



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0027153
(43) 공개일자 2023년02월27일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C07D 498/22</i> (2006.01) <i>A61K 31/4162</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
<i>C07D 498/22</i> (2013.01)
<i>A61K 31/4162</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7000963</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년06월18일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년01월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/066655</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/255258
국제공개일자 2021년12월23일</p> <p>(30) 우선권주장
20181144.5 2020년06월19일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30</p> <p>(72) 발명자
페스치올리, 알도
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이 내
롬바우츠, 프레데릭 얀, 리타
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이 내
벨터, 아드리아나-잉그리드
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파
마슈티카 엔브이 내</p> <p>(74) 대리인
특허법인한성</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **MCL-1의 억제제로서의 N-연결된 마크로사이클릭 4-(피라졸-5-일)-인돌 유도체**

(57) 요약

본 발명은 대상체에서의 요법 및/또는 예방에 유용한 억제학적 제제, 그러한 화합물을 포함하는 억제학적 조성물, 및 암과 같은 질환을 치료하기에 유용한 MCL-1 억제제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

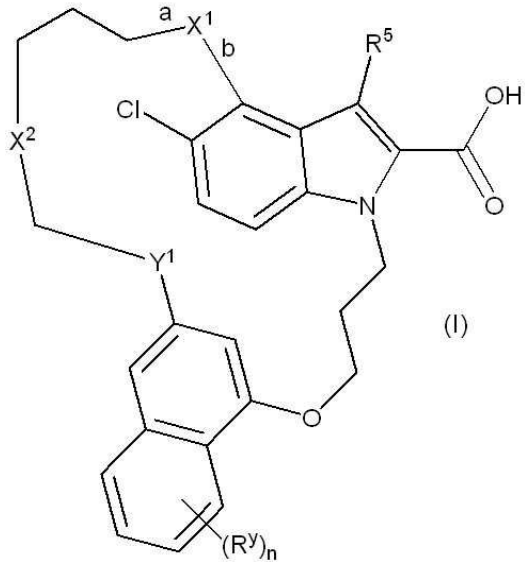
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

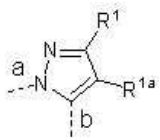
청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물:



상기 식에서,

X^1 은

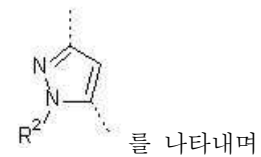


여기서 'a' 및 'b'는 변수 X^1 이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

R^y 는 할로를 나타내고;

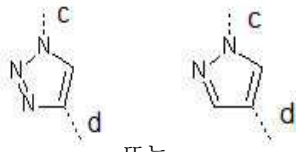
n은 0, 1, 또는 2를 나타내고;

X^2 는



이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있거나;

X^2 는



또는 를 나타내며,

여기서 'c' 및 'd'는 변수 X^2 가 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

R^1 은 수소; 또는 Het^1 , $-OR^3$, 및 $-NR^{4a,4b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

R^2 는 수소; 메틸; 또는 Het^1 , $-OR^3$, 및 $-NR^{4a,4b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

R^{1a} 는 메틸 또는 에틸을 나타내고;

R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 $-C_{2-4}$ 알킬- O - C_{1-4} 알킬을 나타내고;

R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^5 는 수소; 메틸; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬, Het^1 , $-NR^{4a,4b}$, 및 $-OR^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

Het^1 은 O, S, 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 완전히 포화된 4-원 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 나타내며, 여기서 상기 S-원자는 $S(=O)$ 또는 $S(=O)_2$ 를 형성하도록 치환될 수 있고; 여기서 상기 헤테로사이클릴은 할로, 시아노, 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

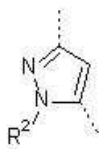
Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-S-$ 를 나타내고;

m은 1 또는 2를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X^2 는



를 나타내며

이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

n은 0 또는 1을 나타내고;

R^1 은 메틸을 나타내고;

R^2 는 메틸을 나타내고;

R^{1a} 는 메틸을 나타내고;

R^5 는 메틸을 나타내고;

Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-S-$ 를 나타내고;

m 은 1을 나타내는, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 을 나타내는, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, n 은 0인, 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, n 은 1인, 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 을 나타내고, m 은 1을 나타내는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 는 메틸을 나타내는, 화합물.

청구항 9

제6항에 있어서, R^v 는 플루오로를 나타내는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물을 제조하기 위한 공정으로서, 약제학적으로 허용가능한 담체를 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량과 혼합하는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 12

의약으로 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 또는 제10항에 청구된 바와 같은 약제학적 조성물.

청구항 13

암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 또는 제10항에 청구된 바와 같은 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 암은 전립선, 폐, 췌장, 유방, 난소, 자궁경부, 흑색종, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)으로부터 선택되는, 사용하기 위한 화합물 또는 약제

학적 조성물.

청구항 15

암을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물 또는 제10항에 청구된 바와 같은 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 대상체에서의 요법 및/또는 예방에 유용한 약제학적 제제, 그러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 암과 같은 질환을 치료하거나 예방하기에 유용한 MCL-1 억제제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포 자멸사 또는 세포 예정사는 조절 시스템을 포함하는 많은 기관의 발생 및 항상성에 중요하다. 세포자멸사는, 사멸 수용체에 의해 매개되거나 B 세포 림프종(BCL-2) 계열의 단백질을 사용하는 내인성 경로에 의해 매개되는, 외인성 경로를 통해 개시될 수 있다. 골수성 세포 백혈병-1(MCL-1)은 BCL-2 계열의 세포 생존 조절제의 구성원이며, 내인성 세포자멸사 경로의 중요한 매개자이다. MCL-1은 세포 생존 유지를 담당하는 5개의 주요 항-세포자멸사 BCL-2 단백질(MCL-1, BCL-2, BCL-XL, BCL-w, 및 BFL1/A1) 중 하나이다. MCL-1은 Bim 및 Noxa와 같은 BH3 단독 세포자멸사 감작제 단백질을 격리시킴으로써 세포자멸-촉진 BCL-2 계열 단백질 Bak 및 Bax의 활성을 연속적 및 직접적으로 억제하고 세포자멸사를 간접적으로 차단한다. 다양한 유형의 세포 스트레스에 따른 Bak/Bax의 활성화는 미토콘드리아 외막 상의 응집으로 이어지고, 이러한 응집은 기공 형성, 미토콘드리아 외막 전위의 손실, 및 후속적인 사이토크롬 C의 세포핵 내로의 방출을 용이하게 한다. 세포핵 사이토크롬 C는 Apaf-1에 결합하고, 프로카스파제 9의 동원을 개시하여 세포자멸 소체(apoptosome) 구조를 형성한다(문헌[Cheng *et al.* *eLife* 2016; 5: e17755]). 세포자멸 소체의 조립은 집행자 시스템 프로테아제(executioner cysteine protease) 3/7을 활성화시키고 이들 이펙터 카스파제는 이어서 다양한 세포질 및 핵 단백질을 절단하여 세포사를 유도한다(문헌[Julian *et al.* *Cell Death and Differentiation* 2017; 24, 1380-1389]).

[0003] 세포자멸사를 회피하는 것은 암 발병의 확립된 특징이며, 발암성 스트레스, 성장 인자 박탈, 또는 DNA 손상으로 인해 달리 제거될 종양 세포의 생존을 촉진한다(문헌[Hanahan 및 Weinberg. *Cell* 2011;1-44]). 따라서, 의외로, MCL-1은 정상적인 비-형질전환된 조직 대응물에 비해 많은 고형암 및 혈액암에서 고도로 상향조절된다. MCL-1의 과발현은 그것이 불량한 결과, 재발, 및 공격적 질환과 상관관계가 있는 몇몇 암의 발병에 연루되어 왔다. 또한, MCL-1의 과발현은 하기 암의 발병에 연루되어 왔다: 전립선, 폐, 췌장, 유방, 난소, 자궁경부, 흑색종, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL). 인간 MCL-1 유전자좌(1q21)는 종양에서 빈번하게 증폭되며 총 MCL-1 단백질 수준을 정량적으로 증가시킨다(문헌[Beroukhi *et al.* *Nature* 2010;463 (7283) 899-905]). MCL-1은 또한 통상적인 암 치료제에 대한 저항성을 매개하고, BCL-2 기능의 억제에 반응하여 전사적으로 상향조절된다(문헌[Yecies *et al.* *Blood* 2010;115 (16)3304-3313]).

[0004] BCL-2의 소분자 BH3 억제제는 만성 림프구성 백혈병을 갖는 환자에서 임상 효능을 입증하였으며, CLL 또는 AML을 갖는 환자에 대해 FDA 승인되어 있다(문헌[Roberts *et al.* *NEJM* 2016;374:311-322]). BCL-2 길항작용의 임상 성공은 혈액 악성 종양 및 고형 종양 둘 모두의 전임상 모델에서 효능을 나타내는 몇몇 MCL-1 BH3 모방체의 개발로 이어졌다(문헌[Kotschy *et al.* *Nature* 2016;538 477-486], 문헌[Merino *et al.* *Sci. Transl. Med*;2017 (9)]).

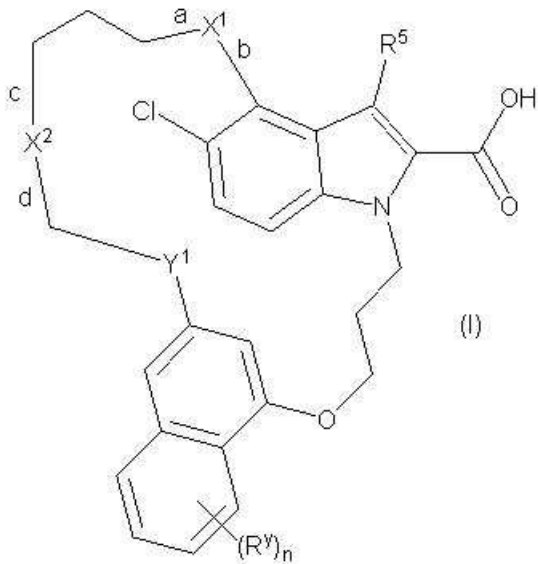
[0005] MCL-1은 DNA 손상 후 미토콘드리아 무결성 및 비-상동성 말단 결합을 포함하는 세포 생존을 매개함에 있어서의 그의 표준 역할에 더하여 몇몇 세포 과정을 조절한다(문헌[Chen *et al.* *JCI* 2018;128(1):500-516]). MCL-1의 유전자 손실은 발생 타이밍 및 조직 결실에 따라 광범위한 표현형을 나타낸다. MCL-1 녹아웃 모델은 MCL-1에 대해 다중의 역할이 존재하며 기능의 손실은 광범위한 표현형에 영향을 미친다는 것을 규명한다. 전체 MCL-1-결핍 마우스는 배아 치사율을 나타내며, 조건적 유전자 결실을 사용하는 연구는 미토콘드리아 기능장애, 손상된 자가포식의 활성화, B 및 T 림프구의 감소, 증가된 B 및 T 세포 자멸사, 및 심부전/심근병증의 발생을 보고하였다(문헌[Wang *et al.* *Genes and Dev* 2013;27 1351-1364], 문헌[Steimer *et al.* *Blood* 2009;(113) 2805-

2815]).

- [0006] 제W02018178226호는 MCL-1 억제제 및 이의 사용 방법을 개시한다.
- [0007] 제W02017182625호는 암을 치료하기 위한 마크로사이클릭 MCL-1 억제제를 개시한다.
- [0008] 제W02018178227호는 MCL-1 억제제의 합성을 개시한다.
- [0009] 제W02020063792호는 인돌 마크로사이클릭 유도체를 개시한다.
- [0010] 제W02020103864호는 MCL-1 억제제로서의 마크로사이클릭 인돌을 개시한다.
- [0011] 전립선, 폐, 췌장, 유방, 난소, 자궁경부, 흑색종, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)과 같은 암의 치료 또는 예방에 유용한 MCL-1 억제제에 대한 필요성이 남아있다.

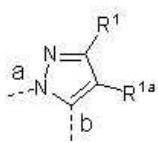
발명의 내용

- [0012] 본 발명은 화학식 (I)의 신규 화합물, 및 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다:



- [0013]
- [0014] 상기 식에서,

[0015] X¹은

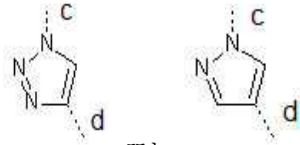


- [0016] 를 나타내며,
- [0017] 여기서 'a' 및 'b'는 변수 X¹이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;
- [0018] R^y는 할로를 나타내고;
- [0019] n은 0, 1, 또는 2를 나타내고;

[0020] X²는 를 나타내며

[0021] 이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있거나;

[0022] X^2 는



[0023] 또는 를 나타내며,

[0024] 여기서 'c' 및 'd'는 변수 X^2 가 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

[0025] R^1 은 수소; 또는 Het^1 , $-OR^3$, 및 $-NR^{4a}R^{4b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0026] R^2 는 수소; 메틸; 또는 Het^1 , $-OR^3$, 및 $-NR^{4a}R^{4b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

[0027] R^{1a} 는 메틸 또는 에틸을 나타내고;

[0028] R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 $-C_{2-4}$ 알킬- O - C_{1-4} 알킬을 나타내고;

[0029] R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0030] R^5 는 수소; 메틸; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬, Het^1 , $-NR^{4a}R^{4b}$, 및 $-OR^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

[0031] Het^1 은 O, S, 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 완전히 포화된 4-원 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 나타내며, 여기서 상기 S-원자는 $S(=O)$ 또는 $S(=O)_2$ 를 형성하도록 치환될 수 있고; 여기서 상기 헤테로사이클릴은 할로, 시아노, 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

[0032] Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-S-$ 를 나타내고;

[0033] m 은 1 또는 2를 나타낸다.

[0034] 본 발명은 또한, 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0035] 또한 본 발명은, 의약으로 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 및 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0036] 특정 실시 형태에서 본 발명은, 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0037] 본 발명은 또한, 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 추가의 약제학적 제제와 조합된 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.

[0038] 추가로 본 발명은, 약제학적으로 허용가능한 담체를 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량과 긴밀하게 혼합함을 특징으로 하는, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하기 위한 공정에 관한 것이다.

[0039] 본 발명은 또한, 암의 치료 또는 예방에 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 사용하기 위한 복합 제제로서, 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 및 추가의 약제학적 제제를 포함하는 생성

물에 관한 것이다.

[0040] 또한 본 발명은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물, 또는 본 명세서에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 조합의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 세포 증식성 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 '할로' 또는 '할로겐'은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 나타낸다.

[0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 접두어 'C_{x-y}'(여기서, x 및 y는 정수임)는 주어진 기 내의 탄소 원자의 개수를 지칭한다. 따라서, C₁₋₆알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 등이다.

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 기 또는 기의 부분으로서의 용어 'C₁₋₄알킬'은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등을 나타낸다.

[0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 기 또는 기의 부분으로서의 용어 'C₁₋₆알킬'은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 나타낸다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 기 또는 기의 부분으로서의 용어 'C₂₋₄알킬'은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예컨대 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등을 나타낸다.

[0046] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 기 또는 기의 부분으로서의 용어 'C₂₋₆알킬'은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼, 예컨대 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 나타낸다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 기 또는 기의 부분으로서의 용어 'C₃₋₆사이클로알킬'은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된 사이클릭 탄화수소 라디칼, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 정의한다.

[0048] S(=O)₂ 또는 SO₂가 설포닐 모이어티를 나타낸다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

[0049] CO 또는 C(=O)가 카르보닐 모이어티를 나타낸다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

[0050] O, S, 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 완전히 포화된 4-원 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 모르폴리닐, 1,4-다이옥사닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 아제티디닐을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0051] 일반적으로, 용어 '치환된'이 본 발명에 사용되는 경우에는 언제나, 달리 표시되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 그것은 '치환된'을 사용하여 표현 내에 표시된 원자 또는 라디칼 상의 하나 이상의 수소, 특히 1 내지 4개의 수소, 더욱 특히 1 내지 3개의 수소, 바람직하게는 1 내지 2개의 수소, 더욱 바람직하게는 1개의 수소가 표시된 기로부터의 선택으로 대체됨을 표시하고자 하는 것이며, 단, 정상 원자가를 초과하지 않고, 치환은 화학적으로 안정한 화합물, 즉, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리되는 단계를 견디기에 충분하게 견고한 화합물을 생성한다.

[0052] 치환체 및/또는 변수의 조합은, 그러한 조합이 화학적으로 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. '안정한 화합물'은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리되는 단계를 견디기에 충분하게 견고한 화합물을 표시하고자 하는 것이다.

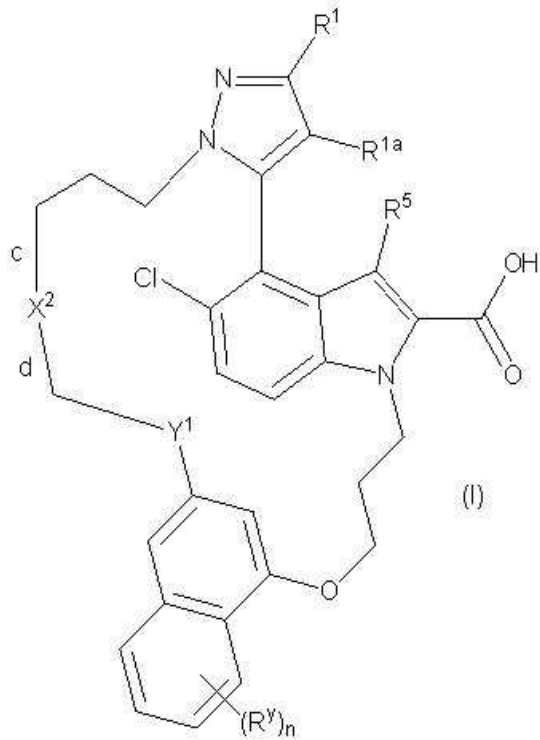
[0053] 용어 '임의로 치환된'은 '임의로 치환된'을 사용하는 표현 내에 표시된 원자 또는 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있다는 것을(이는 각각 치환되거나 비치환됨을 의미함) 당업자는 이해할 것이다.

[0054] 2개 이상의 치환체가 모이어티 상에 존재하는 경우에, 가능한 경우, 그리고 달리 표시되거나 문맥으로부터 명백

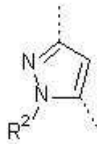
하지 않는 한, 이들은 동일한 원자 상의 수소를 대체할 수 있거나, 이들은 모이어티 내의 상이한 원자 상의 수소 원자를 대체할 수 있다.

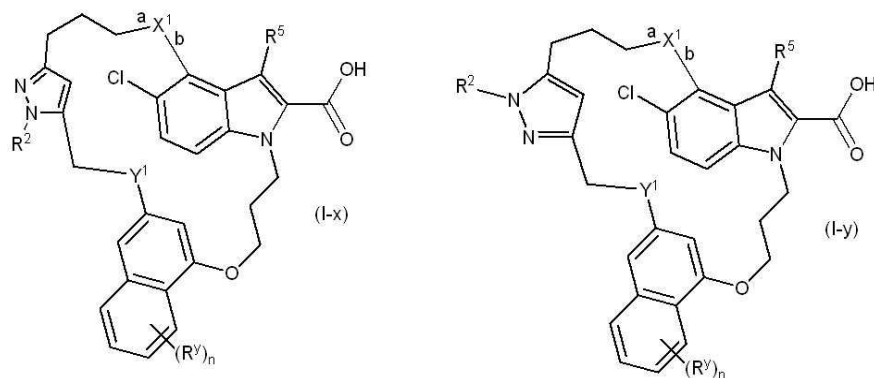
[0055] 달리 명시되지 않는다면, 적절한 경우에 임의의 이용가능한 고리 탄소 또는 질소 원자를 통해 Het¹이 화학식 (I)의 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다.

[0056] 화학식 (I)의 화합물의 대안적 제시(화학식 내에 X¹의 구조를 가짐)는

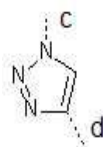


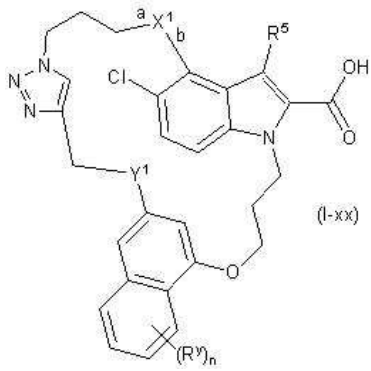
[0057] 임의 명백할 것이다.

[0058] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-x) 및 (I-y)의 화합물( 인 X²의 둘 모두의 방향)을 포함한다는 것이 명백할 것이다.

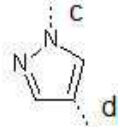


[0059]

[0060] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-xx)의 화합물(X²는  임)을 포함한다는 것이 명백할 것이다.

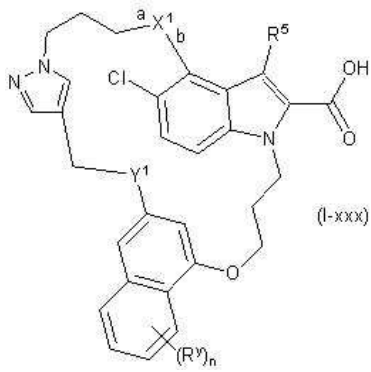


[0061]



[0062]

화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-xxx)의 화합물(X^2 임)을 포함한다는 것이 명백할 것이다.



[0063]

임의의 변수가 임의의 구성에서 1회를 초과하여 나타나는 경우, 각각의 정의는 독립적이다.

[0064]

임의의 변수가 임의의 화학식(예를 들어, 화학식 (I))에서 1회를 초과하여 나타나는 경우, 각각의 정의는 독립적이다.

[0065]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 치료, 관찰, 또는 실험의 대상이거나 대상이 되어 온 동물, 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 고양이, 개, 영장류, 또는 인간), 더욱 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0066]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사, 또는 다른 임상의로에 의해 모색되고 있는, 조직 시스템, 또는 대상체(예를 들어, 인간)에서, 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 경감 또는 역전을 포함하는 생물학적 또는 의약적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[0067]

용어 "조성물"은 명시된 성분을 명시된 양으로 포함하는 생성물뿐만 아니라, 명시된 양의 명시된 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하도록 의도된다.

[0068]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 질병의 진행을 감속, 차단, 정지, 또는 중단시킬 수 있지만, 모든 증상의 완전한 제거를 반드시 나타낼 필요는 없는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0069]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "(본) 발명의 화합물(들)" 또는 "(본) 발명에 따른 화합물(들)"은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물을 포함하고자 하는 것이다.

[0070]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 실선으로만 나타나 있고 중실형 썸기 또는 점선형 썸기 결합으로서는 나타나 있지 않거나, 달리 하나 이상의 원자 주위에 특정 입체배치(예를 들어, R, S)를 갖는 것으로 표시되지 않은 결합을 갖는 임의의 화학식은 각각의 가능한 입체이성질체, 또는 2개 이상의 입체이성질체의 혼합물을 고려한다.

[0071]

이상 및 이하에서, 용어 "화학식 (I)의 화합물(들)"은 이의 호변이성질체 및 이의 입체이성질체 형태를 포함하고자 하는 것이다.

[0072]

이상 또는 이하에서 용어 "입체이성질체", "입체이성질체 형태" 또는 "입체화학적 이성질체 형태"는 상호교환가

[0073]

능하게 사용된다.

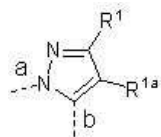
- [0074] 본 발명은 순수한 입체이성질체 또는 2개 이상의 입체이성질체의 혼합물로서 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다.
- [0075] 거울상 이성질체는 중첩될 수 없는 서로의 거울상인 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다.
- [0076] 회전장애 이성질체(또는 회전장애 이성체)는 큰 입체 장애로 인해 단일 결합 주위의 제한된 회전으로부터 생성되는 특정 공간적 입체배치를 갖는 입체이성질체이다. 화학식 (I)의 화합물의 모든 회전장애 이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 포함되도록 의도된다.
- [0077] 특히, 본 명세서에 개시된 화합물은 바이아릴 결합 주위의 제한된 회전에 의해 축방향 키랄성을 보유하며, 그러므로 회전장애 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 화합물이 순수한 회전장애 이성질체인 경우, 각각의 키랄 중심에서의 입체화학은 R_a 또는 S_a 에 의해 명시될 수 있다. 그러한 지정은 또한 하나의 회전장애 이성질체가 풍부한 혼합물에 사용될 수 있다. 회전장애 이성질 현상 및 축방향 키랄성에 대한 추가의 설명 및 입체배치의 할당을 위한 규칙은 문헌[Elieil, E.L. & Wilen, S. H. 'Stereochemistry of Organic Compounds' John Wiley and Sons, Inc. 1994]에서 확인할 수 있다.
- [0078] 부분입체 이성질체(또는 부분입체 이성체)는 거울상 이성질체가 아닌 입체이성질체이며, 즉, 이들은 거울상으로서 관련되지 않는다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환체는 *E* 또는 *Z* 입체배치일 수 있다.
- [0079] 포화되거나 부분적으로 포화된 2가 사이클릭 라디칼 상의 치환체는 시스- 또는 트랜스-입체배치를 가질 수 있으며, 예를 들어 화합물이 2치환된 사이클로알킬 기를 함유하는 경우, 치환체는 시스 또는 트랜스 입체배치일 수 있다.
- [0080] 따라서, 본 발명은 화학적으로 가능할 경우에는 언제나, 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체, *E* 이성질체, *Z* 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0081] 이들 모든 용어, 즉, 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 *E* 이성질체, *Z* 이성질체, 시스 이성질체, 트랜스 이성질체, 및 이들의 혼합물의 의미는 당업자에게 알려져 있다.
- [0082] 절대 입체배치는 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 명시된다. 비대칭 원자에서의 입체배치는 *R* 또는 *S*에 의해 명시된다. 절대 입체배치가 알려지지 않은 분할된 입체이성질체는 이들이 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)에 의해 지정될 수 있다. 예를 들어, 절대 입체배치가 알려지지 않은 분할된 거울상 이성질체는 이들이 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)에 의해 지정될 수 있다. 광학 활성 (R_a)- 및 (S_a)-회전장애 이성질체는 키랄 신폰, 키랄 시약, 또는 키랄 촉매를 사용하여 제조되거나, 키랄 HPLC와 같은 당업계에 잘 알려진 통상적인 기술을 사용하여 분할될 수 있다.
- [0083] 특이적 입체이성질체가 식별되는 경우, 이는 상기 입체이성질체에 다른 입체이성질체가 실질적으로 없다는 것, 즉, 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더욱 바람직하게는 10% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 특히 2% 미만, 가장 바람직하게는 1% 미만의 다른 입체이성질체와 연관된다는 것을 의미한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물이 예를 들어 (*R*)로 명시되는 경우, 이는 화합물에 (*S*) 이성질체가 실질적으로 없다는 것을 의미하고; 화학식 (I)의 화합물이 예를 들어 *E*로 명시되는 경우, 이는 화합물에 *Z* 이성질체가 실질적으로 없다는 것을 의미하고; 화학식 (I)의 화합물이 예를 들어 시스로 명시되는 경우, 이는 화합물에 트랜스 이성질체가 실질적으로 없다는 것을 의미하고; 화학식 (I)의 화합물이 예를 들어 R_a 로 명시되는 경우, 이는 화합물에 S_a 회전장애 이성질체가 실질적으로 없다는 것을 의미한다.
- [0084] 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 약제학적으로 허용가능한 부가 염은, 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 그러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어, 임의로 염이 불용성인 용매 중에, 또는 매질 중에 유리 산 또는 유리 염기 형태를 1 당량 이상의 적절한 염기 또는 산과 반응시킨 후, 표준 기술을 사용하여(예를 들어, 진공 중에, 동결-건조시킴으로써, 또는 여과에 의해) 상기 용매, 또는 상기 매질을 제거함으로써 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여, 염 형태의 본 발명의 화합물의 반대-이온을 다른 반대-이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다.
- [0085] 이상 또는 이하에서 언급된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 염은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 용매화물이 형성할 수 있는 치료적 활성 비-독성 산 및 염기 염 형태를 포함하고자 하는 것이다.

- [0086] 적절한 산은, 예를 들어, 할로젠화수소산, 예를 들어 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 산과 같은 무기산; 또는, 예를 들어, 아세트산, 프로파노산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄다이오산), 말론산, 석신산(즉, 부탄다이오산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤질설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 과모산 등의 산과 같은 유기산을 포함한다. 반대로, 상기 염 형태는 적절한 염기를 사용한 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.
- [0087] 산성 양성자를 함유하는 화학식 (I)의 화합물 및 이의 용매화물은 또한 적절한 유기 및 무기 염기를 이용한 처리에 의해 이들의 비-독성 금속 또는 아민 염 형태로 전환될 수 있다.
- [0088] 적절한 염기 염 형태는, 예를 들어, 암모늄 염, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 리튬, 소듐, 포타슘, 세슘, 마그네슘, 칼슘 염 등, 유기 염기, 예를 들어 1차, 2차, 및 3차 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 아이소프로필아민, 4개의 부틸아민 이성질체, 다이메틸아민, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 다이프로필아민, 다이아이소프로필아민, 다이-n-부틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 퀴누클리딘, 피리딘, 퀴놀린, 및 아이소퀴놀린과의 염; 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라민 염, 및, 예를 들어, 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 반대로, 상기 염 형태는 산을 사용한 처리에 의해 유리 산 형태로 전환될 수 있다.
- [0089] 용어 용매화물은 용매 부가 형태뿐만 아니라 이의 염을 포함하는데, 이는 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 것이다. 그러한 용매 부가 형태의 예는, 예를 들어 수화물, 알코올화물 등이다.
- [0090] 하기 기재된 공정에서 제조된 바와 같은 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체의 혼합물, 특히 거울상 이성질체의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있으며, 이는 당업계에서 알려진 분할 절차에 따라 서로 분리될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물의 거울상 이성질체 형태를 분리하는 방식은, 키랄 고정상을 사용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수한 입체화학적으로 이성질체인 형태는 또한, 반응이 입체특이적으로 일어나기만 한다면, 적절한 출발 물질의 상응하는 순수한 입체화학적으로 이성질체인 형태로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는, 특이적 입체이성질체를 원하는 경우, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성될 것이다. 이들 방법은 유리하게는 거울상 이성질체적으로 순수한 출발 물질을 사용할 것이다.
- [0091] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "거울상 이성질체 순수한"은 생성물이 80 중량% 이상의 하나의 거울상 이성질체 및 20 중량% 이하의 다른 거울상 이성질체를 함유함을 의미한다. 바람직하게는 생성물은 90 중량% 이상의 하나의 거울상 이성질체 및 10 중량% 이하의 다른 거울상 이성질체를 함유한다. 가장 바람직한 실시 형태에서, 용어 "거울상 이성질체 순수한"은 조성물이 99 중량% 이상의 하나의 거울상 이성질체 및 1% 이하의 다른 거울상 이성질체를 함유함을 의미한다.
- [0092] 본 발명은 또한, 천연에서 통상적으로 발견되는(또는 천연에서 가장 풍부한 것) 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체된다는 사실을 제외하고는 본 명세서에 나열된 것들과 동일한 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0093] 천연 발생이든 합성적으로 생성된 것이든, 천연 존재비를 갖는 것이든 동위원소 풍부화 형태의 것이든, 본 명세서에 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물은, 본 발명의 화합물의 범주 내에서 고려된다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , 및 ^{82}Br 를 포함한다. 바람직하게는, 동위원소는 ^2H , ^3H , ^{11}C , 및 ^{18}F 의 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 동위원소는 ^2H 이다. 특히, 중수소화 화합물은 본 발명의 범주 내에 포함되도록 의도된다.
- [0094] 소정의 동위원소-표지된 본 발명의 화합물(예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것들)은 예를 들어 기질 조직 분포 검증에서 유용할 수 있다. 삼중수소화(^3H) 및 탄소-14(^{14}C) 동위원소는 이들의 제조 및 검출가능성의 용이성으로 인해 유용하다. 추가로, 중수소(즉, ^2H)와 같은 더 무거운 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량)으로부터 생성되는 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , 및 ^{18}F 는 양전자

방출 단층 촬영(PET) 연구에 유용하다. 암의 PET 영상화는 종양의 식별 및 위치설정, 질환의 병기설정, 및 적절한 치료의 결정을 보조함에 있어서 유용하다. 인간 암 세포는 잠재적인 질환-특이적 분자 표적인 많은 수용체 또는 단백질을 과발현한다. 종양 세포에서 그러한 수용체 또는 단백질에 대해 높은 친화성 및 특이성으로 결합하는 방사성 표지된 트레이서는 진단 영상화 및 표적화된 방사성 핵종 요법에 대한 큰 잠재력을 갖는다(문헌[Charron, Carlie L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127]). 또한, 표적-특이적 PET 방사성 트레이서는, 예를 들어, 표적 발현 및 치료 반응을 측정함으로써, 병리를 조사하고 평가하기 위한 바이오마커로서 사용될 수 있다(문헌[Austin R. et al. Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008]).

[0095] 본 발명은 특히,

[0096] X^1 은

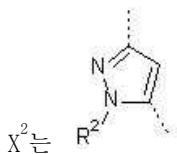


[0097] 를 나타내며,

[0098] 여기서 'a' 및 'b'는 변수 X^1 이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

[0099] R^y 는 할로를 나타내고;

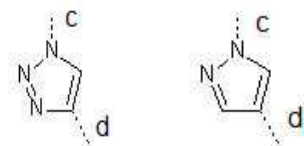
[0100] n은 0 또는 1을 나타내고;



[0101] X^2 는 R^2 를 나타내며

[0102] 이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있거나;

[0103] X^2 는



[0104] 또는 를 나타내며,

[0105] 여기서 'c' 및 'd'는 변수 X^2 가 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

[0106] R^1 은 메틸을 나타내고;

[0107] R^2 는 메틸을 나타내고;

[0108] R^{1a} 는 메틸을 나타내고;

[0109] R^5 는 메틸을 나타내고;

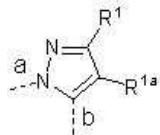
[0110] Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-S-$ 를 나타내고;

[0111] m은 1을 나타내는;

[0112] 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0113] 본 발명은 특히,

[0114] X^1 은

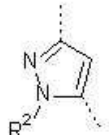


[0115] 를 나타내며,

[0116] 여기서 'a' 및 'b'는 변수 X^1 이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

[0117] R^y 는 할로를 나타내고;

[0118] n 은 0, 1, 또는 2를 나타내고;



[0119] X^2 는 R^2 를 나타내며

[0120] 이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있고;

[0121] R^1 은 수소; 또는 Het^1 , $-OR^3$, 및 $-NR^{4a,4b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0122] R^2 는 수소; 메틸; 또는 Het^1 , $-OR^3$, 및 $-NR^{4a,4b}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

[0123] R^{1a} 는 메틸 또는 에틸을 나타내고;

[0124] R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 $-C_{2-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;

[0125] R^{4a} 및 R^{4b} 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0126] R^5 는 수소; 메틸; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬, Het^1 , $-NR^{4a,4b}$, 및 $-OR^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

[0127] Het^1 은 O, S, 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 완전히 포화된 4-원 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 나타내며, 여기서 상기 S-원자는 $S(=O)$ 또는 $S(=O)_2$ 를 형성하도록 치환될 수 있고; 여기서 상기 헤테로사이클릴은 할로, 시아노, 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

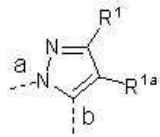
[0128] Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-S-$ 를 나타내고;

[0129] m 은 1 또는 2를 나타내는;

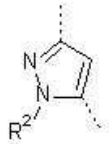
[0130] 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0131] 본 발명은 특히,

[0132] X^1 은



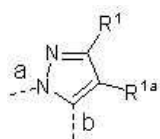
- [0133] 를 나타내며,
- [0134] 여기서 'a' 및 'b'는 변수 X^1 이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;
- [0135] R^y 는 할로를 나타내고;
- [0136] n은 0 또는 1을 나타내고;



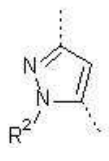
- [0137] X^2 는 R^2 를 나타내며
- [0138] 이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있고;
- [0139] R^1 은 메틸을 나타내고;
- [0140] R^2 는 메틸을 나타내고;
- [0141] R^{1a} 는 메틸을 나타내고;
- [0142] R^5 는 메틸을 나타내고;
- [0143] Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 을 나타내고;
- [0144] m은 1을 나타내는;
- [0145] 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0146] 본 발명은 특히,

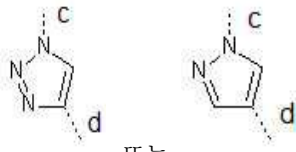
[0147] X^1 은



- [0148] 를 나타내며,
- [0149] 여기서 'a' 및 'b'는 변수 X^1 이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;
- [0150] R^y 는 플루오로를 나타내고;
- [0151] n은 1을 나타내고;



- [0152] X^2 는 R^2 를 나타내며
- [0153] 이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있거나;
- [0154] X^2 는



[0155] 또는 를 나타내며,

[0156] 여기서 'c' 및 'd'는 변수 X^2 가 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

[0157] R^1 은 메틸을 나타내고;

[0158] R^2 는 메틸을 나타내고;

[0159] R^{1a} 는 메틸을 나타내고;

[0160] R^5 는 메틸을 나타내고;

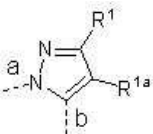
[0161] Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 또는 $-S-$ 를 나타내고;

[0162] m 은 1을 나타내는;

[0163] 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약 제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

[0164] 본 발명은 특히,

[0165] X^1 은

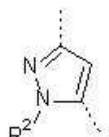


[0166] 를 나타내며,

[0167] 여기서 'a' 및 'b'는 변수 X^1 이 분자의 나머지 부분에 부착되는 방법을 표시하고;

[0168] R^y 는 플루오로를 나타내고;

[0169] n 은 1을 나타내고;



[0170] X^2 는 R^2 를 나타내며

[0171] 이는 둘 모두의 방향으로 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있고;

[0172] R^1 은 메틸을 나타내고;

[0173] R^2 는 메틸을 나타내고;

[0174] R^{1a} 는 메틸을 나타내고;

[0175] R^5 는 메틸을 나타내고;

[0176] Y^1 은 $-(CH_2)_m-$ 을 나타내고;

[0177] m 은 1을 나타내는;

- [0178] 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0179] 일 실시 형태에서 본 발명은,
- [0180] Y^1 이 -S-를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0181] 일 실시 형태에서 본 발명은, R^y 가 플루오로를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0182] 일 실시 형태에서 본 발명은,
- [0183] n은 1을 나타내고;
- [0184] R^y 는 플루오로를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0185] 일 실시 형태에서 본 발명은, R^1 이 수소를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0186] 일 실시 형태에서 본 발명은, R^1 이 메틸을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0187] 일 실시 형태에서 본 발명은, R^2 가 메틸을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0188] 일 실시 형태에서 본 발명은, R^5 가 메틸을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0189] 일 실시 형태에서 본 발명은, R^5 가 에틸을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0190] 일 실시 형태에서 본 발명은,
- [0191] R^5 가 메틸; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 Het^1 로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0192] 일 실시 형태에서 본 발명은,
- [0193] R^5 가 메틸; 또는 1개의 $-OR^3$ 으로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0194] 일 실시 형태에서 본 발명은,
- [0195] R^5 가 1개의 $-OR^3$ 으로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.
- [0196] 일 실시 형태에서 본 발명은,
- [0197] R^5 는 1개의 $-OR^3$ 으로 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;
- [0198] R^3 은 $-C_{2-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0199] 일 실시 형태에서 본 발명은,

[0200] R^5 는 1개의 $-OR^3$ 으로 치환된 C_{2-6} 알킬을 나타내고;

[0201] R^3 은 $-C_{2-4}$ 알킬- $O-C_{1-4}$ 알킬을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0202] 일 실시 형태에서 본 발명은, n 이 0을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0203] 일 실시 형태에서 본 발명은, n 이 1을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

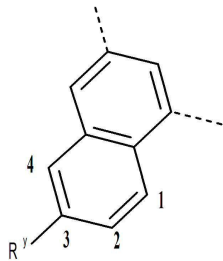
[0204] 일 실시 형태에서 본 발명은, n 이 2를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0205] 일 실시 형태에서 본 발명은, m 이 1을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0206] 일 실시 형태에서 본 발명은, m 이 2를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

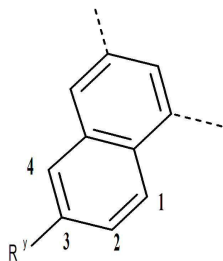
[0207] 일 실시 형태에서 본 발명은, Het^1 이 질소 원자를 통해 화학식 (I)의 분자의 나머지 부분에 부착된, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다.

[0208] 일 실시 형태에서 본 발명은, n 은 1이고 R^y 는 하기 표시된 바와 같이 위치 3에 있는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:



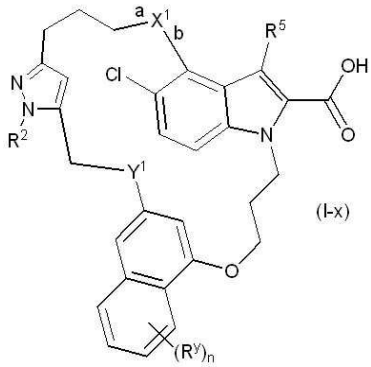
[0209]

[0210] 일 실시 형태에서 본 발명은, n 은 1이고 R^y 는 하기 표시된 바와 같이 위치 3에 있고; R^y 는 플루오로를 나타내는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:



[0211]

[0212] 일 실시 형태에서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-x)의 화합물로 제한되는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:



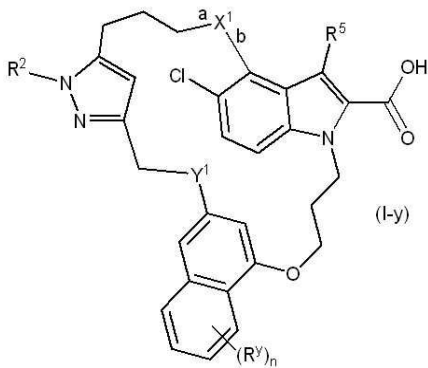
[0213]

[0214]

화학식 (I-x)의 구조 내의 모든 변수는 화학식 (I)의 화합물 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 대해 정의된 바와 같이 정의된다는 것이 명백할 것이다.

[0215]

일 실시 형태에서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-y)의 화합물로 제한되는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:



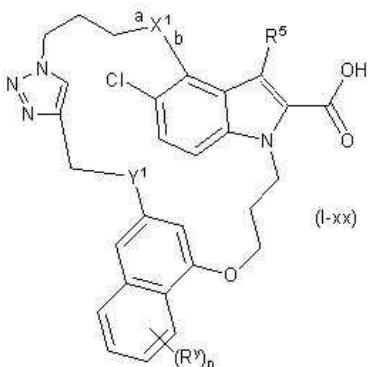
[0216]

[0217]

화학식 (I-y)의 구조 내의 모든 변수는 화학식 (I)의 화합물 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 대해 정의된 바와 같이 정의된다는 것이 명백할 것이다.

[0218]

일 실시 형태에서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-xx)의 화합물로 제한되는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:



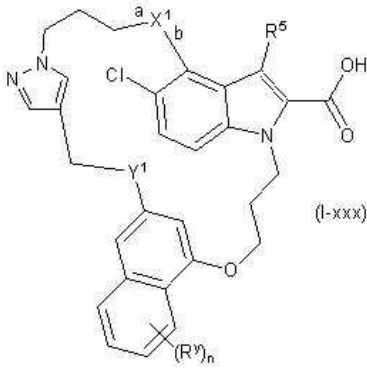
[0219]

[0220]

화학식 (I-xx)의 구조 내의 모든 변수는 화학식 (I)의 화합물 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 대해 정의된 바와 같이 정의된다는 것이 명백할 것이다.

[0221]

일 실시 형태에서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I-xxx)의 화합물로 제한되는, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물, 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 관한 것이다:

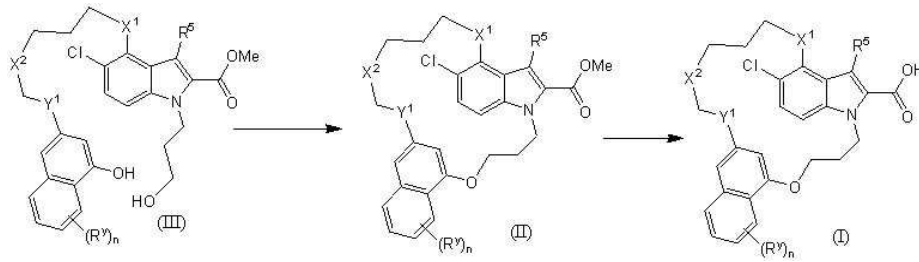


- [0222]
- [0223] 화학식 (I-xxx)의 구조 내의 모든 변수는 화학식 (I)의 화합물 또는 다른 실시 형태 중 임의의 것에 언급된 바와 같은 이의 임의의 하위군에 대해 정의된 바와 같이 정의된다는 것이 명백할 것이다.
- [0224] 일 실시 형태에서, 본 발명은 일반 반응식에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 하위군에 관한 것이다.
- [0225] 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 예시된 화합물,
- [0226] 이의 호변이성질체 및 입체이성질체 형태,
- [0227] 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0228] 상기에 나타난 실시 형태들의 모든 가능한 조합이 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 간주된다.
- [0229] 화합물의 제조 방법
- [0230] 본 섹션에서는, 문맥이 달리 표시하지 않는 한 모든 다른 섹션에서와 같이, 화학식 (I)에 대한 언급은 또한 본 명세서에 정의된 바와 같은 이의 다른 모든 하위군 및 실시예를 포함한다.
- [0231] 화합물 (I)의 화합물의 일부 전형적인 예의 일반적인 제조는 이하에, 그리고 특이적 실시예에 기재되어 있으며, 구매가능하거나 유기 화학 분야의 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 표준 합성 공정에 의해 제조되는 출발 물질로부터 일반적으로 제조된다. 하기 반응식은 단지 본 발명의 실시예를 나타내고자 하는 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [0232] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 또한, 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 표준 합성 공정과 조합된, 하기 일반적인 반응식에 기재된 바와 유사한 반응 프로토콜에 의해 제조될 수 있다.
- [0233] 반응식에 기재된 반응에서, 이를 항상 명시적으로 나타내지는 않지만, 반응성 기능기(예를 들어, 하이드록시, 아미노, 또는 카르복시 기)를 최종 생성물에서 원하는 경우에 반응에서의 이들의 원치 않는 참여를 피하기 위해 이들을 보호하는 것이 필요할 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 일반적으로, 표준 실무에 따라 통상적인 보호기가 사용될 수 있다. 보호기는 당업계에서 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.
- [0234] 반응식에 기재된 반응에서, 예를 들어 N₂-가스 분위기와 같은 불활성 분위기 하에 반응을 수행하는 것이 권장할 만하거나 필요할 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다.
- [0235] 반응 워크-업(예를 들어 켄칭(quenching), 컬럼 크로마토그래피, 추출과 같은 화학 반응의 생성물(들)을 단리 및 정제하기 위해 필요한 일련의 조작을 지칭함) 전에 반응 혼합물을 냉각시키는 것이 필요할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0236] 반응 혼합물을 교반 하에 가열하는 것이 반응 결과를 향상시킬 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 일부 반응에서는 전체 반응 시간을 단축시키기 위해 통상적인 가열 대신에 마이크로파 가열이 사용될 수 있다.
- [0237] 하기 반응식에 나타난 화학 반응의 다른 순서가 또한 원하는 화학식 (I)의 화합물을 유발할 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다.
- [0238] 하기 반응식에 나타난 중간체 및 최종 화합물이 당업자에게 잘 알려진 방법에 따라 추가로 기능화될 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 본 명세서에 기재된 중간체 및 화합물은 유리 형태로, 또는 이의 염 또는 용매 화물로서 단리될 수 있다. 본 명세서에 기재된 중간체 및 화합물은 호변이성질체 및 입체이성질체 형태의 혼합

물의 형태로 합성될 수 있으며, 이는 당업계에 알려진 분할 절차에 따라 서로 분리될 수 있다.

[0239]

화학식 (I)의 화합물은, 반응식 1에 따라,



[0240]

[0241]

반응식 1

[0242]

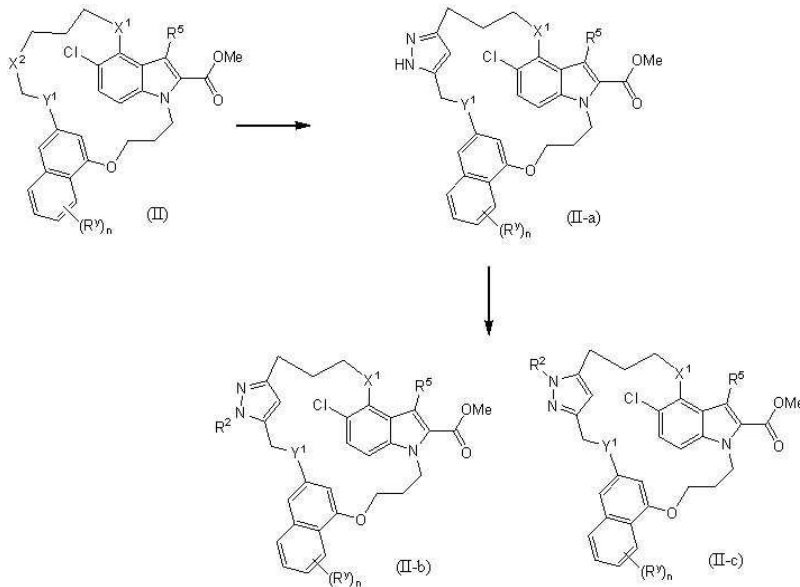
- X¹, X², Y¹, R⁵, 및 (R^y)_n이 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (II)의 중간체를, 물 또는 물과 다이옥산 또는 THF와 같은 적합한 유기 용매의 혼합물, 또는 MeOH와 THF의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에, 실온 또는 60 °C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, LiOH 또는 NaOH와 같은 적합한 염기와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0243]

- 화학식 (II)의 중간체는, 화학식 (III)의 중간체를, 예를 들어, PPh₃과 같은 적합한 포스핀의 존재 하에, 예를 들어, THF, 톨루엔, 또는 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온 또는 70°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 다이에틸 아조다이카르복실레이트(DEAD) 또는 다이-tert-부틸 아조다이카르복실레이트(DTBAD)와 같은 적합한 시약과 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0244]

X¹, Y¹, R⁵, 및 (R^y)_n이 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (II-b) 및 (II-c)의 중간체는, 반응식 2에 따라,



[0245]

[0246]

반응식 2.

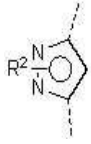
[0247]

- 화학식 (II-a)의 중간체를, 예를 들어, DMF 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 트라이에틸아민(Et₃N), N,N-다이아이소프로필에틸아민(iPr₂EtN), Cs₂CO₃, 또는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU)과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, 실온 또는 60°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 알킬 할라이드와 같은 적합한 알킬화제 R²L과 반응시키는 단계에 이어서, 예를 들어, 크로마토그래피 분리와 같은 이성질체 (II-b) 및 (II-c)의 적합한 분리에 의해 제조될 수 있다.

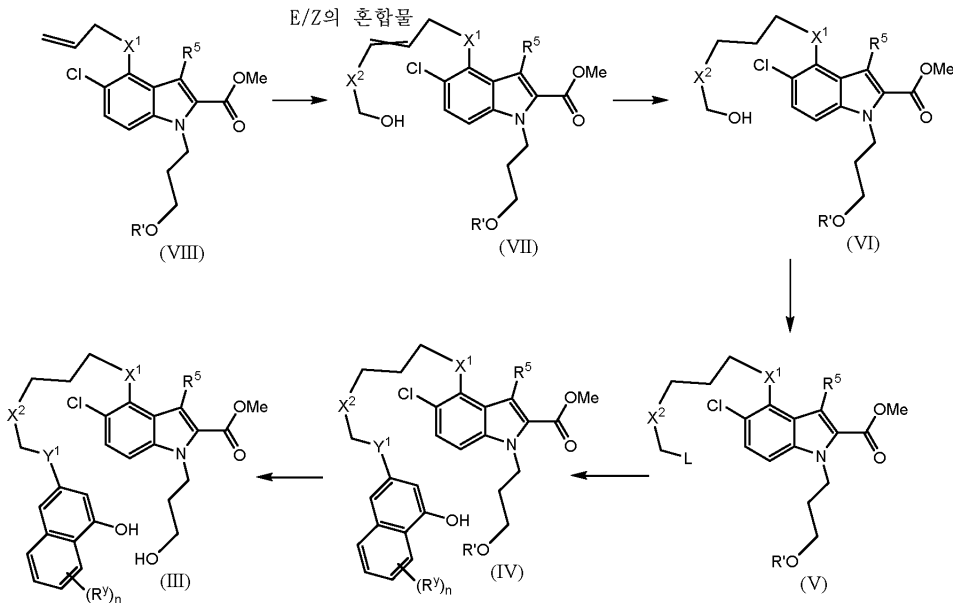
[0248]

- 화학식 (II-a)의 중간체는, R²가, 예를 들어, 테트라하이드로피란(THP)과 같은 적합한 보호기로서 정의된 화학식 (II)의 중간체를, 예를 들어, 다이옥산 또는 아이소프로판올과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과

같은 적합한 온도에서, 예를 들어, HCl과 같은 적합한 탈보호 시약과 반응시키는 단계에 의해 얻어질 수 있다.



[0249] X²가 를 나타내는 경우, X¹, Y¹, R⁵, 및 (R^y)_n이 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (III)의 중간체는, 반응식 3에 따라,



[0250]

[0251]

반응식 3

[0252]

- R'이 tert-부틸다이메틸실릴(TBDMS)과 같은 적합한 보호기인 화학식 (IV)의 중간체를, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, TBAF와 같은 적합한 탈보호제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0253]

- 화학식 (IV)의 중간체는, L이, 예를 들어, 메실레이트(MsO) 또는 Cl과 같은 적합한 이탈기인 화학식 (V)의 중간체를, 예를 들어, K₂CO₃과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, 메탄올 또는 THF, 또는 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 적합하게 치환된 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0254]

- 화학식 (V)의 중간체는, 화학식 (VI)의 중간체를, 예를 들어, 트라이에틸아민(Et₃N) 또는 다이-아이소프로필 에틸아민(DIPEA)과 같은 적합한 염기의 존재 하에, DCM과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 메실 클로라이드(MsCl) 또는 SOCl₂와 같은 적합한 활성화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0255]

- 화학식 (VI)의 중간체는, 화학식 (VII)의 중간체를, 예를 들어, Pd/C와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, 에틸 아세테이트(EtOAc)와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 수소와 같은 적합한 수소화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

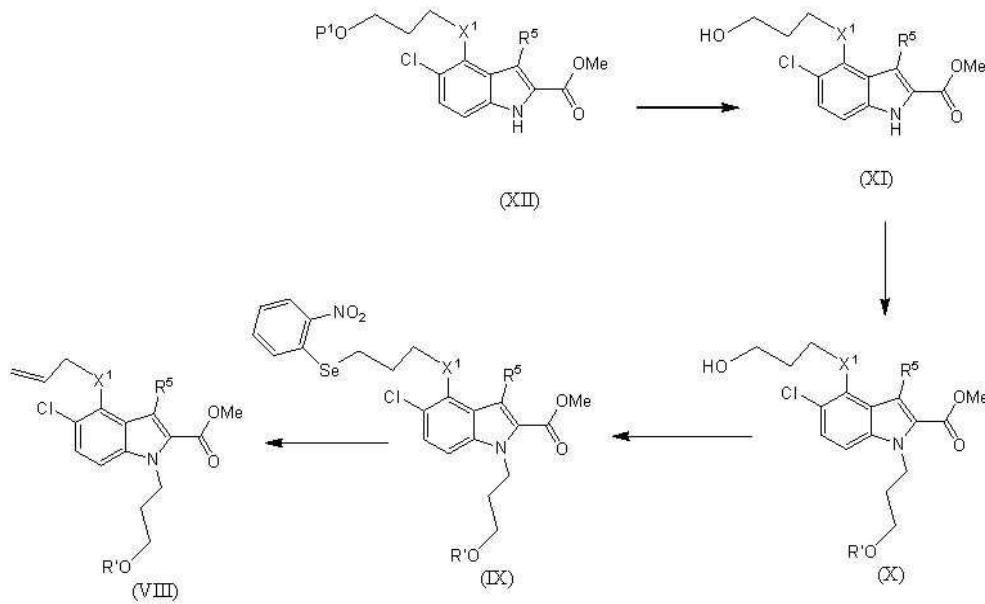
[0256]

- 화학식 (VII)의 중간체는, 화학식 (VIII)의 중간체를, 예를 들어, 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)(Pd(tBu₃P)₂)(CAS [53199-31-8])과 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, DIPEA와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, N,N-다이메틸포름아미드(DMF)와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 120°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, (3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(CAS [1784533-05-6])과 같은 적합한 피라졸 브로마이드와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0257]

화학식 (VIII)의 중간체를 또한, R² 치환체를 보유하는 적합한 피라졸 브로마이드와 반응시켜 화학식 II-b 및 II-c의 화합물에 접근하도록 할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0258] X^1 및 R^5 는 화학식 (I)에서와 같이 정의되고, R' 은 TBDMS와 같은 적합한 보호기인 화학식 (VIII)의 중간체는, 반응식 4에 따라,



[0259]

[0260] 반응식 4

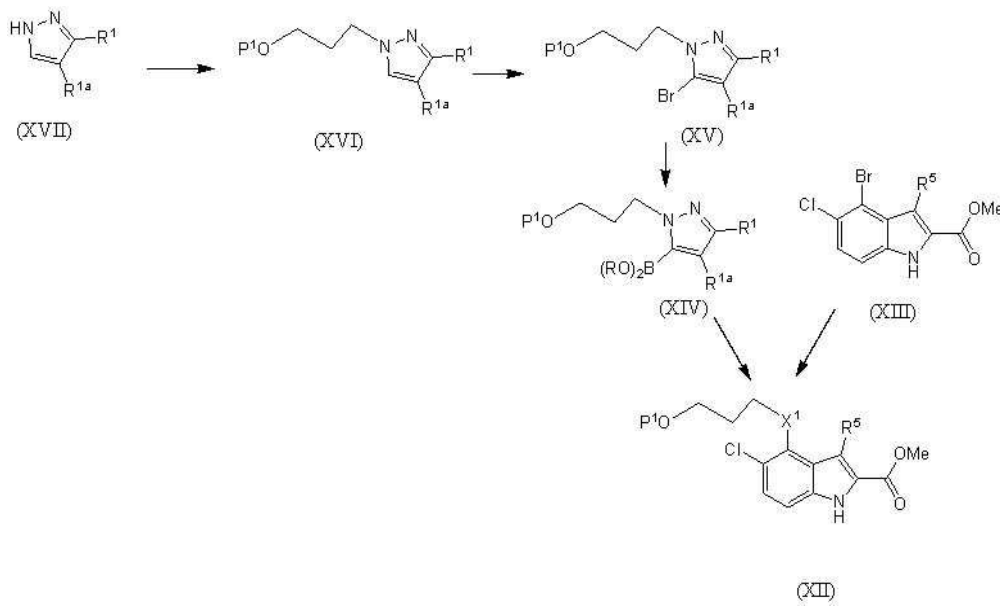
[0261] - 화학식 (IX)의 중간체를, 예를 들어, 테트라하이드로푸란(THF)과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 과산화수소와 같은 적합한 산화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0262] - 화학식 (IX)의 중간체는, 화학식 (X)의 중간체를, 예를 들어, 트라이-n-부틸포스핀과 같은 적합한 황산화제의 존재 하에, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 0°C 또는 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 2-니트로페닐 셀레노시아네이드와 같은 적합한 탈수 시약과 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0263] - 화학식 (X)의 중간체는, 화학식 (XI)의 중간체를, 예를 들어, K_2CO_3 과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 80°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)다이메틸실란과 같은 적합한 O-보호된 프로필 할라이드 또는 알킬설포네이트와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0264] - 화학식 (XI)의 중간체는, P^1 이, 예를 들어, TBDMS와 같은 적합한 보호기인 화학식 (XII)의 중간체를, 예를 들어, 1,4-다이옥산과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, HCl과 같은 적합한 탈보호제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0265] X^1 및 R^5 가 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (XII)의 중간체는, 반응식 5에 따라,



[0266]

[0267] 반응식 5

[0268] - 화학식 (XIII)의 중간체를, 예를 들어, K_2CO_3 과 같은 적합한 염기, 및, 예를 들어, $Pd(amphos)Cl_2$ (CAS [887919-35-9])와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, 1,4-다이옥산과 물의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $80^\circ C$ 와 같은 적합한 온도에서, R^1 및 R^{1a} 가 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (XIV)의 중간체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

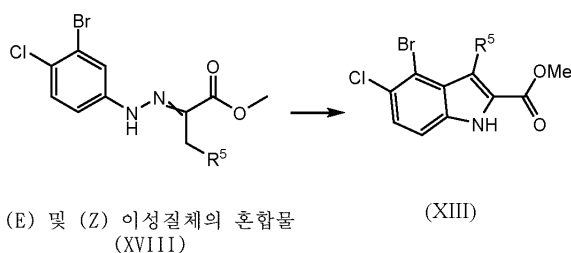
[0269] - 화학식 (XIV)의 중간체는, 화학식 (XV)의 중간체를, 예를 들어, $BuLi$ 와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $-78^\circ C$ 또는 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(CAS [61676-62-8])과 같은 적합한 보로네이트 전구체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0270] - 화학식 (XV)의 중간체는, 화학식 (XVI)의 중간체를, 예를 들어, DCM과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $0^\circ C$ 또는 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, N-브로모석신이미드와 같은 적합한 브롬화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0271] - 화학식 (XVI)의 중간체는, 예를 들어, 3,4-다이메틸-1H-피라졸(CAS [2820-37-3])과 같은 적합한 피라졸 (XVII)을, 예를 들어, NaH 와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, DMF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $0^\circ C$ 또는 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, (3-브로모프로폭시)-tert-부틸다이메틸실란(CAS [89031-84-5])과 같은 적합한 보호된 알킬화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0272] - 화학식 (XVI)의 중간체의 합성 중에 이성질체의 혼합물이 얻어질 수 있으며, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피와 같은 적합한 방법을 사용하여 이들 중에서 원하는 이성질체를 분리할 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

[0273] R^5 가 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (XIII)의 중간체는, 반응식 6에 따라,

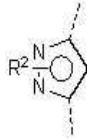


[0274]

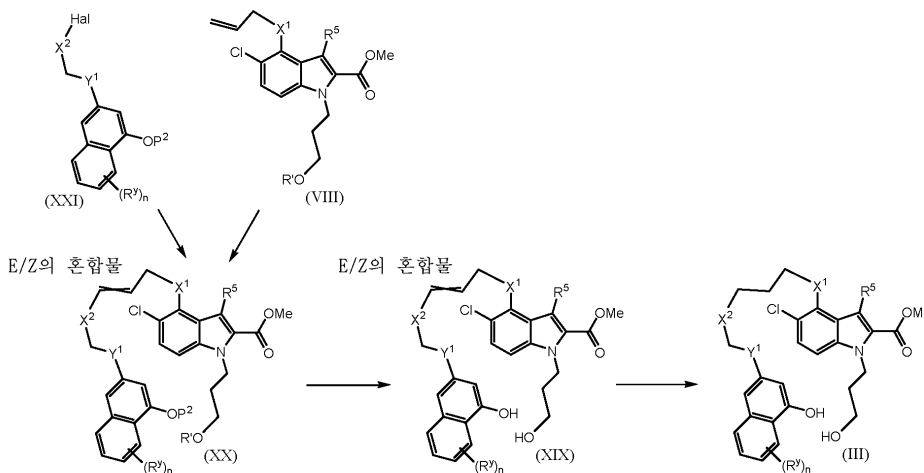
[0275] 반응식 6

[0276] - 화학식 (XVIII)의 중간체를, 예를 들어, 아세트산과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 70°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 황산과 같은 적합한 산과 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0277] - 화학식 (XVIII)의 중간체는, (3-브로모-4-클로로페닐)하이드라진을, 예를 들어, 염산과 같은 적합한 산의 존재 하에, 예를 들어, 메탄올과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 65°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 메틸 2-옥소부타노에이트와 같은 적합한 메틸 2-옥소알카노에이트와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.



[0278] 대안적으로, X²가 를 나타내는 경우, X¹, R⁵, 및 (R^y)_n은 화학식 (I)에서와 같이 정의되고, Hal은 적합한 할로겐으로서 정의되고, Y¹은 (CH₂)_m이고, m은 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (III)의 중간체는, 반응식 7에 따라,



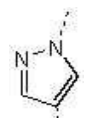
[0279]

[0280] 반응식 7

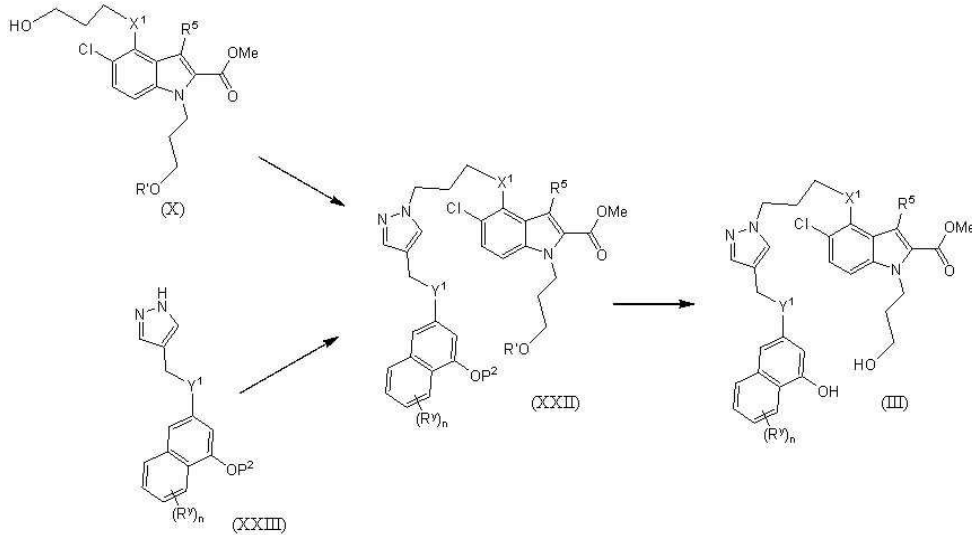
[0281] - 화학식 (XIX)의 중간체를, 예를 들어, Pd/C와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, EtOAc와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 수소와 같은 적합한 수소화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0282] - 화학식 (XIX)의 중간체는, 화학식 (XX)의 중간체를, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)와 같은 적합한 탈보호제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0283] - 화학식 (XX)의 중간체는, 화학식 (VIII)의 중간체를, 예를 들어, DIPEA와 같은 적합한 염기, 및, 예를 들어, Pd(tBu₃P)₂와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, DMF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 120°C와 같은 적합한 온도에서, 화학식 (XXI)의 중간체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.



[0284] 대안적으로, X²가 를 나타내는 경우, X¹, R⁵, 및 (R^y)_n이 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (III)의 중간체는, 반응식 8에 따라,

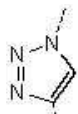


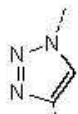
[0285]

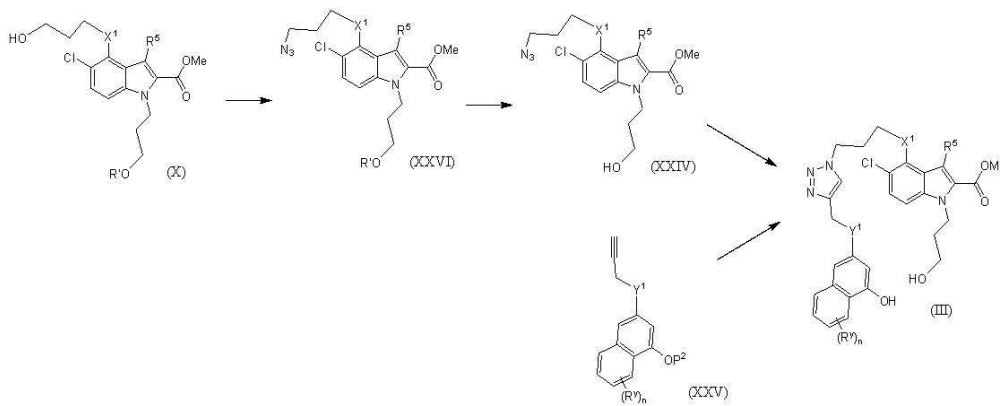
[0286] 반응식 8

[0287] - P² 및 R¹이, 예를 들어, 각각 TBDMS 및 THF와 같은 적합한 보호기인 화학식 (XXII)의 중간체를, 예를 들어, 다이옥산과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 다이옥산 중의 4 M HCl과 같은 적합한 탈보호제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0288] - 화학식 (XXII)의 중간체는, R¹이, 예를 들어, THP와 같은 적합한 보호기인 화학식 (X)의 중간체를, 예를 들어, DTBAD 및 트라이페닐포스핀과 같은 적합한 커플링제의 존재 하에, 예를 들어, DCM과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 화학식 (XXIII)의 중간체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.



[0289] 대안적으로, X²가 를 나타내는 경우, X¹, R⁵, 및 (R^y)_n이 화학식 (I)에서와 같이 정의된 화학식 (III)의 중간체는, 반응식 9에 따라,



[0290]

[0291] 반응식 9

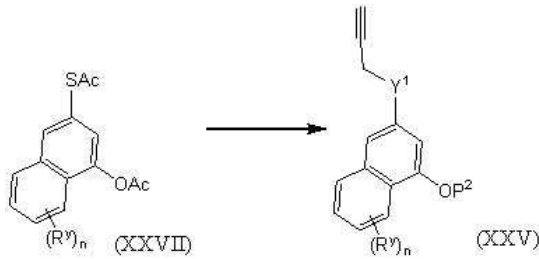
[0292] - 화학식 (XXIV)의 중간체를, 예를 들어, CuSO₄와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, 소듐 아스코르베이트와 같은 적합한 첨가제의 존재 하에, 예를 들어, NaHCO₃과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, tBuOH와 물의 혼합물과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 화학식 (XXV)의 중간체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0293] - R¹이 TBDMS인 화학식 (XXIV)의 중간체는, 화학식 (XXVI)의 중간체를, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, TBAF와 같은 적합한 탈보호제와 반응시키는 단계에

의해 제조될 수 있다.

[0294] - R'이 TBDMS인 화학식 (XXVI)의 중간체는, R'이 TBDMS인 화학식 (X)의 중간체를, 예를 들어, DBU와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 60°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, DPPA와 같은 적합한 아지드 전구체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

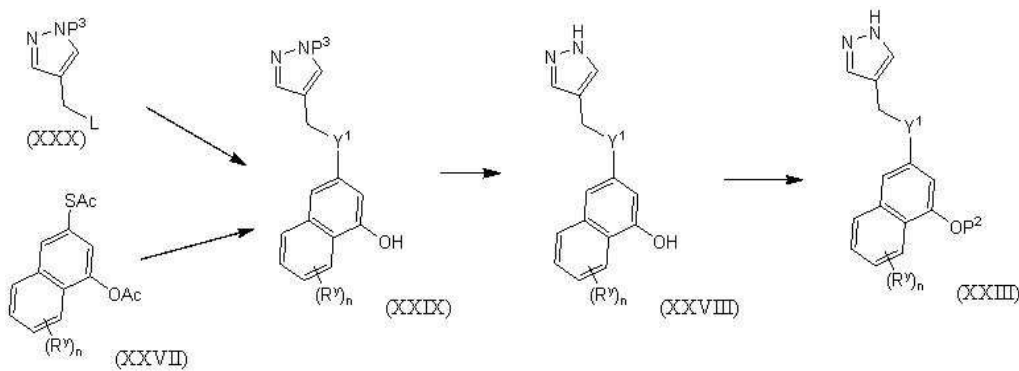
[0295] Y¹이 S(황)인 화학식 (XXV)의 중간체는, 반응식 10에 따라, 화학식 (XXVII)의 중간체를, 예를 들어, K₂CO₃과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, MeOH와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 프로파르길 브로마이드와 같은 적합한 프로파르길 전구체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.



[0296]

[0297] 반응식 10

[0298] Y¹은 S(황)이고 P²는 TBDMS인 화학식 (XXIII)의 중간체는, 반응식 11에 따라,



[0299]

[0300] 반응식 11

[0301] - 화학식 (XXVIII)의 중간체를, 예를 들어, 이미다졸과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, DCM과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 50°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, TBDMSCl과 같은 적합한 보호제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

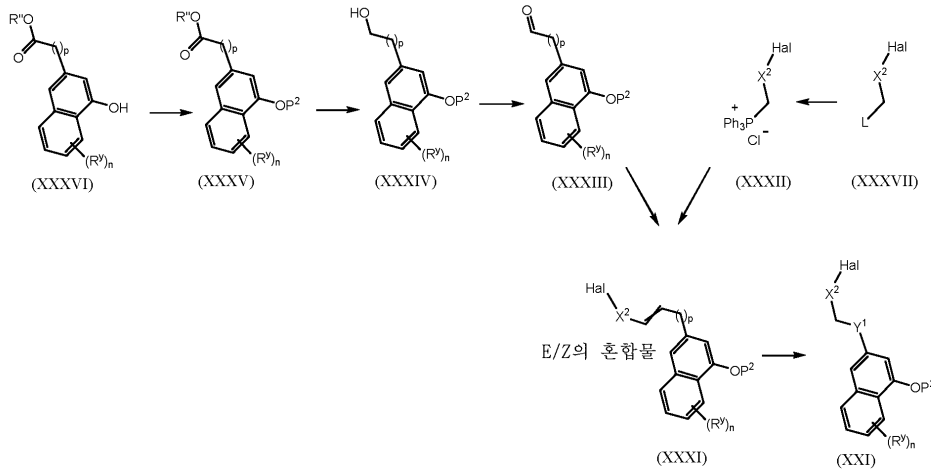
[0302] - 화학식 (XXVIII)의 중간체는, P₃이, 예를 들어, THP와 같은 적합한 보호기인 화학식 (XXIX)의 중간체를, 예를 들어, 다이옥산과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, HCl과 같은 적합한 탈보호제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0303] - 화학식 (XXIX)의 중간체는, P₃이, 예를 들어, THP와 같은 적합한 보호기이고, L이, 예를 들어, 클로라이드와 같은 적합한 이탈기인 화학식 (XXX)의 중간체를, 예를 들어, K₂CO₃과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, NaI와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, MeOH와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 화학식 (XXVII)의 중간체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0304] 화학식 (XXVII)의 중간체는 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(CAS [2143010-96-0])와 유사하게 제조될 수 있다.

[0305] 화학식 (XXX)의 중간체는 구매가능하거나 4-(클로로메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)- 1H-피라졸(CAS [2152839-94-4])과 유사하게 제조될 수 있다.

[0306] X^2 및 $(R^y)_n$ 은 화학식 (I)에서와 같이 정의되고, P^2 는, 예를 들어, TBDMS와 같은 적합한 보호기이고, Y_1 은 $(CH_2)_m$ 으로서 정의되고, m 은 화학식 (I)에서와 같이 정의되고, Hal은, 예를 들어, 브로마이드와 같은 적합한 할로겐으로서 정의된 화학식 (XXI)의 중간체는, 반응식 12에 따라,



[0307]

[0308] 반응식 12

[0309] - 화학식 (XXXI)의 중간체를, 예를 들어, PtO_2 와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 예를 들어, MeOH와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 수소와 같은 적합한 수소화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0310] - 화학식 (XXXI)의 중간체는, 화학식 (XXXII)의 중간체를, 예를 들어, NaH와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $-20^\circ C$ 또는 $0^\circ C$ 와 같은 적합한 온도에서, 화학식 (XXXIII)의 중간체와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0311] - p 가 0 또는 1인 화학식 (XXXIII)의 중간체는, 화학식 (XXXIV)의 중간체를, 예를 들어, DCM과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, MnO_2 또는 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)과 같은 적합한 산화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

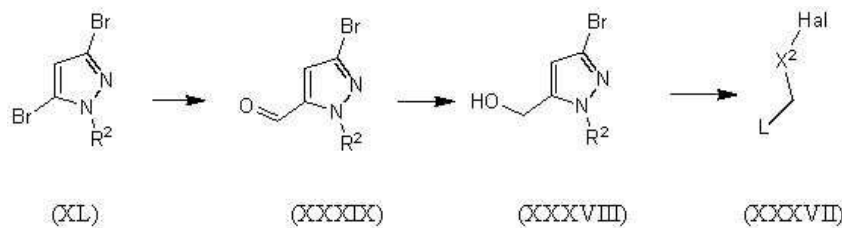
[0312] - 화학식 (XXXIV)의 중간체는, 화학식 (XXXV)의 중간체를, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $0^\circ C$ 와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, $LiAlH_4$ 와 같은 적합한 환원제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0313] - R'' 이 알킬로서 정의된 화학식 (XXXV)의 중간체는, 화학식 (XXXVI)의 중간체를, 예를 들어, 이미다졸과 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, DMF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, tert-부틸(클로로)다이페닐실란(TBDPSCl)과 같은 적합한 보호기와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0314] - 화학식 (XXXVI)의 중간체는 구매가능하거나 메틸 7-플루오로-4-하이드록시-2-나프토에이트(CAS [2092726-85-5])와 유사하게 제조될 수 있다.

[0315] - 화학식 (XXXII)의 중간체는, 예를 들어, 3-브로모-5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸(CAS [2109428-60-4])과 같은 화학식 (XXXVII)의 적합한 할로헤테로사이클을, 예를 들어, ACN과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, $85^\circ C$ 와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, PPh_3 과 같은 적합한 포스핀과 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0316] X^2 는 화학식 (I)에서와 같이 정의되고, Hal은, 예를 들어, 브로마이드와 같은 적합한 할로겐으로서 정의되고, L은, 예를 들어, 클로라이드와 같은 적합한 이탈기인 화학식 (XXXVII)의 중간체는, 반응식 13에 따라,



[0317]

반응식 13

[0319]

- 화학식 (XXXVIII)의 중간체를, 예를 들어, DCM과 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 실온과 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, 티오닐 클로라이드와 같은 적합한 활성화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0320]

- 화학식 (XXXVIII)의 중간체는, 화학식 (XXXIX)의 중간체를, 예를 들어, MeOH와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, 15°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, NaBH₄와 같은 적합한 환원제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0321]

- 화학식 (XXXIX)의 중간체는, 화학식 (XL)의 중간체를, 예를 들어, BuLi와 같은 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어, THF와 같은 적합한 용매 중에, 예를 들어, -78°C와 같은 적합한 온도에서, 예를 들어, DMF와 같은 적합한 아실화제와 반응시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0322]

- 화학식 (XL)의 중간체는 구배가능하거나 문헌에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0323]

적절한 기능이 존재하는 경우, 다양한 화학식의 화합물 또는 이들의 제조에 사용되는 임의의 중간체가 축합, 치환, 산화, 환원, 또는 절단 반응을 사용하는 하나 이상의 표준 합성 방법에 의해 추가로 유도체화될 수 있다는 것이 인정될 것이다. 특정 치환 접근법은 통상적인 알킬화, 아릴화, 헤테로아릴화, 아실화, 설폰닐화, 할로겐화, 니트로화, 포르밀화, 및 커플링 절차를 포함한다.

[0324]

화학식 (I)의 화합물은 거울상 이성질체의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있으며, 이는 당업계에 알려진 분할 절차에 따라 서로 분리될 수 있다. 염기성 질소 원자를 함유하는 화학식 (I)의 라세미 화합물은 적합한 키랄 산과의 반응에 의해 상응하는 부분입체 이성질체 염 형태로 전환될 수 있다. 상기 부분입체 이성질체 염 형태는, 예를 들어, 선택적 또는 분별 결정화에 의해 후속적으로 분리되고, 거울상 이성질체는 알칼리에 의해 이로부터 유리된다. 화학식 (I)의 화합물의 거울상 이성질체 형태를 분리하는 대안적인 방식은 키랄 고정상을 사용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수한 입체화학적으로 이성질체인 형태는 또한, 반응이 입체특이적으로 일어나기만 한다면, 적절한 출발 물질의 상응하는 순수한 입체화학적으로 이성질체인 형태로부터 유도될 수 있다.

[0325]

본 발명의 화합물의 제조에서, 중간체의 원격 기능기(예를 들어, 1차 또는 2차 아민)의 보호가 필요할 수 있다. 그러한 보호에 대한 필요성은 원격 기능기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라 변동될 것이다. 그러한 보호에 대한 필요성은 당업자에 의해 용이하게 결정된다. 보호기 및 이들의 용도에 관한 일반적인 설명에 대해서는, 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007]을 참조한다.

[0326]

화합물의 약리학

[0327]

본 발명의 화합물은 MCL-1 항세포자멸사 활성화와 같은 하나 이상의 MCL-1 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0328]

MCL-1 억제제는 세포자멸사 촉진 이펙터 Bak 및 Bax 또는 BH3 단독 감작제, 예컨대 Bim, Noxa, 또는 Puma에 결합하고 억제하는 능력과 같은 하나 이상의 MCL-1 기능을 차단하는 화합물이다.

[0329]

본 발명의 화합물은 MCL-1 생존-촉진 기능을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 암과 같은 면역계의 효과에 민감한 질환의 치료 및/또는 예방, 특히 치료에 유용할 수 있다.

[0330]

본 발명의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 면역 조절을 통해 항-종양 특성을 나타낸다.

[0331]

일 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체(바람직하게는 인간)에게 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 본 명세서에 기재된 것들로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.

[0332]

일 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체, 바람직

하계는 인간에게, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), B 세포 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 유방암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장 선암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 여포성 림프종, 위암, 두경부암(두경부 편평 세포 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 조혈암(hematopoietic cancer), 간세포 암종, 호지킨 림프종, 간암, 폐암(폐 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 림프종, 수모세포종, 흑색종, 의미 불명의 단클론 감마병증, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수섬유증, 골수증식성 신생물, 난소암, 난소 투명 세포 암종, 난소 장액 낭선종, 췌장암, 진성 적혈구 증가증, 전립선암, 직장 선암종, 신세포 암종, 무증상 다발성 골수종, T 세포 급성 림프모구성 백혈병, T 세포 림프종, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.

[0333] 다른 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 인간에게, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 바람직하게는 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), B 세포 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 유방암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 조혈암, 호지킨 림프종, 폐암(폐 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음) 림프종, 의미 불명의 단클론 감마병증, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 골수섬유증, 골수증식성 신생물, 무증상 다발성 골수종, T 세포 급성 림프모구성 백혈병, T 세포 림프종, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.

[0334] 다른 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 인간에게, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 선암종, 양성 단클론 감마병증, 담도암(담관암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 방광암, 유방암(유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유암, 유방의 수질 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 뇌암(수막종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 신경교종(성상세포종, 핍지교종; 수모세포종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 기관지암, 자궁경부암(자궁경부 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 척색종, 용모막암종, 결장직장암(결장암, 직장암, 결장직장 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 상피 암종, 내피 육종(카포시 육종, 다발성 특발성 출혈 육종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 자궁 내막암(자궁암, 자궁 육종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 식도암(식도의 선암종, 바렛 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 유잉 육종, 위암(위 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 위장관 간질 종양(GIST), 두경부암(두경부 편평 세포 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 조혈암(비제한적인 예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL)(B-세포 ALL, T-세포 ALL을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 급성 골수구성 백혈병(AML)(예를 들어 B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병(CML)(예를 들어 B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어 B-세포 CLL, T-세포 CLL), 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(B-세포 HL, T-세포 HL을 포함하지만 이로 제한되지 않음) 및 비-호지킨 림프종(NHL)(예를 들어 B-세포 NHL, 예컨대 미만성 거대 세포 림프종(DLCL)(예를 들어 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(점막-관련 림프 조직(MALT) 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 거대 글로불린혈증을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 면역모구성 거대 세포 림프종, 모양 세포 백혈병(HCL), 전구체 B-림프모구성 림프종 및 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예를 들어 피부 T-세포 림프종(CTCL)(균상 식육종, 세자리 증후군을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 혈관면역모구성 T-세포 림프종, 결절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 거대 세포 림프종, 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합, 다발성 골수종(MM), 중쇄 질환(알파쇄 질환, 감마쇄 질환, 뮤쇄 질환을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 면역세포성 아밀로이드증, 신장암(윌름 종양으로도 알려진 신모세포종, 신세포 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 간암(간세포암(HCC), 악성 간종양을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 폐암(기관지원성 암종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 편평 폐암(SLC), 폐의 선암종, 루이스 폐 암종, 폐 신경내분비 종양, 정형 유암종, 비정형 유암종, 소세포 폐암(SCLC), 및 거대 세포 신경내분비 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD), 진성 적혈구 증가증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 골수섬유증(MF)으로도 알려진 원인불명 골수 화생(AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 과호산구 증후군(HES), 난소암(낭선암종, 난소 배아성 암종, 난소 선암종을 포함하지만 이로 제한되지

않음), 횡장암(횡장 선암종, 관내 유두상 점액성 신생물(IPMN), 도세포 종양을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 전립선암(전립선 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 피부암(편평 세포 암종(SCC), 각질가시세포종(KA), 흑색종, 기저 세포 암종(BCC)을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 및 연조직 육종(예를 들어 악성 섬유조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초종(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.

[0335] 다른 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 인간에게, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 양성 단클론 감마병증, 유방암(유방의 선암종, 유방의 유두상 암종, 유암, 유방의 수질 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 조혈암(비제한적인 예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL)(B-세포 ALL, T-세포 ALL을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 급성 골수구성 백혈병(AML)(예를 들어 B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병(CML)(예를 들어 B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어 B-세포 CLL, T-세포 CLL), 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(B-세포 HL, T-세포 HL을 포함하지만 이로 제한되지 않음) 및 비-호지킨 림프종(NHL)(예를 들어 B-세포 NHL, 예컨대 미만성 거대 세포 림프종(DLCL)(예를 들어 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(점막-관련 림프 조직(MALT) 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 거대 글로블린혈증을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 면역모구성 거대 세포 림프종, 모양 세포 백혈병(HCL), 전구체 B-림프모구성 림프종 및 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예를 들어 피부 T-세포 림프종(CTCL)(균상 식육종, 세자리 증후군을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 혈관면역모구성 T-세포 림프종, 결절의 자연 살해 T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 거대 세포 림프종, 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합, 다발성 골수종(MM), 중쇄 질환(알파쇄 질환, 감마쇄 질환, 뮤쇄 질환을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 면역세포성 아미로이드증, 간암(간세포암(HCC), 악성 간종양을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 폐암(기관지원성 암종, 비-소세포 폐암(NSCLC), 편평 폐암(SLC), 폐의 선암종, 루이스 폐 암종, 폐 신경내분비 종양, 정형 유암종, 비정형 유암종, 소세포 폐암(SCLC), 및 거대 세포 신경내분비 암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD), 및 전립선암(전립선 선암종을 포함하지만 이로 제한되지 않음)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.

[0336] 다른 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 인간에게, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 전립선, 폐, 횡장, 유방, 난소, 자궁경부, 흑색종, B-세포 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(AML), 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법에 관한 것이다.

[0337] 다른 실시 형태에서 본 발명은, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 인간에게, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 암은 다발성 골수종인, 방법에 관한 것이다.

[0338] 본 발명에 따른 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 또한, PD1/PDL1 면역 체크포인트 축의 억제제와 같은 면역 조절제, 예를 들어 PD-1의 활성 또는 PD-L1 및 또는 CTLA-4의 활성을 억제하고/하거나 이에 결합하는 항체(또는 펩티드) 또는 종양 관련 항원을 표적화하는 조작된 키메라 항원 수용체 T 세포(CART)와 조합되는 치료적 응용을 가질 수 있다.

[0339] 본 발명에 따른 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 또한, 대상체의 암의 치료를 위해, 또는 상기 대상체의 암의 치료와 관련된 부작용의 치료 또는 예방을 위해, 암을 갖는 상기 대상체에게 투여되는 방사선요법 또는 화학요법제(항암제를 포함하지만 이로 제한되지 않음) 또는 임의의 다른 약제학적 제제와 조합될 수 있다.

[0340] 본 발명에 따른 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 또한, 면역 반응을 자극하거나 향상시키는 다른 제제, 예컨대 백신과 조합될 수 있다.

[0341] 일 실시 형태에서 본 발명은, 암(여기서 암은 본 명세서에 기재된 것들로부터 선택됨)을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체(바람직하게는 인간)에게 공동-요법 또는 조합 요법의 치료적 유효량

을 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 공동-요법 또는 조합 요법은 (a) 면역 조절제(예컨대 PD1/PDL1 면역 체크 포인트 축의 억제제, 예를 들어 PD-1의 활성화 또는 PD-L1 및 또는 CTLA-4의 활성을 억제하고/하거나 이에 결합하는 항체(또는 펩티드)); (b) 종양 관련 항원을 표적화하는 조작된 키메라 항원 수용체 T 세포(CART); (c) 방사선요법; (d) 화학요법; 및 (e) 면역 반응을 자극하거나 향상시키는 제제, 예컨대 백신으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 항암제(들) 및 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 방법에 관한 것이다.

- [0342] 본 발명은, 의약으로 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0343] 본 발명은, MCL-1 활성화의 억제에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0344] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "항암제"는 "항-종양 세포 성장제" 및 "항-신생물제"를 포함할 것이다.
- [0345] 본 발명은, 상기 언급된 질환(바람직하게는 암)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0346] 본 발명은, 상기 언급된 질환(바람직하게는 암)을 치료 및/또는 예방하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0347] 본 발명은, 질환, 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암(예를 들어, 다발성 골수종)을 치료 및/또는 예방하기 위한, 특히 치료하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0348] 본 발명은, 질환, 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암(예를 들어, 다발성 골수종)의 치료 및/또는 예방, 특히 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0349] 본 발명은, MCL-1 매개 질환 또는 병태, 바람직하게는 암, 더욱 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암(예를 들어, 다발성 골수종)을 치료 및/또는 예방하기 위한, 특히 치료하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0350] 본 발명은, MCL-1 매개 질환 또는 병태, 바람직하게는 암, 더욱 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암(예를 들어, 다발성 골수종)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 특히 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0351] 본 발명은, 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0352] 본 발명은, MCL-1의 억제를 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0353] 본 발명은, 암, 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다. 더욱 특히, 암은 MCL-1의 억제에 반응하는 암(예를 들어, 다발성 골수종)이다.
- [0354] 본 발명은, 이상에서 언급된 질환 병태 중 어느 하나의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0355] 본 발명은, 이상에서 언급된 질환 병태 중 어느 하나의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물에 관한 것이다.
- [0356] 이상에서 언급된 질환 중 어느 하나의 치료 및/또는 예방을 위해, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물을 대상체, 바람직하게는 인간에게 투여할 수 있다.
- [0357] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 용매화물의 유용성의 관점에서, 이상에서 언급된 질환 중 임의의 것을 앓고 있는 대상체, 바람직하게는 인간과 같은 포유류를 치료하는 방법; 또는 대상체, 인간에서 이상에서 언급된 질환 중 임의의 것의 진행을 지연시키는 방법; 또는 대상체, 바람직하게는 인간과 같은 포유류가, 이상에서 언급된 질환 중 어느 하나를 앓는 것을 예방하는 방법이 제공된다.

- [0358] 상기 방법은, 인간과 같은 대상체에 대한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 유효량의 투여, 즉, 전신 또는 국소 투여, 바람직하게는 경구 또는 정맥내 투여, 더욱 바람직하게는 경구 투여를 포함한다.
- [0359] 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 치료 활성을 갖기에 충분한 양이며, 이러한 양은 특히 질환의 유형, 치료 제형 내의 화합물의 농도, 및 환자의 병태에 따라 변동된다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 일 실시 형태에서, 1일 치료적 유효량은 약 0.005 mg/kg 내지 100 mg/kg일 수 있다.
- [0360] 치료 효과를 달성하기 위해 필요한, 본 명세서에서 활성 성분으로도 지칭되는 본 발명에 따른 화합물의 양은, 예를 들어 특이적 화합물, 투여 경로, 수용자의 연령 및 병태, 및 치료되는 특정 장애 또는 질환에 따라 사례별로 변동될 수 있다. 본 발명의 방법은 또한, 일당 1 내지 4회 섭취의 계획으로 활성 성분을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 이러한 방법에서, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 투여 전에 제형화된다.
- [0361] 본 발명은 또한, 본 명세서에 언급된 장애(바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암)를 치료 및/또는 예방하기 위한 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 치료적 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함한다.
- [0362] 활성 성분(예를 들어 본 발명의 화합물)을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 그것을 약제학적 조성물로서 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께, 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 담체 또는 희석제는 조성물의 다른 성분들과 상용성이고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다.
- [0363] 본 발명의 약제학적 조성물은 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 문헌[Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, 특히 Part 8 : Pharmaceutical preparations and their Manufacture 참조)]에 기재된 것들과 같은 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0364] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 조합 요법은 본 발명에 따른 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제를 함유하는 단일 약제학적 투여 제형의 투여뿐만 아니라, 본 발명에 따른 화합물 및 각각의 추가의 치료제를 그 자체의 별도의 약제학적 투여 제형으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0365] 따라서, 일 실시 형태에서 본 발명은, 암을 앓고 있는 환자의 치료에 동시에, 별도로, 또는 순차적으로 사용하기 위한 복합 제제로서, 제1 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물 및 추가의 활성 성분으로서의 하나 이상의 항암제(들)를 포함하는 생성물에 관한 것이다.
- [0366] 하나 이상의 다른 항암제 및 본 발명에 따른 화합물은 동시에(예를 들어 별도의 조성물 또는 통합된 조성물로) 또는 어느 순서로든 순차적으로 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 2개 이상의 화합물은 유리하거나 상승적인 효과가 달성됨을 보장하기에 충분한 기간 내에 및/또는 양 및/또는 방식으로 투여된다. 조합의 각각의 성분 에 대한 바람직한 투여의 방법 및 순서 및 각각의 투여량 및 계획은 투여되는 특정한 다른 항암제 및 본 발명의 화합물, 이들의 투여 경로, 치료되는 특정 병태, 특히 종양, 및 치료되는 특정 숙주에 의존할 것이 임의 인정될 것이다.
- [0367] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다.
- [0368] 실시예
- [0369] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 몇몇 방법이 하기 실시예에 예시된다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 얻어졌고 추가의 정제 없이 사용되었거나, 대안적으로 잘 알려진 방법을 사용함으로써 당업자에 의해 합성될 수 있다.

약어	의미
ACN	아세토니트릴
DBU	1,8-다이아자바이사이클로(5.4.0)운데스-7-엔
DCM	다이클로로메탄
DIPE	다이아이소프로필 에테르
DIPEA	<i>N,N</i> -다이아이소프로필에틸아민
DMF	<i>N,N</i> -다이메틸포름아미드
DPPA	다이페닐포스포릴 아지드
DTBAD	다이- <i>tert</i> -부틸 아조다이카복실레이트
Et ₃ N 또는 TEA	트라이에틸아민
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FA	포름산
h	시간(들)
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
<i>i</i> PrNH ₂	아이소프로필아민
MeOH	메탄올
min	분(들)
MsCl	메탄설포닐 클로라이드
BuLi	부틸리튬
NBS	<i>N</i> -브로모석신이미드
Pd/C	탄소 상의 팔라듐
PPh ₃	트라이페닐포스핀
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
Pd(AmPhos) ₂ Cl ₂	비스(다이- <i>tert</i> -부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II)
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
RP	역상
THF	테트라하이드로푸란
TBDPSCI	<i>tert</i> -부틸(클로로)다이페닐실란
TBDMSCI	<i>tert</i> -부틸다이메틸실릴 클로라이드

[0370]

[0371]

당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 표시된 바와 같은 프로토콜을 사용하여 합성된 화합물은 잔류 용매 또는 소량의 불순물을 함유할 수 있다.

[0372]

하기 실험 프로토콜에서 명시적으로 언급되지 않은 경우에도, 전형적으로 컬럼 크로마토그래피 정제 후에, 원하는 분획을 수집하고 용매를 증발시켰음을 당업자는 인식할 것이다.

[0373]

입체화학이 표시되지 않은 경우, 달리 표시되거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 이는 그것이 입체이성질체의 혼합물임을 의미한다.

[0374]

중간체의 제조

[0375]

비정제 또는 부분적으로 정제된 중간체로서 다음 반응 단계에서 사용된 중간체에 대해, 일부 경우에는 다음 반응 단계에서 그러한 중간체에 대해 몰 양이 언급되지 않거나, 대안적으로 다음 반응 단계에서 그러한 중간체에 대한 추정된 몰 양 또는 이론적 몰 양이 하기 기재된 반응 프로토콜에 표시된다.

[0376]

중간체 1



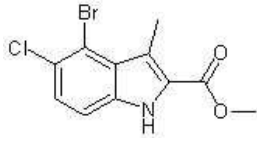
[0377]

[0378]

HCl(93 mL, MeOH 중의 1.25 M) 중의 (3-브로모-4-클로로페닐)하이드라진(CAS [1172589-41-1])(4.66 g, 18.05

mmol) 및 메틸 2-옥소부타노에이트(CAS [3952-66-7])(1.02 eq.)의 용액을 90 분 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 5.77 g의 중간체 1을 갈색 오일성 잔류물로서 제공하였으며, 이는 수 분 내에 고형화되었고, 다음 단계에 그대로 사용되었다.

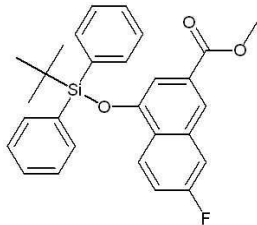
[0379] **중간체 2**



[0380]

[0381] 아세트산(37 mL) 중의 중간체 1(5.77 g, 비정제)의 현탁액을 70°C로 가열하였다. 황산(4.81 mL, 5 eq.)을 10 분에 걸쳐 적가하였다(발열이 발생하고 침전이 형성됨). 추가의 15 분 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 얼음을 첨가함으로써 0°C로 냉각시켰다. 고체 침전을 여과하고 여액의 pH가 중성이 될 때까지 물로 세척하였다. 비정제 반응 혼합물을 저온 헵탄/다이아이소프로필에테르(8/2, 50 mL)로 분쇄하여 미색 고체를 제공하였다. 이 고체를 분취용 SFC(고정상: Chiralpak Daicel IG 20 x 250 mm, 이동상: CO₂, EtOH + 0.4% iPrNH₂)에 의해 정제하여 중간체 2(1.75 g, 32%)를 제공하였다.

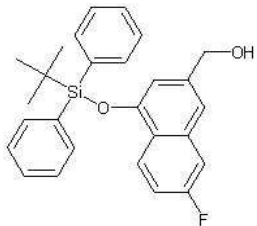
[0382] **중간체 3**



[0383]

[0384] TBDPSCI(14.66 g, 1.5 eq.)을 질소 분위기 하에 0°C로 냉각된 DCM(500 mL) 중의 메틸 7-플루오로-4-하이드록시-2-나프토에이트(CAS [2092726-85-5])(8 g, 35.56 mmol) 및 이미다졸(7.26 g, 3 eq.)의 용액에 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물(100 mL)의 첨가에 의해 반응을 중지하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 제공하였다. 이 오일을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc - 1:0 내지 1:1)에 의해 정제하여 중간체 3(14 g, 수율: 86%)을 황색 오일로서 제공하였다.

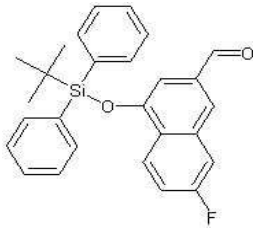
[0385] **중간체 4**



[0386]

[0387] LiAlH₄(1.39 g, 1.2 eq.)를 질소 분위기 하에 0°C로 냉각된 THF(200 mL) 중의 중간체 3(14 g, 30.53 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 반응 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 0°C에서 물(2 mL)에 이어서 10% NaOH 수용액(2 mL)의 느린 첨가에 의해 반응을 중지하였다. 불균질한 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 DCM(200 mL)으로 세척하였다. 여액을 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:EtOAc - 1:0 내지 1:1)에 의해 정제하여 중간체 4(12 g, 수율: 90%)를 황색 고체로서 제공하였다.

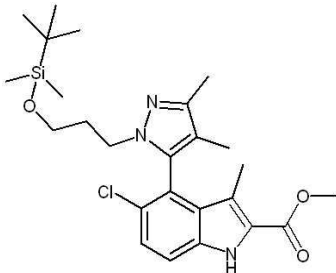
[0388] **중간체 5**



[0389]

[0390] MnO_2 (29.1 g, 12 eq.)를 DCM(200 mL) 중의 중간체 4(12 g, 27.87 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 생성되는 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc, 100/0 내지 50/50)에 의해 정제하여 중간체 5(12 g, 수율: 99%)를 황색 오일로서 제공하였다.

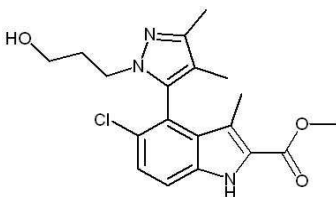
[0391] **중간체 6**



[0392]

[0393] $Pd(AmPhos)_2Cl_2$ (CAS [887919-35-9])(1.17 g, 0.05 eq.)를 1,4-다이옥산(240 mL) 및 H_2O (40 mL) 중의 중간체 2(10 g, 33 mmol), 중간체 29(21 g, 1.2 eq.), 및 K_2CO_3 (6.85 g, 1.5 eq.)의 혼합물에 질소 분위기 하에 첨가하고 반응 혼합물을 6 시간 동안 110°C에서 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고 잔류물을 EtOAc(250 mL) 및 H_2O (50 mL)로 희석하였다. 분리된 수성층을 EtOAc(60 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 중간체 6을 갈색 액체로서(65% 순도) 제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 사용되었다.

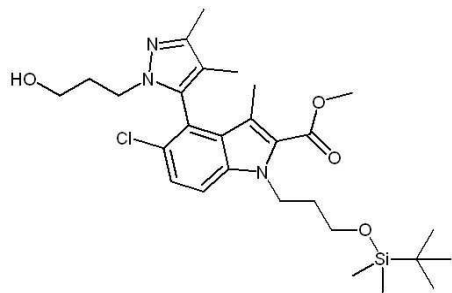
[0394] **중간체 7**



[0395]

[0396] HCl(1,4-다이옥산 중의 4 M, 191 mL, 10 eq.)을 1,4-다이옥산(160 mL) 중의 중간체 6(57.6 g, 65% 순도, 76.4 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고 잔류물을 EtOAc(300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (2 x 100 mL)으로 세척하고 수성층을 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(370 g, 구배: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 0/100)에 의해 정제하여 중간체 7(22.2 g, 수율: 60%)을 황색 검으로서 제공하였다.

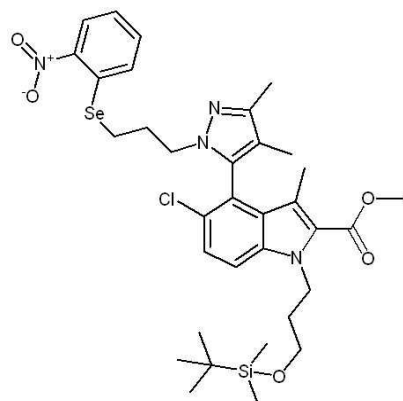
[0397] **중간체 8**



[0398]

[0399] ACN(250 mL) 중의 중간체 7(22.18 g, 52.58 mmol), (3-브로모프로폭시)-tert-부틸다이메틸실란(14.65 g, 1.1 eq.), 및 K₂CO₃(14.53 g, 2 eq.)의 혼합물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 여과 케이크를 ACN(3 x 100 mL)으로 행구었다. 합한 여액을 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(340 g, 구배: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 50/50)에 의해 정제하여 중간체 8(8.52 g, 수율: 26%)을 황색 검으로서 제공하였으며, 이는 정치시에 고형화되었다.

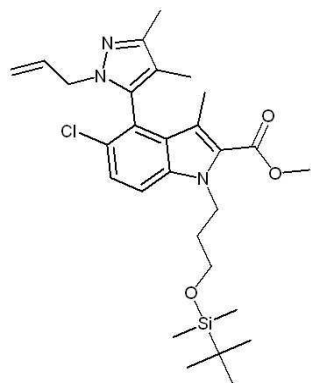
[0400] **중간체 9**



[0401]

[0402] 트라이-n-부틸포스핀(2.9 mL, 2.4 eq.)을 THF(50 mL) 중의 중간체 8(3 g, 4.79 mmol) 및 2-니트로페닐 셀레노시아네이트(2.18 g, 2 eq.)의 용액에 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(40 g, 용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 50/50)에 의해 정제하여 중간체 9(3 g, 수율: 81%)를 갈색 액체로서 제공하였다.

[0403] **중간체 10**

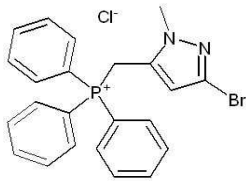


[0404]

[0405] H₂O₂(1.9 mL, 5 eq.)를 THF(40 mL) 중의 중간체 9(3 g, 3.87 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂S₂O₃(4 mL) 및 물(10 mL)로 희석하고 그것을 EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(40 g, 용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 85/15)에 의해

정제하여 중간체 10(1.94 g, 수율: 91%)을 갈색 액체로서 제공하였다.

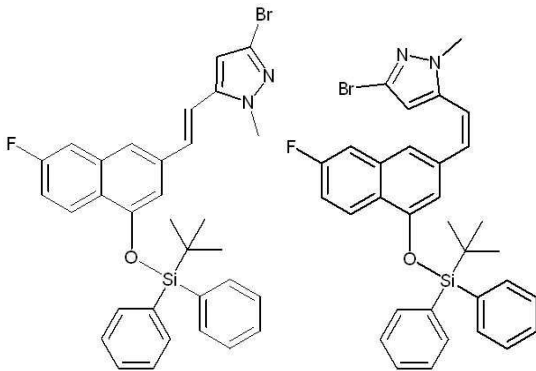
[0406] **중간체 11**



[0407]

[0408] PPh_3 (260 mg, 1.2 eq.)를 ACN(2 mL) 중의 3-브로모-5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸(CAS [2109428-60-4])(173 mg, 0.82 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 85°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 석유 에테르(20 mL)로 분쇄하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 수집하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 11(262 mg, 수율: 61%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0409] **중간체 12 및 중간체 13**

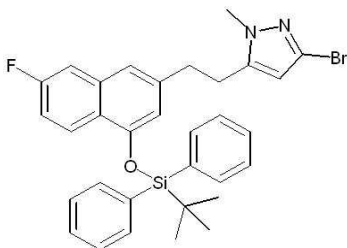


[0410]

[0411] 중간체 12 중간체 13

[0412] NaH(광유 중의 60%, 30 mg, 1.5 eq.)를 THF(3 mL) 중의 중간체 11(260 mg, 0.5 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -20°C로 냉각시키고 중간체 5를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)의 첨가에 의해 반응을 퀸칭하고 혼합물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 85/15)에 의해 정제하여 중간체 12(120 mg, 수율: 41%) 및 중간체 13(110 mg, 수율: 37%)을 둘 모두 백색 고체로서 제공하였다.

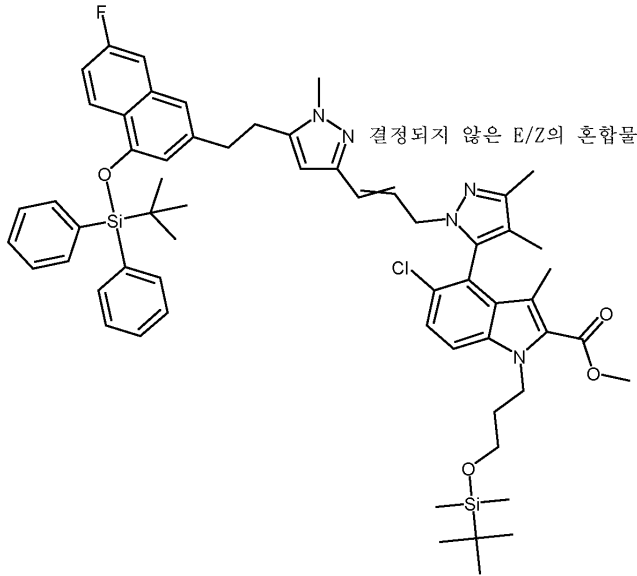
[0413] **중간체 14**



[0414]

[0415] PtO_2 (155 mg, 0.4 eq.)를 MeOH(15 mL) 중의 중간체 13(1 g, 1.7 mmol)의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기(2 eq.) 하에 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 비정제 중간체 14(1 g, 수율: 59%)를 제공하였으며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

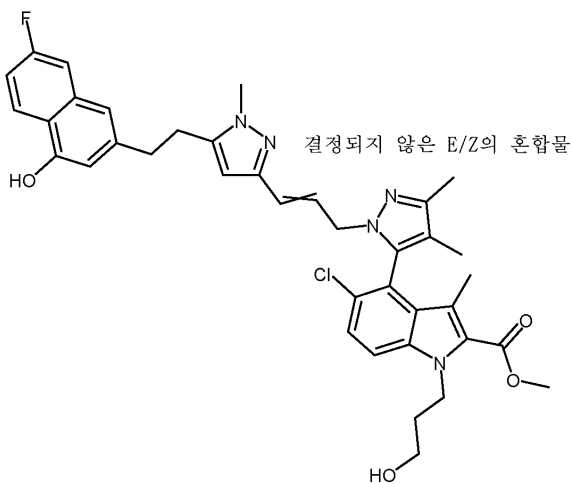
[0416] 중간체 15



[0417]

[0418] DIPEA(481 μ L, 3 eq.)를 DMF(10 mL) 중의 중간체 10(500 mg, 0.943 mmol), 중간체 14(831 mg, 1.5 eq.), 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(CAS [53199-31-8])(96 mg, 0.2 eq.)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하고 반응 혼합물을 120°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL) 및 물(50 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 염수(2 x 35 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 EtOAc(50 mL)로 역추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피(80 g, 구배: DCM/MeOH 100/0 내지 95/5)에 의해 정제하여 중간체 15(723 mg, 수율: 74%)를 포말로서 제공하였다.

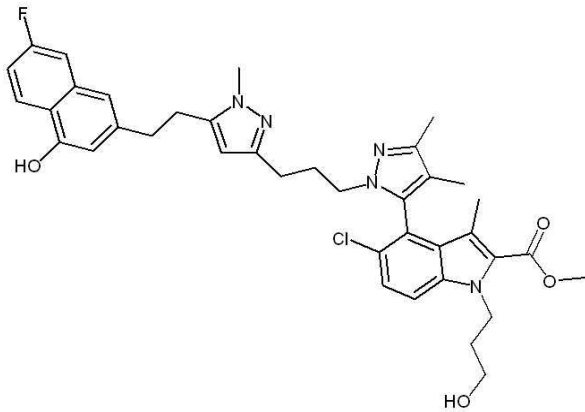
[0419] 중간체 16



[0420]

[0421] TBAF(THF 중의 1 M, 2 mL, 2.5 eq)를 건조 THF(10 mL) 중의 중간체 15(865 mg, 0.834 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc(100 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 EtOAc(50 mL)로 역추출하였다. 합한 유기층을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(80 g, 구배: DCM/MeOH 100/0 내지 95/5)에 의해 정제하여 중간체 16(337 mg, 수율: 59%)을 백색 포말로서 제공하였다.

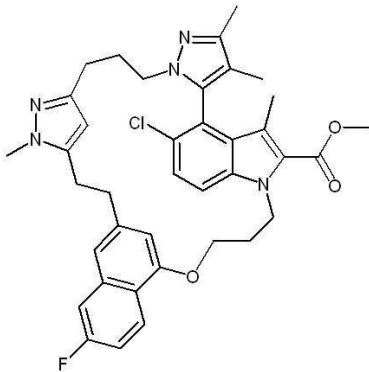
[0422] 중간체 17



[0423]

[0424] EtOAc(21 mL) 중의 중간체 16(337 mg, 0.493 mmol)의 용액을 수소 분위기(1 기압) 하에 Pd/C(10%, 52 mg, 0.1 eq.)의 존재 하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Dicalite® 상에서 여과하고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하고, 여액을 증발시켜 중간체 17을 제공하였으며, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0425] 중간체 18 및 중간체 19



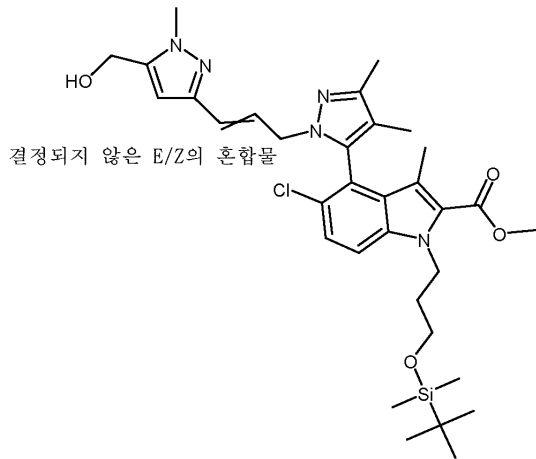
[0426]

[0427] 중간체 18(Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음)

[0428] 중간체 19(Sa or Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음)

[0429] 톨루엔(10 mL) 및 THF(2 mL) 중의 중간체 17(338 mg, 0.493 mmol) 및 DTBAD(227 mg, 2 eq.)의 용액을 톨루엔(10 mL) 중의 PPh₃(258 mg, 2 eq.)의 용액에 70°C에서 교반하면서 주사기 펌프(0.1 mL/분)로 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(80 g, 구매: EtOAc/MeOH 100/0 내지 95/5)에 의해 정제하였다. 얻어진 생성물을 분취용 SFC(고정상: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm, 이동상: CO₂, EtOH + 0.4% iPrNH₂)에 의해 정제하여 중간체 18(86 mg, 수율: 26%) 및 중간체 19(88 mg, 수율: 27%)를 포말로서 제공하였다.

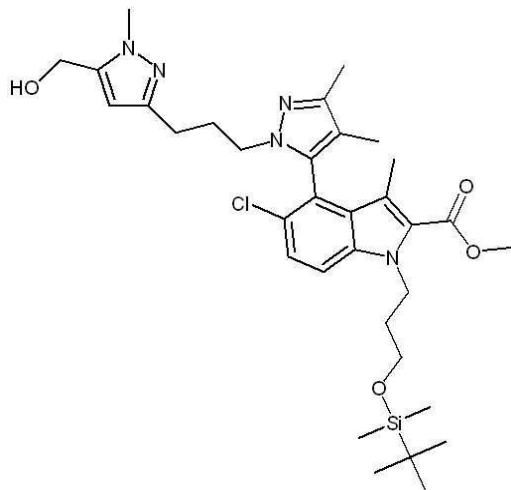
[0430] **중간체 20**



[0431]

[0432] 중간체 20은, 중간체 14 대신에 중간체 10 및 (3-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(CAS [1784533-05-6])로부터 출발하여, 중간체 15에서와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

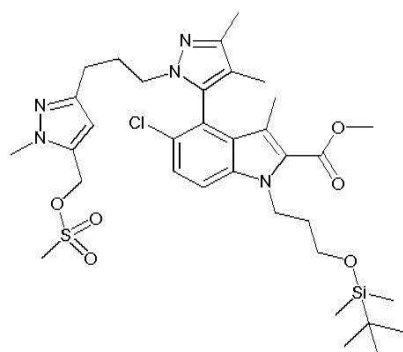
[0433] **중간체 21**



[0434]

[0435] 중간체 21은, 중간체 16 대신에 중간체 20으로부터 출발하여, 중간체 17에서와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

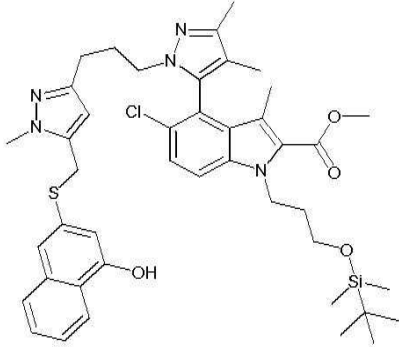
[0436] **중간체 22**



[0437]

[0438] MsCl(141 μ L, 2.5 eq.)을 DCM(16 mL) 중의 중간체 21(467 mg, 0.727 mmol) 및 Et₃N(303 μ L, 3 eq.)의 용액에 0°C에서 교반하면서 질소 분위기 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(25 mL)으로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃(20 mL)으로 처리하였다. 층을 분리하고 수성층을 DCM(25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 중간체 22를 제공하였으며, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0439] **중간체 23**

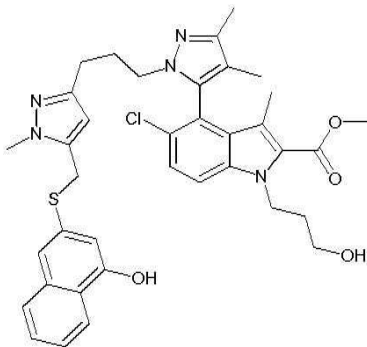


[0440]

[0441] 중간체 23

[0442] K₂CO₃(151 mg, 1.5 eq.)을 탈기된 MeOH(7.5 mL) 중의 에탄티오산, S-[4-(아세틸옥시)-2-나프탈레닐] 에스테르 (CAS [2143010-96-0])(246 mg, 1.3 eq.)의 용액에 첨가하였다. 5 분 후에, THF(3.7 mL) 중의 중간체 22(524 mg, 0.727 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 추가의 K₂CO₃(151 mg, 1.5 eq.)을 첨가하고 실온에서 30 분 동안 교반을 계속하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc(50 mL) 및 물(30 mL)에 용해시켰다. 층을 분리하고 수성층을 EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(80 g, 구배: DCM/MeOH(NH₃) 100/0 내지 95/5)에 의해 정제하여 중간체 23(220 mg, 수율: 38%)을 포말로서 제공하였다.

[0443] **중간체 24**

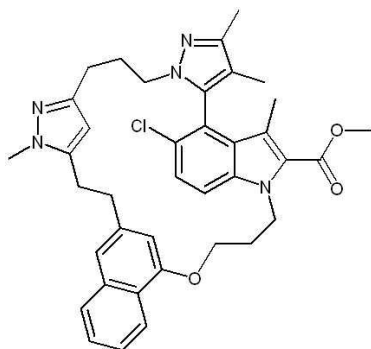


[0444]

[0445] TBAF(THF 중의 1 M, 0.36 mL, 1.3 eq)를 건조 THF(5 mL) 중의 중간체 23(220 mg, 0.275 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc(30

mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 EtOAc(50 mL)로 역추출하였다. 유기층을 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(24 g, 구배: DCM/MeOH 100/0 내지 95/5)에 의해 정제하여 중간체 24(188 mg, 수율: 99%)를 황색 포말로서 제공하였다.

[0446] **중간체 25 및 중간체 26**



[0447]

중간체 25(Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음)

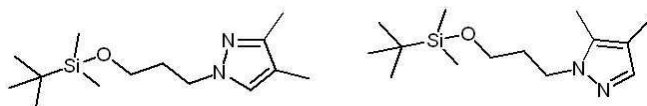
[0448]

중간체 26(Sa or Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음)

[0449]

[0450] 톨루엔(6 mL) 및 THF(1 mL) 중의 중간체 24(188 mg, 0.274 mmol) 및 DTBAD(252 mg, 4 eq.)의 용액을 톨루엔(6 mL) 중의 PPh₃(287 mg, 4 eq.)의 용액에, 70°C에서 교반하면서 주사기 펌프(0.1 mL/분)로 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(40 g, 구배: DCM/MeOH 100/0 내지 95/5)에 의해 정제하였다. 얻어진 생성물을 분취용 SFC(고정상: Daicel Chiralpak OJ 20 x 250 mm, 이동상: CO₂, EtOH + 0.4% iPrNH₂)에 의해 그의 회전장애 이성질체로 분리하여 중간체 25(33 mg, 수율: 18%) 및 중간체 26(33 mg, 수율: 18%)을 제공하였다.

[0451] **중간체 27a 및 중간체 27b**



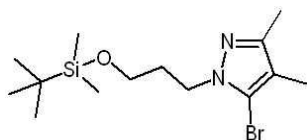
[0452]

중간체 27a 중간체 27b

[0453]

[0454] NaH(광유 중의 60%, 8.73 g, 1.05 eq.)를 DMF(400 mL) 중의 3,4-다이메틸-1H-피라졸(CAS [2820-37-3])(20 g, 208 mmol) 및 (3-브로모프로폭시)-tert-부틸다이메틸실란(CAS [89031-84-5])(55.32 g, 1.05 eq.)의 교반되는 용액에 0°C에서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 30 분 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(200 mL) 및 물(200 mL)의 첨가에 의해 반응을 퀸칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(400 mL) 및 염수(300 mL)로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 중간체 27a 및 중간체 27b의 혼합물(63.2 g, 수율: 56%)을 황색 액체로서 제공하였다.

[0455] **중간체 28**

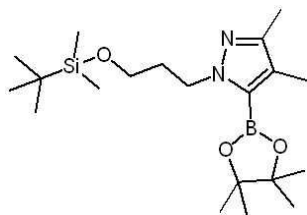


[0456]

[0457] NBS(44 g, 2.1 eq.)를 DCM(600 mL) 중의 중간체 27a 및 중간체 27b의 혼합물(63.2 g, 117.7 mmol)의 용액에 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂SO₃(200 mL)으로 신중하게 희석하였다. 황색 용액을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(330 g, 구배: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 90/10)에 의해 정제하여 황색 액체를 제공하였으며, 이를 분취용 HPLC(고정상: RP Xtimate Prep C18 OBD - 5 μm, 40 x 150 mm,

이동상: 물(10 mM NH_4HCO_3)/ CH_3CN 10/90 내지 3/97)에 의해 추가로 정제하였다. 얻어진 생성물을 물(70 mL) 및 EtOAc(150 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 중간체 28(24 g, 수율: 59%)을 황색 액체로서 제공하였다.

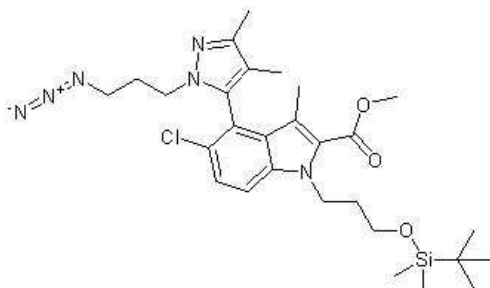
[0458] **중간체 29**



[0459]

[0460] BuLi(헥산 중의 2.5 M, 6.33 mL, 1.1 eq.)를 건조 THF(75 mL) 중의 중간체 28(5 g, 14.39 mmol)의 용액에 -78°C 에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 45 분 동안 교반한 후, 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(CAS [61676-62-8])(3.52 mL, 1.2 eq.)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하고 16 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (25 mL)의 첨가에 의해 반응을 켜었다. 반응 혼합물을 물(50 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(75 mL)로 역 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(120 g, 구매: 헵탄/EtOAc 100/0 내지 80/20)에 의해 정제하여 중간체 29(4.19 g, 수율: 74%)를 무색 오일로서 제공하였다.

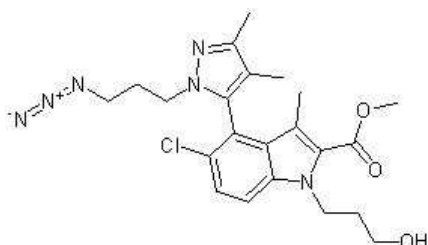
[0461] **중간체 30**



[0462]

[0463] DPPA(CAS [26386-88-9], 774 mg, 2.812 mmol, 2 eq.) 및 DBU(642 mg, 4.219 mmol, 3 eq.)를 건조 THF(16 mL) 중의 중간체 8(800 mg, 1.406 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 에서 하룻밤 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 중간체 30(1.25 g, 수율: 91%)을 황색 오일로서 제공하였으며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

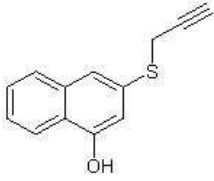
[0464] **중간체 31**



[0465]

[0466] TBAF(THF 중의 1 M, 3.271 mL, 3.271 mmol, 2.5 eq.)를 건조 THF(20 mL) 중의 중간체 30(1.25 g, 1.287 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 30/70)에 의해 정제하여 중간체 31(540 mg, 수율: 91%)를 황색 오일로서 제공하였다.

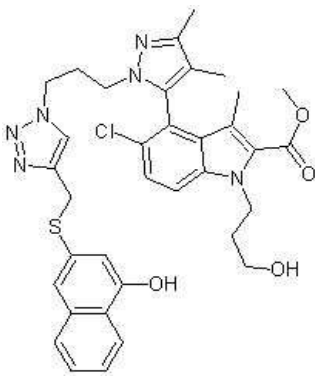
[0467] **중간체 32**



[0468]

[0469] 프로파르길 브로마이드(600 mg, 4.034 mmol, 1.05 eq.) 및 K_2CO_3 (1327 mg, 9.604 mmol, 2.5 eq.)을 MeOH(20 mL) 중의 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(CAS [2143010-96-0], 1 g, 3.842 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물(30 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 70/30)에 의해 정제하여 중간체 32(600 mg, 수율: 72%)를 갈색 고체로서 제공하였다.

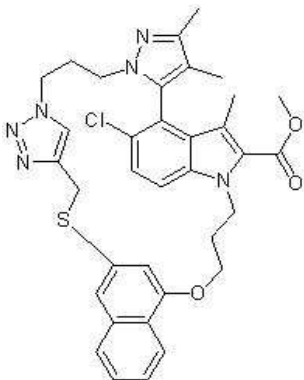
[0470] **중간체 33**



[0471]

[0472] 중간체 32(306 mg, 1.412 mmol, 1.2 eq.), 소듐 아스코르베이트(93 mg, 0.471 mmol, 0.4 eq.), $NaHCO_3$ (296 mg, 3.53 mmol, 3 eq.), 및 $CuSO_4$ (38 mg, 0.235 mmol, 0.2 eq.)를 tBuOH(8 mL) 및 물(8 mL) 중의 중간체 31(540 mg, 1.177 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 물(20 mL) 및 EtOAc(20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 분리하고 수성층을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 0/100에 이어서, EtOAc/MeOH 100/0 내지 70/30)에 의해 정제하여 중간체 33(500 mg, 수율: 63%)을 갈색 고체로서 제공하였다.

[0473] **중간체 34 및 중간체 35**



[0474]

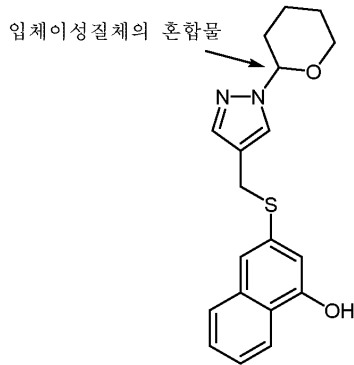
[0475] 중간체 34: Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0476] 중간체 35: Sa 또는 Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0477] 트라이페닐포스핀(351 mg, 1.337 mmol, 3 eq.) 및 DTBAD(308 mg, 1.337 mmol, 3 eq.)를 건조 DCM(12 mL) 중의

중간체 33(300 mg, 0.446 mmol)의 용액에 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Welch Xtimate C18 150 x 40 mm x 10 um; 물/ACN 25/75 내지 0/100)에 이어서 SFC(컬럼: Daicel Chiralcel OD(250 mm x 30 mm, 10 um); CO₂/EtOH(0.1% NH₃·H₂O) 30/70 내지 60/40)에 의해 정제하여 중간체 34(100 mg, 수율: 34%) 및 중간체 35(100 mg, 수율: 34%)를 제공하였다.

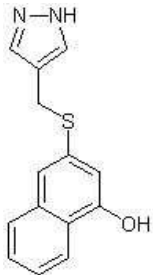
[0478] **중간체 36**



[0479]

[0480] K₂CO₃(8.265 g, 59.8 mmol, 3 eq.) 및 NaI(4.482 g, 29.9 mmol, 1.5 eq.)를 MeOH(120 mL) 중의 4-(클로로메틸)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(CAS [2152839-94-4], 4 g, 19.9 mmol) 및 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(CAS [2143010-96-0], 6.828 g, 25.9 mmol, 1.3 eq.)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 물(800 mL)을 첨가하였다. 수성 HCl(1 N)을 사용하여 pH를 6으로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 60/40)에 의해 정제하여 중간체 36(4.5 g, 75% 순도, 수율: 50%)을 황색 오일로서 제공하였다.

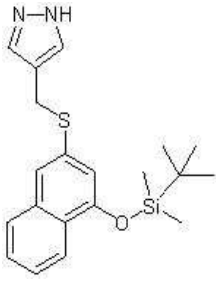
[0481] **중간체 37**



[0482]

[0483] HCl(다이옥산 중의 4 M, 20 mL, 80 mmol, 8 eq.)을 다이옥산(40 mL) 중의 중간체 36(4.5 g, 75% 순도, 9.989 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하였다(pH 7). 혼합물을 EtOAc(200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 40/60)에 의해 정제하여 중간체 37(2.8 g, 75% 순도, 수율: 82%)을 황색 오일로서 제공하였다.

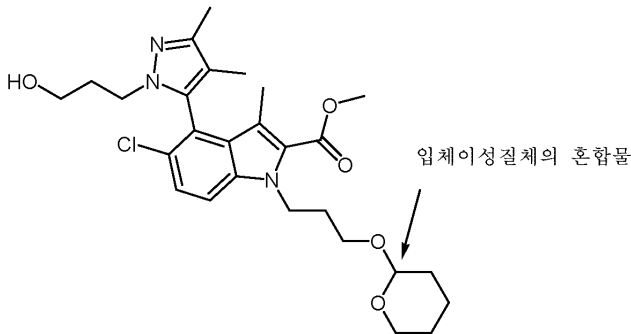
[0484] **중간체 38**



[0485]

[0486] TBDMSCl(1.842 g, 12.224 mmol, 1.5 eq.) 및 이미다졸(1.387 g, 20.374 mmol, 2.5 eq.)을 DCM(60 mL) 중의 중간체 37(2.8 g, 75% 순도, 8.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 물(150 mL)의 첨가에 의해 반응을 퀸칭하고 혼합물을 DCM(80 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 70/30)에 의해 정제하여 중간체 38(3.5 g, 76% 순도)을 황색 오일로서 제공하였다.

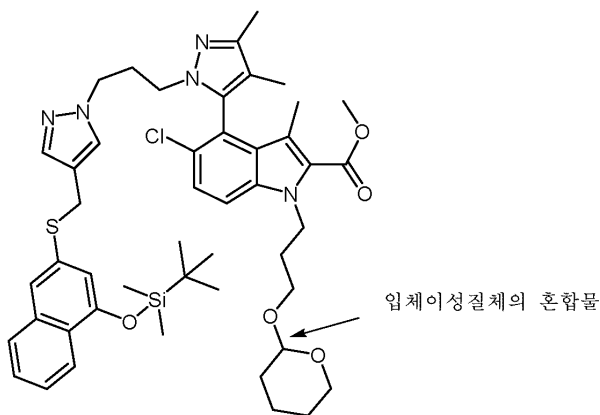
[0487] **중간체 39**



[0488]

[0489] ACN(40 mL) 중의 중간체 7(4 g, 68% 순도, 7.25 mmol), 2-(3-브로모프로폭시)테트라하이드로-2H-피란(CAS [33821-94-2], 2.426 g, 10.875 mmol, 1.5 eq.), 및 K₂CO₃(2.505 g, 18.125 mmol, 2.5 eq.)의 혼합물을 85°C에서 16 동안 교반하였다. 냉각 후에, 반응 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 ACN(3 x 30 mL)으로 행구었다. 합한 유기층을 증발시키고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(40 g 실리카 겔, 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 30/70)에 의해 정제하여 중간체 39(3.7 g, 수율: 90%)를 황색 검으로서 제공하였다.

[0490] **중간체 40**

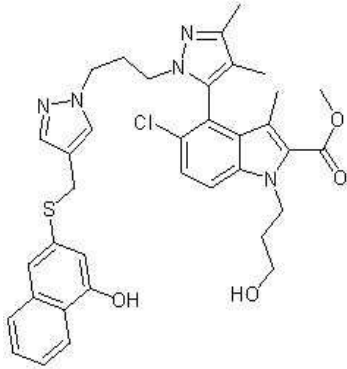


[0491]

[0492] 트라이페닐포스핀(1.39 g, 5.299 mmol, 3 eq.)을 DCM(40 mL) 중의 중간체 39(1 g, 1.766 mmol) 및 중간체 38(1.03 g, 2.12 mmol, 1.2 eq.)의 용액에 첨가하고 혼합물을 질소로 3회 퍼지하였다. DTBAD(1.22 g, 5.299 mmol, 3 eq.)를 반응 혼합물에 실온에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 55/45)에 의

해 정제하여 여전히 불순한 중간체 40(1 g, 26% 순도, 수율: 17%)을 황색 오일로서 제공하였으며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

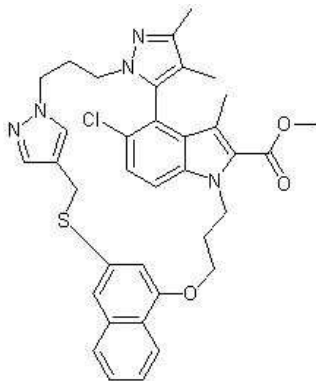
[0493] **중간체 41**



[0494]

[0495] HCl(다이옥산 중의 4 M, 4 mL, 16 mmol, 53 eq.)을 MeOH(20 mL) 중의 중간체 40(1 g, 26% 순도, 0.302 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 포화 수성 NaHCO₃을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유 에테르/EtOAc 100/0 내지 0/100)에 이어서 분취용 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Gemini NX-C18(75 x 30 mm x 3 um); 물(0.05% NH₃.H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)/ACN 45/55 내지 15/85)에 의해 정제하여 중간체 41(100 mg, 수율: 48%)을 제공하였다.

[0496] **중간체 42 및 중간체 43**



[0497]

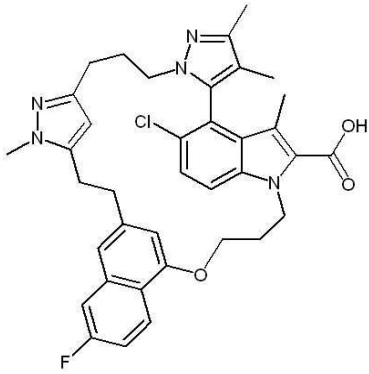
[0498] 중간체 42: Sa 또는 Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0499] 중간체 43: Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0500] 트라이페닐포스핀(79 mg, 0.391 mmol, 3 eq.)을 DCM(10 mL) 중의 중간체 41(90 mg, 0.13 mmol) 및 1,1'-(아조다이카르보닐)다이피페리딘(CAS [10465-81-3], 99 mg, 0.391 mmol, 3 eq.)의 용액에 실온에서 첨가하고 혼합물을 질소로 퍼지하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; 물(0.2% FA)/ACN 35/65 내지 5/95)에 의해 정제하여 중간체 42 및 중간체 43의 라세미 혼합물을 제공하였다. 이 혼합물을 SFC(Daicel Chiralpak AD-H(250 mm x 30 mm, 5 um); CO₂/EtOH(0.1% NH₃.H₂O) 55/45)에 의해 그의 회전장애 이성질체로 분리하여 중간체 42(30 mg, 수율: 34%) 및 중간체 43(30 mg, 수율: 34%)을 제공하였다.

[0501] **화합물의 제조**

[0502] **화합물 1**

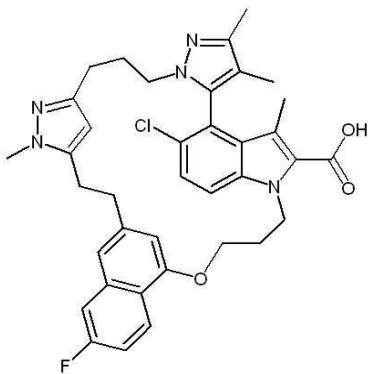


[0503]
 [0504] Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0505] 물(0.45 mL) 중의 LiOH(46 mg, 15 eq.)의 용액을 THF/MeOH(0.9 mL/0.9 mL) 중의 중간체 18(86 mg, 0.129 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각 후에, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 분취용 HPLC(고정상: RP XBridge Prep C18 OBD - 10 μm, 30 x 150 mm, 이동상: 물 중의 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)에 직접 주입하였다. 얻어진 생성물을 DIPE 중에 분쇄하고, 여과하고, 50°C에서 진공 하에 건조시켜 화합물 1(70 mg, 수율: 83%)을 제공하였다.

[0506] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 - 1.37 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 2.07 - 2.16 (m, 5 H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 2.77 - 2.89 (m, 2 H), 2.94 - 3.05 (m, 2 H), 3.31 - 3.44 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 4.57 - 4.68 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 5.05 - 5.16 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 7.42 (dd, J=10.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=9.2, 5.9 Hz, 1 H).

[0507] **화합물 2**

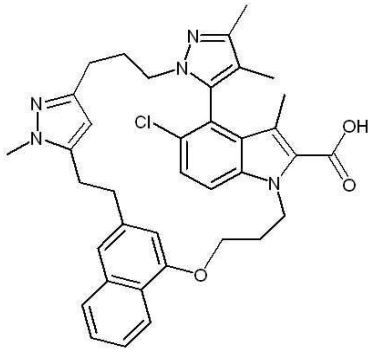


[0508]
 [0509] Sa 또는 Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0510] 화합물 2는, 중간체 18 대신에 중간체 19로부터 출발하여, 화합물 1에서와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0511] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 - 1.37 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.64 - 1.72 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 2.07 - 2.16 (m, 5 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 2.94 - 3.05 (m, 2 H), 3.31 - 3.44 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 5.05 - 5.16 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 7.42 (dd, J=10.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=9.2, 5.9 Hz, 1 H).

[0512] **화합물 3**

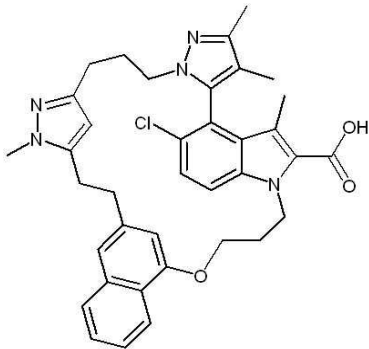


[0513] Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0515] 물(0.6 mL) 중의 LiOH(18 mg, 15 eq.)의 용액을 THF/MeOH(1.2 mL/1.2 mL) 중의 중간체 25(33 mg, 0.049 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각 후에, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 분취용 HPLC(고정상: RP XBridge Prep C18 OBD - 10 μm, 30 x 150 mm, 이동상: 물 중의 0.25% NH₄HCO₃ 용액, CH₃CN)에 직접 주입하여 화합물 3(27 mg, 수율: 83%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0516] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13 - 1.25 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 2.01 - 2.16 (m, 5 H), 2.36 - 2.46 (m, 2 H), 3.18 - 3.24 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.93 - 4.06 (m, 2 H), 4.12 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.24 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 2 H), 5.10 (dt, J=14.6, 5.0 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.88 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H).

[0517] **화합물 4**

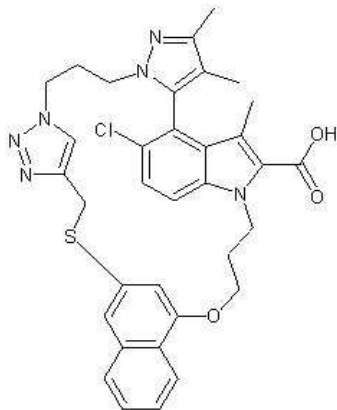


[0518] Sa 또는 Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0520] 화합물 4는, 중간체 25 대신에 중간체 26으로부터 출발하여, 화합물 3에서와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0521] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 - 1.24 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 2.01 - 2.15 (m, 5 H), 2.36 - 2.45 (m, 2 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.92 - 4.06 (m, 2 H), 4.12 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.58 - 4.68 (m, 2 H), 5.10 (dt, J=14.6, 5.1 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.31 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H).

[0522] **화합물 5**



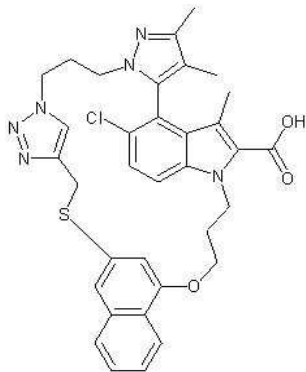
[0523]

[0524] Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0525] LiOH·H₂O(17 mg, 0.41 mmol, 3 eq.)를 THF(1.5 mL), MeOH(0.5 mL), 및 물(0.5 mL) 중의 중간체 34(90 mg, 0.137 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 수성 HCl(1 N)로 혼합물의 pH를 5로 조정하고 그것을 EtOAc(15 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 화합물 5(70 mg, 수율: 79%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0526] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 1H), 4.60 (ddd, J=5.0, 8.9, 14.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.17 - 3.95 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)

[0527] **화합물 6**



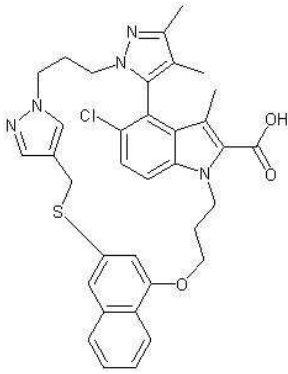
[0528]

[0529] Sa 또는 Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0530] 화합물 6은, 중간체 34 대신에 중간체 35로부터 출발하여, 화합물 5에서와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0531] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.18 - 3.95 (m, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.42 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)

[0532] **화합물 7**

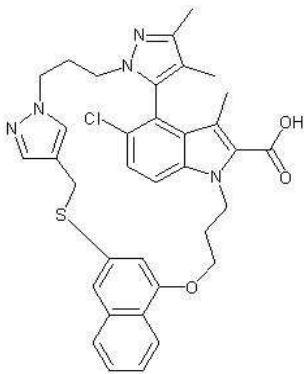


[0533]
 [0534] Ra 또는 Sa; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0535] LiOH(53 mg, 2.229 mmol, 50 eq.)를 MeOH(3 mL) 및 물(1 mL) 중의 중간체 43(30 mg, 0.044 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 32 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취용 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Luna C18 75 x 30 mm x 3 um; 물(0.2% FA)/ACN 36/64 내지 6/94)에 의해 정제하여 화합물 7(26 mg, 수율: 91%)을 제공하였다.

[0536] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm = 8.11 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (dq, $J=1.5, 7.1$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (td, $J=4.2, 14.4$ Hz, 1H), 4.63 (ddd, $J=4.3, 9.9, 14.3$ Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.58 - 2.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H)

[0537] **화합물 8**



[0538]
 [0539] Sa 또는 Ra; 하나의 회전장애 이성질체이나 절대 입체화학은 결정되지 않음

[0540] 화합물 8은, 중간체 43 대신에 중간체 42로부터 출발하여, 화합물 7에서와 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[0541] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-*d*4) δ ppm = 8.12 (br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.65 - 6.46 (m, 2H), 5.17 (br d, $J=14.6$ Hz, 1H), 4.63 (br t, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.46 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.67 - 1.58 (m, 1H)

[0542] **분석용 분석**

[0543] LCMS 방법

[0544] 각각의 방법에 명시된 바와 같은 컬럼 및 LC 펌프, 다이오드-어레이(DAD) 또는 UV 검출기를 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 수행하였다. 필요하다면, 추가의 검출기가 포함되었다(하기 방법의 표 참조).

[0545] 컬럼으로부터의 유동을 대기압 이온 공급원으로 구성된 질량 분석계(MS)에 도달되게 하였다. 화합물의 공칭 단

일동위원소 분자량(MW)의 확인을 가능하게 하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 주사 범위, 체류 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내에 있다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0546] 화합물은 그들의 실험 체류 시간(R_t) 및 이온에 의해 기술된다. 데이터의 표에 달리 명시되어 있지 않다면, 보고된 분자 이온은 [M+H]⁺(양성자화된 분자) 및/또는 [M-H]⁻(탈양성자화 분자)에 상응한다. 화합물이 직접 이온화가능하지 않은 경우에는, 부가물의 유형이 명시된다(즉, [M+NH₄]⁺, [M+HCOO]⁻ 등...). 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl)의 경우, 보고된 값은 최저 동위원소 질량에 대해 얻어진 값이다. 모든 결과는 사용된 방법과 일반적으로 관련된 실험 불확실성을 수반하면서 획득되었다.

[0547] 이하, "SQD"는 단일 사중극자 검출기를 의미하고, "MSD"는 질량 선택적 검출기를 의미하고, "RT"는 실온을 의미하고, "BEH"는 가교된 에틸실록산/실리카 하이브리드를 의미하고, "DAD"는 다이오드 어레이 검출기를 의미하고, "HSS"는 고강도 실리카를 의미한다.

[0548] LCMS 방법 코드(유동은 mL/분 단위로; 컬럼 온도(T)는 °C 단위로; 실행 시간은 분 단위로 표현됨)

방법 코드	기기	컬럼	이동상	구배	유동 ----- Col T	실행 시간
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD 및 SQD	Waters: BEH(1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 중의 10 mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 분에 걸쳐 100% A로부터 5% A로, 0.9 분에 걸쳐 0% A로, 0.5 분에 걸쳐 5% A로	0.7 ----- 55	3.5
2	MSD 6110 또는 등가물이 장착된 Agilent 1200	Waters Xbridge-C18 컬럼(5 µm, 2.0 x 50 mm)	A: 0.04% TFA를 갖는 물 B: CH ₃ CN + 0.02% TFA	0.8 분 동안 90% A 유지 3.7 분에 걸쳐 20% A 및 80% B로의 구배. 3 분 동안 유지 2 분에 걸쳐 90% A로 복귀하고 0.5 분 동안 유지.	0.8 ----- 50	10
3	MSD 6110 이 장착된 Agilent 1200	Waters Xbridge-C18 컬럼(5 µm, 2.1 x 50 mm)	A: 0.04% TFA를 갖는 물 B: CH ₃ CN + 0.02% TFA	0.8 분 동안 70% A 유지 3.7 분에 걸쳐 10% A 및 90% B로의 구배. 3 분 동안 유지 2 분에 걸쳐 70% A로 복귀하고 0.5 분 동안 유지.	0.8 ----- 50	10

[0549]

화합물 번호	LCMS 결과
1	MW를 확인함(RT: 1.79, [M+H] ⁺ 654, 방법: 1)
2	MW를 확인함(RT: 1.79, [M+H] ⁺ 654, 방법: 1)
3	MW를 확인함(RT: 1.83, [M+H] ⁺ 654, 방법: 1)
4	MW를 확인함(RT: 1.82, [M+H] ⁺ 654, 방법: 1)
5	MW를 확인함(RT: 3.97, [M+H] ⁺ 641, 방법: 2)
6	MW를 확인함(RT: 3.97, [M+H] ⁺ 641, 방법: 2)
7	MW를 확인함(RT: 3.33, [M+H] ⁺ 640, 방법: 3)
8	MW를 확인함(RT: 3.33, [M+H] ⁺ 640, 방법: 3)

[0550]

[0551] SFC 방법:

[0552] SFC 측정용 이산화탄소(CO₂) 및 개질제를 전달하기 위한 바이너리 펌프, 오토샘플러, 컬럼 오븐, 최대 400 bar를 견디는 고압 유동 셀이 장착된 다이오드 어레이 검출기로 구성된 분석용 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 시스템을 사용하여 수행하였다. 질량 분석계(MS)가 함께 구성되어 있으면, 컬럼으로부터의 유동을 (MS)에 도달되게 하였다. 화합물의 공칭 단일동위원소 분자량(MW)의 확인을 가능하게 하는 이온을 얻기 위하여 조정 파라미터(예를 들어, 주사 범위, 체류 시간...)를 설정하는 것은 당업자의 지식 범위 내에 있다. 적절한 소프트웨어를 사용하여 데이터 획득을 수행하였다.

[0553] 분석용 SFC-MS 방법(유동은 mL/분 단위로; 컬럼 온도(Col T)는 °C 단위로; 실행 시간은 분 단위로, 배압(BPR)은

bar 단위로 표현됨). "iPrNH₂"는 아이소프로필아민을 의미하고, "iPrOH"는 2-프로판올을 의미하고, "EtOH"는 에탄올을 의미하고, "min"은 분을 의미한다.

[0554] SFC 방법:

방법 코드	컬럼	이동상	구배	유동	실행 시간
				Col T	BPR
1	Chiralpak® AD-3 컬럼(3.0 μm, 50 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH + 0.05% DEA	2 분에 걸쳐 5% B 내지 40% 및 1.2 분 동안 40% B 유지, 0.8 분 동안 5% B 유지	4	4
				35	100

[0555]

[0556] [표]

분석용 SFC 데이터 - R_t는 체류시간(분 단위)을 의미하고, [M+H]⁺는 화합물의 양성자화된 질량을 의미하고, 방법은 거울상 이성질체 순수한 화합물의 (SFC)MS 분석을 위해 사용되는 방법을 지칭한다. No.는 번호를 의미한다.

화합물 번호	SFC 방법	R _t	[M+H] ⁺
5	1	1.98	641
6	1	1.87	641
7	1	2.26	640
8	1	2.11	640

[0557]

[0558] NMR

[0559] ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III 400 MHz 및 Avance NEO 400 MHz 분광계 상에서 기록되었다. 달리 언급되지 않는 한, CDCl₃이 용매로 사용되었다. 화학적 이동은 테트라메틸실란에 대해 ppm 단위로 표현된다.

[0560] 약리학적 분석

[0561] 생물학적 실시예 1

[0562] Mcl-1에 대한 결합 파트너로서 BIM BH3 펩티드(H₂N-(C/Cy5Ma1) WIAQLRRIGDEFN-OH)를 이용하는 테르븀 표지된 골수성 세포 백혈병 1(Mcl-1) 균질 시간-분해능 형광(HTRF: homogeneous time-resolved fluorescence) 결합 검정.

[0563] 세포자멸사, 또는 세포 예정사는 정상적인 조직 항상성을 보장하며, 그의 조절장애는 암을 포함하는 몇몇 인간 병리로 이어질 수 있다. 외인성 세포자멸사 경로는 세포-표면 수용체의 활성화를 통해 개시되는 반면에, 내인성 세포자멸사 경로는 미토콘드리아 외막에서 일어나며 Mcl-1을 포함하는 세포자멸사-촉진 및 항-세포자멸사 Bcl-2 계열 단백질 사이의 결합 상호작용에 의해 통제된다. 많은 암에서, 항-세포자멸사 Bcl-2 단백질(들), 예컨대 Mcl-1은 상향조절되며, 이러한 방식으로 암 세포는 세포자멸사를 회피할 수 있다. 따라서, 암 세포에서 Bcl-2 단백질(들), 예컨대 Mcl-1의 억제제는 세포자멸사로 이어질 수 있으며, 이는 상기 암의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0564] 본 검정은 HTRF 검정 포맷으로 Cy5-표지된 BIM BH3 펩티드(H₂N-(C/Cy5Ma1) WIAQLRRIGDEFN-OH)의 대체를 측정함으로써 BH3 도메인 : Mcl-1 상호작용의 억제를 평가하였다.

[0565] 검정 절차

[0566] 검정에 사용하기 위해 하기 검정 및 스톱 완충액을 제조하였다: (a) 스톱 완충액: 여과하고, 멸균하고, 4°C에서 저장되는, 10 mM 트리스-HCl, pH=7.5 + 150 mM NaCl; 및 (b) 하기 성분이 스톱 완충액에 새로 첨가되는, 1X 검정 완충액: 2 mM 다이티오프레이톨(DTT), 0.0025% Tween-20, 0.1 mg/mL 소 혈청 알부민(BSA). 1X 검정 완충액 (b)을 사용하여 단백질 스톱 용액을 25 pM Tb-Mcl-1 및 8 nM Cy5 Bim 펩티드로 희석함으로써 1X Tb-Mcl-1 +

Cy5 Bim 펩티드 용액을 제조하였다.

[0567] Acoustic ECHO를 사용하여, 100 nL의 100x 시험 화합물(들)을 1x의 최종 화합물 농도 및 1%의 최종 DMSO 농도로 백색 384-웰 Perkin Elmer Proxiplate의 개별 웰 내로 분주하였다. 억제제 대조군(Inhibitor control) 및 중성 대조군(neutral control)(NC, 100 nL의 100% DMSO)을 검정 플레이트의 컬럼 23 및 24 내로 각각 스탬핑하였다. 이어서 플레이트의 각각의 웰 내로 10 μL의 1X Tb-Mcl-1 + Cy5 Bim 펩티드 용액을 분주하였다. 커버 플레이트와 함께 플레이트를 1000 rpm에서 1 분 동안 원심분리한 후, 플레이트를 덮은 채로 60 분 동안 실온에서 인큐베이션하였다.

[0568] HTRF 광학 모듈을 사용하여 실온에서 BMG PHERAStar FSX MicroPlate Reader 상에서 TR-FRET 신호를 관독하였다 (HTRF: 여기: 337 nm, 광원: 레이저, 방출 A: 665 nm, 방출 B: 620 nm, 적분 시작: 60 μs, 적분 시간: 400 μs).

[0569] 데이터 분석

[0570] BMG PHERAStar FSX MicroPlate Reader를 사용하여 2개의 방출 파장 - 665 nm 및 620 nm - 에서 형광 강도를 측정하고 둘 모두의 방출에 대한 상대 형광 단위(RFU)뿐만 아니라 방출의 비 (665 nm/620 nm)*10,000을 보고하였다. RFU 값을 하기와 같이 퍼센트 억제에 대해 정규화하였다:

[0571]
$$\% \text{ 억제} = (((NC - IC) - (\text{화합물} - IC)) / (NC - IC)) * 100$$

[0572] 상기 식에서, IC(억제제 대조군, 낮은 신호) = 1X Tb-Mcl-1 + Cy5 Bim 펩티드+ 억제제 대조군 또는 Mcl-1의 100% 억제의 평균 신호이고; NC(중성 대조군, 높은 신호) = DMSO 단독 또는 0% 억제를 갖는 평균 신호 1X Tb-Mcl-1 + Cy5 Bim 펩티드이다

[0573] 하기 방정식에 기초하여 11-지점 용량 반응 곡선을 생성하여 IC₅₀ 값을 결정하였다(GenData를 사용함):

[0574]
$$Y = \text{하단} + (\text{상단} - \text{하단}) / (1 + 10^{-(\log IC_{50} - X) * \text{힐슬로프}})$$

[0575] 상기 식에서, Y = X 억제제 농도의 존재 하의 % 억제이고; 상단 = IC(Mcl-1 + 억제제 대조군의 평균 신호)로부터 유도된 100% 억제이고; 하단 = NC(Mcl-1 + DMSO의 평균 신호)로부터 유도된 0% 억제이고; 힐슬로프 = 힐 계수이고; IC₅₀ = 상단/중성 대조군(NC)에 비교하여 50% 억제를 갖는 화합물의 농도이다.

[0576]
$$K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$$

[0577] 본 검정에서 [L] = 8 nM이고 K_d = 10 nM이다

[0578] 본 발명의 대표적인 화합물을 상기 기재된 바와 같은 절차에 따라 시험하였으며, 결과는 하기 표에 열거된 바와 같다(n.d.는 결정되지 않음을 의미함).

화합물	Tb-MCL1 K _i (nM)
1	0.04
2	3.28
3	0.10
4	1.57
5	5.21
6	445.48
7	0.95
8	421.72

[0579]

[0580] 생물학적 실시예 2

[0581] MCL-1은 세포자멸사의 조절제이며, 세포사를 탈출하는 종양 세포에서 고도로 과발현된다. 본 검정은 세포자멸사 경로의 조절제, 주로 MCL-1, Bfl-1, Bcl-2, 및 Bcl-2 계열의 다른 단백질을 표적화하는 소분자 화합물의 세포 효능을 평가한다. 항-세포자멸사 조절제와 BH3-도메인 단백질의 상호작용을 방해하는 단백질-단백질 억제제는 세포자멸사를 개시한다.

[0582] Caspase-Glo® 3/7 검정은 정제된 효소 제제 또는 부착 세포 또는 현탁 세포의 배양물에서 카스파제-3 및 -7 활

성을 측정하는 발광 검정이다. 본 검정은 전구발광(proluminescent) 카스파제-3/7 기질을 제공하며, 이는 테트라펩티드 서열 DEVD를 함유한다. 이 기질은 절단되어 광의 생성에 사용되는 루시페라제의 기질인 아미노루시페린을 방출한다. "첨가-혼합-측정" 포맷에서 단일 Caspase-Glo® 3/7 시약의 첨가는, 세포 용해에 이어서, 기질의 카스파제 절단 및 "글로우-유형(glow-type)" 발광 신호의 생성을 유발한다.

[0583] 본 검정은 MCL-1 억제에 대해 민감한 MOLP-8 인간 다발성 골수종 세포주를 사용한다.

[0584] 재료:

[0585] • Perkin Elmer Envision

[0586] • Multidrop 384 및 소용적 분주 카세트

[0587] • 원심분리기

[0588] • Countess 자동 세포 계수기

[0589] • Countess 계수 챔버 슬라이드

[0590] • 검정 플레이트: ProxiPlate-384 Plus, 백색 384-웰로우 웰 마이크로플레이트

[0591] • 밀봉 테이프: Topseal A plus

[0592] • T175 배양 플라스크

제품	단위	저장소
RPMI1640(L-글루타민 없음, 페놀 레드 없음)	500 mL	4 °C
소 태아 혈청(FBS)(열 불활성화됨)	500 mL	4 °C
L-글루타민(200 mM)	100 ml	-20 °C
겐타마이신(50 mg/mL)	100 mL	4 °C
카스파제 3/7 검출 키트	100 mL 10 x 10 mL	-20 °C

[0593]

[0594] 세포 배양 배지:

MOLP8	
RPMI-1640 배지	500 mL
20% FBS(열 불활성화됨)	120 mL
2 mM L-글루타민	6.2 mL
50 µg/mL 겐타마이신	620 µL
검정 배지	
RPMI-1640 배지	500 mL
10% FBS(열 불활성화됨)	57 mL
2 mM L-글루타민	5.7 mL
50 µg/mL 겐타마이신	570 µL

[0595]

[0596] 세포 배양:

[0597] 세포 배양은 0.2 내지 2.0×10^6 세포/mL로 유지되었다. 세포를 50 mL 원추형 튜브 내에 수집함으로써 수확하였다. 이어서 세포를 500 g에서 5 분 동안 펠렛화한 후에 상청액을 제거하고 새로운 사전-가온된 배양 배지에 재현탁시켰다. 세포를 계수하고 필요에 따라 희석하였다.

[0598] Caspase-Glo 시약:

[0599] 완충 용액을 기질 바이알에 이전하고 혼합함으로써 검정 시약을 제조하였다. 용액은 신호의 무시할만한 손실과 함께 최대 1 주 동안 4°C에서 저장할 수 있다.

[0600] 검정 절차:

[0601] 화합물을 검정-준비된 플레이트(Proxiplate)에 전달하고 -20°C에서 저장하였다.

[0602] 검정은 항상 기준 화합물을 함유하는 1개의 기준 화합물 플레이트를 포함한다. 플레이트를 40 nL의 화합물로 스포팅하였다(세포 내에 최종 0.5% DMSO; 연속 희석; 30 μM 최고 농도, 1/3 희석, 10개 용량, 이중실험). 화합물은 실온에서 사용되었고, 컬럼 2 및 23을 제외하고는 모든 웰에 4 μL의 사전-가온된 배지가 첨가되었다. 1% DMSO를 배지에 첨가함으로써 음성 대조군을 제조하였다. 적절한 양성 대조군 화합물을 60 μM의 최종 농도로 배지에 첨가함으로써 양성 대조군을 제조하였다. 4 μL의 음성 대조군을 컬럼 23에 첨가하고, 4 μL의 양성 대조군을 컬럼 2에 첨가하고, 4 μL의 세포 현탁액을 플레이트 내의 모든 웰에 첨가함으로써 플레이트를 제조하였다. 이어서 세포를 갖는 플레이트를 37°C에서 2 시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 신호 시약은 상기 기재된 Caspase-Glo 용액이며, 8 μL가 모든 웰에 첨가되었다. 이어서 플레이트를 밀봉하고 30 분 후에 측정하였다.

[0603] 시험 화합물의 활성을 하기와 같이 세포자멸사 유도 퍼센트 변화로서 계산하였다:

[0604] LC = 낮은 대조군 값의 중위값

[0605] = 스크리너에서의 중앙 기준(Central Reference in Screener)

[0606] = DMSO

[0607] = 0%

[0608] HC = 높은 대조군 값의 중위값

[0609] = 스크리너에서의 척도 기준(Scale Reference in Screener)

[0610] = 30 μM의 양성 대조군

[0611] = 100% 세포자멸사 유도

[0612] % 효과(AC_{50}) = $100 - ((\text{샘플} - LC) / (HC - LC)) * 100$

[0613] % 대조군 = $(\text{샘플} / HC) * 100$

[0614] % 대조군 min = $((\text{샘플} - LC) / (HC - LC)) * 100$

[0615] [표]

화학식 (I)의 대표적인 화합물에 대해 측정된 AC_{50} . 특정 화합물의 모든 배치에 대한 모든 실험에 걸쳐 평균한 값이 보고된다.

화합물	MOLP8 Caspase-Glo $AC_{50}(\mu M)$
1	0.026
2	1.928
3	0.131
4	4.013
5	8.179
6	>30
7	3.175
8	27.517

[0616]