 농도이다. "간-형" 또는 GLS2로도 알려져 있는 L-형은 글루타민에 대한 높은 Km을 가지며, 글루타메이트 저항성이다. "신장-형" 또는 GLS1 또는 "KGA"로도 알려져 있는 K-형은 글루타민에 대한 낮은 Km을 가지며, 글루타메이트에 의해 억제된다. 글루타미나제 C 또는 "GAC"로 지칭되는 GLS1의 대안적인 스플라이스 형태가 최근에 확인되었다.
- [0099] 단백질 합성의 기본 구성 블록으로 작용하는 것 이외에, 아미노산은 세포를 성장시키고 분열시키는데 중요한 많은 과정에 기여하는 것으로 밝혀졌으며, 이것은 암 세포에 대해 특히 그러하다. 암의 거의 모든 정의는 조절이

상(dysregulated) 증식에 관한 언급을 포함한다. 암에서 글루타민 대사에 관한 많은 연구들은 많은 종양이 활성적인 글루타민 소비체임을 시사하고 있으며(문헌[Souba, Ann. Surg. (1993); Collins et al., J. Cell. Physiol. (1998); Medina, J. Nutr. (2001)]; [Shanware et al., J. Mol. Med. (2011)]), 이는 유방암을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 본 발명의 한 실시양태는 유방암 치료를 위한, 본원에 기술된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0100] 많은 암 세포가 생존을 위해 외인성 글루타민에 의존하지만, 종양 세포 아형 중에서 글루타민 의존성 정도는 세포 집단을 글루타민의 감소에 더 민감하게 만들 수 있다. 한 예로서, 유방암의 유전자 발현 분석은 5개의 고유한 아형(루미날 A, 루미날 B, 기저세포, HER2+ 및 정상-유사 세포)을 확인하였다(문헌[Sorlie et al., Proc Natl Acad Sci USA (2001)]). 글루타민 결핍이 세포 성장 및 생존력에 영향을 미치긴 하지만, 기저형(basal-like) 세포는 외인성 글루타민의 감소에 더 민감성일 것으로 생각된다(문헌[Kung et al., PLoS Genetics (2011)]). 이것은 글루타민이 기저형 유방암 세포주에서 매우 중요한 에너지원이라는 개념을 뒷받침하며, 글루타민아제 효소의 억제자가 기저형 세포로 이루어진 유방암의 치료에 유리할 것임을 시사한다. 도 1은 또한 상기 외인성 글루타민 의존성 세포가 글루타민아제 억제제의 존재에 민감하다는 상관관계를 뒷받침한다. 본 발명의 특정 실시양태는 본원의 글루타민아제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 기저형 유방암 세포의 치료 방법에 관한 것이다.

[0101] 효소 발현 수준은 여러 방식으로 결정될 수 있으며, 정량화는 각각의 분석에 대한 특정 표준에 기초하여 상대적이다. 결과는 유전적 프로파일을 제공하는 데 사용되며, 여기서 특정 유전자, mRNA 또는 생성 발현 생성물의 수준은 세포 유형을 특성화하는 데 사용될 수 있는 서명(signature) 패턴을 형성한다. 쿵(Kung) 등은, 글루타민 의존성을 보이는 기저형 유방암 세포가 GLS 발현은 상대적으로 높고 GS 발현은 상대적으로 낮은 유전자 프로파일을 나타내는 것을 보여주었다. 또한, GLS2의 발현 수준이 비교적 낮았다. 원발성 유방 종양 mRNA 발현 데이터 세트의 분석(암 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas); N=756)은 기저형 세포가 일반적으로 GS 발현에 대해 높은 GLS 발현을 갖는다는 점을 지지하고 있다.

[0102] 삼중-음성 유방암(TNBC)은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 인간 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2) 발현의 결여를 특징으로 한다. 상기 유방암은 화학치료 후 더 높은 재발률, 및 다른 유방암 아형보다 불량한 예후를 갖는다(문헌[Dent et al., Clin Cancer Res, (2007)]). 흥미롭게, TNBC 세포와 기저형 유방암 세포 사이의 대사 프로파일링에 상당한 유사성이 존재하는 것으로 보인다. 특히, TNBC 세포는 높은 GLS 발현 및 낮은 GS 발현의 유사한 유전적 서명을 갖는 것으로 보인다(도 2). 유방암 세포주에서의 GLS 발현의 보다 구체적인 분석은, TNBC 세포가, 호르몬 수용체(HR)-양성 또는 Her2-양성 세포주에 비해, 높은 수준의 S1, KGA 및 GAC의 스플라이스(splice) 변종뿐만 아니라, 상당한 낮은 수준의 GS를 발현하는 것을 나타냈다(도 13 및 15). 본 발명의 양태는 본원의 글루타민아제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 TNBC 세포를 포함하는 유방암 치료 방법을 제공한다.

[0103] 보다 최근에는, 클라우딘-로우(claudin-low)라 불리는 또 다른 유방암 세포 유형이 확인되었다(문헌[Prat et al., Breast Cancer Res, 2010]). 이러한 세포 유형의 유전적 프로파일은 또한 비교적 높은 GLS 발현 및 낮은 GS 발현을 나타낸다. 여러 클라우딘-로우 유방암 세포주의 분석은 이들 세포가 일반적으로 외인성 글루타민에 의존적이고 또한 글루타민아제 억제에 민감한 것으로 확인되었다. 본 발명의 양태는 본원의 글루타민아제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 클라우딘-로우 세포를 포함하는 유방암 치료 방법을 제공한다.

[0104] 본 발명의 다른 양태는 기저형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포 및 클라우딘-로우 유방암 세포로부터 선택되는 세포를 포함하는 유방암의 치료를 위한 본원에 기재된 화합물의 용도이다.

[0105] 이는 높은 GLS 발현 및 낮은 GS 발현 프로파일이 외인성 글루타민에 특히 의존하고, 따라서 글루타민아제 억제에 민감할 수 있는 다른 암을 식별하기 위한 유전적 서명으로 사용할 수 있다는 가설을 제공하게 되었다. 상용 데이터베이스로부터 1차 인간 암의 방대한 수의 분석 결과, 몇몇 암은 높은 GLS 대 낮은 GS 발현 패턴을 나타냈다. 앞서 언급한 유방암뿐만 아니라, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종, 신장암 및 B 세포 악성 종양이 특히 높은 GLS/GS 비율을 가지고 있었다(도 5 및 10). 본 발명의 특정 실시양태는 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종, 신장암 및 B 세포 악성 종양으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0106] 유방암에서와 같이, 몇몇 이러한 암의 특정 서브-유형은 더 넓은 GLS/GS 발현 비율을 가질 것으로 보인다. 예를 들어, 내분비계 암, 부신피질 선종, 부신피질 암종, 부신 갈색 세포종 및 부갑상선 선종은 자궁내막양 선암종보다 3배 더 큰 비율을 가지고 있었다(도 6).

[0107]

데이터 세트 내에서, B 세포 악성종양은 예를 들어 다발성 골수종, 백혈병(예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)) 및 림프종(예컨대, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 호지킨 림프종)과 같은 암을 포함했다. 이러한 모든 암이 높은 GLS/GS 발현 수준의 비율을 포함하는 유전적 프로파일을 나타내었고, 이는 또한 상기 암이 글루타미나제 억제에 민감할 수 있음을 암시하고 있다(도 7 및 도 8). 도 17은 글루타미나제 억제제 화합물의 투여가 다발성 골수종 이종이식 모델에서 종양 크기를 감소시키는 것을 보여주고 있는데, 이것이 또한 상기한 개념을 뒷받침하고 있다. 본 발명의 특정 실시양태는 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종의 치료를 위한 본원에 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0108]

몇몇 실시양태에서, 예를 들어 유방암, 대장암, 내분비계 암, 흑색종, 신장암 또는 B 세포 악성 종양과 같은 암의 치료 또는 예방 방법은 하나 이상의 다른 화학치료제와 함께 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 화학치료제는 다음을 포함한다: ABT-263, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 암사크린(amsacrine), 아나스트로졸(anastrozole), 아스파라기나제(asparaginase), bcg, 바이칼루타미드(bicalutamide), 블레오마이신(bleomycin), 보르테조미브(bortezomib), 부세렐린(buserelin), 부설판(busulfan), 캄포테신(camptothecin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카필조미브(carfilzomib), 카무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 클로로퀸(chloroquine), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드르네이트(clodronate), 콜히친(colchicine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 시프로테론(cyproterone), 시타라빈(cytarabine), 다카바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데메톡시비리딘(demethoxyviridin), 덱사메타손(dexamethasone), 다이클로로아세테이트(dichloroacetate), 디에네스트롤(dienestrol), 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 에스트라디올(estradiol), 에스트라무스틴(estramustine), 에토포시드(etoposide), 에베롤리무스(everolimus), 엑스메스탄(exemestane), 필그라스티움(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 플루오로우라실(fluorouracil) 및 5-플루오로우라실, 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 플루타미드(flutamide), 겐시타빈(gemcitabine), 제니스테인(genistein), 고세렐린(goserelin), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 이마티닙(imatinib), 인터페론(interferon), 이리노테칸(irinotecan), 이로노테칸(ironotecan), 레날리도마이드(lenalidomide), 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 류프롤리드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 로니다민(lonidamine), 메클로레타민(mechlorethamine), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol), 멜팔란(melphalan), 머캅토푸린(mercaptopurine), 메스나(mesna), 메트포르민(metformin), 메토티렉세이트(methotrexate), 미토마이신(mitomycin), 미토테인(mitotane), 미토잔트론(mitoxantrone), 닐루타미드(nilutamide), 노코다졸(nocodazole), 옥트레오티드(octreotide), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 파미드로네이트(pamidronate), 펜토스타틴(pentostatin), 페리포신(perifosine), PF-04691502, 플리카마이신(plicamycin), 포말리도마이드(pomalidomide), 포르피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 랄티트렉세드(raltitrexed), 리툭시맵(rituximab), 소라페닙(sorafenib), 스트렙토조신(streptozocin), 수니티닙(sunitinib), 슈라민(suramin), 타목시펜(tamoxifen), 테모졸로미드(temozolomide), 템시롤리무스(temsirolimus), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론(testosterone), 탈리도마이드(thalidomide), 티오구아닌(thioguanine), 티오테파(thiotepa), 티타노센 다이클로라이드(titanocene dichloride), 토포테칸(topotecan), 트라스투주맵(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 비노렐빈(vinorelbine) 및 보리노스탯(SAHA). 예를 들어, 본 발명의 화합물과 함께 공동으로 투여할 수 있는 화학치료제는 다음과 같다: 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcg, 바이칼루타미드, 블레오마이신, 보르테조미브, 부세렐린, 부설판, 캄포테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카필조미브, 카무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드르네이트, 콜히친, 사이클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 다이클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑스메스탄, 필그라스티움, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이로노테칸, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토푸린, 메스나, 메트포르민, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 페리포신, 플리카마이신, 포말리도미드, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리툭시맵, 소라페니브, 스트렙토조신, 수니티닙, 슈라민, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포

시드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테과, 티타노센 디클로라이드, 토포테칸, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 공동으로 함께 투여될 수 있는 화학치료제는 ABT-263, 텍사메타손, 5-플루오로우라실, PF-04691502, 로미데프신 및 보리노스탁(SAHA)을 포함한다. 본원에 기재된 본 발명의 방법의 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 공동으로 투여되는 화학치료제는 예를 들어 파클리탁셀 또는 도세탁셀과 같은 탁산 화학치료제이다. 본원에 기재된 본 발명의 방법의 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 화학치료제는 독소루비신이다. 본원에 기재된 본 발명의 방법의 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 탁산 화학치료제(예컨대, 파클리탁셀) 및 독소루비신과 공동으로 투여된다.

[0109] 많은 병용 요법이 암 치료를 위해 개발되었다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 병용 요법과 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 병용 요법의 예가 표 1에 포함되어 있다.

[0110] [표 1]

[0111] 암 치료를 위한 예시적 병용 요법

명칭	치료제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카바진
AC(유방암)	독소루비신, 사이클로포스파미드
AC(육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC(신경모세포종)	사이클로포스파미드, 독소루비신
ACE	사이클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
ACe	사이클로포스파미드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카바진
AP	독소루비신, 시스플라틴
ARAC-DNR	시타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로루스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카무스틴, 사이클로포스파미드, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 필그라스티
BEP	블레오마이신, 에토포시드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	시타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토티렉세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	사이클로포스파미드, 독소루비신, 플루오로우라실
CAL-G	사이클로포스파미드, 다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제
CAMP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 메토티렉세이트, 프로카바진
CAP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CaT	카보플라틴, 파클리탁셀
CAV	사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴
CAVE ADD	CAV 및 에토포시드
CA-VP16	사이클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
CC	사이클로포스파미드, 카보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포시드
CEF	사이클로포스파미드, 에피루비신, 플루오로우라실
CEPP(B)	블레오마이신의 존재 또는 부재하에, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 프레드니손
CEV	사이클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로우라실 또는 카보플라틴 플루오로우라실
CHAP	사이클로포스파미드 또는 사이클로포스파미드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
ChIVPP	클로람부실, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
CHOP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	CHOP에 블레오마이신 첨가
CISCA	사이클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토티렉세이트, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드
CMFP	사이클로포스파미드, 메토티렉세이트, 플루오로우라실, 프레드니손

[0112]

명칭	치료제
CMFVP	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빈블라스틴
CNF	사이클로포스파미드, 미토잔트론, 플루오로우라실
CNOP	사이클로포스파미드, 미토잔트론, 빈크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빈크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빈크리스틴, 독소루비신, 에토포시드
COMLA	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 시타라빈
COMP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 프레드니손
쿠퍼(Cooper) 요법	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
COP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
COPE	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 에토포시드
COPP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
CP(만성 림프구성 백혈병)	클로람부실, 프레드니손
CP(난소암)	사이클로포스파미드, 시스플라틴
CT	시스플라틴, 파클리탁셀
CVD	시스플라틴, 빈블라스틴, 다카바진
CVI	카보플라틴, 에토포시드, 이포스파미드, 메스나
CVP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
CVPP	로무스틴, 프로카바진, 프레드니손
CYVADIC	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 다카바진
DA	다우노루비신, 시타라빈
DAT	다우노루비신, 시타라빈, 티오구아닌
DAV	다우노루비신, 시타라빈, 에토포시드
DCT	다우노루비신, 시타라빈, 티오구아닌
DHAP	시스플라틴, 시타라빈, 텍사메타손
DI	독소루비신, 이포스파미드
DTIC/타목시펜	다카바진, 타목시펜
DVP	다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포시드, 카보플라틴
EFP	에토포시드, 플루오로우라실, 시스플라틴
ELF	에토포시드, 류코보린, 플루오로우라실
EMA 86	미토잔트론, 에토포시드, 시타라빈
EP	에토포시드, 시스플라틴
EVA	에토포시드, 빈블라스틴
FAC	플루오로우라실, 독소루비신, 사이클로포스파미드
FAM	플루오로우라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로우라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로우라실, 류코보린
FEC	플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에피루비신
FED	플루오로우라실, 에토포시드, 시스플라틴

[0113]

명칭	치료제
FL	플루타미드, 류프롤리드
FZ	플루타미드, 고세렐린 아세테이트 주입물
HDMTX	메토트렉세이트, 류코보린
헥사-CAF	알트레타민, 사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실
ICE-T	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 파클리탁셀, 메스나
IDMTX/6-MP	메토트렉세이트, 머캅토푸린, 류코보린
IE	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IfoVP	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IPA	이포스파미드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빈크리스틴, 카무스틴, 사이클로포스파미드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닥티노마이신, 사이클로포스파미드
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 로무스틴
MCAOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파미드, 다카바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린
MBC	메토트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미토잔트론, 시타라빈
MF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 류코보린
MTCE	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파미드, 미토잔트론, 에토포시드
미니-BEAM	카무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 멜팔란
MOBP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
MOP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진
MOPP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP(다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP(전립선암)	미토잔트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메토트렉세이트, 머캅토푸린
MTX/6-MP/VP	메토트렉세이트, 머캅토푸린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPAdr	메토트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV(유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV(급성 골수성 백혈병)	미토잔트론, 에토포시드
M-VAC 메토트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로레타민, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
NFL	미토잔트론, 플루오로우라실, 류코보린
NOVP	미토잔트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프레드니손, 독소루비신
OPPA	OPA에 프로카바진 추가
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드

[0114]

명칭	치료제
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PC	파클리탁셀, 카보플라틴 또는 파클리탁셀, 시스플라틴
PCV	로무스틴, 프로카바진, 빈크리스틴
PE	파클리탁셀, 에스트라무스틴
PFL	시스플라틴, 플루오로우라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메토틱세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드
ProMACE/cytaBOM	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 시타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메토틱세이트, 류코보린, 코트리독사졸
ProMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 메토틱세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니포시드
PVA	프레드니손, 빈크리스틴, 아스파라기나제
PVB	시스플라틴, 빈블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빈크리스틴, 다우노루비신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로우라실
TAD	메클로레타민, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 프레드니손
TCF	파클리탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실
TIP	파클리탁셀, 이포스파미드, 메스나, 시스플라틴
TTT	메토틱세이트, 시타라빈, 하이드로코르티손
Topo/CTX	사이클로포스파미드, 토포테칸, 메스나
VAB-6	사이클로포스파미드, 닥티노마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신
VAC	빈크리스틴, 닥티노마이신, 사이클로포스파미드
VACAdr	빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 닥티노마이신, 빈크리스틴
VAD	빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손
VATH	빈블라스틴, 독소루비신, 티오테파, 플루옥시메스테론
VBAP	빈크리스틴, 카무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빈크리스틴, 카무스틴, 멜팔란, 사이클로포스파미드, 프레드니손
VC	비노렐빈, 시스플라틴
VCAP	빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
VeIP	빈블라스틴, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VIP	에토포시드, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VM	미토마이신, 빈블라스틴
VMCP	빈크리스틴, 멜팔란, 사이클로포스파미드, 프레드니손
VP	에토포시드, 시스플라틴
V-TAD	에토포시드, 티오구아닌, 다우노루비신, 시타라빈
5 + 2	시타라빈, 다우노루비신, 미토잔트론
7 + 3	다우노루비신 또는 이다루비신 또는 미토잔트론과 함께 시타라빈
"8 in 1"	메틸프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴, 프로카바진, 하이드록시우레아, 시스플라틴, 시타라빈, 다카바진

[0115]

[0116]

암 세포의 증식은 지질 합성을 요한다. 정상적으로, 지질 합성에 사용되는 아세틸-coA는 당분해(glycolysis)로부터 유도되는 피루베이트의 미토콘드리아 폴로부터 생성된다. 종양 환경에서 통상적으로 발견되는 바와 같은 저산소 조건하에서, 미토콘드리아내에서 피루베이트의 아세틸-coA로의 전환은 하향조절된다. 최근의 연구(Metallo et al. (2011) and Mullen et al. (2011))는 상기 저산소 조건하에서 세포는 대신 지질 합성을 위해 아세틸-coA를 제조하기 위해 알파-케토글루타레이트의 환원성 카복시화를 포함하는 경로를 이용하는 것으로 주로 전환됨을 밝혔다. 상기 경로에서 제 1 단계는 글루타미나제 효소에 의해 글루타민을 글루타메이트로 전환시키는 것을 포함한다. 이어서, 글루타메이트는 알파-케토글루타레이트로 전환되고, 생성된 알파-케토글루타레이트는 이소시트레이트 탈하이드로게나제 효소에 의해 매개되는 환원성 카복시화 단계에서 이소시트레이트로 전환된다. 상기 환원성 카복시화 경로로의 전환은 또한 손상된 미토콘드리아, 또는 당분해성 피루베이트를 아세틸 coA로 전환시키는 효소의 유도를 위한 손상된 신호를 함유하는 일부 신장암 세포주에서도 일어난다(Mullen et al. (2011)). 유사한 전환이 메트포민, 로테논 및 안티마이신과 같은 미토콘드리아 호흡 연쇄 억제제에 노출된 세포에서도 일어난다(Mullen et al. (2011)). 그러므로, 본 발명의 일부 실시양태에서, 지질 합성을 위한 글루

타미나제-의존성 경로에 대한 암 세포의 의존성을 증가시키는 동시에 상기 경로를 억제하기 위해 미토콘드리아 호흡 연쇄 억제제 및 글루타미나제 억제제의 조합을 이용하는 것을 제안한다.

- [0117] 종양 세포에서 당분해에 대한 증가된 의존성은 저산소성 종양 환경이 미토콘드리아 호흡을 손상시키기 때문인듯 하다. 또한, 글루코스의 고갈은 MYC 발암유전자로 형질전환된 세포에서 세포자멸(apoptosis)을 유도한다. 상기 결과들은 당분해를 억제하는 것이 암 세포 증식을 방지하는데 치료 가치를 가질 것임을 시사한다. 현재 많은 입증된 당분해 억제제들이 있다(Pelicano et al. (2006)). 그러나, 자오(Zhao) 등(2012)이 지적한 바와 같이, "이용가능한 당분해 억제제는 일반적으로 별로 유효하지 않으며, 고용량이 필요하여, 고수준의 전신 독성을 야기할 수 있다". 암 세포는 전형적으로 정상 세포보다 높은 수준으로 글루코스 및 글루타민을 둘 다 이용하여, 상기 대사물 각각의 사용을 손상시키는 것이 상승 효과를 가질듯 하다. 그러므로, 본 발명의 일부 실시양태에서, 당분해 경로 억제제 및 글루타미나제 억제제의 조합을 사용하는 것을 제안한다. 상기 당분해 억제제로는 2-데옥시글루코스, 로니다민, 3-브로모피루베이트, 이마티닙, 옥시티아민, 라파마이신 및 그의 약리학 적 등가물이 포함된다. 당분해는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제에 의해 활성화된 경로를 통해 DNA 알킬화제에 의해 유도된 DNA 손상에 의해 NAD⁺를 고갈시킴으로써 간접적으로 억제될 수 있다(Zong et al. (2004)). 그러므로, 본 발명의 몇몇 실시양태에서, DNA 알킬화제와 글루타미나제 억제제의 조합을 사용하는 것을 제안한다. 암 세포는 당분해 경로와 함께 펜토스 포스페이트 경로를 이용하여 글루코스로부터 유도된 대사 중간체를 생성한다. 그러므로, 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 글루타미나제 억제제와 함께 6-아미노니코틴아미드와 같은 펜토스 포스페이트 억제제의 조합을 사용하는 것을 제안한다.
- [0118] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 비-화학적 암 치료 방법과 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 방사선 치료와 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 수술과 함께, 열소작(thermoablation)과 함께, 집속 초음파 치료와 함께, 냉동요법(cryotherapy)과 함께, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여될 수 있다.
- [0119] 특정 실시양태에서, 본 발명의 상이한 화합물들은 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물들과 함께 투여될 수 있다. 또한, 상기 조합들은 암, 면역학적 또는 신경학적 질환의 치료에 적합한 다른 약제, 예를 들면, 상기에 확인된 약제들과 같은 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물과 하나 이상의 추가의 화학치료제를 함께 투여하는 것은 도 18에 도시한 바와 같이 상승 효과를 제공한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 함께 투여하는 것은 부가적 효과를 제공한다.
- [0120] 특정 실시양태에서, 본 발명은 a) 하나 이상의 단일 투여형의 본 발명의 화합물; b) 하나 이상의 단일 투여형의 전술한 바와 같은 화학치료제; 및 c) 본 발명의 화합물 및 암 치료를 위한 화학치료제의 투여를 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공하며, 이때 상기 암은 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종, 신장암 및 B 세포 악성 종양으로부터 선택된다.
- [0121] 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0122] a) 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 제형(예컨대, 하나 이상의 단일 투여 형태); 및
- [0123] b) 예를 들어 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종, 신장암 또는 B 세포 악성 종양과 같은 암의 치료 또는 예방을 위한 약학 제형의 투여를 위한 설명서.
- [0124] 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0125] a) 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 제형(예를 들면, 하나 이상의 단일 투여형); 및
- [0126] b) 예를 들어 기저형 유방암 세포, 삼중-음성 유방암 세포, 또는 클라우딘-로우 유방암 세포를 포함하는 유방암의 치료 또는 예방하기 위한 약학 제형의 투여를 위한 설명서.
- [0127] 특정 실시양태에서, 상기 키트는 또한 상기 언급한 바와 같은 화학치료제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 제형의 투여를 위한 설명서를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 또한 상기 언급한 바와 같은 화학치료제를 포함하는 제 2의 약학 제형(예를 들면, 하나 이상의 단일 투여형으로서)을 포함한다.
- [0128] 외인성 글루타민 및 높은 글루타미나제(GLS) 및 낮은 글루타민 합성효소(GS) 수준의 발현 프로파일에 대한 의존성은 모두 글루타미나제를 억제하는 암 세포의 민감도와 상호 관련이 있는 것으로 나타났다. 이 정보를 활용하여, 하나는 암 세포 내에서 대사성 대사물질의 양이 글루타미나제를 억제하는 그의 민감도를 예측하는 방식으로 사용될 수 있음을 이론화할 수 있다. 이 이론을 시험하여, 글루타메이트 및 글루타민 농도는 앞서 글루타민 의존성이고 글루타미나제 억제에 민감한 것으로 나타난 TNBC 세포에서 결정하였다(도 9). 글루타메이트 및 글루

타민의 농도는 액체 크로마토그래피 텐덤 분석법(LC-MS/MS)으로 측정하였다; 그러나, 대사물질의 농도를 결정하는 임의의 방법이 이용될 수 있다. 1.5보다 크거나 같은 글루타메이트:글루타민 비를 갖는 세포는 글루타미나제 억제에 민감한 것으로 나타났다. 이러한 상관관계는 글루타메이트:글루타민 비가 2 이하인 경우에도 매우 강했다. 이러한 결과는 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있는 암 환자를 식별하는 수단을 제공한다.

[0129] 여러 가지 원발성 종양 이종이식의 분석은 발현 및 대사산물의 상관관계가 이전에 논의된 암뿐만 아니라 예를 들어 폐 및 악성 종양 등의 다른 종양 유형에까지 확장됨을 보여준다(도 10). HCT116 결장 암종 세포(도 11) 및 H2122 폐 선암 세포(도 12)를 이용한 이종이식 연구는 본원에 기재된 글루타미나제 억제제에 의한 처리가 종양의 크기 감소를 유도함을 보여준다.

[0130] 특정 실시양태에서, 본 발명은 암 환자의 암 세포에서 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율을 결정하는 것을 포함하는 글루타미나제 억제제로 치료하는 것이 유익할 수 있는 암 환자를 식별하는 방법을 제공하며, 이때 1.5 이상, 예를 들어 1.6 이상, 1.7 이상, 1.8 이상, 1.9 이상, 또는 2.0 이상의 비율은 환자가 글루타미나제 억제제로 치료를 받을 수 있음을 나타낸다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 비율의 결정 방법은 암 환자의 암 세포에서 글루타메이트 및 글루타민의 양을 측정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 비율은 2.0보다 크거나 동일하다. 상기 특정 실시양태에서, 글루타미나제 억제제는 본원에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I 또는 Ia의 화합물)이다. 특정 실시양태에서, 암은 B 세포 악성 종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택된다.

[0131] 특정 실시양태에서, 본 발명은 1) 암 환자의 암 세포에서 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율을 결정하고; 2) 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율이 1.5 이상, 예를 들어 1.6 이상, 1.7 이상, 1.8 이상, 1.9 이상, 또는 2.0 이상인 경우, 화학식 I 또는 Ia의 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 비율의 결정 방법은 암 환자의 암 세포에서 글루타메이트 및 글루타민의 양을 측정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율은 2.0 이상이다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 B 세포 악성 종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택된다.

[0132] 위에서 언급한 바와 같이, 높은 글루타미나제(GLS) 및 낮은 글루타민 합성효소(GS) 발현 수준은 글루타미나제를 억제하는 암 세포의 민감도와 상호 관련 있는 것으로 나타났다. 따라서, 하나는 암 세포 내의 GLS 및 GS의 수준을 글루타미나제 억제하는 민감도를 예측하는 방식으로 사용할 수 있음을 이론화할 수 있다. 이 이론을 시험하여, GLS(KGA 및 GAC 모두) 수준 및 GS 수준은, 글루타미나제 억제에 더욱 민감한 것으로 알려진 TNBC 세포, 및 글루타미나제 억제에 덜 민감한 것으로 알려진 HR+ 또는 Her2+ 세포에서 결정하였다(도 14 및 표 7).

[0133] 글루타미나제 억제제 민감도와 GLS의 GAC 동형의 발현 간의 상관 관계를 관찰하였다. GAC를 발현하는 세포는 글루타미나제 억제에 대해 더 민감한 것으로 나타났다. 따라서, GAC의 검출가능한 수준을 갖는 세포는 예를 들어 본원에 기재된 화합물 등 글루타미나제 억제제에 민감할 것이다. KGA보다 높거나 같은 GAC의 수준을 발현하는 세포에 대한 상관관계를 또한 관찰하였다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 암 환자의 암 세포에서 GAC 및 KGA 발현 수준을 결정하는 것을 포함하는, 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있는 암 환자를 식별하는 방법을 제공하며, 이때 GAC의 발현 수준은 KGA의 발현 수준보다 크거나 같으며, 이는 환자가 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있음을 나타낸다.

[0134] 글루타미나제 억제제 민감도와 GAC:GS의 비율 사이에서 유의한 상관관계가 관찰되었다. 0.05보다 크거나 같은 GAC:GS 비율을 갖는 세포는 글루타미나제 억제에 민감한 것으로 나타났다. 이러한 상관관계는 1 이상의 GAC:GS 비율을 갖는 세포에서 훨씬 더 강했다. 이러한 결과는 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있는 암 환자를 식별하는 방법을 제공한다.

[0135] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 암 환자의 암 세포에서 글루타민 합성효소에 대한 글루타미나제의 비율을 결정하는 것을 포함하는, 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있는 암 환자를 식별하는 방법을 제공하며, 이때 0.05 이상, 예를 들어 0.06 이상, 0.07 이상, 0.08 이상, 0.9 이상, 또는 1.0 이상의 비율은 환자가 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있음을 나타낸다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 비율을 결정하는 방법은, 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 및 글루타민 합성효소의 수준을 측정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 비율은 1 이상이다. 상기 특정 실시양태에서, 글루타미나제 억제제는 본원에 기재된 화합물(화학식 I 또는 Ia의 화합물)이다. 특정 실시양태에서, 글루타미나제는 KGA 및 GAC 모두이다. 특정 실시양태에서, 글루타미나제는 KGA이다. 바람직한 실시양태에서, 글루타미나제는 GAC이다.

- [0136] 특정 실시양태에서, 본 발명은 1) 암 환자의 암 세포에서 글루타민 합성효소에 대한 글루타미나제의 비율을 결정하고; 2) 글루타민 합성효소에 대한 글루타미나제의 비율이 0.05 이상, 예를 들어 0.06 이상, 0.07 이상, 0.08 이상, 0.9 이상, 또는 1.0 이상인 경우, 환자가 글루타미나제 억제제로 치료될 수 있음을 나타내는 것을 포함하는 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 비율의 결정 방법은 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 및 글루타민 합성효소의 양을 측정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 비율은 1 이상이다. 특정 실시양태에서, 상기 글루타미나제는 KGA 및 GAC 둘 다이다. 특정 실시양태에서, 글루타미나제는 KGA이다. 바람직한 실시양태에서, 글루타미나제는 GAC이다.
- [0137] 특정 실시양태에서, 상기 암은 B 세포 악성 종양, 유방암, 대장암, 내분비 계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택된다.
- [0138] GLS(예컨대, KGA 및/또는 GAC) 및 GS의 수준은 임의의 적절한 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 몇몇 방법은 단백질 수준을 측정하는 것을 포함하고, 다른 방법은 mRNA 수준을 측정하는 것을 포함한다.
- [0139] 단백질 양은 항체를 사용하여 측정할 수 있다. 본원에 기술된 방법에 사용하기에 적합한 항체는 상업적으로 입수가능하거나 통상적으로 제조될 수 있다. 관심 있는 단백질 분석에서 항체를 제조하고 사용하는 방법은 통상적이며, 예를 들면 문헌[Green et al., Production of Polyclonal Antisera, in Immunochemical Protocols (Manson, ed.), (Humana Press 1992)]; [Coligan et al., in Current Protocols in Immunology, Sec. 2.4.1 (1992)]; [Kohler & Milstein (1975), Nature 256, 495]; [Coligan et al., sections 2.5.1-2.6.7]; 및 [Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, page 726 (Cold Spring Harbor Laboratory Pub. 1988)]에 기재되어 있다.
- [0140] 임의의 다양한 항체를 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 이러한 항체는 예를 들어 다중클론, 단일클론(mAbs), 재조합 인간화된 또는 부분적으로 인간화된 단쇄 Fab 및 이의 단편을 포함한다. 항체는 임의의 동형, 예를 들어 IgM, 다양한 IgG 동형 예를 들어 IgG1, IgG2 등의 것일 수 있고, 이들은 염소, 토끼, 마우스, 닭 등을 비롯한 항체를 생산하는 임의의 동물 종으로부터일 수 있다. 용어 단백질에 "특이적 항체"는 이러한 항체가 단백질 내 아미노산 또는 에피토프의 한정된 서열을 인식하고, 단백질에 선택적으로 결합하고 일반적으로 상기 항체 결합 용으로 의도되지 않은 단백질을 의미한다. 특정 결합을 달성하기 위해 요구되는 파라미터들은 당 업계의 통상적인 방법을 사용하여 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0141] 본 발명의 몇몇 실시양태에서, KGA, GAC 및/또는 GS에 특이적 항체는 표면(예를 들어 마이크로어레이와 같은 어레이 상의 반응성 요소, 또는 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR)-기반 기술 예컨대 비아코어(Biacore)에 사용되는 또 다른 표면상)에 고정화되고, 샘플 내 단백질은 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 능력으로 인해 검출된다. 다르게는, 샘플 내 단백질은 표면상에 고정화되고, 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 능력으로 인해 검출될 수 있다. 특이적 결합에 효과적인 조건을 비롯하여, 표면을 제조하고 분석을 수행하는 방법은 통상적이며 당해 분야에 널리 공지되어 있다.
- [0142] 적합한 면역분석의 여러 유형 중에는 면역조직화학 염색, ELISA, 웨스턴 블롯(면역 블롯), 면역침강, 방사면역 측정법(RIA), 형광-활성화된 세포 정렬(FACS) 등이 있다. 본 발명의 방법에 사용되는 분석법은 비색 판독, 형광 판독, 질량 분석, 육안 검사 등에 기초할 수 있다.
- [0143] 전술한 바와 같이, GLS(KGA 및/또는 GAC) 및 GS의 발현 수준은 mRNA 양을 측정함으로써 측정될 수 있다. KGA, GAC 및/또는 GS를 코딩하는 mRNA의 양은 임의의 적절한 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 방법의 예로는 예를 들어 실시간 PCR, 마이크로어레이 분석, 나노스트링(nanostring), 노던 블롯 분석, 차등 혼성화 및 리보뉴클레아제 보호 검정 등을 비롯한 역전사효소-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 포함한다. 이러한 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, current edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.], 및 [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & sons, New York, N.Y.]에 기재되어 있다.
- [0144] 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 조직학적 샘플은 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 개체(예컨대 종양 생검)로부터 수득하고, 조직 절편, 니들 생검 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 종종, 샘플은 조직학적 목적으로 취한 예를 들어 동결 절편 또는 파라핀 절편과 같은 조직의 절편을 포함하는 환자로부터 유래된 샘플인 "임상 샘플"이 될 것이다. 상기 샘플은 또한 (세포의) 상층액 또는 세포 배양물로부터의 세포 자체, 조직 배양물로부터의 세포 및 다른 배지로부터 유도할 수 있다. 그 후, 단백질 또는 mRNA를 상기 샘플로부터 획득하고, GLS(KGA 및/또는 GAC) 및 GS의 양을 정량하는 데 사용한다.

- [0145] 글루타미나제 활성과 글루타미나제 억제제에 대한 민감도 간의 상관관계를 보는 다른 방법은 도 16에 도시되어 있으며, 여기서는 단백질 0.005 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 의 글루타미나제 활성이 글루타미나제 억제제에 대한 민감도를 예측한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 활성을 결정하는 것을 포함하는 글루타미나제 억제제로 치료받을 수 있는 암 환자를 식별하는 방법을 제공하며, 이때 단백질 0.005 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상의 활성, 예를 들어 단백질 0.006 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 단백질 0.007 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 단백질 0.008 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 단백질 0.009 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 또는 단백질 0.010 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상의 활성은, 환자가 글루타미나제 억제제로 치료받을 수 있음을 나타낸다. 이러한 특정 실시양태에서, 글루타미나제의 활성을 측정하는 방법은 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 활성을 측정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 글루타미나제 활성은 0.010 이상이다. 상기의 특정 실시양태에서, 글루타미나제 억제제는 본원에 기재된 화합물(화학식 I 또는 Ia의 화합물)이다. 특정 실시양태에서, 암은 B 세포 악성 종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택된다.
- [0146] 특정 실시양태에서, 본 발명은 1) 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제 활성을 측정하고; 2) 단백질 0.005 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 예를 들어 단백질 0.006 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 단백질 0.007 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 단백질 0.008 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 단백질 0.009 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상, 또는 단백질 0.010 $\mu\text{mol}/\text{분}/\text{mg}$ 이상의 활성인 경우, 화학식 I 또는 Ia의 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 상기 방법은 암 환자의 암 세포에서 글루타미나제의 활성을 측정하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 글루타민에 대한 글루타메이트의 비율은 2.0 이상이다. 특정 실시양태에서, 상기 암은 B 세포 악성 종양, 유방암, 대장암, 내분비계 암, 폐암, 흑색종, 중피종 및 신장암으로부터 선택된다.
- [0147] 본 발명은 또한 암을 가지는 개체가 글루타미나제 억제제에 반응할 가능성이 있는지 여부를 검출하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 본 발명의 단백질의 발현량[예를 들어, 단백질의 양, 및/또는 단백질을 코딩하는 핵산(예컨대, mRNA)의 양]을 검출하기 위한 하나 이상의 체제를 포함할 수 있다. 키트 내 체제는 예를 들어 RNA (또는 이로부터 생성된 cDNA)에 대한 혼성화 또는 RT-PCR을 수행하기 위해 사용될 수 있는 mRNA에 특이적인 단백질 또는 프로브에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 키트는 또한 단백질 또는 핵산의 양을 검출, 측정 및/또는 정량하기에 적합한 추가의 체제를 포함할 수 있다. 다른 용도 중에서도, 본 발명의 키트는 실험적인 용도로 사용될 수 있다. 당업자는 본 발명의 방법을 수행하기에 적합한 키트의 구성요소를 알 수 있을 것이다.
- [0148] 임의적으로, 본 발명의 키트는 상기 방법을 수행하기 위한 설명서를 포함할 수 있다. 본 발명의 키트의 임의적인 요소는 적합한 완충제, 용기 또는 포장 재료를 포함한다. 키트의 시약은 이들 시약이 예를 들어 동결 건조된 형태로 안정하거나 또는 안정화된 액체로 있는 용기 내에 있을 수 있다. 시약은 또한 예를 들어 단일 개체에 대한 분석 성능을 위해 단일 사용 형태로 존재할 수 있다.
- [0149] 정의
- [0150] 용어 "아실"은 당분야에 공지되어 있으며, 일반식 하이드로카빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 나타내는 기를 말한다.
- [0151] 용어 "아실아미노"는 당분야에 공지되어 있고, 아실 기로 치환된 아미노 기를 말하며, 예를 들면, 식 하이드로카빌C(O)NH-로 나타낼 수 있다.
- [0152] 용어 "아실옥시"는 당분야에 공지되어 있으며, 일반식 하이드로카빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 나타내는 기를 말한다.
- [0153] 용어 "알콕시"는 그에 결합된 산소를 갖는 알킬 기, 바람직하게는 저급 알킬 기를 말한다. 대표적인 알콕시 기로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등이 포함된다.
- [0154] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 말하며, 일반식 알킬-O-알킬로 나타낼 수 있다.
- [0155] 용어 "알케닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 2중 결합을 함유하는 지방족 기를 말하며, "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐" 둘 다를 포함하며, 상기 치환된 알케닐은 알케닐 기의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 알케닐 잔기를 말한다. 상기 치환체는 하나 이상의 2중 결합에 포함되거나 포함되지 않는 하나 이상의 탄소 상에 존재할 수 있다. 또한, 상기 치환체는 안정성이 과도하게 높은 경우를 제외하고, 하기에서 논의하는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 치환체를 포함한다. 예를 들면, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기에 의한 알케닐 기의 치환이 고려된다.
- [0156] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄 또는 분지된 비-방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄 또는 분

지된 알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 1 내지 약 20개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소원자를 갖는다. 직쇄 및 분지된 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸이 포함된다. C₁-C₆ 직쇄 또는 분지된 알킬 기도 또한 "저급 알킬" 기로 지칭된다.

[0157]

또한, 명세서, 실시예 및 특허청구범위 전체에 걸쳐 사용된 바와 같은 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포함하는 것이며, 상기 치환된 알킬은 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 알킬 잔기를 말한다. 상기 치환체는, 달리 명시되지 않는 한, 예를 들면, 할로젠, 하이드록시, 카보닐(예를 들면, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀 또는 아실), 티오카보닐(예를 들면, 티오 에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파 모일, 설펜아미도, 설펜닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다. 당분야에 숙련된 자라면 탄화수소쇄 상에서 치환된 잔기가 경우에 따라 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들면, 치환된 알킬의 치환체는 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스 피네이트 포함), 설펜닐(설페이트, 설펜아미도, 설파모일 및 설펜네이트 포함) 및 실릴 기, 및 에테르, 알킬티 오, 카보닐(케톤, 알데하이드, 카복시레이트 및 에스테르), -CF₃, -CN 등의 치환 및 비치환된 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬은 하기에 기술한다. 사이클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알 킬, 카보닐-치환된 알킬, -CF₃, -CN 등으로 더 치환될 수 있다.

[0158]

용어 "C_{x-y}"는 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학 잔기와 함께 사용될 때, 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 용어 "C_{x-y} 알킬"은 트라이플루오로메틸 및 2,2,2-트라이플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 포함하여, 쇠에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알 킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하여, 치환되거나 비치환된 포화 탄화수소 기를 말한다. C₀ 알킬은 기가 말단 위치 에 있는 경우 수소를, 내부인 경우 결합을 나타낸다. 용어 "C_{2-y} 알케닐" 및 "C_{2-y} 알키닐"은 전술한 알킬과 길 이 및 가능한 치환에 있어 유사하지만 각각 하나 이상의 2중 또는 3중 결합을 함유하는 치환되거나 비치환된 불 포화 지방족 기를 말한다.

[0159]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬아미노"는 하나 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 말한다.

[0160]

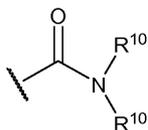
본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 말하며, 일반식 알킬S-로 나타낼 수 있다.

[0161]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 3중 결합을 함유하는 지방족 기를 말하고, "비치환된 알키닐" 및 "치환된 알키닐" 둘 다를 포함하며, 상기 치환된 알키닐은 알키닐 기의 하나 이상의 탄소 상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 알키닐 잔기를 말한다. 상기 치환체는 하나 이상의 3중 결합에 포함되거나 포함되 지 않는 하나 이상의 탄소 상에 존재할 수 있다. 또한, 상기 치환체는 안정성이 과도하게 높은 경우를 제외하 고, 상기에서 논의한 바와 같이, 알킬 기에 대해 고려된 모든 치환체를 포함한다. 예를 들면, 하나 이상의 알 킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기에 의한 알키닐 기의 치환이 고려된다.

[0162]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미드"는 하기 기를 말한다:

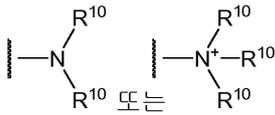


[0163]

상기에서, R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 또는 2개의 R¹⁰은 그들이 결합된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클릴을 완성한다.

[0165]

용어 "아민" 및 "아미노"는 당분야에 공지되어 있으며, 비치환 및 치환된 아민 둘 다 및 그의 염, 예를 들면, 하기 식으로 나타낼 수 있는 잔기를 말한다:



[0166]

[0167]

상기에서, R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 또는 2개의 R¹⁰은 그들이 결합된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클릴을 완성한다.

[0168]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

[0169]

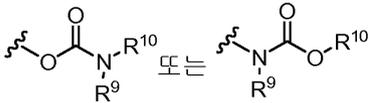
본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

[0170]

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환되거나 비치환된 단일-고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게, 상기 고리는 5- 내지 7-원 고리, 보다 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리(여기서, 고리들 중 하나 이상은 방향족이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다)에 공통적인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0171]

용어 "카바메이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 하기의 기를 말한다:



[0172]

[0173]

상기에서, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들면, 알킬 기를 나타내거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 사이에 있는 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0174]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카보사이클" 및 "카보사이클릭"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 말한다. 용어 카보사이클은 방향족 카보사이클 및 비-방향족 카보사이클 둘 다를 포함한다. 비-방향족 카보사이클은 모든 탄소 원자가 포화된 사이클로알칸 고리, 및 하나 이상의 2중 결합을 함유하는 사이클로알켄 고리를 둘 다 포함한다. "카보사이클"은 5 내지 7원 모노사이클릭 및 8 내지 12원 바이사이클릭 고리를 포함한다. 바이사이클릭 카보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 카보사이클은 1, 2 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유된 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 카보사이클"은 고리 각각이 다른 고리와 2개의 인접 원자를 공유하는 바이사이클릭 카보사이클을 말한다. 융합 카보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적 실시양태에서, 방향족 고리, 예를 들면, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들면, 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 고리의 임의의 조합은, 원자가가 허용될 때, 카보사이클의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"로는 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄이 포함된다. 예시적인 융합 카보사이클로는 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔이 포함된다. "카보사이클"은 수소 원자를 가질 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 포화될 수 있다.

[0175]

"사이클로알킬" 기는 완전히 포화된 사이클릭 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리를 포함한다. 전형적으로, 모노사이클릭 사이클로알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 3 내지 10개의 탄소원자, 보다 전형적으로는 3 내지 8개의 탄소원자를 갖는다. 바이사이클릭 사이클로알킬의 제 2의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 사이클로알킬"은 고리 각각이 다른 고리와 2개의 인접 원자를 공유하는 바이사이클릭 사이클로알킬을 말한다. 융합 바이사이클릭 사이클로알킬의 제 2의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알케닐" 기는 하나 이상의 2중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소이다.

[0176]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

- [0177] 용어 "카보네이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 기 $-OCO_2-R^{10}$ (여기서, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.
- [0178] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카복시"는 식 $-CO_2H$ 로 나타내는 기를 말한다.
- [0179] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에스테르"는 기 $-C(O)OR^{10}$ (여기서, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.
- [0180] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에테르"는 산소를 통해 또 다른 하이드로카빌 기에 연결된 하이드로카빌 기를 말한다. 따라서, 하이드로카빌 기의 에테르 치환체는 하이드로카빌-0-일 수 있다. 에테르는 대칭이거나 비대칭일 수 있다. 에테르의 예로는 헤테로사이클-0-헤테로사이클 및 아릴-0-헤테로사이클이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 에테르는 일반식 알킬-0-알킬로 나타낼 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.
- [0181] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로젠"은 할로젠을 의미하며, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함한다.
- [0182] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헵트아릴" 및 "헤테로아릴"은 헵트아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다.
- [0183] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 탄소원자 및 하나 이상의 헤테로원자의 포화 또는 불포화쇄를 말하며, 여기서 2개의 헤테로원자는 인접하지 않는다.
- [0184] 용어 "헤테로아릴" 및 "헵트아릴"은 치환되거나 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 보다 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하며, 상기 고리 구조는 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헵트아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리(여기서, 고리들 중 하나 이상은 헤테로방향족이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다)에 공통적인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 기는, 예를 들면, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.
- [0185] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 다른 임의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.
- [0186] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릭"은 치환되거나 비치환된 비-방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 보다 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 말하며, 상기 고리 구조는 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리(여기서, 고리들 중 하나 이상은 헤테로사이클릭이고, 예를 들면, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다)에 공통적인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴 기는, 예를 들면, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.
- [0187] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클리알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬 기를 말한다.
- [0188] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드로카빌"은 =O 또는 =S 치환체를 갖지 않는 탄소원자를 통해 결합된 기를 말하며, 전형적으로 하나 이상의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 주쇄를 갖지만, 선택적으로 헤테로원자를 포함할 수 있다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜 및 트라이플루오로메틸과 같은 기는 본원에서 하이드로카빌인 것으로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소 상에 =O 치환체를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아니라 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환체는 아니다. 하이드로카빌 기로는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클릴, 알킬, 알케닐, 알킬닐 및 그의 조합이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0189] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 말한다.
- [0190] 용어 "저급"은 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 알콕시와 같은 화학 잔기와 함께 사용될 때, 치환체 중에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비-수소 원자가 존재하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "저급 알킬"은 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소원자를 함유하는 알킬 기를 말한다. 특정 실시양태에

서, 본원에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시 치환체는, 하이드록시알킬 및 아르알킬의 설명에서와 같이 단독으로 존재하든지 또는 다른 치환체와 함께 존재하든지, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 저급 알콕시이다(이 경우, 예를 들면, 아릴 기 내의 원자는 알킬 치환체중 탄소원자를 계수할 때 계수되지 않는다).

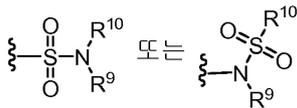
[0191] 용어 "폴리사이클릴", "폴리사이클" 및 "폴리사이클릭"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접 고리에 공통적인 2개 이상의 고리(예를 들면, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴)를 말한다, 예를 들면, 상기 고리는 "융합 고리"이다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리사이클의 각각의 고리는 고리에 3 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0192] 용어 "실릴"은 그에 결합된 3개의 하이드로카빌 잔기를 갖는 실리콘 잔기를 말한다.

[0193] 용어 "치환된"은 주쇄의 하나 이상의 탄소상에 수소를 치환하는 치환체를 갖는 잔기를 말한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 상기 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가에 따르며, 치환이 안정한 화합물, 예를 들면, 재배열, 환화, 제거 등에 의해서와 같이 자발적으로 변환되지 않는 화합물을 제공한다는 잠재적 단서를 포함하는 것을 이해할 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 양태에서, 허용되는 치환체는 유기 화합물의 비사이클릭 및 사이클릭, 분지 및 비분지, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비-방향족 치환체를 포함한다. 허용되는 치환체는 적절한 유기 화합물에 대해 하나 이상이며 같거나 다를 수 있다. 본 발명에 있어서, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체, 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환체를 가질 수 있다. 치환체로는 본원에 기술된 임의의 치환체, 예를 들면, 할로겐, 하이드록시, 카보닐(예, 카복시, 알콕시카보닐, 포밀 또는 아실), 티오카보닐(예, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설프네이트, 설프모일, 설프아미도, 설프닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기가 포함될 수 있다. 당분야에 숙련된 자라면 치환체는 경우에 따라 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. "비치환된" 것으로 명백히 언급되지 않는 한, 본원에서 화학 잔기에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, "아릴" 기 또는 잔기에 대한 언급은 치환 및 비치환 변이체 둘 다를 잠재적으로 포함한다.

[0194] 용어 "설페이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 기 $-OSO_3H$, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 말한다.

[0195] 용어 "설프아미드"는 당분야에 공지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타내는 기를 말한다:



[0196]

[0197] 상기에서, R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들면, 알킬 기를 나타내거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 사이에 있는 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0198] 용어 "설프사이드"는 당분야에 공지되어 있으며, 기 $-S(O)R^{10}$ (여기서, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.

[0199] 용어 "설프네이트"는 당분야에 공지되어 있으며, 기 SO_3H , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 말한다.

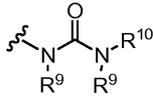
[0200] 용어 "설프"는 당분야에 공지되어 있으며, 기 $-S(O)_2R^{10}$ (여기서, R^{10} 은 하이드로카빌 기를 나타낸다)을 말한다.

[0201] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오알킬"은 티올 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

[0202] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오에스테르"는 기 $-C(O)SR^{10}$ 또는 $-SC(O)R^{10}$ (여기서, R^{10} 은 하이드로카빌을 나타낸다)을 말한다.

[0203] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 치환된 에테르에 대한 등가물이다.

[0204] 용어 "우레아"는 당분야에 공지되어 있으며, 하기 일반식으로 나타낼 수 있다:



[0205]

[0206] 상기에서, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예를 들면, 알킬 기를 나타내거나, 또는 R⁹는 R¹⁰ 및 사이에 있는 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0207] "보호기"는 분자중의 반응성 작용기에 결합될 때 작용기의 반응성을 차폐하거나, 감소시키거나 방지하는 원자들의 기를 말한다. 전형적으로, 보호기는 합성 과정동안 바람직한 대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., John Wiley & Sons, NY (1999)] 및 [Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, John Wiley & Sons, NY (1971-1996)]에서 확인할 수 있다. 대표적인 질소 보호기로는 포밀, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), tert-부톡시카보닐("Boc"), 트라이메틸실릴("TMS"), 2-트라이메틸실릴-에탄설포닐("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐("Fmoc"), 니트로-베라트릴 옥시카보닐("Nvoc") 등이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 대표적인 하이드록시 보호기로는 하이드록시 기가 아실화(에스테르화)되거나 알킬화된 기, 예를 들면, 벤질 및 트리틸 에테르 뿐 아니라, 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트라이알킬실릴 에테르(예를 들면, TMS 또는 TIPS 기), 글리콜 에테르, 예를 들면, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체 및 알릴 에테르가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0208] 용어 "의료인(healthcare provider)"은 개인, 공동체 등에 의료 서비스를 제공하는 개인 또는 단체를 말한다. "의료인"의 예로는 의사, 병원, 연속 보호 노인 주거시설(continuing care retirement communities), 전문 요양 시설, 아급성 치료 시설(subacute care facility), 클리닉, 다분야 클리닉, 자립 보행 센터, 가정 간호 기관 및 HMO가 포함된다.

[0209] 본원에서 사용된 바와 같이, 질환 또는 질병을 "예방하는" 치료제는, 통계학적 샘플에서, 미치료 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 질환 또는 질병의 발생을 감소시키거나, 또는 미치료 대조군 샘플에 비해 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 그 중증도를 경감시키는 화합물을 말한다.

[0210] 용어 "치료하는"은 예방 및/또는 치료적 처치를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 처치는 당분야에 공지되어 있으며, 하나 이상의 대상 조성물의 숙주에게의 투여를 포함한다. 원치않는 질병(예를 들면, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치않는 상태)의 임상적 징후 전에 투여되는 경우, 상기 처치는 예방적(즉, 원치않는 질병의 발생에 대해 숙주를 보호하는)인 반면, 원치않는 질병의 징후 이후에 투여되는 경우, 상기 처치는 치료적(즉, 기존의 원치않는 질병 또는 그의 부작용을 경감시키거나 개선하거나 또는 안정화시키기 위한)이다.

[0211] 용어 "전구약물"은 생리적 조건하에서 본 발명의 치료적으로 활성인 약제(예를 들면, 화학식 I의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하는 것이다. 전구약물을 제조하기 위한 통상적인 방법은 생리적 조건하에서 가수분해되어 목적하는 분자를 제공하는 하나 이상의 선택된 잔기를 포함시키는 것이다. 다른 실시양태에서, 전구약물은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들면, 에스테르 또는 카보네이트(예를 들면, 알콜 또는 카복시산의 에스테르 또는 카보네이트)가 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 특정 실시양태에서, 상기에 나타난 제형 중 화학식 I 화합물의 일부 또는 전부는, 예를 들면, 모 화합물에서 하이드록시가 에스테르로서 존재하거나, 또는 모 화합물에 존재하는 카보네이트 또는 카복시산이 에스테르로서 존재하는 상응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있다.

[0212] 약학 조성물

[0213] 본 발명의 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 개체는 인간과 같은 포유동물 또는 비-인간 포유동물이다. 동물, 예를 들면, 인간에게 투여될 때, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는, 예를 들면, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다. 약학적으로 허용되는 담체는 당분야에 공지되어 있으며, 예를 들면, 물 또는 생리학적 완충 식염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예를 들면, 글리콜, 글리세롤, 올리브유와 같은 오일, 또는 주사가 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 약학 조성물이 인간 투여용, 특히 침습성 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 이동 또는 확산을 배제하는 주사 또는 피하주입과 같은 경로)용인 경우, 수용액은 피로젠을 함유하지 않거나, 또는 실질적으로 피로젠을 함유하지 않는다. 부형제는, 예를 들면, 약제의 지연된

방출을 수행하도록, 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약학 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 동결건조물, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 단위 투여형일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들면, 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예를 들면, 점안제로서 존재할 수 있다.

[0214] 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들면, 본 발명의 화합물과 같은 화합물을 안정화시키거나, 용해도를 증가시키거나 또는 그 흡수를 증가시키도록 작용하는 생리학적으로 허용되는 약제를 함유할 수 있다. 상기 생리학적으로 허용되는 약제로는, 예를 들면, 탄수화물, 예를 들어, 글루코스, 슈크로스 또는 텍스트란, 산화방지제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트화제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정화제 또는 부형제가 포함된다. 생리학적으로 허용되는 약제를 포함하여 약학적으로 허용되는 담체의 선택은, 예를 들면, 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 제제 또는 약학 조성물은 자가유화 약물 전달 시스템 또는 자가미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학 조성물(제제)은 또한 그 안에, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 혼입될 수 있는 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들면, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여 하기에 비교적 간단한, 무독성이고 생리학적으로 허용되며 대사가 가능한 담체이다.

[0215] "약학적으로 허용되는"이란 어구는 본원에서, 타당한 의학적 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 적절한 이익/위험비에 상응하여, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 지칭하기 위해 사용된다.

[0216] 본원에서 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용되는 담체"란 어구는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분들과 상용가능하고 환자에게 해롭지 않은 면에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로 사용될 수 있는 물질의 몇몇 예로는 다음이 포함된다: (1) 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 슈크로스; (2) 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌약용 왁스; (9) 오일, 예를 들면, 낙화생유, 면실유, 홍화유, 호마유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들면, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예를 들면, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 피로젠-비함유수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이이트 완충액; 및 (21) 약학 제형에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질.

[0217] 약학 조성물(제제)는, 예를 들면, 경구(예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서의 물약(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스(bolus), 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예를 들면, 설하로); 항문, 직장 또는 질내(예를 들면, 페서리(pessary), 크림 또는 폼(foam)으로서); 비경구(예를 들면, 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내, 정맥내, 피하 또는 척추강내 포함); 코내; 복강내; 피하; 경피(예를 들면, 피부에 적용되는 패치로서); 및 국소(예를 들면, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안제로서)를 포함한 많은 투여 경로 중 임의의 경로에 의해 대상에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해 또는 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 그에 적합한 조성물에 대한 세부사항은, 예를 들면, 미국 특허 제 6,110,973 호, 제 5,763,493 호, 제 5,731,000 호, 제 5,541,231 호, 제 5,427,798 호, 제 5,358,970 호 및 제 4,172,896 호, 및 그에 인용된 특허들에서 확인할 수 있다.

[0218] 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여형을 생성하기 위해 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여형을 생성하기 위해 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 제공하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 상기 양은 약 1 내지 약 99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 5 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0219] 상기 제형 또는 조성물의 제조 방법은 활성 화합물, 예를 들면, 본 발명의 화합물을 담체, 및 선택적으로, 하나 이상의 보조 성분들과 배합시키는 것을 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 균질하게 배합한 후, 필요에 따라, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0220] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은, 각각 활성 성분으로서 미리결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유하는 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 카세제(cachet), 환제(pill), 정제, 로젠지(lozenge)(착향된 주성분,

통상적으로 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 동결건조물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중수직형 또는 유중수직형 액체 유화액으로서, 또는 엘릭시르제(elixir) 또는 시럽으로서, 또는 향정(pastille)(불활성 베이스, 예를 들면, 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아카시아 사용)으로서, 및/또는 구강청정제 등으로 존재할 수 있다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0221] 경구 투여용 고체 투여형[캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 환제, 당의정(dragee), 분말, 과립 등]을 제조하기 위해, 활성 성분을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산 이칼슘, 및/또는 다음중 임의 성분과 혼합한다: (1) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 실리카; (2) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예를 들면, 글리세롤; (4) 붕해제, 예를 들면, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 용액 완연제, 예를 들면, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 운환제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 그의 혼합물; (10) 착화제, 예를 들면, 개질 및 비개질 사이클로텍스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 환제의 경우, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물도 또한 락토스 또는 유당 뿐 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.

[0222] 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 주형(molding)에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 운환제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 주형정(molded tablet)은 적당한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화합물의 혼합물을 주형시킴으로써 제조될 수 있다.

[0223] 정제, 및 약학 조성물의 기타 고체 투여형, 예를 들면, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅 및 셸, 예를 들면, 약학-제형 분야에 공지된 장용 코팅 및 기타 코팅을 사용하여 수득되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들면, 목적하는 방출 프로필을 제공하기 위한 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미세구를 사용하여 그 안에 활성 성분의 지연되거나 조절된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들면, 세균-고정 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질에 사용 직전에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 상기 조성물들은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 위장관의 특정 부위에서, 선택적으로, 지연된 방식으로, 활성 성분만을, 또는 이들을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 경우에 따라 하나 이상의 전술한 부형제와 함께 미세-캡슐화 형태로 존재할 수 있다.

[0224] 경구 투여에 유용한 액체 투여형으로는 약학적으로 허용되는 유화액, 재구성되기 위한 동결건조물, 미세유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제가 포함된다. 활성 성분 이외에, 액체 투여형은 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 사이클로텍스트린 및 그의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 호마유), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0225] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0226] 현탁액은 활성 화합물 이외에 현탁제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0227] 직장, 질 또는 요도 투여용의 약학 조성물 제형은 좌약으로 제공될 수 있으며, 상기 좌약은 하나 이상의 활성 화합물을, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적당한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있으며, 실온에서 고체이지만 체온에서는 액체이므로

직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출한다.

- [0228] 구강에 투여하기 위한 약학 조성물의 제형은 구강청정제, 또는 구강 스프레이, 또는 구강 연고로서 제공될 수 있다.
- [0229] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 다른 관강내(intraluminal) 장치를 통해 전달하기 위해 제형화될 수 있다. 상기 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 수뇨관, 직장 또는 장으로의 전달에 특히 유용할 수 있다.
- [0230] 질내 투여에 적합한 제형은 또한 당분야에서 적절한 것으로 알려져 있는 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0231] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건하에서 약학적으로 허용되는 담체와, 및 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0232] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 활성 화합물 이외에, 부형제, 예를 들면, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 활석 및 산화 아연 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0233] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물 이외에, 부형제, 예를 들면, 락토스, 활성, 실리카, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말 또는 상기 물질들의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 또한 통상적인 추진제, 예를 들면, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예를 들면, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0234] 경피용 패치는 신체에 본 발명 화합물의 조절된 전달을 제공하는 부가 이점을 갖는다. 상기 투여형은 활성 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 개선제도 또한 피부를 거쳐 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 플럭스의 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0235] 안과용 제형, 안 연고, 분말, 용액 등도 또한 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 공개공보 2005/0080056 호, 2005/0059744 호, 2005/0031697 호 및 2005/004074 호 및 미국 특허 제 6,583,124 호에 기술되어 있으며, 그 내용은 본원에 참고로 인용된다. 필요한 경우, 액체 안과 제형은 눈액(lacrimal fluid), 방수(aqueous humor) 또는 유리액(vitreous humor)과 유사한 성질을 가지거나, 또는 상기 유체들과 상용가능하다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들면, 점안제와 같은 국소 투여, 또는 주입물을 통한 투여)이다.
- [0236] 본원에서 사용된 바와 같이 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여되는"이란 어구는 통상적으로 주사에 의한, 장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식을 의미하며, 제한하지 않고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내(intracapsular), 안와내(intraorbital), 심장내, 피내, 복강내, 경기관(transtracheal), 피하, 각피하(subcuticular), 관절내, 피막하(subcapsular), 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0237] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물은, 산화방지제, 완충제, 세균발육억제제(bacteriostat), 제형을 의도한 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질, 또는 현탁 또는 증점제를 함유할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유화액, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 함께, 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다.
- [0238] 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예를 들면, 올리브유, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올리에이트가 포함된다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해서, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0239] 또한, 상기 조성물들은 보조제, 예를 들면, 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 술폰산 등의 혼합에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사가 가능한 약학 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는

약제의 혼입에 의해 달성될 수 있다.

- [0240] 일부 경우에서, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 해리 속도에 따라 달라지고, 상기 해리 속도는 결정 크기 및 결정형에 따라 달라질 수 있다. 또는, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁 시킴으로써 달성된다.
- [0241] 주사가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 대상 화합물의 미세 캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라서, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오쏘에테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 주사가능한 데포 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 미세유화액에 약물을 봉입시킴으로써 제조된다.
- [0242] 본 발명의 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로, 또는 약학적으로 허용되는 담체와 함께, 예를 들면, 0.1 내지 99.5%(보다 바람직하게는 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약학 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0243] 도입 방법은 또한 재충전가능하거나 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 생물약제를 포함하여 약물의 제어된 전달을 위해 최근 수년간 다양한 서방형 중합체 장치가 개발되고 생체내에서 시험되었다. 특정 표적 부위에서 화합물의 지속적 방출을 위한 주입물을 제조하기 위해 생분해성 및 비-분해성 중합체를 둘 다 포함하여, 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔 포함)를 사용할 수 있다.
- [0244] 약학 조성물중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 없으면서, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 달라질 수 있다.
- [0245] 선택된 투여량 수준은 특정 화합물 또는 사용된 화합물들의 혼합물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 분비 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 함께 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 질병, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의료 분야에 공지되어 있는 유사 요인들을 포함하여 다양한 요인들에 따라 달라질 것이다.
- [0246] 당분야에 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약학 조성물의 치료 효과량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들면, 의사 또는 수의사는 목적하는 치료 효과를 달성하고 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 약학 조성물 또는 화합물의 용량을 출발할 수 있다. "치료 효과량"이란 목적하는 치료 효과를 야기하기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로, 화합물의 효과량은 대상의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라 달라질 것으로 이해된다. 효과량에 영향을 미치는 다른 요인들로는 환자 질병의 중증도, 치료되는 질환, 화합물의 안정성, 및 경우에 따라, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 또 다른 유형의 치료제가 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 약제의 다중 투여에 의해 더 많은 전체 용량이 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당분야에 숙련된 자에게 공지되어 있다(본원에 참고로 인용된 문헌[Isselbacher et al., Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882 (1996)] 참조).
- [0247] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 일일 용량은 치료 효과를 제공하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 상기 효과적인 용량은 일반적으로 전술한 요인들에 따라 달라질 것이다.
- [0248] 필요한 경우, 활성 화합물의 효과적인 일일 용량은 선택적으로 단위 투여형으로, 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 별도로 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 분할-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 하루에 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 활성 화합물은 하루에 1회 투여될 수 있다.
- [0249] 상기 치료를 받은 환자는 영장류, 특히 인간, 및 기타 포유동물, 예를 들면, 말, 소, 돼지 및 양; 및 일반적으로 가금류 및 애완동물을 포함하여, 어려움에 처한 임의의 동물이다.
- [0250] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 또는 또 다른 유형의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "공동 투여"란 어구는 미리 투여된 치료 화합물이 신체에서 여전히 효과적인 동안 두번째 화합물이 투여되는 2개 이상의 상이한 치료 화합물들의 임의의 투여 형태를 말한다(예를 들면, 두

화합물은 환자에서 동시에 효과적이며, 이것은 두 화합물의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들면, 상이한 치료 화합물이 동일 제형으로 또는 별도의 제형으로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상이한 치료 화합물들은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 1 주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 상기 치료를 받는 개체는 상이한 치료 화합물들의 복합적 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0251] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 치료제(예컨대, 하나 이상의 추가의 화학치료제)와 함께 본 발명의 화합물의 공동 투여는 본 발명의 화합물(예컨대 화학식 I 또는 Ia의 화합물) 또는 하나 이상의 추가의 치료제의 각각의 개별 투여보다 개선된 효능을 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 공동 투여는 부가적 효과를 제공하며, 이때 부가적 효과란 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제의 개별 투여의 효과를 각각 합한 것을 의미한다.

[0252] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데놀(deanol), 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0253] 약학적으로 허용되는 산부가염은 또한 다양한 용매화물, 예를 들면, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸포름아미드 등과의 용매화물로 존재할 수 있다. 상기 용매화물의 혼합물도 또한 제조할 수 있다. 상기 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 수득되거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 또는 상기 용매에 외부적으로 부가될 수 있다.

[0254] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐 아니라, 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향료, 방부제 및 산화방지제도 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0255] 약학적으로 허용되는 산화방지제의 예로는 다음이 포함된다: (1) 수용해성 산화방지제, 예를 들면, 아스코르산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산 나트륨, 메타중아황산 나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 산화방지제, 예를 들면, 아스코빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트화제, 예를 들면, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등.

[0256] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명 화합물의 제형 또는 본원에 기술된 바와 같은 키트를 제조하고, 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위해 상기 제형 또는 키트를 사용하는 이점을 의료인에게 판매함으로써 제약 사업을 수행하는 방법에 관한 것이다.

[0257] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명 화합물의 제형 또는 본원에 기술된 바와 같은 키트를 판매하기 위한 유통망을 제공하고 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위해 상기 제형을 사용하기 위한 지시 자료를 환자 또는 의사에게 제공함으로써 제약 사업을 수행하는 방법에 관한 것이다.

[0258] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명 화합물의 적절한 제형 및 투여량을 결정하고, 동물에서 효능 및 독성에 대해 확인된 제형의 치료 프로파일링을 수행하고, 허용되는 치료 프로필을 갖는 것으로 확인된 제제를 판매하기 위한 유통망을 제공함으로써 제약 사업을 수행하는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 또한 의료인에서 상기 제제를 판매하기 위한 판매 집단을 제공하는 것을 포함한다.

[0259] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 임의의 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명 화합물의 적절한 제형 및 투여량을 결정하고, 상기 제형의 추가 개발 및 판매를 위한 권리를 제 3 자에게 허가함으로써 제약 사업을 수행하는 방법에 관한 것이다.

[0260] **실시예**

[0261] **실시예 1: 합성 프로토콜**

[0262] 연결 코어(linker core)의 합성:

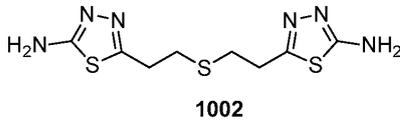
[0263] 5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1001)



[0264]

[0265] 트라이플루오로아세트산(TFA, 75 mL) 중의 아디포니트릴(8.00 g, 73.98 mmol) 및 티오세미카바자이드(13.48 g, 147.96 mmol)의 혼합물을 80°C에서 17시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1001, 13.07 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (s, 4H), 2.84 (bs, 4H), 1.68 (bs, 4H).

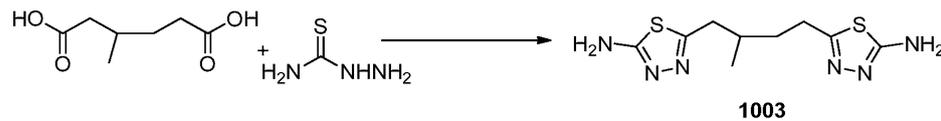
[0266] 5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1002)의 합성



[0267]

[0268] 화합물 1002를 US/2002/0115698 A1에 개시된 바와 같이 제조하였다.

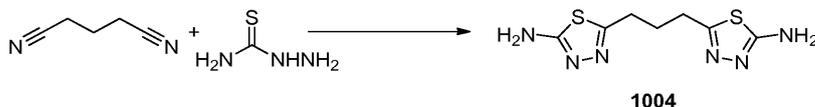
[0269] 5,5'-(2-메틸부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1003)



[0270]

[0271] POCl₃(45 mL) 중의 3-메틸 아디프산(5.00 g, 31.22 mmol) 및 티오세미카바자이드(5.69 g, 62.43 mmol)의 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5,5'-(2-메틸부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1003, 8.97 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (s, 4H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.69 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 1.89-1.46 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

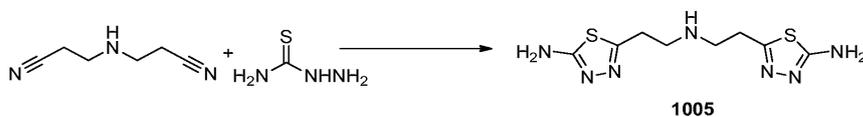
[0272] 5,5'-(프로판-1,3-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1004)



[0273]

[0274] TFA(50 mL) 중의 글루타로니트릴(5.00 g, 53.13 mmol) 및 티오세미카바자이드(9.68 g, 106.26 mmol)의 혼합물을 85°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5,5'-(프로판-1,3-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1004, 13.72 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06-7.03 (s, 4H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 2H).

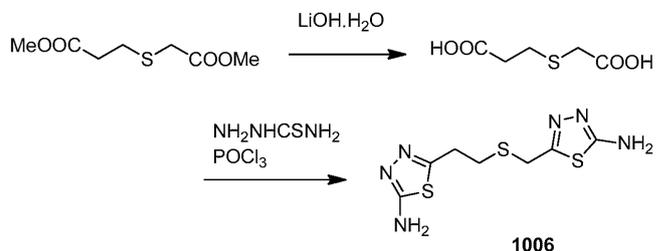
[0275] 5-(2-((2-(5-아미노-1,3,4-티아다리아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-아민(화합물 1005)



[0276]

[0277] TFA(10 mL) 중의 3,3'-이미노다이프로피오니트릴(1.50 g, 12.18 mmol) 및 티오세미카바자이드(2.22 g, 24.36

mmol)의 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 5-(2-((2-(5-아미노-1,3,4-티아다리아졸-2-일)에틸)아미노)에틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-아민(화합물 1005, 1.47 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.95 (s, 4H), 2.90 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.83 (d, J = 6.3 Hz, 4H).



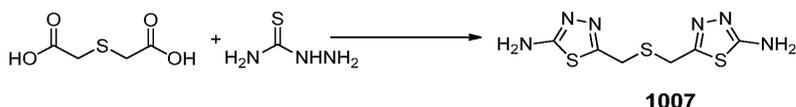
[0278]

[0279]

THF/MeOH/물(60 mL, 4:1:1) 중의 메틸 3-((2-메톡시-2-옥소에틸)티오)프로피오네이트(5.0 g, 26 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(4.375 g, 101 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~100 mL)로 희석하고 생성된 용액을 HCl(6 N)로 산성화하였다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 3-((카복시메틸)티오)프로피온산(3.64 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55-2.57 (t, 2H) 2.75-2.79 (t, 2H) 3.27 (s, 2H) 12.41 (s, 2H).

[0280]

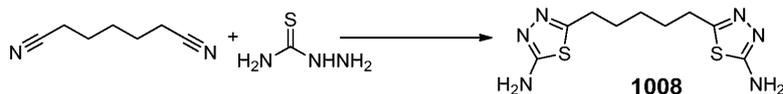
3-((카복시메틸)티오)프로피온산(3.64 g, 22.2 mmol) 및 티오세미카바자이드(4.1 g, 45 mmol)의 혼합물에 옥시염화 인(25 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반한 후에 다진 얼음에 서서히 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 여과액을 고체 수산화 나트륨을 사용하여 약 pH 13으로 염기성화하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 45℃에서 진공하에 밤새 건조하여 화합물 1006(~3 g, 50%)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.79-2.83 (t, 2H) 3.06-3.10 (t, 2H) 3.99 (s, 2H) 7.04 (s, 2H) 7.16 (s, 2H).



[0281]

[0282]

POCl₃(40 mL) 중의 2,2'-티오다이아세트산(5.00 g, 33.3 mmol) 및 티오세미카바자이드(6.07 g, 66.6 mmol)의 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 주의하여 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1007을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (s, 4H), 3.96 (s, 4H).



[0283]

[0284]

TFA(3 mL) 중의 1,5-다이시아노펜탄(1.00 g, 8.19 mmol) 및 티오세미카바자이드(1.5 g, 16.40 mmol)의 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1008을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (m, 2H).

[0285]

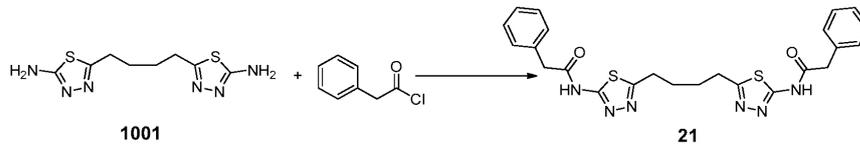
다이아미노 코어의 아실화:

[0286]

방법 A: 산 염화물을 통한 방법

[0287]

N,N'-[5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-5,2-다이일)]-비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 21)

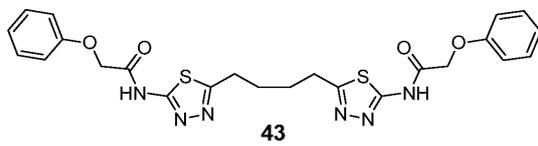


[0288]

[0289]

0℃에서 1-메틸-2-피롤리돈(NMP, 100 mL) 중의 화합물 1001(8.00 g, 31.21 mmol)의 현탁액에 페닐아세틸 클로라이드(10.25 mL, 77.54 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에 물(~200 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 N,N'-[5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아다리아졸-5,2-다이일)]-비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 21, 14.02 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).

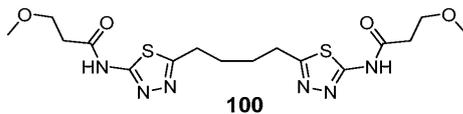
[0290]



[0291]

페녹시아세틸 클로라이드를 사용하여 하기 방법에 따라 화합물 43을 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 6.99-6.97 (m, 6H), 4.90 (s, 4H), 3.05 (bs, 4H), 1.79 (bs, 4H).

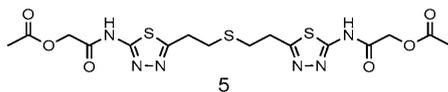
[0292]



[0293]

화합물 100을 방법 A에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.01 (bs, 4H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 1.79 (bs, 4H).

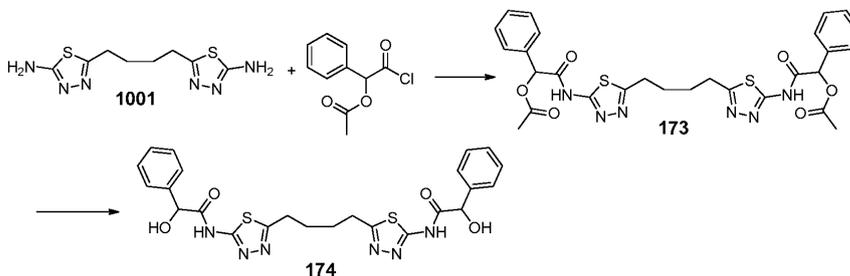
[0294]



[0295]

화합물 5 방법 A에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66(s, 4H), 3.27(t, J=6.99 Hz, 4H), 2.95(t, J=7.02 Hz, 4H), 2.12(s, 6H).

[0296]



[0297]

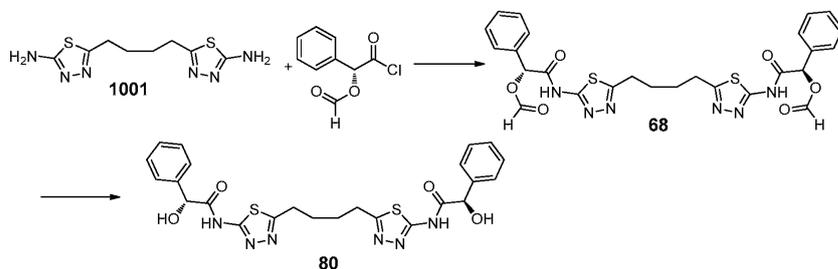
0℃에서 NMP(2 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol)의 현탁액에 0-아세틸만델산클로라이드(0.44 mL, 1.95 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 173을 수득하였다.

[0298]

플라스크를 MeOH(3 mL) 중의 화합물 173 및 암모니아(2 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교

반하였다. 용매를 제거하고 생성된 물질을 오븐에서 건조하여 화합물 174를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 2H), 7.53-7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.34 (d, J = 1.14 Hz, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).

[0299] 화합물 306을 상기 화합물 174에 대한 절차에 따라 제조하였다.

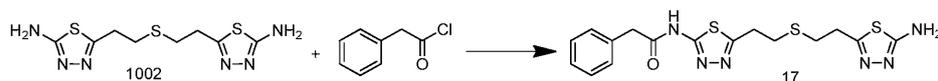


[0300]

[0301] 0°C에서 NMP(4 mL) 중의 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)의 현탁액에 (R)-(-)-O-포르밀만델로일 클로라이드 (0.61 mL, 3.90 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 68을 수득하였다.

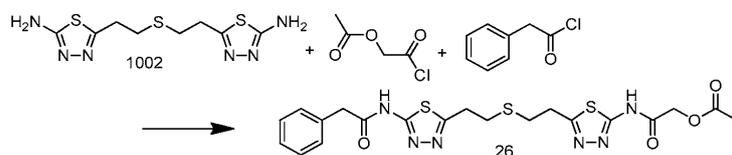
[0302] 플라스크를 MeOH(5 mL) 중의 화합물 68 및 암모니아(2 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 하였다. 용매를 제거하고, 생성된 물질을 오븐에서 건조하여 화합물 80을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53-7.31 (m, 10H), 6.34 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H).

[0303]

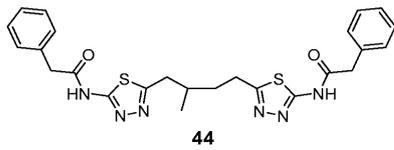


[0304] -15°C에서 NMP(13 mL) 중의 화합물 1002(544 mg, 1.89 mmol)의 현탁액에 페닐아세틸 클로라이드(0.249 mL, 1.89 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고 물(54 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(27 mL) 및 에틸 아세테이트(3×27 mL)로 세척하였다. 여과액을 NaOH(2.5 M)를 사용하여 pH 11로 염기성화하였다. 층을 분리하고 수층을 다이클로로메탄(3×54 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하여 N-(5-(2-((2-(5-아미노-1,3,4-티아다리아졸-2-일)에틸)티오)에틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 17, 56 mg)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71(s, 1H), 7.32(s, 5H), 3.81(s, 2H), 3.25(t, J=7.61 Hz, 2H) 3.06(t, J=7.25 Hz, 2H), 2.92(t, J=6.90 Hz, 2H), 2.85(t, J=6.86 Hz, 2H).

[0305]



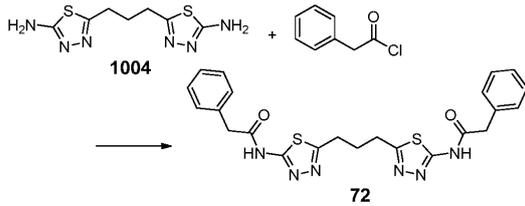
[0306] 페닐아세틸 클로라이드(0.134 mL, 1.01 mmol) 및 에톡시아세틸 클로라이드(0.109 mL, 1.01 mmol)를 NMP(0.5 mL) 중에서 함께 혼합하였다. 이 혼합물을 실온에서 NMP(7 mL) 중의 화합물 1002(292 mg, 1.01 mmol)의 현탁액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 물(20 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하였다. 미가공 물질을 분취용 HPLC로 정제 하였다. 화합물 26: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69(s, 2H), 7.34(3, 5H), 4.81(s, 2H), 3.82(s, 2H), 2.96(bs, 4H), 2.14(s, 3H).



[0307]

[0308]

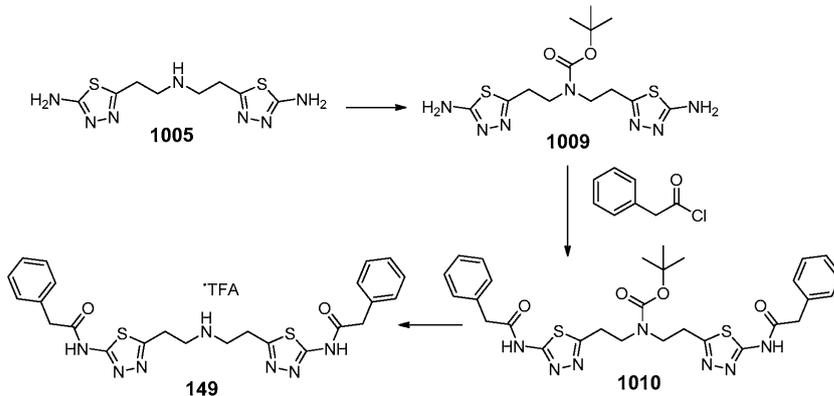
화합물 44를 상기에 개시된 화합물 21에 대한 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 2H), 7.34-7.28 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.87 (dd, $J = 7.9, 8.2$ Hz, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).



[0309]

[0310]

화합물 72를 상기에 개시된 화합물 21에 대한 절차에 따라 제조하였다. 0°C 에서 NMP(15 mL) 중의 다이아민 1004(0.70 g, 3.07 mmol)의 현탁액에 페닐아세틸 클로라이드(811 μL , 6.13 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반한 후에 물의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 N,N'-[5,5'-(프로판-1,3-다이일)-비스(1,3,4-티아디아아졸-5,2-다이일)]-비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 72, 1.37 g)를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.17-2.12 (m, 2H).



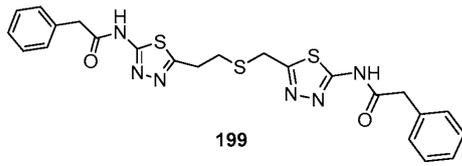
[0311]

[0312]

실온에서 DMF(12 mL) 중의 화합물 1005(100 mg, 0.37 mmol)의 현탁액에 DMF(2 mL)중의 (t-Boc) $_2\text{O}$ (88 mg, 0.41 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 NMP(2 mL)를 첨가한 후에 페닐아세틸 클로라이드(97 μL , 0.74 mmol)를 첨가하였다. 반응을 1시간 동안 교반한 후에 얼음 및 물의 혼합물에 붓었다. 고체를 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1010(180 mg)을 수득하였다.

[0313]

TFA(1.5 mL) 및 CH_2CH_2 (10 mL)의 혼합물 중의 상기 생성물 1010(160 mg, 0.26 mmol)을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 (3회)로 추출하고 농축하여 N,N'-[5,5'-(아잔다이일-비스(에탄-2,1-다이일))-비스(1,3,4-티아디아아졸-5,2-다이일)]-비스(2-페닐아세트아미드) 트라이플루오로아세트산(화합물 149, 122 mg)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 2H), 8.75 (bs, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.84 (s, 4H), 3.45 (d, $J = 2.9$ Hz, 4H), 3.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H).



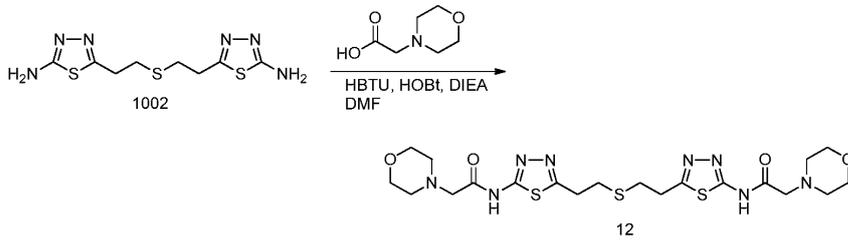
[0314]

[0315]

NMP(5 mL) 중의 화합물 1006(0.274 g, 1 mmol)의 현탁액에 페닐 아세틸 클로라이드(0.263 mL, 2 mmol)를 적가 하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 199를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 2.87-2.91 (t, 2H) 3.25-3.29 (t, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.19 (s, 2H) 7.26-7.33 (m, 10H) 12.71-12.72 (br s, 2H).

[0316]

방법 B: 펩티드 커플링 시약을 사용하는 산을 통한 방법



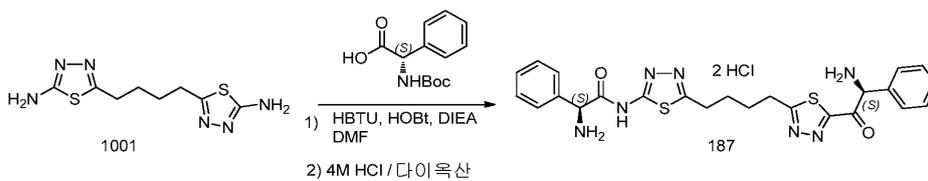
[0317]

[0318]

5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1002, 0.69 mmol, 0.20 g, 1.0 당량)을 함유하는 플라스크에 2-모폴리노아세트산(1.52 mmol, 0.22 g, 2.2 당량), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU, 2.20 mmol, 0.83 g, 3.2 당량), 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT, 2.20 mmol, 0.29 g, 3.2 당량), DMF(5 mL)를 첨가하고 이어서, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIEA, 5.52 mmol, 0.71 g, 0.960 mL, 8.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 이어서 물(15 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하고 물 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. Na₂SO₄를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하여 화합물 12(0.04 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 화합물 12: δ 3.80 (넓은 다중선, 4H), 3.34 (dd, 4H, J = 7.2 Hz), 3.28 (s, 4 H), 3.00 (dd, 4H, J= 7.1 Hz), 2.63 (넓은 다중선, 4H).

[0319]

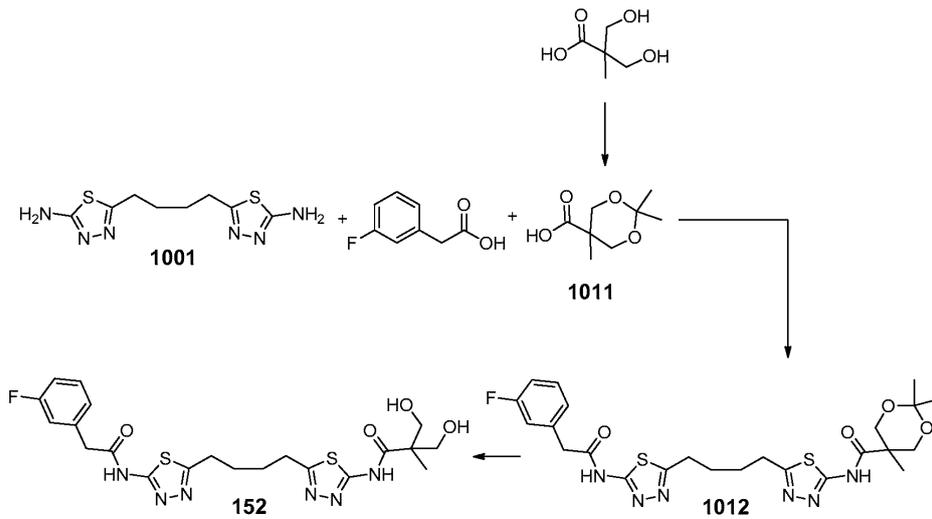
[0320]



[0321]

5,5'-(부탄-1,4-다이일)비스(1,3,4-티아다리아졸-2-아민)(화합물 1101, 3.9 mmol, 1.0 g, 1.0 당량)을 함유한 플라스크에 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐아세트산(8.58 mmol, 2.15 g, 2.2 당량), HBTU(12.48 mmol, 4.73 g, 3.2 당량), HOBT(12.48 mmol, 1.69 g, 3.2 당량), DMF(25 mL)를 첨가한 후에 DIEA(31.2 mmol, 4.03 g, 5.43 mL, 8.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 물(150 mL)에 부었다. 형성된 백색 고체를 진공 여과로 수집하고 물로 세척하고 진공하에 건조하여 비스-Boc 보호된 중간체(2.47 g)를 수득하였다.

다이클로로메탄(DCM, 20 mL) 중의 비스-Boc 보호된 중간체(2.76 mmol, 2.0 g, 1.0 당량)의 슬러리에 다이옥산 중의 HCl(4 M, 40 mmol, 10 mL)을 활발한 교반하에 첨가하였다. 혼합물은 잠시 투명하고 균일해졌고, 이어서 백색 침전물을 형성하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 다이에틸 에테르(20 mL)로 희석하였다. 고체를 진공 여과로 수집하고 추가적 다이에틸 에테르로 세척하고 진공하에 건조하여 화합물 187(0.9 g)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 화합물 187: δ 9.13 (s, 4H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (m, 6H), 6.2 (넓은 단일선, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.04 (넓은 다중선, 4H), 1.77 (넓은 다중선, 4H).



[0322]

[0323]

실온에서 아세톤(80 mL) 중의 2,2-비스(하이드록시메틸)프로피온산(5.00 g, 37.28 mmol)의 용액에 2,2-다이메톡시프로판(6.88 mL, 55.92 mmol) 및 p-TsOH·H₂O(0.36 g, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 교반한 후에 Et₃N(0.30 mL)으로 켄칭하였다. 유기 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 물에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하여 목적하는 생성물 1011(5.17 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0324]

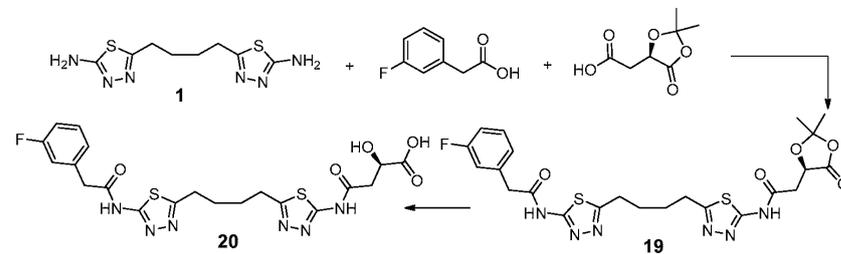
0°C에서 DMF(20 mL) 중의 다이아민 1001(500 mg, 1.95 mmol), 3-플루오로페닐아세트산(361 mg, 2.34 mmol) 및 산 1011(442 mg, 2.54 mmol)의 현탁액에 HOBt(791 mg, 5.85 mmol)를 첨가하고 이어서, N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC, 1.12 g, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 내지 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 생성물을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(1 내지 10%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2,2,5-트라이메틸-1,3-다이옥산-5-카복사미드(화합물 1012, 208 mg)를 수득하였다.

[0325]

THF(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물 중의 상기 생성물 1012(87 mg, 0.16 mmol) 및 TFA(2 mL)를 50°C에서 5시간 동안 가열한 후에 감압하에 농축하였다. 미가공 잔사를 HPLC로 정제하여 N,N'-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판아미드(화합물 152)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.04-7.38 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 10.7, 29.0 Hz, 4H), 3.03 (bs, 4H), 1.77 (bs, 4H), 1.14 (s, 3H).

[0326]

[0327]

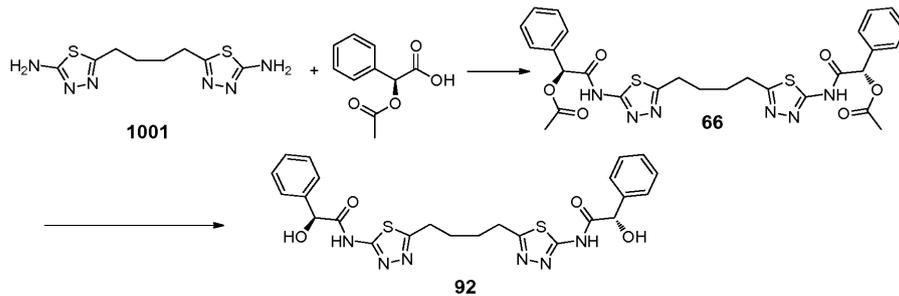


0°C에서 DMF(20 mL) 중의 다이아민 1001(400 mg, 1.56 mmol), 3-플루오로페닐아세트산(313 mg, 2.03 mmol), (R)-(-)-2,2-다이메틸-5-옥소-1,3-다이옥소란-4-아세트산(353 mg, 2.03 mmol) 및 Et₃N(200 μL)의 현탁액에 HOBt(633 mg, 4.68 mmol)를 첨가하고 이어서, EDC(897 mg, 4.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 내지 실온에서 18시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 고온의 MeOH 및 THF의 혼합물로 추가로 세척하였다. 결합된 여과액을 농축하고 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(1 내지 10%)로

용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-3,4-다이하이드록시부탄아미드(화합물 1013, 93 mg)를 수득하였다.

[0328]

THF(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물 중의 상기 생성물 1013(87 mg, 0.16 mmol) 및 TFA(2 mL)을 50°C에서 5시간 동안 가열한 후에 감압하에 농축하였다. 미가공 잔사를 HPLC로 정제하여 (R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-플루오로페닐)아세트아미도)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)부틸)-1,3,4-티아다이아졸-2-일)-3,4-다이하이드록시부탄아미드(화합물 153)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.03 (bs, 4H), 2.85-2.77 (m, 2H), 1.78 (bs, 4H).



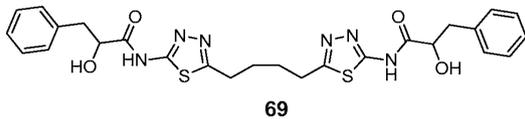
[0329]

[0330]

DMF(4 mL) 중의 (S)-(+)-O-아세틸만델산(666 mg, 3.43 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 1.47 g, 3.86 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.672 mL, 3.86 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 66을 수득하였다.

[0331]

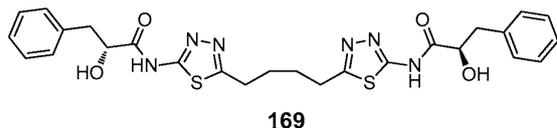
플라스크를 MeOH(5 mL) 중의 화합물 66 및 암모니아(2 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 생성된 물질을 오븐에서 건조하여 화합물 92를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 2H), 7.53-7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).



[0332]

[0333]

플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol), DL-3-페닐락트산(285 mg, 1.716 mmol) 및 HOBt(527 mg, 3.9 mmol)로 채우고 EDC(897 mg, 4.68 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.87 mL, 6.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(약 5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 69를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).

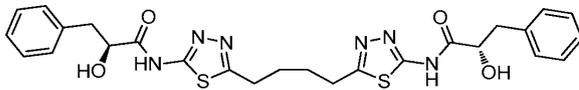


[0334]

[0335]

플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol), D-(+)-3-페닐락트산(285 mg, 1.716 mmol), 및 HOBt(464 mg, 3.43 mmol)로 채우고 EDC(822 mg, 4.28 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.718 mL, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다.

미가공 물질을 CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 169를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, $J = 6.87$ Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).

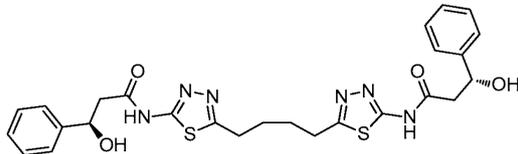


146

[0336]

[0337]

플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol), L-(-)-3-페닐락트산(285 mg, 1.716 mmol) 및 HOBt(464 mg, 3.43 mmol)로 채우고 EDC(822 mg, 4.28 mmol)를 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(0.718 mL, 5.15 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 146을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 2H), 7.31 (m, 10H), 5.78 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 1.79 (bs, 4H).

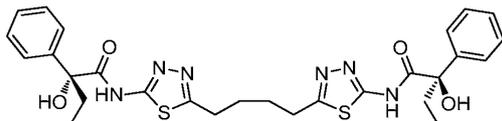


127

[0338]

[0339]

DMF(3 mL) 중의 (R)-(+)-3-하이드록시-3-페닐프로피온산(285 mg, 1.72 mmol) 및 HATU(719 mg, 1.89 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.329 mL, 1.89 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH를 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 127을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 5.56 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 3.04 (bs, 4H), 2.80 (m, 4H), 1.80 (bs, 4H).

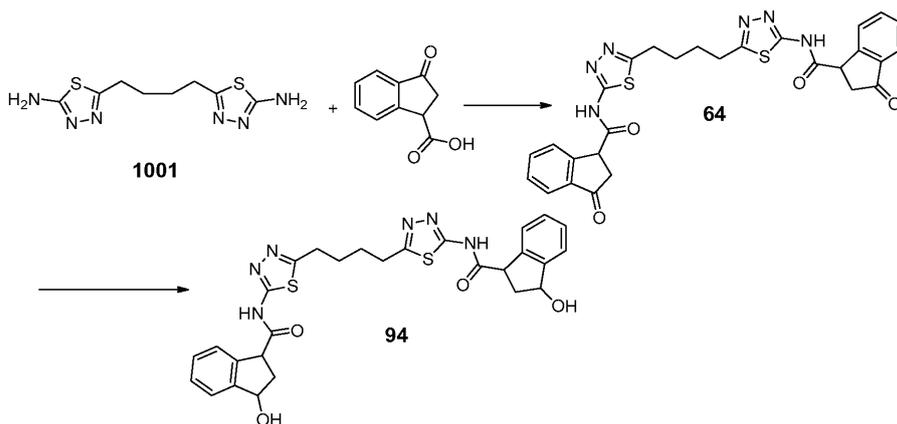


143

[0340]

[0341]

DMF(3 mL) 중의 (R)-2-하이드록시-2-페닐부티르산(310 mg, 1.72 mmol) 및 HATU(719 mg, 1.89 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.329 mL, 1.89 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(200 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 143을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, $J = 7.65$ Hz, 4H), 7.34 (m, 6H), 2.99 (bs, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.74 (bs, 4H), 0.80 (t, 6H).



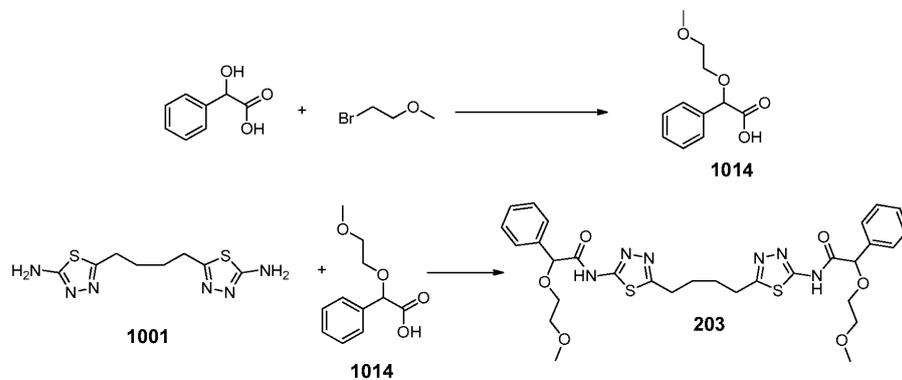
[0342]

[0343]

DMF(5 mL) 중의 3-옥소-1-인단카복시산(604 mg, 3.43 mmol) 및 HATU(1.47g, 3.86 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.672 mL, 3.86 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 얼은 갈색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 64를 수득하였다.

[0344]

0°C에서 EtOH(20 mL) 중의 화합물 64(100 mg, 0.175 mmol)의 현탁액에 NaBH₄(15 mg, 0.384 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에 HCl(1 N)로 켄칭하였다. 혼합물을 HCl(1 N)과 EtOAc에 분배하고, 유기 추출물을 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 추가적으로 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 94를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 2H), 7.34 (m, 8H), 5.56 (m, 2H), 5.11 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.05 (bs, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H).



[0345]

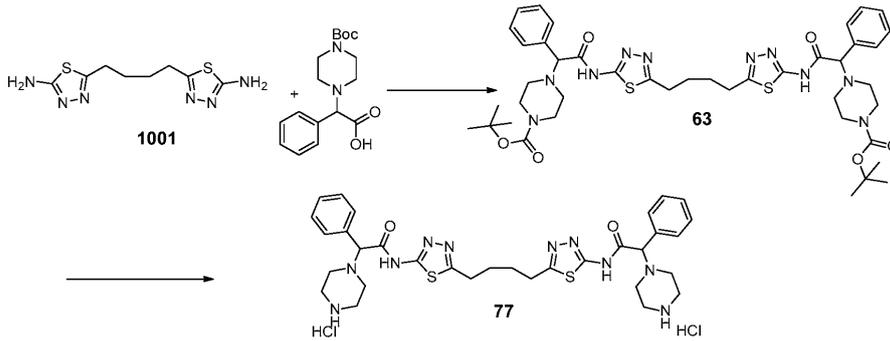
[0346]

0°C에서 DMF(10 mL) 중의 DL-만델산(1 g, 6.57 mmol)의 용액에 NaH(700 mg, 19.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반한 후에 2-브로모에틸 메틸 에테르(1.24 mL, 13.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 교반하고 서서히 실온으로 밤새 가온한 후에 HCl(1 N)로 켄칭하였다. 혼합물을 HCl(1 N)과 EtOAc에 분배하고, 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1014를 수득하였다.

[0347]

DMF(3 mL) 중의 화합물 1014(500 mg, 2.37 mmol) 및 HATU(995 mg, 2.62 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.456 mL, 2.62 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(277 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~6 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 203을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 2H), 7.49-7.37 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 8H), 3.27 (s, 6H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H).



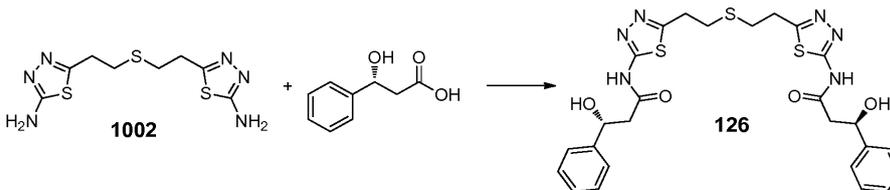
[0348]

[0349]

DMF(5 mL) 중의 2-(4-Boc-피페라진일)-2-페닐아세트산(1.1 g, 3.43 mmol) 및 HATU(1.47g, 3.86 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.672 mL, 3.86 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1001(400 mg, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH를 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 63을 수득하였다.

[0350]

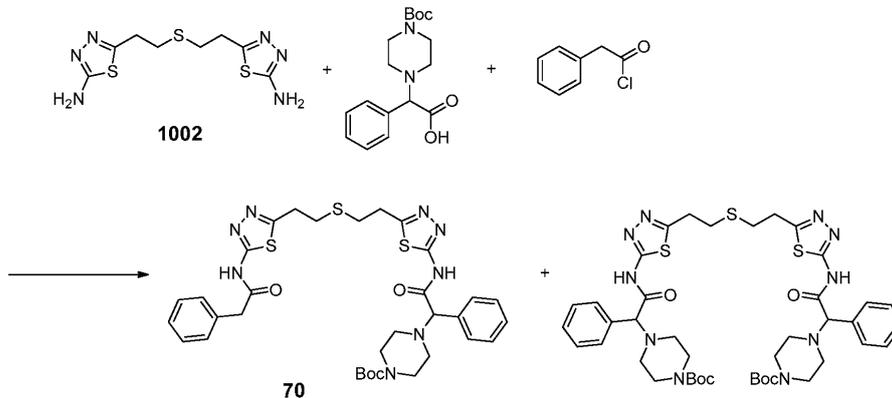
플라스크를 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 화합물 63 및 HCl(4 N)로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고 EtOAc/CH₂Cl₂로 세척하고 건조하여 화합물 77을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (bs, 4H), 7.51-7.41 (m, 10H), 4.90 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.15 (bs, 8H), 3.03 (bs, 4H), 2.73 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H).



[0351]

[0352]

DMF(3 mL) 중의 (R)-(+)-3-하이드록시-3-페닐프로피온산(254 mg, 1.53 mmol) 및 HATU(640 mg, 1.68 mmol)의 현탁액에 DIEA(0.292 mL, 1.68 mmol)를 첨가하고 이어서, 화합물 1002(200 mg, 0.693 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 DMSO 및 MeOH의 혼합물을 사용하는 재결정화로 정제하여 화합물 126을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 2H), 7.38 (m, 10H), 5.55 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H), 2.82 (m, 4H).

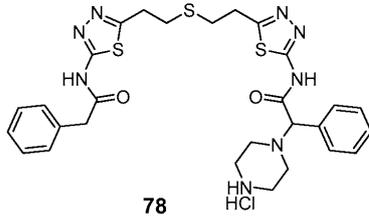


[0353]

[0354]

플라스크를 DMF(3 mL) 중의 화합물 1002(200 mg, 0.693 mmol), 2-(4-Boc-피페라진일)-2-페닐아세트산(244 mg, 0.763 mmol) 및 HOBt(187 mg, 1.39 mmol)로 채우고 EDC(332 mg, 1.73 mmol)를 첨가하고 이어서, 트리에틸아민 (0.290 mL, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 페닐아세틸 클로라이드 (0.037 mL, 0.277 mmol)를 0°C에서 적가하고 1시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색

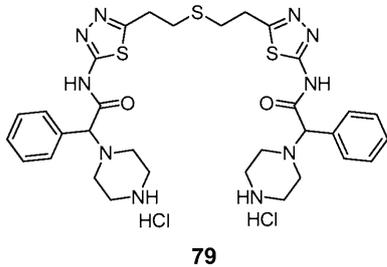
침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 70 및 76을 수득하였다.



[0355]

[0356]

플라스크를 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 화합물 70 및 HCl(4 N)으로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고 EtOAc/CH₂Cl₂로 세척하고 건조하여 화합물 78을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 2H), 8.97 (bs, 2H), 7.50-7.29 (m, 10H), 4.72 (bs, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.27 (t, 4H), 3.15 (bs, 4H), 2.92 (t, 4H), 2.70 (bs, 4H).



[0357]

[0358]

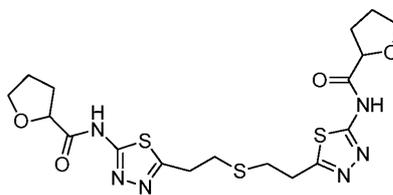
플라스크를 1,4-다이옥산(6 mL) 중의 화합물 76 및 HCl(4 N)으로 채우고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고 EtOAc/CH₂Cl₂로 세척하고 건조하여 화합물 79를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 2H), 9.03 (bs, 4H), 7.50-7.40 (m, 10H), 4.67 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.28 (t, 4H), 3.14 (bs, 8H), 2.97 (t, 4H), 2.71 (bs, 8H).

[0359]

아미드 커플링의 일반적인 절차 (하기 실시예에 사용됨):

[0360]

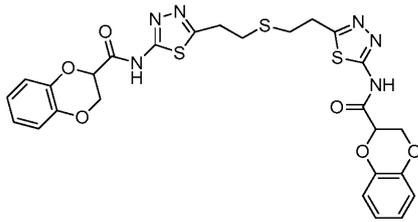
DMF 중의 카복시산(2 당량)의 현탁액(0.2 M)에 HATU(2 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반하고 이어서, 아민(1 당량) 및 DIPEA(4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 쉐킷하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하였다.



[0361]

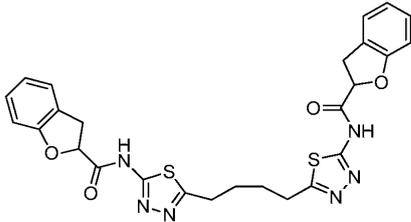
[0362]

화합물 39: ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.89-2.01 (m, 6H) 2.18-2.29 (m, 2H) 2.95-3 (m, 4H) 3.79-3.86 (m, 2H) 3.94-4.02 (m, 2H) 4.55-4.6 (m, 2H) 12.29 (brs, 2H).



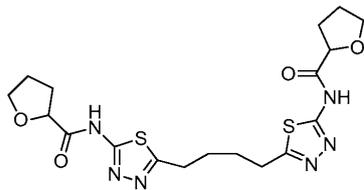
[0363]

[0364] 화합물 41: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 2.93-2.98 (m, 4H) 3.27-3.32 (m, 4H), 4.46 (s, 4H), 5.18-5.2 (br s, 2H) 6.88-7.03 (m, 8H) 12.87-12.92 (br s, 2H).



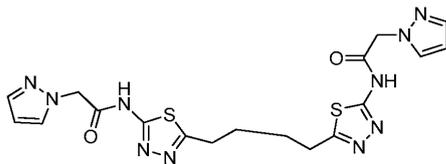
[0365]

[0366] 화합물 51: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.78 (br s, 4H) 3.05-3.06 (br s, 4H), 3.38-3.40 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 2H) 5.44-5.50 (m, 2H) 6.92-7.26 (m, 8H) 12.78 (br s, 2H).



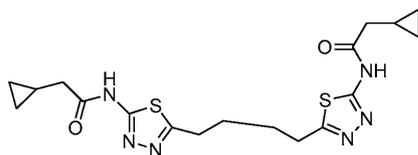
[0367]

[0368] 화합물 54: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.92-2.03 (m, 10H) 2.17-2.28 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.79-3.85 (m, 2H) 3.94-4.01 (m, 2H) 4.55-4.59 (m, 2H) 12.27 (br s, 2H).



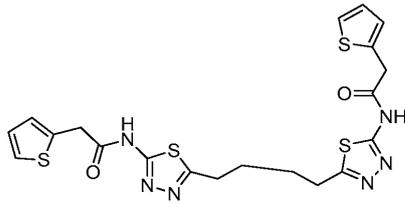
[0369]

[0370] 화합물 60: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.77 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 5.20 (s, 4H) 6.31 (br s, 2H) 7.49 (br s, 2H) 7.79 (br s, 2H) 12.80 (br s, 2H).



[0371]

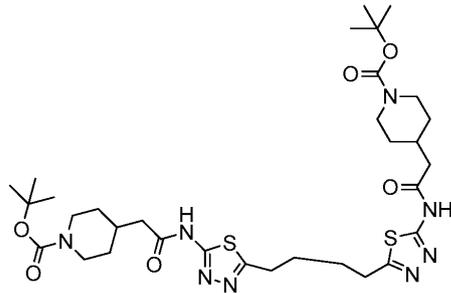
[0372] 화합물 85: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 0.20-0.21 (br s, 4H) 0.48-0.50 (br s, 4H) 1.79 (br s, 4H) 2.35-2.38 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 12.32 (br s, 2H).



[0373]

[0374]

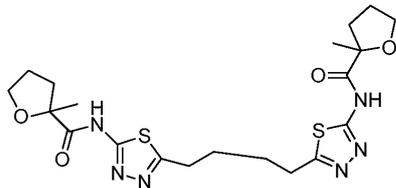
화합물 87: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.78 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.05 (s, 4H) 6.99 (br s, 4H) 7.42-7.44 (m, 2H) 12.68 (br s, 2H).



[0375]

[0376]

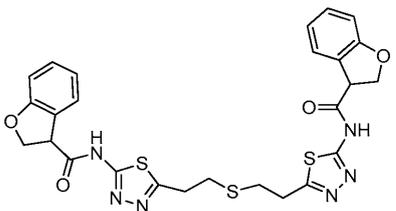
화합물 114: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.01-1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61-1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65-2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89-3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H).



[0377]

[0378]

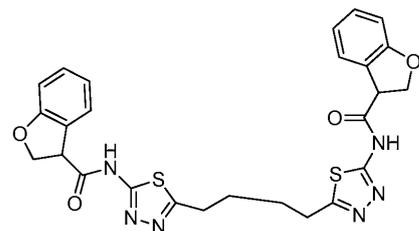
화합물 123: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.43 (s, 6H) 1.79-1.94 (m, 10H) 2.22-2.31 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.85-4.01 (m, 4H) 11.85 (br s, 2H).



[0379]

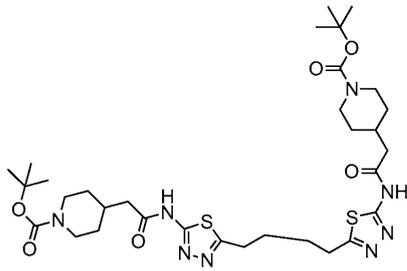
[0380]

화합물 133: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 2.92-2.97 (m, 4H) 3.26-3.30 (m, 4H) 4.61-4.87 (m, 6H) 6.83-6.89 (m, 4H) 7.16-7.21 (m, 2H) 7.36-7.38 (m, 2H) 12.95 (br s, 2H).



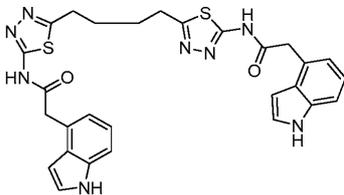
[0381]

[0382] 화합물 135: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.77 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.60-4.87 (m, 6H) 6.83-6.89 (m, 4H) 7.16-7.22 (m, 2H) 7.36-7.38 (m, 2H) 12.92 (br s, 2H).



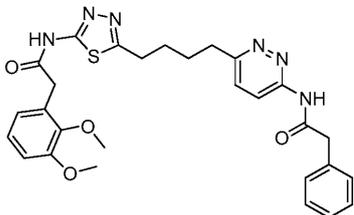
[0383]

[0384] 화합물 114: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.01-1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61-1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65-2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89-3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H).



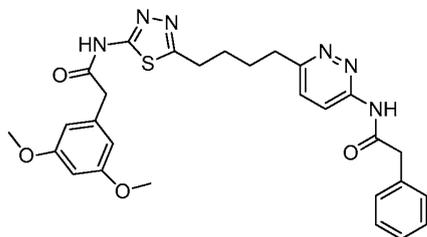
[0385]

[0386] 화합물 323: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.76 (brs, 4H) 3.01(brs, 4H) 4.02 (s, 4H) 6.56 (s, 2H) 6.94-7.05 (m, 4H) 7.31-7.33 (m, 4H) 11.12 (brs, 2H) 12.69 (s, 2H).



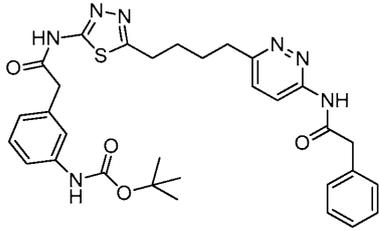
[0387]

[0388] 화합물 397: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.67-3.82 (m, 10H) 6.85-7.03 (m, 4H) 7.26-7.36 (m, 5H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0389]

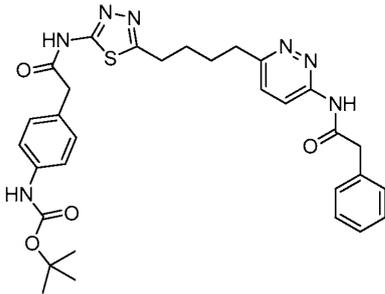
[0390] 화합물 398: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.72-3.78 (m, 10H) 6.42-6.51 (m, 4H) 7.36 (m, 5H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0391]

[0392]

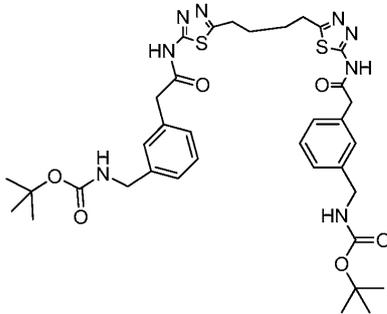
화합물 399: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.74-3.78 (m, 4H) 6.92-6.94 (m, 1H) 7.20-7.36 (m, 7H) 7.51-7.58 (m, 2H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0393]

[0394]

화합물 400: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71-3.78 (m, 4H) 7.18-7.42 (m, 9H) 7.54-7.58 (m, 2H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



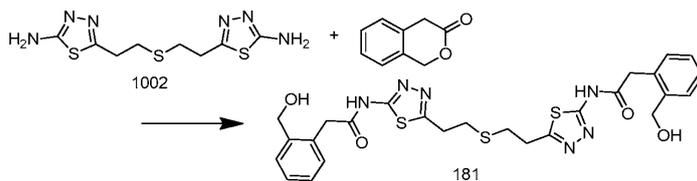
[0395]

[0396]

화합물 324: ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.39 (s, 18H) 1.76 (brs, 4H) 3.01 (brs, 4H) 3.79 (s, 4H) 4.11-4.13 (brs, 4H) 7.13-7.38 (m, 8H) 12.65 (s, 2H).

[0397]

방법 C: 에스테르/락톤과의 알루미늄 아미드 커플링을 통한 방법

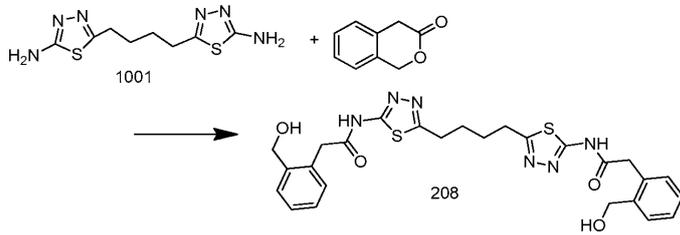


[0398]

[0399]

톨루엔(9 mL) 중의 화합물 1002(288 mg, 1.00 mmol)의 현탁액에 3-이소크로마논(311 mg, 2.10 mmol)을 첨가하고 이어서, 트리메틸 알루미늄(톨루엔 중 2 M, 1.0 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75°C에서 15시간 동안 교반하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(3×20 mL) 및 염화 나트륨 용액(10%, 10 mL)로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 미가공 생성물을 HPLC로 정제하여 N,N'-(5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아다이하졸-5,2-다이일))비스(2-(2-(하

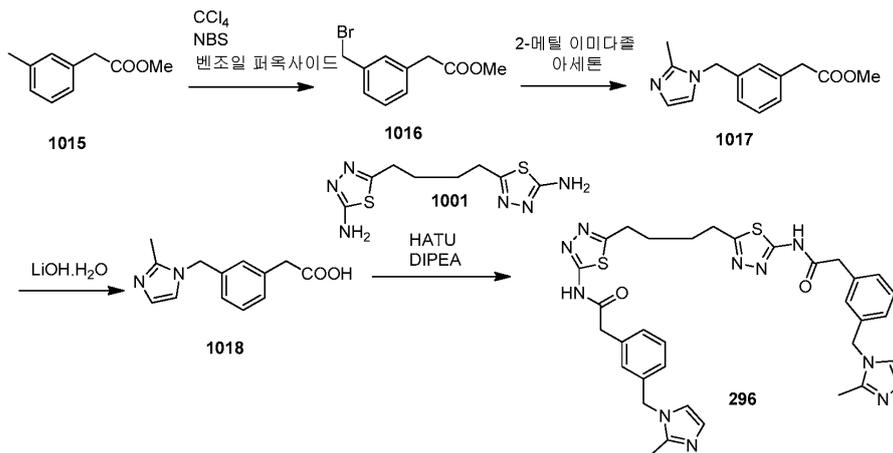
이드록시메틸)페닐)아세트아미드)(화합물 181, 78 mg)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42(d, J=6.84 Hz, 2H), 7.26(bs, 6H), 4.57(s, 4H), 3.90(s, 4H), 3.27(t, J =6.62 Hz, 4H), 2.94(t, J =6.44 Hz, 4H).



[0400]

[0401]

톨루엔(8 mL) 중의 화합물 1001(256 mg, 1.00 mmol)의 현탁액에 3-이소크로마논(311 mg, 2.10 mmol)을 첨가하고 이어서, 트라이메틸 알루미늄(톨루엔 중 2 M, 1.0 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75°C에서 15시간 동안 교반하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 물(3×20 mL) 및 염화 나트륨 용액(10%, 10 mL)로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 미가공 생성물을 HPLC로 정제하여 N,N'-(5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아디아자졸-5,2-다이일))비스(2-(2-(하이드록시메틸)페닐)아세트아미드)(화합물 208, 62 mg)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41(s, 2H), 7.26(s, 6H), 4.56(s, 4H), 3.01(bs, 4H), 1.76(bs, 4H).



[0402]

[0403]

사염화 탄소(150 mL) 중의 화합물 1015(3.2 g, 19.5 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(3.47 g, 19.6 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(10 mg, 촉매)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 고온 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 에틸아세테이트/헥산(20%)으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1016(2 g, 42% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51(s, 2H) 7.35 (m, 4H).

[0404]

아세톤(10 mL) 중의 화합물 1016(0.243 g, 1 mmol)의 용액에 2-메틸 이미다졸(0.41 g, 5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1017(0.17 g, 69% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.02 9m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H).

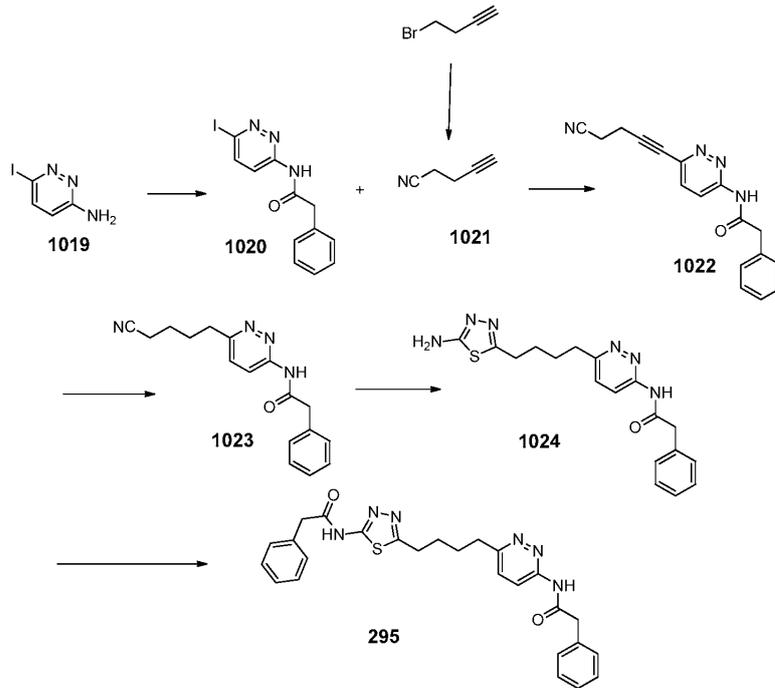
[0405]

THF/MeOH/물(10 mL, 2 mL, 2 mL) 중의 화합물 1017(0.17 g, 0.69 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.06 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 아세트산으로 산성화하였다. 수층을 농축하고, 생성물을 분취용 HPLC로 단리하였다. 수득된 잔사를 물(5 mL)에 용해시키고, 농축 염산(83 μL)을 첨가한 후에 농축 및 건조하

여 화합물 1018(0.15 g)을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0406]

DMF(3 mL) 중의 카복시산 1018(105 mg, 0.39 mmol)의 현탁액에 HATU(150 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반하고 이어서, 아민 1001(50.5 mg, 0.197 mmol) 및 DIPEA(0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 킨칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 296(112 mg, 83%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.76 (brs, 4H) 2.38 (s, 6H) 3.01(brs, 4H) 3.82 (s, 4H) 5.25 (s, 4H) 7.09-7.38 (m, 12H) 12.64-12.67 (brs, 2H).



[0407]

[0408]

0°C에서 CH₂Cl₂(15 mL) 중의 화합물 1019(1.5 g, 6.8 mmol)의 현탁액에 Et₃N(1.9 mL, 13.6 mmol)을 적가하고 이어서, 페닐 아세틸 클로라이드(1.07 mL, 8.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 교반한 후에 서서히 실온으로 2일 동안 가온하였다. 미가공 물질을 헥산 중의 EtOAc(0 내지 25%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1020을 수득하였다.

[0409]

0°C에서 DMSO(30 mL) 중의 4-브로모-1-부틴(7 g, 53 mmol)의 용액에 NaI(7.94 g, 53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 0°C로 냉각하고 이어서, NaCN(5.2 g, 106 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 2.5시간 동안 가열한 후에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1021을 수득하였다.

[0410]

아르곤 대기하에 Et₃N(3 mL) 및 THF(6 mL) 중의 화합물 1020(400 mg, 1.18 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(41 mg, 0.059 mmol) 및 CuI(11 mg, 0.059 mmol)의 혼합물에 화합물 1021(187 mg, 2.36 mmol)을 첨가한 후에 60°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거한 후에, 잔사를 헥산 중의 EtOAc(0 내지 60%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1022를 수득하였다.

[0411]

EtOAc(60 mL) 및 EtOH(15 mL)의 혼합물 중의 화합물 1022(118 mg, 0.406 mmol)의 용액에 Pd(OH)₂/C(50 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물에 수소를 혼합물을 통해 발포시키고 1시간 동안 교반하였다. Pd 촉매를 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하여 화합물 1023을 수득하였다.

[0412]

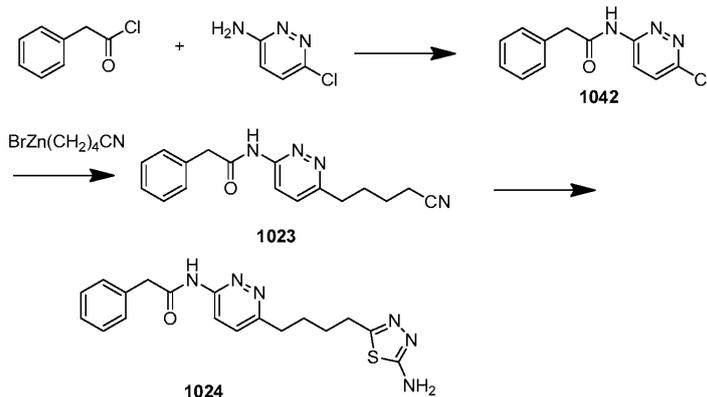
TFA(3 mL) 중의 화합물 1023(127 mg, 0.431 mmol) 및 티오세미카바자이드(51 mg, 0.561 mmol)의 혼합물을 85°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 혼합물을 NaOH 펠렛으로 염기성화(pH 10)하였다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1024를 수득하였다.

[0413]

0℃에서 NMP(1 mL) 중의 화합물 1024(38.4 mg, 0.104 mmol)의 용액에 페닐 아세틸 클로라이드(0.017 mL, 0.125 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 295를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 10H), 3.81-3.78 (d, J = 8.43 Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0414]

또한, 화합물 1024를 하기 절차에 따라 제조할 수 있다:



[0415]

[0416]

19℃에서 NMP(279 mL) 중의 3-아미노-6-클로로피리다진(11.14 g, 86.0 mmol)의 용액에 내부 온도(Ti)를 28℃ 이하로 유지하면서 페닐아세틸 클로라이드(18.2 mL, 137.6 mmol)를 5분 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 19℃에서 90분 동안 교반하고 얼음물(557 mL)에 부었다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(2×110 mL) 및 다이에틸 에테르(110 mL)로 세척하였다. 생성물을 밤새 고진공하에 건조하여 N-(6-클로로피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 xxx, 18.8 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57(s, 1H), 8.40(d, J=9.636 Hz, 1H), 7.90(d, J=9.516 Hz, 1H), 7.36(m, 5H) 3.82(s, 2H)

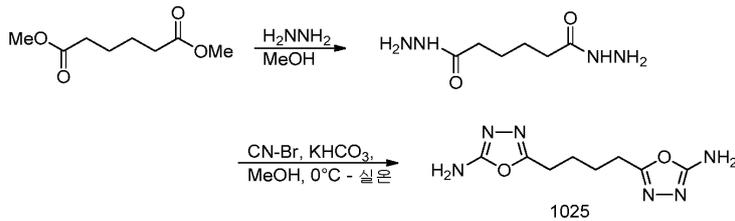
[0417]

내부 온도 프로브 및 첨가 깔때기를 갖춘 3구 플라스크(1000 mL)를 Ar_(g)로 세척하였다. 양의 아르곤압하에 4-시아노부틸아연 브로마이드(THF 중 0.5 M, 500 mL, 250 mmol)를 첨가 깔때기에 채운 후에 실온에서 반응 용기에 첨가하였다. 고체 N-(6-클로로피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(20.6 g, 83.3 mmol)를 교반된 용액에 실온에서 Ar_(g) 흐름하에 첨가하고 이어서, NiCl₂(dppp)(4.52 g, 8.33 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 19℃에서 240분 동안 교반한 후에 에탄올(120 mL)로 켄칭하였다. 물(380 mL)을 교반된 적색 용액에 첨가하여 탁한 침전물을 수득하였다. 에틸 아세테이트(760 mL)를 첨가하고 30분 동안 완전히 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과로 제거하였다. 이어서, 모액을 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 H₂O(380 mL), 에틸렌다이아민테트라아세트산 용액(0.5%, 380 mL)으로 세척하고 다시 H₂O(380 mL)로 세척하였다. 유기층을 로토증발로 농축하였다. 생성된 적색 오일을 EtOAc(200 mL)에 재용해시키고 HCl(1 M, 380 mL)을 완전히 교반된 플라스크에 첨가하였다. 30분 후에 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고 수층을 수집하였다. 유기층을 HCl(1 M, 2×380 mL)로 추출하였다. 이어서, 수층의 pH를 중탄산 나트륨 용액(7.5%)을 사용하여 약 7로 조절하고, 옅은 황색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(200 mL) 및 다이에틸 에테르(2×200 mL)로 세척하였다. 고체를 밤새 고진공하에 건조하여 N-(6-(4-시아노부틸)피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 1023, 14.76 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29(s, 1H), 8.23(d, J=9.036 Hz, 1H), 7.59(d, J=9.246 Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 3.79(s, 2H), 2.90(t, J= 7.357 Hz, 2H), 2.56(t, J= 7.038 Hz, 2H), 1.79(t, J= 7.311 Hz, 2H), 1.63(t, J= 7.01 Hz, 2H).

[0418]

N-(6-(4-시아노부틸)피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(14.7 g, 50.2 mmol)를 개방형 상부 환류 응축기를 갖춘 둥근 바닥 플라스크(250 mL)에 채웠다. 플라스크에 티오세미카바자이드(5.03 g, 55.2 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(88 mL)을 첨가하였다. 반응 슬러리를 65℃ 배스에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에,

H₂O(150 mL)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 교반된 중탄산 나트륨 용액(7.5%, 1400 mL)에 서서히 옮기고 0°C 배스에서 냉각하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(2×200 mL) 및 다이에틸 에테르(2×200 mL)로 세척하고 고진공하에 밤새 건조하였다. 황백색 고체를 DMSO(200 mL) 중에서 슬러리화하고 내부 온도가 65°C에 이를 때까지 80°C 배스에서 가열하였다. DMSO(105 mL)를 플라스크의 벽을 세척하는데 사용하였다. H₂O(120 mL)를 용액이 약간 탁해질 때까지 서서히 첨가한 후에 혼합물을 가열 배스에서 제거하고 교반하면서 주위온도로 냉각하였다. 옅은 녹색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물(200 mL) 및 다이에틸 에테르(2×200 mL)로 세척하였다. 고체를 밤새 고진공하에 건조하여 N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아다리아졸-2-일)부틸)피리다진-3-일)-2-페닐아세트아미드(화합물 1024, 15.01 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28(s, 1H), 8.23(d, J=8.916 Hz, 1H), 7.59(d, J=8.826 Hz, 1H), 7.36(m, 5H), 7.07(s, 2H), 3.78(s, 2H), 2.87(t, J= 6.799 Hz, 4H), 1.69(bm, 4H).



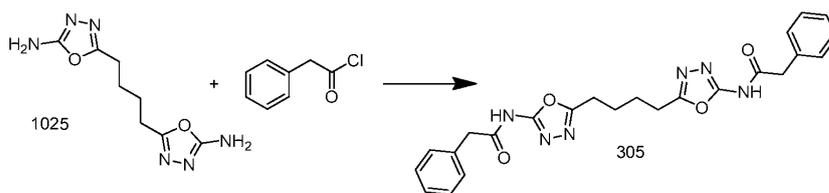
[0419]

[0420]

MeOH(20 mL) 중의 다이메틸 아디페이트(28.7 mmol, 5.0 g, 4.7 mL, 1.0 당량)의 용액에 무수 하이드라진(229.6 mmol, 7.36 g, 7.51 mL, 8.0 당량)을 첨가하고 혼합물을 50°C로 가열하여 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 1시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각하였다. 백색 고체를 여과로 수집하고 추가적 MeOH로 세척한 후에 고진공하에 건조하여 아디포하이드리드(4.6 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 2.00 (br s, 4H), 1.46 (br s, 4H).

[0421]

MeOH(25 mL) 중의 아디포하이드리드(12.49 mmol, 4.0 g, 1.0 당량), 중탄산 칼륨(15.61 mmol, 1.56 g, 1.25 당량)의 0°C로 냉각된 슬러리에 고체 브롬화 시아노젠(13.74 mmol, 1.44 g, 1.1 당량)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 교반하고 실온으로 1시간 동안 가온한 후에 밤새 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 고체를 물로 희석하였다. pH를 NaOH(2.5 N)를 사용하여 12로 조절하고, 고체를 여과로 수집하였다. 백색 고체를 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 옥사다리아졸 1025(1.73 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.85 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 1.68 (s, 4H).



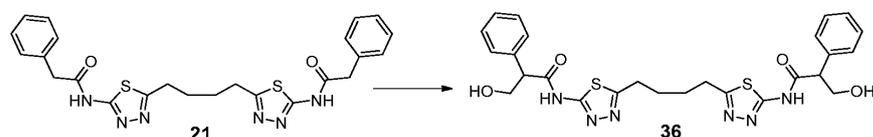
[0422]

[0423]

NMP(9 mL) 중의 옥사다리아졸 1025(181 mg, 0.81 mmol)의 현탁액에 트라이에틸아민(0.564 mL, 4.05 mmol)을 첨가하고 혼합물을 70°C로 가온하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서, 페닐아세틸 클로라이드(0.234 mL, 1.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 온도를 70°C에 15시간 동안 고정한 후에 실온으로 냉각하였다. 미가공 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 화합물 305(0.015 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74(s, 2H), 7.33(s, 10H), 3.74(s, 4H), 2.85(s, 4H), 1.76(s, 4H).

[0424]

다이하실화된 코어의 작용화:



[0425]

[0426]

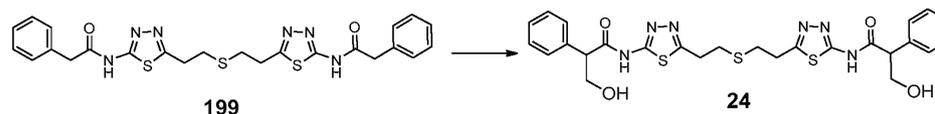
실온에서 THF(250 mL) 및 H₂O(20 mL)의 혼합물 중의 화합물 21(2.25 g, 4.57 mmol)의 현탁액에 NaOH(1.83 g, 45.67 mmol) 및 포름알데하이드 용액(물 중 37%, 14.83 mL, 182.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 °C에서 7시간 동안 가열한 후에 0°C로 냉각하고 HCl 수용액을 사용하여 pH 7로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 N,N'-[5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아디아아졸-5,2-다이일)]-비스(3-하이드록시-2-페닐프로판아미드)(화합물 36, 624 mg)를 수득하였다. 여과액으로부터의 제 2 침전물을 추가적 생성물(1.29 g)로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (bs, 2H), 7.35-7.30 (m, 10H), 5.09 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.02 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H).



[0427]

[0428]

THF(50 mL) 및 MeOH(5 mL)의 혼합물 중의 화합물 199(300 mg, 0.572 mmol)의 현탁액에 탄산 칼륨(158 mg, 1.144 mmol) 및 포름알데하이드 용액(물 중 37%, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후에 0°C로 냉각하고 HCl 수용액을 사용하여 pH 7로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 29를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.26 (m, 10H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (t, 4H), 2.93 (t, 4H).



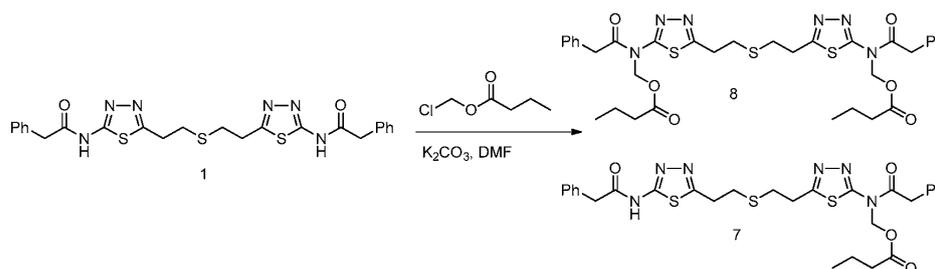
[0429]

[0430]

실온에서 THF(250 mL), MeOH(20 mL) 및 H₂O(20 mL)의 혼합물 중의 화합물 199(2.0 g, 3.81 mmol)의 현탁액에 NaOH(1 N, 20 mL) 및 포름알데하이드 용액(물 중 37%, 15 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 밤새 가열한 후에 0°C로 냉각하고 HCl 수용액을 사용하여 pH 7로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하였다. 미가공 물질을 HPLC로 정제하여 화합물 24를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (bs, 2H), 7.36-7.30 (m, 10H), 5.10 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H).

[0431]

전구약물:



[0432]

[0433]

N,N'-(5,5'-(티오비스(에탄-2,1-다이일))비스(1,3,4-티아디아아졸-5,2-다이일))비스(2-페닐아세트아미드)(화합물 1, 9.4 mmol, 5.0 g, 1.0 당량)를 함유하는 플라스크에 DMF(100 mL), K₂CO₃(20.98 mmol, 2.89 g, 2.2 당량) 및 클로로메틸 부티레이트(20.98 mmol, 2.86 g, 2.62 mL, 2.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후에 물(200 mL) 및 EtOAc(200 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(2×100 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고 물 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. Na₂SO₄를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 화합물을 역상 크로마토그래피(MeCN, H₂O)로 정제하여 화합물 8(0.235 g) 및 화합물 7(0.126 g)을 수득하였다.

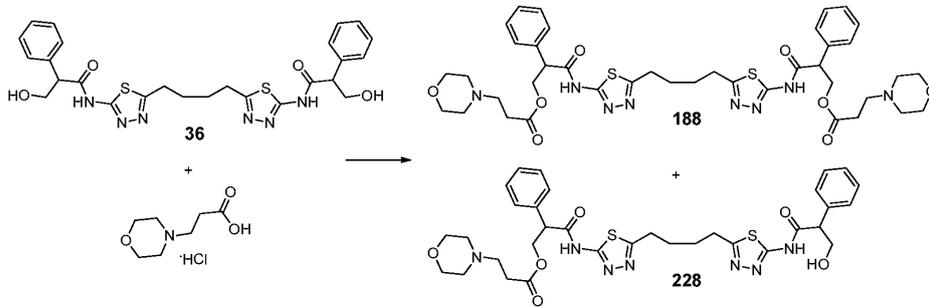
[0434]

¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 화합물 8: δ 7.31 (m, 10H), 6.18 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.17 (dd, 2H, J = 6.8

Hz), 2.92 (dd, 2H, J =6.8 Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H, J=7.2 Hz), 1.54 (dt, 2H, J =7.2, 7.4 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 7.4Hz).

[0435]

¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) 화합물 7: δ 12.68 (s, 1H), 7.32 (m, 10H), 6.18 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.26 (dd, 2H, J =7.0 Hz), 3.17 (dd, 2H, J =6.8 Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H, J =7.2 Hz), 1.54 (dt, 2H, J =7.2, 7.4 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 7.4Hz).



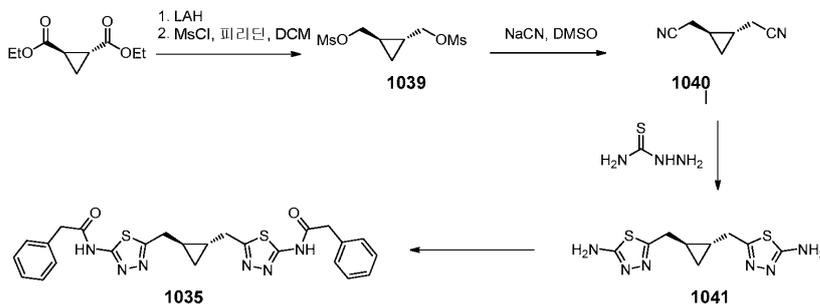
[0436]

[0437]

0℃에서 DMF(20 mL) 중의 3-모폴린-4-일-프로피온산하이드로클로라이드(500 mg, 2.56 mmol)의 현탁액에 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드(534 mg, 2.79 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하고 이어서, 다이올 36(642 mg, 1.16 mmol) 및 4-DMAP(454 mg, 3.72 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후에 EtOAc 및 냉수로 희석하였다. 유기층을 분리하고 물(3×50 mL) 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하였다. 미가공 생성물을 EtOAc 중의 MeOH(10 내지 25%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 {[5,5'-(부탄-1,4-다이일)-비스(1,3,4-티아디아아졸-5,2-다이일)]-비스(아잔다이일)}-비스(3-옥소-2-페닐프로판-3,1-다이일)-비스(3-모폴리노프로파노에이트)(화합물 188, 340 mg) 및 극성이 작은 생성물인 3-((5-[4-[5-(3-하이드록시-2-페닐프로판아미도)-1,3,4-티아디아아졸-2-일]부틸]-1,3,4-티아디아아졸-2-일)아미노)-3-옥소-2-페닐프로판 3-모폴리노프로파노에이트(화합물 228, 103 mg)를 수득하였다. 화합물 188: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 2H), 7.39 (m, 10H), 4.62 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 4H), 3.48 (bs, 8H), 3.02 (bs, 4H), 2.45 (bs, 8H), 2.25 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H).

[0438]

화합물 228: ¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 7.43-7.37 (m, 10H), 4.71 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.62 (bs, 4H), 3.11 (bs, 4H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.40 (bs, 4H), 1.90 (bs, 4H).



[0439]

[0440]

0℃에서 THF(20 mL) 중의 다이에틸 트랜스-1,2-사이클로프로판다이카복시레이트(5.00 g, 26.85 mmol)의 용액에 LAH(67.13 mL, THF 중 1.0 M, 67.13 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후에 H₂O(20 mL), NaOH(2 N 수용액, 20 mL) 및 H₂O(20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 활발히 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 MgSO₄로 건조하고 농축하여 목적하는 다이올 (2.73 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

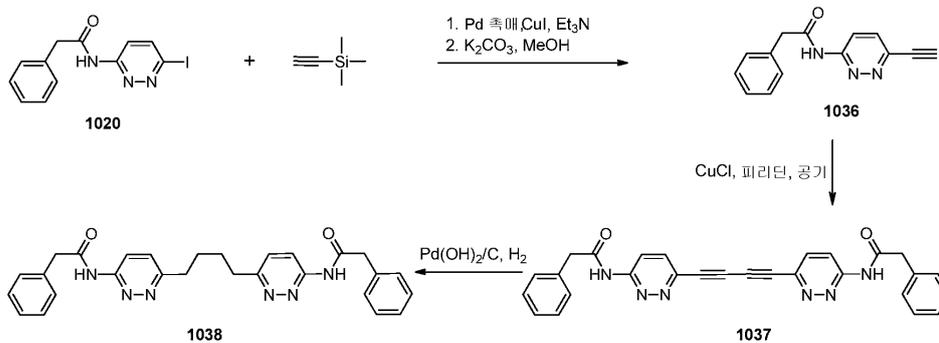
[0441]

0℃에서 CH₂Cl₂(75 mL) 중의 다이올(2.00 g, 19.58 mmol)의 혼합물에 피리딘(6.34 mL, 78.33 mmol)을 첨가하고

이어서, MsCl(3.33 mL, 43.08 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에 실온으로 가온하였다. 반응을 H₂O로 켄칭하고 에테르로 회석하였다. 유기층을 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하여 화합물 1039를 수득하였다. 이 미가공 생성물을 DMSO(75 mL)에 용해시키고, NaCN(2.88 g, 58.75 mmol) 및 NaI(294 mg, 1.96 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45°C에서 8시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각하고 EtOAc 및 H₂O로 회석하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하여 미가공 생성물 1040을 수득하고, 이를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0442] 트라이플루오로아세트산(TFA, 20 mL) 중의 화합물 1040 및 티오세미카바자이드(3.75 g, 41.12 mmol)의 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 얼음 및 물의 혼합물에 부었다. 수산화 나트륨 펠렛을 염기성(pH 14)이 될 때까지 혼합물에 첨가하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물 및 에테르로 세척하고 건조하여 화합물 1041(472 mg)을 수득하였다.

[0443] 0°C에서 1-메틸-2-피롤리돈(NMP, 5 mL) 중의 화합물 1041(70 mg, 0.26 mmol)의 현탁액에 페닐아세틸 클로라이드(72 μL, 0.55 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에 물(~3 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 1035(37 mg)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 2H), 7.34-7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.04 - 2.75 (m, 4H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H).



[0444]

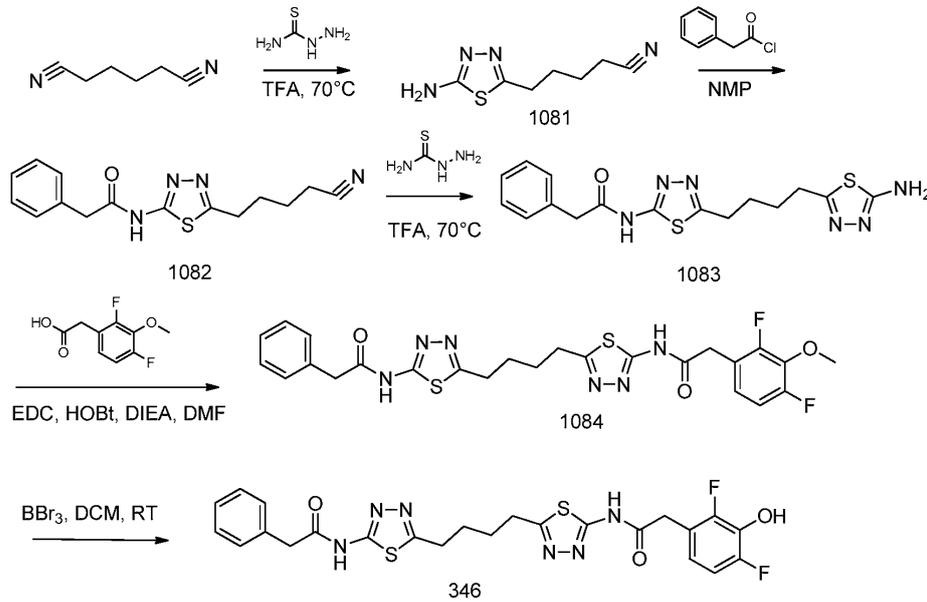
[0445] 아르곤 대기하에 실온에서 THF(20 mL) 중의 화합물 1020(1.50 g, 4.42 mmol), 에틸트라이메틸실란(813 μL, 5.75 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(310 mg, 0.44 mmol) 및 CuI(59 mg, 0.31 mmol)의 용액에 Et₃N(6.16 mL, 44.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각하고 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고, 미가공 잔사를 핵산 중의 EtOAc(10 내지 50%)로 용리하는 실리카 겔을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물(1.21 g)을 고체로서 수득하였다.

[0446] MeOH(100 mL) 중의 앞서 말한 중간체(1.07 g, 3.48 mmol) 및 K₂CO₃(0.40 g, 2.90 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 잔사를 EtOAc 및 H₂O의 혼합물에 재용해시키고 HCl 수용액(1 N)을 사용하여 pH 7로 중성화하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 농축하였다. 미가공 잔사를 핵산 중의 EtOAc(10 내지 50%)로 용리하는 실리카 겔을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 알킨 1036(0.48 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0447] 실온에서 피리딘(5 mL) 중의 알킨 1036(52 mg, 0.22 mmol)의 용액에 CuCl(4.3 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 모든 출발 물질이 소비되는 동안 생성된 혼합물을 공기 기류하에 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액(~2 mL)으로 회석하였다. 황백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 H₂O로 세척하고 건조하였다. 이 미가공 비스-아세틸렌 생성물 1037(52 mg)을 추가적 정제없이 후속 단계에 사용하였다.

[0448] 모든 출발 물질이 소비되는 동안에 DMF(5 mL) 및 THF(10 mL)의 혼합물 중의 화합물 1037(52 mg) 및 Pd(OH)₂/C(100 mg)의 혼합물을 실온에서 1 atm의 H₂하에 3시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 여과로 제거하고, 여과액을 농축하였다. 미가공 잔사를 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(1 내지 10%)로 용리하는 실리카 겔을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 1038(18 mg)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 2H), 8.20 (d, J = 8.97 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 10H), 3.78 (s,

4H), 2.90 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



[0449]

[0450]

TFA(50 mL) 중의 아디포니트릴(19.02 g, 175.8 mmol)의 용액에 티오세미카바자이드(16.02 g, 175.8 mmol)를 첨가하고 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 아르곤 대기하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(200 mL)로 희석하고 고체 NaOH를 사용하여 pH를 7로 조절하여 백색 침전물을 수득하고, 이를 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 고진공하에 건조하여 화합물 1081(9.22 g)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 7.02 (br s, 2H) 2.84 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.67 (m, 4H).

[0451]

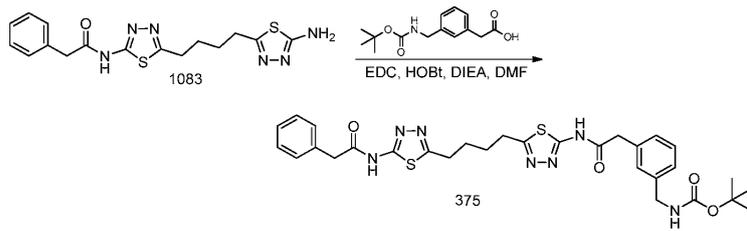
NMP(12.5 mL) 중의 화합물 1081(0.625 g, 2.87 mmol)의 용액에 페닐아세틸 클로라이드(0.487 g, 0.42 mL, 3.15 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 아르곤 대기하에 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 고체를 여과로 수집하였다. 고체를 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 화합물 1082(0.805 g)를 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 12.65 (s, 1H) 7.31 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, J= 7.3 Hz), 2.53 (t, 2H, J= 7.1 Hz), 1.78 (dq, 2H, J= 7.3, 7.1 Hz), 1.61 (dq, 2H, J= 7.3, 7.1 Hz).

[0452]

TFA(10 mL) 중의 화합물 1082(0.49 g, 1.33 mmol)의 용액에 티오세미카바자이드(0.23 g, 1.46 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 밤새 아르곤 대기하에 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 물(50 mL)로 희석하고, 고체 NaOH를 사용하여 pH를 7로 조절하여 백색 침전물을 수득하고, 이를 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 고진공하에 건조하여 화합물 1083(0.367 g)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 12.70 (s, 1H) 7.34 (br s, 5H), 7.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.71 (br s, 4H).

[0453]

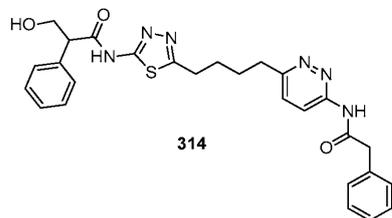
DMF(4 mL) 중의 화합물 1083(0.10 g, 0.267 mmol), 2,4-다이플루오로-3-메톡시페닐아세트산(0.058 g, 0.267 mmol), EDC(0.127 g, 0.667 mmol), HOBT(0.090 g, 0.667 mmol)의 용액에 DIEA(0.171 g, 0.231 mL, 1.335 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 대기하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 형성된 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하였다. 미가공 화합물 1084를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다. 다이클로로메탄(1 mL) 중의 화합물 1084(0.050 g, 0.091 mmol)의 용액에 BBr₃(1.0 mL, 1 mmol, 다이클로로메탄 중 1.0 M)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 아르곤 대기하에 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 다이클로로메탄(5 mL)으로 희석하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(15 mL)로 희석하고 pH를 12로 조절하였다. 수층을 다이클로로메탄(4×5 mL)으로 세척하고 pH를 4로 조절하였다. 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 화합물 346(0.029 g)을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 12.66 (s, 2H), 10.12 (s, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.02 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H).



[0454]

[0455]

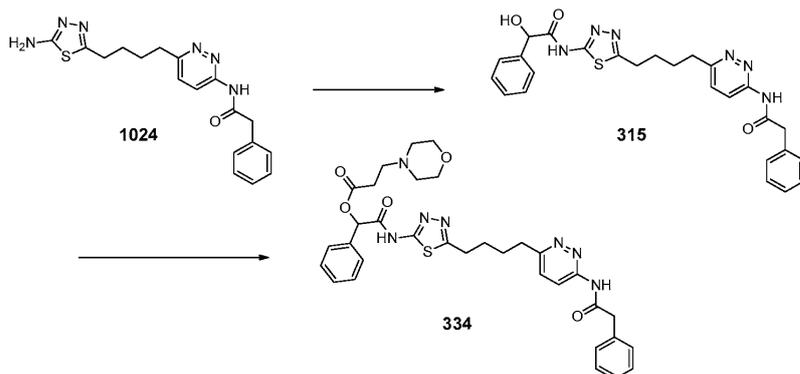
DMF(8 mL) 중의 화합물 1083(0.05 g, 0.133 mmol), Boc-3-아미노메틸-페닐아세트산(0.035 g, 0.133 mmol), EDC(0.064 g, 0.332 mmol), HOBt(0.045 g, 0.332 mmol)의 용액에 DIEA(0.086 g, 0.115 mL, 0.665 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 아르곤 대기하에 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 형성된 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하고 고진공하에 건조하여 화합물 375(0.023 g)를 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 12.66 (s, 2H), 7.27 (m, 10H), 4.11 (br s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01(br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H).



[0456]

[0457]

플라스크를 0°C에서 DMF(2 mL) 중의 화합물 1024(100 mg, 0.27 mmol) 및 트로픽산(54 mg, 0.326 mmol)으로 채우고 HOBt(88 mg, 0.652 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(156 mg, 0.815 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 3시간 동안 교반한 후에 물(~10 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하여 화합물 314를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 10H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0458]

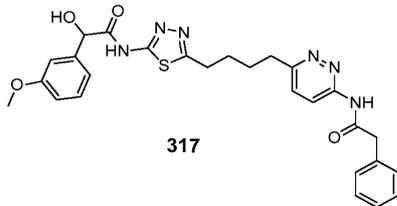
[0459]

플라스크를 0°C에서 화합물 1024(500 mg, 1.36 mmol) 및 DMF(10 mL) 중의 DL-만델산(248 mg, 1.63 mmol)으로 채우고 HOBt(441 mg, 3.26 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(781 mg, 4.08 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 후에 실온으로 가온하고 10분 동안 교반한 후에 0°C에서 물(~50 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하여 화합물 315를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 8H), 6.35 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0460]

DMF(10 mL) 중의 3-모폴린-4-일-프로피온산하이드로클로라이드(209 mg, 1.07 mmol)의 현탁액에 EDCI(308 mg,

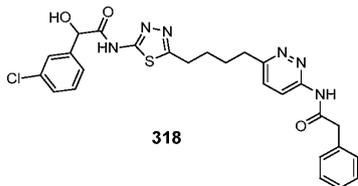
1.61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고 이어서, 화합물 315(447 mg, 0.889 mmol) 및 4-DMAP(261 mg, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 내지 실온에서 6시간 동안 교반한 후에 얼음물(~50 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 EtOAc 중의 MeOH(0 내지6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 334를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.45 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 11H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



[0461]

[0462]

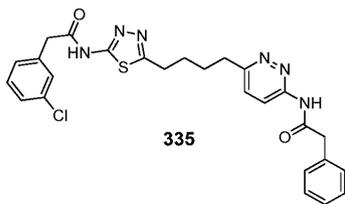
화합물 317을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-6.87 (m, 9H), 6.35 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.78 (m, 5H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0463]

[0464]

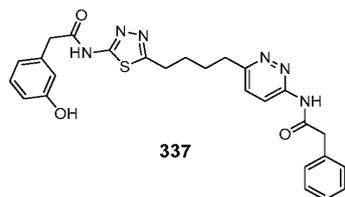
화합물 318을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.43 Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0465]

[0466]

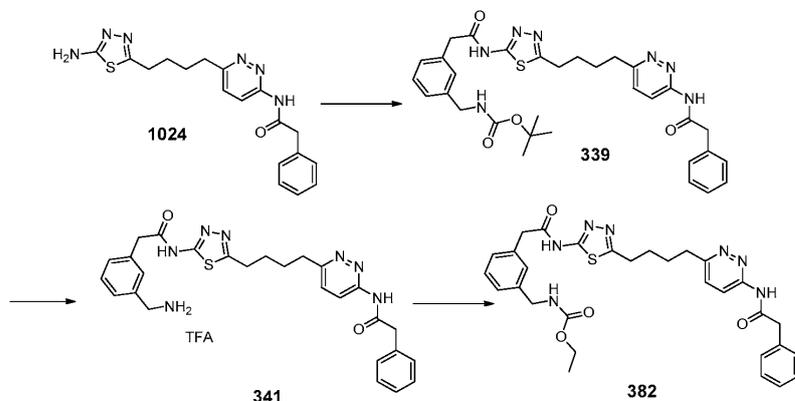
플라스크를 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.135 mmol) 및 3-클로로페닐아세트산(28 mg, 0.163 mmol)으로 채우고 HOBT(44 mg, 0.326 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(78 mg, 0.408 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물 및 에테르로 세척한 후에 건조하여 화합물 335를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0467]

[0468]

화합물 337을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.37 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.63 Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 6H), 6.75-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0469]

[0470]

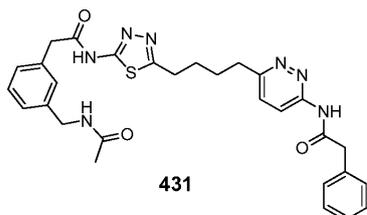
화합물 339, 341, 382: 플라스크를 0°C에서 DMF(2 mL) 중의 화합물 1024 (100 mg, 0.27 mmol) 및 Boc-3-아미노메틸-페닐아세트산(86 mg, 0.325 mmol)으로 채우고 HOBt(88 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(156 mg, 0.812 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후에 실온으로 가온하고 1.5시간 동안 교반한 후에 0°C에서 물(~10 mL)의 첨가로 퀘칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물 및 에테르로 세척한 후에 건조하여 화합물 339를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.13-4.11 (d, J = 10.62, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).

[0471]

다이클로로메탄(2 mL) 중의 화합물 339(50 mg, 0.081 mmol)의 현탁액에 0°C에서 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후에 진공하에 건조상태까지 증발시켰다. 에테르를 첨가하고, 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 에테르 및 다이클로로메탄으로 세척한 후에 건조하여 화합물 341을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 8.14-8.11 (bs, 2H), 7.58-7.54 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0472]

0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 341(10 mg, 0.0159 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(4.4 μL, 0.0317 mmol)을 적가하고 이어서, 에틸 클로로포르메이트(1.8 μL, 0.0191 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 30분 동안 교반한 후에 0°C에서 물(~1 mL)의 첨가로 퀘칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 382를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.67-7.58 (bs, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.06-4.0 (q, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.19-1.13 (t, 3H).

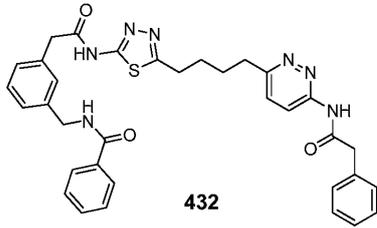


[0473]

[0474]

화합물 431을 화합물 382에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz,

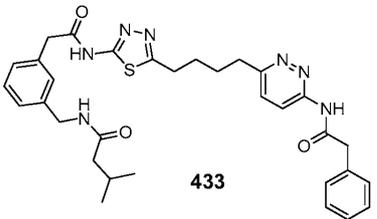
DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J = 9.51 Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 9H), 4.25-4.24 (d, J = 5.64 Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



[0475]

[0476]

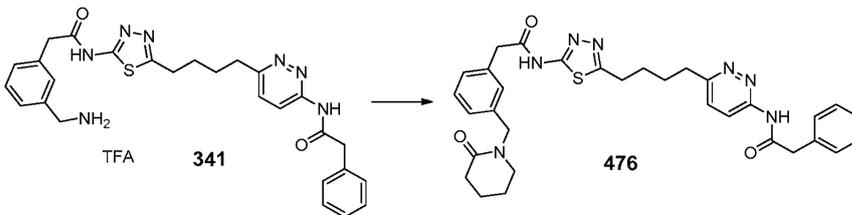
화합물 432를 화합물 382에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.04-9.01 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.93-7.89 (d, J = 9.51 Hz, 2H), 7.58-7.25 (m, 13H), 4.50-4.48 (d, J = 5.91 Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0477]

[0478]

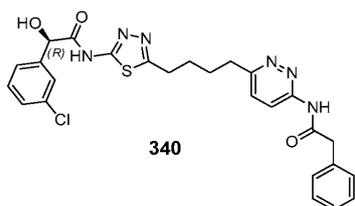
화합물 433을 화합물 382에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 1H), 8.20-8.19 (d, J = 9.57 Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J = 8.73 Hz, 1H), 7.35-7.13 (m, 9H), 4.26-4.24 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 0.86-0.85 (d, J = 3.99 Hz, 6H).



[0479]

[0480]

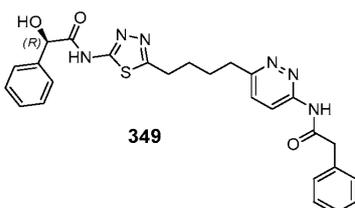
0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 341(70 mg, 0.111 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(31 μL, 0.22 mmol)을 적가하고 이어서, 5-브로모발레릴 클로라이드(12 μL, 0.122 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 칼륨 tert-부톡사이드(50 mg, 0.445 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 0°C에서 물(~2 mL)의 첨가로 토크닝하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 476을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 3.20 (bs, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.30 (bs, 2H), 1.68-1.80 (d, 6H).



[0481]

[0482]

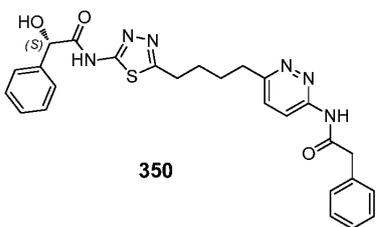
화합물 340을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.24 Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0483]

[0484]

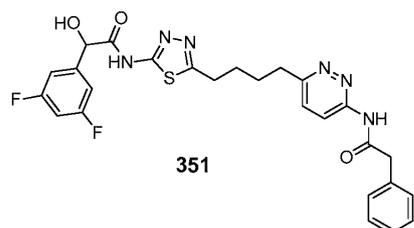
화합물 349를 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 11H), 6.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0485]

[0486]

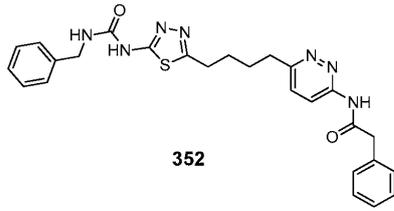
화합물 350을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 11H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0487]

[0488]

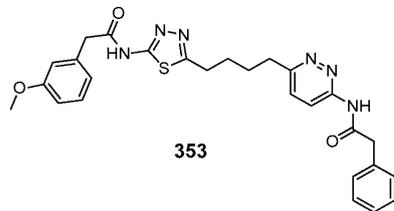
화합물 351을 화합물 315에 대한 상기 절차에 따라 적절한 시약을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 8.67 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0489]

[0490]

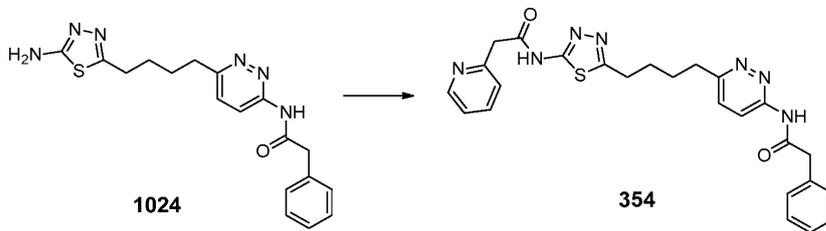
0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.136 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(38 μ L, 0.271 mmol)을 적가하고 이어서, 벤질 이소시아네이트(20 μ L, 0.163 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 40분 동안 교반한 후에 0°C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 352를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.42 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 10H), 7.06 (bs, 1H), 4.37-4.35 (d, J = 5.22 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H).



[0491]

[0492]

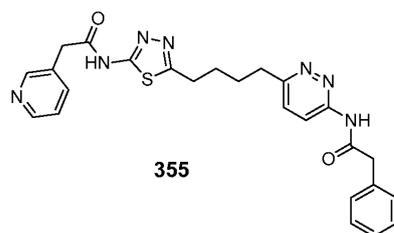
화합물 353을 화합물 335에 대한 상기 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.45 Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 6H), 6.91-6.84 (m, 3H), 3.76 (m, 7H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0493]

[0494]

플라스크를 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.135 mmol) 및 2-피리딘 아세트산하이드로클로라이드(27 mg, 0.156 mmol)로 채우고 프로필포스폰산 무수물 용액(91 μ L)을 첨가하고 이어서, 트라이에틸아민(54 μ L, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반한 후에 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물 및 에테르로 세척한 후에 건조하여 화합물 354를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



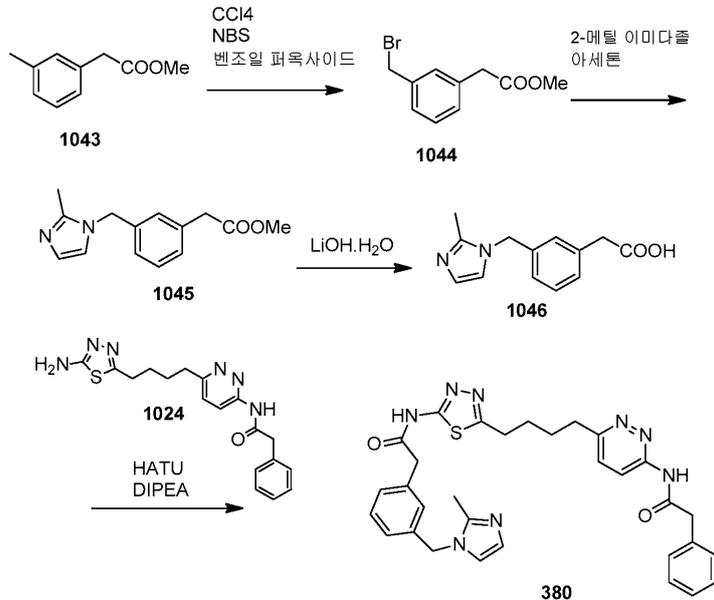
[0495]

[0496]

화합물 355를 화합물 354의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77-7.73 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.48 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

[0497]

화합물 309 및 310을 화합물 354의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다.



[0498]

[0499]

사염화 탄소(150 mL) 중의 화합물 1043(3.2 g, 19.5 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(3.47 g, 19.6 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(10 mg, 촉매)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 고온 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 에틸아세테이트/헥산(20%)으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1044(2 g, 42% 수율)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51(s, 2H) 7.35 (m, 4H).

[0500]

아세톤(10 mL) 중의 화합물 1044(0.243 g, 1 mmol)의 용액에 2-메틸 이미다졸(0.41 g, 5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 감압하에 농축하고 수득된 잔사를 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1045(0.17 g, 69% 수율)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.02 9m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H).

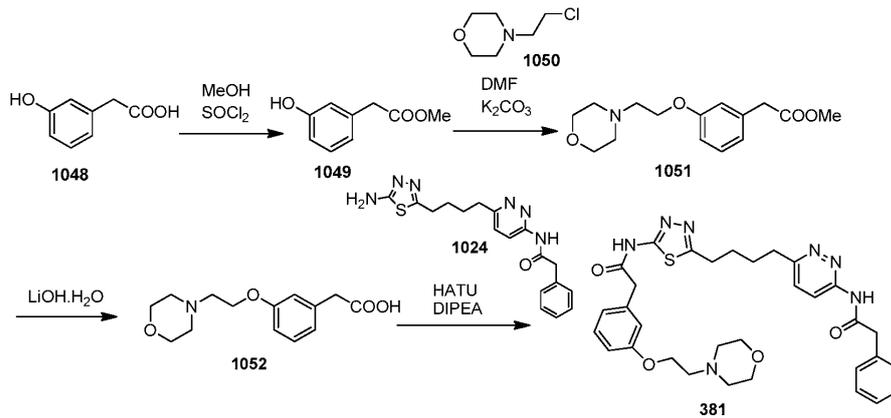
[0501]

THF/MeOH/물(10 mL, 2 mL, 2 mL) 중의 화합물 1045(0.17 g, 0.69 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.06 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고 생성된 용액을 아세트산으로 산성화하였다. 수층을 농축하고, 생성물을 분취용 HPLC로 분리하였다. 수득된 잔사를 물(mL)에 용해시키고, 농축 염산(mL)을 첨가한 후에 농축 및 건조하여 화합물 1046(0.15 g)을 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0502]

DMF(3 mL) 중의 카복시산 1046(41.8 mg, 0.157 mmol)의 현탁액에 HATU(61.3 mg, 0.161 mmol)를 첨가하고 반응 화합물이 투명해질 때까지 교반하고 이어서, 아민 1024(52.5 mg, 0.142 mmol) 및 DIPEA(50 μL, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 에테르로 마쇄하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 건조하여 화합물 380(40 mg, 48%)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91-3.02 (brs, 4H) 3.78-3.83 (m, 4H) 5.34 (s, 2H) 7.16-7.57 (m, 12H) 8.19-8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65

(brs, 1H).



[0503]

[0504]

메탄올(50 mL) 중의 화합물 1048(5 g, 0.033 mol)의 아주 찬 용액에 티오닐 클로라이드(0.2 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 고진공하에 밤새 교반하여 화합물 1049(5 g)를 오일로서 수득하고, 이를 그 자체로 후속 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.62 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 6.76-6.87 (m, 3H) 7.18-7.21(m, 1H).

[0505]

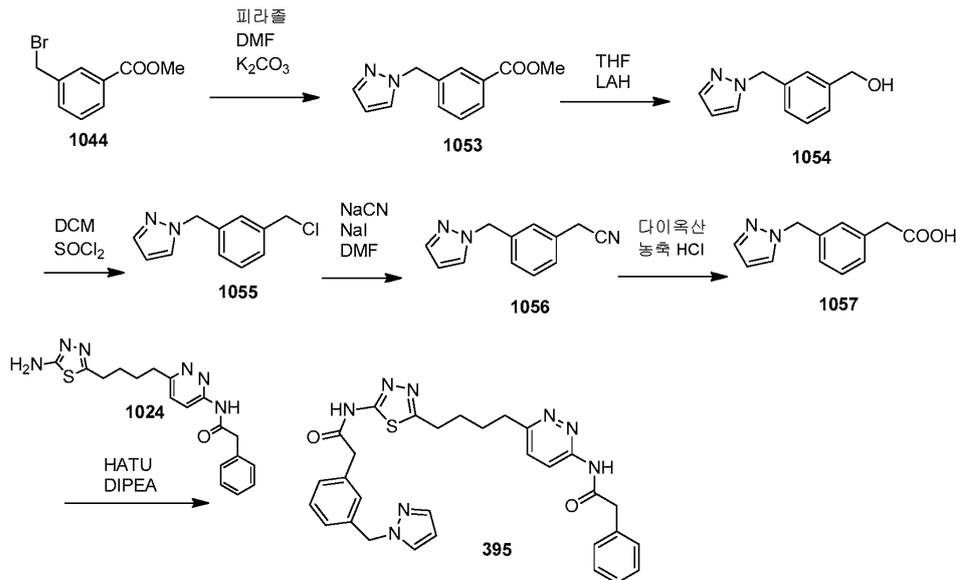
DMF(20 mL) 중의 화합물 1049(1 g, 6 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(2.08g, 15mmol), 화합물 1050(1.225 g, 6.62 mmol) 및 요오드화 나트륨(10 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1051(1 g, 60% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.61 (s, 4H) 2.83 (t, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.73-3.77 (m, 4H) 4.14 (t, 2H) 6.88-6.91 (m, 3H) 7.26-7.29 (m, 1H).

[0506]

THF/MeOH/물(30 mL, 5 mL, 5 mL) 중의 화합물 1051(1 g, 3.57 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.3 g, 7.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~50 mL)로 희석하고 생성된 용액을 염산(1 N)으로 산성화하였다. 수층을 농축하고 생성물을 분취용 HPLC로 분리하였다. 수득된 잔사를 물(mL)에 용해시키고 농축 염산(mL)을 첨가한 후에 농축 및 건조하여 화합물 1052를 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[0507]

DMF(3 mL) 중의 카복시산 1052(47.4 mg, 0.157 mmol)의 현탁액에 HATU(61.3 mg, 0.161 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(52.5 mg, 0.142 mmol) 및 DIPEA(50 μL, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 쿨링하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 381(40 mg, 46% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.72 (t, 2H) 2.89-2.9 (m, 4H) 3.02 (brs, 4H) 3.336 (m, 2H) 3.76-3.78 (m, 2H) 4.09 (m, 2H) 6.88-6.93 (m, 3H) 7.24-7.36 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0508]

[0509]

DMF(100 mL) 중의 화합물 1044(2.29 g, 0.01 mol)의 용액에 탄산 칼륨(1.38 g, 0.01 mmol) 및 피라졸(0.68 g, 0.01 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1053(1 g, 50% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.94 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.33 (s, 1H) 7.42-7.48 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.00-8.02 (m, 1H).

[0510]

THF(20 mL) 중의 화합물 1053(1 g, 4.62 mmol)의 아주 찬 용액에 리튬 알루미늄 수소화물(2.5 mL, 2 M/THF)을 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반한 후에 포화 로셀(Rochelle) 염 용액으로 토크하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1054(0.8 g, 92% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 4.71 (s, 2H) 5.35 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.15-7.43 (m, 5H) 7.58 (s, 1H).

[0511]

다이클로로메탄(20 mL) 중의 화합물 1054(0.8 g, 4.2 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 고진공하에 밤새 건조하여 화합물 1055(1 g, 97% 수율)를 HCl 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 4.75 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.19-7.50 (m, 5H) 7.86 (s, 1H) 11.49-11.60 (brs, 1H).

[0512]

DMF(20 mL) 중의 화합물 1055(1 g, 4.1 mmol)의 용액에 시안화 나트륨(0.625 g, 12.7 mmol) 및 요오드화 나트륨(20 mg)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 생성된 용액 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1056(0.664 g, 83% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.76 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.35 (s, 1H) 7.19-7.46 (m, 5H) 7.61 (s, 1H).

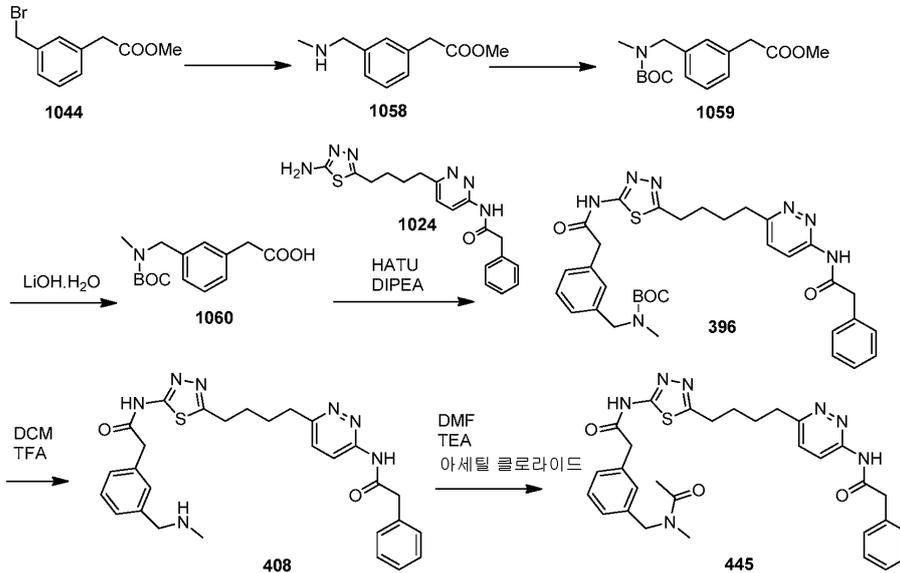
[0513]

다이옥산(5 mL) 중의 화합물 1056(0.664 g, 3.3 mmol)의 용액에 농축 염산(5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 분취용 HPLC로 정제하고 HCl 염으로 전환하여 화합물 1057(0.5 g, 40% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 3.55 (s, 2H) 5.33 (s, 2H) 6.29 (s, 1H) 7.14-7.20 (m, 4H) 7.48 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 11.97-11.99 (brs, 1H).

[0514]

DMF(2 mL) 중의 카복시산 1057(19.8 mg, 0.0785 mmol)의 현탁액에 HATU(30.6 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(26.25 mg, 0.07 mmol) 및 DIPEA(25 μL, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 토크하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로

세척하고 건조하여 화합물 395(18 mg, 45% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89-3.04 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 5.33 (s, 2H) 6.27-6.28 (s, 1H) 7.09-7.58 (m, 11H) 7.82 (s, 1H) 8.19-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0515]

[0516]

THF(5 mL) 중의 화합물 1044(1 g, 4.1 mmol)의 용액에 2 M/THF 메틸 아민 용액(2 mL)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하여 농축하였다. 수득된 잔사를 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1058(0.26 g, 33% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.49 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.79 (s, 2H) 7.2-7.33 (m, 4H).

[0517]

다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 1058(0.26 g, 1.35 mmol)의 용액에 boc 무수물(0.293 g, 1.35 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1059(0.3 g, 77% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 4H).

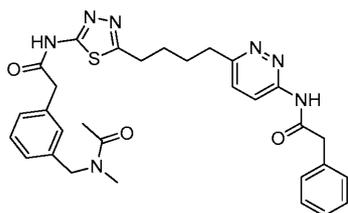
[0518]

다이옥산(3 mL) 및 물(2 mL) 중의 화합물 1059(0.3 g, 1.02 mmol)의 아주 찬 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.086 g, 2.04 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 후에 HCl(1 N)로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 고진공하에 건조하여 화합물 1060(0.2 g, 70% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 4.43 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 4H).

[0519]

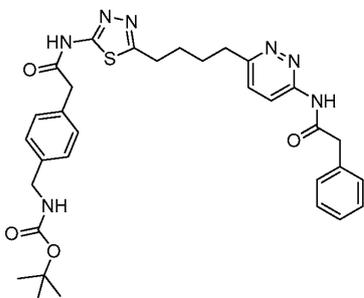
DMF(3 mL) 중의 카복시산 1060(51.1 mg, 0.183 mmol)의 현탁액에 HATU(69.7 mg, 0.183 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(61.3 mg, 0.166 mmol) 및 DIPEA(58 μL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 445(0.06 g, 57% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.76 (s,3H) 2.89 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H)3.78-3.80 (m, 4H) 4.36 (s, 2H) 7.11-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

[0520] 화합물 408로의 화합물 396 탈보호 및 재아실화를 통한 화합물 445의 제조:



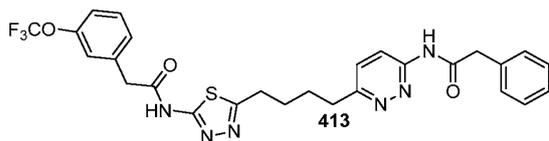
[0521]

[0522] DMF(1 mL) 중의 화합물 408(26 mg, 0.04 mmol)의 아주 찬 용액에 트라이에틸아민(12.3 μ L, 0.088 mmol) 및 아세틸 클로라이드(3.16 μ L, 0.044 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 445(10 mg, 48% 수율)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.05 (m, 3H) 2.91-3.02 (m, 7H) 3.78-3.82 (m, 4H) 4.49-4.56 (m, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 8.75-8.7 (brs, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



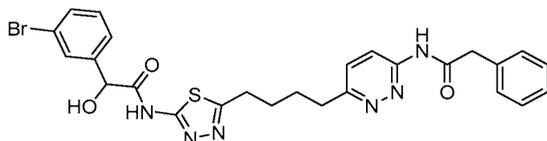
[0523]

[0524] 화합물 401을 상기 화합물 339의 제조를 위한 절차에 따라 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.87 (brs, 2H) 2.89 (brs, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.09-4.11 (brs, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



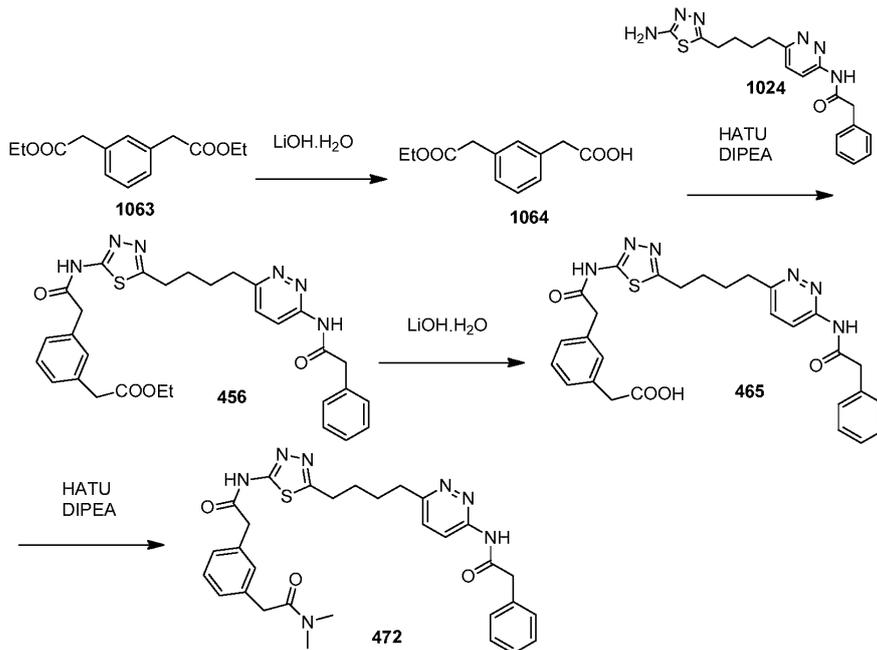
[0525]

[0526] 화합물 413을 상기 화합물 315의 제조를 위한 절차에 따라 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (bs, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.46 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 10H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.74 (bs, 4H).



[0527]

[0528] 화합물 415를 상기 화합물 315의 제조를 위한 절차에 따라 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.26 (m, 9H), 6.52 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.74 (bs, 4H).



[0529]

[0530]

에탄올 중의 화합물 1063(6.31 g, 24.9 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(1.048 g, 24.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 HCl(6 N)로 산성화하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1064(3 g, 53% 수율)를 수득하였다.

[0531]

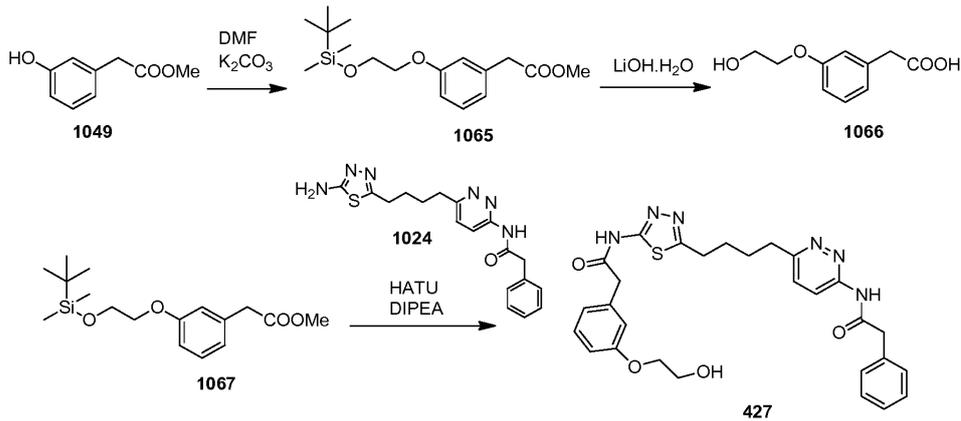
DMF(2 mL) 중의 카복시산 1064(0.1 g, 0.44 mmol)의 현탁액에 HATU(0.17 g, 0.44 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(0.15 g, 0.4 mmol) 및 DIPEA(0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 456(0.2, 86% 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.18 (t, 3H) 1.74 (brs, 4H) 2.88-2.90 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 2H) 3.66 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.05-4.12 (q, 2H) 7.19-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (m, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

[0532]

다이옥산/물(20 mL/6 mL) 중의 화합물 456(0.205 g, 0.358 mmol)의 용액에 수산화 리튬일수화물(0.06 g, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 아세트산으로 산성화하였다. 용액을 감압하에 농축하고, 수득된 잔사를 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하였다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 465(0.15 g, 77% 수율)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.01 (brs, 2H) 3.5 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.19-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (m, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.32 (brs, 1H) 12.65 (s, 1H).

[0533]

DMF(1 mL) 중의 카복시산 465(25 mg, 0.046 mmol)의 현탁액에 HATU(19.2 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 N,N-다이메틸아민(2 M/THF, 30 μL , 0.05 mmol) 및 DIPEA(16 μL , 0.092 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 물의 첨가로 켄칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 472(19 mg, 73% 수율)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.83-2.90 (brs, 6H) 3.01 (brs, 4H) 3.68 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.14-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0534]

[0535]

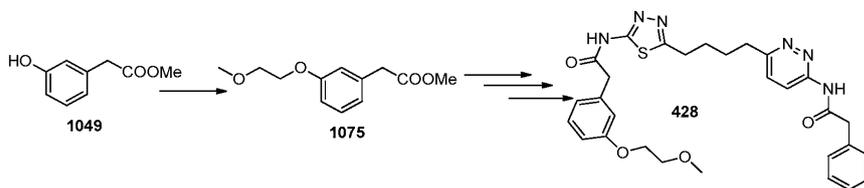
DMF(20 mL) 중의 화합물 1049(1 g, 6 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(1.662 g, 12 mmol) 및 (2.16 g, 9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 분리를 하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1065(1.78 g, 91% 수율)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.13 (s, 6H) 0.95 (s, 9H) 3.63 (s, 2H) 3.73 (s, 2H) 3.99-4.06 (m, 4H) 6.87 (m, 3H) 7.3 (m, 1H).

[0536]

THF/MeOH/물(30 mL, 3 mL, 3 mL) 중의 화합물 1065(1.78 g, 5.5 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.46 g, 10.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하여 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고 생성된 용액을 염산(6 N)으로 산성화하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 분리를 하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1065 및 1066을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 3.54 (s, 2H) 3.72 (brs, 2H) 3.96-3.98 (brs, 2H) 4.85 (brs, 1H) 6.82-6.85 (m, 3H) 7.0-7.22 (m, 1H) 12.3 (brs, 1H).

[0537]

DMF(2 mL) 중의 카복시산 1065(27 mg, 0.137 mmol)의 현탁액에 HATU(52.2 mg, 0.137 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(46 mg, 0.125 mmol) 및 DIPEA(44 μL, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 킨칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하였다. 수득된 고체를 분취용 HPLC로 정제하여 화합물 427(16 mg, 23% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71-3.78 (m, 6H) 3.98-3.99 (brs, 2H) 4.84-4.87 (brs, 1H) 6.83-6.92 (m, 3H) 7.21-7.36 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0538]

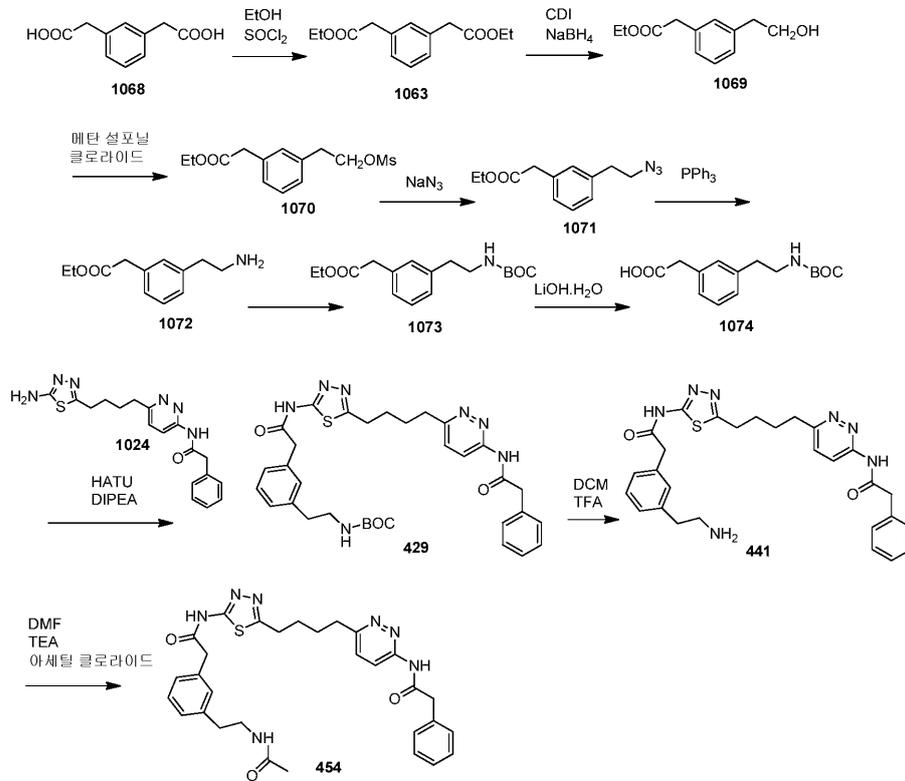
[0539]

아세톤(50 mL) 중의 화합물 1049(1 g, 6 mmol)의 용액에 탄산 세슘(2.545 g, 7.83 mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르(0.92 g, 6.62 mmol) 및 요오드화 나트륨(10 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반한 후에 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1075(0.97 g, 72% 수율)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.48 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72(brs, 2H) 4.14-4.15 (t, 2H) 6.86-6.9 (m, 3H) 7.26-7.29 (m, 1H).

[0540]

화합물 428의 나머지 제조는 화합물 427에 대한 상기 절차에 따랐다. 화합물 428: ¹H NMR (300MHz, 다이메틸 설폭사이드-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.32 (s, 3H) 3.66 (brs, 2H) 3.78

(brs, 4H) 4.08 (brs, 2H) 6.88-6.92 (m, 3H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0541]

[0542]

에탄올(50 mL) 중의 화합물 1068(6 g, 30.9 mmol)의 아주 찬 용액에 티오닐 클로라이드(2 mL)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1063(6 g)을 수득하였다.

[0543]

THF(50 mL) 중의 화합물 1063(3.35 g, 13.4 mmol)의 교반된 용액에 CDI(2.44 g, 15 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고 이어서, 물(13 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 수소화붕소 나트륨(2.87 g, 76 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 교반을 실온에서 3시간 동안 계속한 후에 에틸 아세테이트로 희석하고 HCl(6 N)로 산성화하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1069(0.563 g, 20% 수율)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87-2.92 (d, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.87-3.92 (t, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H).

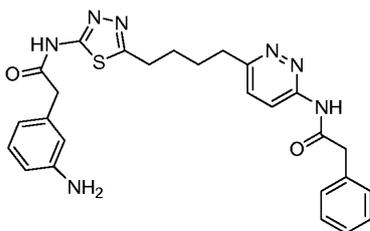
[0544]

다이클로로메탄(40 mL) 및 트라이에틸아민(0.47 mL, 3.3 mmol) 중의 화합물 1069(0.563 g, 2.7 mmol)의 아주 찬 용액에 메탄 설포닐클로라이드(0.23 mL, 3.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안, 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 희석하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1070(0.78 g, 100% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87 (s, 3H) 3.08 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (t, 2H) 4.45 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H).

[0545]

DMF(6 mL) 중의 화합물 1070 (0.787 g, 2.7 mmol)의 용액에 아지드화 나트륨(0.358 g, 5.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반한 후에 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1071(0.5 g, 78% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.92 (t, 2H) 3.54 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.29 (m, 4H).

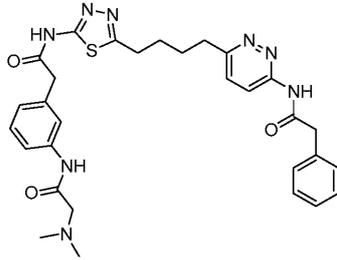
- [0546] THF(25 mL) 중의 화합물 1071(0.5 g, 2.1 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(0.787 g, 3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 아르곤하에 밤새 교반한 후에 물(1 mL)로 희석하였다. 반응을 50°C에서 1시간 동안 계속한 후에 감압하에 농축하였다. 잔사를 포화 중탄산 나트륨 용액과 다이클로로메탄에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1072(0.43 g, 100% 수율)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.75-2.79 (t, 2H) 2.98-3.02 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H).
- [0547] 다이클로로메탄(30 mL) 중의 화합물 1072(0.427 g, 2 mmol)의 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(0.447 g, 2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1073(0.577 g, 91% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 1.59 (s, 9H) 2.82 (t, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H).
- [0548] 다이옥산/물(10 mL/3 mL) 중의 화합물 1073(0.577 g, 1.8 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.158 g, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 물(~20 mL)로 희석하고 생성된 용액을 염산(1 N)으로 산성화하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1074(0.35 g, 67% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.82 (m, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.6 (brs, 1H) 7.13-7.29 (m, 4H).
- [0549] DMF(2 mL) 중의 카복시산 1074(43.8 mg, 0.157 mmol)의 현탁액에 HATU(61.3 mg, 0.161 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(52.5 mg, 0.142 mmol) 및 DIPEA(50 μL, 0.287 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 물의 첨가로 킨칭하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하여 화합물 429(60 mg, 67% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.69-2.71 (m, 2H) 2.87-2.88 (m, 2H) 2.9-3.15 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).
- [0550] 다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 429(50 mg, 79.5 μmol)의 현탁액에 TFA(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 감압하에 농축하였다. 수득된 잔사를 에테르로 마쇄하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 441(45 mg, 88% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.86-3.02 (m, 8H) 3.78-3.80 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 8H) 7.58 (d, 1H) 7.78 (brs, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).
- [0551] DMF(1 mL) 중의 화합물 441(23 mg, 0.035 mmol)의 아주 찬 용액에 트라이에틸아민(11 μL, 0.079 mmol) 및 아세틸 클로라이드(2.8 μL, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 물로 희석하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공하에 밤새 건조하여 화합물 454(10 mg, 50% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.75-1.79 (m, 7H) 2.67-2.70 (m, 2H) 2.9 (brs, 2H) 3.00-3.02 (m, 2H) 3.21-3.26 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.58 (d, 1H) 7.9 (brs, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0552]

- [0553] 화합물 409를 화합물 441의 제조를 위한 상기 절차에 따라 화합물 399의 TFA 탈보호를 통해 제조하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78 (brs, 4H)

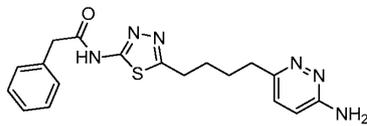
6.89-6.98 (m, 4H) 7.25-7.36 (m, 7H) 7.51-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).



[0554]

[0555]

화합물 457을 화합물 39의 제조를 위한 상기 아미드 커플링 절차에 따라 409의 아실화에 의해 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.32 (s, 6H) 2.89 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.13 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.01-7.04 (m, 1H) 7.25-7.38 (m, 6H) 7.54-7.58 (m, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.77 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H).

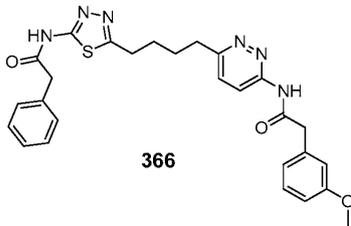


348

[0556]

[0557]

0°C에서 MeOH(2 mL) 중의 화합물 295(30 mg, 0.0617 mmol)의 현탁액에 NaOH(2 N, 2 mL) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 혼합물을 HCl(1 N)을 사용하여 pH 6으로 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 건조하여 화합물 348을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32-7.24 (m, 5H), 7.15-7.12 (d, J = 9.57 Hz, 1H), 6.72-6.69 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.99-2.96 (bs, 2H), 2.76-2.70 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H).

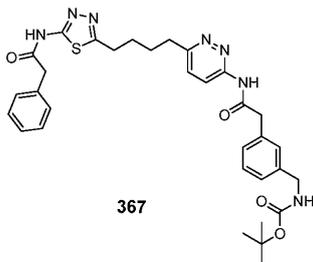


366

[0558]

[0559]

화합물 366: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.32 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 6H), 6.95-6.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



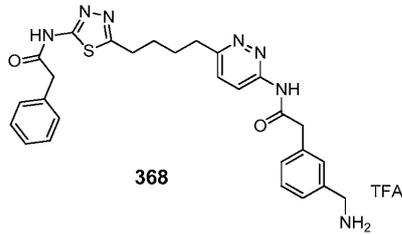
367

[0560]

[0561]

화합물 367: 플라스크를 0°C에서 DMF(2 mL) 중의 화합물 348(100 mg, 0.27 mmol), 및 Boc-3-아미노메틸-페닐아세트산(86 mg, 0.325 mmol)으로 채우고 HOBt(88 mg, 0.65 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(156 mg, 0.812 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후에 실온으로 밤새 가운한 후에 0°C에서 물(~10

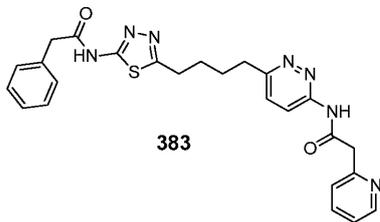
mL)의 첨가로 쉐킷하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 367을 수득하였다.



[0562]

[0563]

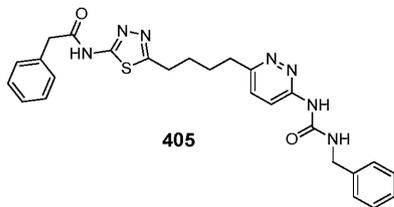
화합물 368을 화합물 341에 대한 상기 절차에 따라 화합물 367의 탈보호를 통해 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.16 (m, 3H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.27$ Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 9H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0564]

[0565]

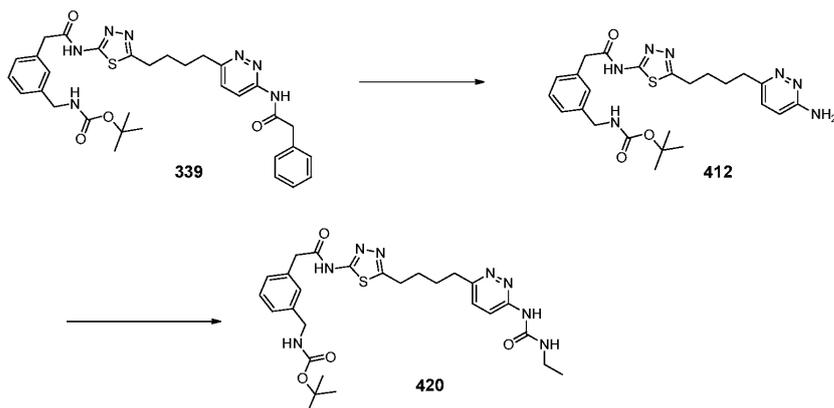
화합물 383을 화합물 354의 제조를 위한 상기 절차에 따라 화합물 348로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 4.0 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0566]

[0567]

0°C 에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 348(56.5 mg, 0.153 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(43 μL , 0.306 mmol)을 적 가하고 이어서, 벤질 이소시아네이트(23 μL , 0.184 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가 온하고 6시간 동안 교반한 후에 0°C 에서 물(~5 mL)의 첨가로 쉐킷하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물, 에테르 및 다이클로로메탄으로 세척한 후에 건조하여 화합물 405를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.74-7.71 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.50-7.47 (d, $J = 9.42$ Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 10H), 4.42-4.40 (d, $J = 5.46$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



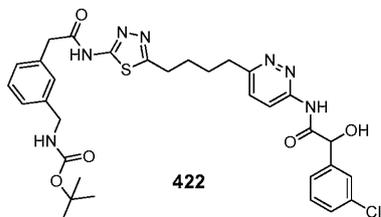
[0568]

[0569]

0°C에서 MeOH(10 mL) 중의 화합물 339(1 g, 1.62 mmol)의 현탁액에 NaOH(2 N, 10 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 혼합물을 HCl(6 N)을 사용하여 0°C에서 pH 6으로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc로 마쇄하고 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 EtOAc로 세척하고 건조하여 화합물 412를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 6.12 (bs, 2H), 4.12 (d, J = 6.09 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.70 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H).

[0570]

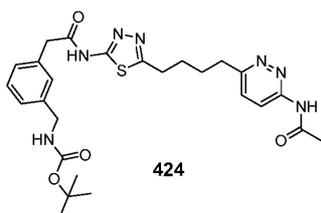
0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 412(60 mg, 0.121 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(34 μL, 0.242 mmol)을 적가하고 이어서, 에틸 이소시아네이트(11 μL, 0.145 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 6시간 동안 교반한 후에 0°C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하였다. 미가공 물질을 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 420을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.77-7.13 (m, 5H), 6.56-6.53 (bs, 1H), 4.12-4.11 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.10-1.07 (t, 3H).



[0571]

[0572]

화합물 422: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.18-8.15 (d, J = 9.51 Hz, 1H), 7.61-7.12 (m, 9H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.13-4.11 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).

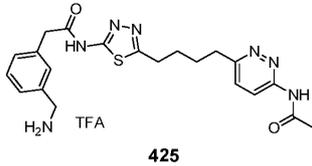


[0573]

[0574]

0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 412(40 mg, 0.0804 mmol) 용액에 트라이에틸아민(17 μL, 0.121 mmol)을 적가하고 이어서, 아세트산 무수물(8 μL, 0.0844 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 0°C에서 물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물

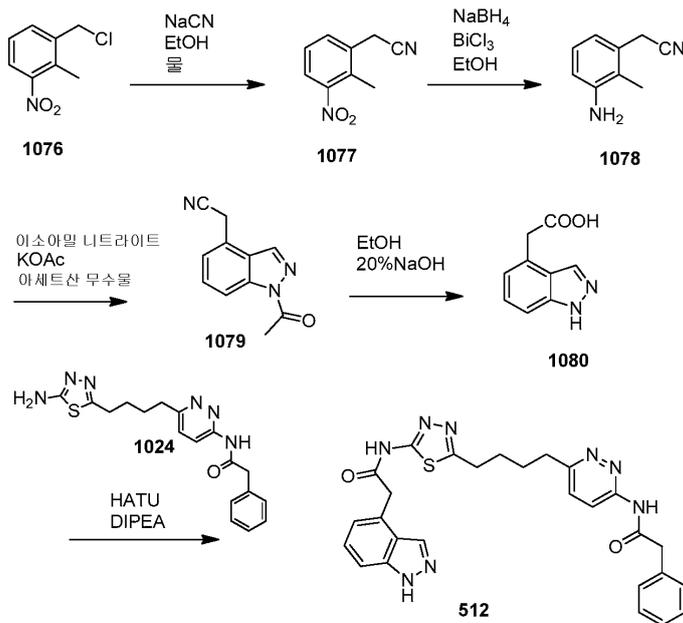
을 물로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 424를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, $J = 8.16$ Hz, 1H), 7.38-7.12 (m, 4H), 4.13-4.11 (d, $J = 5.76$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H).



[0575]

[0576]

다이클로로메탄(1 mL) 중의 화합물 424(10 mg, 0.018 mmol)의 현탁액에 0°C에서 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 건조상태까지 증발시켰다. 에테르를 첨가하고, 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 에테르로 세척하고 건조하여 화합물 425를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 8.82$ Hz, 1H), 8.16-8.08 (bs, 2H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.42$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H).



[0577]

[0578]

에탄올/물(40 mL/20 mL) 중의 화합물 1076(1.8 g, 10 mmol)의 용액에 시안화 나트륨(0.98 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반한 후에 0°C로 냉각하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 1077(1.5 g, 85% 수율)을 수득하였다.

[0579]

에탄올(50 mL) 중의 화합물 1077(1 g, 5.68 mmol)의 아주 찬 용액에 수소화붕소 나트륨(0.86 g, 22.72 mmol)을 첨가하고 이어서, 염화 비스무트(2 g, 6.248 mmol)를 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하고, 수득된 잔사를 중탄산 나트륨 수용액과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1078(0.82 g, 100% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.17(s, 3H) 3.69-3.71 (brs, 4H) 6.71-6.74 (d, 1H) 6.80-6.83(d, 1H) 7.04-7.09 (m, 1H).

[0580]

톨루엔(10 mL) 중의 화합물 1078(0.3 g, 2 mmol)의 용액에 아세트산 칼륨(0.2 g, 2.04 mmol) 및 아세트산 무수물(0.55 mL, 5.83 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하고 이어서, 이소아밀 니

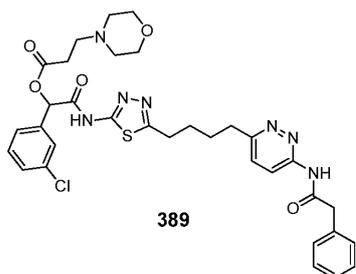
트라이트(0.4 mL, 3 mmol)를 첨가하였다. 교반을 80°C에서 밤새 계속한 후에 실온으로 냉각하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1079(0.22 g, 54% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.85(s, 3H) 4.09 (s, 2H) 7.39-7.41 (d, 1H) 7.58-7.63(m, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.48-8.51(d, 1H).

[0581]

에탄올(5 mL) 중의 화합물 1079(0.44 g, 2.21 mmol)의 용액에 수성 수산화 나트륨(20%, 5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 아세트산으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1080(0.1 g, 51% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 3.89 (s, 2H) 6.98-7.0 (d, 1H) 7.27-7.32(m, 1H) 7.43-7.46 (d, 1H) 8.10(s, 1H) 12.3-13.2(넓은 이중선, 2H).

[0582]

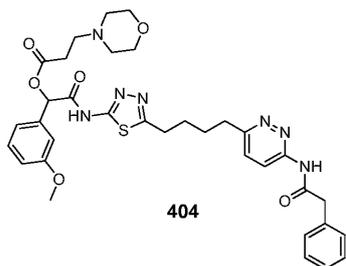
DMF(2 mL) 중의 카복시산 1080(60 mg, 0.34 mmol)의 현탁액에 HATU(130 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물이 투명해질 때까지 교반한 후에 아민 1024(114 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA(108 μL, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후에 물의 첨가로 쉐킷하였다. 분리된 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조하였다. 수득된 잔사를 MeOH/다이클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 512(14 mg, 9% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89 (brs, 2H) 2.91 (brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 4.13 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 1H) 7.27-7.57 (m, 8H) 8.19 (d, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.76-12.80 (brs, 1H) 13.11 (s, 1H).



[0583]

[0584]

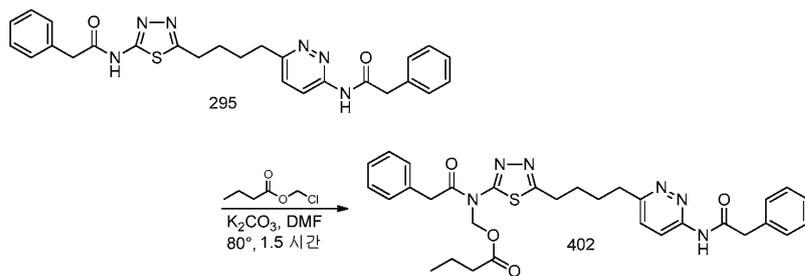
화합물 389를 화합물 334의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.61-7.26 (m, 10H), 6.17 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).



[0585]

[0586]

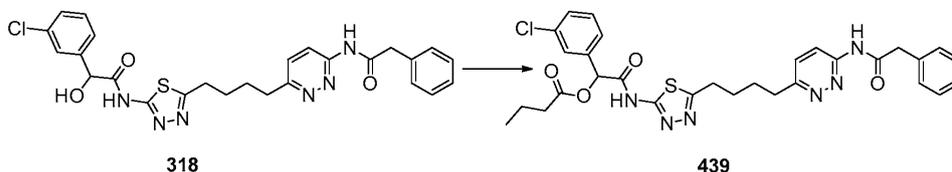
화합물 404를 화합물 334의 제조를 위한 상기 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.12 (s, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.64 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.74 (bs, 4H).



[0587]

[0588]

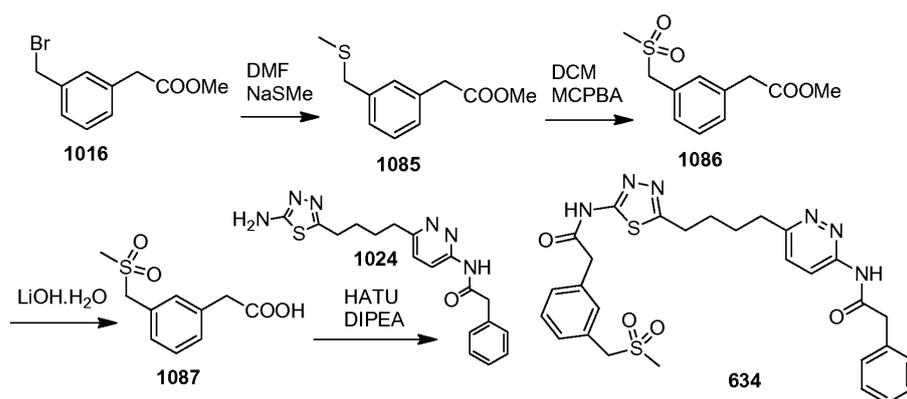
플라스크에 K_2CO_3 (0.28 g, 2.06 mmol), 화합물 295 (0.5 g, 1.03 mmol)를 첨가하고 이어서, DMF (25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고 클로로메틸 부티레이트 (0.17 g, 1.23 mmol)를 첨가하고 반응을 아르곤 대기하에 두었다. 혼합물을 80°C에서 1.5시간 동안 가열하고 실온으로 냉각하고 물 (200 mL)에 부었다. 혼합물을 분별 깔때기에 옮기고 EtOAc (3×100 mL)로 추출하고, 유기층을 분리하고 물 (3×50 mL) 및 염수 (2×50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하였다. Na_2SO_4 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 역상 크로마토그래피로 정제하여 화합물 402 (0.15 g)를 수득하였다.



[0589]

[0590]

0°C에서 CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 화합물 318 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 피리딘 (300 μ L)을 첨가하고 이어서, CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 부틸릴 클로라이드 (43 mL, 0.41 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 후에 EtOAc와 H_2O 에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 $MgSO_4$ 로 건조하고 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 중의 MeOH (1 내지 10%) 로 용리하는 실리카 겔을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 439 (117 mg)를 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.01 (bs, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.11 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.09 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.91 (bs, 4H), 1.85–1.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.07 Hz, 3H).



[0591]

[0592]

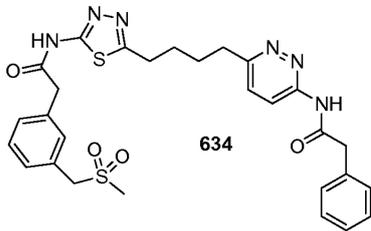
DMF (10 mL) 중의 나트륨 티오메톡사이드 (0.266 g, 3.8 mmol)의 용액에 DMF 중의 화합물 1016 (0.657 g, 2.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1085 (0.41 g, 72% 수율)를 수득하였다. 1H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.03–2.04 (s, 3H) 3.66–3.73 (m, 7H) 7.21–7.32 (m, 4H).

[0593]

다이클로로메탄 중의 화합물 1085(0.503 g, 2.39 mmol)의 용액에 MCPBA(1.338 g, 7.78 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 나트륨 티오설피이트 수용액으로 희석하였다. 유기층을 분리하고 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1086(0.5 g, 86% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.8(s, 3H) 3.7-3.74(m, 5H) 4.27(s, 2H) 7.30-7.4(m, 4H).

[0594]

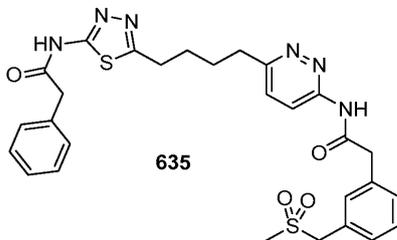
다이옥산(10 mL) 및 물(10 mL) 중의 화합물 1086(0.5 g, 2.06 mmol)의 아주 찬 용액에 수산화 리튬 일수화물 (0.26 g, 6.19 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 에테르로 마쇄하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 1087(0.3 g, 64% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 2.92(s, 3H) 3.61(s, 2H) 4.48(s, 2H) 7.31-7.35(m, 4H) 12.37(s, 1H).



[0595]

[0596]

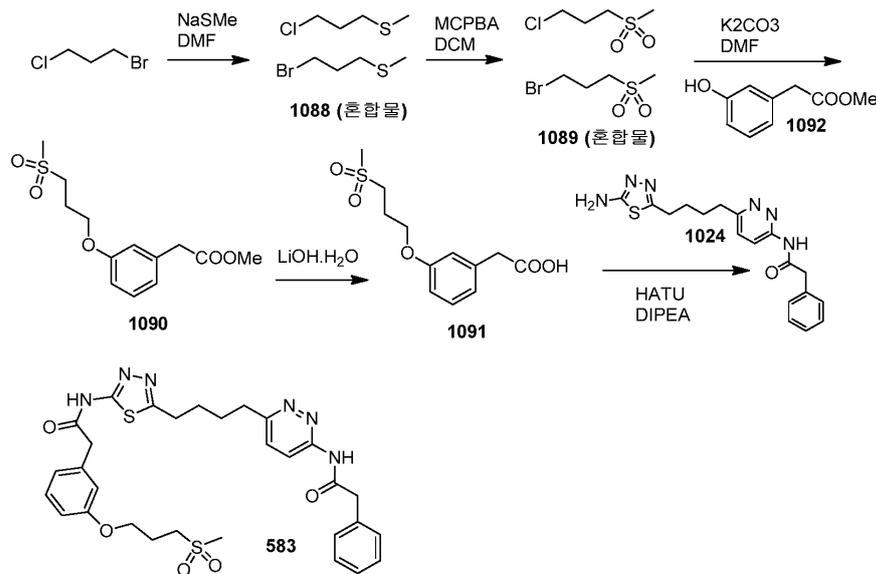
화합물 634를 상기와 유사한 절차로 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03(brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.49 (s, 2H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0597]

[0598]

화합물 635를 상기와 유사한 절차로 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03(brs, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.49 (s, 2H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0599]

[0600]

DMF(10 mL) 중의 1,3-브로모 클로로프로판(1.57 g, 10 mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡사이드(0.63 g, 9 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 70°C에서 1일 동안 교반하였다. 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 증발시켜 화합물 1088(1.3 g)을 수득하고 이를 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0601]

다이클로로메탄(100 mL) 중의 화합물 1088(1.3 g, 7.7 mmol)의 용액에 MCPBA(5.15 g, 23.34 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 나트륨 티오설페이트 수용액으로 희석하였다. 유기층을 분리하고 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1089(0.3 g)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.38-2.49(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.22-3.27(m, 2H) 3.57-3.77(m, 2H).

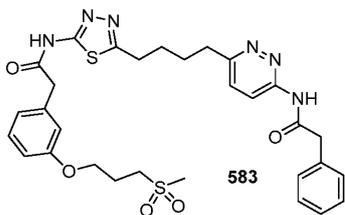
[0602]

DMF(15 mL) 중의 화합물 1092(0.525 g, 3.16 mmol)의 용액에 탄산 칼륨(0.873 g, 6.32 mmol), 화합물 1089(0.74 g, 4.74 mmol) 및 요오드화 나트륨(10 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 밤새 교반한 후에 물(~100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1090(0.53 g, 59% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.35-2.40(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.26-3.31(m, 2H) 3.63(s, 2H) 3.73(s, 3H) 4.16(t, 2H) 6.81-6.93(m, 3H) 7.25(m, 1H).

[0603]

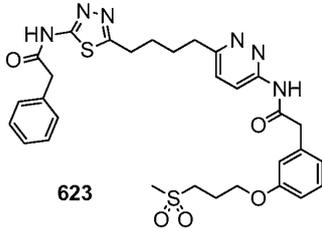
다이옥산(8 mL) 및 물(4 mL) 중의 화합물 1090(0.53 g, 1.85 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.156 g, 3.71 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 에테르로 마쇄하였다. 분리된 고체를 여과하고 에테르로 세척하고 고진공에서 밤새 건조하여 화합물 1091(0.2 g, 40% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.32-2.42(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.26-3.31(m, 2H) 3.66(s, 2H) 4.12-4.16(t, 2H) 6.83-6.94(m, 3H) 7.26-7.31(m, 1H).

[0604]



[0605]

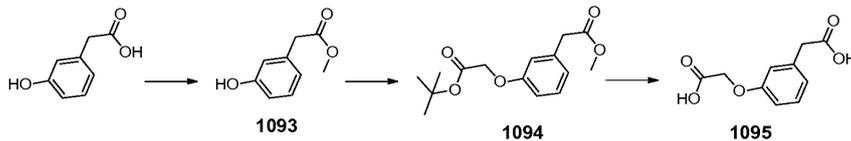
화합물 583을 아마이드 커플링의 일반적 절차에 개시된 절차를 사용하여 화합물 1091과 1024의 커플링에 의해 제조하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19(m, 2H) 2.90-3.03(m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.78(s, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.93 (m, 3H) 7.24-7.37 (m, 6H) 7.55-7.58(d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0606]

[0607]

화합물 623을 아마이드 커플링의 일반적 절차에 개시된 절차를 사용하여 화합물 11과 348의 커플링에 의해 제조하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19(m, 2H) 2.90-3.03(m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.75-3.78(m, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.97 (m, 3H) 7.26-7.34 (m, 6H) 7.58(d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H).



[0608]

[0609]

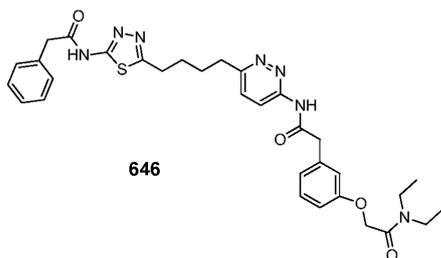
0°C에서 MeOH(10 mL) 중의 3-하이드록시페닐아세트산(1 g, 0.00657 mol)의 용액에 (트라이메틸실릴) 다이아조메탄 용액(헥산중 2 M, 20 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에 건조상태까지 증발시켰다. 미가공 물질을 헥산 중의 EtOAc(0 내지 25%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1093을 수득하였다.

[0610]

화합물 1094를 화합물 1119에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0611]

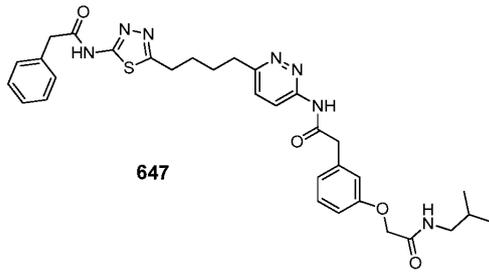
화합물 1095를 화합물 1102에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.



[0612]

[0613]

화합물 646을 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDC₁₃) δ 10.32 (s, 1H), 8.50-8.47 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.90-7.70 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 6H), 7.03-6.86 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 3.09-2.96 (d, 4H), 1.87 (bs, 4H), 1.24-1.16 (m, 6H).



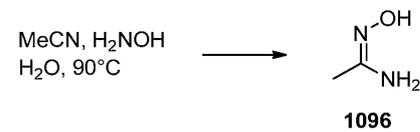
[0614]

[0615]

화합물 647을 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 8.02-8.10 (t, 1H), 7.58-7.55 (d, , J = 9.12 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.99-6.84 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.01-2.90 (m, 5H), 1.73 (bs, 4H), 0.82-0.80 (d, , J = 6.69 Hz, 6H).

[0616]

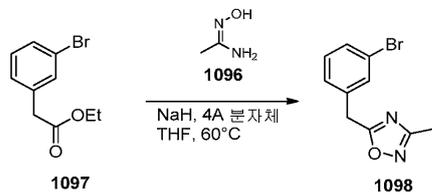
[0617]



하이드록시아민(물 중 50%, 7.4 mL)의 용액을 아세트니트릴(60 mL)에 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후에 웨트-얼음 베스에서 냉각하여 침전물을 형성하였다. 고체를 여과로 수집하고 차가운 아세트니트릴(10 mL)로 세척하고 고진공하에 건조하여 N'-하이드록시아세트이미드아미드 1096(4.47 g)을 수득하였다. 문헌[Zemolka, S. et al PCT Int Appl 2009118174]을 참조하십시오. ^1H NMR 300 MHz CDCl_3 : δ 4.57 (br s, 2H), 1.89 (s, 3H).

[0618]

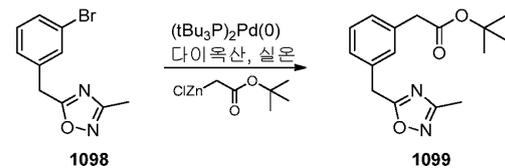
[0619]



플라스크를 N'-하이드록시아세트이미드아미드 1096(0.45 g, 6.17 mmol)으로 채우고 이어서, THF(25 mL), NaH (오일 중 60%, 0.246 g, 6.17 mmol), 4A 분자체(4.5 g)로 채우고, 혼합물을 60°C로 아르곤 대기하에 1시간 동안 가열하였다. THF(12.5 mL) 중의 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트 1097(1.5 g, 6.17 mmol)의 용액을 N'-하이드록시아세트이미드아미드 혼합물에 첨가하고 60°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(2×25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고 물(25 mL) 및 염수(2×25 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하였다. Na_2SO_4 를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 EtOAc/헥산(0 내지 30%)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 5-(3-브로모벤질)-3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸 1098(0.56 g)을 수득하였다. ^1H NMR 300 MHz CDCl_3 : δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

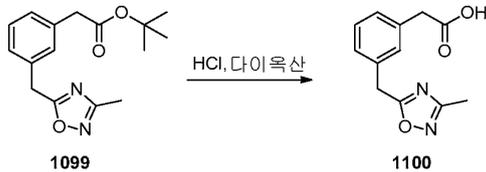
[0620]

[0621]



아르곤 대기하에 다이옥산(1 mL) 중의 5-(3-브로모벤질)-3-메틸-1,2,4-옥사다리아졸 1098(0.50 g, 1.97 mmol)의 용액에 비스(트라이-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.15 g, 0.295 mmol)을 첨가하고 이어서, 2-*tert*-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(다이에틸 에테르 중 0.5 M, 4.92 mmol, 9.84 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤하에 20

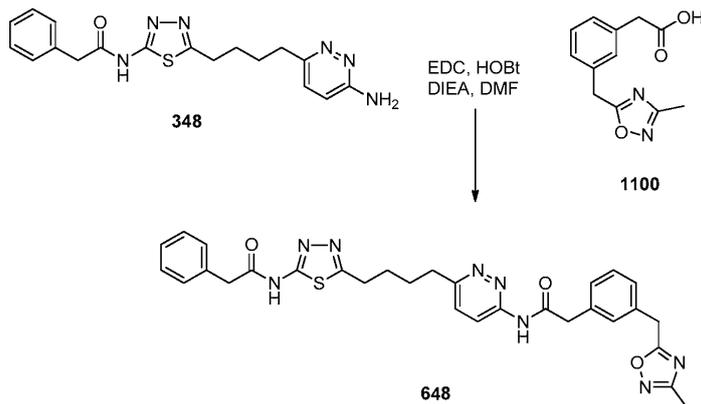
시간 동안 교반하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(10 mL)로 추출하고 물(2×5 mL) 및 염수(2×5 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. Na₂SO₄를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 EtOAc/헥산(0 내지 50%)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)페닐)아세테이트 1099(0.300 g)를 수득하였다. ¹H NMR 300 MHz CDCl₃: δ 7.40-7.18 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).



[0622]

[0623]

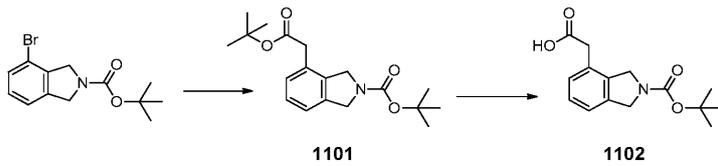
다이옥산(3 mL) 중의 tert-부틸 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)페닐)아세테이트 1099(0.127 g, 0.44 mmol)의 혼합물에 다이옥산(1 mL) 중의 HCl(4 N)을 첨가하고 아르곤 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(5 mL)로 희석하고, pH를 NaOH(2.5 N)를 사용하여 12로 조절하였다. 혼합물을 다이클로로메탄(4×2 mL)으로 세척하고 pH를 HCl(1 N)을 사용하여 6으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(3×2 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. Na₂SO₄를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하여 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)페닐)아세트산 1100(0.041 g)을 수득하였다. ¹H NMR 300 MHz CDCl₃: δ 7.40-7.18 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).



[0624]

[0625]

DMF(3 mL) 중의 N-(5-(4-(6-아미노피리다진-3-일)부틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-2-페닐아세트아미드 348(0.061 g, 0.0165 mmol), 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)페닐)아세트산 1100(0.040 g, 0.18 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(0.078 g, 0.41 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(0.055 g, 0.41 mmol)의 용액에 DIEA(0.085 g, 0.115 mL, 0.66 mmol)를 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(3×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고 물(3×20 mL) 및 염수(2×20 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. Na₂SO₄를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 MeOH/다이클로로메탄(0 내지 5%)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-((3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)페닐)-N-(6-(4-(5-(2-페닐아세트아미도)-1,3,4-티아디아졸-2-일)부틸)피리다진-3-일)아세트아미드 648(0.003 g)을 수득하였다. ¹H NMR 300 MHz CDCl₃: δ 12.59 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 7.4-7.1 (m, 10H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85 (m, 4H).



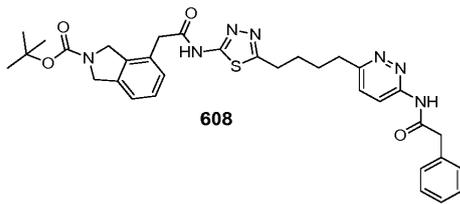
[0626]

[0627]

화합물 1101을 화합물 1119에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0628]

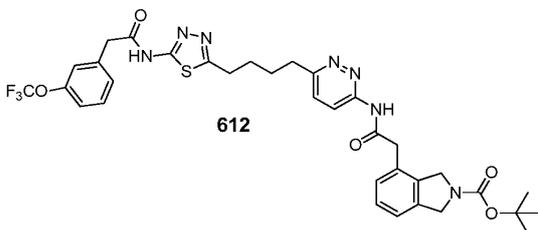
0°C에서 MeOH(5 mL) 및 H₂O(5 mL) 중의 화합물 1101(470 mg, 1.41 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(296 mg, 7.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후에 건조상태까지 증발시켰다. 혼합물을 HCl(1 N)을 사용하여 pH 4로 산성화하고 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켜 화합물 1102를 수득하였다.



[0629]

[0630]

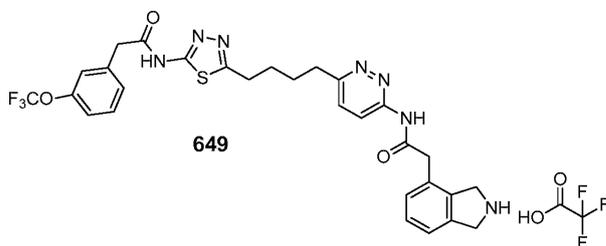
화합물 608을 화합물 664에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48-1.44 (d, , J = 5.93 Hz, 9H).



[0631]

[0632]

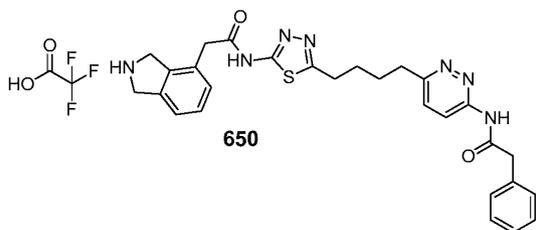
화합물 612를 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 7H), 4.67-4.61 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48-1.44 (d, , J = 9.93 Hz, 9H).



[0633]

[0634]

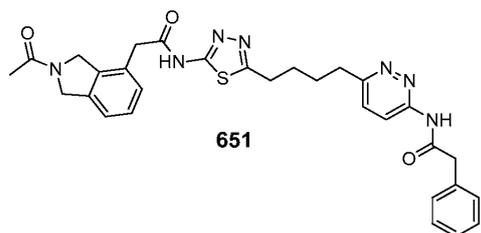
화합물 649를 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H), 8.20-8.17 (d, J = 9.78 Hz, 1H), 7.60-7.57 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.52-7.32 (m, 7H), 4.61-4.56 (d, J = 16.99 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0635]

[0636]

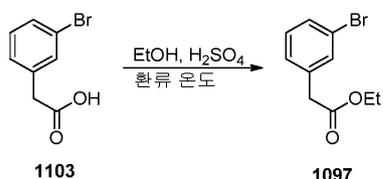
화합물 650을 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0637]

[0638]

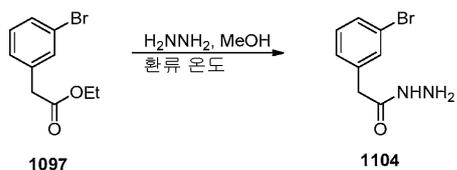
0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 650(30 mg, 0.0468 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(13 μL , 0.0936 mmol)을 적가하고 이어서, 아세트산 무수물(4.64 μL , 0.0491 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 651을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.88 (bs, 2H), 4.67 (bs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



[0639]

[0640]

EtOH(100 mL) 중의 2-(3-브로모페닐)아세트산 1103(10.0 g, 46.5 mmol)의 용액에 농축 H_2SO_4 (10 방울)를 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(100 mL)로 추출하고 물(2 \times 50 mL), 포화 NaHCO_3 (1 \times 25 mL) 및 염수(2 \times 25 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하였다. Na_2SO_4 를 여과로 제거하고, 휘발물을 감압하에 제거하여 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트 1097(11.1 g)을 액체로서 수득하였다. ^1H NMR 300 MHz CDCl_3 : δ 7.41 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J = 9.5 Hz), 3.57 (s, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 9.5 Hz).

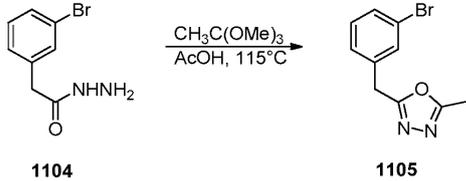


[0641]

[0642]

MeOH(20 mL) 중의 에틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트 1097(1.5 g, 6.17 mmol)의 용액에 하이드라진(0.79 g,

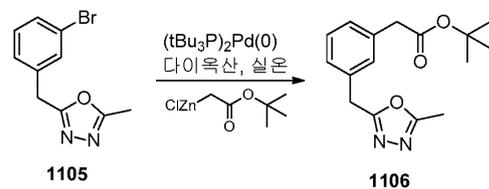
24.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하여 백색 침전물 형성하고, 이를 여과로 수집하고 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 감압하에 건조한 후에 2-(3-브로모페닐)아세트하이드라지드 1104(1.4 g)를 단리하였다. $^1\text{H NMR}$ 300 MHz CDCl_3 : δ 7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.81 (br s, 2H).



[0643]

[0644]

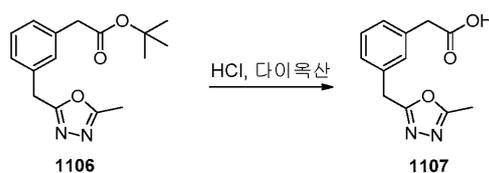
AcOH(10 mL) 중의 2-(3-브로모페닐)아세트하이드라지드 1104(1.0 g, 4.37 mmol)의 용액에 트라이메틸오쏘아세트이트(2.62 g, 21.83 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 115°C로 18시간 동안 가열하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 1105(0.59 g)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ 300 MHz CDCl_3 : δ 7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).



[0645]

[0646]

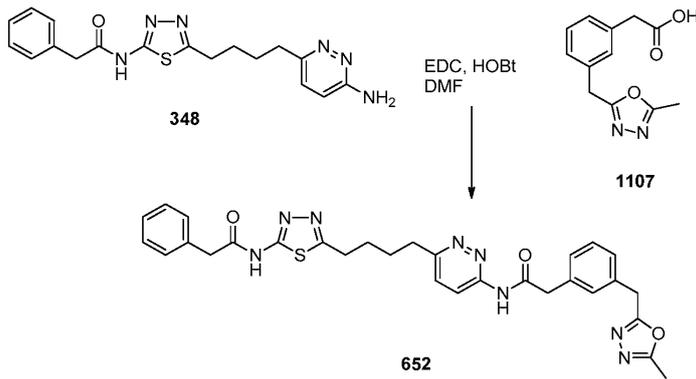
아르곤 대기하에 다이옥산(1 mL) 중의 2-(3-브로모벤질)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 1105(0.50 g, 1.97 mmol)의 용액에 비스(트라이-*t*-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.15 g, 0.295 mmol)을 첨가하고 이어서, 2-*tert*-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(다이에틸 에테르 중 0.5 M, 4.92 mmol, 9.84 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤하에 20시간 동안 교반하고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc(10 mL)로 추출하고 물(2×5 mL) 및 염수(2×5 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하였다. Na_2SO_4 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 EtOAc/헥산(0 내지 50%)으로 용리하는 정상 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)페닐)아세테이트 1106(0.338 g)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ 300 MHz CDCl_3 : δ 7.24 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).



[0647]

[0648]

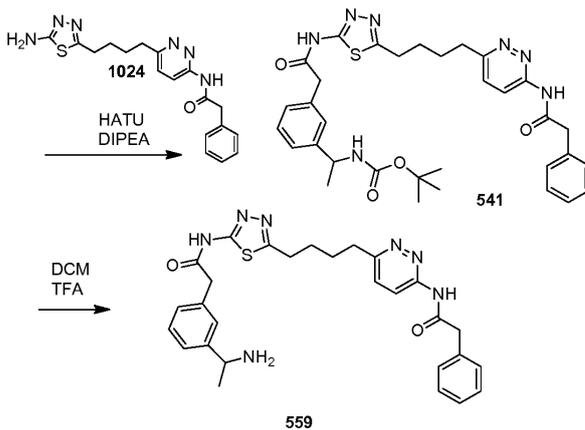
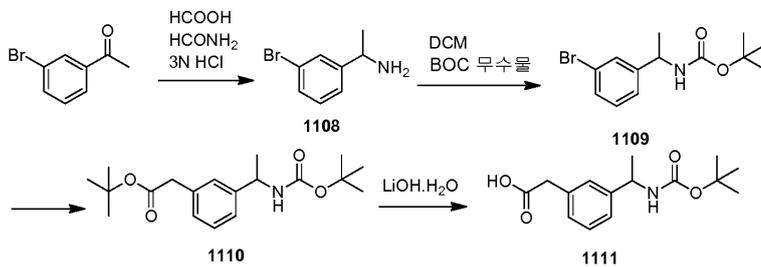
다이옥산(3 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)페닐)아세테이트 1106(0.127 g, 0.44 mmol)의 용액에 다이옥산(1 mL) 중의 HCl(4 N)을 첨가하고 아르곤 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔사를 물(5 mL)로 희석하고, pH를 NaOH(2.5 N)를 사용하여 12로 조절하였다. 혼합물을 다이클로로메탄(4×2 mL)으로 세척하고 pH를 HCl(1 N)을 사용하여 6으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc(3×2 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하였다. Na_2SO_4 를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하여 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)페닐)아세트산 1107(0.023 g)을 수득하였다.



[0649]

[0650]

DMF(1.75 mL) 중의 N-(5-(4-(6-아미노피리다진-3-일)부틸)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)-2-페닐아세트아미드 348(0.035 g, 0.094 mmol), 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)메틸)페닐)아세트산1107(0.023 g, 0.094 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드(0.045 g, 0.235 mmol), 1-하이드록시벤조트리아아졸 (0.032 g, 0.235 mmol)의 용액을 16시간 동안 교반하고 물(20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(3×20 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고 물(3×20 mL) 및 염수(2×20 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였다. Na₂SO₄를 여과로 제거하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 미가공 물질을 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-((5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)메틸)페닐)-N-(6-(4-(5-(2-페닐아세트아미도)-1,3,4-티아다리아졸-2-일)부틸)피리다진-3-일)아세트아미드 652(0.004g)를 수득하였다. ¹H NMR 300 MHz DMSO-d₆: δ 12.62 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=12.2 Hz), 7.54 (d, 1H, J= 12.2 Hz), 7.3-7.1 (m, 9H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (m, 4H).



[0651]

[0652]

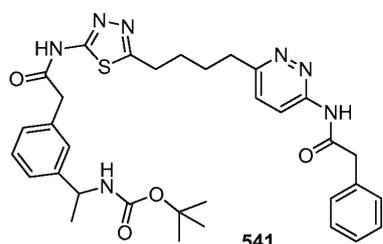
포름산(6 g) 중의 3-브로모아세트페논(5 g, 25.1 mmol) 및 포름아미드(25 mL)의 혼합물을 170℃에서 밤새 교반한 후에 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 분리하고 농축하였다. 수득된 잔사를 HCl(3 N)로 희석하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류한 후에 실온으로 냉각하였다. 용액을 에테르로 추출하였다. 수층을 분리하고 수산화 나트륨 수용액으로 염기성화하고 에테르로 추출하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 화합물 1108(3 g, 60% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.22-1.25(d, 3H)

3.97-3.99(q, 1H) 7.23-7.4(m, 3H) 7.6(s, 1H).

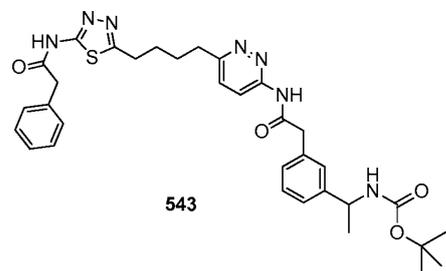
[0653] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 1108(2.945 g, 14.7 mmol)의 용액에 boc 무수물(3.21 g, 14.7 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하고 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1109(3 g, 68% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.38(s, 9H) 4.61-4.63(q, ¹H) 7.3(brs, 2H) 7.41-7.5(m, 3H).

[0654] 다이옥산(3 mL) 중의 화합물 1109(0.5 g, 1.66 mmol) 및 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.085 g, 0.166 mmol)의 탈기된 용액에 아르곤하에 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(8.5 mL, 4.15 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 포화 염화 암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1110(0.35 g, 62% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.388-1.42(brs, 18H) 3.53(s, 2H) 4.59-4.63(q, 1H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.20(brs, 2H) 7.25-7.27(m, 1H) 7.27-7.30(m, 1H).

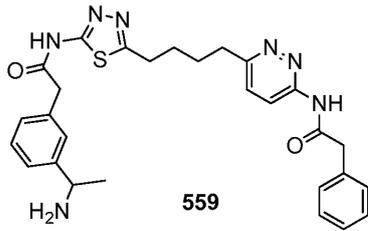
[0655] 메탄올(40 mL) 및 물(10 mL) 중의 화합물 1110(0.44 g, 1.3 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(0.4 g)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 아주 찬 물로 희석하고 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1111(0.316 g, 86% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.22-1.39(m, 12H) 3.55(s, 2H) 4.58-4.63(q, 1H) 7.11-7.38(m, 5H) 12.29(s, 1H).



[0656] ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.95-4.03 (m, 4H) 4.71-4.77 (q, 1H) 7.24-7.43 (m, 11H) 8.45-8.48 (d, 1H) 10.99 (s, 1H) 12.4 (brs, 1H).



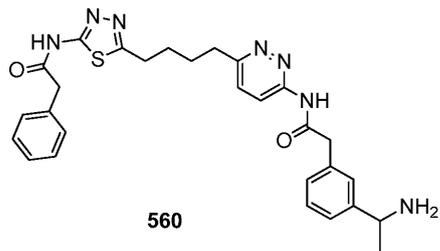
[0658] ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97-3.08 (m, 4H) 3.95-4.03 (m, 4H) 4.71-4.77 (q, 1H) 7.24-7.43 (m, 11H) 8.45-8.48 (d, 1H) 10.22 (brs, 1H) 12.4 (brs, 1H).



[0660]

[0661]

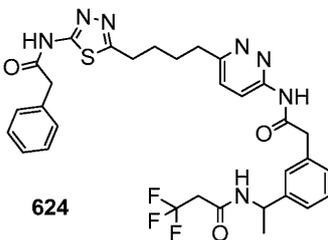
^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.79(s, 2H) 3.86(s, 2H) 4.38-4.44 (q, 1H) 7.27-7.59 (m, 10H) 8.20-8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



[0662]

[0663]

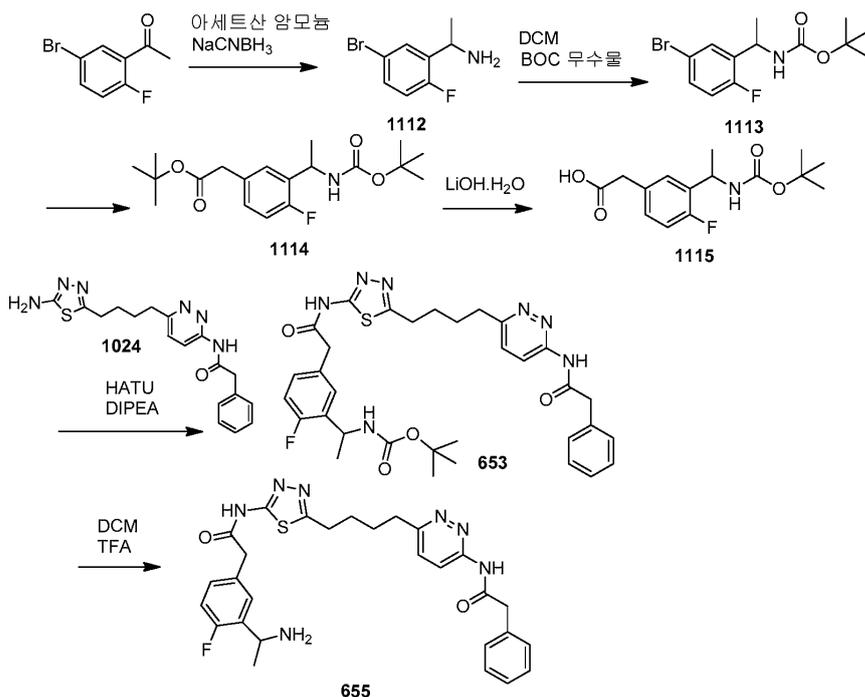
^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.86(s, 4H) 4.38-4.44 (q, 1H) 7.27-7.59 (m, 10H) 8.20-8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



[0664]

[0665]

^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.78(s, 2H) 3.82(s, 2H) 4.91-4.96 (q, 1H) 7.20-7.35 (m, 9H) 7.55-7.58(d, 1H) 8.20-8.23(d, 1H) 8.68-8.71 (m, 1H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H).



[0666]

[0667]

메탄올(100 mL) 중의 1-(5-브로모-2-플루오로페닐)에타논(4.5 g, 20.7 mmol)의 아주 찬 용액에 아세트산 암모늄(32 g, 414.7 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(6.15 g, 28.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1주일 동안 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 물로 희석하고 NaOH(1 N)를 사용하여 약 pH 13으로 염기성화하고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1112(1.8 g, 40% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.24-1.26(d, 3H) 4.22-4.24(q, 1H) 7.1-7.16(t, 1H) 7.41-7.46(m, 1H) 7.76(m, 1H).

[0668]

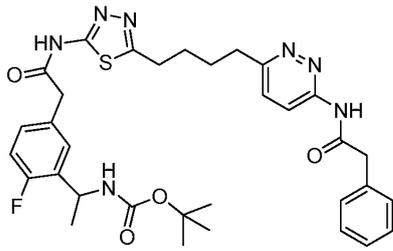
다이클로로메탄(100 mL) 중의 화합물 1112(1.97 g, 9 mmol)의 용액에 boc 무수물(1.97 g, 9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축하고 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1113(2.4 g, 83% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.29-1.32(d, 3H) 1.39(s, 9H) 4.87(q, 1H) 7.14-7.21(t, 1H) 7.46-7.58(m, 3H).

[0669]

다이옥산(12 mL) 중의 화합물 1113(2.4 g, 7.54 mmol) 및 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(0.77 g, 1.508 mmol)의 탈기된 용액에 아르곤하에 2-tert-부톡시-2-옥소에틸아연 클로라이드(38 mL, 18.85 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 포화 염화 암모늄 수용액으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1114(2 g, 75% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.29-1.32(d, 3H) 1.38-1.41(m, 18H) 3.53(s, 2H) 4.87(q, 1H) 7.05-7.16(m, 2H) 7.26-7.29(m, 1H) 7.48(m, 1H).

[0670]

메탄올(100 mL) 및 물(25 mL) 중의 화합물 1114(2 g, 5.66 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(2 g)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 후에 농축하였다. 수득된 잔사를 아주 찬 물로 희석하고 아세트산으로 산성화하였다. 생성된 용액을 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기 추출물을 추가적 물로 세척하고 분리하고 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1115(1.5 g, 89% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ ppm 1.29-1.31(d, 3H) 1.38 (s, 9H) 3.53(s, 2H) 4.87(q, 1H) 7.05-7.19(m, 2H) 7.26-7.29(m, 1H) 7.45- 7.48(m, 1H) 12.32(s, 1H).

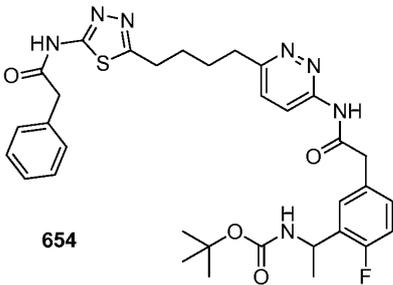


653

[0671]

[0672]

^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.30-1.33 (m, 12H) 1.74 (brs, 4H) 2.89(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.85 (q, 1H) 7.10-7.57 (m, 11H) 8.19-8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H).

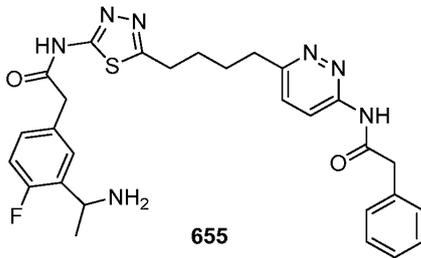


654

[0673]

[0674]

^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.28-1.32 (m, 12H) 1.73-1.75 (brs, 4H) 2.87(m, 2H) 2.89 (m, 2H) 3.75 (s, 2H) 3.81(s, 2H) 4.85 (q, 1H) 7.06-7.57 (m, 11H) 8.18-8.21(d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H).

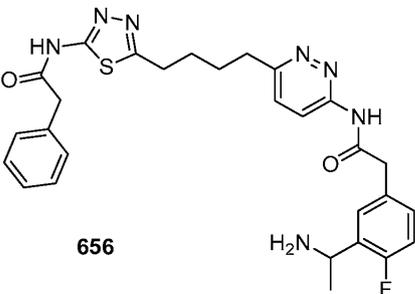


655

[0675]

[0676]

^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.51-1.53 (m, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.90(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85(s, 2H) 4.65 (q, 1H) 7.25-7.61 (m, 10H) 8.21-8.25 (d, 1H) 8.33-8.35(brs, 3H) 11.29 (s, 1H) 12.68 (s, 1H).



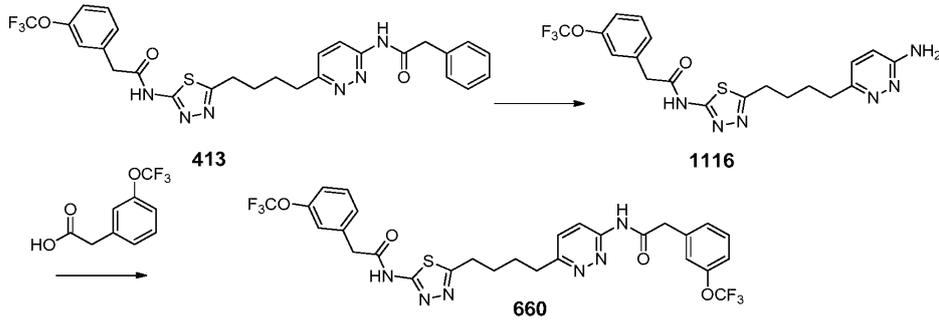
656

[0677]

[0678]

^1H NMR (300MHz, 다이메틸설폭사이드- d_6) δ ppm 1.54 (d, 3H) 1.75-1.76 (brs, 4H) 2.91(m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.81-3.83(m, 4H) 4.65 (q, 1H) 7.24-7.63 (m, 10H) 8.22-8.25 (d, 1H) 8.36(brs, 3H) 11.35 (s, 1H) 12.66

(s, 1H).



[0679]

[0680]

실온에서 MeOH(25 mL), THF(10 mL) 및 H₂O(10 mL) 중의 화합물 413(1.62 g)의 혼합물에 NaOH 수용액(1 N, 8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반한 후에, 유기 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 HCl 수용액(1 N)을 사용하여 pH 7로 중성화하고 EtOAc(2×20 mL)로 추출하였다. 결합된 추출물을 MgSO₄로 건조하고 농축하였다. 미가공물을 다이클로로메탄 중의 MeOH(1 내지 15%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 아민 1116을 수득하였다. 생성된 아민 1116을 화합물 335에 대해 개시한 바와 같이 화합물 660으로 전환하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

[0681]

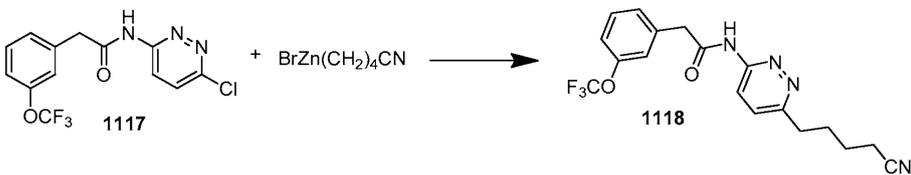
[0682]



3-아미노-6-클로로피리다진(55.5 g, 0.428 mol) 및 3-(트라이플루오로메톡시)페닐아세트산(1.1 당량, 0.471 mol, 104 g)을 3구 둥근 바닥 플라스크(3000 mL)에서 DMF(30.0 vol., 1.66 L)에 용해시켰다. DIEA(1.1 당량, 0.471 mol, 82 mL)를 첨가 깔때기를 통해 5분 동안 첨가하였다. 프로필포스폰산 무수물 용액(DMF 중50% 용액 300 mL, 1.1 당량, 0.471 mol)을 첨가 깔때기(500 mL)에 채우고 반응 용액에 적가하였다(반응 온도를 +30℃이하로 유지함). 일반적으로 반응을 3시간 후에 완료하였다(TLC: 6:4 헥산-에틸 아세테이트). 반응 혼합물을 탄산나트륨(7.5%, 80.0 vol., 4.4 L)에 붓고, 이를 얼음 베스에서 냉각하였다. 황백색 결정성 분말을 뷔히너(Buchner) 깔때기를 통해 여과하고 물(20.0 vol., 1.1 L)로 세척하였다. 50℃ 진공에서 일정한 증량까지 건조하여 N-(6-클로로피리다진-3-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 1117(119.6 g, 77% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.38(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.27(m, 4H), 3.90(s, 2H).

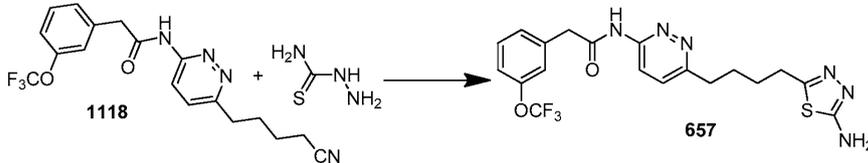
[0683]

[0684]



4-시아노부틸아연 브로마이드 용액(3.0 당량, 0.50 mol, 1.0 L)을 아르곤 가스로 퍼징된 3구 둥근 바닥 플라스크(5000 mL)에 채웠다. 5분 동안 아르곤 가스를 퍼징하고 이어서, 아르곤 가스에 화합물 1117(1.0 당량, 0.167 mol, 55.3 g) 및 NiCl₂(dppp)(0.15 당량, 0.0251 mol, 13.6 g)를 첨가하였다. 일반적으로 반응을 4시간 후에 완료하였다(TLC: 1:1 헥산-에틸 아세테이트). EtOAc(15 vol., 832 mL)를 짙은 적색 용액에 첨가하였다. 물(15 vol., 832 mL)을 첨가하고, 탁한 슬러리를 형성하였다. 슬러리가 얼은 청색 층이 될 때까지 HCl(1 N)을 첨가하였다. 분별 깔때기로 옮기고, 유기층을 HCl(1 N, 2×500 mL)로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 회전 증발(베쓰 ≤ 30℃)로 농축하여 적색 고체 오일을 수득하였다. 오일을 다이클로로메탄(15 vol., 832 mL)에 용해시키고, 실리카 겔(100 g)을 적색 용액으로 슬러리화하고, 이를 회전 증발(베쓰 ≤ 30℃)로 농축하여 적색

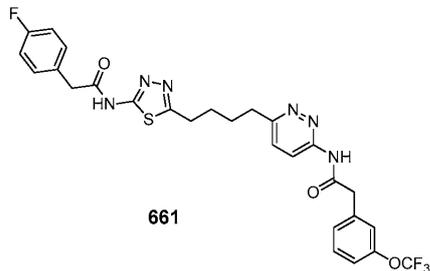
고체 분말로서 수득하였다. 실리카 겔의 베드(5 cm×11 cm)에 적재하고 에틸 아세테이트 중의 헥산(25%, 3 L)으로 세척하고, 결합된 유기물을 회전 증발(배쓰 ≤ 30℃)로 농축하였다. 고진공하에 일정 중량까지 건조하여-(6-(4-시아노부틸)피리다진-3-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 1118(58.2 g, 92% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.28(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.27(m, 4H), 3.89(s, 2H), 2.92(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.56(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).



[0685]

[0686]

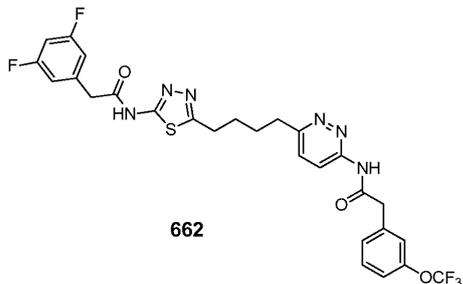
화합물 1118(1.0 당량, 0.154 mol, 58.2 g)을 티오세미카바자이드(1.2 당량, 0.184 mol, 16.8 g)와 함께 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. TFA(5 vol., 291 mL)를 교반하면서 서서히 반응 용기에 첨가하였다. 반응 슬러리를 개방형 상부 환류 응축기를 갖춘 65℃ 배쓰에서 가열하였다. 일반적으로 반응을 5시간 후에 완료하였다(LC/MS로 결정함). 톨루엔(10 vol., 582 mL)을 같은 적색 용액에 첨가하고, 회전 증발(배쓰 ≤ 30℃)로 공비 혼합하여 적색 오일을 수득하였다. 중탄산 나트륨 용액(7.5%, 69 vol., 4.0 L)을 함유하는 교반된 에rlenmeyer 플라스크(6000 mL)에 서서히 오일을 옮기고 0℃ 배쓰에서 냉각하였다. 결정을 뷔히너 깔때기를 통해 여과하고 다이에틸 에테르(5 vol., 2×250 mL)로 2회 세척하였다. 고진공하에 일정 중량까지 건조하여 N-(6-(4-(5-아미노-1,3,4-티아다리아졸-2-일)부틸)피리다진-3-일)-2-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아미드 657(55.7 g, 80% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.21(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.26(m, 4H), 6.99(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.87(m, 4H), 1.71 (m, 4H).



[0687]

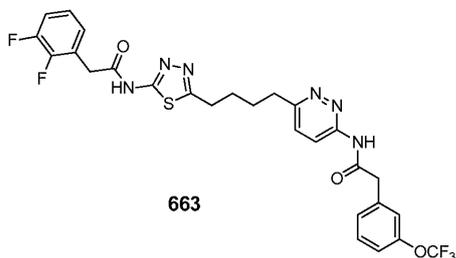
[0688]

0℃에서 DMF(3 mL) 중의 화합물 657(50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 4-플루오로페닐 아세트산(22 mg, 0.14 mmol), HOBt(30 mg, 0.22 mmol) 및 EDCI(42 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에 0℃로 냉각하고 H₂O로 퀘칭하였다. 전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적으로 다이클로로메탄 중의 MeOH(1 내지 10%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 661을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49-7.14 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

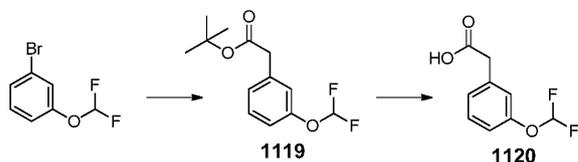


[0689]

[0690] 화합물 662를 화합물 661에 대해 개시된 절차로 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.07 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

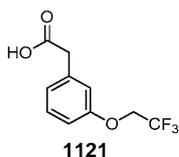


[0691]
[0692] 화합물 663을 화합물 661에 대해 개시된 절차로 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.19 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

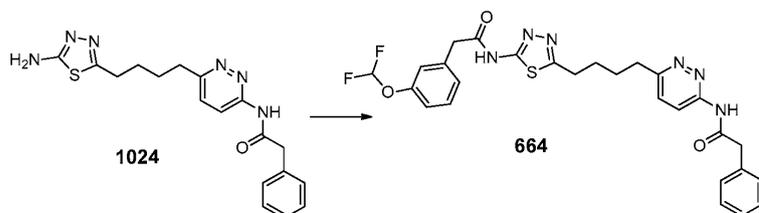


[0693]
[0694] 아르곤 대기하에 1,4-다이옥산(30 mL) 중의 1-브로모-3-(다이플루오로메톡시)벤젠(1 g, 4.5 mmol), 비스(트라이-tert-부틸포스핀) 팔라듐(0)(460 mg, 0.9 mmol)의 혼합물에 에테르(22.5 mL) 중의 2-tert-부톡시-2-옥소에틸 아연 클로라이드(0.5 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 과 EtOAc에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산 나트륨으로 건조하고 여과하고 증발시켰다. 미가공 물질을 헥산 중의 EtOAc(0 내지 10%) 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1119를 수득하였다.

[0695] 0°C에서 다이클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 1119(300 mg, 1.16 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 건조상태까지 증발시키고 이어서, 잔사를 에테르로 마쇄하여 화합물 1120을 수득하였다.

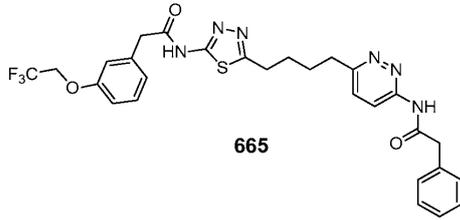


[0696]
[0697] 화합물 1121을 1-브로모-3-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)벤젠으로부터 화합물 1120에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다.



[0698]
[0699] 플라스크를 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 1024(50 mg, 0.135 mmol) 및 화합물 1120(28 mg, 0.142 mmol)으로 채우고, HOBt(39 mg, 0.285 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(68 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 2시간 동안 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 킨칭하였다. 백색 침전물을 흡

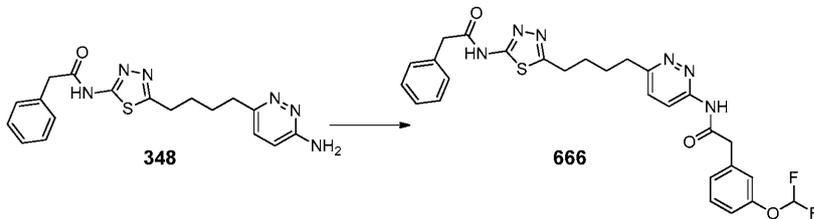
인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하여 화합물 664를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 7.48-6.99 (m, 10H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0700]

[0701]

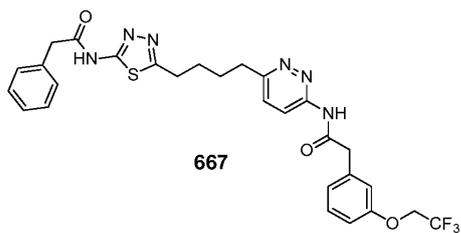
화합물 665를 화합물 664에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.80-3.78 (d, $J = 5.82$ Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0702]

[0703]

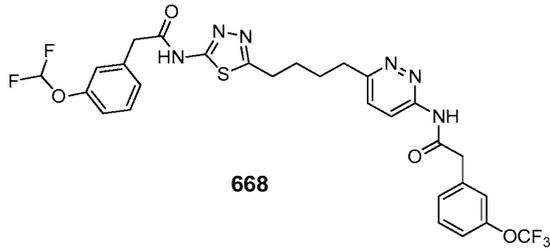
플라스크를 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 348(50 mg, 0.135 mmol) 및 화합물 1120(28 mg, 0.142 mmol)으로 채우고, HOBt(39 mg, 0.285 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(68 mg, 0.356 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하고 미가공 물질을 다이클로로메탄 중의 MeOH(0 내지 6%)실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 666을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.03$ Hz, 1H), 7.48-6.98 (m, 10H), 3.81 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0704]

[0705]

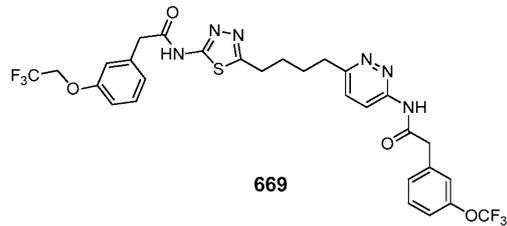
화합물 667을 화합물 666에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, $J = 8.97$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0706]

[0707]

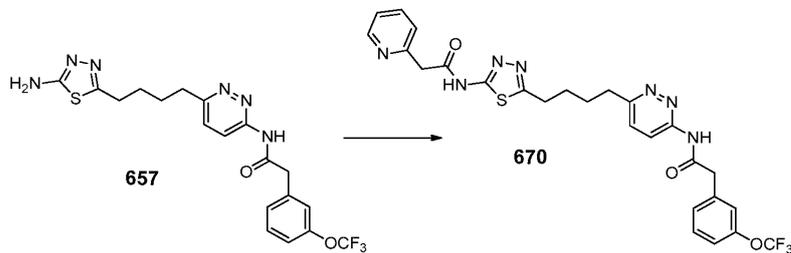
화합물 668을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.58-6.99 (m, 10H), 3.87-3.84 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0708]

[0709]

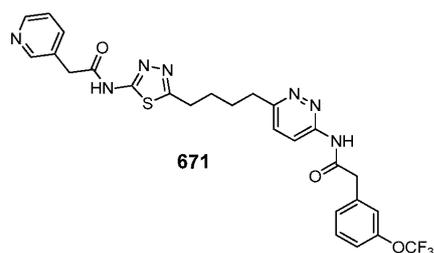
화합물 669 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.37 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0710]

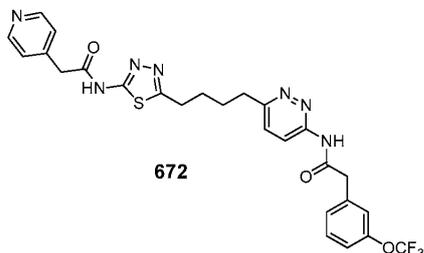
[0711]

플라스크를 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 657(50 mg, 0.111 mmol), 2-피리딘 아세트산하이드로클로라이드(20 mg, 0.116 mmol)로 채우고 프로필포스폰산 무수물 용액(91 μL)으로 처리하고 이어서, 트라이에틸아민(40 μL , 0.29 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 1시간 동안 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 황색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 다이클로로메탄 중의 MeOH(0 내지 6%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 670을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



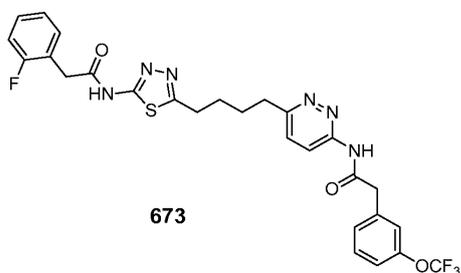
[0712]

- [0713] 화합물 671을 화합물 670에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.76-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



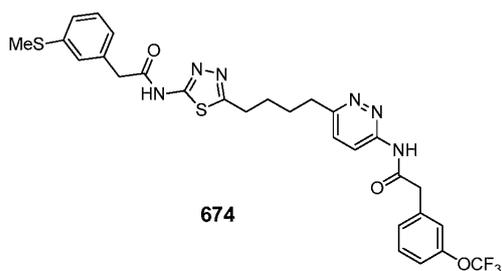
[0714]

- [0715] 화합물 672를 화합물 670에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.53-8.52 (bs, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



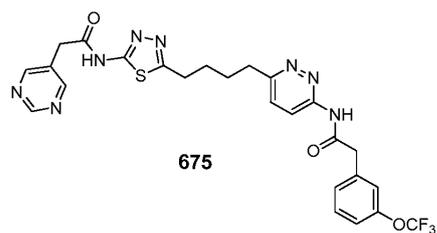
[0716]

- [0717] 화합물 673을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0718]

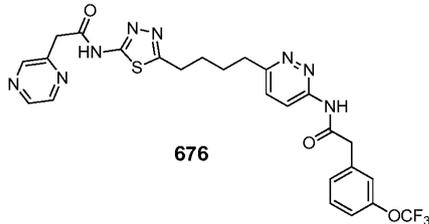
- [0719] 화합물 674를 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.33-7.09 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0720]

- [0721] 플라스크를 0°C에서 DMF(1 mL) 중의 화합물 657(70 mg, 0.155 mmol), 5-피리미딘아세트산(22 mg, 0.162 mmol)

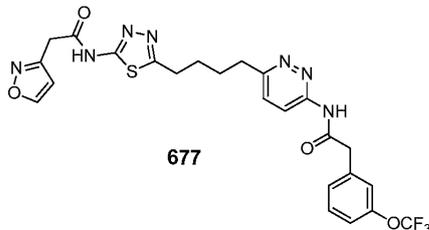
으로 채우고 HOBT(44 mg, 0.326 mmol)를 첨가하고 이어서, EDCI(78 mg, 0.408 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가운하고 밤새 교반한 후에 얼음물(~5 mL)의 첨가로 퀀칭하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 물로 세척하였다. 미가공 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 675를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0722]

[0723]

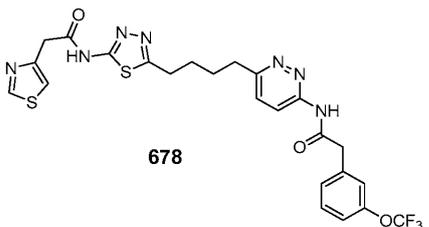
화합물 676을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61-8.57 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0724]

[0725]

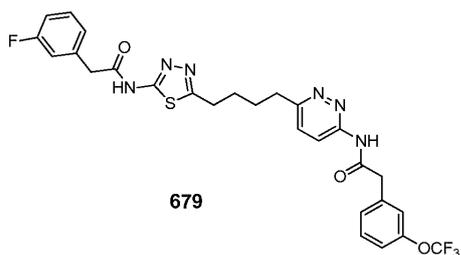
화합물 677을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0726]

[0727]

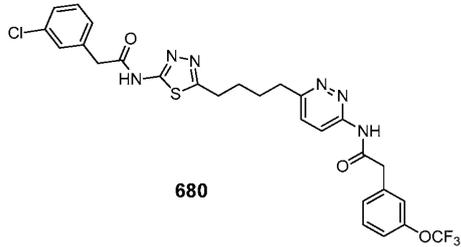
화합물 678을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0728]

[0729]

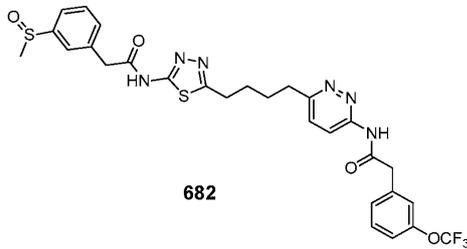
화합물 679를 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 4H), 7.29-7.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0730]

[0731]

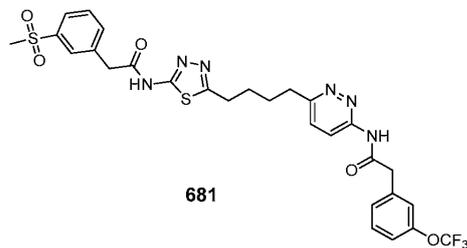
화합물 680을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0732]

[0733]

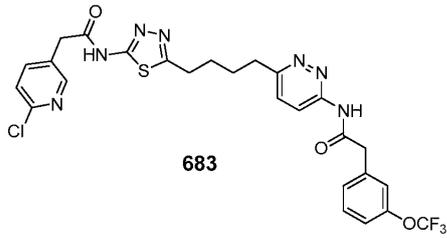
-78°C 에서 다이클로로메탄 중의 화합물 674(100 mg, 0.16 mmol)의 용액에 m-CPBA(60 mg, 0.24 mmol)를 4회로 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반한 후에 서서히 -10°C 로 가온하고 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액(25%)으로 킨칭하였다. 반응을 EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO_3 수용액(3×10 mL)으로 세척하였다. 결합된 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조하고 농축하였다. 미가공물을 HPLC로 정제하여 화합물 682를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60-7.26 (m, 8H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0734]

[0735]

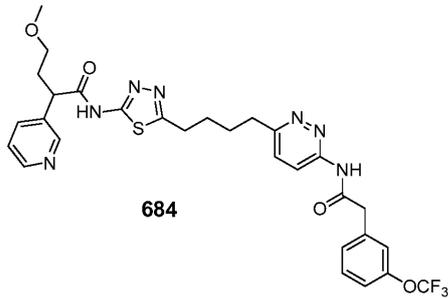
화합물 681을 화합물 657 및 3-메틸설포닐페닐 아세트산으로부터 화합물 661에 대해 개시된 절차에 의해 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.70-7.26 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0736]

[0737]

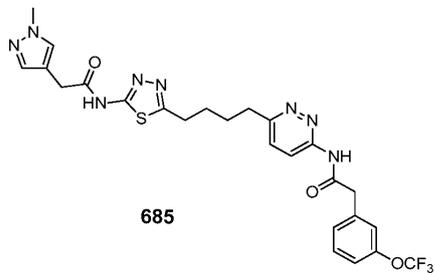
화합물 683을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.84-7.80 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.90-3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0738]

[0739]

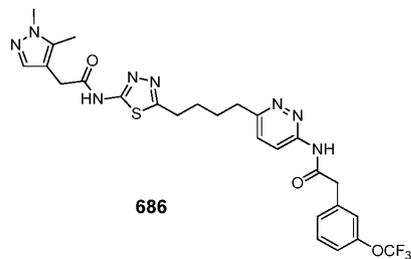
화합물 684를 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.79-7.75 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.07 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H).



[0740]

[0741]

화합물 685를 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61-7.25 (m, 7H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

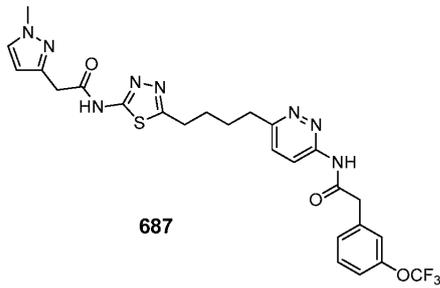


[0742]

[0743]

화합물 686을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.26 (m, 4H), 5.96

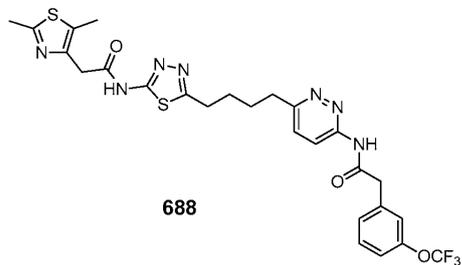
(s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0744]

[0745]

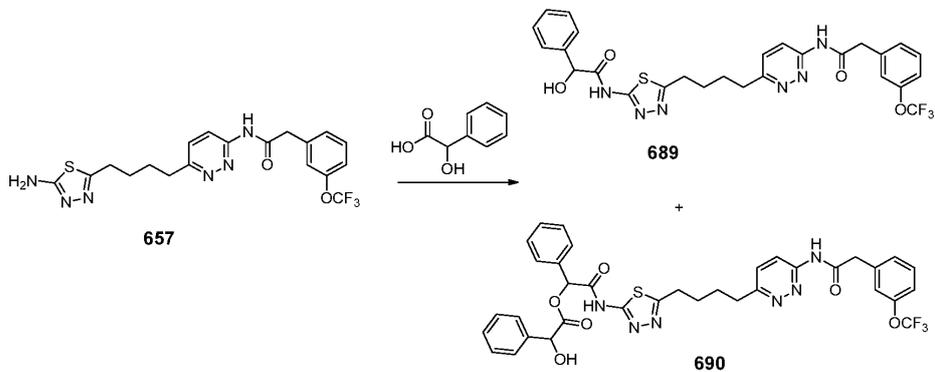
화합물 687을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.61-7.38 (m, 6H), 6.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 1.7 -1.72 (m, 4H).



[0746]

[0747]

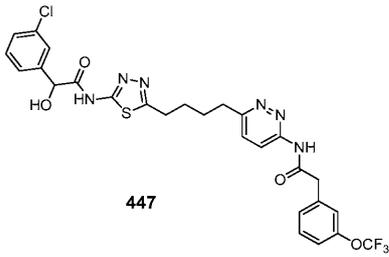
화합물 688을 화합물 661에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).



[0748]

[0749]

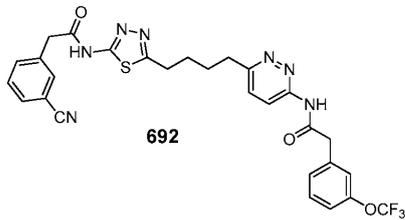
0°C에서 DMF(4 mL) 중의 화합물 657(200 mg, 0.44 mmol)의 용액에 만델산(124 mg, 0.66 mmol), HOBt(119 mg, 0.88 mmol) 및 EDCI(170 mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에 0°C로 냉각하고 H₂O로 킨칭하였다. 침전물을 흡인 여과로 수집하고 다이클로로메탄 중의 MeOH(1 내지 10%)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 추가로 정제하여 화합물 690 및 보다 극성인 화합물 689를 수득하였다. 화합물 689: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 10H), 6.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H). 화합물 690: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 15H), 6.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H).



[0750]

[0751]

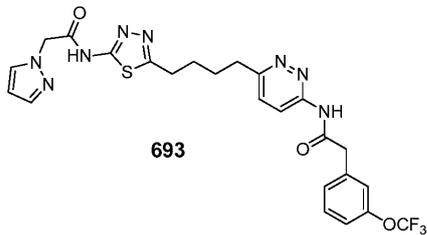
화합물 447을 화합물 657 및 3-클로로만델산으로부터 화합물 689에 대해 개시된 절차에 의해 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 9H), 6.53 (m, 1H), 5.36 (t, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 4H).



[0752]

[0753]

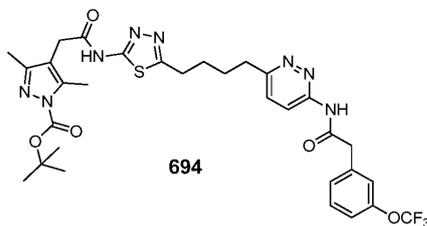
화합물 692를 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, $J = 9.18$ Hz, 1H), 7.80-7.26 (m, 9H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0754]

[0755]

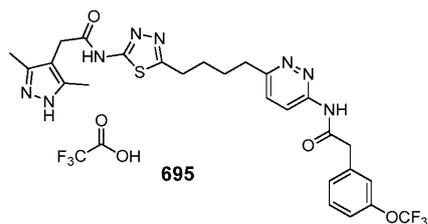
화합물 693을 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0756]

[0757]

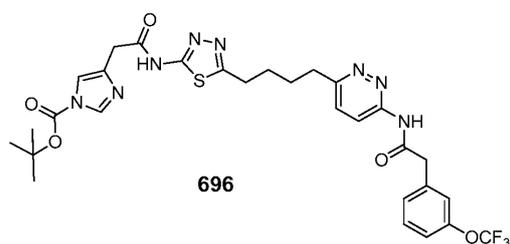
화합물 694 화합물 675에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.18 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, $J = 9.18$ Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 1.57 (s, 9H).



[0758]

[0759]

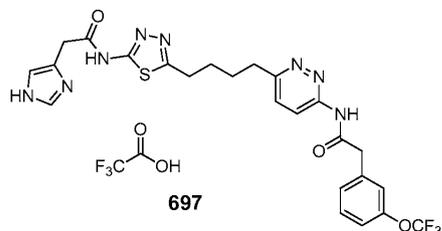
다이클로로메탄(2 mL) 중의 화합물 694(50 mg, 0.081 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공하에 건조상태까지 증발시켰다. 에테르를 첨가하고, 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고 추가적 에테르로 세척하여 화합물 695를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 7.60-7.57 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H).



[0760]

[0761]

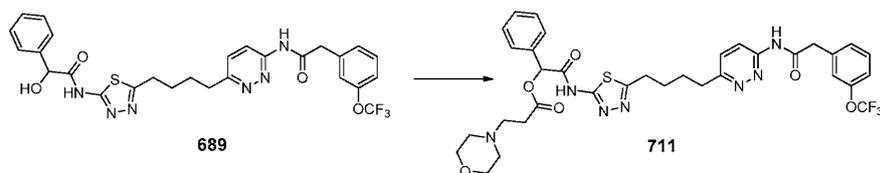
화합물 696을 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.30 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.30 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.59 (s, 9H).



[0762]

[0763]

화합물 697을 화합물 695에 대해 개시된 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

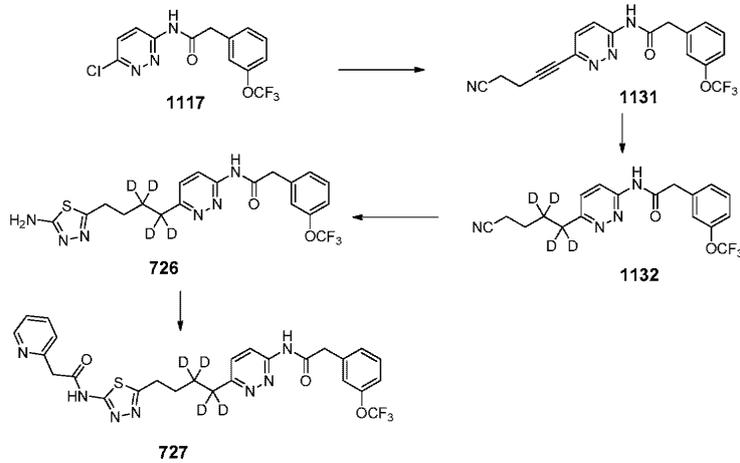


[0764]

[0765]

0°C에서 DMF(8 mL) 중의 3-모폴린-4-일-프로피온산 하이드로클로라이드(113 mg, 0.58 mmol)의 현탁액에 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이이미드 하이드로클로라이드(130 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 40분 동안 0°C에서 교반하고, 689(300 mg, 0.48 mmol) 및 4-DMAP(165 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 3.5시간에 걸쳐 0°C에서 실온으로 교반한 후, 이를 EtOAc 및 냉수로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 물(3×15 mL), 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 농축시켰다. 조 생성물을 CH₂Cl₂ 중의 0 내지 15% MeOH로 용

출하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 711(297 mg)을 제공했다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 10.75 (bs, 1H), 8.49(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.26 (m, 7H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.88-2.81 (m, 8H), 2.75-2.71 (m, 5H), 1.89 (m, 4H).



[0766]

[0767]

DMF(18 mL) 중의 1117(4.00 g, 12.06 mmol), 4-펜타닐트릴(2.11 mL, 24.12 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (847 mg, 1.21 mmol), CuI (184 mg, 0.96 mmol) 및 Et_3N (13.44 mL, 96.48 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 55°C에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 빙수 혼합물에 부었다. 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하고, 공기 건조하였다. 조 생성물을 추가로 먼저 $i\text{-PrOH-H}_2\text{O}$ 의 혼합물로부터 재결정화하고, 이어서 $i\text{-PrOH}$ 로부터 재결정화하여 알킨 1131을 제공했다.

[0768]

EtOAc (150 mL), THF(75 mL) 및 메탄올(75 mL) 중의 알킨 1131(6.00 g) 및 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 의 혼합물을 3시간 동안 실온에서 D_2 의 1 기압 하에서 교반한 후, 촉매를 SiO_2 의 짧은 플러그로부터 여과하고, EtOAc 로 세정하였다. 여액을 농축하여 조 생성물을 제공하고, 이를 추가로 EtOAc 와 에터의 혼합물로부터 재결정화하여 원하는 알칸 1132를 회백색 고체(6.01 g)로서 제공했다.

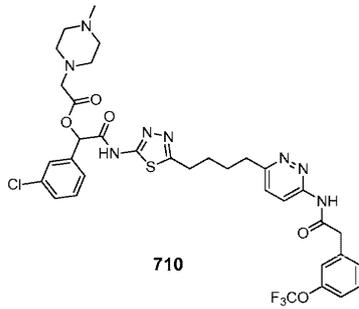
[0769]

TFA(75 mL) 중의 니트릴 1132(5.20 g, 13.61 mmol) 및 티오세미카바지드(1.61 g, 17.69 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 빙수 혼합물에 부었다. 혼합물을 NaOH 펠렛(pH 14)으로 염기화시켰다. 흰 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하고 물로 세정하고 건조하여 726(5.87 g)을 제공했다.

[0770]

0°C에서 DMF(20 mL) 중의 726(1.40 g, 3.07 mmol) 및 2-피리딜아세트산 HCl 염(1.49 g, 8.59 mmol)의 용액에 Et_3N (1.50 mL, 10.73 mmol) 및 이어서 1-프로판포스폰산 무수물(2.73 mL, DMF 중의 50%, 4.29 mmol)을 가했다.

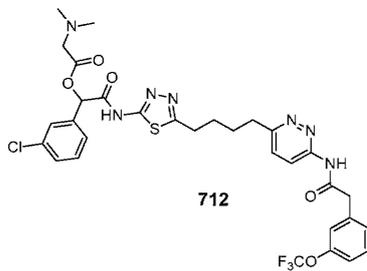
이 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 이를 0°C로 다시 냉각시키고, 얼음- H_2O 로 켄칭시켰다. 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하고, 공기 건조하였다. 이 조 생성물을 추가로 DCM 중의 0 내지 15% MeOH로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 727(0.97 g)를 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (dt, $J = 1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 6H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).



[0771]

[0772]

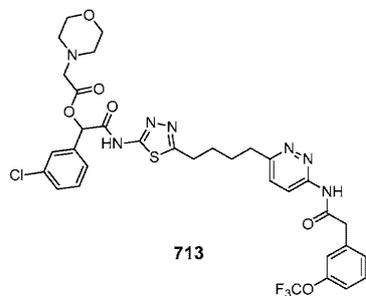
화합물 710은, 화합물 711의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 447로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.62-7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.52-3.50 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.80-2.71 (m, 11H), 1.73 (bs, 4H).



[0773]

[0774]

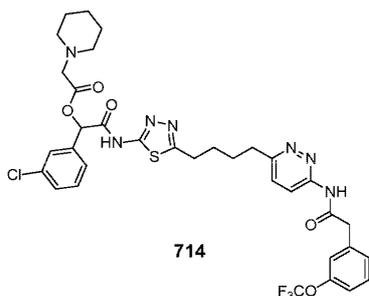
화합물 712는, 화합물 711의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 447로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.62-7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38-3.36 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.73 (bs, 4H).



[0775]

[0776]

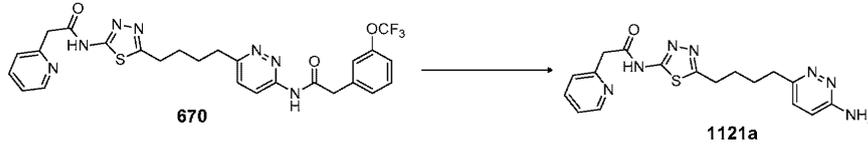
화합물 713은, 화합물 711의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 447로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.62-7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.44-3.42 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H).



[0777]

[0778]

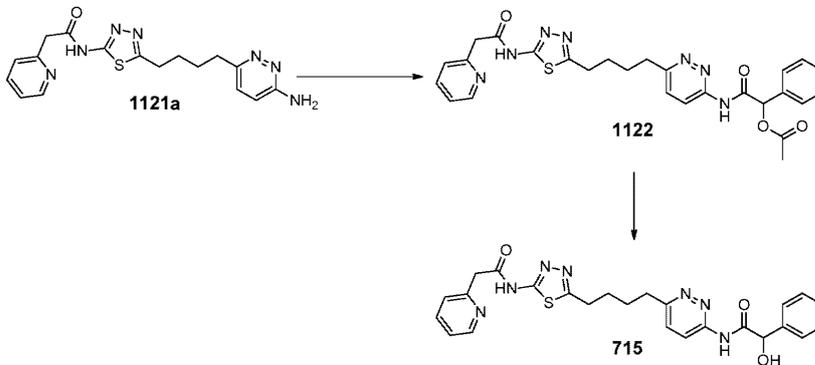
화합물 714는, 화합물 711의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 447로부터 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.62-7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38-3.31 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H), 1.93 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H), 1.72 (bs, 2H).



[0779]

[0780]

0°C에서 MeOH(50 mL) 중의 670(3g, 5.24 mmol)의 현탁액에 2N NaOH(20 mL) 용액을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 혼합물을 1N HCl로 pH 6까지 산성화하였다. 백색 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하고, 더 많은 물로 세정하고 건조시켜 1121a를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.16-7.13 (d, 1H), 6.73-6.70 (d, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.71 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H).



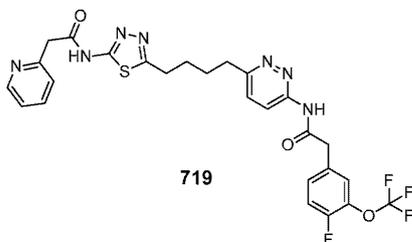
[0781]

[0782]

0°C에서 DMF(1 mL) 중의 1121a(20 mg, 0.054 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(11 μL, 0.081 mmol)을 적가하고, 이어서 *o*-아세틸만델 산 염화이드(15 μL, 0.065 mmol)를 적가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 이를 1시간 동안 교반한 후, 이를 0°C에서 물(약 3 mL)을 첨가하여 키펅칭시켰다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 DCM 중의 0 내지 5% MeOH로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1122를 수득했다.

[0783]

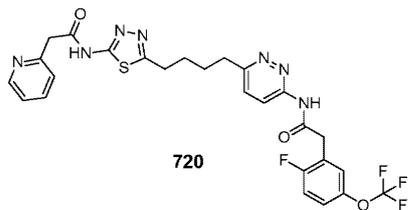
플라스크에 MeOH(5 mL) 중의 1122(20 mg, 0.037 mmol) 및 2N 암모니아로 채웠다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 혼합물을 에터로 분쇄하였다. 백색 침전물을 흡인 여과로 수집하고, 에터로 세정하고 건조시켜 715를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.42-7.28 (m, 5H), 6.49-6.47 (d, 1H), 5.30-5.28 (d, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H).



[0784]

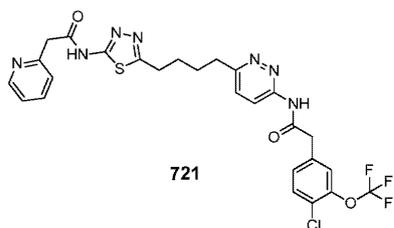
[0785]

화합물 719는, 화합물 670의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.59-7.30 (m, 6H), 4.0 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H).



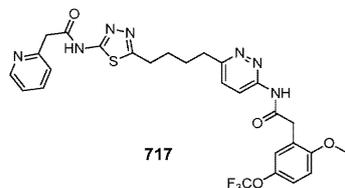
[0786]

[0787] 화합물 720은, 화합물 670의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.19-8.16 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.59-7.30 (m, 6H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



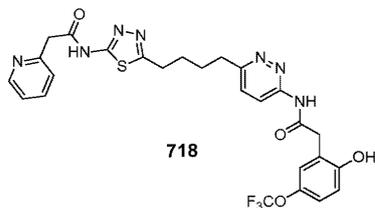
[0788]

[0789] 화합물 721은, 화합물 670의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.21-8.16 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.28 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



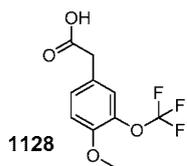
[0790]

[0791] 화합물 717은, 화합물 670의 제조에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.19-8.16 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.09 (m, 4H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



[0792]

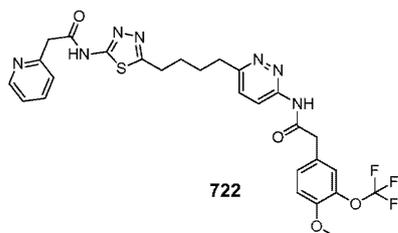
[0793] 0°C에서 DCM(3 mL) 중의 717(10 mg, 0.017 mmol)의 용액에 삼브롬화 붕소 용액(DCM 중의 1 N)(2 mL)을 적가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 4.5시간 동안 교반한 후, 이를 물(약 3 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 1 N NaOH로 pH 8까지 염기화하였다. 혼합물을 물과 DCM 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 DCM 중의 0 내지 10% MeOH로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 718을 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.51-7.09 (m, 4H), 6.88-6.85 (d, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



[0794]

[0795]

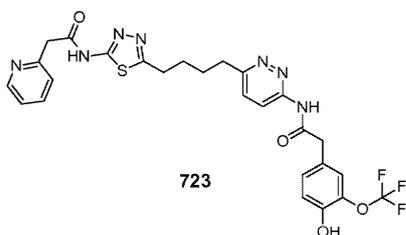
화합물 1128은, 하기 화합물 1124에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 4-브로모-2-트라이플루오로메톡시아니솔로부터 제조하였다.



[0796]

[0797]

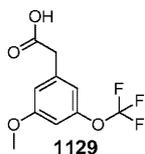
화합물 722는, 화합물 670에 대한 것과 유사한 절차로 화합물 1128을 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.19 (m, 5H), 4.0 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



[0798]

[0799]

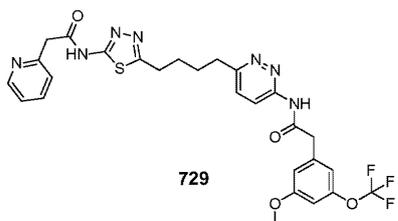
화합물 723은, 상기 화합물 718의 제조에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 722로부터 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.19 (m, 4H), 6.99-6.96 (d, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



[0800]

[0801]

화합물 1129는, 하기 화합물 1126에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 3-브로모-5-트라이플루오로메톡시아니솔로부터 제조하였다.

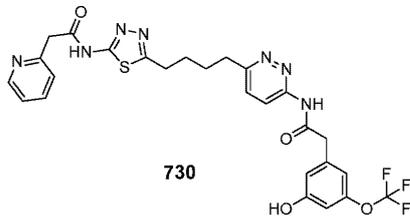


[0802]

[0803]

화합물 729는, 화합물 670에 대한 것과 유사한 절차로 화합물 1129를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (300 MHz,

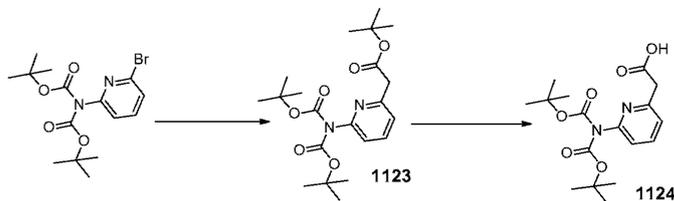
DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



[0804]

[0805]

화합물 730은, 상기 화합물 718의 제조를 위한 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 729로부터 제조하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H).



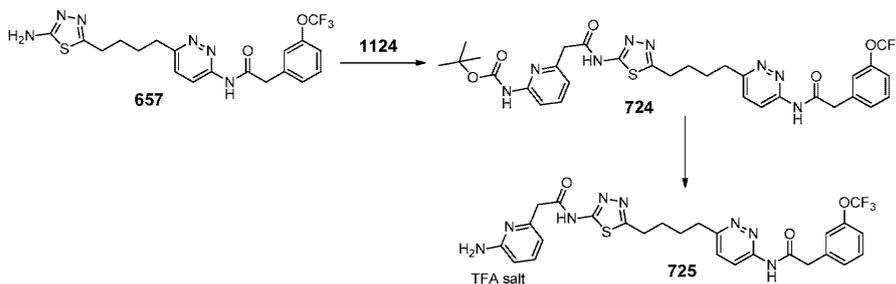
[0806]

[0807]

아르곤 분위기 하에서 1,4-다이옥산(30 mL) 중의 6-(다이-Boc-아미노)-2-브로모피리딘(1g, 2.9 mmol), 비스(트라이-3급-부틸포스핀)팔라듐(0)(300 mg, 0.59 mmol)의 혼합물에 에터(15 mL) 중의 2-3급-부톡시-2-옥소에틸 아연 클로라이드 0.5 M을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중의 0 내지 20% EtOAc로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1123을 수득했다.

[0808]

0°C에서 MeOH(6 mL) 및 물(2 mL) 중의 1123(150 mg, 0.37 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물(100 mg, 2.38 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 후, 이를 증발 건조시켰다. 이어서, 혼합물을 1N HCl(pH 4)로 산성화시키고, 이를 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1124를 수득했다.



[0809]

[0810]

0°C에서 플라스크를 657(105 mg, 0.232 mmol), DMF(1 mL) 중의 1124(90 mg, 0.255 mmol)를 충전하고, 프로필 포스폰산 무수물 용액(300 μl)에 이어서 트라이에틸아민(89 μl, 0.64 mmol)을 가했다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 3시간 동안 교반한 후, 이를 빙수(약 5 mL)를 첨가하여 퀀칭시켰다. 침전물을 흡인 여과에 의해 수집하고, 더 많은 물로 세정하였다. 조 물질을 DCM 중의 0 내지 6% 메탄올로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 724를 수득했다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.72-7.01 (m, 8H), 3.91-3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H) 1.47 (s, 9H).

8.29-8.27 (m, 1H), 8.21-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.61-7.26 (m, 8H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H).

[0821] 분취용 HPLC 정제

[0822] 모든 역상 분취용 HPLC 정제는 주위 온도에서 컬럼을 갖춘 시마주 프로미넌스 분취 액체 크로마토그래피 (Shimadzu Prominence Preparative Liquid Chromatograph)를 사용하여 수행할 수 있다. 이동상 A 및 B는 물 중의 포름산(0.1%) 및 아세트니트릴 중의 포름산(0.1%)을 각각 함유한다. 미가공 생성물 혼합물을 약 100 mg/mL의 농도로 DMF, DMSO 또는 이의 혼합물에 용해시키고 표 2에 개시된 방법에 따라 크로마토그래피하였다. 이어서, 적절한 크로마토그래피 단편을 고진공하에 45°C에서 새반트 스피드 백 플러스 모델(Savant Speed Vac Plus Model) SC210A를 사용하여 증발시켜 정제된 생성물을 수득하였다.

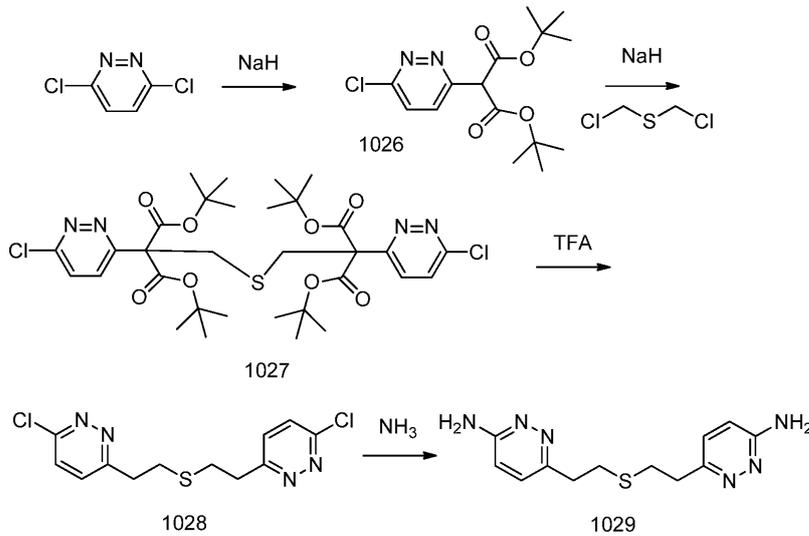
[0823] [표 2] 분취용 HPLC 방법 설명

화합물 ID	컬럼	시간 (분)	%MPB	유속 (mL/분)	생성물 머무름 시간 (분)
7	1	0	20	2	7.4
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	
8	1	0	20	2	11.5
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	
26	1	0	40	1	6
		1	40	2	
		3.5	40	4	
		4	40	4.73	
		10	90	4.73	
29	2	0	40	2	7.7
		1	40	3	
		2	40	18.9	
		13	50	18.9	
36	2	0	32	3	12.1
		0.5	32	5	
		1	32	18.9	
		13	35	18.9	
143	2	0	50	3	9.1
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	80	18.9	
153	2	0	35	3	6.2
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	75	18.9	
199	2	0	45	3	8.3
		1	45	3	
		2	45	18.9	
		3	45	18.9	
		13	65	18.9	
203	2	0	50	3	9.6
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	60	18.9	
208	2	0	35	3	7.6
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	50	18.9	

[0824]

[0825]

또한, 하기 대표적인 합성 프로토콜은 본 발명의 화합물의 제조에 사용될 수 있다.



[0826]

[0827]

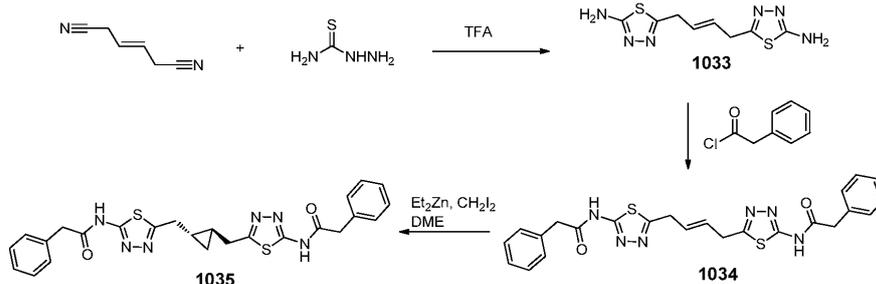
3,6-다이클로로피리다진을 THF 또는 DMF 중의 다이-tert부틸 말로네이트 및 수소화 나트륨으로 처리하여 화합물 1026을 수득하였다. 이어서, 중간체 1026을 THF 또는 DMF 중의 수소화 나트륨으로 처리하고 이어서, 비스-(클로로메틸)설파이드로 처리하여 화합물 1027을 수득하였다. 중간체 1027을 다이클로로메탄 중의 TFA로 처리하여 화합물 1028을 수득하였다. 중간체 1028을 암모니아로 처리하여 화합물 1029를 수득하였다. 또한, 중간체 1028을 2, 4-다이메톡시벤질 아민 및 TFA로 순차적으로 처리하여 화합물 1029로 전환하였다. 비스-아미노 중간체 1029를 화합물 1001 내지 1008의 아실화에 대한 상기 합성 프로토콜 부분에서 개시된 방법을 사용하여 표 3에 개시된 것과 유사한 아실화된 생성물로 전환할 수 있다.

[0828]

[0829]

트랜스- 및 시스-사이클로프로판-1,2-다이일다이메탄올 모두를 비스-메실화된 중간체 1030을 거쳐 상응하는 비스-니트릴 1031로 전환한다. 다이클로로메탄 중의 피리딘 또는 트라이에틸아민의 존재하에 다이올을 메탄설포닐 클로라이드로 처리하여 비스-메실화된 중간체 1030을 제조하였다. 중간체 1030을 DMSO 또는 에탄올/물 중의 시안화 나트륨으로 처리하여 비스-니트릴 1031을 제조하였다. 화합물 1001의 제조와 유사한 절차를 사용하여, 비스-니트릴 1031을 TFA 중의 티오세미카바자이드로 고리화하여 비스-아미노 중간체 1032를 제공하였다. 비스-아미노 중간체 1032를 비스-아미노 중간체 1029를 화합물 1001 내지 1008의 아실화에 대한 상기 합성 프로토콜 부분에서 개시된 방법을 사용하여 표 3에 개시된 것과 유사한 아실화된 생성물로 전환할 수 있다.

[0830]



[0831] 알켄 유사체 1033을 트랜스-3-헥센다이니트릴로부터 화합물 1001의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 비스-아미노 중간체 1033을 화합물 1001 내지 1008의 아실화에 대한 상기 합성 프로토콜 부분에서 개시된 방법을 사용하여 표 3에 개시된 것과 유사한 아실화된 생성물(예를 들어, 화합물 1034)로 전환할 수 있다. 생성물을 시몬스-스미스(Simmons-Smith) 조건(Et_2Zn , CH_2I_2 , 1,2-다이메톡시에탄)하에 사이클로프로필 유도체(예를 들어, 화합물 1035)로 추가적으로 전환할 수 있다.

[0832] **실시예 2: 화합물 분석**

[0833] 화합물들을 다음과 같이 시험관내 생화학 분석 및 세포 증식 분석 둘 다에서 분석하였다. IC50 결과는 표 3에 나타내었다.

[0834] 재조합 효소 분석

[0835] 화합물은, 글루타메이트(GAC에 의해 유리된)의 생성을 글루타메이트 데하이드로게나제(GDH)와 연결시키는 생화학 분석을 이용하고 NAD^+ 의 NADH로의 환원에 대해 흡광도 변화를 측정하여 글루타미나제 1(GAC)의 재조합 형태의 효소 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 기질 용액을 제조하고(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K_2HPO_4 , 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 20 mM L-글루타민, 2 mM NAD^+ 및 10 ppm 소포제), 50 μL 를 96-웰 절반 면적 투명 플레이트(코닝(Corning) #3695)에 가하였다. 화합물(2 μL)을 가하여 화합물의 목적하는 농도의 2배에서 2%의 최종 DMSO 농도를 제공하였다. 50 μL 의 효소 용액(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K_2HPO_4 , 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 10 ppm 소포제, 4 유닛/mL GDH, 4 mM 아데노신 다이포스페이트 및 4 nM GAC)을 첨가하여 효소 반응을 개시하고, 20°C에서 몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices) M5 플레이트 판독기에서 판독하였다. 플레이트 판독기는 15분 동안 동적 모드에서 흡광도($\lambda=340\text{ nm}$)를 판독하도록 구성되었다. 데이터는 분당 밀리-흡광도 단위로 기록되었으며, 기울기를 동일 플레이트 상에서 대조군 화합물 및 DMSO-단독 대조군과 비교하였다. DMSO 대조군보다 작은 기울기를 갖는 화합물을 억제제로 간주하였으며, 플레이트 가변성은 대조군 화합물을 사용하여 평가하였다.

[0836] 본 발명의 여러 화합물에 대한 상기 분석의 결과는 표 3a 및 3b에 IC50 또는 반수 최대 억제 농도로 나타내었으며, 이때 IC50은 해당 생물 활성을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

[0837] **재조합 효소 분석 - 시간 의존성**

[0838] 화합물은, 글루타메이트(GAC에 의해 유리된)의 생성을 글루타메이트 데하이드로게나제(GDH)와 연결시키는 생화학 분석을 이용하고 NAD^+ 의 NADH로의 환원에 대해 흡광도 변화를 측정하여 글루타미나제 1(GAC)의 재조합 형태의 효소 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 평가하였다. 효소 용액을 제조하고(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K_2HPO_4 , 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 10 ppm 소포제, 4 유닛/mL GDH, 4 mM 아데노신 다이포스페이트 및 4 nM GAC), 50 μL 를 96-웰 절반 면적 투명 플레이트(코닝 #3695)에 가하였다. 화합물(2 μL)을 가하여 화합물의 목적하는 농도의 2배에서 2%의 최종 DMSO 농도를 제공하였다. 효소/화합물 혼합물을 밀봉 호일(USA 사이언티픽)로 밀봉하고 20°C에서 60분 동안 약하게 교반하면서 배양시켰다. 50 μL 의 기질 용액(50 mM 트리스-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K_2HPO_4 , 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 20 mM L-글루타민, 2 mM NAD^+ 및 10 ppm 소포제)을 첨가하여 효소 반응을 개시하고, 20°C에서 몰레큘라 디바이시스 M5 플레이트 판독기에서 판독하였다. 플레이트 판독기는 15분 동안 동적 모드에서 흡광도($\lambda=340\text{ nm}$)를 판독하도록 구성되었다. 데이터는 분당 밀리-흡광도 단위로 기록되었으며, 기울기를 동일 플레이트 상에서 대조군 화합물 및 DMSO-단독 대조군과 비교하였다. DMSO 대조군보다 작은 기울기를 갖는 화합물을 억제제로 간주하였으며, 플레이트 가변성은 대조군 화합물을 사용하여 평가하였다.

[0839] 본 발명의 여러 화합물에 대한 상기 분석의 결과는 표 3a 및 3b에 IC50 또는 반수 최대 억제 농도로 나타내었으며, 이때 IC50은 해당 생물 활성을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

[0840] **세포 증식 분석**

[0841] P493-6(myc "온(on)") 세포를 37°C에서 5% CO_2 하에 성장 배지(RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM 글루타민, 100 유니

트/mL 페니실린 및 100 μg/mL 스트렙토마이신)에서 유지시켰다. 화합물 분석을 위해, P493-6 세포를 200,000 세포/mL(10,000 세포/웰)의 세포 밀도로 50 μL의 성장 배지중에 화합물 첨가일에 96-웰 V-자 바닥 플레이트에 플레이팅하였다. 화합물을 최종 농도의 200배에서 100% DMSO에 연속 희석시켰다. 화합물을 성장 배지중에 100 배로 희석한 다음 50 μL의 상기 혼합물을 세포 플레이트에 첨가하여 DMSO 0.5%의 최종 농도를 이루었다. 세포를 37°C에서 5% CO₂ 하에 72시간 동안 화합물과 함께 배양하고, 구아바(Guava) 기기 상에서 비아카운트(Viacount)(밀리포어(Millipore)) 키트를 사용하여 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo)(프로메가(Promega)) 또는 FACS 분석에 의해 증식억제 효과에 대해 분석하였다.

[0842] 본 발명의 여러 화합물에 대한 상기 분석의 결과는 하기 표 3a 및 3b에 IC₅₀ 또는 반수 최대 억제 농도로 나타내었으며, 이때 IC₅₀은 해당 생물학적 활성을 절반만큼 억제하는 데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

[0843] **변형된 재조합 효소 분석 - 시간 의존성**

[0844] 화합물을, (글루타미나제에 의해 유리된) Glu를 GDH와 커플링하고 NADP⁺에서 NADPH로 환원시켜 형광성 증가를 측정하는 생화학적 분석을 사용하여 재조합 형태의 글루타미나제의 효소 활성을 억제하는 능력에 대해 평가하였다.

[0845] 분석 설정: 글루타미나제 반응 완충액을 제조하고[50 mM 트리스-HCl pH 8.8, 150 mM K₂HPO₄, 0.25 mM EDTA, 0.1 mg/ml BSA(칼바이오퀴켄 번호(Calbiochem no.) 2960), 1 mM DTT, 2 mM NADP⁺(시그마 알드리치 번호(Sigma Aldrich no.) N5755), 및 0.01% TX-100], 이를 사용하여 3x-효소-함유 용액, 3x-기질-함유 용액 및 3x-억제제-함유 용액을 제조하였다(하기 참조). 화합물의 DMSO 스톱을 글루타미나제 반응 완충액으로 희석시켜 6% DMSO를 함유하는 3x 억제제 용액을 생성함으로써 억제제-함유 용액을 제조하였다. 프로테우스(Proteus) 종(시그마 알드리치 번호: G4387)으로부터의 재조합 글루타미나제 및 GDH를 글루타미나제 완충액으로 희석시켜 6 nM 글루타미나제 및 18 단위/mL GDH 용액을 생성함으로써 3x-효소-함유 용액을 제조하였다. Gln(시그마 알드리치 번호: 49419), Glu(시그마 알드리치 번호: 49449) 또는 NADPH(시그마 알드리치 번호: N1630) 스톱을 글루타미나제 반응 완충액으로 희석시켜 3x-기질 용액을 생성함으로써 Gln, Glu 또는 NADPH를 함유하는 3x 기질 용액을 제조하였다. 5 μl의 억제제-함유 용액을 5 μl의 기질-함유 용액과 혼합한 후, 예비-배양을 필요로 하지 않은 경우, 5 μl의 효소-함유 용액과 혼합함으로써 384-웰 저 부피 블랙 마이크로티터 플레이트(몰레큘러 디바이시스 번호(Molecular Devices no): 0200-5202)에 반응물들을 어셈블리하였다. 시간-의존성 화합물 억제 효과를 시험하는 경우, 효소-함유 용액을 지정된 시간 동안 억제제-함유 용액으로 처리한 후 기질-함유 용액을 첨가하였다.

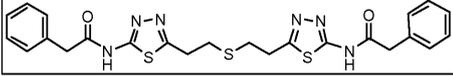
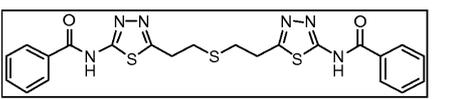
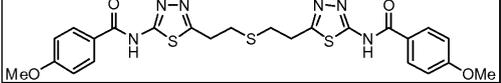
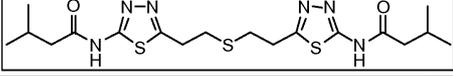
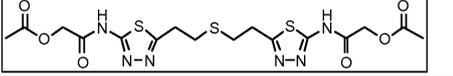
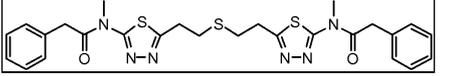
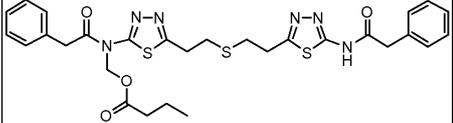
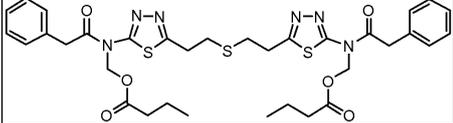
[0846] 글루타미나제 활성의 측정: 3가지 성분을 모두 혼합한 후, 스펙트로맥스(Spectromax) M5e(몰레큘러 디바이시스)를 사용하여 실온에서 15분 동안 형광성 증가(Ex: 340 nm, Em: 460 nm)를 기록하였다.

[0847] IC₅₀ 결정: 직선 방정식($Y=Y_{\text{고점}} + (\text{기울기}) \cdot X$)을 사용하여 각 진행 곡선의 초기 속도를 계산하였다. 초기 속도 값을 화합물 농도에 대해 도시하고, 4개 파라미터의 투여량 반응식(%활성 = 하단 + (상단-하단)/(1+10^{((LogIC₅₀-X)*언덕기울기)))에 따라 IC₅₀ 값을 계산하였다.}

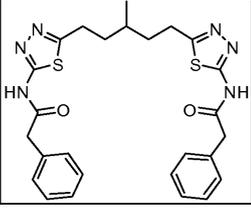
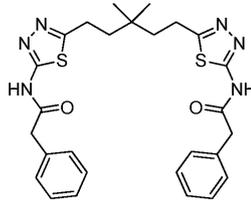
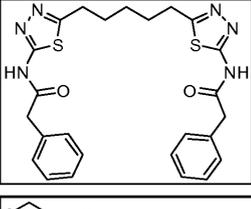
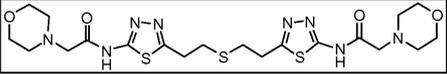
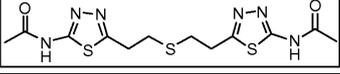
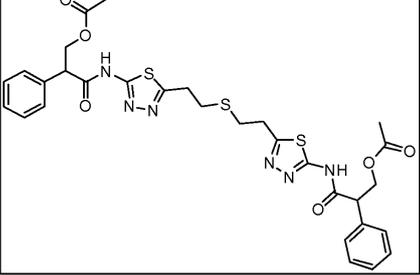
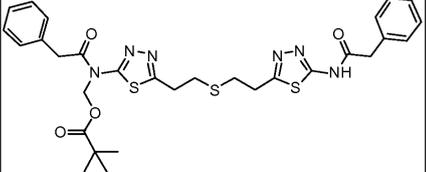
[0848] 여러 화합물에 대한 이러한 분석 결과를 표 3a 및 3b에 IC₅₀ 또는 반수 최대 억제 농도로 나타내었으며, 이때 IC₅₀은 해당 생물학적 활성을 절반 정도로 억제하는 데 얼마나 많은 화합물이 필요한지를 나타내는 정량적 척도이다.

[0849]

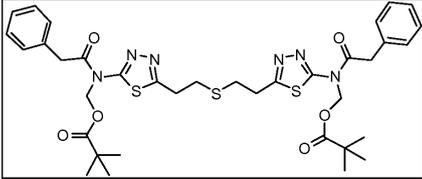
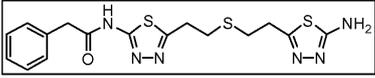
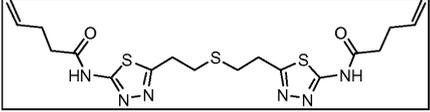
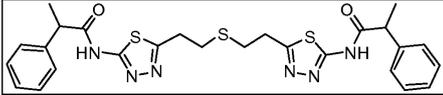
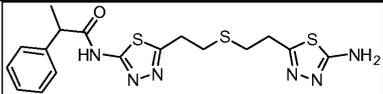
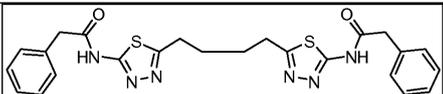
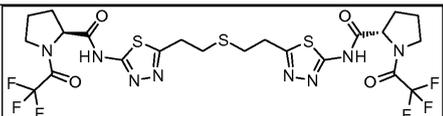
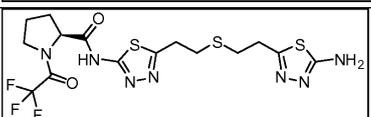
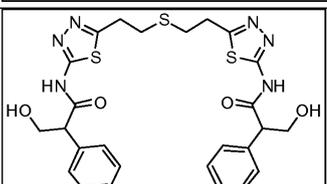
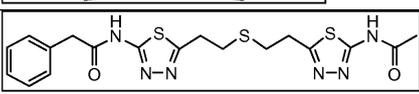
[표 3a]

화합물 ID	구조	GAC 델타 N2 IC50 60 분 전배양 (μM)	GAC 델타 N2 IC50 전배양 없음 (μM)	세포 증식 P493 72시간 IC50 (μM)
1		0.10	0.20	0.47
2			4.1	0.63
3			>50	>50
4			13	>50
5			>50	>50
6			>50	2.7
7			>50	1.0
8			>50	1.6

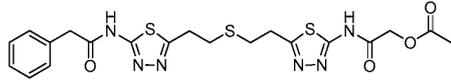
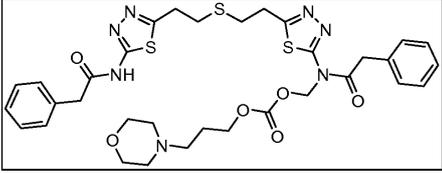
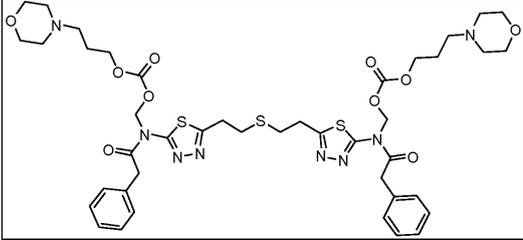
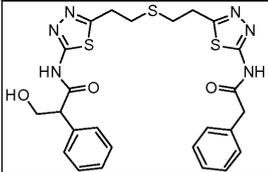
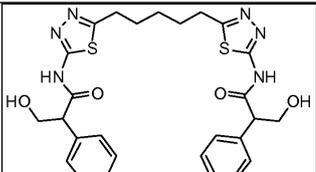
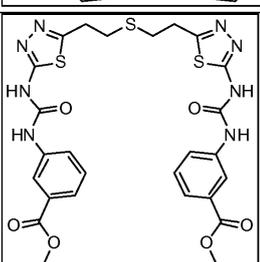
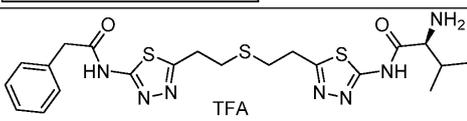
[0850]

9			>50	>50
10			>50	>50
11			1.4	0.89
12			>50	36
13			7.7	12
14			2.8	1.8
15			>50	1.2

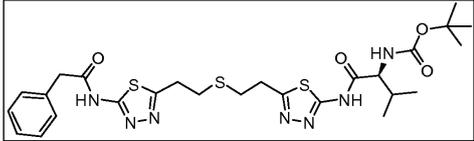
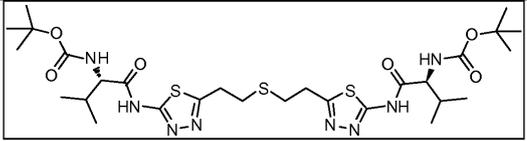
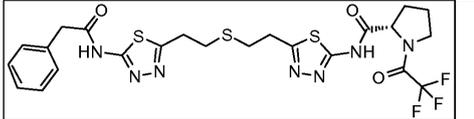
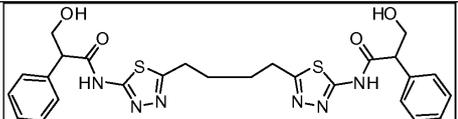
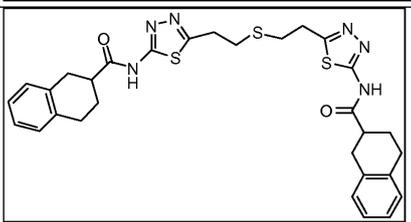
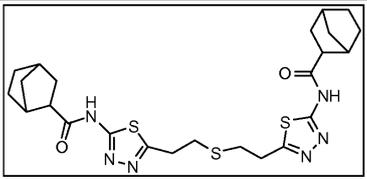
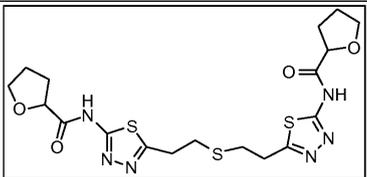
[0851]

16			>50	0.80
17			15	4.2
18			4.5	8.2
19			11	1.7
20			6.6	2.6
21			0.16	0.02
22			>50	>50
23			>50	>50
24			0.51	2.3
25			1.2	1.5

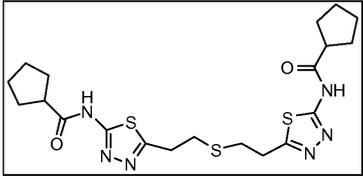
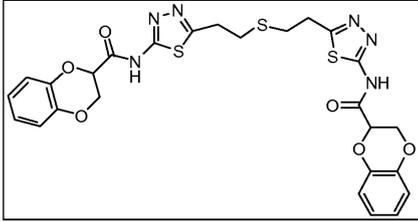
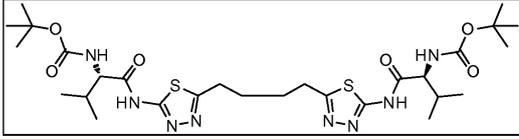
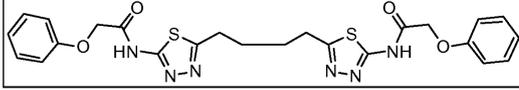
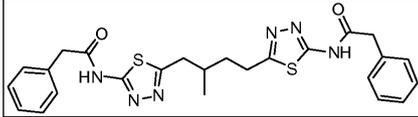
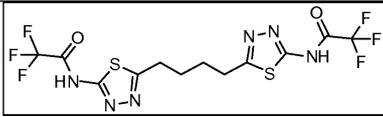
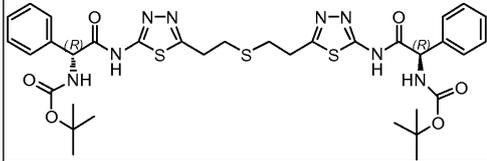
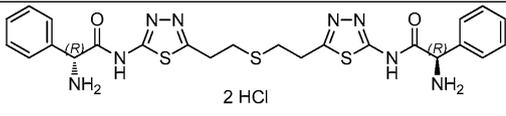
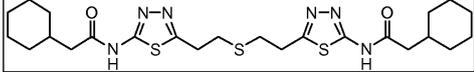
[0852]

26			5.6	0.70
27			>50	0.47
28			>50	1.0
29			0.56	4.1
30			1.2	2.5
31			>50	4.3
32		TFA	7.0	11

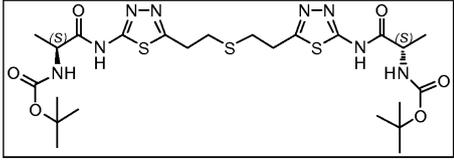
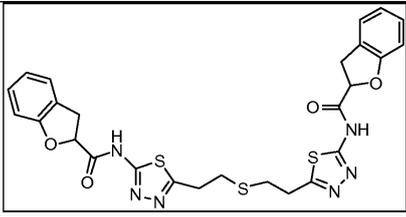
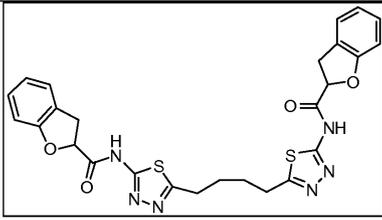
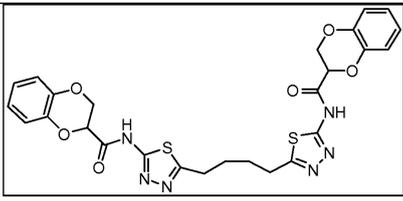
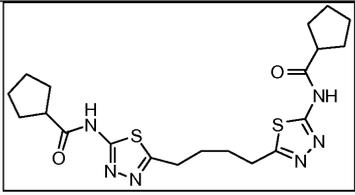
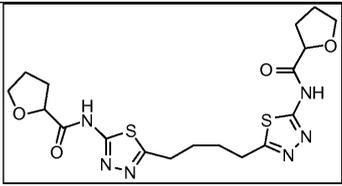
[0853]

33			13	5.3
34			>50	>50
35			18	3.8
36		0.04	0.22	0.16
37			>50	>50
38			>50	3.2
39			26	4.5

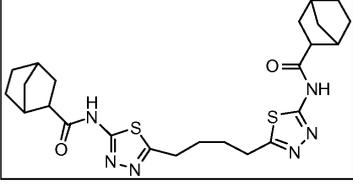
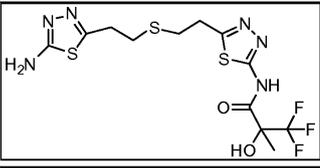
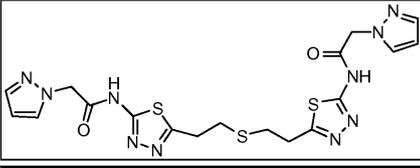
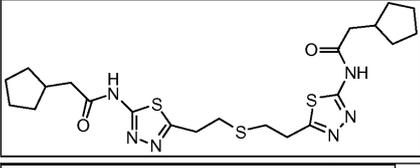
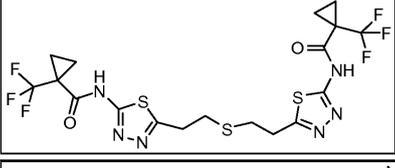
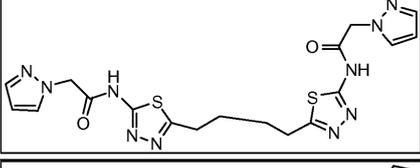
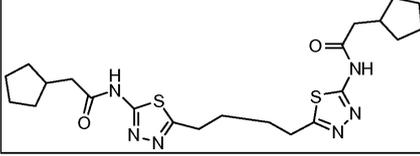
[0854]

40		3.7	0.56
41		7.9	33
42		>50	>50
43		2.3	>50
44		4.9	2.6
45		>50	>50
46		>50	16
47	 2 HCl	8.3	35
48		>50	0.42

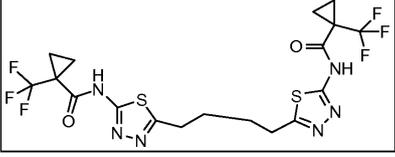
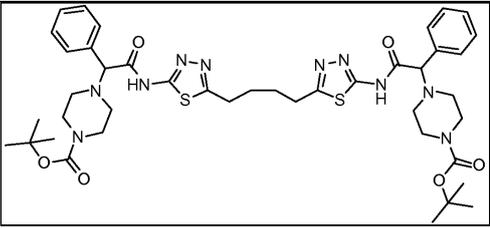
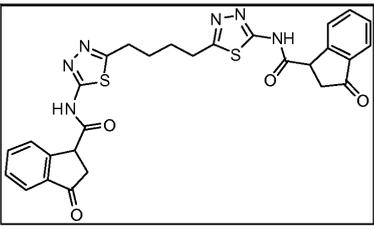
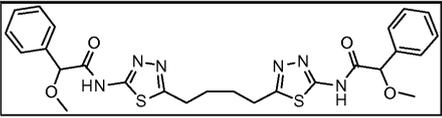
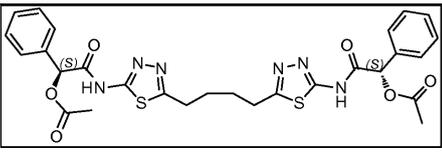
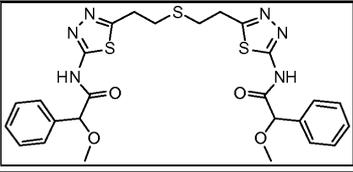
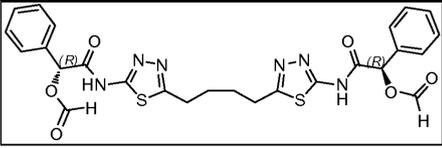
[0855]

49			36	17
50			2.5	8.2
51			1.2	1.3
52			8.3	30
53			>50	34
54			9.2	1.6

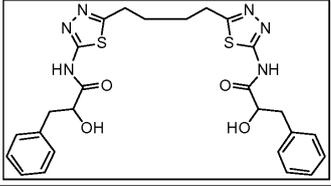
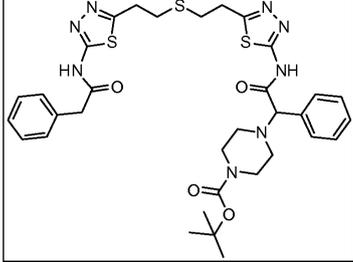
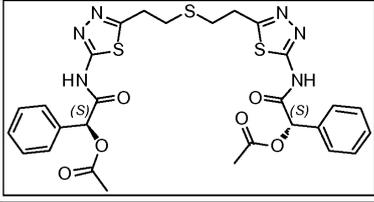
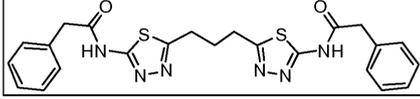
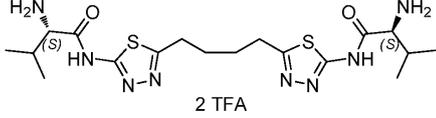
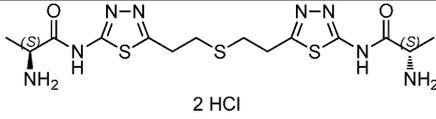
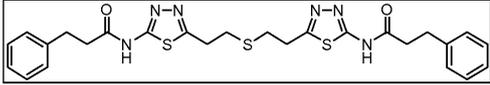
[0856]

55			>50	3.9
56			>50	
57			40	
58			>50	3.7
59			>50	
60			24	14
61			>50	

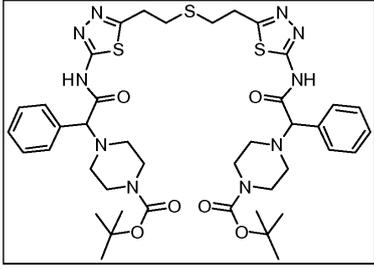
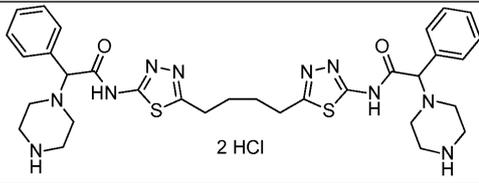
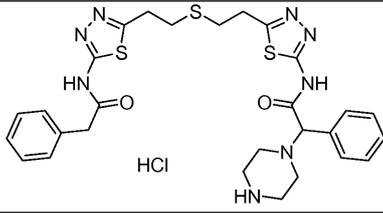
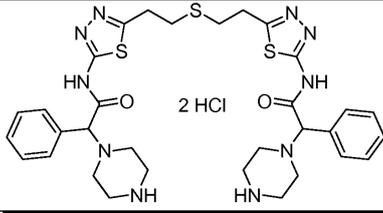
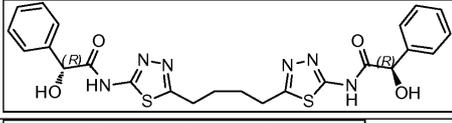
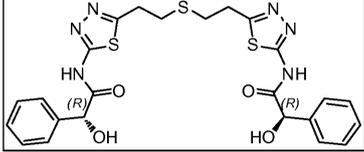
[0857]

62			>50	19
63			25	2.6
64			1.3	0.23
65			1.3	0.52
66			20	
67			3.0	1.8
68			4.9	0.34

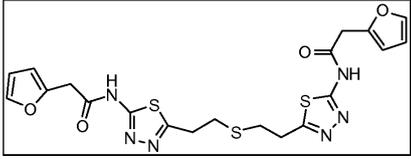
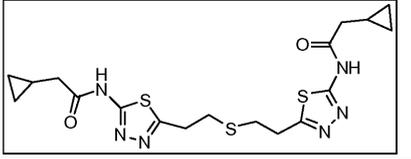
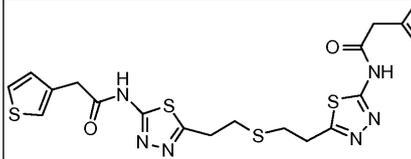
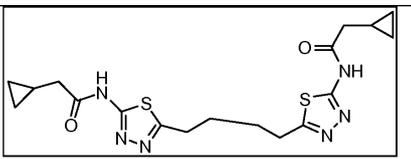
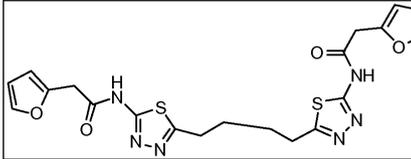
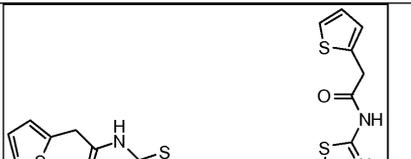
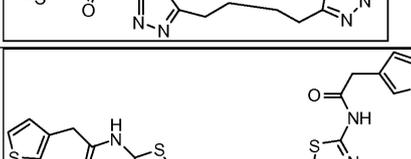
[0858]

69			0.69	0.33
70			3.4	3.4
71			>50	6.9
72			0.59	0.47
73			>50	
74			>50	
75			>50	

[0859]

76			>50	
77			6.1	34
78			0.84	10
79			2.0	20
80			1.8	1.3
81			10	7.6

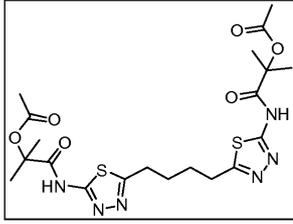
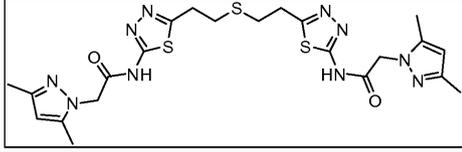
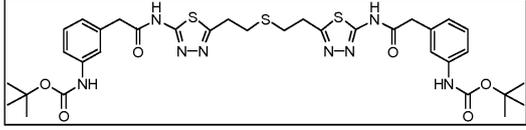
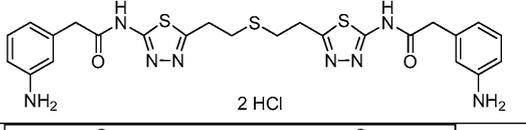
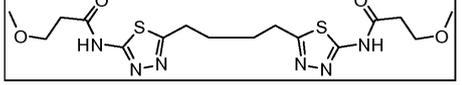
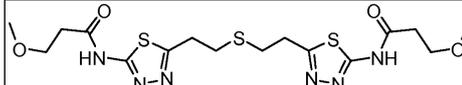
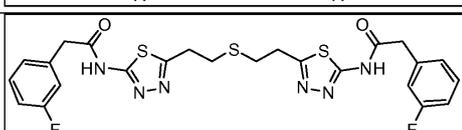
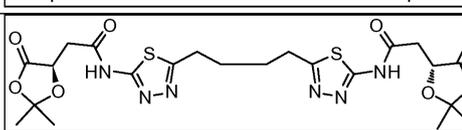
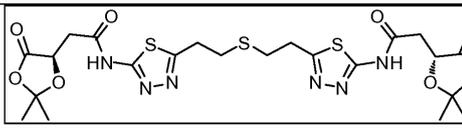
[0860]

82		0.80	1.3
83		3.9	1.4
84		0.23	0.89
85		1.5	1.8
86		0.32	0.52
87		0.18	0.06
88		0.20	0.12

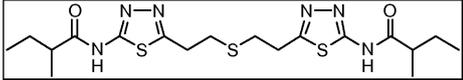
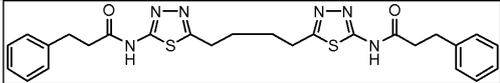
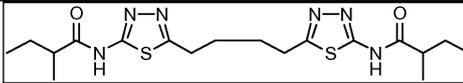
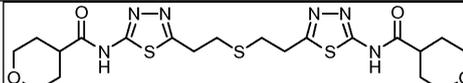
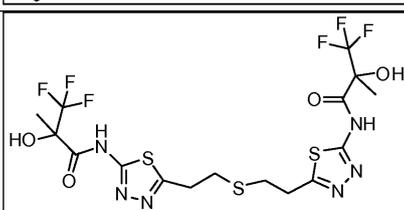
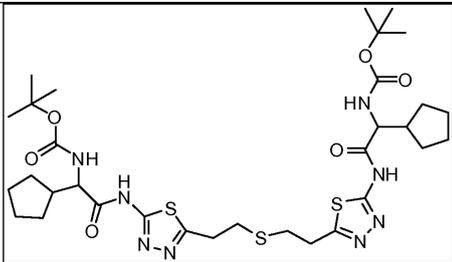
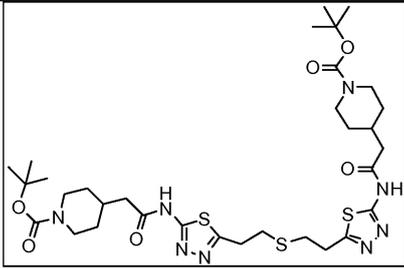
[0861]

89			>20	
90			>20	
91			>20	
92		0.14	0.38	0.47
93			0.90	2.0
94			0.28	0.47
95			2.9	45

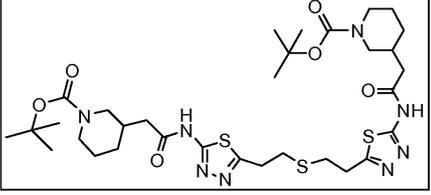
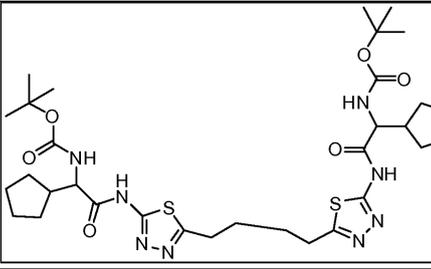
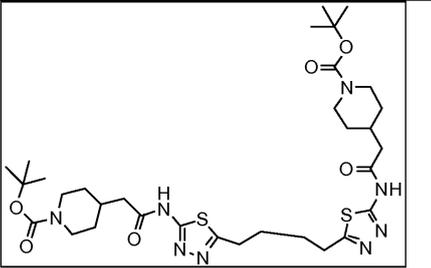
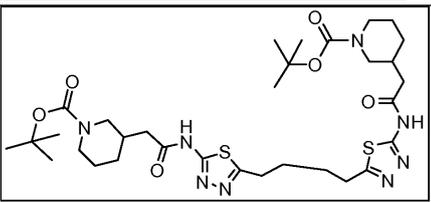
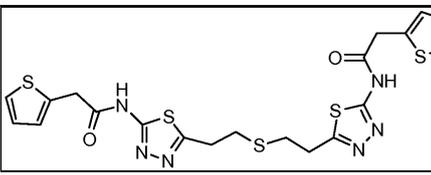
[0862]

96			>20	
97			0.56	17
98			>20	3.9
99	 2 HCl		2.7	1.0
100			8.1	9.0
101			24	17
102			0.24	1.4
103			19	>50
104			>20	

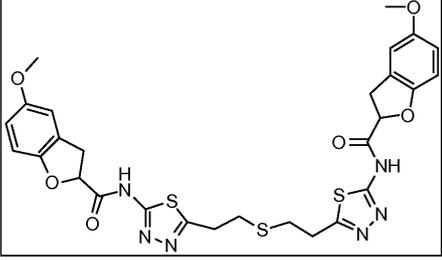
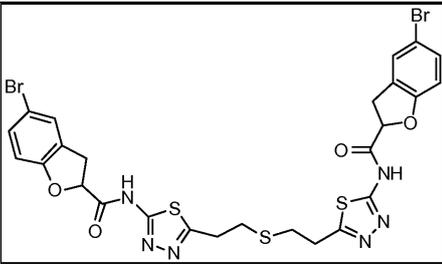
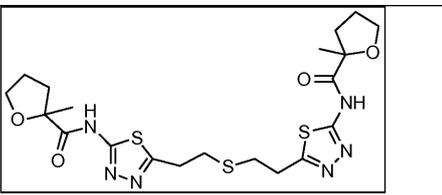
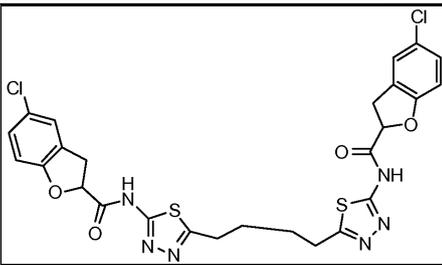
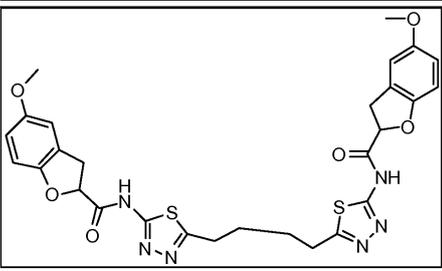
[0863]

105			9.9	119
106			>20	
107			4.3	1.2
108			>20	
109			>20	
110			>20	
111			0.95	0.88

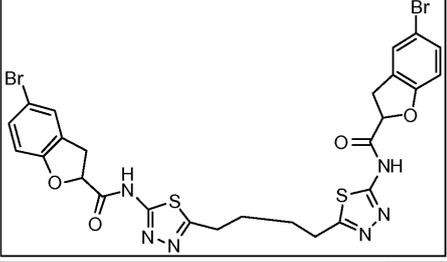
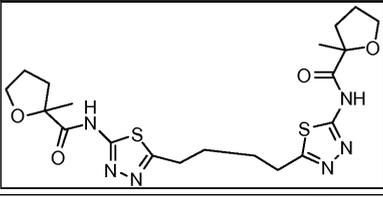
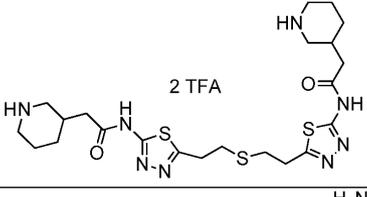
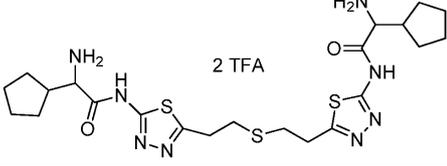
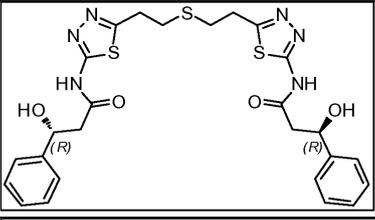
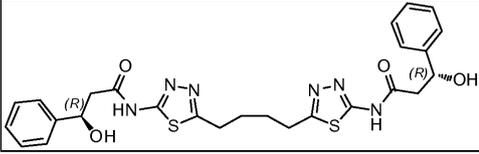
[0864]

112			0.51	0.89
113			>20	
114			0.60	0.56
115			0.62	1.1
116			0.24	0.72

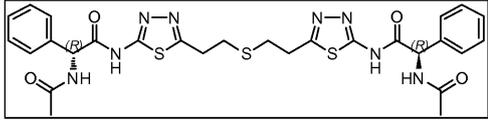
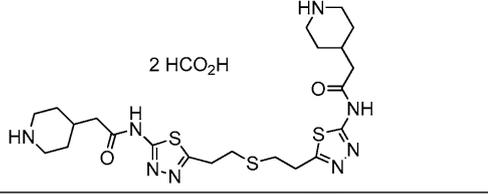
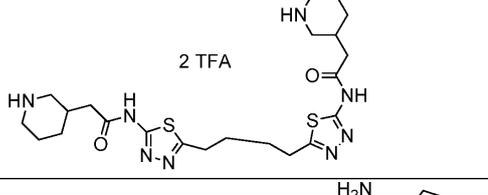
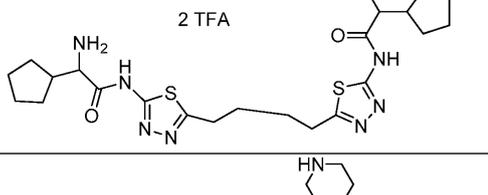
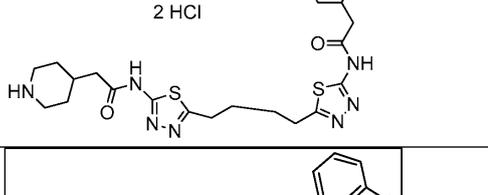
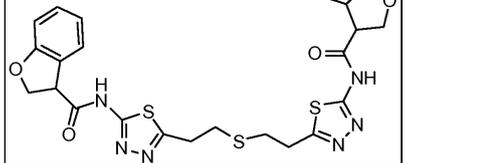
[0865]

117			2.4	6.2
118			5.0	36
119			>20	13
120			1.8	38
121			1.7	3.5

[0866]

122			3.5	43
123			12	6.6
124			>20	
125			>20	
126			5.8	12
127			1.8	0.45

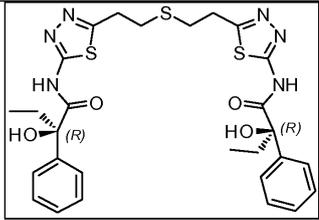
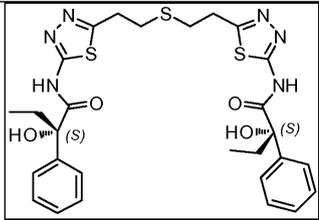
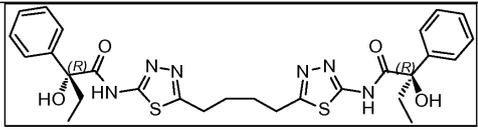
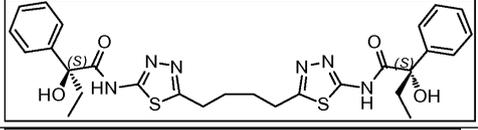
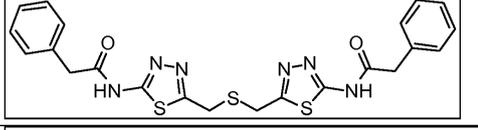
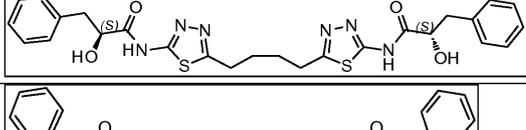
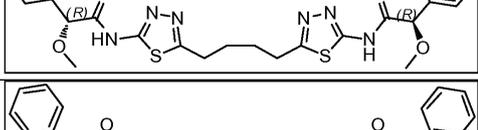
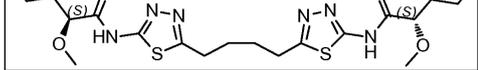
[0867]

128			32	>50
129	2 HCO ₂ H 		>20	>50
130	2 TFA 		>20	
131	2 TFA 		19	
132	2 HCl 		>20	
133			0.51	0.15

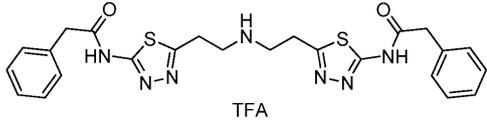
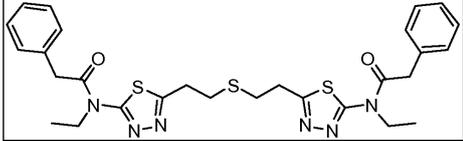
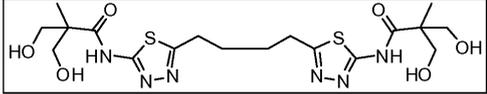
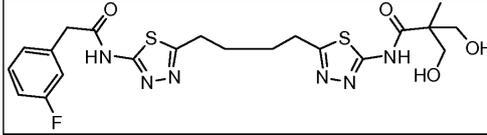
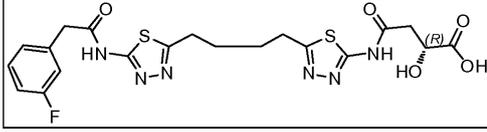
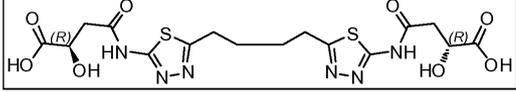
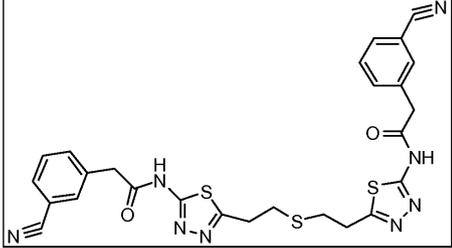
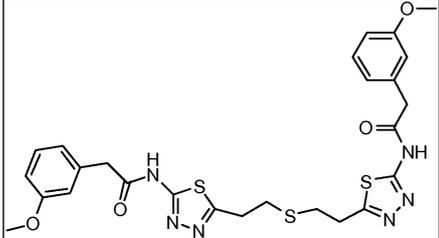
[0868]

134		14	28
135		0.30	0.49
136		7.0	4.7
137		>20	
138		0.75	2.7
139		>20	
140		3.4	>50

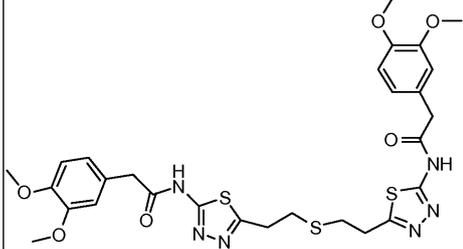
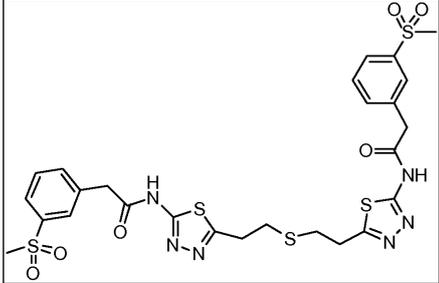
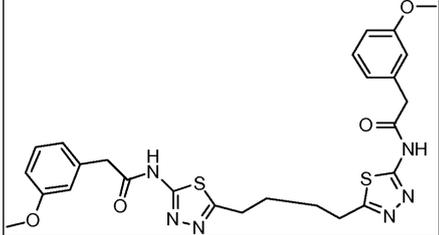
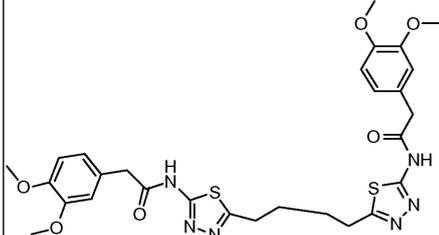
[0869]

141			1.7	4.3
142			>20	
143			0.57	2.2
144			>20	
145			>20	
146			0.43	0.46
147			0.62	0.37
148			0.59	0.39

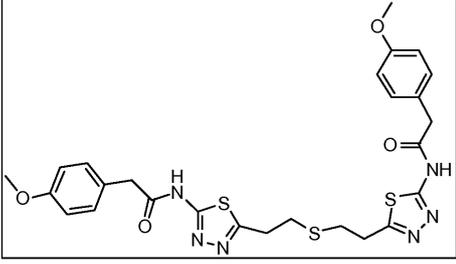
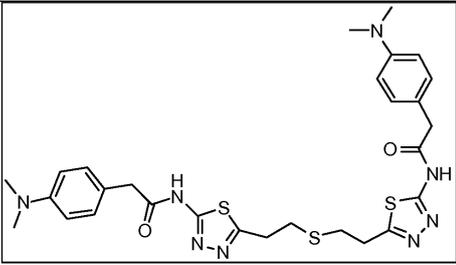
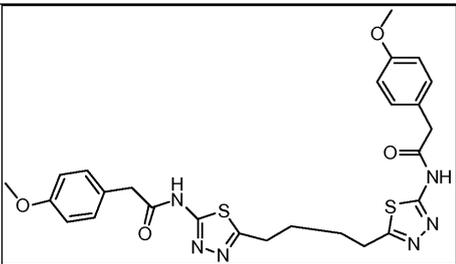
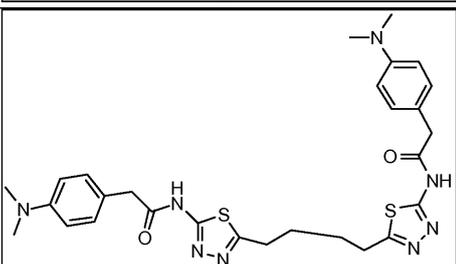
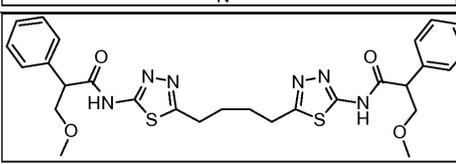
[0870]

149	 <p style="text-align: center;">TFA</p>		15	
150			>20	
151			14	>50
152			0.73	1.1
153			1.0	>50
154			19	>50
155			0.27	1.9
156			0.12	0.63

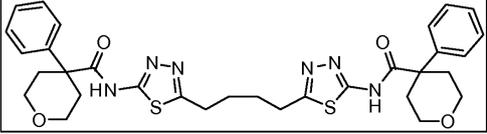
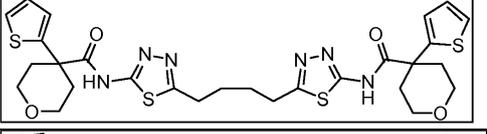
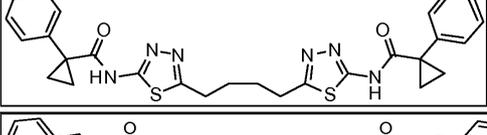
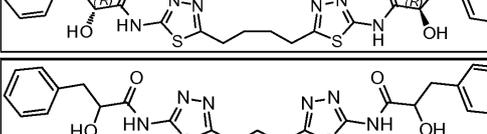
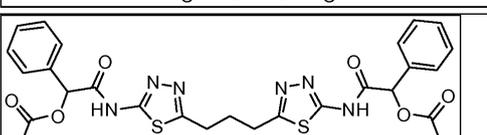
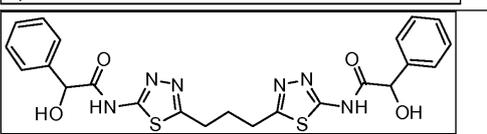
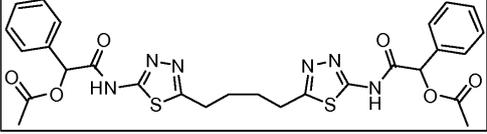
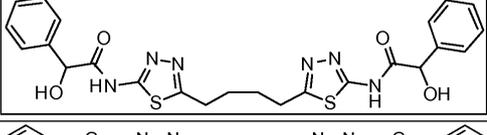
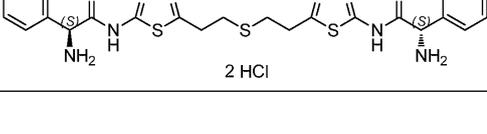
[0871]

157			0.34	0.18
158			0.22	8.1
159			0.11	0.05
160			0.16	>50

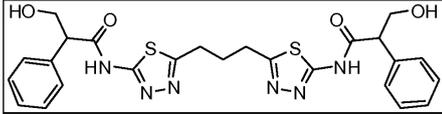
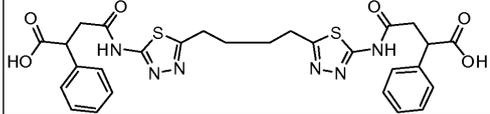
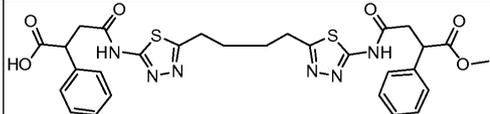
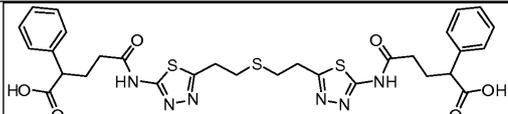
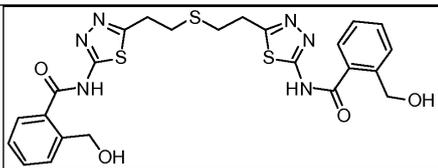
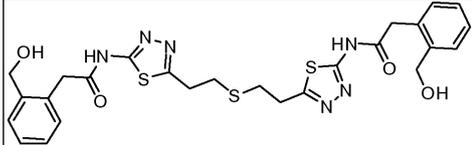
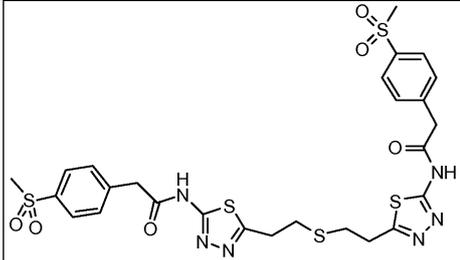
[0872]

161			0.15	1.4
162			0.23	0.15
163			0.13	>50
164			0.24	0.13
165			0.51	33

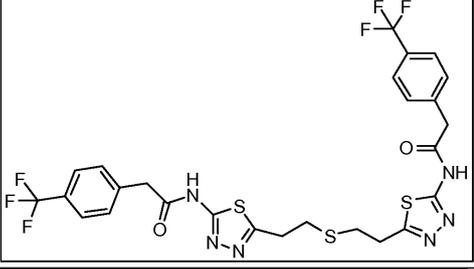
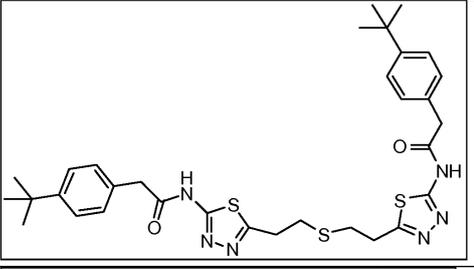
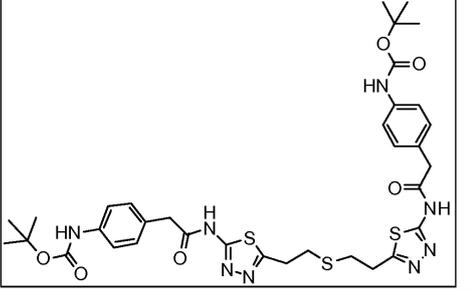
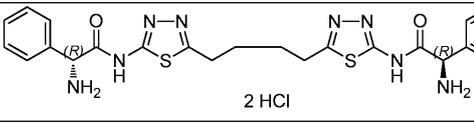
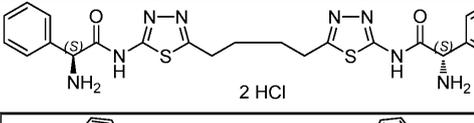
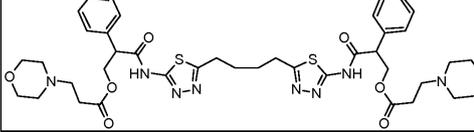
[0873]

166			7.4	6.8
167			11	34
168			1.3	>50
169			0.71	3.4
170			7.4	9.3
171			>20	
172			1.7	3.7
173			24	0.76
174			0.29	0.44
175	 2 HCl		6.3	23

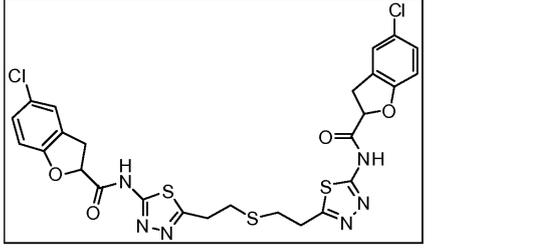
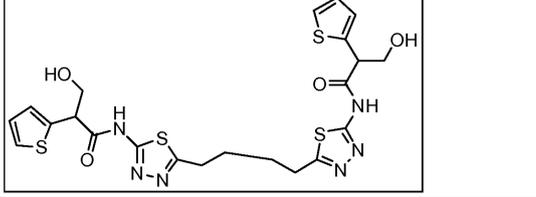
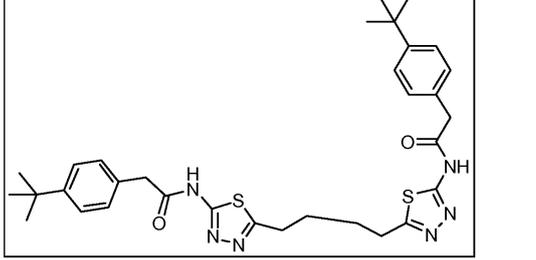
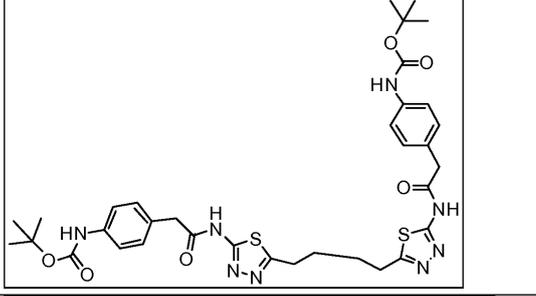
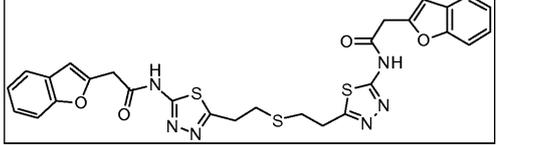
[0874]

176			0.57	1.5
177			1.1	>50
178			1.5	>50
179			3.1	>50
180			8.8	>50
181			0.33	30
182			0.58	>50

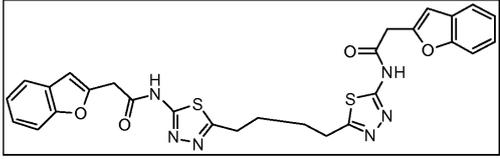
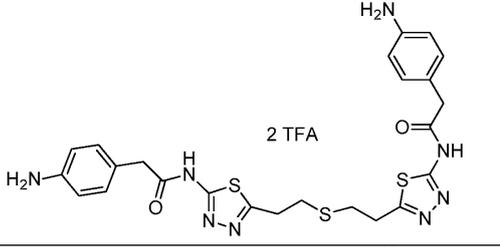
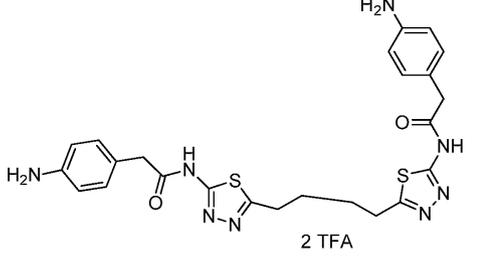
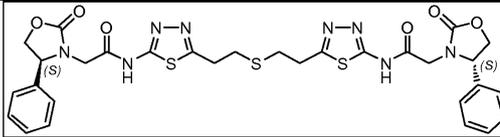
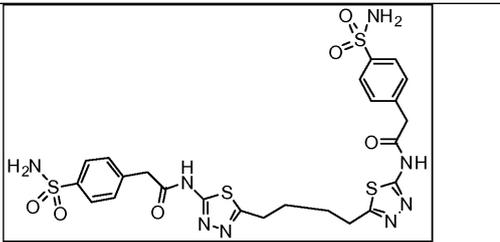
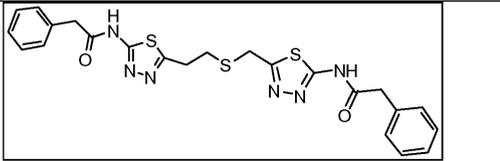
[0875]

183			>20	
184			>20	
185			>20	0.09
186			3.1	13
187			2.8	21
188			2.0	0.46

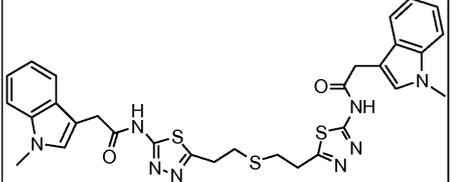
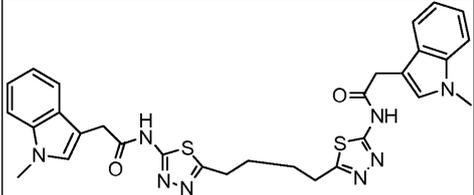
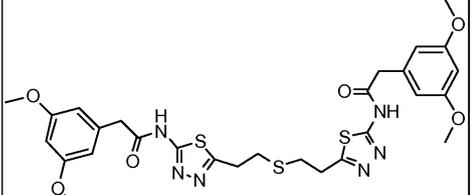
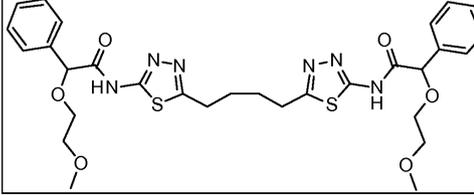
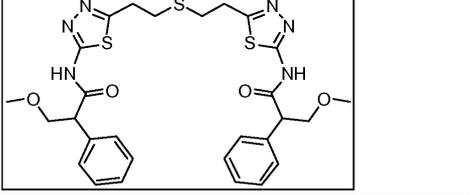
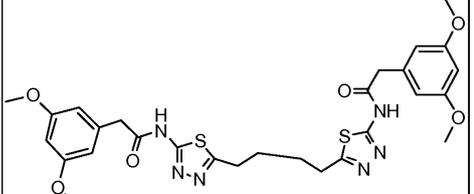
[0876]

189			4.4	
190			0.25	0.49
191			>20	
192			>20	0.03
193			3.4	

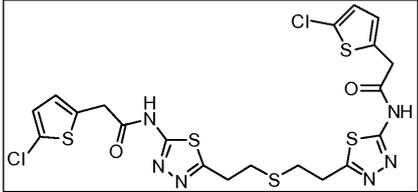
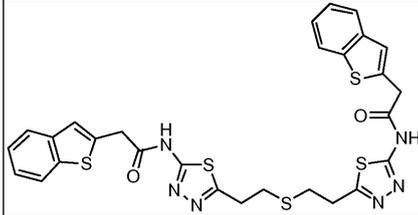
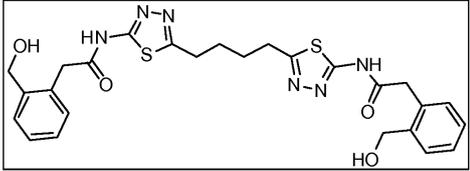
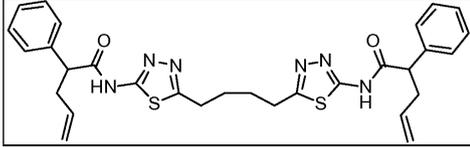
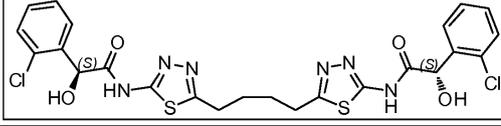
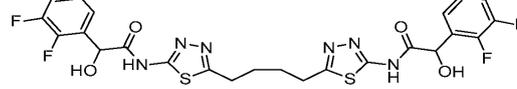
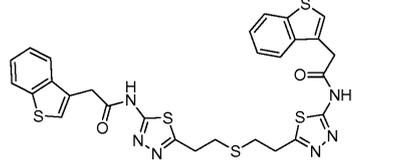
[0877]

194			10	
195			0.30	1.3
196			0.19	0.61
197			6.9	
198			0.18	>50
199			0.12	0.17

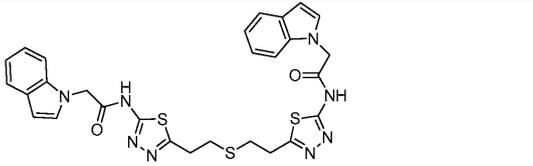
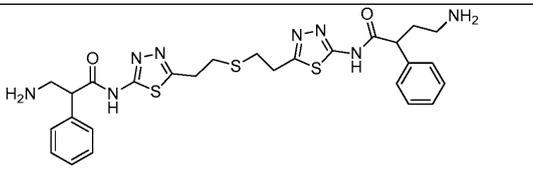
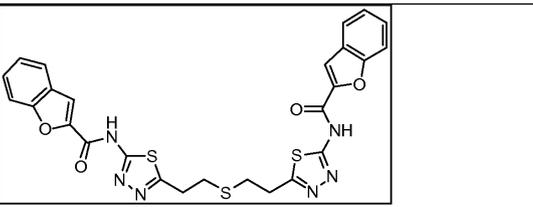
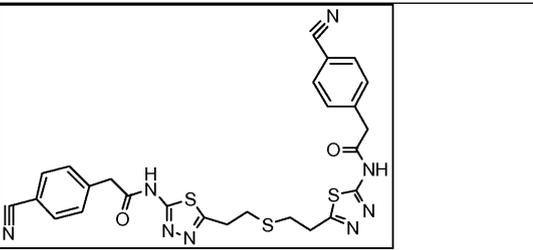
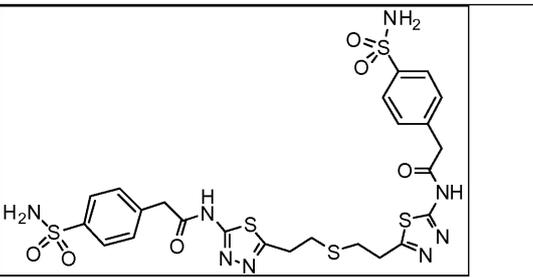
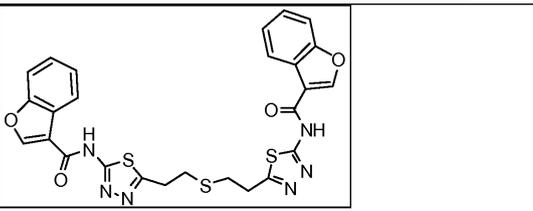
[0878]

200			0.61	
201			2.7	
202			0.18	0.14
203			1.7	1.7
204			0.92	2.4
205			0.38	4.1

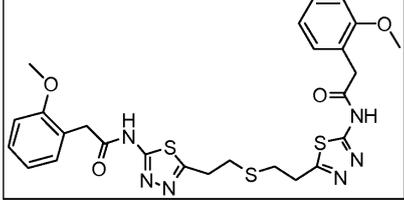
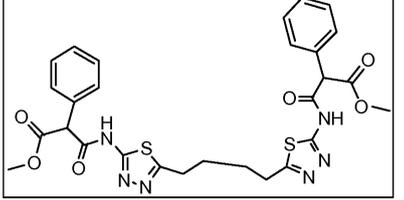
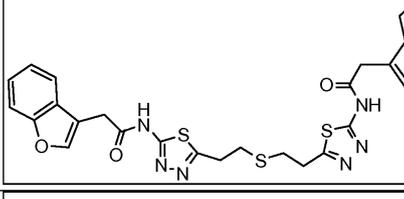
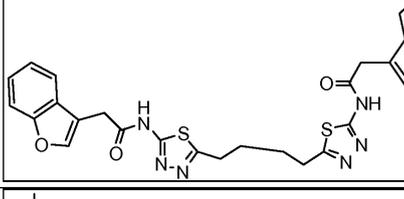
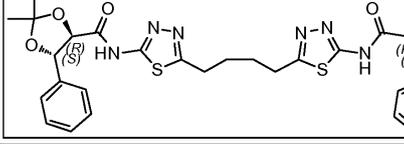
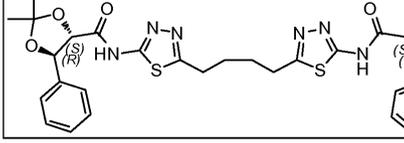
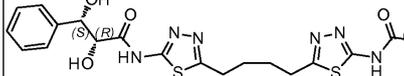
[0879]

206				>20	
207				13	
208				0.17	9.0
209				>20	22
210				0.38	0.42
211				1.2	1.0
212				>20	

[0880]

213			2.5	4.4
214			0.82	1.2
215			16	
216			0.89	>50
217			0.24	>50
218			>20	

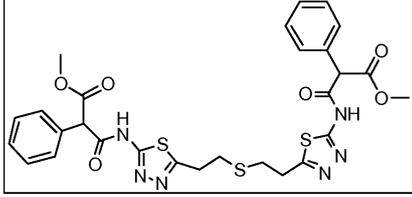
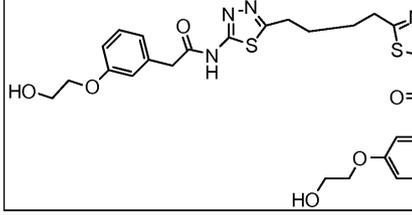
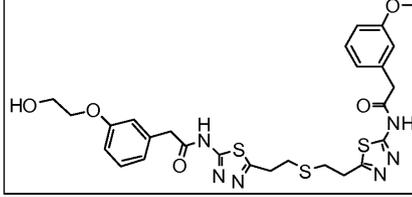
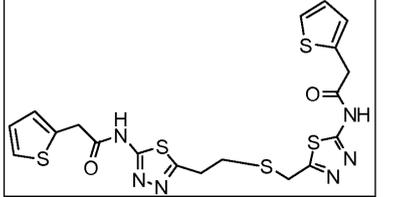
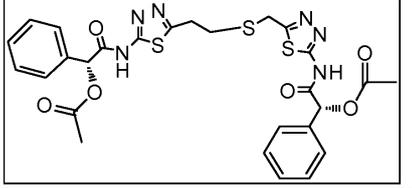
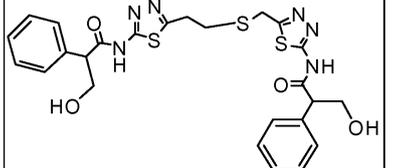
[0881]

219			0.17	0.57
220			1.6	0.31
221			>20	
222			>20	
223			>20	
224			>20	
225			>20	

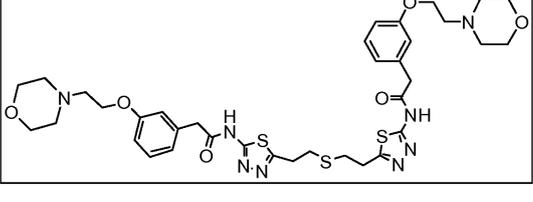
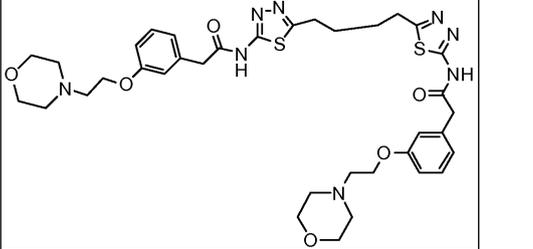
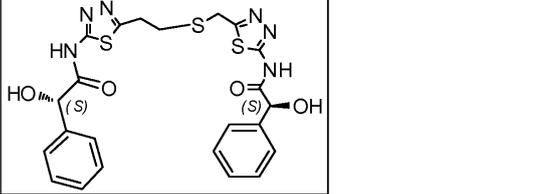
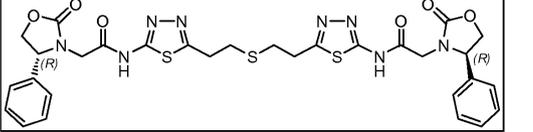
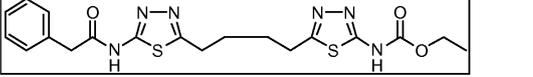
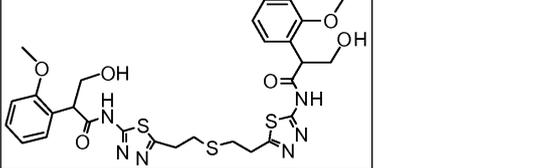
[0882]

226		2.3	>50
227		9.9	3.3
228		0.57	0.13
229		3.9	
230		12	
231		7.4	
232		9.8	
233		15	

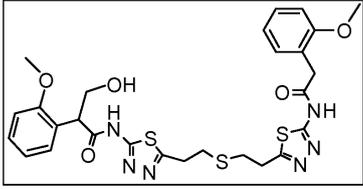
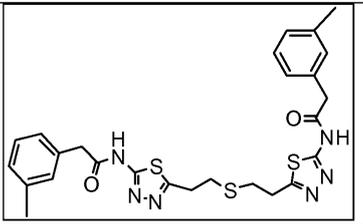
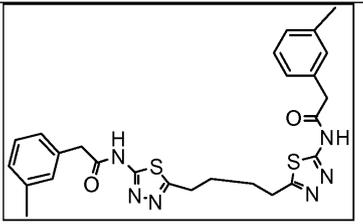
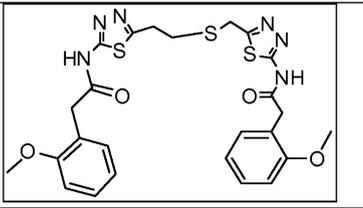
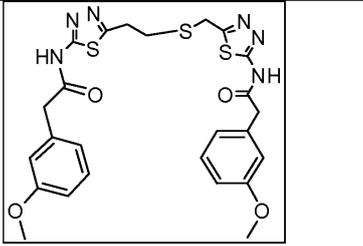
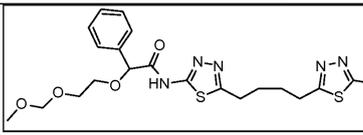
[0883]

234			2.0	2.5
235			0.11	0.21
236			0.20	1.4
237			0.20	0.25
238			13	
239			0.30	0.30

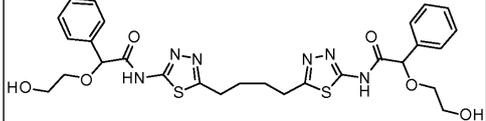
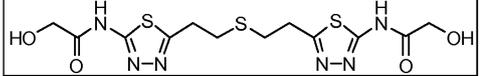
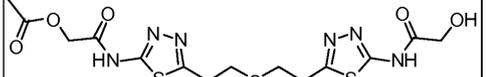
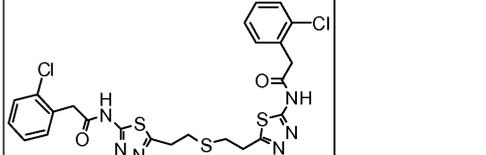
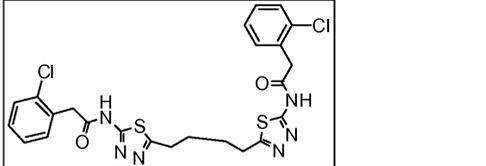
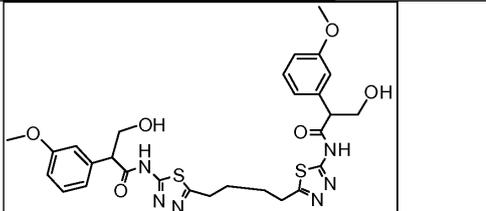
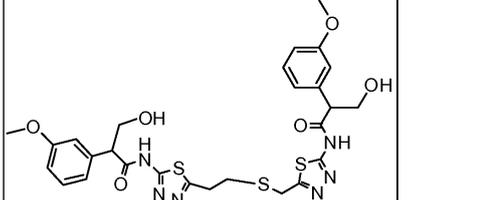
[0884]

240		0.54	1.3
241		0.38	0.87
242		0.36	0.22
243		2.7	33
244		0.84	1.7
245		0.52	2.5

[0885]

246			0.40	1.6
247			0.19	0.83
248			2.3	
249			0.12	0.16
250			0.12	0.14
251			2.8	2.8

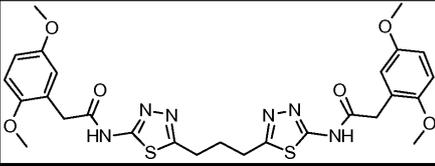
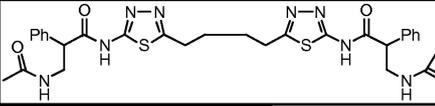
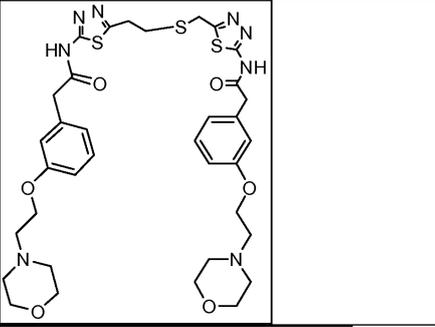
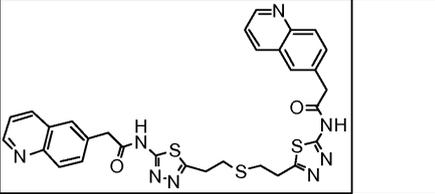
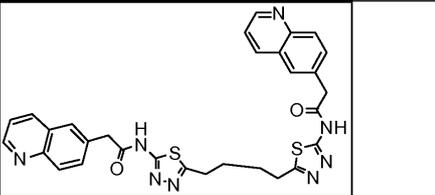
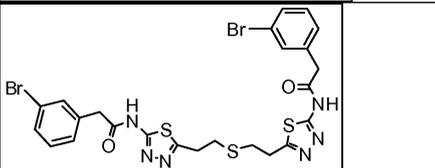
[0886]

252			1.2	6.3
253			21	
254			>20	
255			0.38	
256			0.11	
257			0.12	0.073
258			0.19	0.18

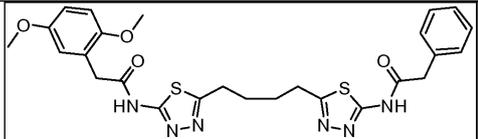
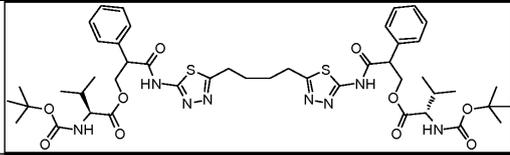
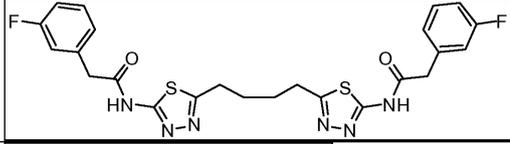
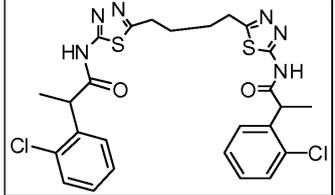
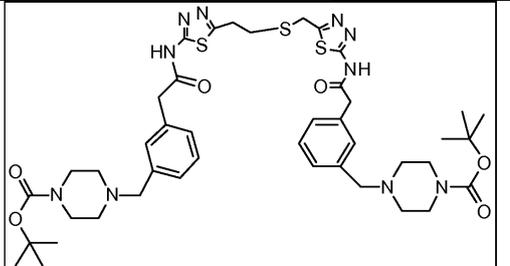
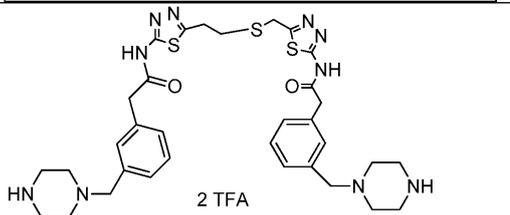
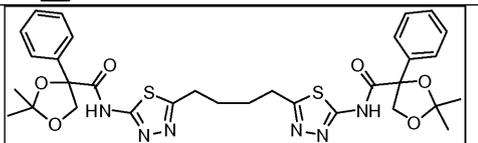
[0887]

259				0.23	0.57
260				0.15	0.084
261				0.70	2.6
262				0.36	3.1
263				0.32	3.9
264				0.072	0.01

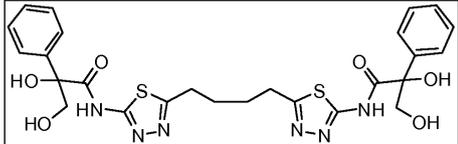
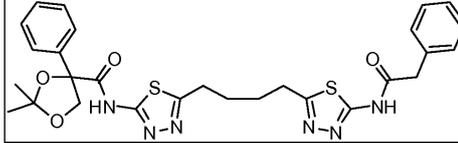
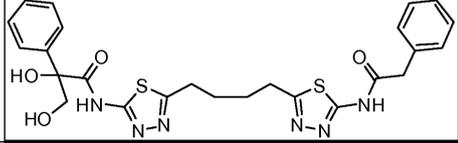
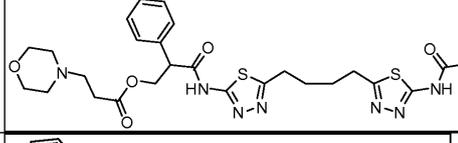
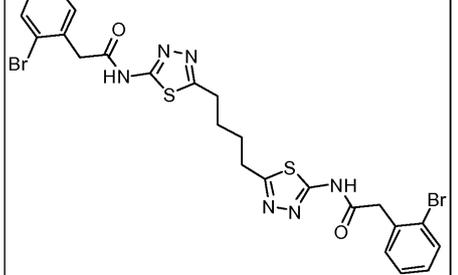
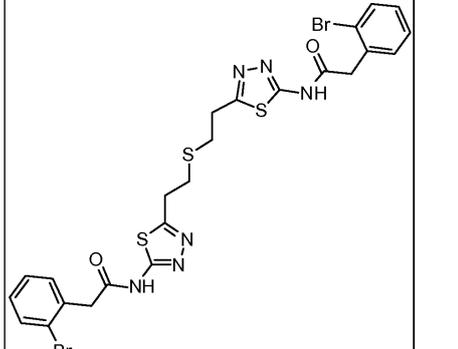
[0888]

265			0.27	0.31
266			2.2	>50
267			0.61	0.64
268			0.60	5.4
269			0.26	0.52
270			>5	7.4 0.85

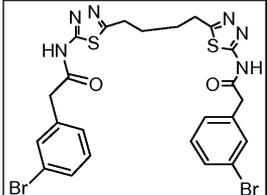
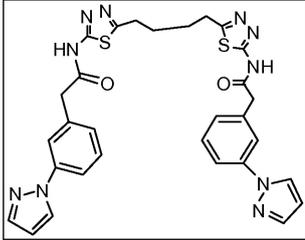
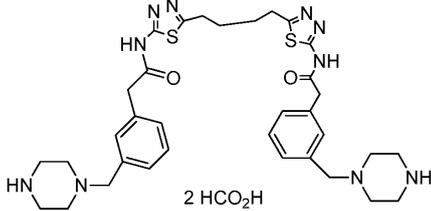
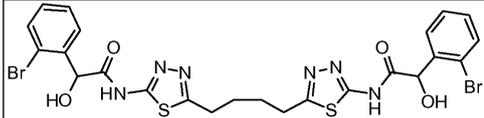
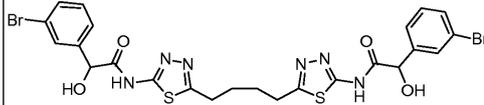
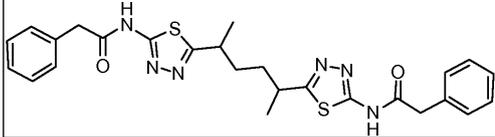
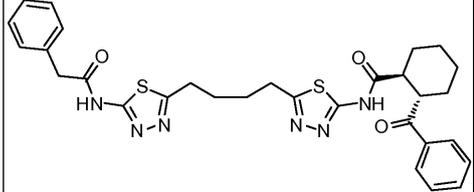
[0889]

271				0.10	0.63
272				>20	
273				0.14	0.07
274				0.75	0.68
275			0.15	2.2	0.34
276				1.5	56
277				>20	

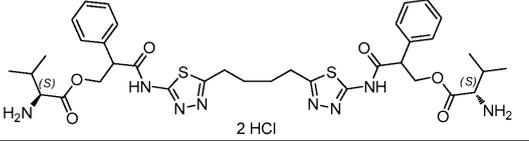
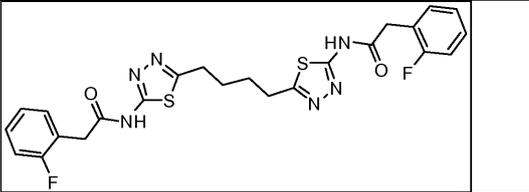
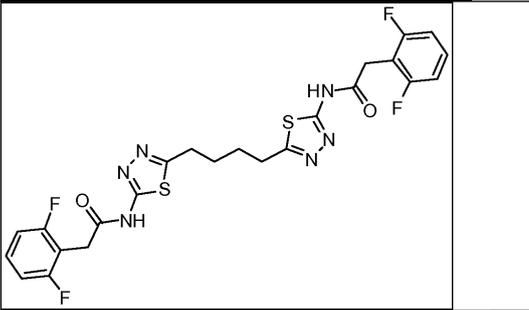
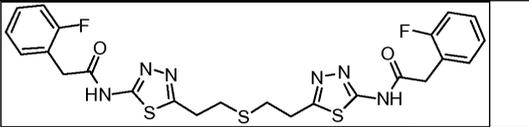
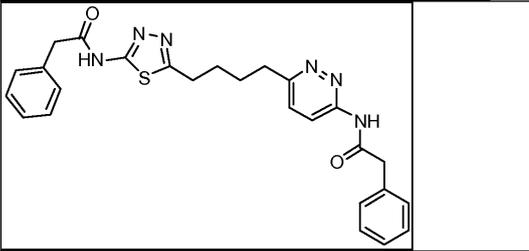
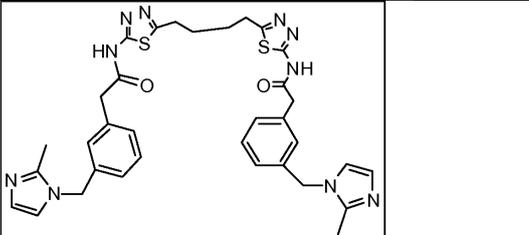
[0890]

278			0.38	0.16
279			0.68	7.0
280			0.29	0.23
281			0.74	0.66
282			0.082	0.37
283			0.66	0.74

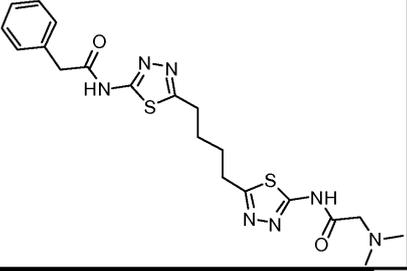
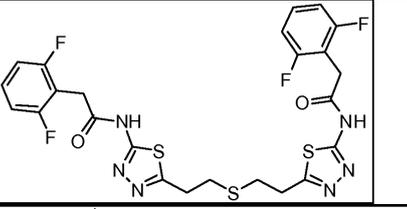
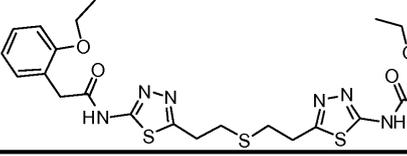
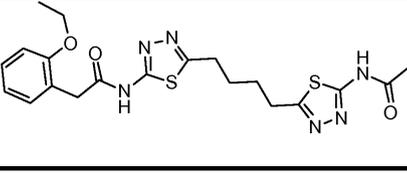
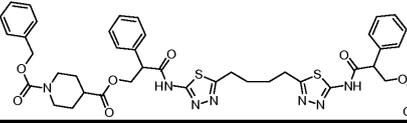
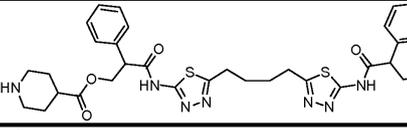
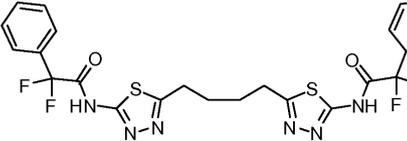
[0891]

284		0.05	>20
285		0.19	0.14
286		0.54	6.4
287		0.57	1.3
288		0.04	0.67 0.02 8
289		32	
290		0.80	0.79

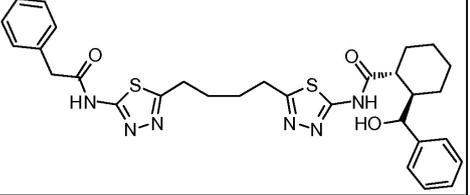
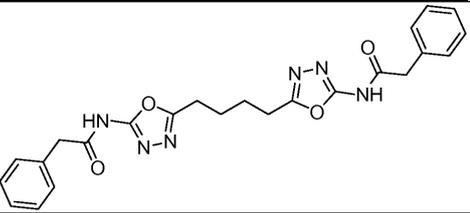
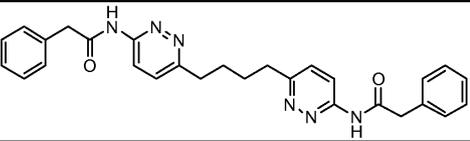
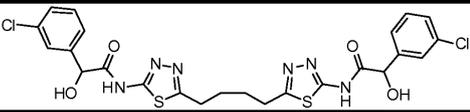
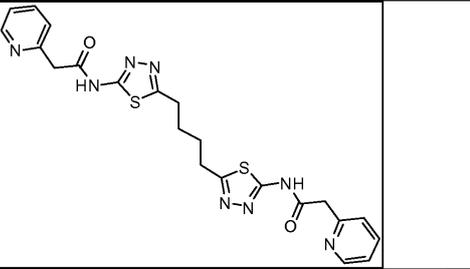
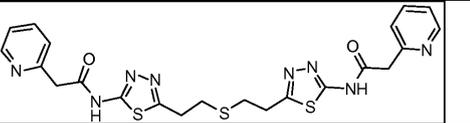
[0892]

291			1.5	1.8
292			0.12	0.01 2
293			0.24	0.04
294			0.20	1.1
295		0.01	0.057	0.039
296			0.10	0.17

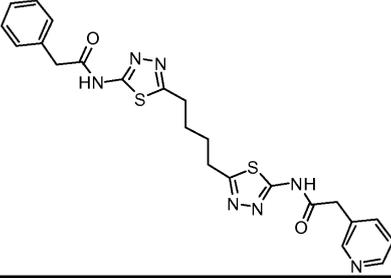
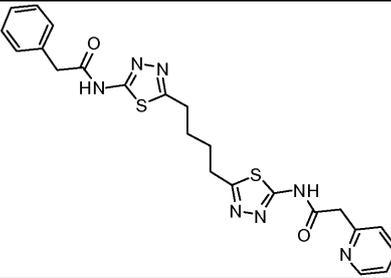
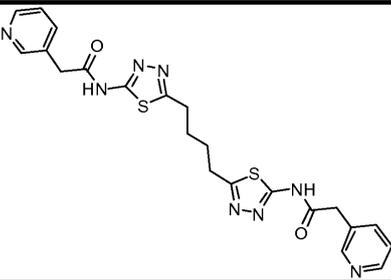
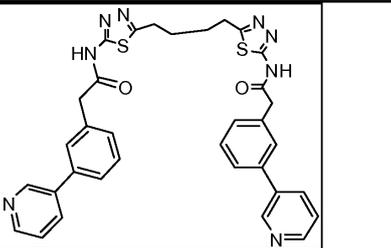
[0893]

297			6.4	
298			0.73	5.1
299			0.33	
300			0.16	0.16
301			>20	0.23
302			7.0	0.87
303			>20	

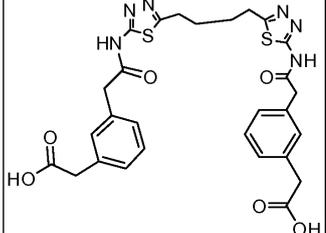
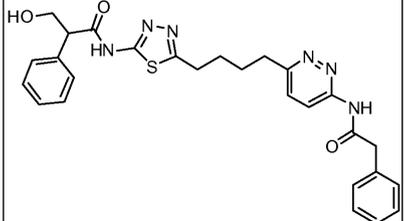
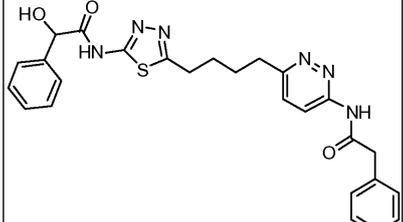
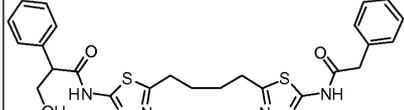
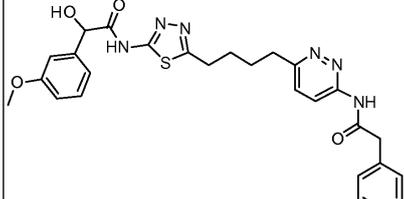
[0894]

304			1.2	4.9
305			>20	102
103 8			0.080	1.5
306		0.031	0.52	0.066
307			6.4	9.3
308			0.60	1.2

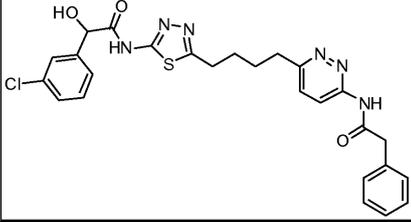
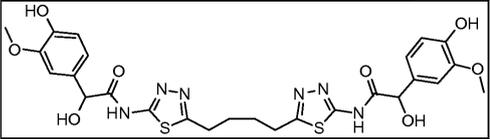
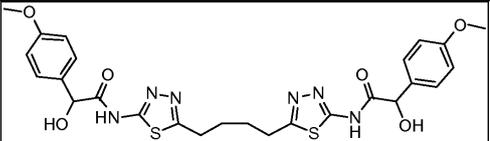
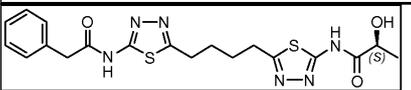
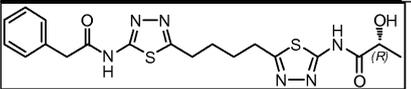
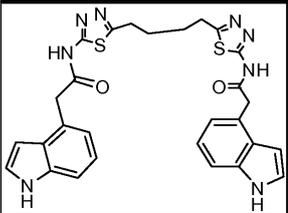
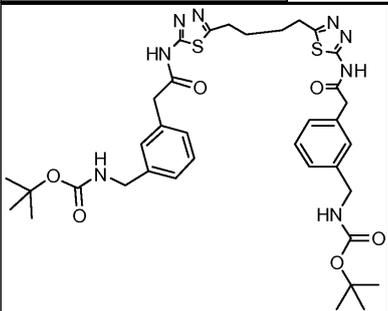
[0895]

309			0.11	0.18
310			0.083	0.12
311			0.20	22.
312			>20	N/D

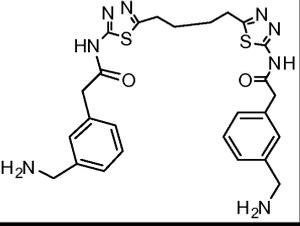
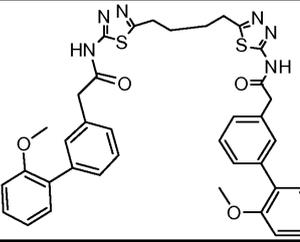
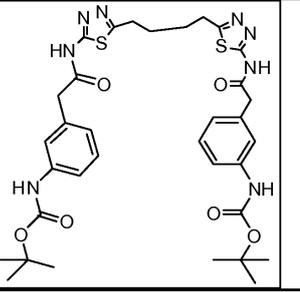
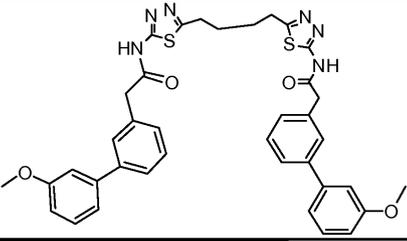
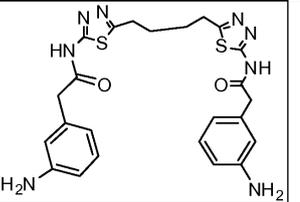
[0896]

313			0.27	94
314			0.14	0.048
315		0.017	0.12	0.035
316			0.19	0.075
317		0.007	0.18	0.010

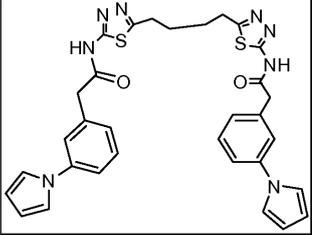
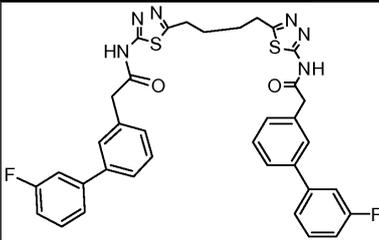
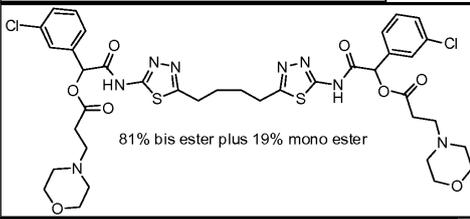
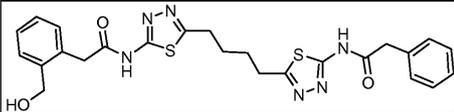
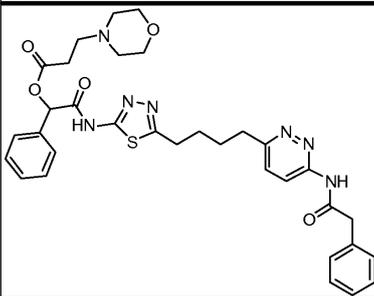
[0897]

318		0.006	0.18	0.017
319			0.64	10
320			0.40	0.19
321		2.5		2.6
322			2.8	3.0
323			0.056	0.20
324		0.011	4.6	0.10

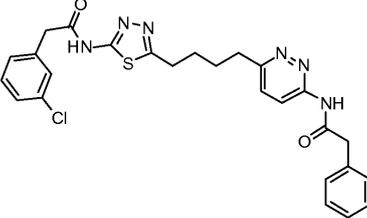
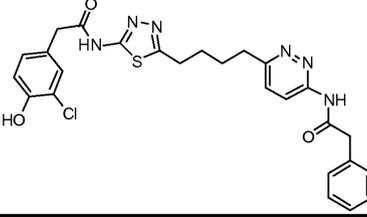
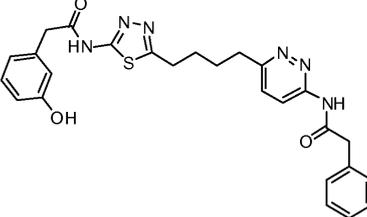
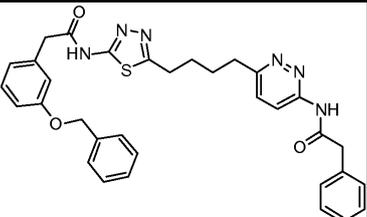
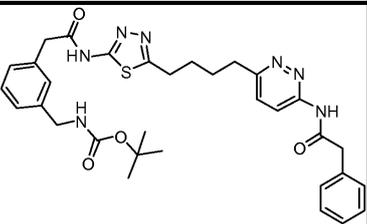
[0898]

325		0.17	0.66	0.030
326			>20	N/D
327			>20	0.15
328			>20	N/D
329		0.17	0.17	0.45

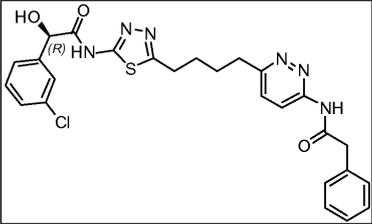
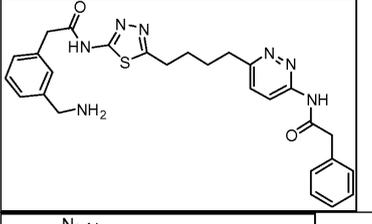
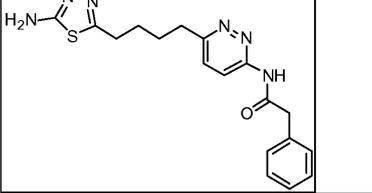
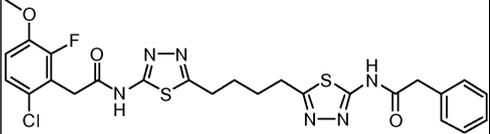
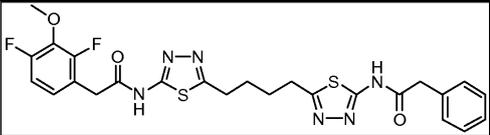
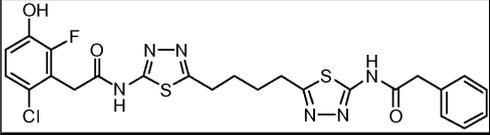
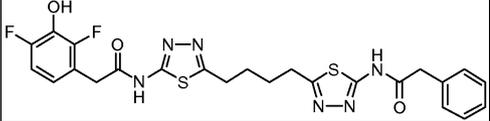
[0899]

330			>20	N/D
331			>20	N/D
332	 <p>81% bis ester plus 19% mono ester</p>		3.3	0.087
333			0.10	1.6
334			0.64	0.030

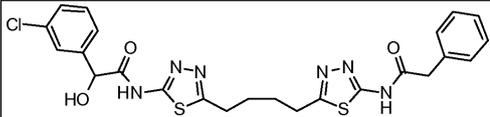
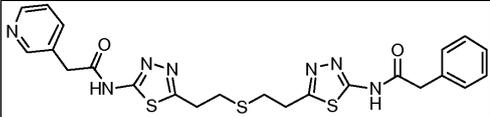
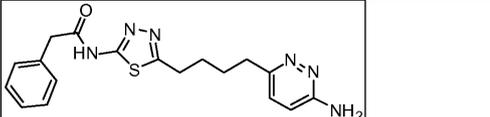
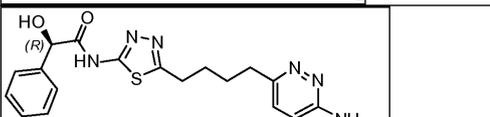
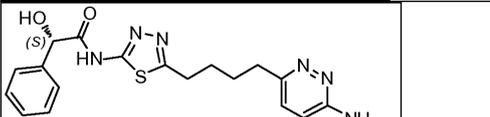
[0900]

335				0.062	0.050
336				0.068	0.052
337				0.073	0.021
338				0.15	0.043
339		0.005		0.16	0.009

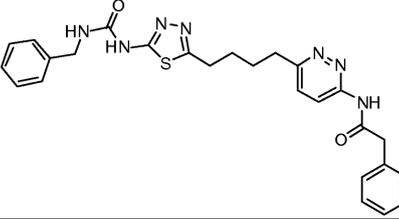
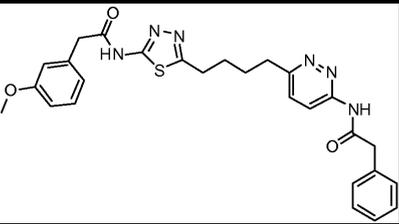
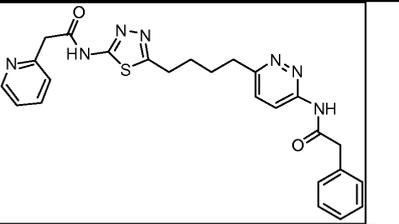
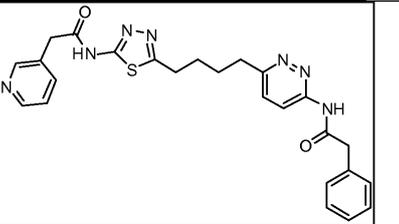
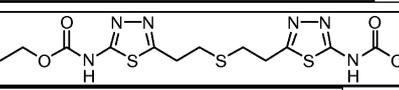
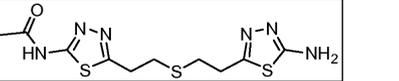
[0901]

340			0.096	0.038
341		0.013	0.13	0.039
342			1.4	2.7
343			0.16	0.25
344				0.088
345			0.16	0.24
346			0.12	0.087

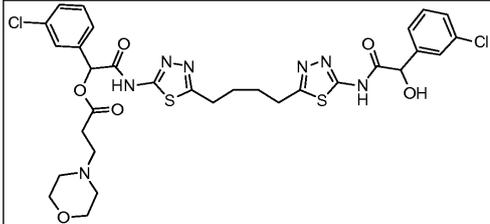
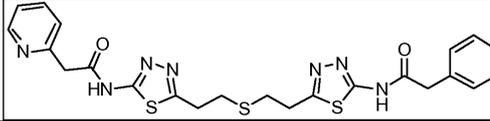
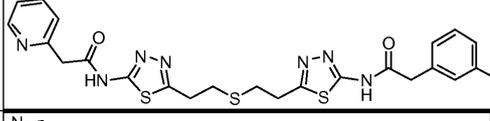
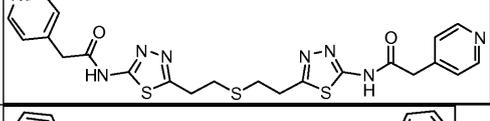
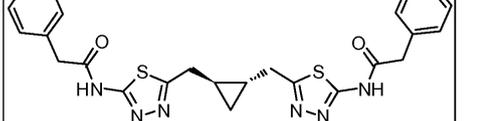
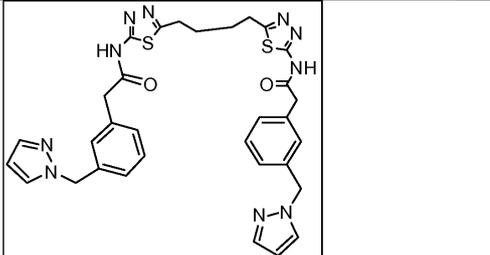
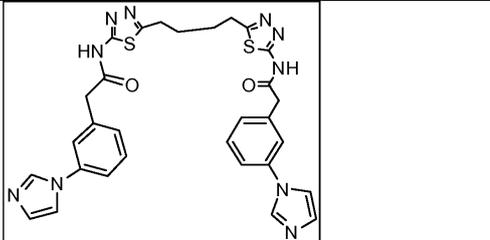
[0902]

527		0.024	0.13	0.098
347			0.22	0.71
348			1.0	1.7
349			0.12	0.12
350			0.079	0.029
351			0.11	0.049

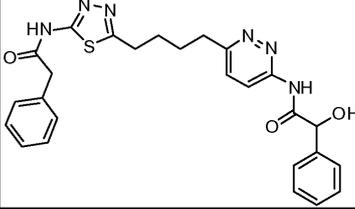
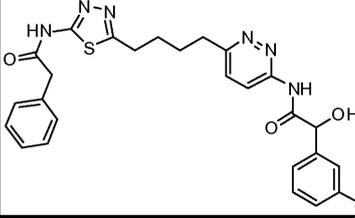
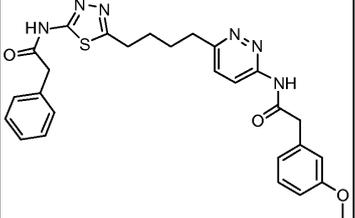
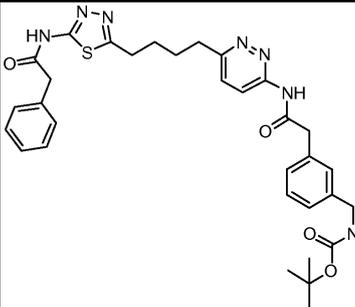
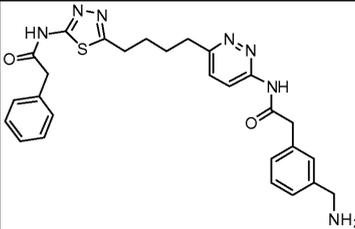
[0903]

352			0.069	0.13
353			0.049	0.021
354			0.10	0.047
355			0.10	0.039
356			>20	N/D
357			>20	N/D

[0904]

358			1.4	0.11
359			0.38	0.91
360			0.28	0.67
361			1.8	>20
103 5			>20	N/D
362			0.35	0.054
363			0.065	>20

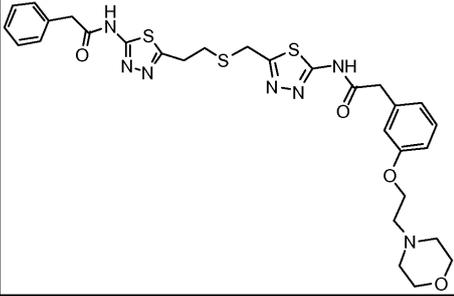
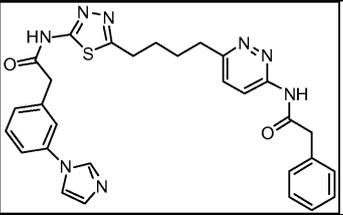
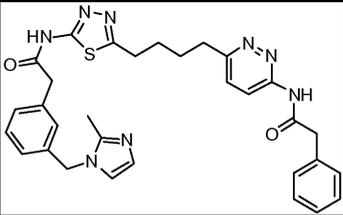
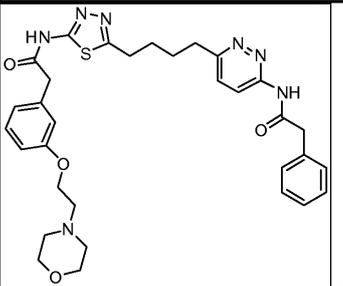
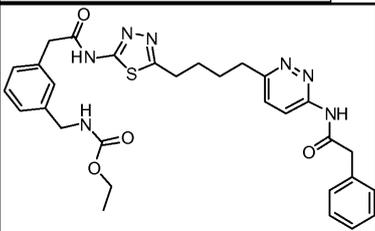
[0905]

364			0.030	0.15	0.26
365			0.009	0.092	0.089
366				0.074	0.024
367			0.002	0.12	0.006
368			0.009	0.11	0.017

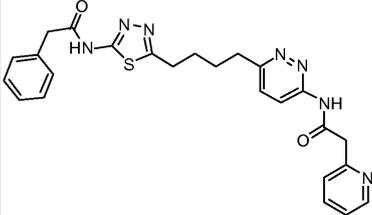
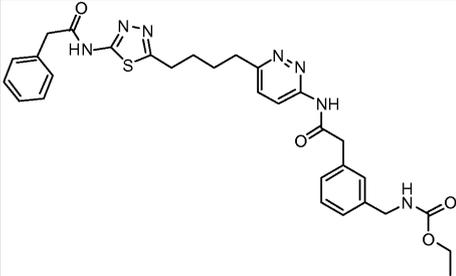
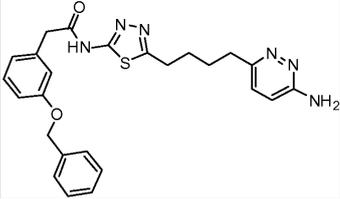
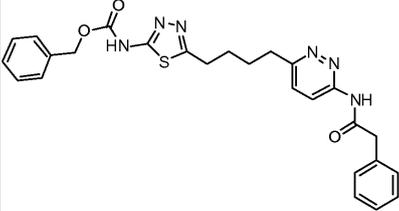
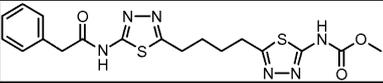
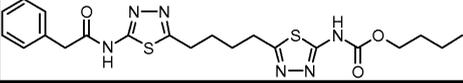
[0906]

369				0.81	1.9
370				0.28	0.70
371				0.43	5.2
372				0.16	0.15
373				0.17	0.28
374				0.26	0.47
375		0.005		0.38	0.041
376				0.35	0.091
377				0.28	0.10

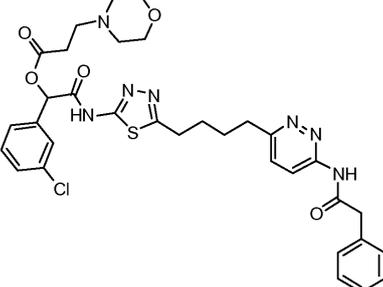
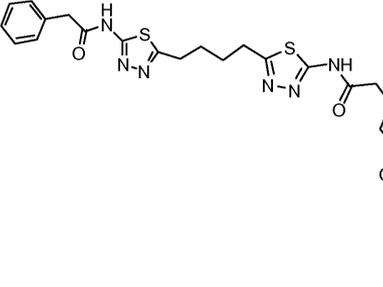
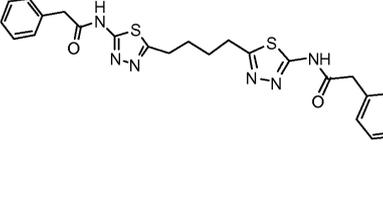
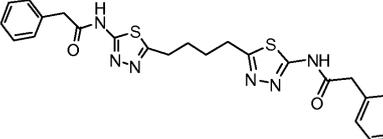
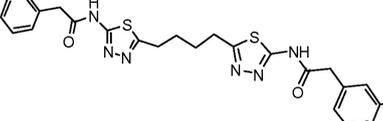
[0907]

378			0.22	0.090
379			0.097	0.038
380			0.12	0.019
381			0.16	0.018
382		0.003	0.099	0.007

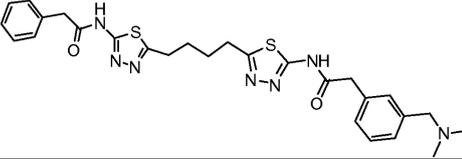
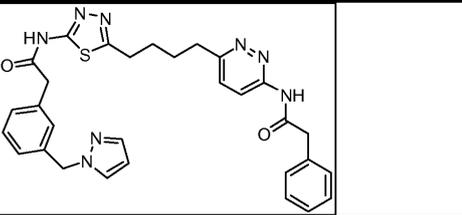
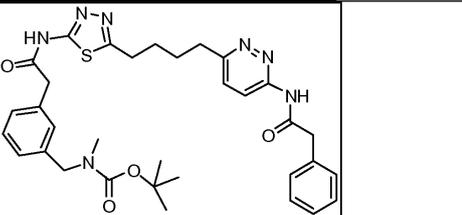
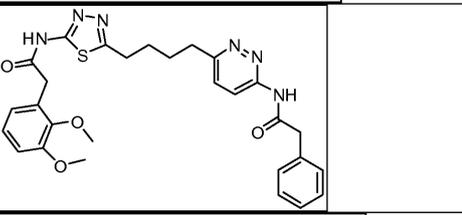
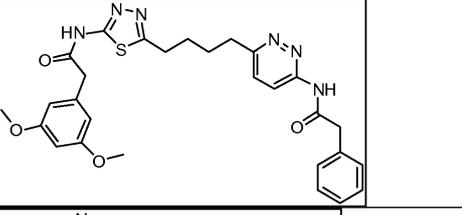
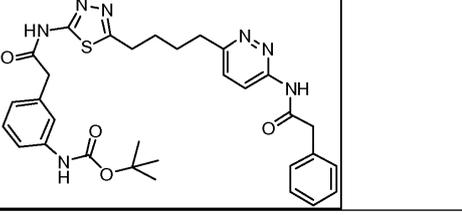
[0908]

383				0.086	0.022
384			0.003	0.081	0.005
385				0.26	0.72
386				0.085	0.15
387				1.2	2.3
388				0.21	0.75

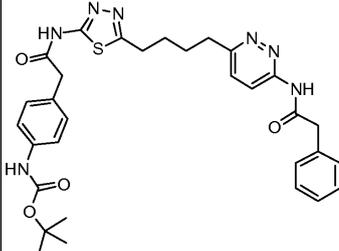
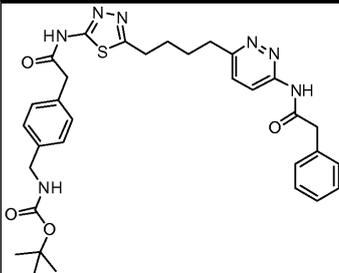
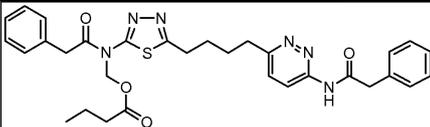
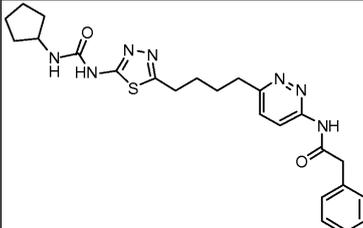
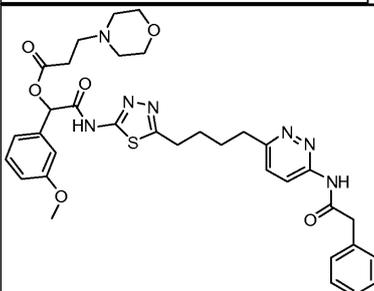
[0909]

389			0.084		0.032
390			0.042		0.16
391			0.007		0.027
392			0.014		0.072
393			0.10		0.90

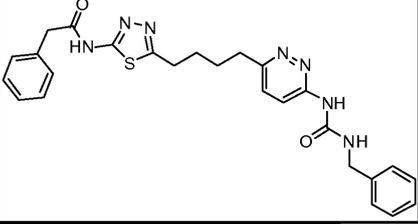
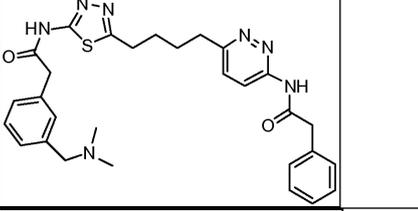
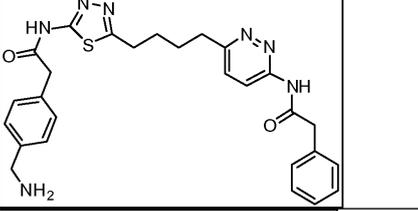
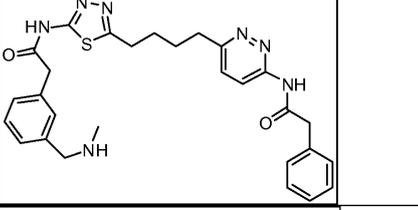
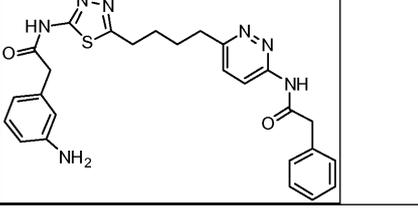
[0910]

394		0.088		1.2
395		0.004		0.015
396		0.004		0.005
397		0.008		0.041
398		0.004		0.023
399		0.005		0.026

[0911]

400			0.015		0.053
401			0.005		0.011
402			1.1		0.054
403			0.018		0.12
404			0.060		0.022

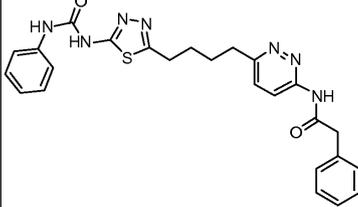
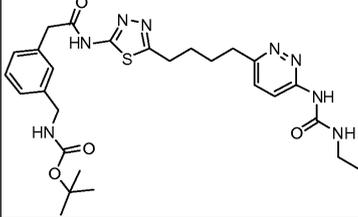
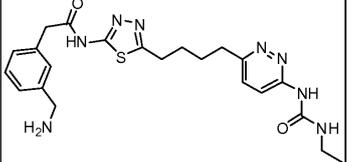
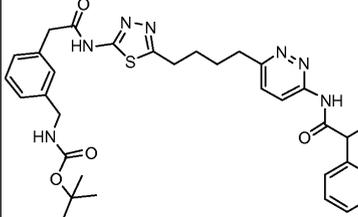
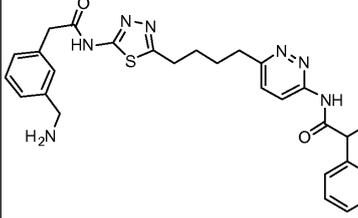
[0912]

405			0.081	0.67
406			0.016	0.27
407			0.012	0.044
408			0.018	0.19
409			0.008	0.037

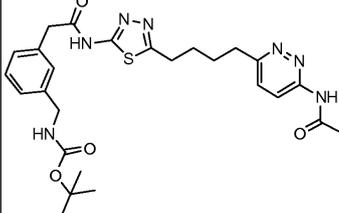
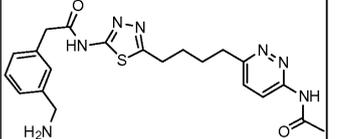
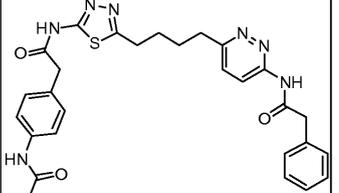
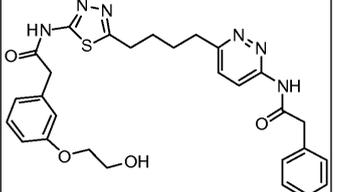
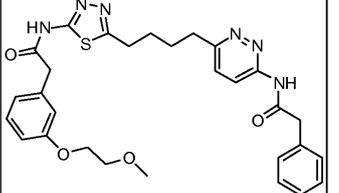
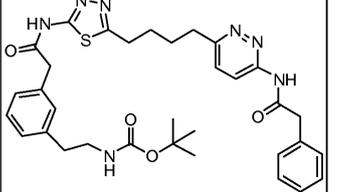
[0913]

410		0.009	0.057
411		0.22	0.74
412		0.028	0.11
413		0.007	0.045
414		0.010	0.058
415		0.006	0.018
416		0.055	0.35
417		0.056	0.32
418		0.14	0.32

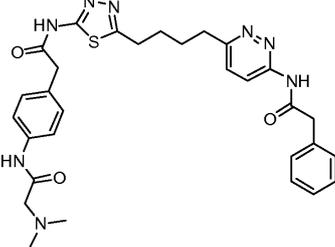
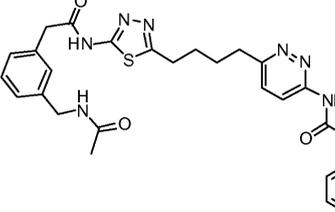
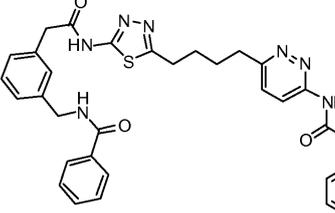
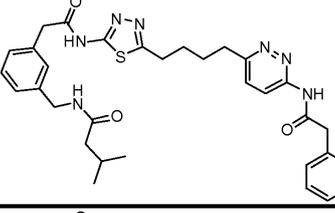
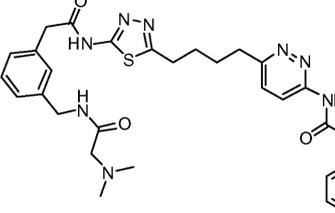
[0914]

419			0.024		0.064
420			0.013		0.070
421			0.29		0.16
422			0.007		0.006
423			0.022		0.042

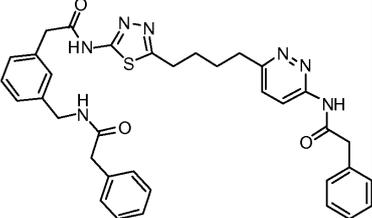
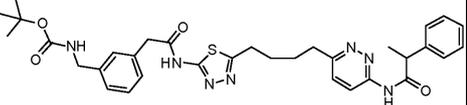
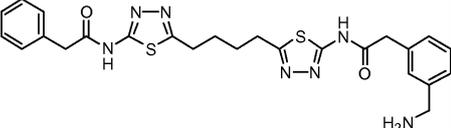
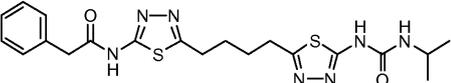
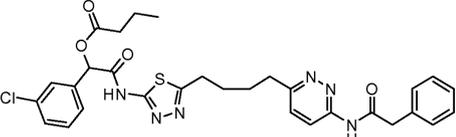
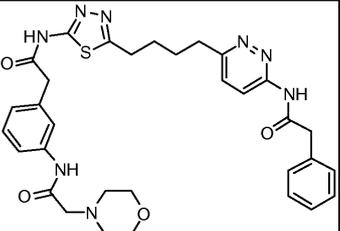
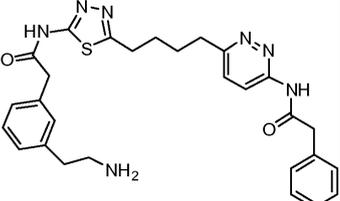
[0915]

424			0.006		0.008
425			0.086		0.015
426			0.011		0.033
427			0.007		0.027
428			0.007		0.019
429			0.004		0.007

[0916]

430			0.009	0.027
431			0.007	0.026
432			0.002	0.004
433			0.002	0.007
434			0.005	0.017

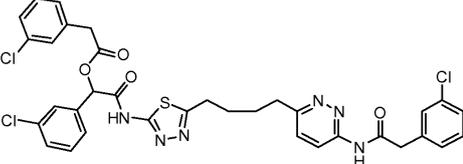
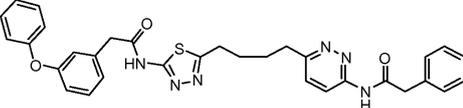
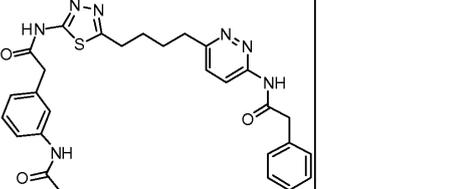
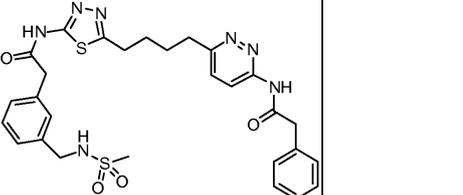
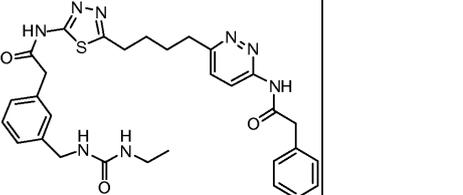
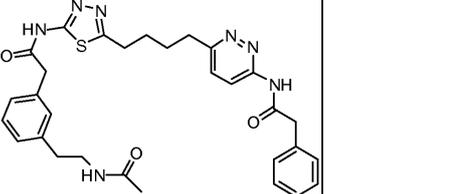
[0917]

435		0.002		0.006
436		0.006		0.010
437		0.070		0.072
438		0.74		0.88
439		0.25		0.056
440		0.008		0.031
441		0.011		0.18

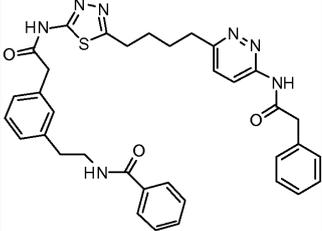
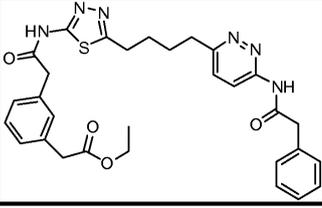
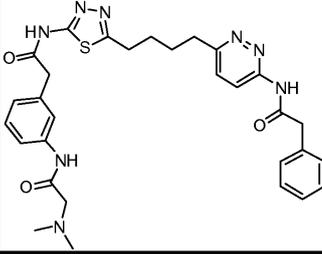
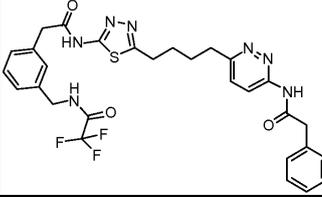
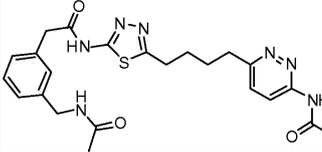
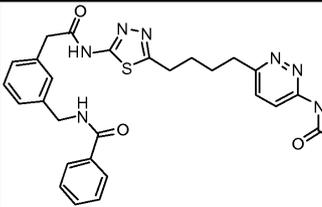
[0918]

442		0.007	0.025
443		0.011	0.10
444		0.003	0.008
445		0.004	0.022
446		0.011	0.15
447		0.005	0.016
448		0.005	0.051

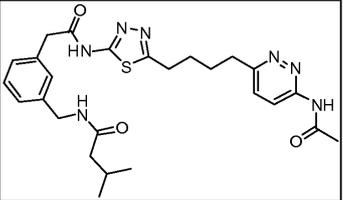
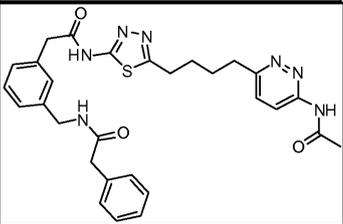
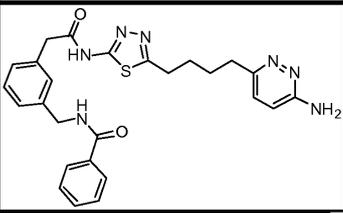
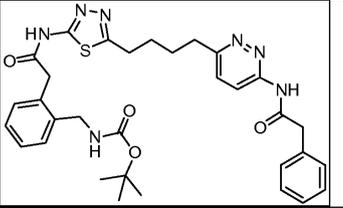
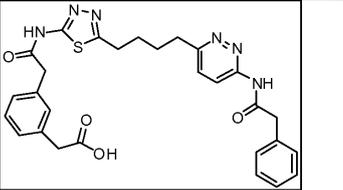
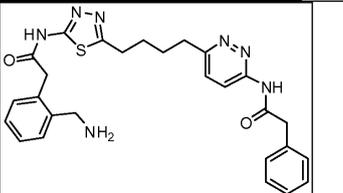
[0919]

449		0.11		0.12
450		0.006		0.042
451		0.003		0.056
452		0.004		0.049
453		0.003		0.015
454		0.006		0.13

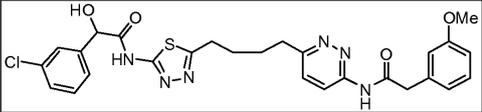
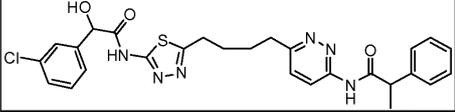
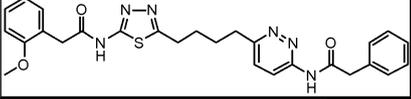
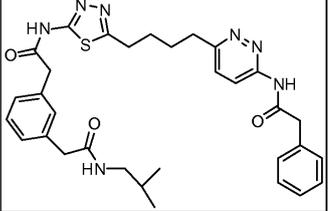
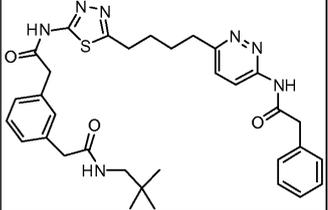
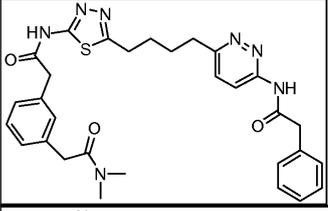
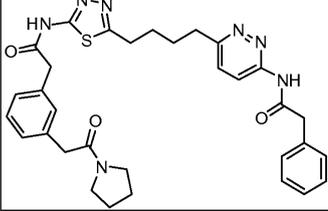
[0920]

455			0.003		0.012
456			0.003		0.024
457			0.009		0.11
458			0.003		0.013
459			0.048		0.57
460			0.005		0.031

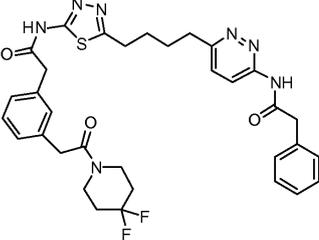
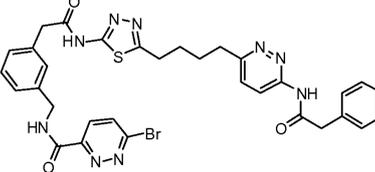
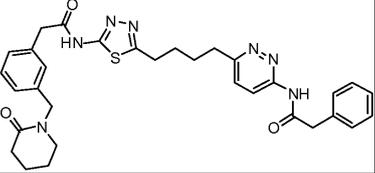
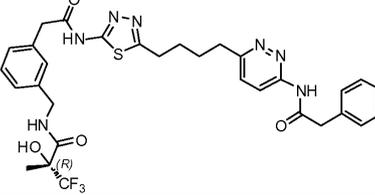
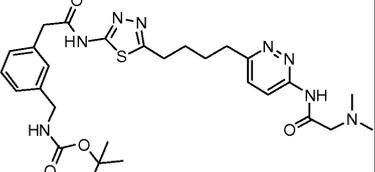
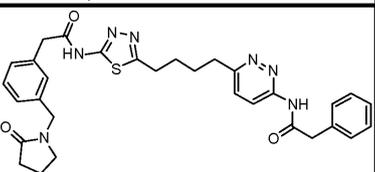
[0921]

461			0.011		0.062
462			0.006		0.053
463			0.052		0.96
464			0.005		0.059
465			0.006		0.92
466			0.051		1.3

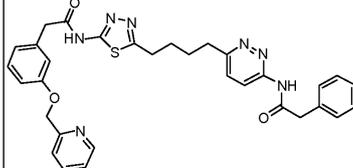
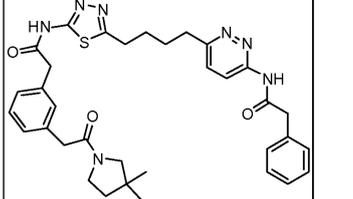
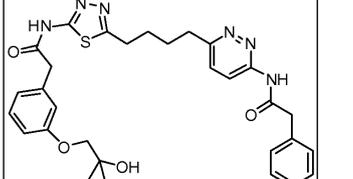
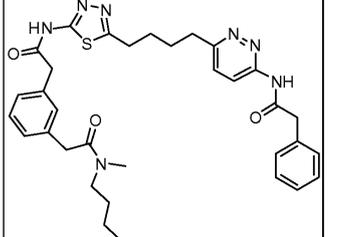
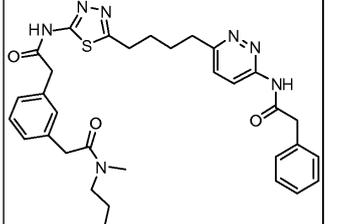
[0922]

467		0.005		0.047
468		0.016		0.27
469		0.007		0.049
470		0.003		0.009
471		0.003		0.006
472		0.006		0.024
473		0.002		0.006

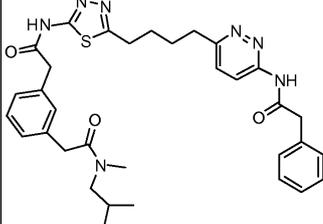
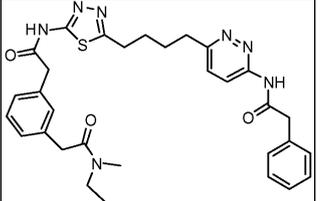
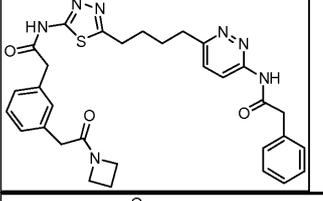
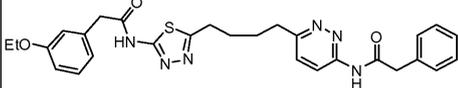
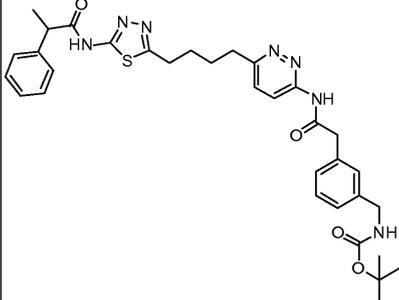
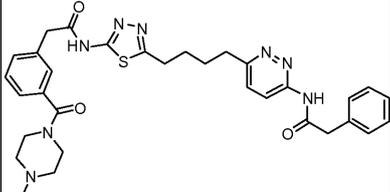
[0923]

474			0.003	0.004
475			0.002	0.003
476			0.004	0.012
477			0.005	0.015
478			0.018	0.046
479			0.005	0.030

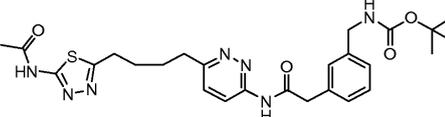
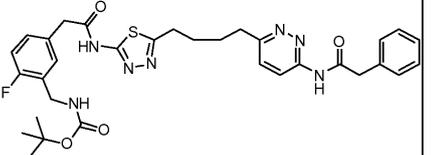
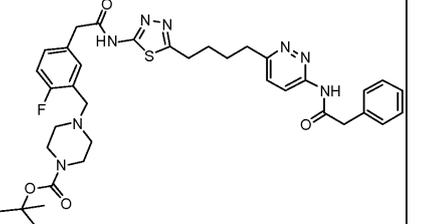
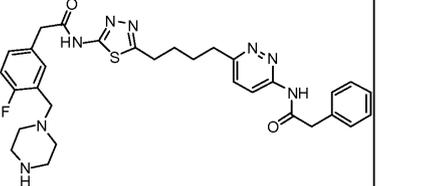
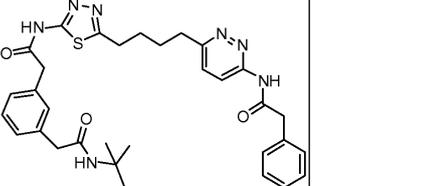
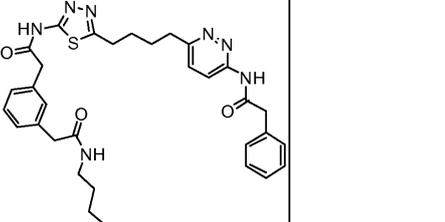
[0924]

480			>20		6.3
481			0.004		0.012
482			0.007		0.038
483			0.004		0.009
484			0.003		0.011

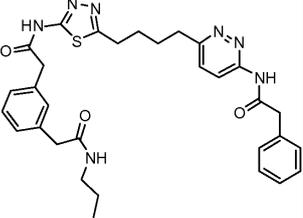
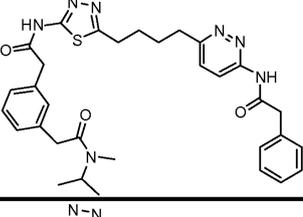
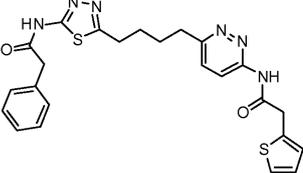
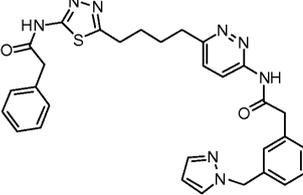
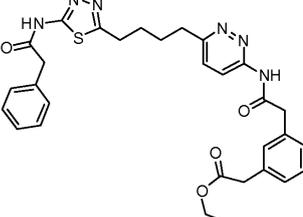
[0925]

485			0.004		0.012
486			0.004		0.024
487			0.005		0.042
488			0.32		1.9
489			0.008		0.023
490			0.011		0.25

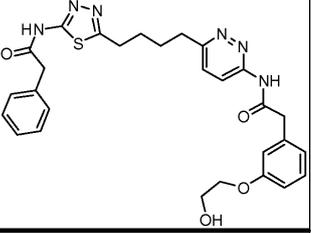
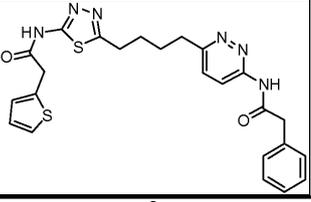
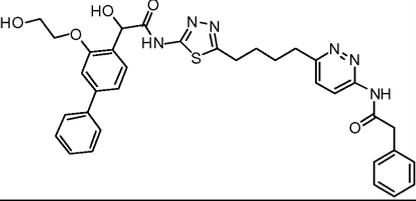
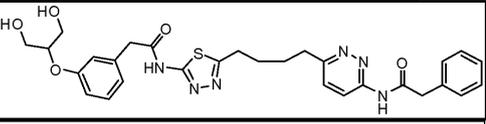
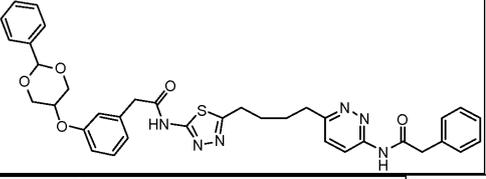
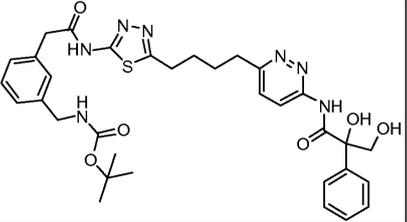
[0926]

491		0.008		0.023
492		0.006		0.014
493		0.019		0.057
494		0.019		0.58
495		0.005		0.014
496		0.003		0.017

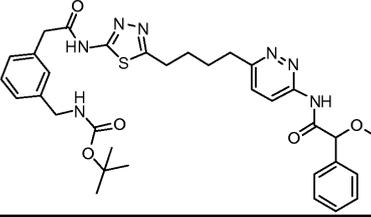
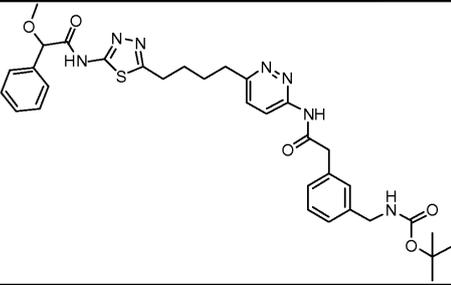
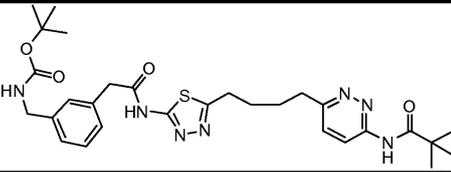
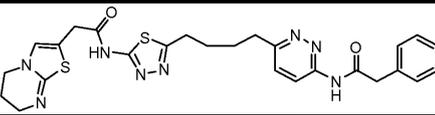
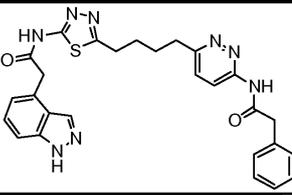
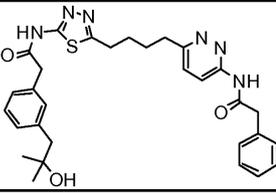
[0927]

497			0.004	0.032
498			0.003	0.017
499			0.010	0.19
500			0.004	0.029
501			0.004	0.069

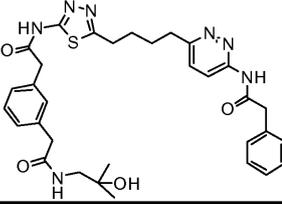
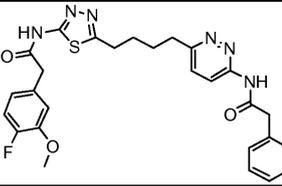
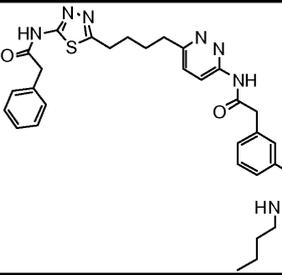
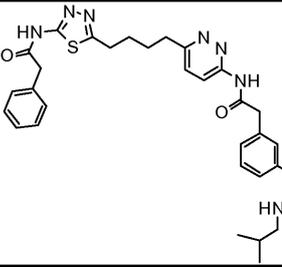
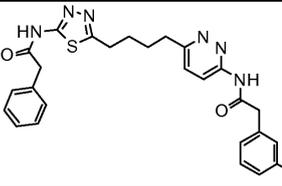
[0928]

502			0.007	0.075
503			0.008	0.15
504			0.007	0.12
505			0.008	0.24
506			0.010	0.17
507			0.013	0.041

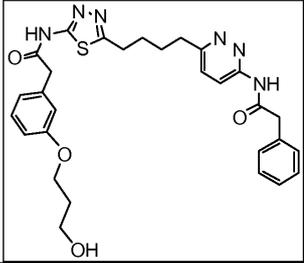
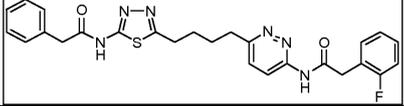
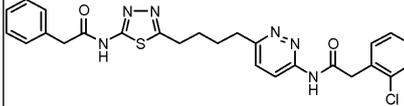
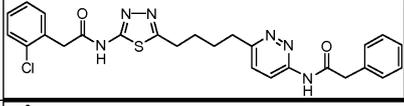
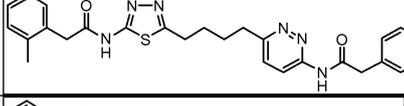
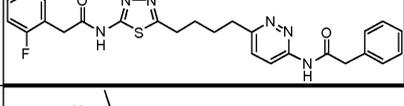
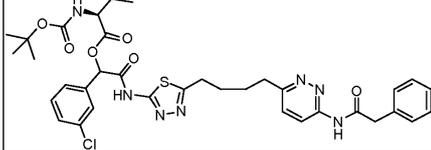
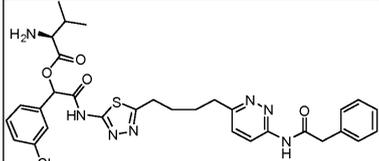
[0929]

508			0.011	0.020
509			0.010	0.009
510			0.022	0.094
511			0.58	1.1
512			0.005	0.046
513			0.007	0.022

[0930]

514			0.009		0.063
515			0.007		0.059
516			0.003		0.028
517			0.003		0.046
518			0.004		0.063

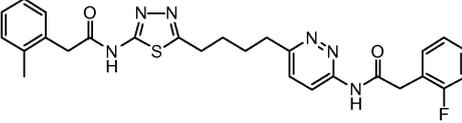
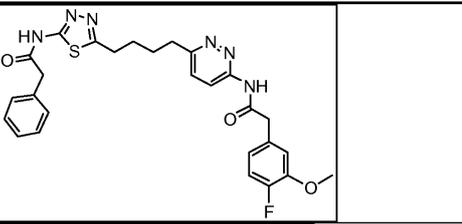
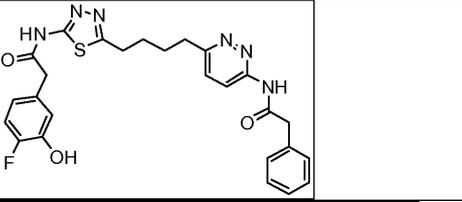
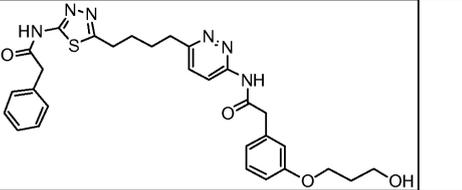
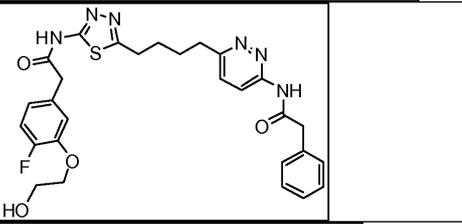
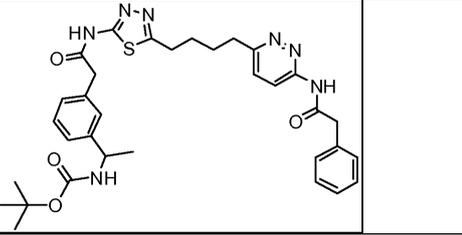
[0931]

519		0.009	0.059
520		0.007	0.056
521		0.006	0.052
522		0.023	0.060
523		0.021	0.055
524			
525			
526			

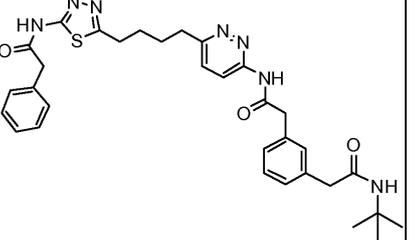
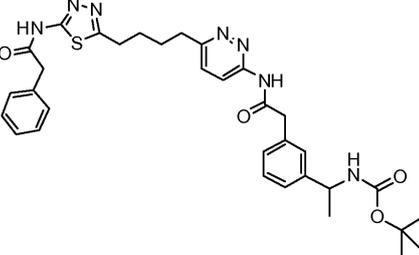
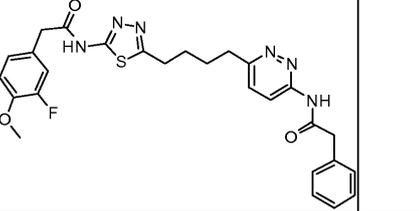
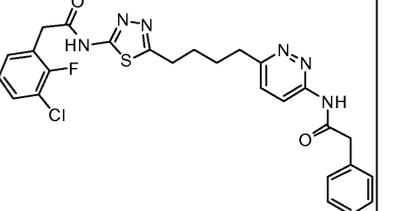
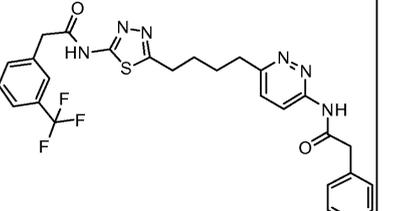
[0932]

528		0.007	0.044
529		0.032	0.16
530		0.055	0.28
531		0.006	0.042
532		0.006	0.059
533		0.007	0.041
534		0.008	0.044
535		0.007	0.090

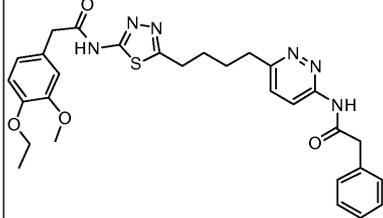
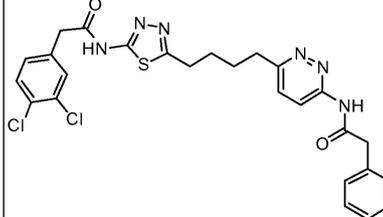
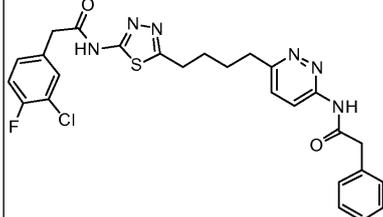
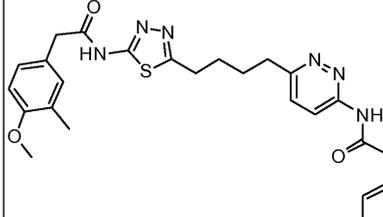
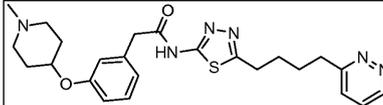
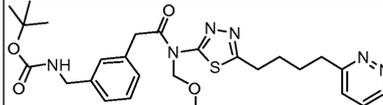
[0933]

536		0.006		0.071
537		0.007		0.076
538		0.004		0.030
539		0.009		0.045
540		0.007		0.050
541		0.004		0.006

[0934]

542			0.004	0.043
543			0.004	0.005
544			0.006	0.044
545			0.006	0.046
546			0.005	0.027

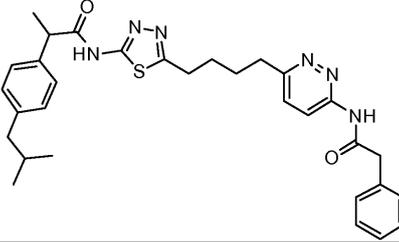
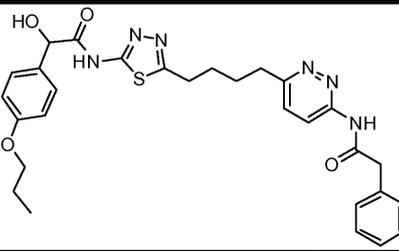
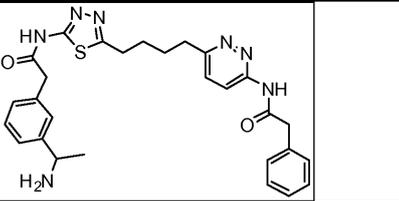
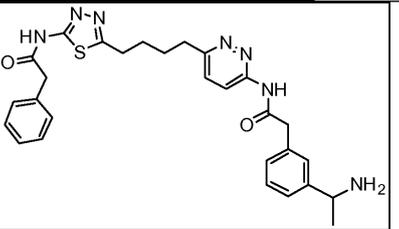
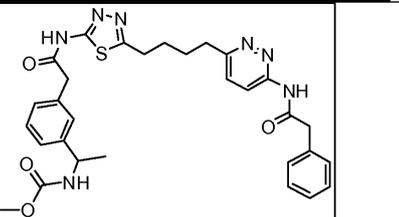
[0935]

547		0.006		0.031
548		0.010		0.085
549		0.006		0.045
550		0.005		0.036
551		0.010		0.127
552		>20		0.005

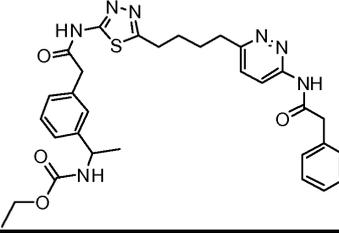
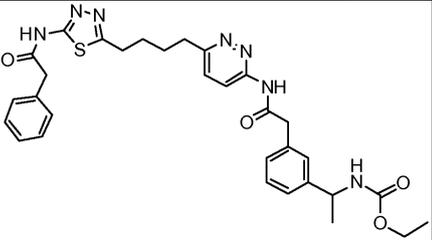
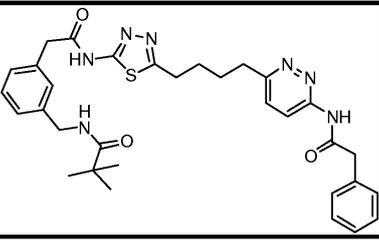
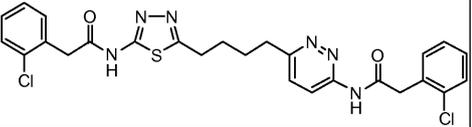
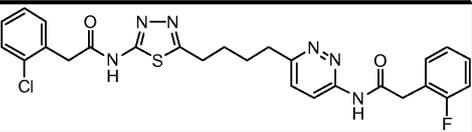
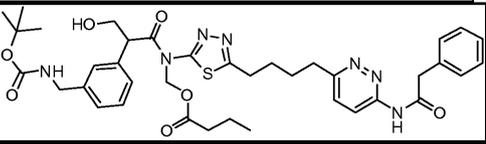
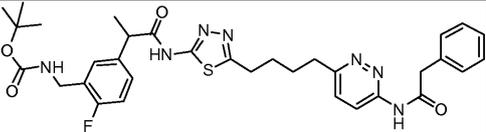
[0936]

553		0.005	0.019
554		0.008	0.172
555		0.004	0.010
556		0.005	0.12

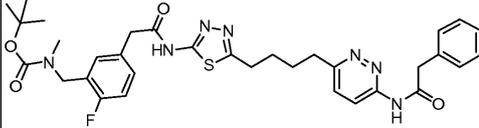
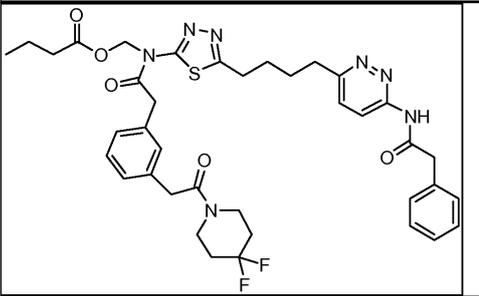
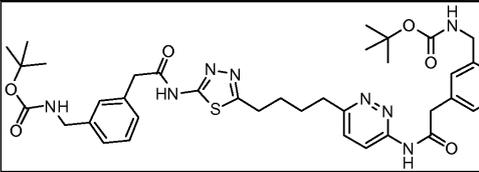
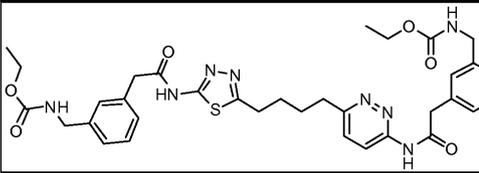
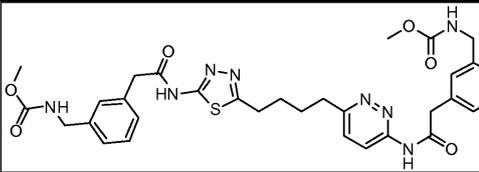
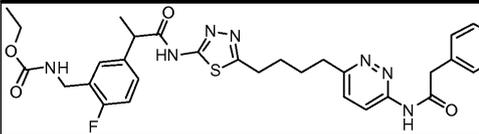
[0937]

557			0.025		0.12
558			0.006		0.028
559			0.012		0.066
560			0.010		0.037
561			0.004		0.004

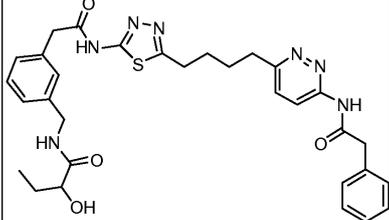
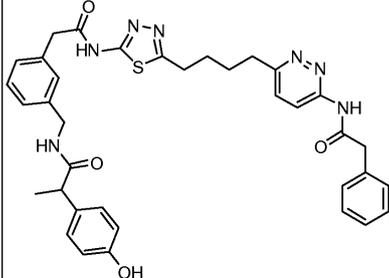
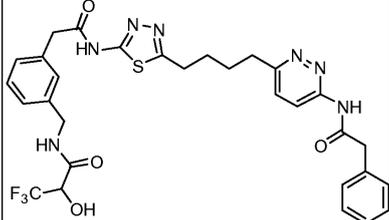
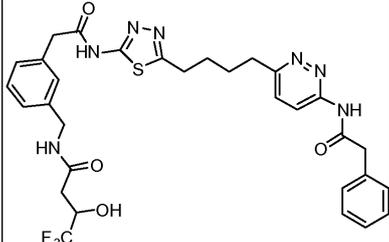
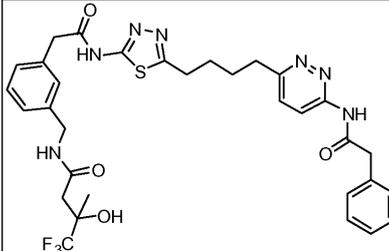
[0938]

562			0.003	0.002
563			0.003	0.003
564			0.004	0.002
565			0.005	0.013
566			0.006	0.015
567			0.43	0.021
568			0.009	0.028

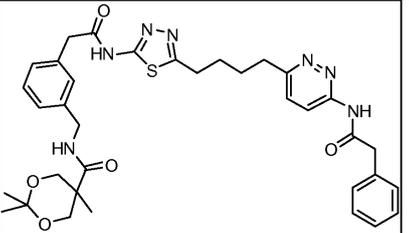
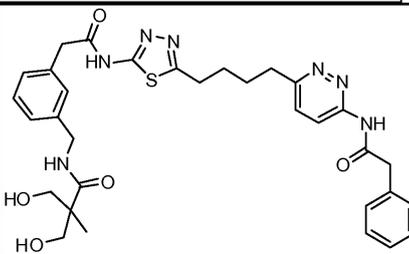
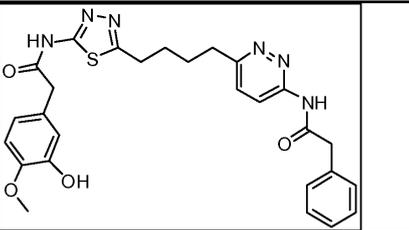
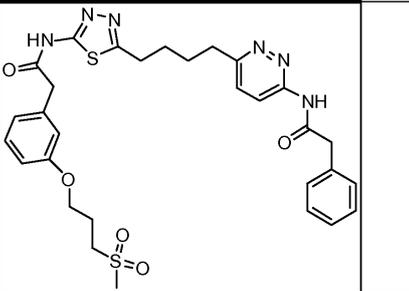
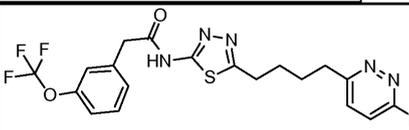
[0939]

569		0.006		0.011
570		0.43		0.009
571		0.011		0.010
572		0.003		0.004
573		0.004		0.015
574		0.006		0.028

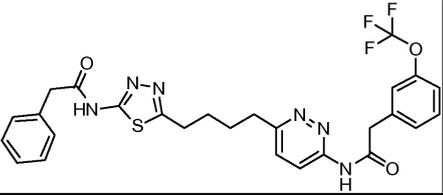
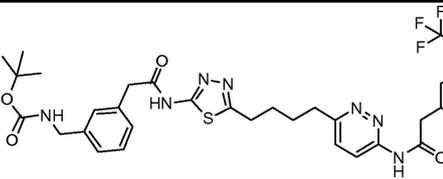
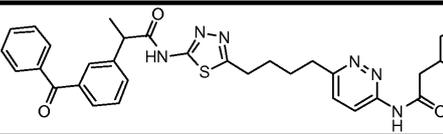
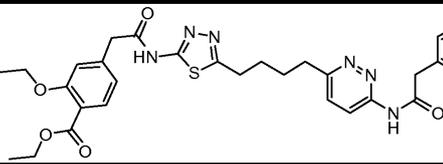
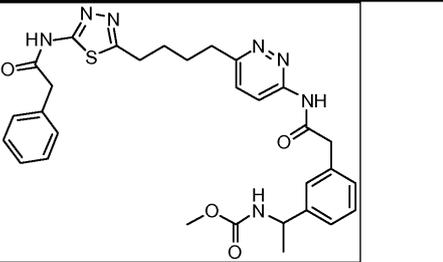
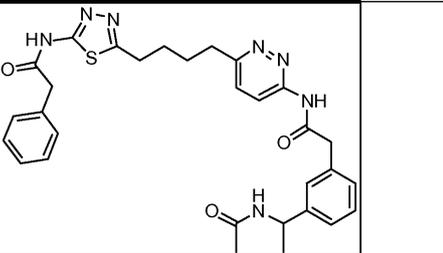
[0940]

575			0.007	0.040
576			0.003	0.013
577			0.004	0.034
578			0.004	0.022
579			0.004	0.009

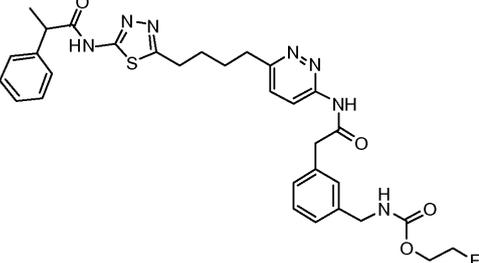
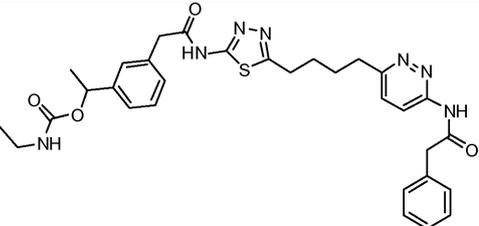
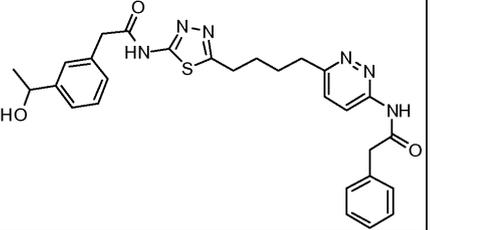
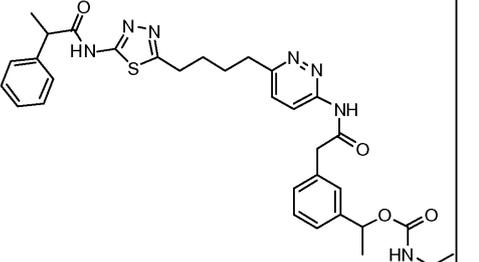
[0941]

580			0.005	0.013
581			0.011	0.24
582			0.005	0.046
583			0.005	0.042
584			0.22	1.4

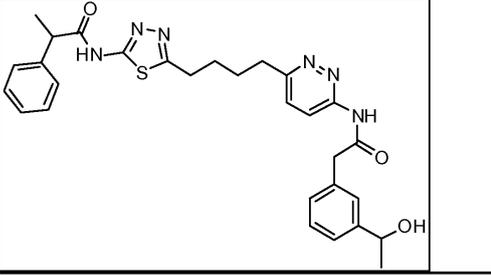
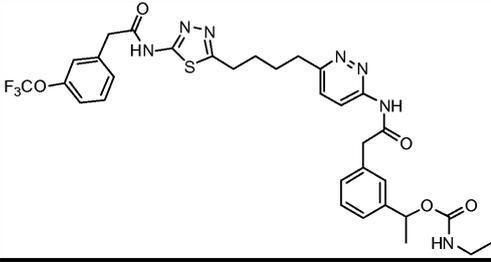
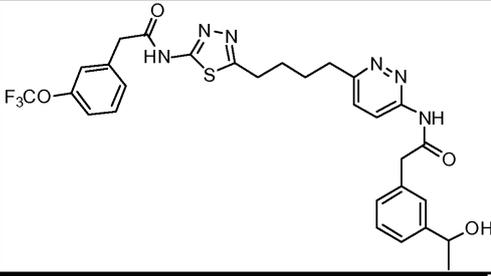
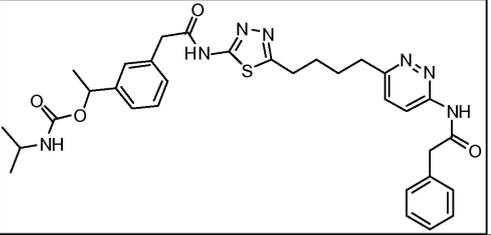
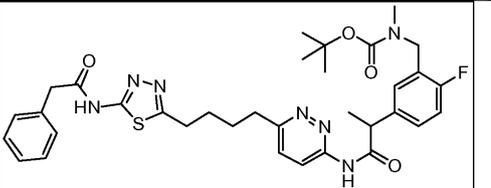
[0942]

585		0.006		0.070
586		0.013		0.031
587		0.007		0.057
588		0.008		0.27
589		0.004		0.025
590		0.007		0.087

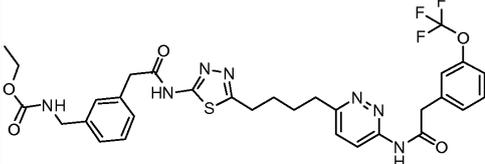
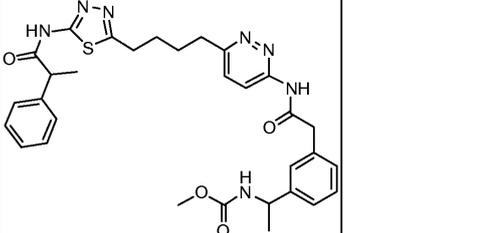
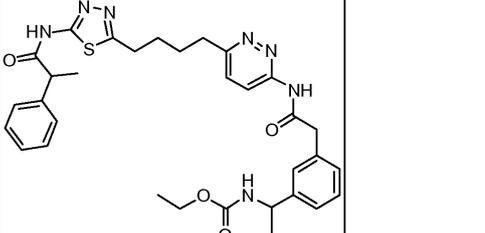
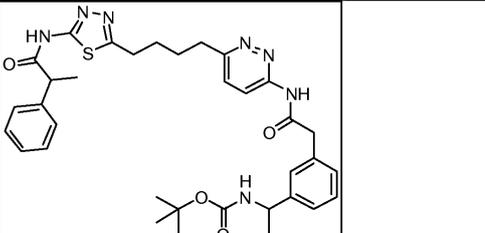
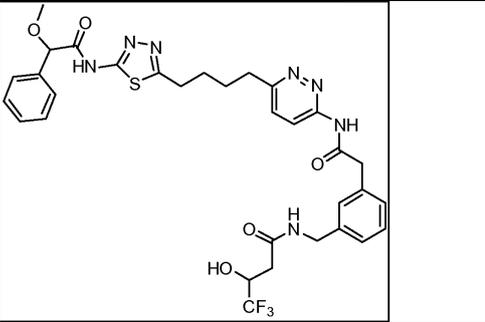
[0943]

591		0.004		0.033
592		0.004		0.011
593		0.005		0.033
594		0.007		0.050

[0944]

595		0.007	0.059
596		0.015	0.33
597		0.005	0.017
598		0.005	0.004
599		0.010	0.039

[0945]

600		0.005		0.008
601		0.006		0.036
602		0.006		0.036
603		0.009		0.023
604		0.015		0.042

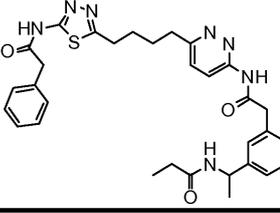
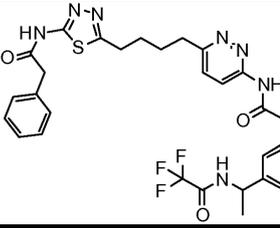
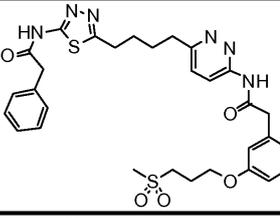
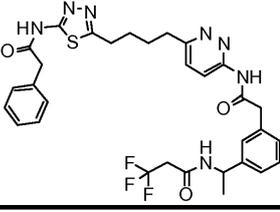
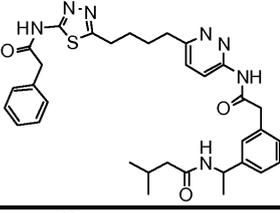
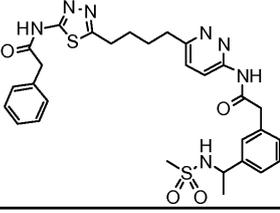
[0946]

609			0.009		0.014
610			0.005		0.011
611			0.006		0.040
612			0.065		0.10
613			0.019		0.45

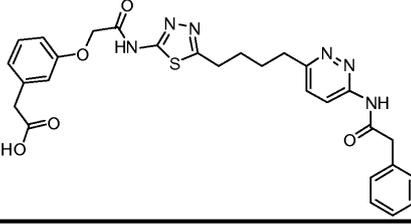
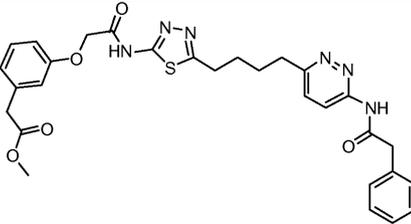
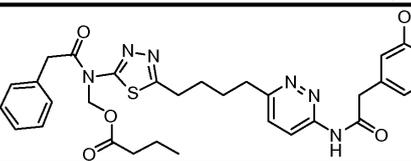
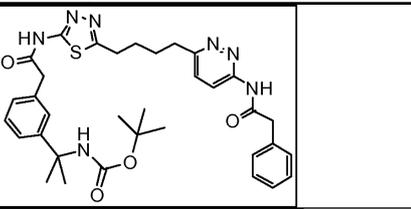
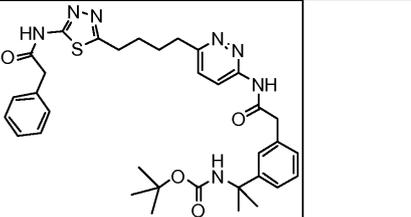
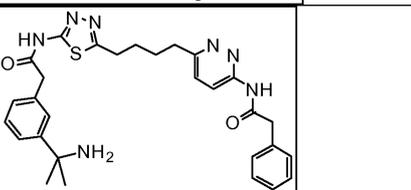
[0948]

614		0.008		0.082
615		0.009		0.12
616		0.008		0.13
617		0.005		0.040
618		0.008		0.035
619		0.013		0.15
620		0.005		0.011

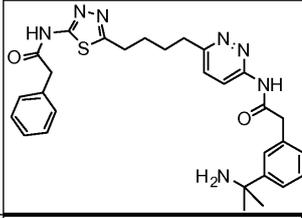
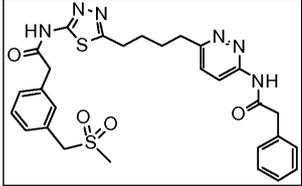
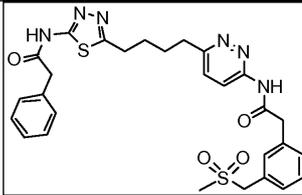
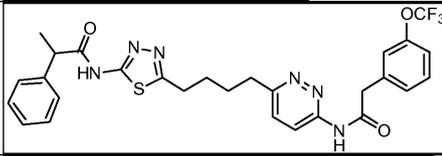
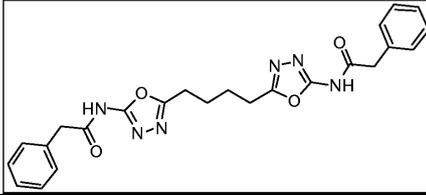
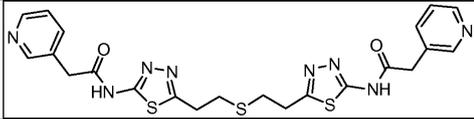
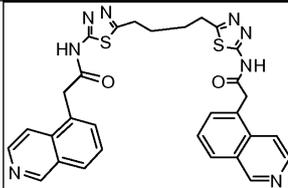
[0949]

621			0.005		0.020
622			0.004		0.010
623			0.003		0.026
624			0.004		0.009
625			0.004		0.006
626			0.004		0.017

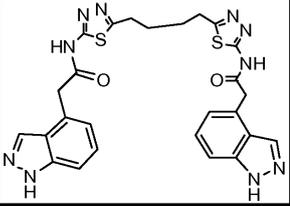
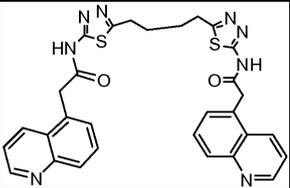
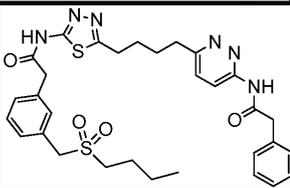
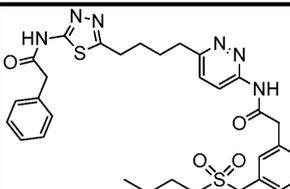
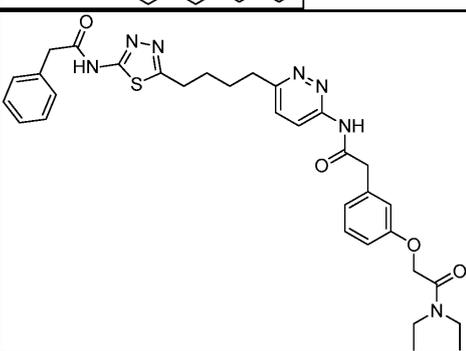
[0950]

627		0.028	0.85
628		0.027	0.17
629		>20	0.065
630		0.004	0.009
631		0.005	0.006
632		0.010	0.20

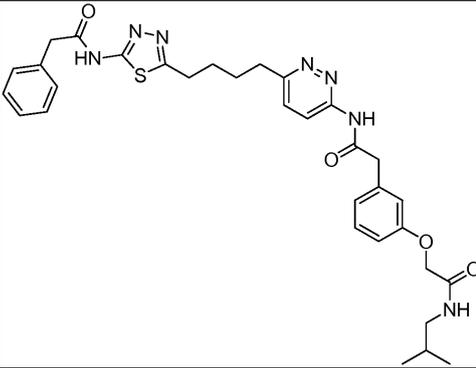
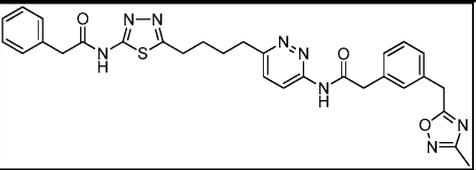
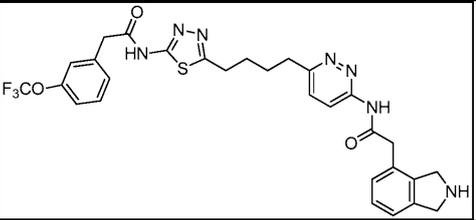
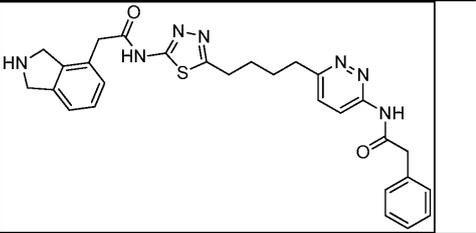
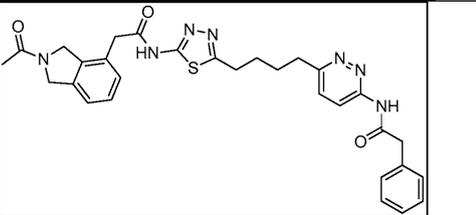
[0951]

633			0.007	0.13
634			0.006	0.048
635			0.005	0.030
636			0.008	0.059
637			>20	>50
638			0.48	5.7
639			0.17	23

[0952]

640			0.12	0.070
641			0.14	0.50
644			0.003	0.013
645			0.002	0.015
646			0.007	0.037

[0953]

647		0.004	0.018
648		0.004	0.011
649		0.004	0.034
650		0.013	0.14
651		0.006	0.037

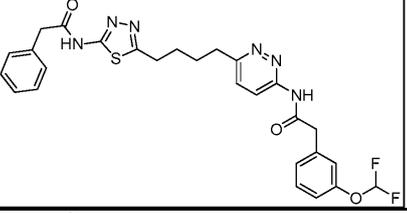
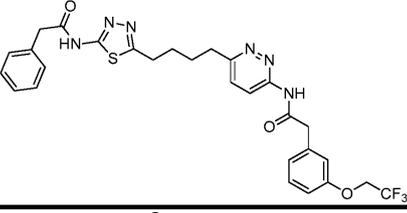
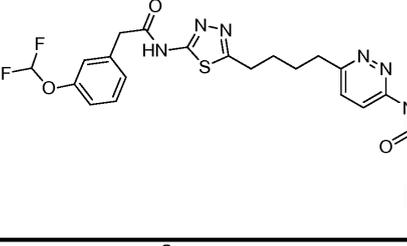
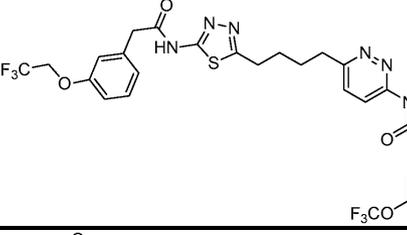
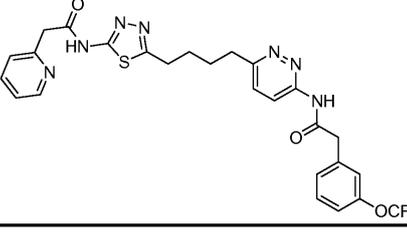
[0954]

652		0.004	0.039
653		0.005	0.010
654		0.005	0.007
655		0.019	0.35
656		0.018	0.40
657		0.24	1.5
658		0.005	0.040

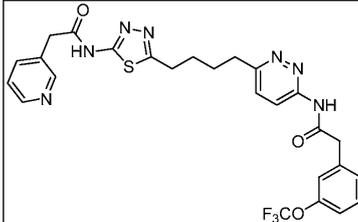
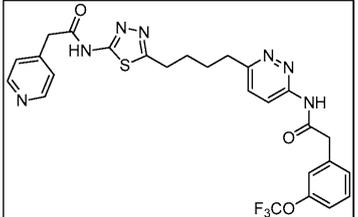
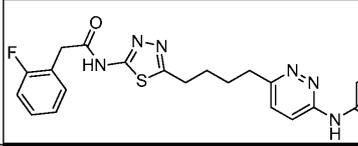
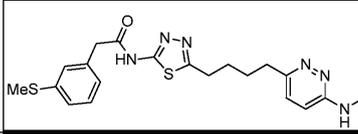
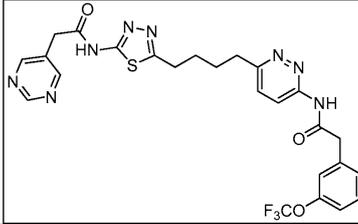
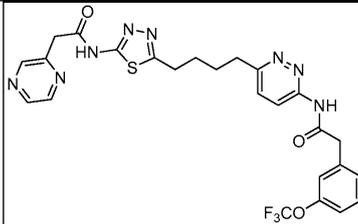
[0955]

659		0.010		0.058
660		0.025		0.037
661		0.007		0.12
662		0.007		0.055
663		0.007		0.089
664		0.005		0.060
665		0.005		0.10

[0956]

666		0.004	0.058
667		0.004	0.11
668		0.009	0.026
669		0.021	0.026
670		0.005	0.030

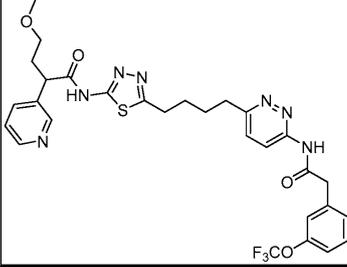
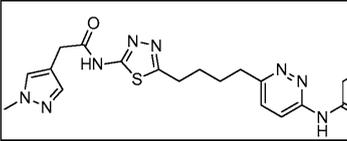
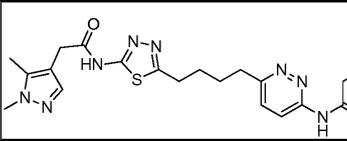
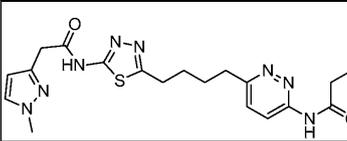
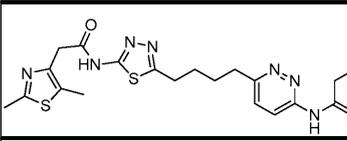
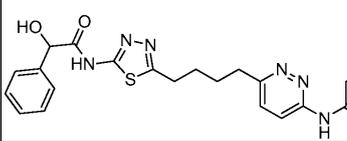
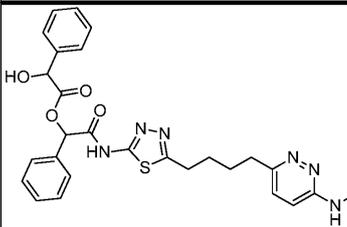
[0957]

671			0.004	0.035
672			0.010	0.045
673			0.006	0.033
674			0.008	0.024
675				0.040
676				0.030

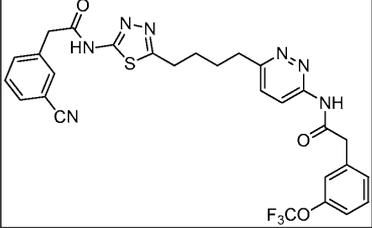
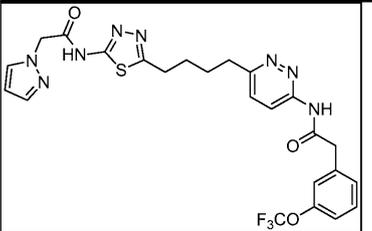
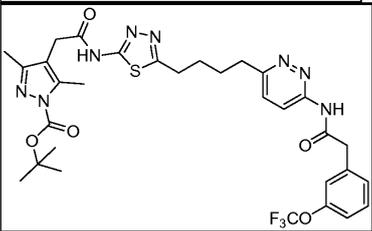
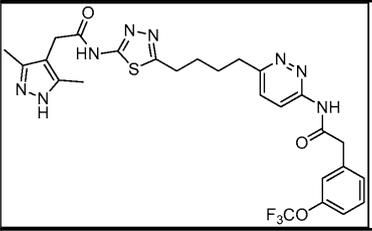
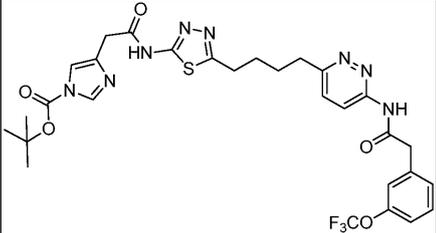
[0958]

677				0.056
678				0.026
679				0.036
680				0.033
681				0.019
682				0.017
683				0.024

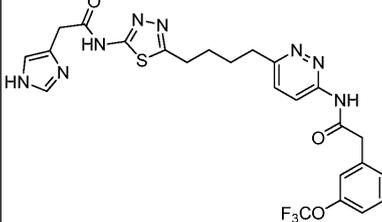
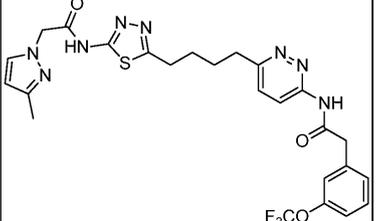
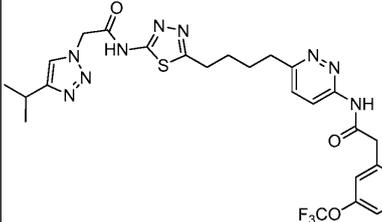
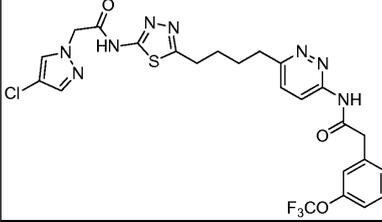
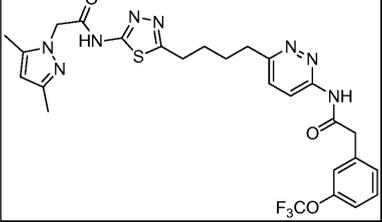
[0959]

684				0.042
685				0.022
686				0.010
687				0.011
688				0.012
689				0.013
690				0.017

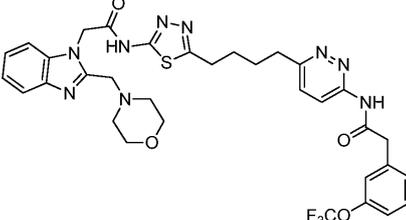
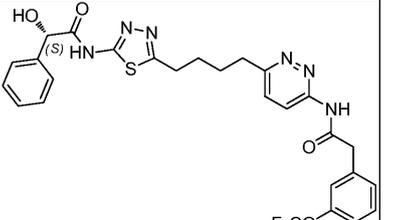
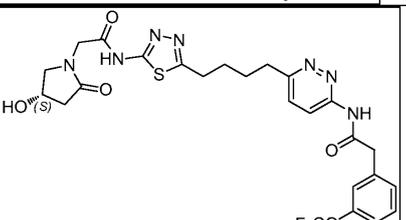
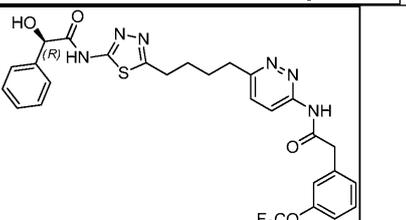
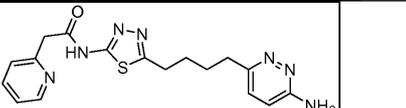
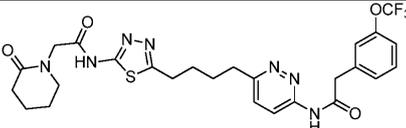
[0960]

692				0.020
693				0.070
694				0.029
695				0.030
696				0.034

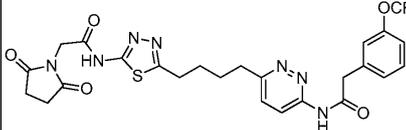
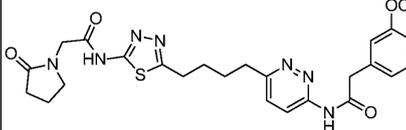
[0961]

697				0.050
698				0.098
699				0.12
700				0.17
701				0.11

[0962]

702				0.31
703				0.012
704				0.88
705				0.032
706				14
707				0.085

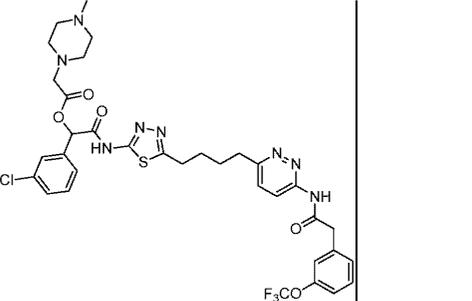
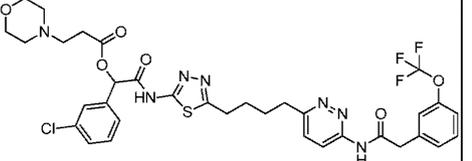
[0963]

708				2.8
709				0.14

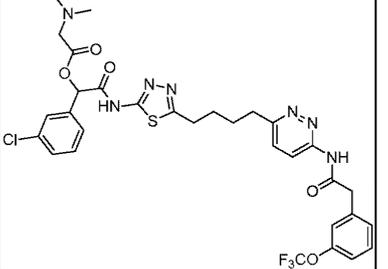
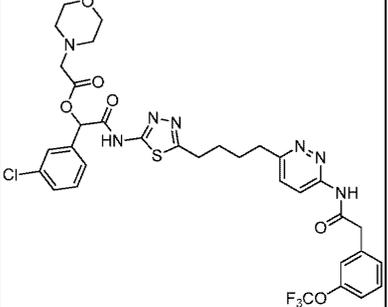
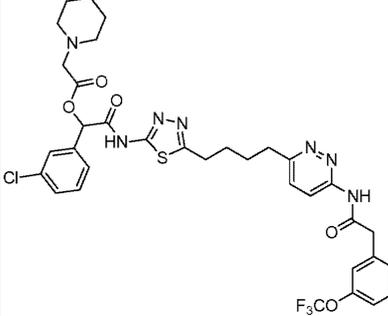
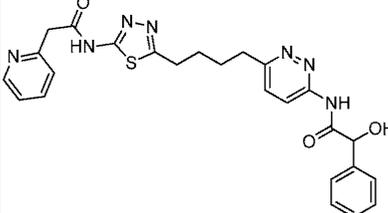
[0964]

[0965]

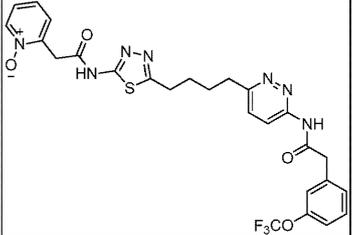
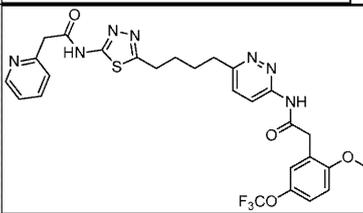
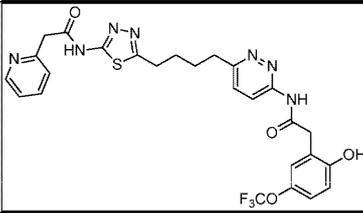
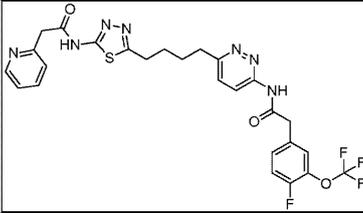
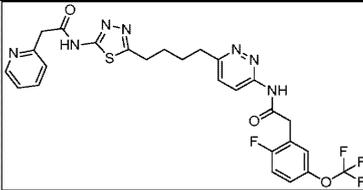
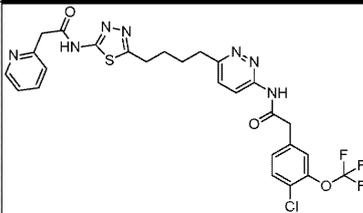
[표 3b]

화합물 ID	구조	변형된 GAC 델타 N2 IC50 60분 예비-배양- (μM)	GAC 델타 N2 IC50 60분 예비-배양- (μM)	GAC 델타 N2 IC50 예비-배양-없음 (μM)	세포 증식 P493 72시간 IC50 (μM)
710					
711					

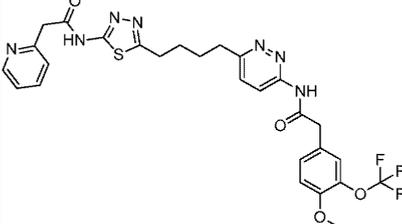
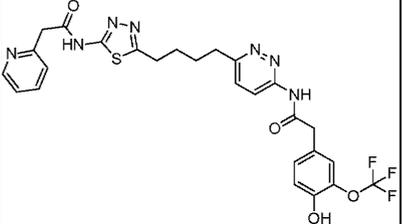
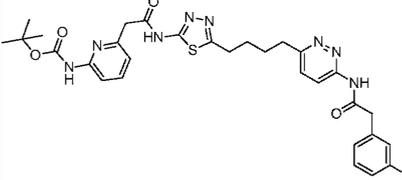
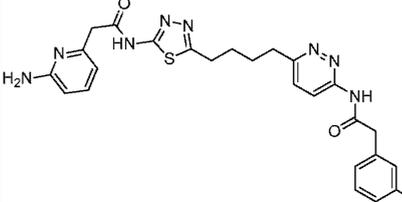
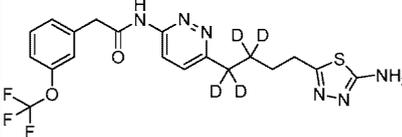
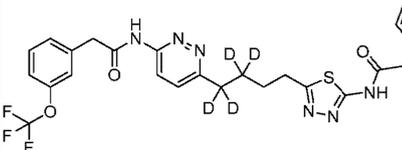
[0966]

712						
713						
714						
715		0.19			0.39	

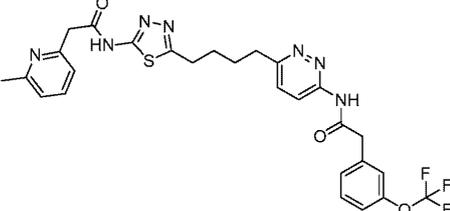
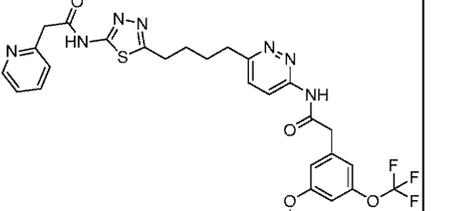
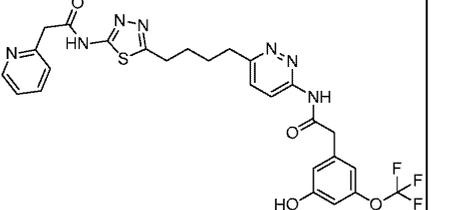
[0967]

716					0.18
717			0.034		0.019
718			0.026		0.015
719			0.033		0.01
720			0.020		0.92
721			0.016		0.022

[0968]

722			0.024			0.016
723			0.042			0.02
724			0.14			0.034
725			0.050			0.15
726			0.54			0.61
727			0.023			0.012

[0969]

728		0.012		0.018
729		0.016		0.026
730		0.013		0.025

[0970]

[0971]

실시예 3: Caco-2 투과도 분석

[0972]

Caco-2 세포는 통상적으로 세포 배양물 삽입 필터 상의 융합 단층으로 사용된다. 상기 포맷으로 특정 조건하에서 배양될 때, 세포는 그의 표현형이 형태학적으로 및 기능적으로 소장 막을 형성하는 장세포와 유사하도록 분화되고 극성화된다. 상기 세포 단층은 소분자의 통과에 물리적 및 생화학적 장벽을 제공하며, 경구 투여된 약물의 흡수를 예측하기 위한 인간 소장 점막의 시험관내 모델로서 제약 산업 전반에 걸쳐 널리 사용된다(문헌 [Hidalgo et al., Gastroenterology (1989)]; [Artursson, J. Pharm. Sci. (1990)]). Caco-2 단층을 가로지르는 시험관내 겔보기 투과도(P-app)와 생체내 흡수 사이의 상관관계는 잘 확립되어 있다(문헌[Artursson et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1991)]).

[0973]

본 분석을 이용하여 Caco-2 세포 단층을 통과하는 본 발명 화합물의 양방향 투과도를 측정하였다. Caco-2 세포를 융합 단층으로 성장시켰으며, 이때 정점(A) 및 기저측면(B) 쪽 둘 다의 배지는 pH 7.4였다. 평가를 위해 정점쪽(A→B) 또는 기저측면쪽(B→A) 상에서, 이중으로, 200 μM 루시퍼 옐로우(Lucifer Yellow)의 존재하에 1 μM로 화합물을 투약하였다. 120분의 노출 후에 A 및 B 쪽 둘 다로부터 샘플을 취하고, 최소 4-점 보정 곡선하에 일반 LC-MS/MS 방법을 이용하여 화합물 농도(회수율%로 보고)를 측정하였다.

[0974]

화합물의 흡수 잠재력은 저(P-app<1 x 10⁻⁶ cm/s) 또는 고(P-app>1 x 10⁻⁶ cm/s)로 분류되었다. 유출비는 (Papp B→A)/(Papp A→B)로서 산출하되, 유출비는 Papp (B→)가 1 x 10⁻⁶ cm/s 이상이었을 때 3 이상이면 의미있는 것이다. 본 발명의 특정 화합물에 대한 결과를 표 4에 나타내었다.

[0975]

[표 4]

[0976]

Caco-2 투과도 결과

화합물	방향	회수율(%)	Papp(평균)	유출비	투과도 분류	유의성 유출
533	A→B	41	4.94	7.6	고	있음
	B→A	52	37.5			
585	A→B	42	7.52	3.1	고	있음
	B→A	53	23.4			
616	A→B	65	8.23	6.0	고	있음
	B→A	76	49.5			
295	A→B	89	8.17	7.3	고	있음
	B→A	96	59.8			
318	A→B	73	2.45	18	고	있음
	B→A	82	44.5			
339	A→B	73	2.39	17	고	있음
	B→A	80	41.6			
354	A→B	117	1.38	33	고	있음
	B→A	101	45.0			
436	A→B	44	3.75	6.6	고	있음
	B→A	57	24.7			
660	A→B	56	0.61	3.9	저	있음
	B→A	68	2.37			
670	A→B	70	9.64	6.2	고	있음
	B→A	72	59.6			
679	A→B	34	7.59	2.6	고	없음
	B→A	42	19.6			
447	A→B	71	7.76	3.5	고	있음
	B→A	56	27.2			
703	A→B	51	6.26	6.6	고	있음
	B→A	66	41.0			
705	A→B	60	8.52	6.0	고	있음
	B→A	67	51.0			

[0977]

[0978]

실시에 4: 용해도

[0979]

약 1 mg 분량의 시험 제품을 96 x 2 mL 폴리프로필렌 플레이트의 웰에서 120 µL 용매와 혼합하였다. 플레이트를 실온(약 20°C)에서 18시간 동안 격렬하게 볼텍스 혼합하고 각 웰을 미용해된 고체에 대해 육안으로 검사하였다; 눈에 보이는 고체를 함유하지 않은 웰에 추가의 고체 시험 제품을 채우고 실온에서 6시간 동안 볼텍스 혼합한 후 모든 웰은 뚜렷한 고체를 나타내었다. 이어서, 모든 웰의 내용물을 0.45 µm GHP 필터 플레이트를 통해 여과시켜 투명 여액을 수득하였다. 5 µL의 각 여액을 100 µL DMF중에 희석하고 볼텍스 혼합하여 HPLC 샘플을 수득하였다. 측정된 부피의 DMF에 계량된 분량의 고체 시험 제품을 희석시켜 각 시험 제품에 대해 이중의 정량화 표준물을 제조하였다. 2 µL의 각 HPLC 샘플 및 정량화 표준물을 표 5에 개략된 방법을 이용하여 HPLC로 분석하였다. 용해된 시험 제품 농도는 적절한 정량화 표준물에 대한 피크 면적비에 의해 산출하였다. 용해도 결과는 표 6에 나타내었다.

[0980]

[표 5]

[0981]

HPLC 방법의 개요

기기	다이오드 어레이 UV/가시광선 검출기를 갖는 시마주 프로미넌스 UPLC	
컬럼	VWR 소노마(Sonoma) C8(2), 3.5 µm, 2.1 x 50 mm	
컬럼 온도	40 °C	
이동상 A	수중 0.1%(v/v) 포름산	
이동상 B	아세트니트릴중 0.1%(v/v) 포름산	
유속	0.4 mL/분	
구배	시간(분)	이동상 B %
	0	20
	8	100
	8.5	100
	8.6	20
	9.6	종료

[0982]

[0983]

[표 6]

[0984] 측정된 용해도

용매	용해도 (mg/mL)			
	1	295	402	585
물	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
0.9 % NaCl	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
0.1M HCl	<0.002	0.003	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 2.3	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 3.3	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 4.4	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
50mM 시트레이트, pH 5.4	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
PBS	<0.002	<0.002	<0.004	<0.002
0.1M NaOH	14.420	0.268	<0.004	0.192
10 % PSSO/50mM 시트레이트	0.050	0.027	0.153	0.261
10 % CrEL/50mM 시트레이트	0.076	0.055	0.157	0.228
20 % SBECD/50mM 시트레이트	0.046	0.090	0.019	0.125
20 % HPBCD/50 mM 시트레이트	0.042	0.167	0.056	0.327
라브라졸	0.258	0.918	31.032	5.004
카프리오 PGMC	0.042	1.540	11.210	1.780
카프리오 90	0.081	0.215	13.676	1.744
카놀라유	<0.002	<0.002	0.529	0.072
PEG400	0.451	1.644	30.179	3.944
PG	0.048	0.234	1.365	1.422
EtOH	0.040	0.083	2.958	1.991
용매	용해도 (mg/mL)			
	670	447	703	
물	0.007	<0.004	<0.004	
0.9 % NaCl	<0.002	0.005	<0.004	
0.1M HCl	0.005	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 2.3	0.066	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 3.3	0.003	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 4.4	<0.002	<0.004	<0.004	
50mM 시트레이트, pH 5.4	<0.002	<0.004	<0.004	
PBS	<0.002	<0.004	<0.004	
0.1M NaOH	0.227	0.192	0.656	
10 % PSSO/50mM 시트레이트	1.204	0.851	0.378	
10 % CrEL/50mM 시트레이트	0.458	0.732	0.309	
20 % SBECD/50mM 시트레이트	5.256	2.718	0.476	
20 % HPBCD/50 mM 시트레이트	9.685	2.177	0.651	
라브라졸	5.042	77.164	20.727	
카프리오 PGMC	1.519	7.916	3.638	
카프리오 90	1.974	11.114	7.409	
카놀라유	0.012	0.071	0.014	
PEG400	9.901	57.334	22.419	
PG	2.569	8.265	4.698	
EtOH	0.964	3.921	2.645	

[0985]

[0986]

실시예 5: 항-증식 및 글루타민 의존성 분석

[0987]

유방암 세포주를, 글루타민의 부재 하에 성장하는 능력 및 글루타민 함유 배지에서 화학물 670에 대한 민감도에 대해 시험관 내에서 시험하였다. 5% CO₂ 하에 37°C에서 2 mM 글루타민으로 보충된 성장 배지(RPMI-1640, 10% FBS, 100 유닛/ml 페니실린 및 100 Ag/ml 스트렙토마이신, 0.25 µg/ml의 암포테리신)에서 세포들을 배양하였다.

[0988]

글루타민 의존성을 결정하기 위해, 세포들을 세포 크기 및 이들의 성장 특성에 따라 3000 내지 5000 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트에서 시딩하였다. 세포들이 72시간 분석 기간 동안 합치되지 않도록 적절한 플레이트링 밀도를 선택하였다. 시딩 후 24시간째에, 플레이트링 배지를 제거하고 세포들을 글루타민이 없는 성장 배지로 2회 세척하고, 이어서 100 µl의 글루타민이 없는 배지 또는 글루타민 함유(2 mM) 성장 배지를 다시 웰에 가했다. 5% CO₂ 하에 37°C에서 72시간 동안 세포들을 배양하고 셀 타이터 글로(Cell Titer Glo)(프로메가(Promega))에 의해 항-증식 효과를 분석하였다.

[0989]

병렬 플레이트들에서 측정된 글루타민 배출일(t=0)에서의 셀 타이터 글로 신호(rfu)를 72시간 배양 후에 관찰된 신호와 비교함으로써 식

- [0990] ((72시간 동안 무-글루타민 배지에서 성장한 세포들의 rfu - t=0에서의 rfu)/(72시간 동안 2 mM 글루타민에서 성장한 세포들의 rfu - t=0에서의 rfu))
- [0991] 에 의해 세포 증식(DMSO 대조군의 %)을 결정하였다.
- [0992] 세포 손실은 식
- [0993] (100 x 무-글루타민 배지 내 72시간에서의 rfu/t=0에서의 rfu) - 100
- [0994] 에 의해 결정하였다.
- [0995] 화합물 670에 대한 민감도는 전술한 바와 같이 시딩된 96-웰 플레이트에서 세포를 처리함으로써 측정하였다. 시딩 24시간 후, 세포를 2 mM의 글루타민을 갖는 성장 배지로 세척하고, 2 mM의 글루타민을 갖는 성장 배지 50 μ l를 상기 웰에 첨가하였다. 화합물 670의 10 mM의 DMSO 스톱을 200 μ M의 100% DMSO에 희석시켰다. 이를 2 mM의 글루타민을 갖는 성장 배지에서 2 μ M로 희석시켰다. 이 혼합물 50 μ M을 세포 플레이트에 첨가하여 670 μ M의 최종 농도를 1 μ M로 만들었다. 병렬 대조군은 DMSO만으로 처리하였다. 세포를 5% CO₂와 함께 37°C에서 72시간 배양하고 셀 타이터 글로에 의해 항-증식 효과에 대해 분석하였다. 세포 증식은 전술한 것과 유사한 방식으로 다음과 같이 변형하여 계산하였다: 세포 증식((72시간 동안 1 μ M 화합물 670에서 성장한 세포들의 rfu - t=0에서의 rfu)/(72시간째 DMSO 대조군의 rfu - t=0에서의 rfu)), 세포 손실((100 x 1 μ M 화합물 670의 72시간에서의 rfu/t=0에서의 rfu) - 100). 이러한 분석 결과를 도 1에 나타내었다.
- [0996] **실시예 6: 삼중-음성 유방암 서브-유형에서의 글루타미나제 및 글루타민 합성효소의 차등 발현**
- [0997] 원발성 유방 종양 및 세포주 발현 데이터 세트를 다운로드하고[[https://genome-cancer.ucsc.edu\(breast invasive carcinoma/gene expression/RNAseqV2 data\)](https://genome-cancer.ucsc.edu(breast%20invasive%20carcinoma/gene%20expression/RNAseqV2%20data))]로부터의 암 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas) 및 [http://www.broadinstitute.org/ccle/home\(gene-centric RMA-normalized mRNA expression/aAffymetrix U133+2 arrays\)](http://www.broadinstitute.org/ccle/home(gene-centric%20RMA-normalized%20mRNA%20expression/aAffymetrix%20U133+2%20arrays))로부터의 세포주 백과사전(The Cell Line Encyclopedia)], 각 데이터 세트에서의 발현 수준을 다음과 같은 유전자에 대해 평가하였다: 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 Her2(ERBB2), 글루타미나제(GLS) 및 글루타민 합성효소(GLUL). 각각의 샘플에서 소정의 유전자의 상대적 발현 수준은 전체 데이터 세트의 유전자 발현의 중간값과 비교하여 계산하였다. ER, PR 및 Her2("삼중-음성")의 상대적으로 가장 낮은 수준의 샘플은 세 개의 마커 유전자에 대한 개별적인 발현 분포 분석에 의해 확인하였고, 상기 집단 및 비-삼중-음성 집단 내 글루타미나제 및 글루타민 합성효소의 상대적 수준을 평가하였다. 도 2는 삼중-음성 집단에서의 상대적으로 고 발현(적색)의 글루타미나제 및 저 발현(녹색)의 글루타민 합성효소를 예시하는 히트맵(heatmap)을 나타낸다.
- [0998] **실시예 7: MDA-MB-231 동위성 이종이식 모델의 단일-제제 화합물 402 처리**
- [0999] 6 내지 8주령의 암컷 scig/beige 마우스(n=20)의 살(inguinal) 유선 지방체에 마트리젤과 1:1 혼합된 1x10⁷ MDA-MB-231 세포를 이식하였다. 종양이 100 내지 150 mm³의 부피에 도달하면, 마우스를 다음과 같은 n=10 마우스/그룹의 두 개의 그룹으로 무작위 배정하였다: 1) 35일간 비히클 대조군(겔루시르(Gelucire)) 투여된 PO BID, 및 2) 35일간(겔루시르 중의 10 mg/mL로 제형화된) 100 mg/kg의 화합물 402 투여된 IP BID. 종양은 35일 동안 주 2회 캘리퍼로 측정하고 종양 부피는 식
- [1000] 종양 부피(mm³)=(a×b²)/2(여기서, 'b'는 최소 직경이고, 'a'는 최대 직경이다)
- [1001] 를 사용하여 계산하였다. 최종 투여 24시간 후에, 마우스를 희생시키고, 폐를 적출하고, 폐 전이를 %폐 전이 퍼복률(주름진 폐 외피)에 의해 정량화하였다. 도 3은 비히클 대비 화합물 402로 처리시의 종양 부피 및 전이 측정값을 나타낸다.
- [1002] **실시예 8: MDA-MB-231 동위성 이종이식 모델에서 화합물 389 및 파클리탁셀의 병용 실험**
- [1003] 6 내지 8주령의 암컷 scig/beige 마우스(n=40)의 살 유선 지방체에 마트리젤과 1:1 혼합된 1x10⁷ MDA-MB-231 세포를 이식하였다. 종양이 100 내지 150 mm³의 부피에 도달하면, 마우스를 다음과 같은 n=10 마우스/그룹의 네 개의 그룹으로 무작위 배정하였다: 1) 35일간 비히클 대조군(20% HPBCD/10mM 시트레이트 완충액 pH 4.0) 투여된 IP BID, 2) 35일간 50 mg/kg의 화합물 389(20% HPBCD/10mM 시트레이트 완충액 중에 5 mg/mL로 제형됨) 투여된 IP BID, 3) 10 mg/kg의 파클리탁셀(염수 중에 1 mg/mL로 희석된 임상 제형) 투여된 IP QD x 5일, 및 4) 50 mg/kg의 화합물 389 IP BID x 35일 + 10 mg/kg의 파클리탁셀 투여된 IP QD x 5일. 종양은 35일 동안 주 2회 캘

리퍼로 측정하고 종양 부피는 식

[1004] 종양 부피(mm³)=(a×b²/2)(여기서, 'b'는 최소 직경이고, 'a'는 최대 직경이다)

[1005] 를 사용하여 계산하였다. 도 4는 비히클 및 각각의 제제 단독 대비 화합물 389와 파클리탁셀의 병용 처리시의 종양 부피 측정값을 나타낸다.

[1006] **실시에 9: 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분석법에 의한 세포 샘플 중의 글루타메이트 및 글루타민의 결정**

[1007] 화합물 670에 대한 민감도는 실시예 5에 기재된 바와 같이 측정하였다. 미처리된 세포의 대사물질 수준을 조사하였다. 글루타민 및 글루타메이트의 농도는 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분석법(LC-MS/MS)에 의해 결정하였다. 생체 외 세포 분석에서의 세포 펠렛을 PBS로 세척하고, 글루타민과 글루타미네이트의 추출을 위한 내부 표준물질(IS)을 함유한 메탄올:물(50:50)과 혼합한 후, 분석까지 -70℃에 저장하였다. 추출된 세포 샘플을 진탕시키고, 원심 분리 및/또는 여과하고, 10 μL의 추출물을 LC-MS/MS 분석을 위해 주입하였다. 실험 샘플에서 IS에 대한 분석물의 피크 면적 비율을 표준 검량 샘플과 비교함으로써 글루타민 및 글루타메이트를 정량화하였다. LC-MS/MS 시스템은 시마즈(Shimadzu) LC-10ADvp 펌프(메틸렌드 주 콜럼비아 소재 시마즈) 및 립 팔(Leap PAL) HTC-xt 오토샘플러를 구비한 API 4000 질량 분광기(캘리포니아주 포스터 시티 소재 앱시엑스(ABSCIEX))를 포함했다. 구배 용출을 이용하여 페노메넥스 루나 NH2 컬럼(2.1 × 50 mm, 3.5 μm 입자 크기)에서 크로마토그래피 분리를 달성하였다. 이동상은 (A) 10 mM의 아세트산 암모늄 및 물 중의 수산화 암모늄 5 mM 및 (B) 50:50 메탄올:아세토니트릴이었다. 질량 분석 검출은 선택적 m/z 전이의 MRM: 글루타메이트의 경우 145.9 → 101.8 및 글루타민의 경우 144.7 → 108.8에 의해 음성 이온화 모드의 터보(Turbo) 이온스프레이 인터페이스를 사용하여 달성하였다. 이러한 분석의 결과를 도 9에 나타냈다.

[1008] **실시에 10: 글루타미나제:글루타민 합성효소 비율의 결정**

[1009] 유전자 발현 데이터는 온코민(Oncomine)의 바레티나(Barretina) 세포주 데이터 세트로부터 얻었다. 각각의 원발성 종양 샘플에 대한 각 글루타미나제 및 글루타민 합성효소의 발현 수준은 4분위수로 정규화하였다. 임의의 주어진 샘플에서, 0의 log2 복제 번호는 문제의 유전자가 분석되는 모든 데이터 세트 및 샘플에 걸쳐 12,000개의 유전자에 대한 중간값의 발현 수준으로 표시된다. 수평 라인은 도시된 임상 샘플 개수 내의 각 전사의 중간값 발현의 비율을 나타낸다. 그 결과를 도 5 내지 8에 나타내었다.

[1010] **실시에 11: 다른 종양 유형으로 확장된 발현 및 대사산물 관계**

[1011] 원발성 종양 이종이식 편은 글루타미나제 및 글루타민 합성효소 발현을 위한 마이크로어레이 데이터와 함께 상용 임상 연구 기관에 의해 제공되었다. 글루타메이트 및 글루타민 농도는 실시예 9에 기재된 바와 같이 결정하였다. 글루타미나제 활성은 본질적으로 커토이스(Curtoys) 및 벨레만(Bellemann)(발현 세포 반응, 1979)에 기재된 바와 같이 결정하였다.

[1012] 도 10은 글루타민:글루타민 비율 및 글루타미나제:글루타민 합성효소 발현 또는 글루타미나제 활성 간의 상호관계를 보여준다.

[1013] **실시에 12: 대장암 이종이식 효능 실험**

[1014] 약 6주령의 암컷 scig/beige 마우스의 오른쪽 옆구리에 100 μL의 멸균 PBS의 부피에 마우스당 5 × 10⁶ HCT116 세포를 이식하고 피하 주사하였다. 종양이 50 내지 100 mm³의 부피에 도달하면, 마우스를 n=10의 그룹으로 무작위 배정하여, 복강내 주입에 의해 하루에 2회 전달된 비히클 또는 시험 화합물을 수집하였다. 종양은 버니어 캘리퍼스를 사용하여 주 3 회 측정하고, 종양 부피는 식

[1015] 부피 = (길이 × 폭²/2)(여기서, 길이 및 폭은 종양의 긴 수직 변이다)

[1016] 을 사용하여 계산하였다. 대조군 종양이 2,000 mm³의 크기에 도달할 때까지 투약은 하루에 2회 지속하였다. 통계적 비교는 본페로니(Bonferroni) 사후 테스트에 의해 2원 분산분석(2-way ANOVA)을 사용하여 행했다. 도 11은 화합물 188을 마우스에 복강내 투여하면 HCT116 결장암 이종이식 모델에서 종양 크기가 감소하는 결과를 가져온다.

[1017] **실시에 13: 폐 선암 이종이식 효능 실험**

[1018] 6 내지 8주령의 암컷 scig/beige 마우스(n=20)에 PBS에 현탁된 마우스당 1x10⁷ H2122 폐 선암 세포를 피하 이식

하였다. 마우스는 다음과 같은 n=10 마우스/그룹의 두 그룹으로 무작위 배정하였다: 1) 비히클 대조군(25% 하이 드록시프로필-β-사이클로덱스트린) 및 2) (25% HP-β-CD 중에 20 mg/mL로 제형화된) 200 mg/kg으로 경구 투여 된 화합물 670. 두 그룹에 대해, 투여는 이식 후 24 시간이 지나서 시작하였고, 23일 간 경구 BID를 계속했다. 종양은 주 3회 캘리퍼로 측정하고 종양 부피는 식

- [1019] 종양 부피(mm³)=(a×b²/2)(여기서, 'b'는 최소 직경이고, 'a'는 최대 수직 직경이다)
- [1020] 를 사용하여 계산하였다. **P-값 < 0.01(양면 T-테스트). 결과를 도 12에 나타내었다.
- [1021] **실시예 14: TNBC 및 HR+/Her2+ 유방 종양 세포주에서 글루타미나제 및 글루타민 합성효소의 mRNA 발현**
- [1022] 두 개의 공지된 데이터베이스를 조회하여 글루타미나제(GLS) 및 글루타민 합성효소(GS)의 mRNA 수준을 결정하였 다:
- [1023] - 문헌[Neve et al., (*Cancer Cell* 10(6):515-27 (Dec 2006))]에 발표된 51개 유방암 세포주 패널에 대한 마이 크로어레이 발현 데이터(이중 20개를 본 실시예에서 평가하였다), 및
- [1024] - 58개의 유방암 세포주에 대한 발현 데이터를 포함하고 있는 암 세포주 백과사전(문헌[CCLL; Barretina et al., *Nature* 483, 603-607 (29 March 2012)])(이중 25개를 본 실시예에서 사용하였다).
- [1025] 네베(Neve) 등의 문헌은 데이터 세트(25개의 삼중 음성, 26 HR+ 또는 Her2+)의 각 세포주에 대한 호르몬 및 성 장 인자 상태의 주해를 포함하고 있다. CCLL 데이터 세트의 경우, 호르몬 및 성장 인자 수용체 상태는 에스트로 겐 수용체(ESR, 20/58 포지티브), 프로게스테론 수용체(PGR, 10/58 포지티브) 및 Her2(ERBB2, 13/58 포지티 브)에 대한 mRNA 발현 수준에 기초하여 평가하였다. 이러한 분석에 기초하여, 총 31개 세포주를 TNBC로 분류하 고, 27개를 HR+ 또는 Her2+로 분류하였다. 두 데이터 세트에 표시된 33개 세포주의 경우, 호르몬 및 성장 인자 수용체 상태 할당에서 우수한 일치(32/33)가 있었다. 본 실시예는 22개의 삼중 네거티브 및 7HR+ 또는 Her2+를 포함한 세포주 패널에서 수행하였다.
- [1026] 각각의 세포주에서 GLS 스플라이스 변이체 KGA(프로브세트 203159_@) 및 GAC(프로브세트 221510_s_@)에 대한 log2 전환된 mRNA 발현 값은 데이터세트 모든 샘플의 모든 프로브세트에 대한 중간 발현 값에 기초하여 중간값 중심이었다(네베 등의 데이터세트에 대한 중간값 5.583 및 CCLL 데이터세트에 대한 중간값 4.809). GLS:GS 비 율을 계산하기 위해, KGA, GAC 및 GS의 log2 전환된 발현 값을 먼저 이의 상응하는 변형되지 않은 값으로 다시 전환시켰다. GLS(KGA 및 GAC), GS의 발현 수준 및 GS에 대한 GLS(KGA 또는 GAC)의 비율은 TNBC 세포주 대 HR+/Her2+ 세포주에서 비교하였다. 유의한 차이는 짝이 없는 스튜던츠(student's)의 T-테스트(프리즘(Prism))를 사용하여 결정하였다.
- [1027] TNBC 세포주 및 HR+/Her2+ 세포주 사이의 차이를 도 13에 그래프로 도시하였다. 두 데이터 세트의 경우, HR+ 또 는 Her2+ 세포주에 비해 TNBC에서의 GLS 스플라이스 변이체 KGA 및 GAC의 발현이 훨씬 컸다. 차이의 크기 및 통 계적 중요성은 GAC 스플라이스 변이체의 경우가 더 컸다. 글루타민 합성효소(GS)의 경우, 두 데이터 세트에 대 한 HR+ 또는 Her2+ 서브-세트보다 TNBC 세포주에서의 발현이 훨씬 더 낮았다. KGA 대 GS 또는 GAC 대 GS의 비율 은 또한 TNBC 세포주에서 훨씬 더 높았다.
- [1028] **실시예 15: 화합물 670에 대한 민감도와 GLS 및 GS의 발현 간의 상관관계**
- [1029] 화합물 670 처리의 결과로서 관찰된 세포 증식 및 세포 손실을, 글루타미나제(KGA 및 GAC), 글루타민 합성효소 (GS)의 발현 수준 및 글루타미나제 대 글루타민 합성효소의 비율과 비교하였다. 화합물 670의 항-증식 효과를 실시예 5에 기재된 바와 같이 측정하였다. 도 14는 (네베 및 CCLL 데이터 세트로부터) 모든 시험 세포주에 대한 각각의 발현 파라미터에 대한 화합물 670 민감도를 도시한 일련의 이변량 그래프(bivariate graph)를 나타내고 있으며, 하기 표 7은 상응하는 스피어만(Spearman) 순위 상관 계수(및 P 값)를 요약한 것이다. 두 발현 데이터 세트의 경우, 화합물 670 민감도와 글루타미나제의 GAC 동형체의 발현, 글루타민 합성효소(GS)의 발현 및 GAC:GS의 비 간의 유의한 상관관계가 관찰되었다. 각각의 데이터 세트의 가장 유의한 상관관계는 단지 GAC 발현 에 의한 경우였다.
- [1030] 이러한 결과는 높은 GAC 발현 또는 GAC:GS 비를 갖는 세포가 글루타미나제 억제제에 의한 GLS 억제에 민감하다 는 가설을 뒷받침한다. 이러한 표현형은 TNBC 세포주 대부분에서와 수용체 양성 유방 세포주에서 소량 관찰된 다.

[1031] [표 7] 화합물 670에 대한 민감도와 GLS mRNA 발현, GS mRNA 발현 또는 발현 비 간의 상관관계¹

		화합물 670과 mRNA 발현 파라미터 간의 상관관계					
		KGA	GAC	GS	KGA:GS	GAC:GS	
데이터 세트	네베	스피어만 상관 계수	-0.391	-0.7624	0.585	-0.585	-0.7353
		P-값 (2개-꼬리형)	0.0883 ns	<0.0001 ****	0.0067 **	0.0067 **	0.0002 ***
	CCLE	스피어만 상관 계수	-0.1826	-0.5774	0.4157	-0.3339	-0.4809
		P-값 (2개-꼬리형)	0.3931 ns	0.0031 **	0.0434 *	0.1108 ns	0.0174 *
1 스피어만 순위 상관 계수 및 데이터에 대한 관련 P-값을 도 14의 이변량 그래프로 도시하였다. 유방암 세포주의 전체 패널(TNBC, HR+, Her2+)을 각각의 상관관계 분석을 위해 조합하였다.							

[1032] **실시예 15: 유방암 세포주에서 Gln-활용 효소의 단백질 발현**

[1034] 유방암 세포주의 패널에서 제조된 추출물의 웨스턴 분석을 사용하여 단백질 수준에서 GLS(GAC 및 KGA 스플라이스 변이체) 및 글루타민 합성효소의 발현을 모니터링하였다. 도 15에 도시된 바와 같이, 이들 유전자에 대한 마이크로어레이 mRNA 발현 분석과 일관되게, TNBC 세포주 대부분은 GAC 및 KGA를 발현하는 반면, GAC 및 KGA는 대부분의 수용체-양성 라인에서 비교적 낮은 수준(또는 비-검출가능한 수준)으로 발현된다. 특히, GAC는 (HR+/Her2+ 세포주에 비해) 거의 모든 시험 TNBC 세포주에서 상대적으로 높은 수준으로 발현된다. 글루타민 합성효소의 발현은 더욱 가변적이고, 마이크로어레이 데이터에 대조적으로, 상기 세포주의 패널에 걸쳐 TNBC와 수용체-양성 세포 사이의 명확한 차이를 나타내지 않는다.

[1035] 웨스턴 블롯팅을 위해 제조된 세포 용해물은 실시예 11에 기재된 방법에 따라 글루타미나제 활성에 대해 분석하였다. 결과는 KGA 및 GAC 단백질의 수준이 비교적 높은 글루타미나제 활성에 상응함을 보여준다.

[1036] **실시예 16: 글루타미나제 억제제에 대한 민감도 및 대사산물 수준**

[1037] 글루타메이트 및 글루타민 농도는 실시예 9에 기재된 바와 같이 결정하였다. 글루타미나제 억제제에 대한 민감도는 실시예 5에 기재된 바와 같이 결정하였다. 도 16은 글루타메이트:글루타민 비율과 화합물 670에 대한 민감도 간의 상관관계를 보여준다.

[1038] **실시예 17: 다발성 골수종 이종이식 실험**

[1039] 8 내지 12주령의 암컷 CB.17 SCID 마우스(n=20)에 매트릭셀과 1:1 혼합된 마우스당 1x10⁷ RPMI-8226 골수종 세포를 피하 이식하였다. 마우스를 다음과 같은 n=10 마우스/그룹의 두 개의 그룹으로 무작위 배정하였다: 1) 비히클 대조군(25% 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린) 및 2) (25% HP-β-CD 중에 20 mg/mL로 제형화된) 200 mg/kg으로 경구 투여된 화합물 670. 두 그룹에 대해, 투여는 종양이 100 내지 150 mm³의 부피에 도달할 때 개시하였고 28일간 경구 BID로 지속하였다. 종양은 주 2회 캘리퍼로 측정하고 종양 부피는 식

[1040] 종양 부피(mm³)=(a×b²)/2)(여기서, 'b'는 최소 직경이고, 'a'는 최대 수직 직경이다)

[1041] 를 사용하여 계산하였다. **P-값 < 0.01(양면 T-테스트). 결과를 도 17에 나타내었다.

[1042] **도 18: 약물의 조합에 의한 다발성 골수종 세포의 치료**

[1043] 도 18에 도시된 바와 같이, MM1S 세포(패널 A 및 B) 및 RPMI-8226 세포(패널 C 및 D)를 72시간 동안 성장 배지 중의 화합물 670, 포말리도마이드 또는 이들의 혼합물(패널 A 및 C), 또는 화합물 670, 텍사메타손 또는 이들의 혼합물(패널 B 및 D)의 용량 적정에 의해 처리하였다. 배양 말기에, 제조자 프로토콜(위스콘신 주 매디슨 소재 프로메가(Promega))에 따라 셀 타이티 글로를 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 화합물-처리된 세포에 대한 측정값을 DMSO-처리된 세포로 표준화하고 데이터를 세포 생존율로서 기록하였으며, 이때 1의 값은 최대 세포 생존율에 해당하고, 0의 값은 세포 생존율이 없음에 해당한다. 모든 화합물 치료에 대한 세포 생존율은 막대 그래프로 표시된다. 조합 지수는 캘큐신(Calculusyn) 프로그램(biosoft.com)을 사용하여 계산하였고, 화합물 670과 포말리도마이드[POM](패널 A 및 C)의 개개의 혼합물 및 화합물 670과 텍사메타손[DEX](패널 B 및 D)의 개개의 혼합물에 대해 기록했다. 상승효과적인 항-종양 활성을 나타내는 화합물 혼합물을 강조하였다.

[1044] 참조에 의한 인용

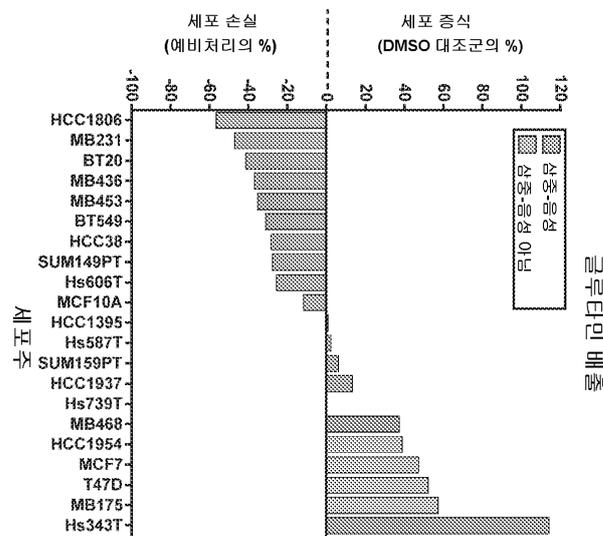
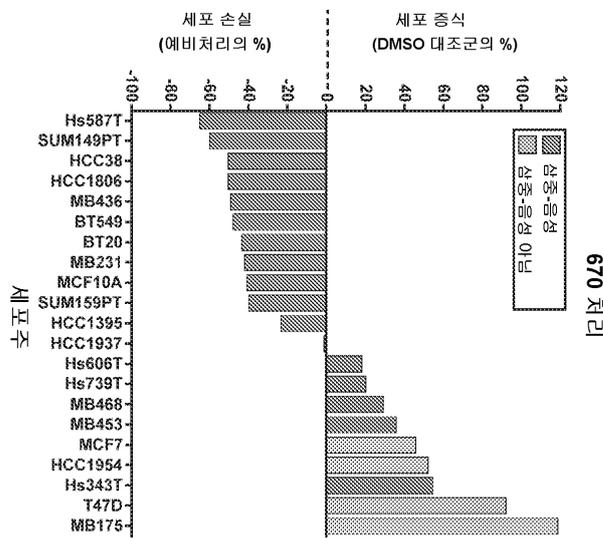
[1045] 본원에 언급된 모든 출판물 및 특허는 각각의 개별적 출판물 또는 특허가 참고로 인용된 것으로 특별히 개별적으로 기재된 것처럼 본원에 전체로 참고로 인용된다. 상충되는 경우, 본원의 임의의 정의를 비롯하여 본원이 우선한다. 2012년 11월 19일자로 출원된 미국 출원 제13/680,582호의 화합물, 합성 방법 및 실험 프로토콜 및 결과를 본원에 참고로 인용한다.

[1046] 등가물

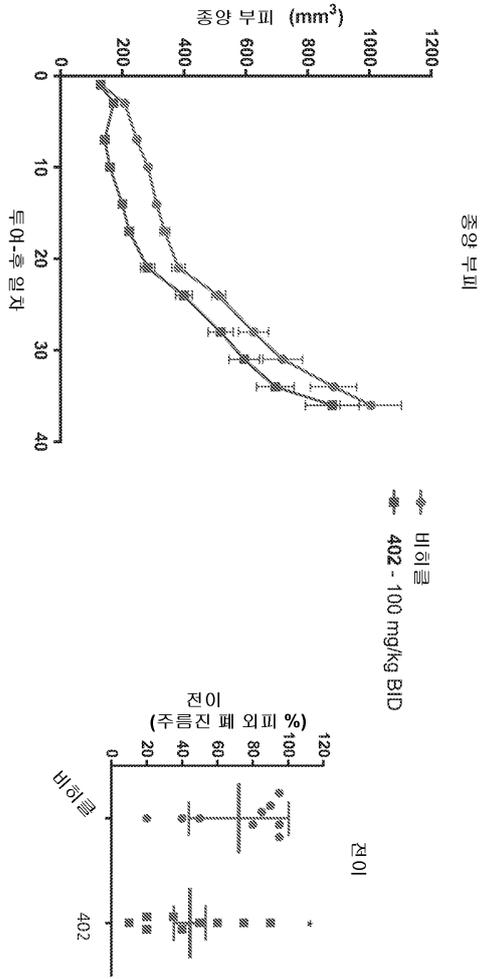
[1047] 본 발명의 특정 실시양태들을 논의하였지만, 상기 명세서는 예시적이며, 제한적인 것이 아니다. 상기 명세서 및 하기의 특허청구범위를 검토할 때 본 발명의 많은 변형들이 당분야에 숙련된 자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 등가물의 전체 범위와 함께 특허청구범위, 및 상기 변형들과 함께 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

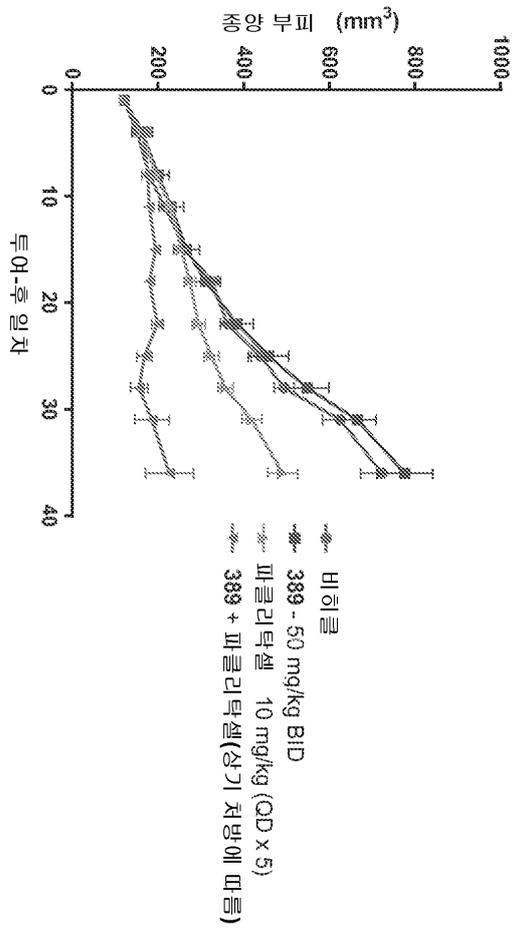
도면1



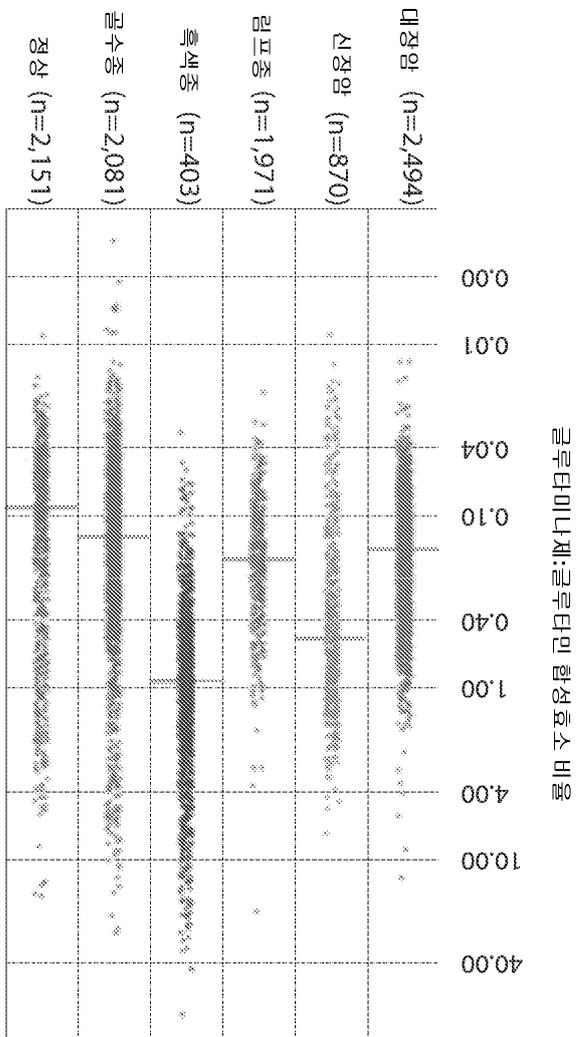
도면3



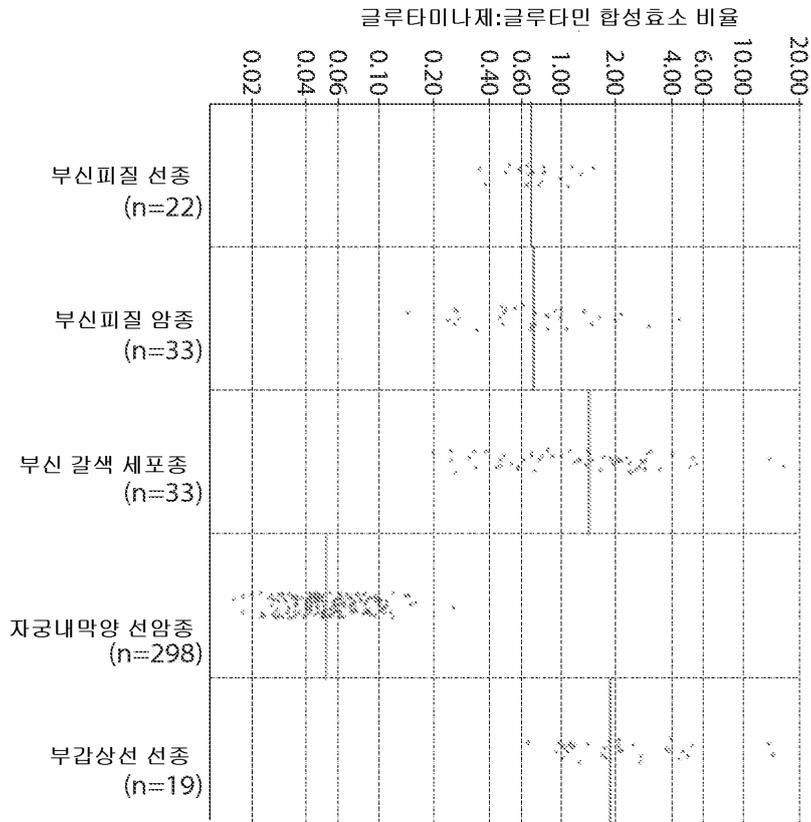
도면4



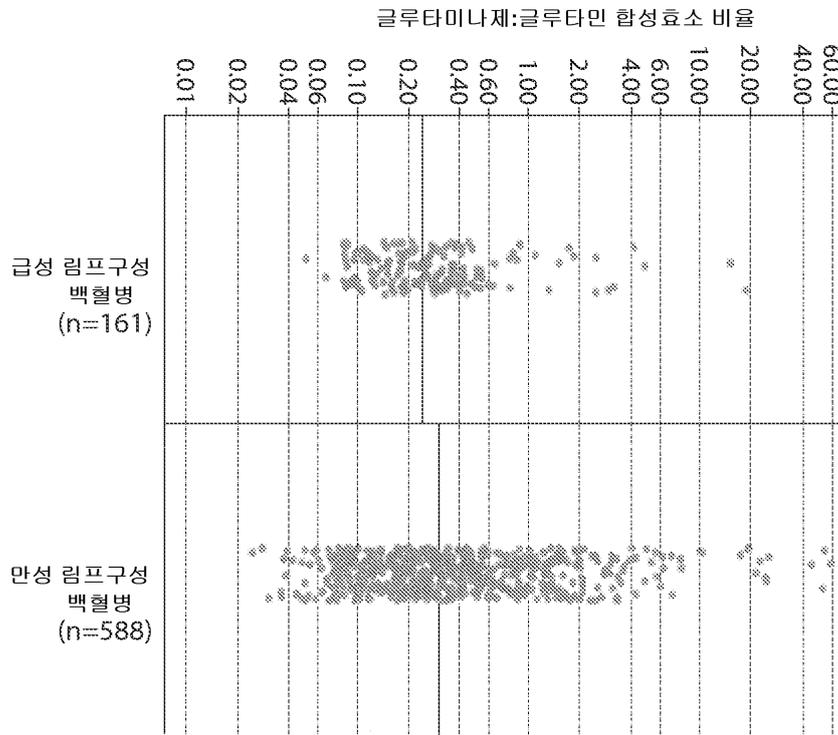
도면5



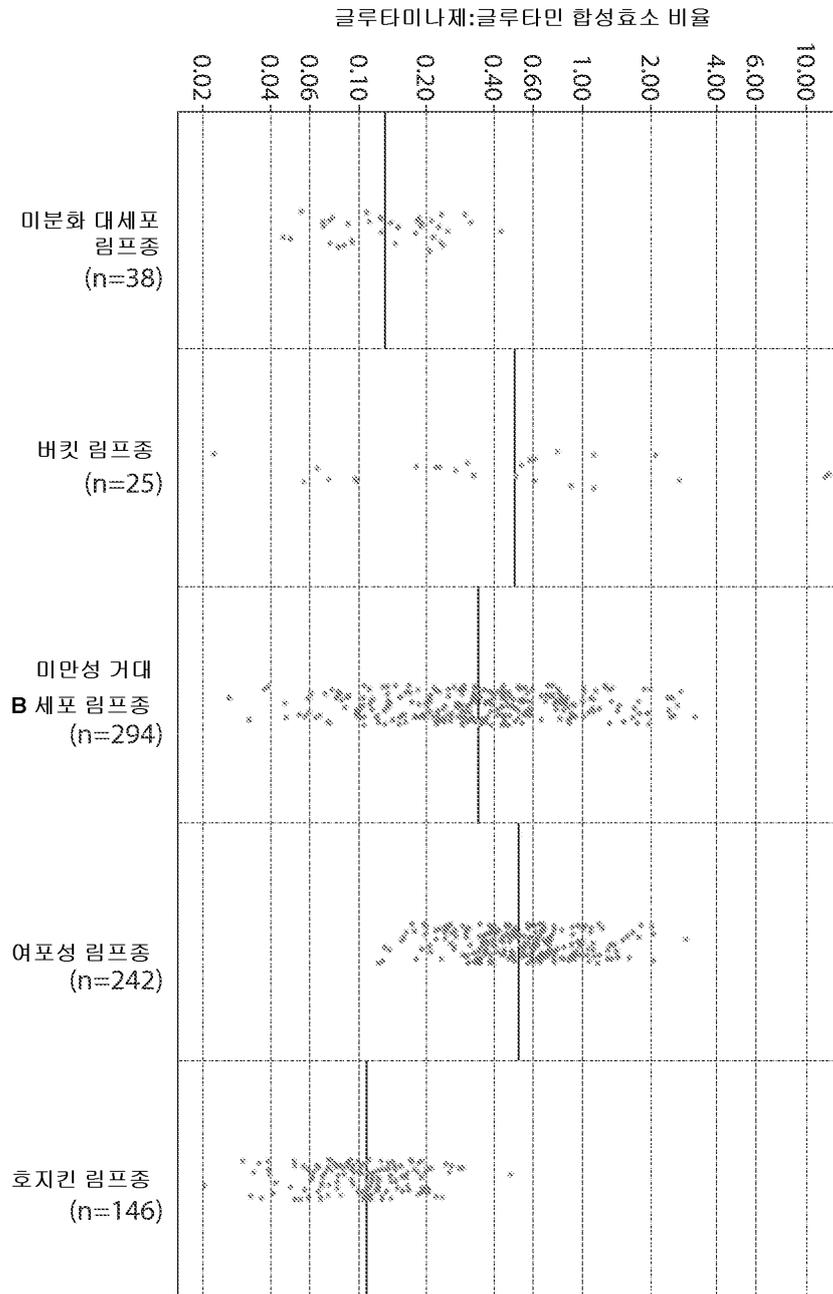
도면6



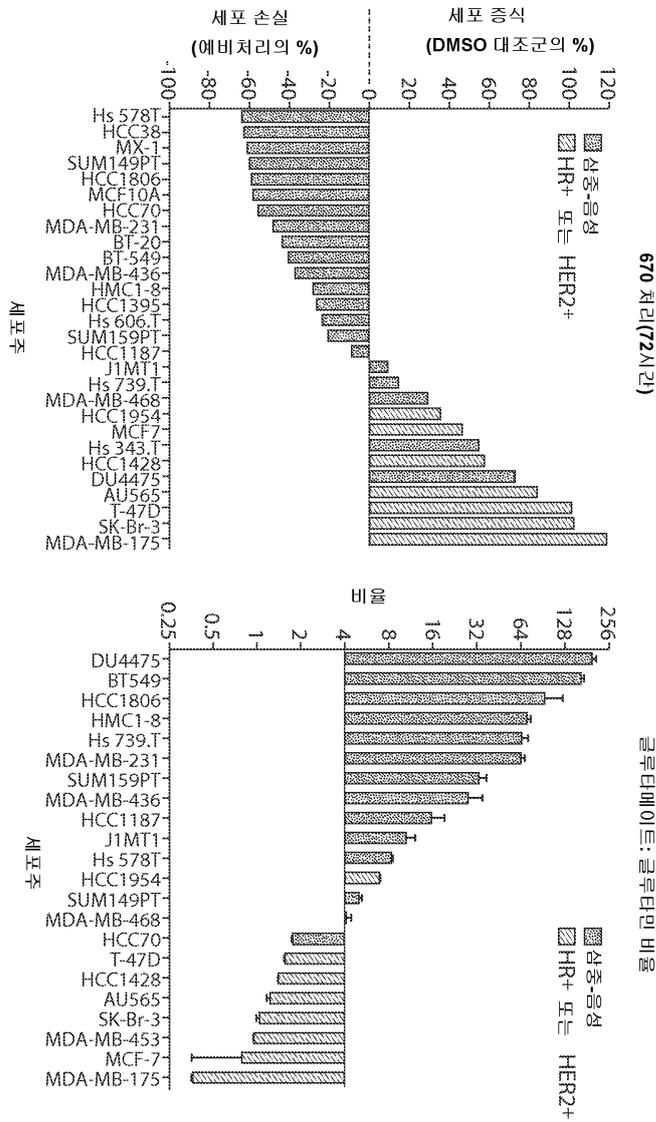
도면7



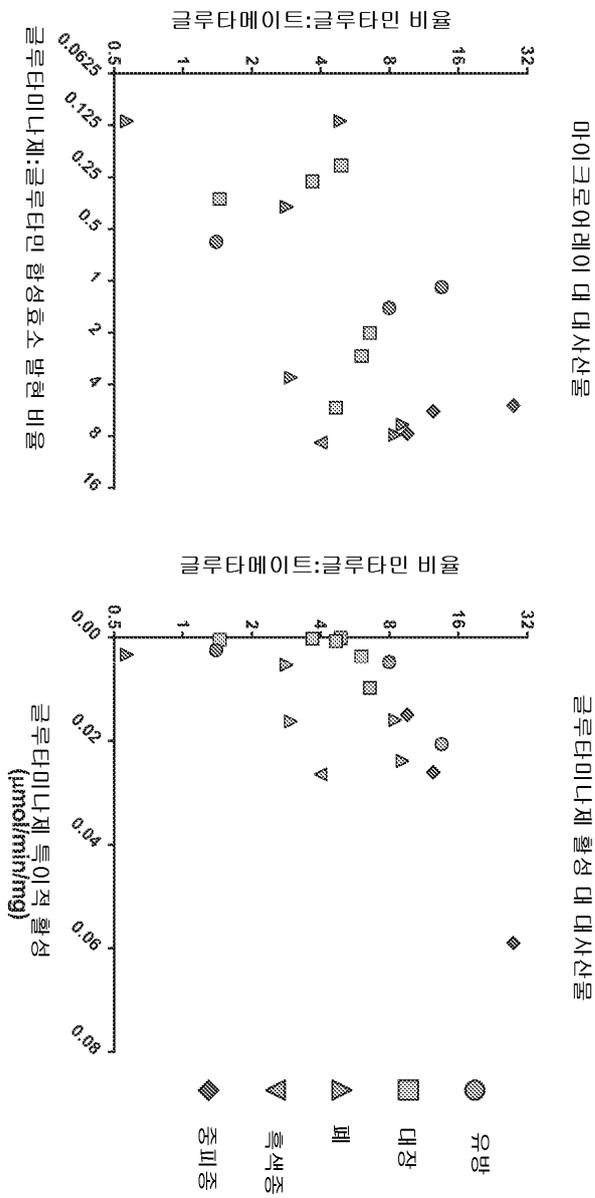
도면8



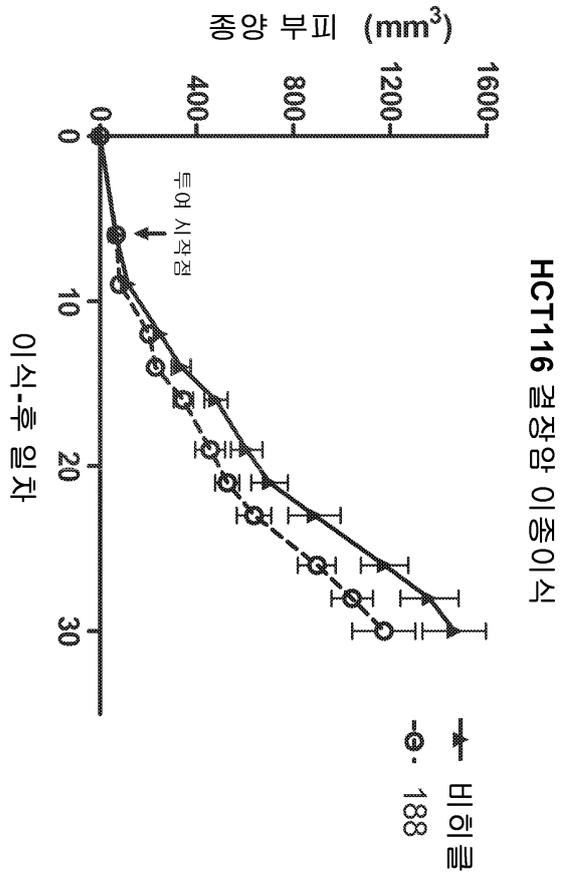
도면9



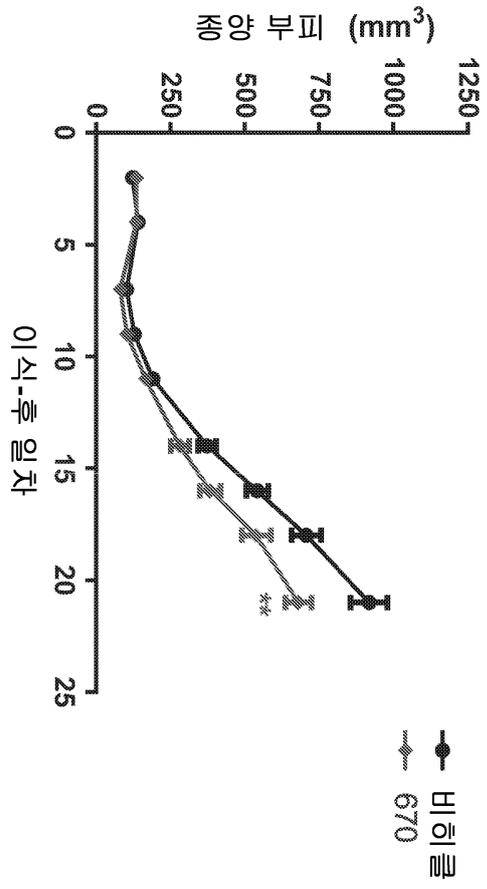
도면10



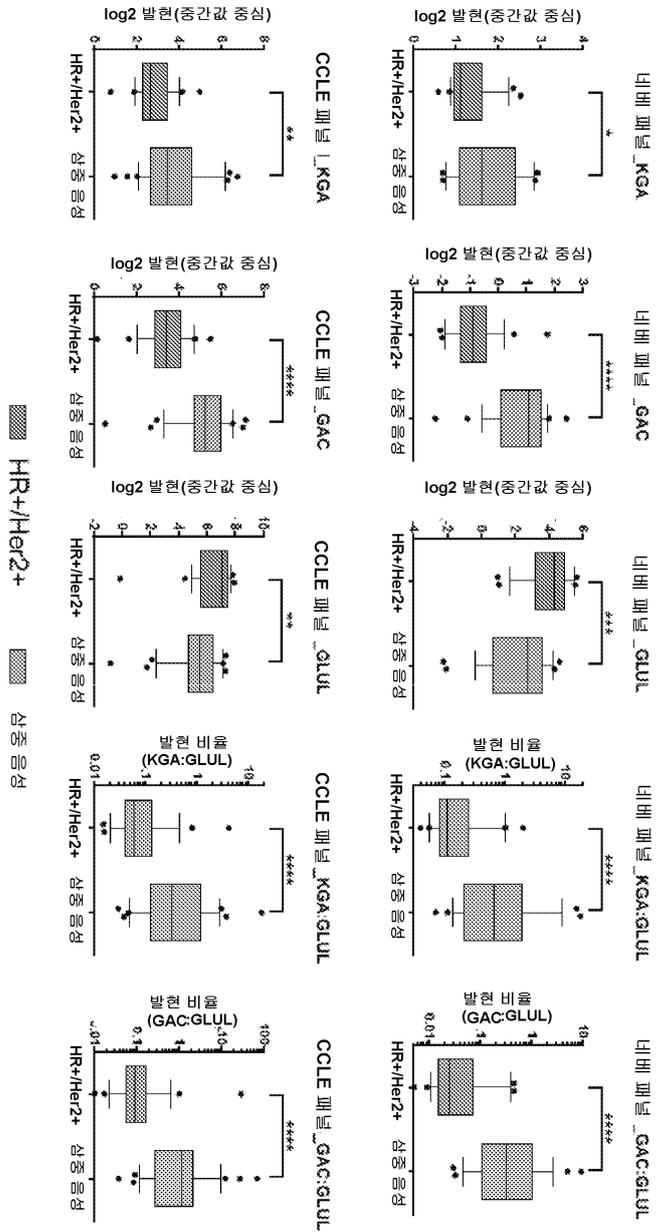
도면11



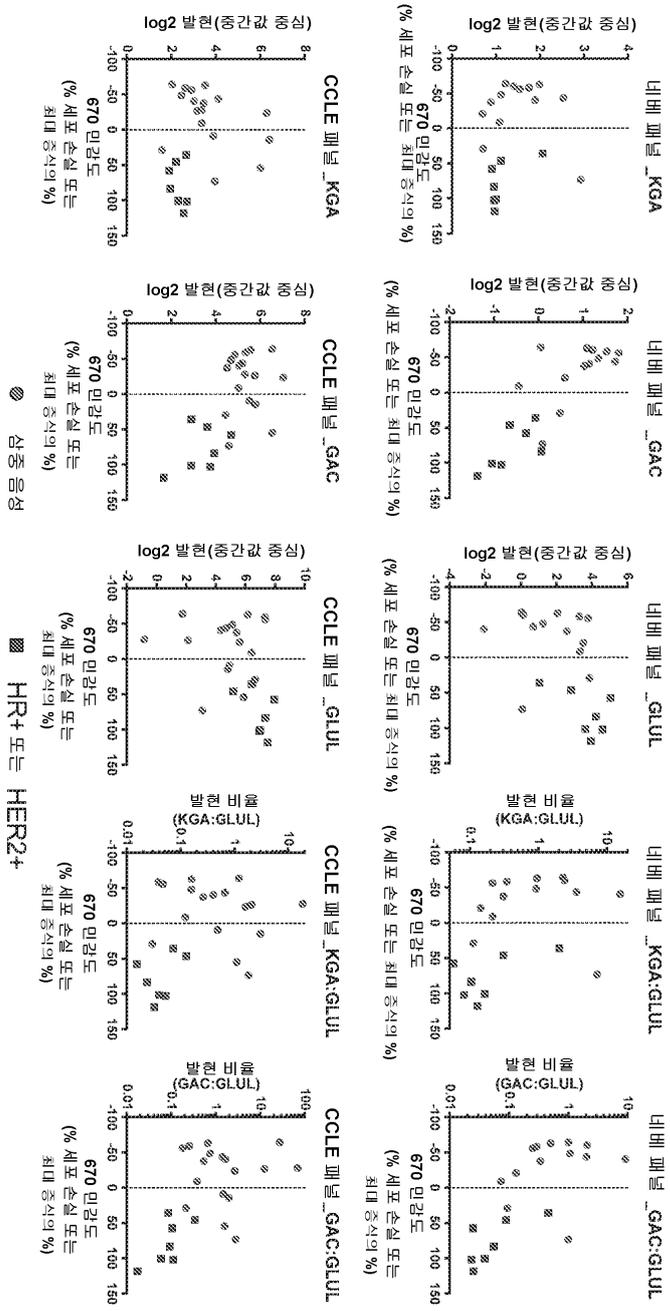
도면12



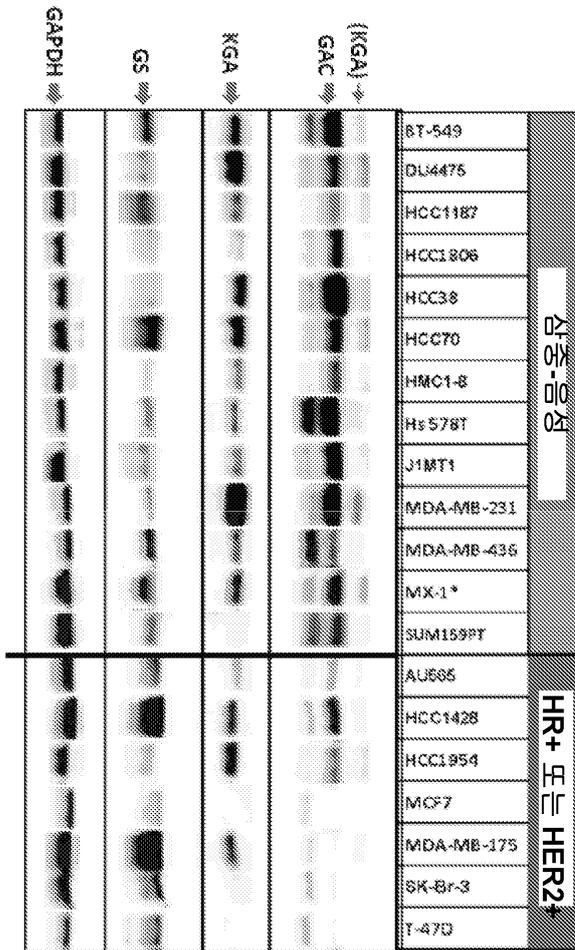
도면13



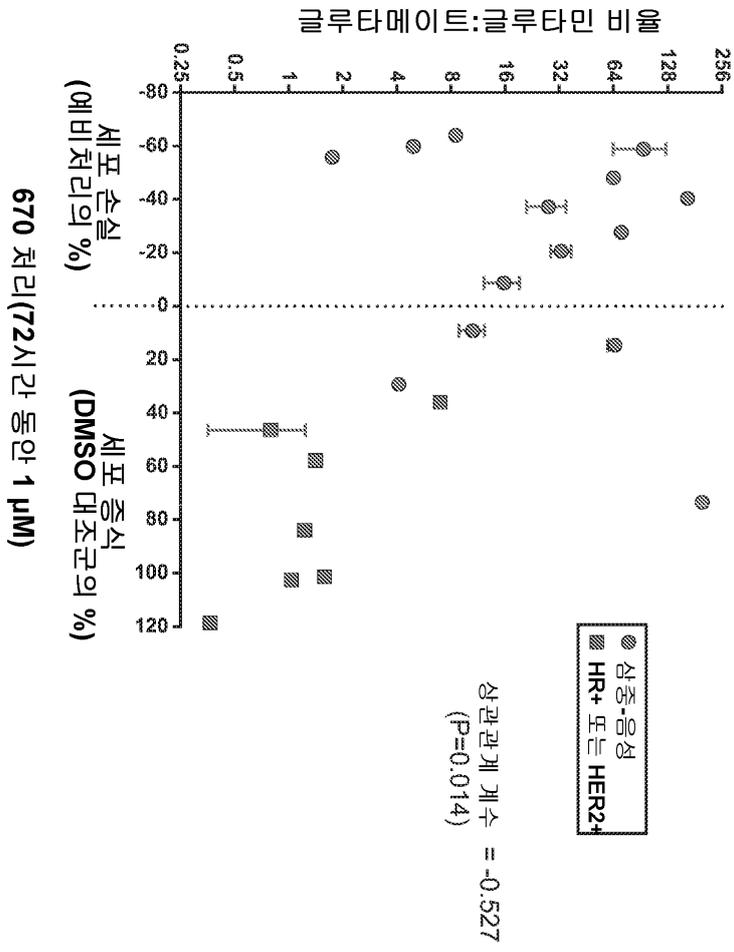
도면14



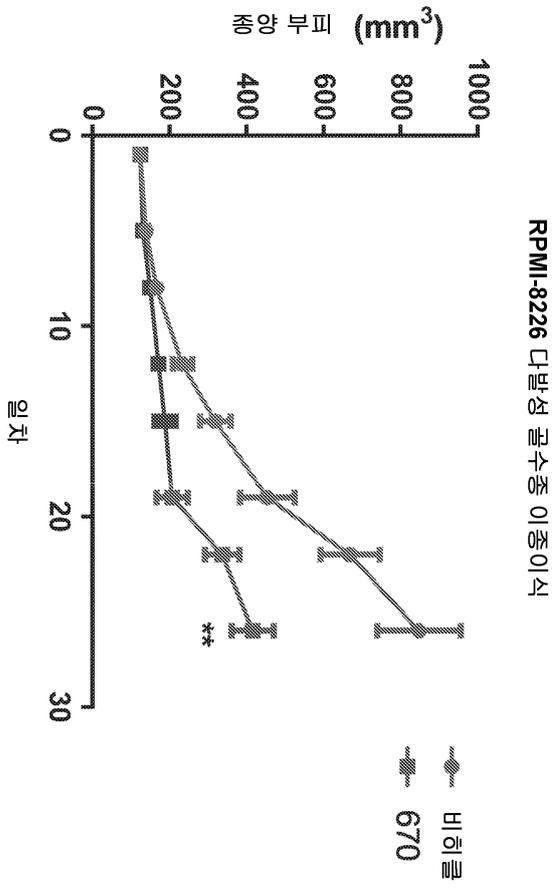
도면15



도면16



도면17



도면18

