(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0092424
(43) 공개일자 2010년08월20일

(51) Int. Cl.
C07C 311/28 (2006.01) *C07C 311/14* (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7004742
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년07월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년03월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/071392
(87) 국제공개번호 WO 2009/018233
국제공개일자 2009년02월05일
(30) 우선권주장
11/830,733 2007년07월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아디아 바이오사이언스즈 인크.
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 디렉터즈 플레이스 4939
(72) 발명자
베르니에르, 장-미셸
미국 92677 캘리포니아주 라구나 니구엘 커터 24831
롤링스, 콜린, 에드워드
미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 팩슨 웨이 1908
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 176 항

(54) 다형체를 포함하는, MEK의 억제제로서의 N-(아릴아미노) 술폰아미드의 유도체 및 조성물, 사용 방법 및 이의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 특이한 분말 x선 회절 프로파일 및/또는 특이한 시차 주사 열량법 프로파일을 나타내는 결정질 다형체 형태를 포함하는, MEK의 억제제인 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본원에 기재한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 암, 과증식성 질환 및 염증 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하는 것을 포함하는, 본원에 기재한 화합물 및 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본원에 기재한 화합물 및 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

지라르데, 장-뤼크

미국 92656 캘리포니아주 알리소 비에조 오픈 뷰 레인 17

디모크, 스튜어트

미국 92630 캘리포니아주 레이크 포레스트 그레이스톤 드라이브 24144

쿼트, 배리

미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 바이올렛 릿지 3273

마이너, 제프리, 엔.

미국 92122 캘리포니아주 샌 디에이고 폴링 애비뉴 4572

(30) 우선권주장

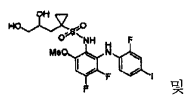
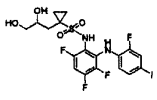
61/034,464 2008년03월06일 미국(US)

61/034,466 2008년03월06일 미국(US)

61/044,886 2008년04월14일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

 및  로부터 선택된 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물의 2-OH 탄소가 R 배위인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물의 2-OH 탄소가 S 배위인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물의 S 이성질체가 실질적으로 없는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물의 R 이성질체가 실질적으로 없는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물이 그의 S 이성질체를 10% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물이 그의 R 이성질체를 10% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 그의 S 이성질체를 5% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 그의 R 이성질체를 5% 미만으로 함유하는 조성물.

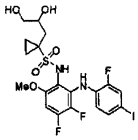
청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물이 그의 S 이성질체를 1% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물이 그의 R 이성질체를 1% 미만으로 함유하는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  의 구조를 갖는 화합물 약 1 내지 100 mg을 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화합물의 변형 방출을 허용하는 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 화합물의 지속 방출을 허용하는 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 화합물의 지연 방출을 허용하는 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 화합물이 약 1 내지 50 mg의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 화합물이 약 1 내지 10 mg의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 화합물이 약 10 내지 20 mg의 양으로 존재하는 조성물.

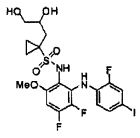
청구항 19

제12항에 있어서, 상기 화합물이 약 20 내지 40 mg의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 20

제12항에 있어서, 상기 화합물이 약 40 내지 50 mg의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  의 구조를 갖는 화합물 약 1 내지 50 mg을 포함하고 상기 약물의 변형 방출을 허용하는 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 24

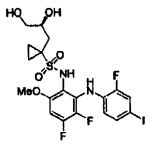
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 스테아르산마그네슘을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 1 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg,

크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

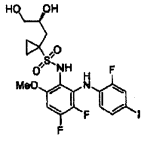
나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 10 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg,

크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

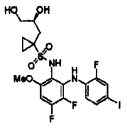
나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 20 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg,

크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

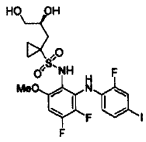
나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 40 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg,

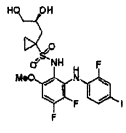
크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조  의 화합물 약 0.4 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클이 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물.

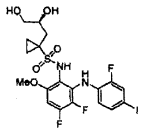
청구항 32

제31항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 조성물의 약 92.6 중량%인 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산 마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조  의 화합물 약 4.2 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클이 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물.

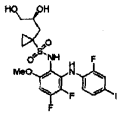
청구항 36

제35항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 조성물의 약 88.8 중량%인 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산 마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조  의 화합물 약 2 내지 약 10 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클이 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물.

청구항 40

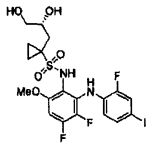
제39항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%인 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 0.1 내지 약 2 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 1 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg,

크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

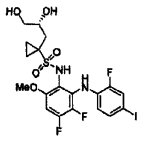
나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 10 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg,

크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

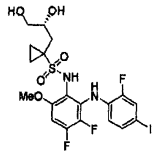
나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 20 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg,

크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

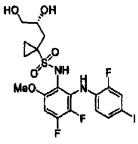
나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

구조  의 화합물 약 40 mg,

미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg,

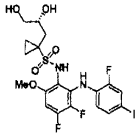
크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

을 포함하는 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조  의 화합물 약 0.4 중량% 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클이 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물.

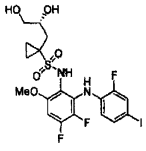
청구항 48

제47항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 조성물의 약 92.6 중량%인 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산 마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조  의 화합물 약 4.2 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클이 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물.

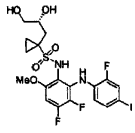
청구항 52

제51항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 조성물의 약 88.8 중량%인 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산 마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 54

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 구조  의 화합물 약 2 내지 약 10 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클이 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%인 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 0.1 내지 약 2 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 59

도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 50% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타내는, N-(-)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A.

청구항 60

제59항에 있어서, 분말 x선 회절 패턴이 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 70% 이상을 포함하는 결정질 다형체 형태 A.

청구항 61

제59항에 있어서, 분말 x선 회절 패턴이 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 90% 이상을 포함하는 결정질 다형체 형태 A.

청구항 62

제59항에 있어서, 분말 x선 회절 패턴이 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일한 결정질 다형체 형태 A.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃인 결정질 다형체.

청구항 64

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 물이 실질적으로 없는 결정질 다형체.

청구항 65

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 실질적으로 없는 결정질 다형체.

청구항 66

유효량의 제59항 내지 제62항 중 어느 한 항의 결정질 다형체 및 1종 이상의 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 67

도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는, N-(-)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A.

청구항 68

제67항에 있어서, 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃인 결정질 다형체.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 물이 실질적으로 없는 결정질 다형체.

청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 실질적으로 없는 결정질 다형체.

청구항 71

유효량의 제67항 내지 제70항 중 어느 한 항의 결정질 다형체 및 1종 이상의 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 72

무정형 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된, N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 다형체 형태.

청구항 73

제72항에 있어서, 결정화 단계가 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물로부터 결정화하는 것을 포함하는 다형체 형태.

청구항 74

제73항에 있어서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이 에틸 아세테이트 약 1 내지 4 부 : 헵탄 약 2 내지 10 부의 비율인 다형체 형태.

청구항 75

제73항에 있어서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이 에틸 아세테이트 약 2 부 : 헵탄 약 5 부의 비율인 다형체 형태.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물과 MEK 효소를 접촉시키는 것을 포함하고, 이때의 상기 화합물은 상기 효소를 25% 이상 억제하기에 충분한 양으로 존재하는 것인, MEK 효소를 억제하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 MEK 효소가 MEK 키나제인 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 상기 접촉이 세포 내에서 일어나는 것인 방법.

청구항 79

MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에게 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에서 MEK 매개 장애를 치료하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 추가의 요법과 조합된 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 추가의 요법이 방사선 요법, 비-MEK 키나제 억제제 요법, 화학요법, 수술, 글루코코르티코이드, 메토트렉세이트, 생물학적 반응 개질제, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

청구항 82

제79항에 있어서, 상기 MEK 매개 장애가 염증 질환, 감염, 자가면역 장애, 졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유생성(fibrogenetic) 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환 및 악성 질환으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.

청구항 83

제79항에 있어서, 상기 MEK 매개 장애가 과증식성 질환인 방법.

청구항 84

제79항에 있어서, 상기 MEK 매개 장애가 암, 종양, 백혈병, 신생물 또는 암종인 방법.

청구항 85

제79항에 있어서, 상기 MEK 매개 장애가 염증 질환인 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 염증 질환이 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증인 방법.

청구항 87

개체에게 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 증식성 질환이 암, 건선, 재협착, 질환 또는 아테롬성 동맥경화증인 방법.

청구항 89

제87항에 있어서, 상기 증식성 질환이 암인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 암이 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암, 백혈병, 골수성 백혈병, 교아세포종, 여포성 림프종, 전구-B(pre-B) 급성 백혈병, 만성 림프구성 B-백혈병, 위암, 중피종 또는 소세포(small cell) 폐암인 방법.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가의 암 요법을 실시하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 추가의 요법이 방사선 요법, 비-MEK 키나제 억제제 요법, 화학요법, 수술, 글루코코르티

코이드, 메토트렉세이트, 생물학적 반응 개질제, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

청구항 94

개체에게 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 염증 질환이 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증인 방법.

청구항 96

암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물과 암 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 암 세포가 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장, 간, 위 또는 결장직장의 암 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 98

개체에게 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양의 크기를 감소시키거나 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 예방하는 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양의 크기를 감소시키거나 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 예방하는 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장, 간, 위, 결장 또는 직장에서 발생한 종양의 크기 증가를 억제하거나 상기 종양의 크기를 감소시키는 것인 방법.

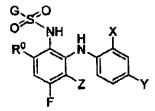
청구항 100

제98항에 있어서, 개체가 포유동물인, 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양의 크기를 감소시키는 것인 방법.

청구항 101

강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염 또는 좌골신경통을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염을 투여하는 것을 포함하는, 강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염 또는 좌골신경통을 치료 또는 예방하는 방법:

<화학식 I>



상기 식에서,

Z는 H 또는 F이고,

X는 F, Cl, CH_3, CH_2OH, CH_2F, CHF_2 또는 CF_3이고,

Y는 I, Br, Cl, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OMe, OEt, SMe, 페닐 또는 Het이고,

여기서의 Het는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유하는 포화, 올레핀계 또는 방향족의 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭기이고, 이때,

모든 상기 페닐 또는 Het의 기는 F, Cl, Br, I, 아세틸, 메틸, CN, NO_2, CO_2H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, C_1-

C_3알킬-C(=O)-, C_1-C_3알킬-C(=S)-, C_1-C_3알콕시-C(=S)-, C_1-C_3알킬-C(=O)O-, C_1-C_3알킬-O-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)NH-, C_1-C_3알킬-C(=NH)NH-, C_1-C_3알킬-NH-(C=O)-, 디-C_1-C_3알킬-N-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)N(C_1-C_3알킬)-, C_1-C_3알킬-S(=O)$_2$NH- 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환되고,

모든 상기 메틸, 에틸, C_1-C_3알킬 및 시클로프로필의 기는 OH로 임의로 치환되고,

모든 상기 메틸기는 1개, 2개 또는 3개의 F 원자로 임의로 치환되고,

R^0은 H, F, Cl, Br, I, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, C_1-C_6알킬, C_1-C_4알콕시, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 페닐, 일치환된 페닐, O(C_1-C_4알킬), O-C(=O)(C_1-C_4알킬) 또는 C(=O)O(C_1-C_4알킬)이고, 이때,

상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 및 페닐의 기는 F, Cl, Br, I, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

상기 C_1-C_6알킬 및 C_1-C_4알콕시의 기는 또한 OCH_3 또는 OCH_2CH_3으로 임의로 치환되고,

G는 G_1, G_2, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, 이때,

G_1은 1개의 아미노, C_1-C_3알킬아미노, 또는 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있는 2개의 C_1-C_4알킬기를 포함하는 디알킬아미노의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이거나, 또는

G_1은 C_3-C_8디아미노 알킬기이고,

G_2는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고, F, Cl, OH, O(C_1-C_3알킬), OCH_3, OCH_2CH_3, $CH_3C(=O)NH$, $CH_3C(=O)O$, CN, CF_3, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 방향족 헤테로시클릭의 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 포화, 불포화 또는 방향족의 5원 또는 6원 고리이고,

R_{1a}는 1개 내지 3개의 불소 원자 또는 1개 내지 3개의 염소 원자, 또는 OH, 시클로프로폭시 또는 C_1-C_3알콕시로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서의 상기 시클로프로폭시기 또는 상기 C_1-C_3알콕시기의 C_1-C_3알킬 부분은 1개의 히드록시 또는 메톡시의 기로 임의로 치환되고, 상기 C_1-C_4알콕시 내의 모든 C_3-알킬기는 제2의 OH기로 임의로 추가로 치환되고,

R_{1b}는 CH(CH_3)-C_{1-3}알킬 또는 C_3-C_6시클로알킬이고, 여기서의 상기 알킬 및 시클로알킬의 기는 F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

R_{1c}는 $(CH_2)_nO_mR'$이고, 이때,

m은 0 또는 1이고,

m이 0인 경우에 n은 1 또는 2이고,

m이 1인 경우에 n은 2 또는 3이고,

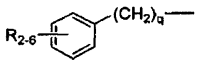
R'는 F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이고,

R_{1d}는 C(A)(A')(B)-이고, 이때,

B는 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고,

A 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이거나, 또는

A와 A'가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 포화 고리를 형성하고,

R_{1e}는  이고, 이때,

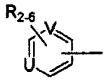
q는 1 또는 2이고,

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 메틸술포닐이고,

R_4는 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 메틸술포닐, 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노이고,

R_5는 H, F, Cl 또는 메틸이고,

R_6은 H, F, Cl 또는 메틸이고,

Ar_1은  이고, 이때,

U 및 V는 독립적으로 N, CR_2 또는 CR_3이고,

R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸릴, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐, N-피롤리디닐카르보닐아미노 및 메틸술포닐이고,

R_5 및 R_6은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고,

Ar_2는 이고, 이때,

파선은 제2의 고리 이중 결합을 위한 대안적인 구조적 위치를 나타내고,

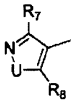
U는 -S-, -O- 또는 -N=이고, 이때,

U가 -O- 또는 -S-인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

U가 -N=인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

R_7은 H 또는 메틸이고,

R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이며,

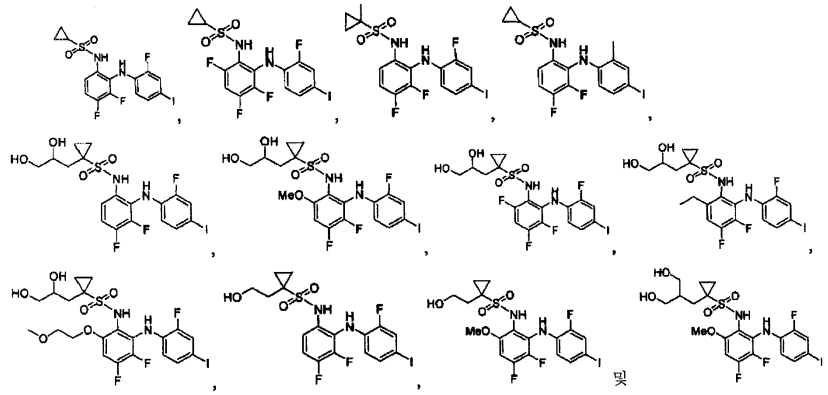
Ar_3은  이고, 이때,

U는 -NH-, $-NCH_3$- 또는 -O-이고,

R_7 및 R_8은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이다.

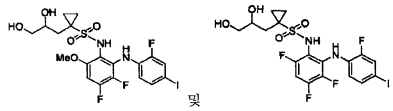
청구항 102

제101항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염이


및 로부터 선택된 것인 방법.

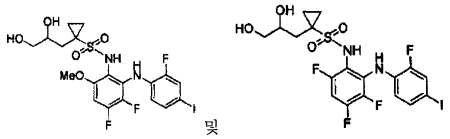
청구항 103

제101항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염이

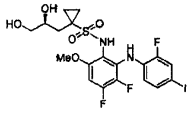

로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 R 배위인 방법.

청구항 104

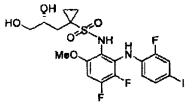
제101항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염이


로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 S 배위인 방법.

청구항 105

제167항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염이 
인 방법.

청구항 106

제167항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염이 
인 방법.

청구항 107

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 위암을 치료하는 방법.

청구항 108

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 백혈병, 흑색종 또는 간종양을 치료하는 방법.

청구항 109

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 비-소세포(non-small cell) 폐암을 치료하는 방법.

청구항 110

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 결장암을 치료하는 방법.

청구항 111

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 CNS (중추신경계) 암을 치료하는 방법.

청구항 112

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 난소암을 치료하는 방법.

청구항 113

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 신장암을 치료하는 방법.

청구항 114

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 전립선암을 치료하는 방법.

청구항 115

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 유방암을 치료하는 방법.

청구항 116

제107항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 117

제107항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가의 암 요법을 실시하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 추가의 암 요법이 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

청구항 119

제76항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물이 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 120

제76항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물이 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 121

제76항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물이 1일 1회씩 1주 이상 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 122

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 국소 투여 형태로 투여하여 건선을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 123

제76항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물을 공복의 대상체에게 투여한 후 1시간 내지 3시간 사이에 상기 화합물의 T_{max}가 달성되는 것인 방법.

청구항 124

제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 투여시에 상기 화합물이 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 1.0 ㎍/mL 사이의 C_{max}에 도달하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 대상체에게 투여시에 상기 화합물이 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 0.8 ㎍/mL 사이의 C_{max}에 도달하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 126

제124항에 있어서, 대상체에게 투여시에 상기 화합물이 제1일에 약 0.03 ㎍/mL 내지 약 0.5 ㎍/mL 사이의 C_{max}에 도달하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 127

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 10의 대상체 군에게 투여시에 상기 화합물이 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 1.0 ㎍/mL 사이의 평균 C_{max}에 도달하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 10의 대상체 군에게 투여시에 상기 화합물이 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 0.8 ㎍/mL 사이의 평균 C_{max}에 도달하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 129

제127항에 있어서, 10의 대상체 군에게 투여시에 상기 화합물이 제1일에 약 0.03 ㎍/mL 내지 약 0.5 ㎍/mL 사이의 평균 C_{max}에 도달하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 130

제124항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 제0시간에서 제12시간까지의 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 5.0 ㎍·시간/mL인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 화합물의 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 4.0 ㎍·시간/mL인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 132

제130항에 있어서, 상기 화합물의 AUC가 약 0.5 ㎍·시간/mL 내지 약 3.0 ㎍·시간/mL인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 133

제127항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 평균 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 5.0 ㎍·시간/mL인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 134

제134항에 있어서, 상기 화합물의 평균 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 4.0 ㎍·시간/mL인 화합물, 조성물

또는 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 화합물의 평균 AUC가 약 0.5 ㎍·시간/mL 내지 약 3.0 ㎍·시간/mL인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 136

제124항 내지 제126항 및 제130항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 T_{max}가 0.5시간 내지 5.0시간인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 137

제133항에 있어서, 상기 화합물의 T_{max}가 1.0시간 내지 3.0시간인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 138

제133항에 있어서, 상기 화합물의 T_{max}가 1.0시간 내지 2.5시간인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 139

제127항 내지 제129항 및 제133항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 평균 T_{max}가 0.5시간 내지 5.0시간인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 화합물의 평균 T_{max}가 1.0시간 내지 3.0시간인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 141

제139항에 있어서, 상기 화합물의 평균 T_{max}가 1.0시간 내지 2.5시간인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 142

제124항 내지 제126항, 제130항 내지 제132항 및 제136항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 단일 투여 5시간 후에 약 0.01 mg/mL 초과의 혈장 농도를 갖는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 143

제124항 내지 제126항, 제130항 내지 제132항 및 제136항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 단일 투여 10시간 후에 약 0.01 mg/mL 초과의 혈장 농도를 갖는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 144

제124항 내지 제126항, 제130항 내지 제132항 및 제136항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 단일 투여 15시간 후에 약 0.01 mg/mL 초과의 혈장 농도를 갖는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 145

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 5일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 25% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 146

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 5일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 50% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 147

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 5일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 20%

내지 70% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 148

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 15일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 25% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 149

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 15일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 50% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 150

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 15일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 20% 내지 70% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 151

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 30일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 25% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 152

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 30일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 50% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 153

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물을 30일 동안 매일 투여한 후에 종양의 부피가 약 20% 내지 70% 이상 감소되는 것인 방법.

청구항 154

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 20% 이상 억제되는 것인 방법.

청구항 155

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 40% 이상 억제되는 것인 방법.

청구항 156

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 60% 이상 억제되는 것인 방법.

청구항 157

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 80% 이상 억제되는 것인 방법.

청구항 158

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 20% 내지 약 100% 억제되는 것인 방법.

청구항 159

제76항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 실질적으로 억제되는 것인 방법.

청구항 160

제145항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 161

제145항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 162

제76항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, MEK 억제제가 제2의 종양 억제제의 공동 투여를 저해하지 않는 것인 방법.

청구항 163

제1항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 정제, 캡슐제, 겔 캡제, 캐플릿제, 펠렛제 또는 비드제의 형태인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 164

제163항에 있어서, 상기 조성물이 약 50 mg 내지 약 1000 mg의 총 중량을 갖는 캡슐제 또는 정제 투여 형태인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 165

제163항에 있어서, 상기 조성물이 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg 및 500 mg으로 구성된 군에서 선택된 총 중량을 갖는 캡슐제 또는 정제 형태인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 166

제163항에 있어서, 상기 조성물이 약 240 mg의 총 중량을 갖는 캡슐제 또는 정제 형태인 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 167

제1항 내지 제58항, 제66항, 제71항 및 제76항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 압축 당(compressible sugar), 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 전-젤라틴화(pregelatinized) 전분, 말토덱스트린, 인산칼슘, 탄산칼슘, 전분 및 규산칼슘으로부터 선택된 1종 이상의 충전제를 추가로 포함하는 조성물 또는 방법.

청구항 168

제1항 내지 제58항, 제66항, 제71항 및 제76항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 메틸셀룰로스, 알긴산, 알긴산나트륨, 전분 유도체, 벤토나이트 및 비굼(veegum)으로부터 선택된 1종 이상의 붕해제를 추가로 포함하는 조성물 또는 방법.

청구항 169

제1항 내지 제58항, 제66항, 제71항 및 제76항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 스테아르산마그네슘, 금속성 스테아레이트, 활석, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산으로부터 선택된 1종 이상의 윤활제를 추가로 포함하는 조성물 또는 방법.

청구항 170

제1항 내지 제58항, 제66항, 제71항 및 제76항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세롤, 소르비탄 올레에이트, 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 라우레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 올레에이트 또는 헥사올레이트, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 알콜 및 소르비탄 모노라우레이트로부터 선택된 1종 이상의 습윤제 또는 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물 또는 방법.

청구항 171

제1항 내지 제58항, 제66항, 제71항 및 제76항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 캡슐제 또는 정제 제제이고, 상기 캡슐제 또는 정제가 미국 약전 (USP (U.S. Pharmacopeia)) 애퍼래터스 II(Apparatus II)를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 60% 이상 방출하는 조성물 또는 방법.

청구항 172

제171항에 있어서, 상기 조성물이 캡슐제 또는 정제 제제이고, 상기 캡슐제 또는 정제가 미국 약전 (USP) 애퍼래터스 II를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 약 60% 내지 100% 방출하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 173

제171항에 있어서, 상기 조성물이 캡슐제 또는 정제 제제이고, 상기 캡슐제 또는 정제가 미국 약전 (USP) 애퍼래터스 II를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 약 60% 내지 90% 방출하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 174

제171항에 있어서, 상기 조성물이 캡슐제 또는 정제 제제이고, 상기 캡슐제 또는 정제가 미국 약전 (USP) 애퍼래터스 II를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 약 60% 내지 80% 방출하는 화합물, 조성물 또는 방법.

청구항 175

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항의 화합물을 약 1 내지 약 50 mg 포함하고, 함유물 균일성에 대한 약 15 미만의 USP 허용값을 갖는 캡슐제 또는 정제 각각의 배치(batch).

청구항 176

치료 유효량의 제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하여 간암을 치료하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본원은 2008년 4월 14일자로 출원된 미국 가출원 제61/044,886호, 2008년 3월 6일자로 출원된 동 제61/034,466호, 및 2008년 3월 6일자로 출원된 동 제61/034,464호를 우선권 주장하며, 상기 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본원은 또한 일부 계속 출원으로서 2006년 7월 28일자로 출원된 미국 가출원 제60/833,886호 및 2006년 7월 21일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2006/028326호의 이점을 청구하는 2007년 7월 30일자 출원의 미국 출원 제11/830,733호를 우선권 주장하며, 상기 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 국제 출원 제PCT/US2006/028326호는 또한 2005년 7월 21일자로 출원된 미국 가출원 제60/701,814호, 2005년 8월 8일자로 출원된 동 제60/706,719호, 및 2005년 10월 28일자로 출원된 동 제60/731,633호를 우선권 주장하며, 상기 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **본 발명의 분야**

[0004] 본 발명은 특이한 분말 x선 회절 프로파일 및/또는 특이한 시차 주사 열량법 프로파일을 나타내는 결정질 다형체 형태를 포함하는, MEK의 억제제인 N-(2-아릴아미노) 아릴 술폰아미드 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본원에 기재한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 암, 과증식성 질환 및 염증 상태의 치료 및/또는 예방에 사용하는 것을 포함하는, 본원에 기재한 화합물 및 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본원에 기재한 화합물 및 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 종양유전자 (암 발생의 원인이 되는 유전자)는 일반적으로 정상 세포의 특정 유전자 ("원종양유전자")가 돌연변이된 형태이다. 종양유전자는 흔히 신호 경로 성분, 예컨대 수용체 티로신 키나제, 세린-트레오닌 키나제, 또는 하류 신호전달 분자의 비정상적인 버전을 코딩한다. 중추적인 하류 신호전달 분자는 Ras 단백질로서, 이것은 세포질 막의 내면에 고정되어 있으며, 결합된 구아노신 트리포스페이트 (GTP)를 구아노신 디포스페이트 (GDP)로 가수분해한다. 성장 인자 수용체는 성장 인자에 의하여 활성화되는 경우에 Ras상의 구아닌 뉴클레오티드 교환 활성을 활성화시키는 연쇄 반응을 개시한다. Ras는 GTP가 결합된 활성 "작동" 상태 (이하, "Ras.GTP")와 GDP가 결합된 불활성의 "비-작동" 상태 사이를 교대로 나타낸다. 활성 "작동" 상태인 Ras.GTP는 세포의 성장 및 분화를 제어하는 단백질에 결합하여 이것을 활성화시킨다.

[0006] 예를 들어, "미토겐에 의해 활성화되는 단백질 키나제(*m*itogen-*a*ctivated *p*rotein kinase) (MAP 키나제) 캐스케이드"에서, Ras.GTP는 세린/트레오닌 키나제 캐스케이드의 활성화를 유도한다. 활성화에 Ras.GTP가 필요한 것으로 공지된 키나제의 여러 군 중 하나는 Raf 부류이다. Raf 단백질은 "MEK1" 및 "MEK2" [미토겐에 의해 활성화되는 ERK-활성화 키나제(*m*itogen-activated *E*RK-activating *k*inase)의 약어 (여기서, ERK는 세포외 신호에 의해 조절되는 단백질 키나제로서, MAPK의 또다른 명칭임)]를 활성화시킨다. MEK1 및 MEK2는 이중 작용의 세린/트레오닌 및 티로신 단백질 키나제이며 MAP 키나제 키나제라고도 공지되어 있다. 따라서, Ras.GTP는 Raf를 활성화시키고, 이것은 MEK1 및 MEK2를 활성화시키며, 이들은 MAP 키나제 (MAPK)를 활성화시킨다. 미토겐에 의한 MAP 키나제의 활성화는 증식에 필수적인 것이라 여겨지며, 상기 키나제의 구성적(constitutive) 활성화는 세포 형질전환을 유도하기에 충분하다. 예를 들어 우성 음성 Raf-1 단백질을 사용한 하류 Ras 신호전달의 차단은, 세포 표면 수용체로부터 유도되었든지 종양유전자 Ras 돌연변이체부터 유도되었든지 간에 유사분열을 완벽하게 억제할 수 있다.

[0007] Raf 및 Ras의 상호작용은 세포 증식의 제어에 있어서 핵심적인 조절 단계이다. 지금까지, MAPK를 제외한 MEK의 기질은 확인된 바 없지만, 최근 보고에서는 MEK가 다른 상류 신호 단백질, 예컨대 MEK 키나제 또는 MEKK1 및 PKC에 의해서도 활성화될 수 있는 것으로 나타났다. 활성화된 MAPK는 전위되어 핵에 축적되며, 여기서 Elk-1 및 Sapla와 같은 전사 요소를 인산화하고 활성화시켜서 c-fos에 대한 유전자와 같은 유전자의 발현을 증진시킬 수 있다.

[0008] Raf 및 다른 키나제가 일단 활성화되면, 이것들은 MEK를 2개의 이웃하는 세린 잔기에서 인산화고, MEK-1의 경우에는 S^{218} 및 S^{222}에서 인산화한다. 이러한 인산화는 키나제로서의 MEK의 활성화에 필요하다. 이후, MEK는 MAP 키나제를 1개의 아미노산을 두고 분리된 2개의 잔기인 티로신 Y^{185} 및 트레오닌 T^{183}에서 인산화한다. MEK는 MAP 키나제를 인산화하기 전에 MAP 키나제와 강력하게 결합하는 것으로 보이는데, 이는 MEK에 의한 MAP 키나제의 인산화에 이들 2종의 단백질 사이의 강력한 사전 상호작용이 필요할 수 있음을 시사한다. 2가지 인자 (MEK의 독특한 특이성 및 인산화 이전에 MEK와 MAP 키나제와의 강력한 상호작용이 필요하다는 것)는, MEK의 선택적 억제제가 가능하게 할 만큼 MEK의 작용 메카니즘이 다른 단백질 키나제의 메카니즘과 충분히 상이할 수 있음을 시사한다. 가능하게는, 이러한 억제제는 ATP 결합 부위의 차단을 수반하는 보다 흔한 메카니즘을 통해서가 아니라 알로스테릭(allosteric) 메카니즘을 통해서 작동될 것이다.

[0009] 따라서, MEK1 및 MEK2는 종양유전자 돌연변이가 MEK 구조 또는 발현에 영향을 미치지 않는 경우라 할지라도 항-증식 요법을 위한 유효하고 허용되는 표적이다. 예를 들어, 미국 특허 공개 2003/0149015 (Barrett et al.) 및 동 2004/0029898 (Boyle et al.)을 참조한다.

[0010] MEK의 1-치환된-2(p-치환된-페닐아미노)-아릴 억제제의 몇가지 예가 보고된 바 있다. 미국 특허 제6,440,966호 및 동 제6,750,217호 및 상응하는 공개 WO 00/42003은 술폰아미드-치환된-2(4-요오도페닐아미노)-벤조산 에스테르 및 N-치환된 벤즈아미드의 카르복실산 및 히드록삼산 에스테르 및 N-치환된 아미드 유도체를 MEK 억제제로서 작용하는 것으로 기재하였다. 또한, 술폰아미드는 N-치환될 수 있다.

[0011] 미국 특허 6,545,030 및 상응하는 공개 WO 00/42029는 1-헤테로시클릴-2(4-요오도페닐아미노)-벤젠 (여기서, 헤테로사이클은 5원 질소-함유 고리, 예컨대 피라졸, 트리아졸, 옥사졸, 이속사졸 및 이속사졸리논임)인 MEK 억제제를 기재한다. 보다 최근의 미국 특허 공개 2005/004186은 상기 '030 특허의 4-요오도 치환기가 알킬, 알콕시, 아실옥시, 알케닐, 카르바모일, 카르바모일알킬, 카르복실, 카르복실알킬, N-아실술폰아미도 등을 포함하는 매우 광범위한 일군의 잔기로 대체된 관련 화합물을 기재한다.

[0012] 미국 특허 6,469,004 및 상응하는 공개 WO 00/42022는 헤테로시클로-축합 페닐렌 화합물, 즉, 벤즈이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 퀴나졸린 등의 군의 카르복실산 및 히드록삼산 에스테르를 기재한다.

상기 헤테로사이클은 7-F-6-(4-요오도-페닐아미노)-5-카르복실산 에스테르, 카르복실산 아미드 또는 히드록삼산 에스테르이다. 보다 최근의 공개 미국 2005/0026970은 4-요오도 치환기가 매우 광범위한 일군의 구조로 대체된 유사 화합물을 기재하였다. 관련 화합물은 특허 공개 WO 03/077855, WO 03/77914 및 US 2005/0554701에 기재되어 있다. MEK 억제제로서 유용하다고 보고된 2-(4-요오도페닐아미노)-페닐히드록삼산 에스테르의 추가의 예는 WO 2005/028426에서 찾을 수 있다.

[0013] 특허 공개 WO 02/06213 및 상응하는 미국 출원 제10/333,399호 (미국 2004/0054172)는 1-옥삼산-2(4-할로페닐아미노)-3,4-디플루오로벤젠의 히드록시-치환된 산 에스테르를 기재한다. 미국 특허 제6,891,066호 및 상응하는 공개 WO 03/62191은 4-할로 치환기가 매우 광범위한 일군의 구조로 대체된 유사 화합물을 기재한다. 4-위치에서의 치환기는 특히 메틸, 에틸, 에티닐 및 2-히드록시에틸이다. 구체적인 관련 화합물은 미국 특허 제6,770,778호에 기재되어 있다.

[0014] 2004년 9월 30일자로 (일본에서) 공개된 특허 공개 WO 04/083167은 2000종이 넘는 1-(N-치환된 술포닐 우레아)-2(2,4-디할로페닐아미노)-3,4-디플루오로벤젠을 개시하며 (그러나, 단지 400종에 대해서만 NMR 데이타를 제공함), 이것들이 MEK 억제제로서 유용하다고 주장한다. MEK의 억제를 나타내는 데이타는 단지 12종의 하위군에 대해서만 제시되어 있다. 이들 12종의 화합물은 모두가 2급 또는 3급 아민에 추가하여 하기 기 중 하나를 함유하였다: N,N-이치환된 술포닐 우레아, N-피페라진술폰아미드, N-피페리딘술폰아미드 또는 N-피롤리딘술폰아미드.

[0015] MEK 캐스케이드는 또한 염증 질환 및 장애와도 연관이 있다. 미국 출원 공개 제2006/0030610호 (Koch et al.), 미국 출원 공개 제2006/0140872호 (Furue et al.)를 참조한다. 이것은 급성 염증 장애와 만성 염증 장애 둘다를 포함한다. 이러한 장애의 예는 알러지성 접촉 피부염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄성 폐 장애, 건선, 다발성 경화증, 천식, 당뇨병성 합병증과 관련이 있는 질환 및 장애, 및 심혈관계의 염증성 합병증, 예컨대 급성 관상동맥 증후군이다. 염증성 장 질환은 특히 크론병 및 궤양성 대장염이다.

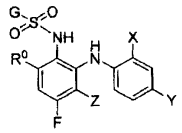
[0016] MEK1 및 MEK2는 종양유전자 돌연변이가 MEK 구조 또는 발현에 영향을 미치지 않는 경우라 할지라도 항-증식 요법을 위한 유효하고 허용되는 표적이다. 예를 들어, 미국 특허 공개 2003/0149015 (Barrett et al.) 및 2004/0029898 (Boyle et al.)을 참조한다.

발명의 내용

[0017] **발명의 요약**

[0018] 본원에서는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물이 제공된다:

[0019] <화학식 I>

[0020] 

[0021] 상기 식에서,

[0022] Z는 H 또는 F이고,

[0023] X는 F, Cl, CH_3, CH_2OH, CH_2F, CHF_2 또는 CF_3이고,

[0024] Y는 I, Br, Cl, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OMe, OEt, SMe, 페닐 또는 Het이고, 여기서의 Het는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유하는 포화, 올레핀계 또는 방향족의 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭기이고, 이때,

[0025] 모든 상기 페닐 또는 Het의 기는 F, Cl, Br, I, 아세틸, 메틸, CN, NO_2, CO_2H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬-C(=O)-, C_1-C_3알킬-C(=S)-, C_1-C_3알콕시-C(=S)-, C_1-C_3알킬-C(=O)O-, C_1-C_3알킬-O-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)NH-, C_1-C_3알킬-C(=NH)NH-, C_1-C_3알킬-NH-(C=O)-, 디-C_1-C_3알킬-N-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)N(C_1-C_3알킬)-, C_1-C_3알킬-$S(=O)_2NH$- 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환되고,

[0026] 모든 상기 메틸, 에틸, C_1-C_3알킬 및 시클로프로필의 기는 OH로 임의로 치환되고,

[0027] 모든 상기 메틸기는 1개, 2개 또는 3개의 F 원자로 임의로 치환되고,

[0028] R^0은 H, F, Cl, Br, I, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, C_1-C_6알킬, C_1-C_4알콕시, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 페닐, 일치환된 페닐, O(C_1-C_4알킬), O-C(=O)(C_1-C_4알킬) 또는 C(=O)O(C_1-C_4알킬)이고, 이때,

[0029] 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 및 페닐의 기는 F, Cl, Br, I, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0030] 상기 C_1-C_6알킬 및 C_1-C_4알콕시의 기는 또한 OCH_3 또는 OCH_2CH_3으로 임의로 치환되고,

[0031] G는 G_1, G_2, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, 이때,

[0032] G_1은 1개의 아미노, C_1-C_3알킬아미노, 또는 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있는 2개의 C_1-C_4알킬기를 포함하는 디알킬아미노의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이거나, 또는

[0033] G_1은 C_3-C_8디아미노 알킬기이고,

[0034] G_2는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고, F, Cl, OH, O(C_1-C_3알킬), OCH_3, OCH_2CH_3, $CH_3C(=O)NH$, $CH_3C(=O)O$, CN, CF_3, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 방향족 헤테로시클릭의 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 포화, 불포화 또는 방향족의 5원 또는 6원 고리이고,

[0035] R_{1a}는 1개 내지 3개의 불소 원자 또는 1개 내지 3개의 염소 원자, 또는 OH, 시클로프로폭시 또는 C_1-C_3알콕시로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서의 상기 시클로프로폭시기 또는 상기 C_1-C_3알콕시기의 C_1-C_3알킬 부분은 1개의 히드록시 또는 메톡시의 기로 임의로 치환되고, 상기 C_1-C_4알콕시 내의 모든 C_3-알킬기는 제2의 OH기로 임의로 추가로 치환되고,

[0036] R_{1b}는 $CH(CH_3)$-C_{1-3}알킬 또는 C_3-C_6시클로알킬이고, 여기서의 상기 알킬 및 시클로알킬의 기는 F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0037] R_{1c}는 $(CH_2)_nO_mR'$이고, 이때,

[0038] m은 0 또는 1이고,

[0039] m이 0인 경우에 n은 1 또는 2이고,

[0040] m이 1인 경우에 n은 2 또는 3이고,

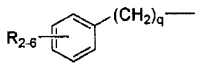
[0041] R'는 F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이고,

[0042] R_{1d}는 C(A)(A')(B)-이고, 이때,

[0043] B는 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고,

[0044] A 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이거나, 또는

[0045] A와 A'가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 포화 고리를 형성하고,

[0046] R_{1e}는  이고, 이때,

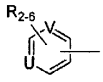
[0047] q는 1 또는 2이고,

[0048] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 메틸술포닐이고,

[0049] R_4는 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 메틸술포닐, 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노이고,

[0050] R_5는 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0051] R_6은 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0052] Ar_1은  이고, 이때,

[0053] U 및 V는 독립적으로 N, CR_2 또는 CR_3이고,

[0054] R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸릴, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐, N-피롤리디닐카르보닐아미노 및 메틸술포닐이고,

[0055] R_5 및 R_6은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0056] Ar_2는 이고, 이때,

[0057] 파선은 제2의 고리 이중 결합을 위한 대안적인 구조적 위치를 나타내고,

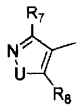
[0058] U는 -S-, -O- 또는 -N=이고, 이때,

[0059] U가 -O- 또는 -S-인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

[0060] U가 -N=인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

[0061] R_7은 H 또는 메틸이고,

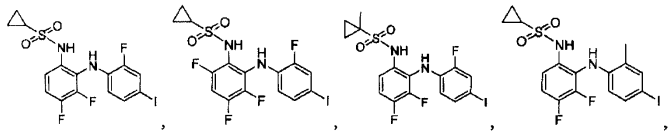
[0062] R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이며,

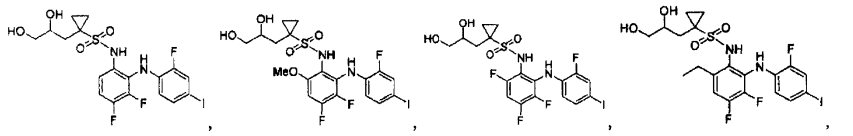
[0063] Ar_3은  이고, 이때,

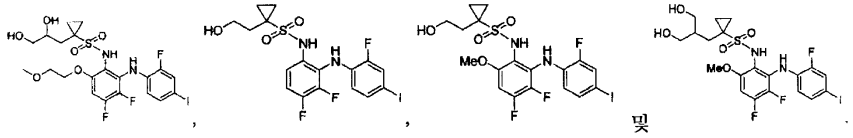
[0064] U는 -NH-, $-NCH_3$- 또는 -O-이고,

[0065] R_7 및 R_8은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이다.

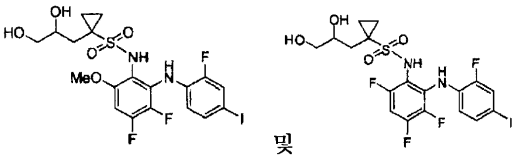
[0066] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다:



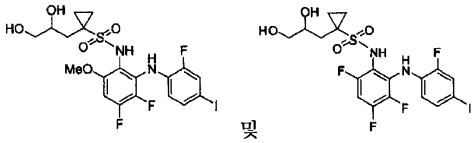




[0067] 및

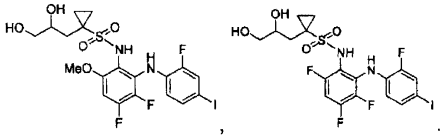


[0068] 일부 실시양태에서, 본 발명은 로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.



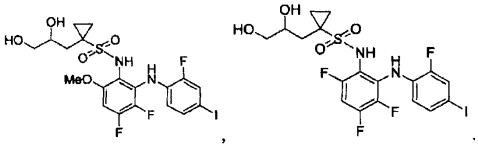
[0069] 일부 실시양태에서, 본 발명은 로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 나타낸 것들로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재하고 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:



[0071]

[0072] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 나타낸 것들로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재하고 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

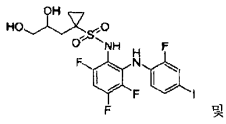
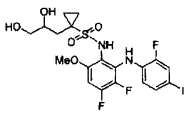


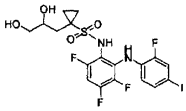
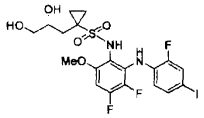
[0073]

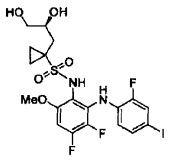
[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명은 Y가 페닐, 피리딜 또는 피라졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 Y가 치환된 페닐, 피리딜 또는 피라졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 Y가 Br 또는 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 하위부류의 한 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페리딜, 2-피페리딜, 3-피페리딜 또는 4-피페리딜인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페라질 또는 2-피페라질인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 모르폴릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-2-아미노에틸인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 하위부류의 한 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-3-아미노-n-프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3인 화학식 I의 화합물

을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1 또는 2인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페리딜, 2-피페리딜, 3-피페리딜 또는 4-피페리딜이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페라질 또는 2-피페라질이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 모르폴릴이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-2-아미노에틸이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-3-아미노-n-프로필이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1 또는 2이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

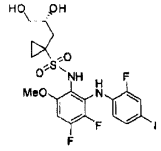
[0075] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

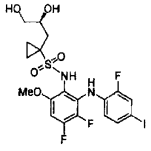
[0076] 일부 실시양태에서, 본 발명은  및  로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 R 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 R 배위로 존재하고, S 이성질체는 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 S 배위로 존재한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 S 배위로 존재하고, R 이성질체는 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은  이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은  이다.

[0078] 본 발명은 또한 특이한 분말 x선 회절 패턴을 나타내는, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A (또한, 본원에서는 "화합물 A" 및 "N-(-)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드"라고 지칭하기도 함)에 관한 것이다:  . 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 피크의 50% 이상을 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 피크의 70% 이상을 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 피크의 90% 이상을 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다. 화합물 A는 2급 알콜에서 R 및 S-MTPA 에스테르를 생성하고 양성자 화학적 이동(chemical shift) 차이를 비교하여 "S" 이성질체인 것으로 특징규명된 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Dale, J.A.; Mosher, H.S., J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 512] 및 [Ohtani et al., J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 4092]을 참조한다.

[0079] 본 발명은 또한 N-(R)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프

로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (또한, 본원에서는 "화합물 B" 및 "N-(+)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드"라고 지칭하기도 함)에 관한 것이다:  . 화합물 B는 2급 알콜에서 R 및 S-MTPA 에스테르를 생성하고 양성자 화학적 이동 차이를 비교하여 "R" 이성질체인 것으로 특징규명된 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Dale, J.A.; Mosher, H.S., J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 512] 및 [Ohtani et al., J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 4092]을 참조한다.

[0080] 본 발명은 또한 특이한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A에 관한 것이다:  . 일부 실시양태에서, 상기 시차 주사 열량법 패턴은 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일하다.

[0081] 본 발명은 또한 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0082] 일부 실시양태에서, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A는 암 또는 염증 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 추가로, 본 발명은 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 암 또는 염증 질환을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0083] 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 이러한 조성물은 보조제, 부형제 및 보존제, 흡수를 지연시키는 작용제, 충전제, 결합제, 흡착제, 완충제, 붕해제, 가용화제, 다른 담체, 및 다른 알긴산나트륨 성분을 함유할 수 있다. 이러한 조성물의 제제화 방법은 당업계에 공지되어 있다.

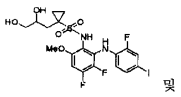
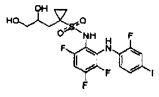
[0084] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 경구 투여에 적합한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 지속 방출형 제제, 용액제, 현탁액제의 형태이거나, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 에멀젼제와 같이 비경구 주사를 위한 형태이거나, 연고제 또는 크림제와 같이 국소 투여를 위한 형태이거나, 또는 좌제와 같이 직장 투여를 위한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.002 내지 약 6 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다.

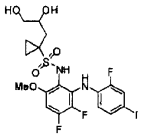
[0085] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에

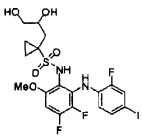
서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다.

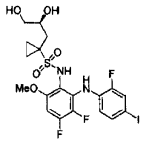
[0086] 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 포유동물에게 투여하기 위한 것이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

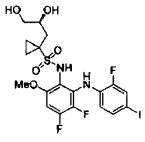
[0087] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 제약 담체, 부형제 및/또는 보조제를 추가로 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 1종 이상의 치료제를 추가로 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함한다.

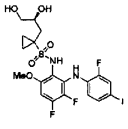
[0088] 본원에서는,  및  로부터 선택된 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물에는 상기 화합물의 S 이성질체가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물에는 상기 화합물의 R 이성질체가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 S 이성질체를 10% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 R 이성질체를 10% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 S 이성질체를 5% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 R 이성질체를 5% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 S 이성질체를 1% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 R 이성질체를 1% 미만으로 함유한다.

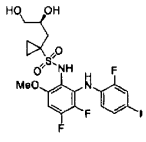
[0089] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 1 내지 100 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 상기 화합물의 변형 방출을 허용한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 상기 화합물의 지속 방출을 허용한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 상기 화합물의 지연 방출을 허용한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 약 1 내지 50 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 약 1 내지 10 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 약 10 내지 20 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 약 20 내지 40 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 약 40 내지 50 mg의 양으로 존재한다.

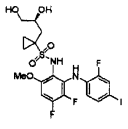
[0090] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 1 내지 50 mg을 포함하고 상기 약물의 변형 방출을 허용하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

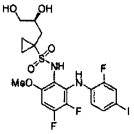
[0091] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 1 mg을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

[0092] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 10 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

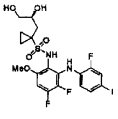
[0093] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 20 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

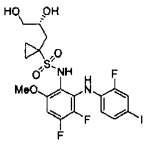
[0094] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 40 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

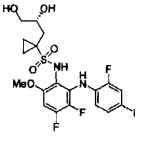
[0095] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 0.4 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 92.6 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 5 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

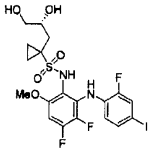
[0096] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 4.2 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일

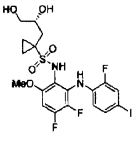
부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 88.8 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 5 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

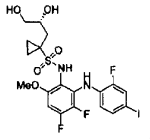
[0097] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 2 내지 약 10 중량% 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 내지 약 6 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.1 내지 약 2 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.25 내지 약 1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

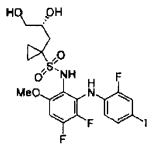
[0098] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 1 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

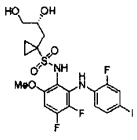
[0099] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 10 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

[0100] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 20 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

[0101] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 40 mg을 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg을 추가로 포함한다.

[0102] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 0.4 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 92.6 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 5 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0103] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 4.2 중량% 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 88.8 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 5 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0104] 또한, 본원에서는,  의 구조를 갖는 화합물 약 2 내지 약 10 중량% 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물 및 상기 조성물을 사용하여 암 또는 염증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 내지 약 6 중량%의 크로스카르멜로스 나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.1 내지 약 2 중량%의 나트륨 라우릴 술페이트를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 0.25 내지 약 1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0105] 또한, 본원에서는, 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 50% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타내는, N-(-)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A 및 상기 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체 형태 A는 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 70% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 90% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0106] 또한, 본원에서는, 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는, N-(-)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A 및 상기 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 청구항 제67항 또는 제68항의 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 청구항 제67항 내지 제69항 중 어느 한 항의 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0107] 또한, 본원에서는, 무정형 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된, N-(3,4-디플루오로-2-

(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 다형체 형태 및 상기 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 결정화 단계는 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물로부터 결정화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물은 에틸 아세테이트 약 1 내지 4 부 : 헵탄 약 2 내지 10 부의 비율이다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물은 에틸 아세테이트 약 2 부 : 헵탄 약 5 부의 비율이다.

[0108] 또한, 본원에서는, 본원에 기재한 화합물 또는 조성물과 MEK 효소를 접촉시키는 것을 포함하고, 이때의 상기 화합물은 상기 효소를 25% 이상 억제하기에 충분한 양으로 존재하는, MEK 효소를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK 키나제이다. 일부 실시양태에서, 상기 접촉은 세포 내에서 일어난다.

[0109] 또한, 본원에서는, MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에게 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에서 상기 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 MEK 억제제는 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 비-MEK 키나제 억제제 요법, 화학요법, 수술, 글루코코르티코이드, 메토트렉세이트, 생물학적 반응 개질제, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 염증 질환, 감염, 자가면역 장애, 졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유생성(fibrogenetic) 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환 및 악성 질환으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 과증식성 질환이다. 일부 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 암, 종양, 백혈병, 신생물 또는 암종이다. 일부 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 염증 질환이다. 일부 실시양태에서, 상기 염증 질환은 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증이다.

[0110] 또한, 본원에서는, 개체에게 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 암, 건선, 재협착, 질환 또는 아테롬성 동맥경화증이다. 일부 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암, 백혈병, 골수성 백혈병, 교아세포종, 여포성 림프종, 전구-B(pre-B) 급성 백혈병, 만성 림프구성 B-백혈병, 위암, 중피종 또는 소세포(small cell) 폐암이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1종 이상의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 단계는 1종 이상의 추가의 암 요법의 실시를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 비-MEK 키나제 억제제 요법, 화학요법, 수술, 글루코코르티코이드, 메토트렉세이트, 생물학적 반응 개질제, 또는 이것들의 임의의 조합이다.

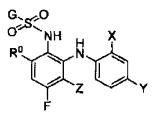
[0111] 또한, 본원에서는, 개체에게 본원에 기재한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 염증 질환은 류마티스성 관절염 또는 다발성 경화증이다.

[0112] 또한, 본원에서는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물과 암 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 암 세포는 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장, 위 또는 결장직장의 암 세포를 포함한다.

[0113] 또한, 본원에서는, 개체에게 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양의 크기를 감소시키거나 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 예방하는 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양의 크기를 감소시키거나 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 종양은 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장, 위, 결장 또는 직장에서 발생한다.

[0114] 또한, 본원에서는, 강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염 또는 좌골신경통을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염을 투여하는 것을 포함하는, 강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염 또는 좌골신경통을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다:

[0115] <화학식 I>

[0116] 

[0117] 상기 식에서,

[0118] Z는 H 또는 F이고,

[0119] X는 F, Cl, CH_3, CH_2OH, CH_2F, CHF_2 또는 CF_3이고,

[0120] Y는 I, Br, Cl, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OMe, OEt, SMe, 페닐 또는 Het이고, 여기서의 Het는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유하는 포화, 올레핀계 또는 방향족의 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭기이고, 이때,

[0121] 모든 상기 페닐 또는 Het의 기는 F, Cl, Br, I, 아세틸, 메틸, CN, NO_2, CO_2H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬-C(=O)-, C_1-C_3알킬-C(=S)-, C_1-C_3알콕시-C(=S)-, C_1-C_3알킬-C(=O)O-, C_1-C_3알킬-O-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)NH-, C_1-C_3알킬-C(=NH)NH-, C_1-C_3알킬-NH-(C=O)-, 디-C_1-C_3알킬-N-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)N(C_1-C_3알킬)-, C_1-C_3알킬-$S(=O)_2$NH- 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환되고,

[0122] 모든 상기 메틸, 에틸, C_1-C_3알킬 및 시클로프로필의 기는 OH로 임의로 치환되고,

[0123] 모든 상기 메틸기는 1개, 2개 또는 3개의 F 원자로 임의로 치환되고,

[0124] R^0은 H, F, Cl, Br, I, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, C_1-C_6알킬, C_1-C_4알콕시, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 페닐, 일치환된 페닐, O(C_1-C_4알킬), O-C(=O)(C_1-C_4알킬) 또는 C(=O)O(C_1-C_4알킬)이고, 이때,

[0125] 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 및 페닐의 기는 F, Cl, Br, I, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0126] 상기 C_1-C_6알킬 및 C_1-C_4알콕시의 기는 또한 OCH_3 또는 OCH_2CH_3으로 임의로 치환되고,

[0127] G는 G_1, G_2, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, 이때,

[0128] G_1은 1개의 아미노, C_1-C_3알킬아미노, 또는 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있는 2개의 C_1-C_4알킬기를 포함하는 디알킬아미노의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이거나, 또는

[0129] G_1은 C_3-C_8디아미노 알킬기이고,

[0130] G_2는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고, F, Cl, OH, O(C_1-C_3알킬), OCH_3, OCH_2CH_3, $CH_3C(=O)NH$, $CH_3C(=O)O$, CN, CF_3, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 방향족 헤테로시클릭의 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 포화, 불포화 또는 방향족의 5원 또는 6원 고리이고,

[0131] R_{1a}는 1개 내지 3개의 불소 원자 또는 1개 내지 3개의 염소 원자, 또는 OH, 시클로프로폭시 또는 C_1-C_3알콕시로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서의 상기 시클로프로폭시기 또는 상기 C_1-C_3알콕시기의 C_1-C_3알킬 부분은 1개의 히드록시 또는 메톡시의 기로 임의로 치환되고, 상기 C_1-C_4알콕시 내의 모든 C_3-알킬기는 제2의 OH기로 임의로 추가로 치환되고,

[0132] R_{1b}는 CH(CH_3)-C_{1-3}알킬 또는 C_3-C_6시클로알킬이고, 여기서의 상기 알킬 및 시클로알킬의 기는 F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0133] R_{1c}는 $(CH_2)_nO_mR'$이고, 이때,

[0134] m은 0 또는 1이고,

[0135] m이 0인 경우에 n은 1 또는 2이고,

[0136] m이 1인 경우에 n은 2 또는 3이고,

[0137] R'는 F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기

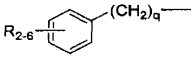
로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이고,

[0138] R_{1d}는 C(A)(A')(B)-이고, 이때,

[0139] B는 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고,

[0140] A 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이거나, 또는

[0141] A와 A'가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 포화 고리를 형성하고,

[0142] R_{1e}는  이고, 이때,

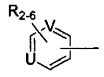
[0143] q는 1 또는 2이고,

[0144] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 메틸술포닐이고,

[0145] R_4는 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 메틸술포닐, 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노이고,

[0146] R_5는 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0147] R_6은 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0148] Ar_1은  이고, 이때,

[0149] U 및 V는 독립적으로 N, CR_2 또는 CR_3이고,

[0150] R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸릴, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐, N-피롤리디닐카르보닐아미노 및 메틸술포닐이고,

[0151] R_5 및 R_6은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0152] Ar_2는 이고, 이때,

[0153] 파선은 제2의 고리 이중 결합을 위한 대안적인 구조적 위치를 나타내고,

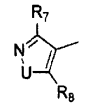
[0154] U는 -S-, -O- 또는 -N=이고, 이때,

[0155] U가 -O- 또는 -S-인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

[0156] U가 -N=인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

[0157] R_7은 H 또는 메틸이고,

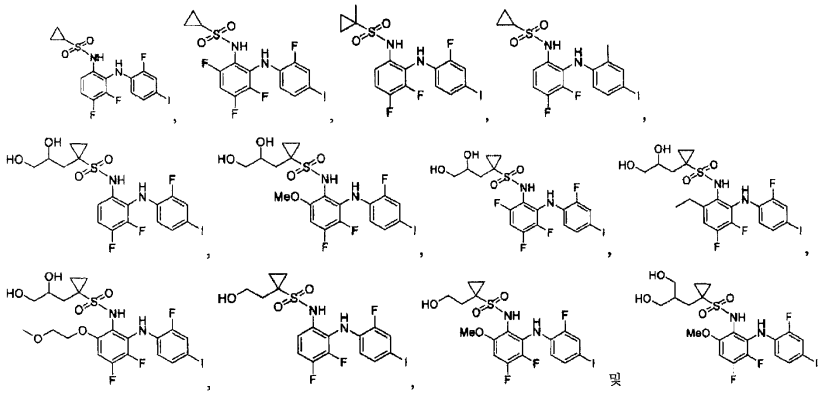
[0158] R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이며,

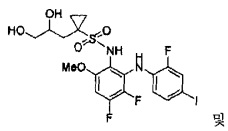
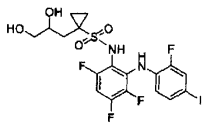
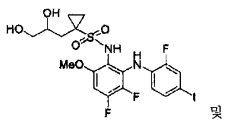
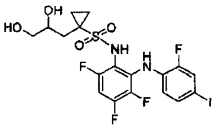
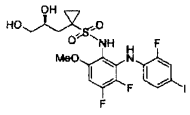
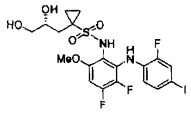
[0159] Ar_3은  이고, 이때,

[0160] U는 -NH-, $-NCH_3-$ 또는 -O-이고,

[0161] R_7 및 R_8은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은



[0163] 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은  및  로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염은  및  로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은  이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은  이다.

[0164] 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 위암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 백혈병, 흑색종 또는 간종양을 치료하는 방법이 제공된다.

[0165] 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 비-소세포(non-small cell) 폐암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 결장암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 CNS 암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 난소암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 신장암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 투여하여 유방암을 치료하는 방법이 제공된다. 다양한 실시양태에서, 이들 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 암 요법이 실시된다. 일부 실시양태에서, 상기 추가의 암 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다.

[0166] 또한, 본원에서는, 치료 유효량의 본원에 기재한 화합물 또는 조성물을 국소 투여 형태로 투여하여 건선을 치료

또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0167] 다양한 실시양태에서, 상기 조성물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 1일 1회씩 1주 이상 동안 투여된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 상기 조성물의 경구 투여시에 상기 조성물을 공복의 대상체에게 투여한 후 1시간 내지 3시간 사이에 화합물의 T_{max}가 달성된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체에게 투여시에 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 1.0 ㎍/mL 사이의 C_{max}에 도달한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체에게 투여시에 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 0.8 ㎍/mL 사이의 C_{max}에 도달한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 대상체에게 투여시에 제1일에 약 0.03 ㎍/mL 내지 약 0.5 ㎍/mL 사이의 C_{max}에 도달한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 제0시간에서 제12시간까지의 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 5.0 ㎍·시간/mL이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 AUC는 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 4.0 ㎍·시간/mL이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 AUC는 약 0.5 ㎍·시간/mL 내지 약 3.0 ㎍·시간/mL이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 T_{max}는 0.5시간 내지 5.0시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 T_{max}는 1.0시간 내지 3.0시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 T_{max}는 1.0시간 내지 2.5시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 단일 투여 5시간 후의 혈장 농도가 약 0.01 mg/mL 초과이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 단일 투여 10시간 후의 혈장 농도가 약 0.01 mg/mL 초과이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 단일 투여 15시간 후의 혈장 농도가 약 0.01 mg/mL 초과이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 10의 대상체 군에게 투여시에 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 1.0 ㎍/mL 사이의 평균 C_{max}에 도달한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 10의 대상체 군에게 투여시에 제1일에 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 0.8 ㎍/mL 사이의 평균 C_{max}에 도달한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 10의 대상체 군에게 투여시에 제1일에 약 0.03 ㎍/mL 내지 약 0.5 ㎍/mL 사이의 평균 C_{max}에 도달한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 평균 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 5.0 ㎍·시간/mL이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 평균 AUC가 약 0.1 ㎍·시간/mL 내지 약 4.0 ㎍·시간/mL이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 평균 AUC가 약 0.5 ㎍·시간/mL 내지 약 3.0 ㎍·시간/mL이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 평균 T_{max}가 0.5시간 내지 5.0시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 평균 T_{max}가 1.0시간 내지 3.0시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 평균 T_{max}가 1.0시간 내지 2.5시간이다.

[0170] 또한, 본원에서는, 본원에 기재한 화합물 및 조성물을 투여하여 종양 부피를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 5일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 25% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 5일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 50% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 5일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 20% 내지 70% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 15일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 25% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 15일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 50% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 15일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 20% 내지 70% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 30일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 25% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 30일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 50% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물을 30일 동안 매일 투여한 후에 종양은 부피가 약 20% 내지 70% 이상 감소된다.

[0171] 또한, 본원에서는, 본원에 기재한 화합물 및 조성물을 투여하여 종양 성장을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 20% 이상 억제된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 40% 이상 억제된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 60% 이상 억제된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 80% 이상 억제된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 약 20% 내지 약 100% 억제된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물의 투여 후에 종양 성장이 실질적으로 억제된다.

[0172] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 1일 1회 투여된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 상기 MEK 억제제는 제2의 종양 억제제의 공동 투여를 저해하지 않는다.

[0174] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 정제, 캡슐제, 겔 캡제, 캐플릿제, 펠렛제 또는 비드제의 형태이다. 일부

실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 형태 또는 정제 투여 형태이고, 총 중량이 약 50 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 또는 정제 형태이고, 총 중량이 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg 및 500 mg으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 또는 정제 형태이고, 총 중량이 약 240 mg이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 압축 당(compressible sugar), 크실리톨, 소르비톨, 만니톨, 전-젤라틴화(pregelatinized) 전분, 말토덱스트린, 인산칼슘, 탄산칼슘, 전분 및 규산칼슘으로부터 선택된 1종 이상의 충전제를 추가로 포함한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 메틸셀룰로스, 알긴산, 알긴산나트륨, 전분 유도체, 벤토나이트 및 비굼(veegum)으로부터 선택된 1종 이상의 붕해제를 추가로 포함한다.

[0177] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 스테아르산마그네슘, 금속성 스테아레이트, 활석, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산으로부터 선택된 1종 이상의 윤활제를 추가로 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세롤, 소르비탄 올레에이트, 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 라우레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 올레에이트 또는 헥사올레이트, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 알콜 및 소르비탄 모노라우레이트로부터 선택된 1종 이상의 습윤제 또는 계면활성제를 추가로 포함한다.

[0179] 본원에서는, 캡슐제 또는 정제 형태의 조성물이 제공되고, 상기 캡슐제 또는 정제는 미국 약전 (USP (U.S. Pharmacopeia)) 애퍼래터스 II(Apparatus II)를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 60% 이상 방출한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 또는 정제의 형태이고, 상기 캡슐제 또는 정제는 미국 약전 (USP) 애퍼래터스 II를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 약 60% 내지 100% 방출한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 또는 정제의 형태이고, 상기 캡슐제 또는 정제는 미국 약전 (USP) 애퍼래터스 II를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 약 60% 내지 90% 방출한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 또는 정제의 형태이고, 상기 캡슐제 또는 정제는 미국 약전 (USP) 애퍼래터스 II를 50 rpm으로 사용하고 용해 매질로서 물 중의 1% 나트륨 라우릴 술페이트를 사용할 때 30분 이내에 약물을 약 60% 내지 80% 방출한다.

[0180] 또한, 본원에서는, 본원에 기재한 화합물을 약 1 내지 약 50 mg 포함하고, 함유물 균일성에 대한 약 15 미만의 USP 허용값을 갖는 캡슐제 또는 정제 각각의 배치(batch)가 제공된다.

[0181] **치료 방법**

[0182] 본 발명은 암을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 본원에 기재한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 다양한 실시양태에서, 이러한 방법에 유용한 화합물 및 조성물은 화학식 I의 일군 또는 화학식 I에 속하고 본 출원서 전반에서 예시된 임의의 하위군 또는 부류로 기재된 바와 같다.

[0183] 본 발명은 염증 질환을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 본원에 기재한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 다양한 실시양태에서, 이러한 방법에 유용한 화합물 및 조성물은 화학식 I의 일군 또는 화학식 I에 속하고 본 출원서 전반에서 예시된 임의의 하위군 또는 부류로 기재된 바와 같다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본 발명은 강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염 또는 좌골신경통을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 본원에 기재한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염 또는 좌골신경통을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 다양한 실시양태에서, 이러한 방법에 유용한 화합물 및 조성물은 화학식 I의 일군 또는 화학식 I에 속하고 본 출원서 전반에서 예시된 임의의 하위군 또는 부류로 기재된 바와 같다.

[0185] 일부 측면에서, 본 발명은 또한 질환으로 고통받는 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환으로 고통받는 개체에서 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0186] 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용

매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0187] 다른 측면에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0188] 다른 측면에서, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0189] 다른 측면에서, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 염증 질환, 상태 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0190] 다른 측면에서, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 MEK 캐스케이드의 조정 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 MEK 캐스케이드에 의해 조정되는 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 환자에게 적절한 투여량은 당업자가 공지된 방법에 따라 결정할 수 있다.

[0191] MEK 효소의 억제

[0192] 다른 측면에서, 본 발명은 MEK 효소를 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 MEK 효소를 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는, 상기 효소를 억제하기에 충분한 양의 조성물과 접촉시켜서 상기 효소가 억제되도록 하는 것을 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 1% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 2% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 3% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 4% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 5% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 10% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 20% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 25% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 30% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 40% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 50% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 60% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 70% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 75% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 80% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 90% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 본질적으로 완전히 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK 키나제이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK1이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK2이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 접촉은 세포 내에서 일어난다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 세포는 포유동물 세포이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 포유동물 세포는 인간 세포이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물로 억제된다.

[0193] MEK 매개 장애

[0194] 다른 측면에서, 본 발명은 MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에서 MEK 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 경구 투여에 적합한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 지속 방출형 제제, 용액제, 현탁액제의 형태이거나, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 에멀젼제와 같이 비경구 주사를 위한 형태이거나, 연고제 또는 크림제와 같이 국소 투여를 위한 형태이거나, 또는 좌제와 같이 직장 투여를 위한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 제약 담체, 부형제 및/또는

보조제를 추가로 포함한다.

[0195] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0196] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 매개 장애로 고통 받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 염증 질환, 감염, 자가면역 장애, 졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유생성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비-암(non-cancer) 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 심부전, 만성 동통, 신경병성 동통, 건안증(dry eye), 우각 폐색성 녹내장 및 광각 녹내장으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 염증 질환이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 과증식성 질환이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종 및 악성 질환으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암, 신장암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 섬유생성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간 경변, 켈로이드 형성, 간질성 신장염 또는 폐 섬유증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0199] 달성되는 효과

[0200] 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 각종 암, 면역 질환 및 염증 질환의 억제로 구성된 군에서 선택된 효과를 달성하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 효과는 각종 암의 억제이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효과는 면역 질환의 억제이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효과는 염증 질환의 억제이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0202] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양

은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0203] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0204] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 유효량의 조성물과 암 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 암 세포는 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장 또는 결장직장의 암 세포를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 암 세포가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 1%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 2%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 3%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 4%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 5%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 10%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 20%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 25%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 30%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 40%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 50%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 60%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 70%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 75%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 80%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 90%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 100%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본질적으로 모든 암 세포가 분해된다. 다양한 실시양태에서, 상기 언급한 분해는 1일, 5일, 10일, 1개월, 2개월, 6개월 또는 1년 이내에 일어난다.

[0205] 일부 실시양태에서, 암 세포가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 1%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 2%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 3%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 4%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 5%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 10%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 20%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 25%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 30%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 40%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 50%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 60%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 70%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 75%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 80%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 90%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 100%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서,

본질적으로 모든 암 세포가 사멸된다. 다양한 실시양태에서, 상기 언급한 암 세포 사멸은 1일, 5일, 10일, 1개월, 2개월, 6개월 또는 1년 이내에 일어난다.

[0206] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 1% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 2% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 3% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 4% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 5% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 10% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 20% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 25% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 30% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 40% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 50% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 60% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 70% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 75% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 80% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 90% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 100% 억제된다. 다양한 실시양태에서, 상기 언급한 억제는 1일, 5일, 10일, 1개월, 2개월, 6개월 또는 1년 이내에 일어난다.

[0207] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양의 크기를 감소시키거나 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기가 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 1% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 2% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 3% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 4% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 5% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 10% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 20% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 25% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 30% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 40% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 50% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 60% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 70% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 75% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 80% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 85% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 90% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 95% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양이 근절된다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기가 증가하지 않는다. 다양한 실시양태에서, 종양 크기에 대한 상기 언급한 효과가 1일, 5일, 10일, 1개월, 2개월, 6개월 또는 1년 이내에 일어난다.

[0208] 일부 실시양태에서, 종양 증식이 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 1% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 2% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 3% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 4% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 5% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 10% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 20% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 25% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 30% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 40% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 50% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 60% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 70% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 75% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 75% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 80% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 90% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 95% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 저해된다. 다양한 실시양태에서, 세포 증식에 대한 상기 언급한 효과가 1일, 5일, 10일, 1개월, 2개월, 6개월 또는 1년 이내에 일어난다.

[0209] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군

에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0211] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0212] 증식성 질환

[0213] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 암, 건선, 재협착, 자가면역 질환 또는 아테롬성 동맥경화증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 과증식성 질환이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종 및 악성 질환으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암, 위암, 두경부암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 섬유생성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간 경변, 켈로이드 형성, 간질성 신장염 또는 폐 섬유증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 위암, 뇌암, 유방암, 폐암, 비-소세포 폐암, 난소암, 췌장암, 간암, 전립선암, 신장암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암 또는 부신피질 암종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 유방암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 난소암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 췌장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전립선암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 신장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 결장직장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 골수성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 교아세포종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전구-B 급성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 만성 림프구성 B-백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 중피종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 소세포 폐암이다. 추가의 실시양태에서, 상기 암은 위암이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개

질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다.

[0215] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다.

[0216] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0217] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환으로 고통 받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0218] 염증 질환

[0219] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 염증 질환은 만성 염증 질환, 류마티스성 관절염, 류마티스성 관절염, 척추관절증, 통풍성 관절염, 골관절염, 연소성 관절염, 급성 류마티스성 관절염, 장질환성 관절염, 신경병성 관절염, 건선성 관절염, 화농성 관절염, 아테롬성 동맥경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 역류성 식도염, 크론병, 위염, 천식, 알러지, 호흡 곤란 증후군, 췌장염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐 섬유증, 건선, 습진 또는 피부경화증으로부터 선택된다.

[0220] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0221] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0222] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 염

증 질환으로 고통 받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0223] 암

[0224] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 섬유생성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간 경변, 켈로이드 형성, 간질성 신장염 또는 폐 섬유증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암 또는 부신피질 암종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 유방암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 난소암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 췌장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전립선암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 신장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 결장직장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 골수성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 교아세포종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전구-B 급성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 만성 림프구성 B-백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 중피종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 위암이다.

[0225] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0226] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다.

[0227] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0228] **참고문헌의 포함**

[0229] 본 명세서에서 언급된 모든 공개 및 특허 출원서는 이들 각각의 개별 공개 또는 특허 출원서가 구체적이고 개별적으로 참고로 포함된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0230] 본 발명의 신규한 특징은 특히 첨부하는 특허청구범위에 기재되어 있다. 본 발명의 원리를 이용하는 예시적인 실시양태를 기재한 하기하는 발명의 상세한 설명 및 다음과 같은 첨부 도면을 참조로 하면 본 발명의 특징 및 이점을 보다 잘 이해할 수 있을 것이다:

도 1은 A375 흑색종, Colo205 결장 종양, A431 유표피 종양 또는 HT-29 결장 종양 세포를 이식한 마우스에서 시간 (일수)에 대한 평균 종양 부피의 그래프를 보여준다. 마우스에게 14일 동안 1일 1회 경구 투여 (25 mg/kg, 50 mg/kg 또는 100 mg/kg)하였다.

도 2는 50 mg/kg QD, 25 mg/kg BID, 50 mg/kg QD 및 12.5 mg/kg BID를 투여한 A375 이종이식편 마우스에서의 종양 성장 억제율(%) (%TGI) 그래프를 보여준다.

도 3은 Colo205 종양 세포를 이식한 암컷 nu/nu 마우스에서의 pERK 억제율(%)에 대한 혈장 농도 (log nM) 그래프를 보여준다. 마우스에게는 2.5, 5, 10 또는 25 mg/kg의 단일 용량을 제공하였다.

도 4는 인간에서 단일 용량 2 mg (2×1 mg 캡슐), 4 mg (4×1 mg 캡슐) 또는 6 mg (6×1 mg 캡슐)의 투여 후 시간 (시)에 대한 혈장 농도 (ng/mL) 그래프를 보여준다.

도 5는 이넬(Inel) XRG-3000 회절분석기를 사용하여 생성한, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A의 분말 x선 회절 (PXRD) 패턴의 그래프이다. 상기 그래프는 1초 당 계수로 정의되는 피크의 강도 vs. 회절 각 2Θ (°)를 플롯팅한다.

도 6은 티에이 인스트루먼츠(TA Instruments) 시차 주사 열량계 Q1000을 사용하여 생성한, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A의 조정된 시차 주사 열량법 (DSC) 열분석도 그래프이다. 상기 그래프는 와트/그램 (W/g) 단위의 표준화 열 유동량 vs. 측정된 샘플 온도 (℃)를 플롯팅한다.

도 7은 이넬 XRG-3000 회절분석기를 사용하여 생성한, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A (위쪽) 및 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 무정형 (아래쪽)의 PXRD 패턴의 그래프이다. 상기 그래프는 1초 당 계수로 정의되는 피크의 강도 vs. 회절 각 2Θ (°)를 플롯팅한다.

도 8은 VTI SGA-100 증기 흡착 분석기를 사용하여 생성한, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A의 동적 증기 흡착/탈착 (DVS (Dynamic Vapor Sorption/Desorption)) 등온선을 보여준다.

도 9는 티에이 인스트루먼트 2950 열중량분석기를 사용하여 생성한, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A의 열중량분석 (TG) 열분석도를 보여준다.

도 10A 및 도 10B는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 사용하여 여기에 대수기의 분열하는 A375 세포를 노출시켰을 때 상기 세포의 성장이 정지됨을 보여준다. 상기 세포를 ATP 함량에 대해 분석하였다. 100% 성장 정지는 1 μM N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하여 결정하였다.

도 11은 A375 세포에서의 48시간 AK 검정을 보여준다. 대수기의 분열하는 A375 세포를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 및 PD-325901에 48시간 동안 노출시키고, AK 방출에 대하여 분석하였다.

도 12A 내지 도 12C는 2차원 고정-의존적 검정에서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 의해 유도된 성장 정지를 나타내지 않은 (A) 인간 결장직장 암종 Colo205 세포 (GI_{50} = 11 nM), (B) A375 세포 (GI_{50} = 22 nM) 및 (C) MDA-MB231 세포의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 성장 억제를 보여준다.

도 13A는 인간 결장직장 암종 Colo205 세포의 성장 억제를 보여주며, 이때의 GI_{50} 값은 각각 6 nM 및 11 nM이다.

도 13B는 A375 세포의 성장 억제를 보여주며, 이때의 GI_{50} 값은 5 nM 및 22 nM이다.

도 14A 및 도 14B는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 세포 주기 진행에 미치는 효과를 보여주며, A375 세포를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 노출시키면, G2기와 S기 둘다에서 세포가 고갈되는 것으로 나타나는 바와 같이 세포 주기의 G1기에서 정지를 야기함을 입증한다.

도 15A 및 도 15B는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 3일 (도 15A) 및 6일 (도 15B) 후에 위암 (위 선암) 세포주 AGS에 미치는 효과를 보여준다. y축은 비히클에 대한 세포 수이고, x축은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 μM이다.

도 16은 종양-보유 마우스에서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 처치 (2 mg/kg, 1일 1회, po; 10 mg/kg, 1일 1회, po; 및 50 mg/kg, 1일 1회, po) 후의 평균 간 중량을 보여준다.

도 17은 종양-보유 마우스에서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 처치 (2 mg/kg, 1일 1회, po; 10 mg/kg, 1일 1회, po; 및 50 mg/kg, 1일 1회, po) 후의 간 종양 중량을 보여준다.

도 18은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 처치 (2 mg/kg, 10 mg/kg 및 50 mg/kg) 후의 평균 종양 중량을 보여준다.

도 19는 Hs746t 세포 증식의 억제를 세포 수 (비히클에 대한 값) vs. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 농도의 그래프로 보여준다.

도 20A는 비-소세포 폐암 (NSCLC) MV522 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 비교하는 그래프를 도시한다.

도 20B는 비-소세포 폐암 (NSCLC) H358 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 20C는 비-소세포 폐암 (NSCLC) A549 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제6일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 20D는 비-소세포 폐암 (NSCLC) H727 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 20E는 결장 HT29 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 20F는 결장 HCT116 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제6일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 20G는 결장 HUH7 간종양 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 20H는 육종 U2-OS 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 도시하는 그래프이다.

도 20I는 신경교종 D37 세포에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 처치한 지 제5일에 각각의 세포자멸 수준을 입증하는 그래프이다.

도 21은 10 μM의 205 효소 페인(pane)에 대하여 MEK1 및 MEK2에 대한 화합물 A의 선택성을 보여준다. 세포주는 Colo205, A375, A431 및 HT-29였다.

도 22는 래트 카라게난(Carrageenan) 발 부종 모델에서 래트에게 6, 20, 60 및 200 mg/kg의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 투여한 후, 각 처치군에서의 발 부피 증가 및 비히클 대조군에 대한 부종의 감소를 보여주는 그래프이다.

도 23A는 아쥬반트-유도된 관절염 모델에서 2, 6 및 20 mg/kg의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 처치한 래트의 급성 단계에서의 종창 억제를 보여준다.

도 23B는 아쥬반트-유도된 관절염 모델에서 2, 6 및 20 mg/kg의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 처치한 래트의 지연 단계에서의 종창 억제를 보여준다.

도 24는 1, 3 및 10 mg/kg의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 QD 처치한 콜라겐-항체 유도된-관절염 (CAIA) 마우스에서의 평균 관절염 스코어를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0231] 본원에서 사용된 섹션의 머릿글은 단지 구성상의 목적을 위한 것이지, 기재된 사항을 제한하는 것으로 간주해서는 안된다. 특허, 특허 출원서, 기사, 문헌, 매뉴얼 및 논문을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 출원서에서 언급된 모든 문헌 또는 문헌의 일부는 어떠한 목적으로도 그 전문이 본원에 명백하게 참고로 포함된다.

[0232] **특정 화학 용어**

[0233] 달리 정의하지 않는다면, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 학술적 용어는 본원에서 청구된 사항이 속하는 업계의 숙련가가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 달리 언급하지 않는다면, 본원의 개시내용 전체에 걸쳐 언급되는 모든 특허, 특허 출원서, 공개 문헌은 그 전문이 참고로 포함된다. 본원에서의 용어에 대하여 복수개의 정의가 존재하는 경우에는 본 섹션에서의 정의가 우선한다. URL 또는 다른 이러한 식별표시 또는 주소가 언급되는 경우에 이러한 식별표시는 변화될 수 있고 인터넷상의 특정 정보가 존재하기도 하고 사라질 수도 있지만, 인터넷 또는 다른 적절한 참조자료 출처를 검색하면 동등한 정보가 확인될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이에 대한 언급은 그러한 정보의 이용가능성 및 공표성을 나타낸다.

[0234] 상기한 일반적인 기재 및 하기하는 상세한 설명은 단지 예시하고 설명하기 위한 것이지, 본원에서 청구되는 임의의 사항을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 출원서에서, 단수형의 사용은 구체적으로 달리 언급하지 않더라도 복수형을 포함한다. 본 명세서 및 첨부하는 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한은 복수형의 언급을 포함한다는 것을 인지해야 한다. 또한, 달리 언급하지 않는다면 "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다는 것도 인지해야 한다. 추가로, 용어 "포함하는" 및 또한 "포함한다", "포함하다" 및 "포함된"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

[0235] 표준 화학 용어의 정의는 문헌 [Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 포함하는 참조문헌에서 찾을 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 질량 분광법, NMR, HPLC, IR 및 UV/Vis 분광법 및 약리학 분야의 통상적인 방법이 당업계 기술 범위 내에서 사용된다. 구체적인 정의가 제공되지 않는 경우, 본원에 기재한 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의약 및 제약 화학 분야와 관련하여 사용되는 명명법 및 상기 분야의 실험 절차 및 기술은 당업계에 공지되어 있다. 표준 기술이 화학적 합성, 화학적 분석, 제약 제제, 제제화 및 전달, 및 환자의 치료법에 사용될 수 있다. 반응 및 정제 기술은 예를 들어 제조업체 명세의 키트를 사용하거나, 당업계에서 통상적으로 실시되는 바와 같거나 또는 본원에

기재한 바와 같이 하여 수행될 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 당업계에 공지된 통상의 방법에 따르고 본 명세서 전반에서 언급되고 논의된 여러가지 일반적이고 더욱 구체적인 참조문헌에 기재된 바와 같이 하여 수행될 수 있다. 본 명세서에서, 기 및 그의 치환기는 안정적인 잔기 및 화합물이 제공되도록 당업자가 선택할 수 있다.

[0236] 치환기의 일반적인 화학식이 왼쪽에서 오른쪽으로 기재되어 명시된 경우, 이러한 치환기는 그 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 기재한 화학적으로 동일한 치환기를 동일하게 포함한다. 비-제한적인 예로서, $-CH_2O-$는 $-OCH_2-$와 동등하다.

[0237] 달리 언급하지 않는다면, "알킬", "아민", "아릴"을 포함하지만 이에 제한되지 않는 일반적인 화학 용어의 사용은 그의 임의의 치환된 형태와 동등하다. 예를 들어, "알킬"은 본원에서 사용된 바와 같이 임의로 치환된 알킬을 포함한다.

[0238] 본원에서 제공되는 화합물은 1개 이상의 입체중심을 보유할 수 있고, 각각의 중심은 R 또는 S 배위, 또는 이것들의 조합으로 존재할 수 있다. 마찬가지로, 본원에서 제공되는 화합물은 1개 이상의 이중 결합을 보유할 수 있고, 각각은 E (트랜스) 또는 Z (시스) 배위, 또는 이것들의 조합으로 존재할 수 있다. 1종의 특정 입체이성질체, 위치이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 에피머의 제시는 모든 가능한 입체이성질체, 위치이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 에피머 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 본원에서 제시되는 화합물은 모든 별개의 배위 입체이성질체, 위치이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만이 아니라 이들의 상응하는 혼합물까지도 포함한다. 1개 이상의 키랄 중심을 함유하지만 특정 입체화학이 표시되지 않은 화합물에 대해 1개의 특정한 화학적 구조 또는 화학적 명칭이 제시된 것은, 모든 가능한 입체이성질체들의 혼합물, 1종의 특정 입체이성질체의 순수한 형태 또는 실질적으로 순수한 형태 및 또다른 입체이성질체의 순수한 형태 또는 실질적으로 순수한 형태를 포함하여 모든 가능한 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 특정 입체중심을 역전시키거나 변화되지 않도록 하는 기술 및 입체이성질체들의 혼합물을 분할하는 기술은 당업계에 공지되어 있고, 특정 상황에 적절한 방법을 선택하는 것은 당업자의 능력 내이다. 예를 들어, 문헌 ([Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816] 및 [Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128])을 참조한다.

[0239] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "잔기", "화학적 잔기", "기" 및 "화학적 기"는 분자의 특정 세그먼트 또는 관능기를 지칭한다. 화학적 잔기는 흔히 분자 내에 존재하거나 그에 부착된 화학적 일부로 인지된다.

[0240] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부로 간주되는 경우에서 2개의 원자 사이 또는 2개의 잔기 사이의 화학적 결합을 지칭한다.

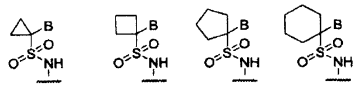
[0241] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 그 뒤에 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 있고 일어나지 않을 수도 있으며, 해당 기재가 상기한 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 하기 정의되는 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 추가로, 임의로 치환된 기는 치환되지 않을 수도 있고 (예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전히 치환될 수도 있고 (예를 들어, $-CF_2CF_3$), 일치환될 수도 있고 (예를 들어, $-CH_2CH_2F$), 또는 완전 치환과 일치환 사이의 임의의 수준으로 치환 (예를 들어, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CFHCHF_2$ 등)될 수도 있다. 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여, 당업자는 이러한 기가 입체적으로 가능하지 않고/않거나 합성이 실현가능하지 않은 임의의 치환 또는 치환 패턴 (예를 들어, 치환된 알킬은 임의로 치환된 시클로알킬기를 포함하고, 이것은 다시 임의로 치환된 알킬기를 포함하는 것으로 정의되며, 잠재적으로는 이런 식으로 무한히 정의됨)을 도입하는 것을 의도하지는 않음을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 최대 분자량이 약 1,000 달톤, 더욱 전형적으로는 최대 약 500 달톤인 것 (예를 들어 폴리펩티드, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, DNA, RNA 등과 같은 거대분자 치환기가 명백하게 의도된 경우에서는 제외)으로 이해해야 한다.

[0242] 달리 언급하지 않는다면, 예를 들어 "알킬", "아민", "아릴"을 포함하지만 이에 제한되지 않는 일반적인 화학적 용어는 치환되지 않은 것이다.

[0243] 본원에서 사용된 바와 같이, C_1-C_x는 C_1-C_2, C_1-C_3 ... C_1-C_x를 포함한다. 단지 예로서 언급하자면, "C_1-C_4"로 표시된 기는 잔기 내에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 의미하고, 즉, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소

원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기 뿐만이 아니라 C_1-C_2 및 C_1-C_3 범위의 기를 나타낸다. 따라서, 단지 예로서 언급하자면, "C_1-C_4알킬"은 알킬기 내에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 의미하고, 즉, 상기 알킬기가 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다는 것을 나타낸다. "1 내지 10"과 같은 수치 범위가 본원에서 기재된 경우, 이것은 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭한다 - 예를 들어, "1개 내지 10개의 탄소 원자"는 해당 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 6개의 탄소 원자, 7개의 탄소 원자, 8개의 탄소 원자, 9개의 탄소 원자 또는 10개의 탄소 원자를 가질 수 있음을 의미한다.

[0244] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "A와 A'가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 포화 고리를 형성한다"는 화학식 I의 화합물에서의 하기 구조를 지칭한다.

[0245] 

[0246] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자" 또는 "헤테로"는 단독이든 조합되든 간에 탄소 또는 수소 이외의 원자를 지칭한다. 헤테로원자는 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석으로부터 독립적으로 선택될 수 있지만 이들 원자로 제한되지 않는다. 2개 이상의 헤테로원자가 존재하는 실시양태에서, 상기한 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일할 수도 있고, 또는 상기한 2개 이상의 헤테로원자 중 일부 또는 모두가 각각 서로 상이할 수도 있다.

[0247] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 단독이든 조합되든 간에 1개 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 보다 장쇄의 알킬기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "C_1-C_6알킬" 또는 "C_{1-6}알킬"과 같은 수치 범위가 본원에서 기재된 경우, 이것은 상기 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있다는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, "알킬"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "알킬"은 치환되지 않은 것이다.

[0248] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 단독이든 조합되든 간에 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2개 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 상기 기는 이중 결합(들) 주변에서 시스 또는 트랜스 형태일 수 있고, 이들 2종의 이성질체를 둘다 포함하는 것으로 이해해야 한다. 예는 에테닐 (-CH=CH_2), 1-프로페닐 (-CH_2CH=CH_2), 이소프로페닐 [-C(CH_3)=CH_2], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "C_2-C_6알케닐" 또는 "C_{2-6}알케닐"과 같은 수치 범위가 본원에서 기재된 경우, 이것은 상기 알케닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있다는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, "알케닐"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "알케닐"은 치환되지 않은 것이다.

[0249] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 단독이든 조합되든 간에 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2개 내지 약 10개의 탄소 원자, 또는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디이닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "C_2-C_6알키닐" 또는 "C_{2-6}알키닐"과 같은 수치 범위가 본원에서 기재된 경우, 이것은 상기 알키닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있다는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, "알키닐"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "알키닐"은 치환되지 않은 것이다.

[0250] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬", "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 단독이든 조합되든 간에 1개 이상의 주쇄 탄소 원자 (및 임의의 결합된 수소 원자 (적절한 경우))가 각각 독립적으로 헤테로원자 (즉, 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 규소, 인, 주석, 또는 이것들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않음) 또는 -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)$_2$-, -O-P(O)$_2$-, -P(O)$_2$-O-, -S(O)-

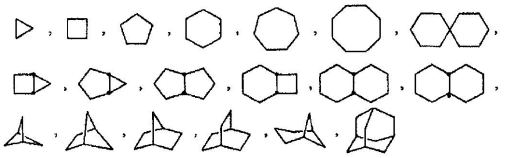
, -S(O)$_2$-, -SnH$_2$- 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 헤테로원자기로 대체된, 상기 기재한 바와 같은 알킬, 알케닐 및 알키닐 구조 각각을 지칭한다.

[0251] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알키닐"은 단독이든 조합되든 간에 1개 이상의 수소 원자가 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 또는 이것들의 조합으로 대체된, 상기 정의한 바와 같은 알킬, 알케닐 및 알키닐 구조 각각을 지칭한다. 일부 실시양태에서는 2개 이상의 수소 원자가 서로 동일한 할로겐 원자로 대체될 수 있고 (예를 들어 디플루오로메틸), 다른 실시양태에서는 2개 이상의 수소 원자가 모두가 서로 동일하지는 않은 할로겐 원자로 대체될 수 있다 (예를 들어, 1-클로로-1-플루오로-1-요오도에틸). 할로알킬기의 비-제한적인 예는 플루오로메틸, 클로로메틸 및 브로모에틸이다. 할로알케닐기의 비-제한적인 예는 브로모에테닐이다. 할로알키닐기의 비-제한적인 예는 클로로에티닐이다.

[0252] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "탄소 쇄"는 단독이든 조합되든 간에 선형, 시클릭, 또는 이것들의 임의의 조합인 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 또는 헤테로알키닐의 기를 지칭한다. 쇄가 링커의 일부이고, 상기 링커가 코어 주쇄의 일부로서 1개 이상의 고리를 포함하는 경우, 쇄 길이를 계산할 때의 "쇄"는 주어진 고리의 아래쪽 또는 위쪽 (둘다 포함하지는 않음)을 구성하는 탄소 원자만을 포함하며, 고리(들)의 위쪽과 아래쪽의 길이가 동등하지 않은 경우에는 보다 짧은 길이를 쇄 길이 결정에 사용하게 된다. 쇄가 주쇄의 일부로서 헤테로원자를 함유하는 경우, 이들 원자는 탄소 쇄 길이의 일부로 계산하지 않는다.

[0253] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이클", "시클릭", "고리" 및 "~원 고리"는 단독이든 조합되든 간에 본원에 기재한 바와 같이 지환족, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족 및 폴리시클릭의 융합 또는 비-융합 고리계를 포함하는, 임의의 공유결합으로 폐쇄된 구조를 지칭한다. 고리는 임의로 치환될 수 있다. 고리는 융합된 고리계의 일부를 형성할 수 있다. 용어 "~원"은 해당 고리를 구성하는 주쇄 원자의 수를 나타내기 위한 것이다. 따라서, 단지 예로서 언급하자면, 시클로헥산, 피리딘, 피란 및 피리미딘은 6원 고리이고, 시클로펜탄, 피롤, 테트라히드로푸란 및 티오펜은 5원 고리이다.

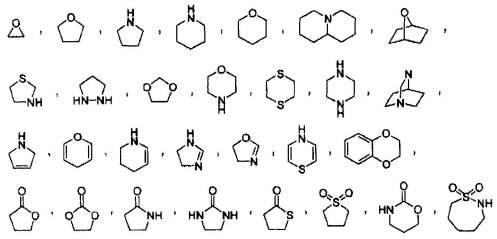
[0254] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "융합된"은 단독이든 조합되든 간에 2개 이상의 고리가 1개 이상의 결합을 공유하는 시클릭 구조를 지칭한다.

[0255] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 단독이든 조합되든 간에 3개 내지 약 15개의 고리 탄소 원자 또는 3개 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 함유하는 포화 탄화수소 모노라디칼 고리를 지칭하고, 추가의 비-고리 탄소 원자를 치환기로 포함할 수 있다 (예를 들어 메틸시클로프로필). "C$_3$-C$_6$시클로알킬" 또는 "C$_{3-6}$시클로알킬"과 같은 수치 범위가 본원에서 기재된 경우, 이것은 상기 시클로알킬기가 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 구성될 수 있어서, 즉, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헵틸임을 의미하지만, 본 정의는 또한 용어 "시클로알킬"에 수치 범위가 표시되지 않은 경우도 포함한다. 상기 용어는 융합된 라디칼, 융합되지 않은 라디칼, 브릿지된 라디칼 및 스피로 라디칼을 포함한다. 융합된 시클로알킬은 2개 내지 4개의 융합된 고리를 함유할 수 있고, 여기서의 부착 고리는 시클로알킬 고리이고 다른 개개의 고리는 지환족, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족, 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 데칼리닐 및 바이시클로[2.2.1]헵틸 및 아다만틸 고리계를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이의 예는  등의 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0256] 한 실시양태에서, "시클로알킬"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "시클로알킬"은 치환되지 않은 것이다.

[0257] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비-방향족 헤테로시클릴" 및 "헤테로지환족"은 단독이든 조합되든 간에 3개 내지 약 20개의 고리 원자를 함유하고, 1개 이상의 고리 원자가 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석으로부터 독립적으로 선택되지만 이들 원자로 제한되지 않는 탄소 이외의 원자인 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 비-방향족 고리 모노라디칼을 지칭한다. 고리 내에 2개 이상의 헤테로원자가 존재하는 실시양태에서, 상기 한 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일할 수도 있고, 또는 상기한 2개 이상의 헤테로원자 중 일부 또는 모두가 각각 서로 상이할 수도 있다. 상기 용어는 융합된 라디칼, 융합되지 않은 라디칼, 브릿지된 라디칼 및 스피로

라디칼을 포함한다. 융합된 비-방향족 헤테로시클릭 라디칼은 2개 내지 4개의 융합된 고리를 함유할 수 있고, 여기서의 부착 고리는 비-방향족 헤테로사이클이고 다른 개개의 고리는 지환족, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족, 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 융합된 고리계는 단일 결합 또는 이중 결합 및 또한 탄소-탄소, 탄소-헤테로 원자 또는 헤테로 원자-헤테로 원자의 결합을 사이에 두고 융합된 것일 수 있다. 상기 용어는 또한 3개 내지 약 12개의 주쇄 고리 원자를 갖는 라디칼 및 또한 3개 내지 약 10개의 주쇄 고리 원자를 갖는 라디칼을 포함한다. 비-방향족 헤테로시클릭 서브유닛을 그의 모 분자에 부착시키는 것은, 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다. 마찬가지로, 추가의 치환이 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다. 비-제한적인 예로서, 이미다졸리딘 비-방향족 헤테로사이클은 모 분자에 그의 N 원자 (이미다졸리딘-1-일 또는 이미다졸리딘-3-일) 또는 그의 임의의 탄소 원자 (이미다졸리딘-2-일, 이미다졸리딘-4-일 또는 이미다졸리딘-5-일)를 통해 부착될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비-방향족 헤테로사이클은 1개 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐의 기, 예를 들어 옥소- 및 티오-함유 기를 함유한다. 예는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비-방향족 헤테로사이클이라고도 지칭되는 헤테로시클로알킬기의 예는

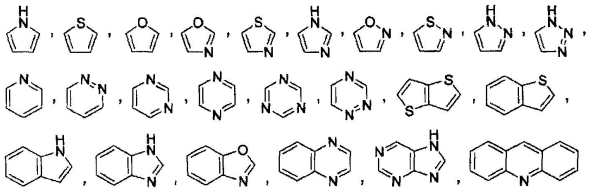


등을 포함한다.

[0258] 상기 용어는 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 제한되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물을 포함한다. 한 실시양태에서, "비-방향족 헤테로시클릴" 또는 "헤테로지환족"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "비-방향족 헤테로시클릴" 또는 "헤테로지환족"은 치환되지 않은 것이다.

[0259] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 단독이든 조합되든 간에 6개 내지 약 20개 고리 탄소 원자의 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 융합된 아릴 고리 및 융합되지 않은 아릴 고리를 포함한다. 융합된 아릴 고리 라디칼은 2개 내지 4개의 융합된 고리를 함유하고, 여기서의 부착 고리는 아릴 고리이고 다른 개개의 고리는 지환족, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족, 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 추가로, 용어 아릴은 6개 내지 약 12개의 고리 탄소 원자를 함유하는 융합된 고리 및 융합되지 않은 고리 및 또한 6개 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 함유하는 융합된 고리 및 융합되지 않은 고리를 포함한다. 비-제한적인 예로서, 단일 고리 아릴기는 페닐을 포함하고, 융합된 고리 아릴기는 나프틸, 페난트레닐, 안트라세닐, 아줄레닐을 포함하며, 융합되지 않은 바이-아릴기는 바이페닐을 포함한다. 한 실시양태에서, "아릴"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "아릴"은 치환되지 않은 것이다.

[0260] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 단독이든 조합되든 간에 약 5개 내지 약 20개의 주쇄 고리 원자를 함유하고, 1개 이상의 고리 원자가 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석으로부터 독립적으로 선택되나 이들 원자로 제한되지 않는 헤테로원자이지만, 상기 기의 고리가 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지는 않는 방향족 모노라디칼을 지칭한다. 고리 내에 2개 이상의 헤테로원자가 존재하는 실시양태에서, 상기한 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일할 수도 있고, 또는 상기한 2개 이상의 헤테로원자 중 일부 또는 모두가 각각 서로 상이할 수도 있다. 용어 헤테로아릴은 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 융합된 헤테로아릴 라디칼 및 융합되지 않은 헤테로아릴 라디칼을 포함한다. 용어 헤테로아릴은 또한 5개 내지 약 12개의 주쇄 고리 원자를 갖는 융합된 헤테로아릴 및 융합되지 않은 헤테로아릴 및 또한 5개 내지 약 10개의 주쇄 고리 원자를 갖는 융합된 헤테로아릴 및 융합되지 않은 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로아릴기에 대한 결합은, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 이루어질 수 있다. 따라서, 비-제한적인 예로서, 이미다졸기는 모 분자에 그의 임의의 탄소 원자 (이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일) 또는 그의 질소 원자 (이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일)를 통해 부착될 수 있다. 마찬가지로, 헤테로아릴기는 임의의 또는 모든 그의 탄소 원자, 및/또는 임의의 또는 모든 그의 헤테로원자를 통해 추가로 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴 라디칼은 2개 내지 4개의 융합된 고리

를 함유할 수 있고, 여기서의 부착 고리는 헤테로방향족 고리이고 다른 개개의 고리는 지환족, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족, 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 비-제한적인 예로서, 단일 고리 헤테로아릴기는 피리딜을 포함하고, 융합된 고리 헤테로아릴기는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 아크리디닐을 포함하며, 융합되지 않은 바이-헤테로아릴기는 바이피리디닐을 포함한다. 헤테로아릴의 추가의 예는 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티오페닐, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 이소티아졸릴, 이소인돌릴옥사디아졸릴, 인다졸릴, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라지닐, 피롤릴, 피라지닐, 피라졸릴, 퓨리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 티아디아졸릴 등, 및 이들의 옥시드, 예를 들어 피리딜-N-옥시드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴기의 예는  등의 잔기를 포함한다.

[0261] 한 실시양태에서, "헤테로아릴"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "헤테로아릴"은 치환되지 않은 것이다.

[0262] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴"은 단독이든 조합되든 간에 헤테로지환족 및 헤테로아릴의 기를 통칭하여 지칭한다. 본원에서, 헤테로사이클 중의 탄소 원자의 수가 표시된 경우 (예를 들어, C_1-C_6 헤테로사이클)에는 1개 이상의 비-탄소 원자 (헤테로원자)가 상기 고리에 존재해야 한다. "C_1-C_6 헤테로사이클"과 같은 표시는 고리 내의 탄소 원자의 수만을 나타내며, 고리 내의 원자의 총 수는 나타내지 않는다. "4원 내지 6원의 헤테로사이클"과 같은 표시는 고리 내에 함유된 원자의 총 수를 나타낸다 (즉, 1개 이상의 원자가 탄소 원자이고 1개 이상의 원자가 헤테로원자이며 나머지 2개 내지 4개의 원자는 탄소 원자 또는 헤테로원자인 4원, 5원 또는 6원 고리). 2개 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클의 경우에, 상기한 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 비-방향족 헤테로시클릭기는 고리 내에 오직 3개의 원자만을 갖는 기를 포함하지만, 방향족 헤테로시클릭기는 고리 내에 적어도 5개의 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클에 대한 결합 (즉, 모 분자에 대한 부착 또는 추가의 치환)은 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다. 한 실시양태에서, "헤테로시클릴"은 치환된 것이다. 달리 언급하지 않는 한, "헤테로시클릴"은 치환되지 않은 것이다.

[0263] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로겐", "할로" 또는 "할로겐화물"은 단독이든 조합되든 간에 플루오로, 클로로, 브로모 및/또는 요오도를 지칭한다.

[0264] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 $-NH_2$를 지칭한다.

[0265] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬아미노"는 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 -NH(알킬) (여기서, 알킬은 본원에서 정의한 바와 같음)을 지칭한다.

[0266] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디알킬아미노"는 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 -N(알킬)(알킬) (여기서, 각각의 알킬은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있으며, 본원에서 정의한 바와 같음)을 지칭한다.

[0267] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디아미노 알킬"은 단독이든 조합되든 간에 2개의 아민기를 함유하는 알킬기를 지칭하고, 여기서의 상기 아민기는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노의 기일 수 있는 알킬기에서의 치환기일 수도 있고, 또는 상기 아민기 중 1개 또는 2개 모두가 알킬 쇄의 일부를 형성하여 -알킬렌-N(H 또는 알킬)-알킬렌-N(H 또는 알킬 또는 알킬렌-)(H 또는 알킬 또는 알킬렌-)을 형성할 수도 있다.

[0268] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시"는 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 -OH를 지칭한다.

[0269] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 -CN을 지칭한다.

[0270] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시아노메틸"은 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 $-CH_2CN$을 지칭한다.

[0271] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "니트로"는 단독이든 조합되든 간에 모노라디칼 $-NO_2$를 지칭한다.

[0272] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "옥시"는 단독이든 조합되든 간에 디라디칼 -O-를 지칭한다.

[0273] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 단독이든 조합되든 간에 디라디칼 =O를 지칭한다.

[0274] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카르보닐"은 단독이든 조합되든 간에 디라디칼 -C(=O)- (이것은 -C(O)-로 기재될 수도 있음)를 지칭한다.

[0275] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 단독이든 조합되든 간에 잔기 -C(O)OH (이것은 -COOH로 기재될 수도 있음)를 지칭한다.

[0276] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시"는 단독이든 조합되든 간에 알킬 에테르 라디칼, -O-알킬, 예를 들어 -O-지방족 및 -O-카르보시클릴의 기를 지칭하고, 여기서의 알킬, 지방족 및 카르보시클릴의 기는 임의로 치환될 수 있으며, 용어 알킬, 지방족 및 카르보시클릴은 본원에서 정의한 바와 같다. 알콕시 라디칼의 비-제한적인 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0277] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "술피닐"은 단독이든 조합되든 간에 디라디칼 -S(=O)-를 지칭한다.

[0278] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "술포닐"은 단독이든 조합되든 간에 디라디칼 $-S(=O)_2-$를 지칭한다.

[0279] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "술폰아미드", "술폰아미도" 및 "술폰아미딜"은 단독이든 조합되든 간에 디라디칼의 기 $-S(=O)_2-NH-$ 및 $-NH-S(=O)_2-$를 지칭한다.

[0280] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "술파미드", "술파미도" 및 "술파미딜"은 단독이든 조합되든 간에 디라디칼의 기 $-NH-S(=O)_2-NH-$를 지칭한다.

[0281] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "반응물"은 공유결합 연결부 생성에 사용되는 친핵체 또는 친전자체를 지칭한다.

[0282] 2개 이상의 라디칼이 연속으로 사용되어 구조에 부착된 치환기를 정의하는 경우에는 최초로 명명된 라디칼이 말단인 것으로 간주되고 마지막에 명명된 라디칼이 해당 구조에 부착되는 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 따라서, 예를 들어 라디칼 아릴알킬은 해당 구조에 알킬기에 의해 부착된다.

[0283] **특정 제약 용어**

[0284] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "MEK 억제제"는 MEK 활성과 관련한 IC_{50}이 본원에서 일반적으로 기재한 Mek1 키나제 검정으로 측정할 때 약 100 μM 이하 또는 약 50 μM 이하인 화합물을 지칭한다. "IC_{50}"은 효소 (예를 들어, MEK)의 활성을 최대 수준의 절반으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 기재한 화합물은 MEK에 대한 억제를 나타내는 것으로 확인되었다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 MEK와 관련한 IC_{50}이 본원에 기재한 Mek1 키나제 검정으로 측정할 때 약 10 μM 이하, 더욱 바람직하게는 약 5 μM 이하, 훨씬 더욱 바람직하게는 약 1 μM 이하, 가장 바람직하게는 약 200 nM 이하이다.

[0285] 본원에서 사용된 바와 같이, 장애로 고통 받는 개체 등에 대한 언급에서 사용된 용어 "대상체", "환자" 또는"개체"는 포유동물 및 비-포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 하기하는 포유동물 부류의 임의의 구성원을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 인간, 비-인간 영장류, 예컨대 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종, 축산 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 양, 사육 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이, 실험용 동물, 예를 들어 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 피그 등. 비-포유동물의 예는 조류, 어류 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에서 제공되는 방법 및 조성물의 한 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

[0286] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료", 및 문법적으로 동등한 다른 표현은 질환 또는 상태 증상의 완화, 약화 또는 호전, 추가의 증상의 예방, 증상의 근본 대사 원인의 호전 또는 예방, 질환 또는 상태의 억제, 예를 들어 질환 또는 상태의 진행 정지, 질환 또는 상태의 경감, 질환 또는 상태의 퇴행 유발, 질환 또는 상태에 의해 야기되는 상태의 경감, 또는 질환 또는 상태의 증상 중단을 포함하고, 예방을 포함한다. 상기 용어는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익의 달성을 추가로 포함한다. 치료적 이익이란, 치료할 근본 장애의 근절 또는 호전을 의미한다. 또한, 치료적 이익은 근본 장애와 관련이 있는 하나 이상의 생리적 증상의 근절 또는 호전으로 달성되어, 환자가 여전히 상기한 근본 장애를 앓고 있을 수 있더라도 그 환자에서 이러한 개선이 관찰되게 한다. 예방적 이익을 위해서, 조성물은 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자 또는 상

기 질환으로 진단받지 않았을 수 있더라도 그 질환의 하나 이상의 생리적 증상을 호소하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0287] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량", "치료 유효량" 또는 "제약 유효량"은 특정 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하기에 충분한 1종 이상의 작용제 또는 화합물의 투여량을 지칭한다. 이 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화일 수도 있고, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수도 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 본원에 개시한 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물이 질환에 있어서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한 양이다. 임의의 개개의 경우에 있어서의 적절한 "유효"량은 예를 들어 투여량-상승 연구와 같은 기술로 결정할 수 있다.

[0288] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "물이 실질적으로 없는" 및 "용매가 실질적으로 없는"은 물 또는 용매 각각을 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1 또는 2 중량% 미만으로 포함하는 결정질 다형체 형태를 지칭한다.

[0289] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "~와 실질적으로 동일한"은 당업자가 고려할 때 본원에 도시한 것과 동일하지 않을 수 있으나 실험 오차의 한계 내에 드는 분말 x선 회절 패턴 또는 시차 주사 열량법 패턴을 지칭한다.

[0290] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물이 원하는 생물학적 작용 부위로 전달될 수 있도록 하는데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복막내, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 및 직장 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어 문헌 ([Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon] 및 [Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa])에서 논의된 바와 같이, 당업자는 본원에 기재한 화합물 및 방법이 이용될 수 있는 투여 기술을 알고 있다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재한 화합물 및 조성물은 경구 투여된다.

[0291] 본원에서 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련한 용어 "허용가능한"은 치료할 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 유해 효과를 갖지 않는다는 것을 의미한다.

[0292] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한"은 본원에 기재한 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않으면서 비교적 비-독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 지칭하고, 즉, 상기 물질은 바람직하지 못한 생물학적 효과를 초래하거나 조성물 내에 함유된 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.

[0293] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 예를 들어 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 1종 이상의 제약상 허용가능한 화학적 성분과 임의로 혼합된 생물학적 활성 화합물을 지칭한다.

[0294] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "담체"는 화합물이 세포 또는 조직으로 혼입되는 것을 용이하게 하는 비교적 비-독성의 화학적 화합물 또는 작용제를 지칭한다.

[0295] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "효능제"는 또다른 분자의 활성 또는 수용체 부위의 활성을 증진시키는 분자, 예컨대 화합물, 약물, 효소 활성화제 또는 호르몬 조정제를 지칭한다.

[0296] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항제"는 또다른 분자의 작용 또는 수용체 부위의 활성을 감쇠시키거나 저해하는 분자, 예컨대 화합물, 약물, 효소 억제제 또는 호르몬 조정제를 지칭한다.

[0297] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조정하다"는 표적과 직접 또는 간접적으로 상호작용하여 그 표적의 활성을 변경시키는 것을 의미하며, 단지 예로서 언급하자면 표적의 활성을 증진시키거나 표적의 활성을 억제하거나 표적의 활성을 제한하거나 표적의 활성을 연장시키는 것을 포함한다.

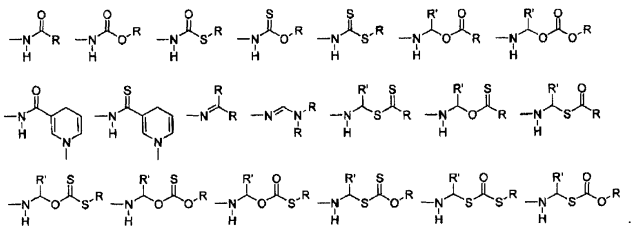
[0298] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조정제"는 표적과 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상기 상호작용은 효능제 및 길항제의 상호작용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0299] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 유도체 또는 전구약물"은 수용자에게 투여시에 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 활성 대사물질 또는 잔기를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 화학식 I의 화합물의 임의의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 지칭한다. 특히 유리한 유도체 또는 전구약물은 본 발명의 화합물이 환자에게 투여된 경우에 상기 화합물의 생체이용률을 증가시키거나 (예를 들어, 경구 투여된 화합물이 혈액으로 보다 쉽게 흡수되도록 함) 모 화합물이 생물학적 구획 (예를 들어, 뇌 또는 림프계)으로 전달되는 것을 증진시키는 것들이다.

[0300] 본원에서 사용된 바와 같이, "전구약물"은 생리적 조건하에 또는 가용매분해에 의해 명시된 화합물 또는 이러한 화합물의 제약상 허용가능한 염으로 전환될 수 있는 화합물이다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄가 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 화학식 I의 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산의 기에 공유결합 연결된 화합물을 포함한다. 고려되는 아미노산 잔기는 20종의 천연 발생 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 적합한 아미노산은 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸 히스티딘, 노르발린, β-알라닌, γ-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다. 추가의 유형의 전구약물은 당업계에 공지되어 있다.

[0301] 본원에 기재한 화합물의 제약상 허용가능한 전구약물은 에스테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3급 아민의 4급 유도체, N-만니히(Mannich) 염기, 쉬프(Schiff) 염기, 아미노산 접합체, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 술포네이트 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다양한 형태의 전구약물이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 ([Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985], [Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p.309-396], [Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p.113-191] 및 [Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38])을 참고하며, 상기 문헌 각각은 본원에 참고로 포함된다. 본원에 기재한 전구약물은 하기하는 기 및 이들 기의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

[0302] 아민-유래의 전구약물:

[0303] 

[0304] 히드록시 전구약물은 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르 및 디술피드-함유 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0305] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 명시된 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 효과를 보유하며 생물학적으로 또는 다른 면에서 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 포함한다. 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유할 수 있기 때문에, 임의의 수많은 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 제약상 허용가능한 염의 예는 본원에 기재한 화합물을 무기 또는 유기 산 또는 무기 염기와 반응시켜 제조된 염, 예를 들어 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이술페이트, 바이술파이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ-히드록시부티레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로술페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 프탈레이트, 페닐부티레이트, 프로판술포네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 술파이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데코네이트 및 크실렌술포네이트를 포함하는 염을 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로는 제약상 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서의 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19] 참조). 추가로, 유리 산의 기를 포함할 수 있는 본원에 기재한 화합물은 예를 들어 제약상 허용가능한 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트와 같은 적합한 염기, 암모니아, 또는 제약상 허용가능한 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응할 수

있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토류 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^{+}(C_{1-4}알킬)_4$ 등을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기재한 화합물은 또한 이것이 함유할 수 있는 임의의 염기성 질소-함유 기의 4급화를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 수용성 또는 지용성 또는 분산가능한 생성물은 이러한 4급화로 수득될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Berge et al., (상기 참조)]을 참조한다. 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 계내 제조될 수도 있고, 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 따로 반응시키고 이로써 형성된 염을 단리하여 제조될 수도 있다.

[0306] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "증진" 또는 "증진시키는"은 원하는 효과를 역가 또는 지속기간에서 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과 증진과 관련하여, 용어 "증진시키는"은 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 역가 또는 지속기간에서 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "증진-유효량"은 원하는 시스템에서 또다른 치료제의 효과를 증진시키기에 충분한 양을 지칭한다.

[0307] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조합물", "추가의 요법을 실시하는", "추가의 치료제를 투여하는" 등은 1종 초과의 활성 성분들을 혼합하거나 배합하여 생성되는 제약 요법을 지칭하고, 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합물 둘다를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 본원에 기재한 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 공동 작용제 둘다를 단일 물질 또는 투여량의 형태로 환자에게 동시에 투여하는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 본원에 기재한 1종 이상의 화합물, 및 1종 이상의 공동 작용제를 환자에게 별개의 물질로서 동시에, 공동으로 또는 다양한 개입 시간차를 두고 순차적으로 투여하는 것을 의미하며, 이러한 투여는 환자의 체내에서 2종 이상의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 이것들은 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용될 수 있다.

[0308] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공동 투여", "~와 조합하여 투여하는" 및 이의 문법적으로 동등한 다른 표현 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 작용제들이 동일하거나 상이한 투여 경로로 투여되거나 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 처치 방식을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재한 화합물은 다른 작용제와 공동 투여될 것이다. 이러한 용어는 2종 이상의 작용제를 동물에게 투여하여 이들 2종의 작용제 모두 및/또는 이들의 대사물질이 상기 동물에서 동시에 존재하게 하는 것을 포함한다. 이것은 별개의 조성물로서 동시에 투여하는 것, 별개의 조성물로서 상이한 시간에 투여하는 것, 및/또는 2종의 작용제 모두가 존재하는 조성물로 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 다른 작용제(들)은 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 다른 작용제(들)은 조성물 중에서 혼합된다.

[0309] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대사물질"은 화합물이 대사될 때 형성된 화합물의 유도체를 지칭한다.

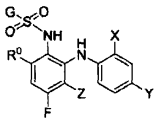
[0310] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "활성 대사물질"은 화합물이 대사될 때 형성된 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다.

[0311] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대사"는 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정들 (가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않음)을 합하여 지칭한다. 따라서, 효소는 화합물에 특이한 구조적 변경을 생성할 수 있다. 예를 들어, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하지만, 유리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자가 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복실산, 아민 및 유리 술피드릴의 기로 전달되는 것을 촉매한다. 대사에 관한 추가의 정보는 문헌 [The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)]에서 얻을 수 있다.

[0312] **화합물**

[0313] 본원에서는, 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물이 기재된다:

[0314] <화학식 I>

[0315] 

[0316] 상기 식에서,

[0317] Z는 H 또는 F이고,

[0318] X는 F, Cl, CH_3, CH_2OH, CH_2F, CHF_2 또는 CF_3이고,

[0319] Y는 I, Br, Cl, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OMe, OEt, SMe, 페닐 또는 Het이고, 여기서의 Het는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유하는 포화, 올레핀계 또는 방향족의 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로시클릭기이고, 이때,

[0320] 모든 상기 페닐 또는 Het의 기는 F, Cl, Br, I, 아세틸, 메틸, CN, NO_2, CO_2H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬-C(=O)-, C_1-C_3알킬-C(=S)-, C_1-C_3알콕시-C(=S)-, C_1-C_3알킬-C(=O)O-, C_1-C_3알킬-O-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)NH-, C_1-C_3알킬-C(=NH)NH-, C_1-C_3알킬-NH-(C=O)-, 디-C_1-C_3알킬-N-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)N(C_1-C_3알킬)-, C_1-C_3알킬-$S(=O)_2NH$- 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환되고,

[0321] 모든 상기 메틸, 에틸, C_1-C_3알킬 및 시클로프로필의 기는 OH로 임의로 치환되고,

[0322] 모든 상기 메틸기는 1개, 2개 또는 3개의 F 원자로 임의로 치환되고,

[0323] R^0은 H, F, Cl, Br, I, CH_3NH-, $(CH_3)_2N$-, C_1-C_6알킬, C_1-C_4알콕시, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 페닐, 일치환된 페닐, O(C_1-C_4알킬), O-C(=O)(C_1-C_4알킬) 또는 C(=O)O(C_1-C_4알킬)이고, 이때,

[0324] 상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐 및 페닐의 기는 F, Cl, Br, I, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0325] 상기 C_1-C_6알킬 및 C_1-C_4알콕시의 기는 또한 OCH_3 또는 OCH_2CH_3으로 임의로 치환되고,

[0326] G는 G_1, G_2, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, 이때,

[0327] G_1은 1개의 아미노, C_1-C_3알킬아미노, 또는 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있는 2개의 C_1-C_4알킬기를 포함하는 디알킬아미노의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이거나, 또는

[0328] G_1은 C_3-C_8디아미노 알킬기이고,

[0329] G_2는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고, F, Cl, OH, O(C_1-C_3알킬), OCH_3, OCH_2CH_3, $CH_3C(=O)NH$, $CH_3C(=O)O$, CN, CF_3, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 방향족 헤테로시클릭의 기로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 포화, 불포화 또는 방향족의 5원 또는 6원 고리이고,

[0330] R_{1a}는 1개 내지 3개의 불소 원자 또는 1개 내지 3개의 염소 원자, 또는 OH, 시클로프로폭시 또는 C_1-C_3알콕시로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서의 상기 시클로프로폭시기 또는 상기 C_1-C_3알콕시기의 C_1-C_3알킬 부분은 1개의 히드록시 또는 메톡시의 기로 임의로 치환되고, 상기 C_1-C_4알콕시 내의 모든 C_3-알킬기는 제2의 OH기로 임의로 추가로 치환되고,

[0331] R_{1b}는 CH(CH_3)-C_{1-3}알킬 또는 C_3-C_6시클로알킬이고, 여기서의 상기 알킬 및 시클로알킬의 기는 F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 및 CN으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0332] R_{1c}는 $(CH_2)_nO_mR'$이고, 이때,

[0333] m은 0 또는 1이고,

[0334] m이 0인 경우에 n은 1 또는 2이고,

[0335] m이 1인 경우에 n은 2 또는 3이고,

[0336] R'는 F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기

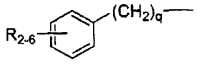
로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이고,

[0337] R_{1d}는 C(A)(A')(B)-이고, 이때,

[0338] B는 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고,

[0339] A 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이거나, 또는

[0340] A와 A'가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 포화 고리를 형성하고,

[0341] R_{1e}는  이고, 이때,

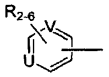
[0342] q는 1 또는 2이고,

[0343] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 메틸술포닐이고,

[0344] R_4는 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 메틸술포닐, 니트로, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐 및 N-피롤리디닐카르보닐아미노이고,

[0345] R_5는 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0346] R_6은 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0347] Ar_1은  이고, 이때,

[0348] U 및 V는 독립적으로 N, CR_2 또는 CR_3이고,

[0349] R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸릴, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐, N-피롤리디닐카르보닐아미노 및 메틸술포닐이고,

[0350] R_5 및 R_6은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이고,

[0351] Ar_2는 이고, 이때,

[0352] 파선은 제2의 고리 이중 결합을 위한 대안적인 구조적 위치를 나타내고,

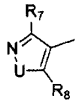
[0353] U는 -S-, -O- 또는 -N=이고, 이때,

[0354] U가 -O- 또는 -S-인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

[0355] U가 -N=인 경우에 V는 -CH=, -CCl= 또는 -N=이고,

[0356] R_7은 H 또는 메틸이고,

[0357] R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이며,

[0358] Ar_3은  이고, 이때,

[0359] U는 -NH-, $-NCH_3$- 또는 -O-이고,

[0360] R_7 및 R_8은 독립적으로 H, F, Cl 또는 메틸이다.

[0361] G, R^0, X, Y 및 Z의 기에 대해 본원에서 제공된 정의에 추가하여, 화학 및 제약 업계의 당업자가 고려할 수 있는 추가의 치환이 포함된다.

[0362] 일부 실시양태에서, 본 발명은 G가 G_1 또는 G_2인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, G는 G_1이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 G_2이다.

[0363] 일부 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} 또는 R_{1e}이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1e}이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_2이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_3이다.

[0364] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 제공된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 그의 용매화물이 제공된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 그의 다형체가 제공된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 그의 에스테르가 제공된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 그의 아미드가 제공된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 그의 호변이성질체가 제공된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본원에서는 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물이 제공된다.

[0365] 일부 실시양태에서, Z는 H이다. 일부 실시양태에서, Z는 F이다. 일부 실시양태에서, X는 F이다. 일부 실시양태에서, X는 Cl이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2OH이다. 일부 실시양태에서, X는 CH_2F이다. 일부 실시양태에서, X는 CHF_2이다. 일부 실시양태에서, X는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, X는 F, Cl 또는 CH_3이다.

[0366] 일부 실시양태에서, G는 G_1 또는 G_2이고, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl, CF_3, C_1-C_3알킬, 페닐, 피리딜, 피롤릴 또는 피라졸릴이고, 상기 페닐, 피리딜, 피롤릴 및 피라졸릴의 기는 F, Cl, Br, I, 아세틸, 메틸, CN, NO_2, CO_2H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, C_1-C_3알킬-C(=O)-, C_1-C_3알킬-C(=S)-, C_1-C_3알콕시-C(=S)-, C_1-C_3알킬-C(=O)O-, C_1-C_3알킬-O-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)NH-, C_1-C_3알킬-C(=NH)NH-, C_1-C_3알킬-NH-(C=O)-, 디-C_1-C_3알킬-N-(C=O)-, C_1-C_3알킬-C(=O)N(C_1-C_3알킬)-, C_1-C_3알킬-S(=O)$_2$NH- 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환되며, Z는 H 또는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 G_1 또는 G_2이고, R^0은 F, Cl, C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알콕시이며, 상기 C_1-C_4알킬기 및 상기 C_1-C_4알콕시기의 C_1-C_4알킬 잔기는 F, Cl, OCH_3 또는 OCH_2CH_3으로 임의로 치환된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 G_1 또는 G_2이고, R^0은 H, F, Cl, C_1-C_4알킬, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0367] 일부 실시양태에서, G_1은 N-메틸-2-아미노에틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G_1은 $(CH_3)_2N$-CH_2CH_2-NH-$(CH_2)_n$-이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G_1은 $(CH_3)_2N$-CH_2CH_2-NH-$(CH_2)_n$-이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3이며, X는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G_1은 $(CH_3)_2N$-

CH_2CH_2-NH-$(CH_2)_n$-이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3이고, X는 F이며, Z는 F이다.

[0368] 일부 실시양태에서, G_2는 1-피페리딜, 2-피페리딜, 3-피페리딜 또는 4-피페리딜이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G_2는 모르폴릴, 1-피페라질 또는 2-피페라질이다.

[0369] 일부 실시양태에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, X는 F, Cl 또는 CH_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, X는 F, Cl 또는 CH_3이며, Y는 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z는 H 또는 F이다.

[0370] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, R^0은 F, Cl, C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알콕시이며, 상기 C_1-C_4알킬기 및 상기 C_1-C_4알콕시기의 C_1-C_4알킬 잔기는 F, Cl, OCH_3 또는 OCH_2CH_3으로 임의로 치환된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar_1, Ar_2 또는 Ar_3이고, R^0은 H, F, Cl, C_1-C_4알킬, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0371] 일부 실시양태에서, G는 R_{1a}이며, Z는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}이고, 여기서의 R_{1a}는 CH_3이고, R^0은 H이며, Y는 Br, I, CF_3 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, G는 R_{1b}이며, Z는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, Z는 F이며, R^0은 H, F 또는 OCH_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, Z는 F이고, R^0은 H, F 또는 OCH_3이며, X는 F 또는 CH_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, Z는 F이고, R^0은 H, F 또는 OCH_3이고, X는 F 또는 CH_3이며, Y는 Br, I 또는 CH_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 C_3-C_6시클로알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 치환된 C_3-C_6시클로알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 치환되지 않은 C_3-C_6시클로알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 치환되지 않은 C_3-C_6시클로알킬이며, R^0은 H이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 이소프로필 또는 시클로프로필이다.

[0372] 일부 실시양태에서, G는 R_{1c}이며, Y는 I, Br, CH_3 또는 CF_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이고, Y는 I, Br, CH_3 또는 CF_3이며, Z는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이고, Y는 I, Br, CH_3 또는 CF_3이고, Z는 F이며, m은 0이다.

[0373] 일부 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이며, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이고, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이며, Y는 I, Br, Cl 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이고, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이고, Y는 I, Br, Cl 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이며, Z는 H 또는 F이다.

추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이며, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0374] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이며, X는 F, Cl 또는 CH_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이고, X는 F, Cl 또는 CH_3이며, Y는 I, Br, Cl 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이고, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이며, Z는 H 또는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이며, R^0은 H이며, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 H이고, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이며, Y는 I, Br, Cl 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 H이고, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이고, Y는 I, Br, Cl 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이며, Z는 H 또는 F이다.

[0375] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며 B는 H이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며 B는 메틸, 에틸, 2-히드록시에틸, n-프로필, 3-히드록시프로필, 2,3-디히드록시프로필, 3,4-디히드록시부틸, 이소프로필, 1-메틸-2-히드록시에틸, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 또는 2-히드록시메틸-3-히드록시프로필이다.

[0376] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며 B는 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며 B는 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며 B는 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며 B는 1개의 OH기로 임의로 치환된 메틸 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_2-C_4알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며, R^0은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이며, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 C_1-C_6시클로알킬이고, R^0은 H이며, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다.

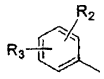
[0377] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 C_1-C_6시클로알킬이며 B가 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재하며 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 C_1-C_6시클로알킬이며 B가 2,3-디히드록시프로필이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재하며 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 C_1-C_6시클로알킬이며 B가 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재하며 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 C_1-C_6시

클로알킬이며 B가 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재하며 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 C_1-C_6시클로알킬이며 B가 2,3-디히드록시프로필이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재하며 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 C_1-C_6시클로알킬이며 B가 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재하며 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0378] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며 B는 H이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며 B는 메틸, 에틸, 2-히드록시에틸, n-프로필, 3-히드록시프로필, 2,3-디히드록시프로필, 3,4-디히드록시부틸, 이소프로필, 1-메틸-2-히드록시에틸, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 또는 2-히드록시메틸-3-히드록시프로필이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며 B는 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며 B는 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며 B는 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며 B는 1개의 OH기로 임의로 치환된 메틸 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환된 C_2-C_4알킬이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며, R^0은 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 플루오로메틸, 메톡시, 플루오로메톡시, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')는 시클로프로필이며, R^0은 H이며, X는 F, Cl, CH_3 또는 모노-, 디- 또는 트리-플루오로메틸이다.

[0379] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 시클로프로필이며 B가 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재하며 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 시클로프로필이며 B가 2,3-디히드록시프로필이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재하며 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 시클로프로필이며 B가 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 R 배위로 존재하며 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 시클로프로필이며 B가 2,3-디히드록시프로필 또는 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재하며 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 시클로프로필이며 B가 2,3-디히드록시프로필이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재하며 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본 발명은 G가 R_{1d}이고, R_{1d}의 C(A)(A')가 시클로프로필이며 B가 3,4-디히드록시부틸이고, 이때의 B의 키랄 탄소는 S 배위로 존재하며 R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0380] 일부 실시양태에서, G는 R_{1e}이고, n은 1이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1e}이고, R^0은 H이고, R_{4-6}은 H이고, R_2 및 R_3은 독립적으로 H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 메틸술포닐이고, X는 F이며, Y는 I이다.

[0381] 일부 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸릴, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐, N-피롤리디닐카르보닐아미노 및 메틸술포닐로부터 선택된 1개의 기로 임의로 치환되고 F, Cl 및 CH_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 아세트아미도, 아미디닐, 시아노, 카르바모일, 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 5-메틸-1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸릴, 1H-테트라졸릴, N-모르폴릴카르보닐아미노, N-모르폴릴술포닐, N-피롤리디닐카르보닐아미노 및 메틸술포닐로부터 선택된 1개의 기로 임의로 치환되고 F, Cl 및 CH_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고, R^0은 H이고, X는 F, Cl 또는 메틸이며, Y는 Br, I, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OCH_3, OCH_2CH_3 또는 SCH_3이다. 일부 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 이며, 이때의 R_2 및 R_3은 독립적으로 H, F, Cl, CH_3, CF_3, OCH_3이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은  이고, 이때의 R_2 및 R_3은 독립적으로 H, F, Cl, CH_3, CF_3, OCH_3이고, X는 F 또는 CH_3이고, Y는 I, Br 또는 Cl이며, Z는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 페닐 또는 일치환된 페닐이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 페닐 또는 일치환된 페닐이고, X는 F 또는 CH_3이고, Y는 I, Br 또는 Cl이고, Z는 F이며, R^0은 F, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 U는 N 또는 CR_2이고 V는 N이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 U는 N 또는 CR_2이고 V는 CR이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 U는 N 또는 CR_2이고 V는 CR이고, R^0은 H이고, X는 F, Cl 또는 메틸이며, Y는 Br, I, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OCH_3, OCH_2CH_3 또는 SCH_3이다.

[0382] 일부 실시양태에서, G는 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2는 이고, 이때의 R_7은 H 또는 메틸이며 R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2는 이고, 이때의 R_7은 H 또는 메틸이며 R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이고, R^0은 H이고, X는 F, Cl 또는 메틸이고, Y는 Br, I, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OCH_3, OCH_2CH_3 또는 SCH_3이며, Z는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2는 이고, 이때의 U는 S 또는 O이고 V는 CH=이고 R_8은 H 또는 CH_3이고 R_7은 H 또는 메틸이고 R_8은 H, 아세트아미도, 메틸, F 또는 Cl이고, R^0은 H이고, X는 F, Cl 또는 메틸이고, Y는 Br, I, CF_3, C_1-C_3알킬, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 시클로프로필, OCH_3, OCH_2CH_3 또는 SCH_3이며, Z는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, R^0은 H이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, R^0은 H이고, X는 F 또는 Cl이며, Y는 Br, I, CH_2CH_3 또는 SCH_3이다.

[0383] 일부 실시양태에서, G는 Ar_3이고, 여기서의 U는 -O-이다.

[0384] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}이고, 여기서의 R_{1a}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}이며, R^0은 H이고, 여기서의 R_{1a}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태

에서, G는 R_{1a}이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 R_{1a}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}이고, 여기서의 R_{1a}는 메틸, 모노할로메틸, C_1-C_3알콕시메틸 또는 시클로프로폭시메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1a}이고, 여기서의 R_{1a}는 메틸, 모노할로메틸, C_1-C_3알콕시메틸 또는 시클로프로폭시메틸이며, R^0은 F, Cl, C_1-C_3알킬, 모노클로로 C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0385] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, R^0은 H이며, 여기서의 R_{1b}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, R^0은 H이고, Z는 F이며, 여기서의 R_{1b}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 R_{1b}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 이소프로필, 2-부틸, 2-펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 모두가 F, Cl, OH 및 OCH_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 이소프로필, 2-부틸, 2-펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, F, Cl, OH 및 OCH_3으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이며, R^0은 F, Cl, C_1-C_3알킬, 모노클로로 C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 이소프로필, 2-부틸, 2-펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 모두가 1개의 Cl 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환되며, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 이소프로필, 2-부틸, 2-펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며, 모두가 1개의 Cl 또는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환되고, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이며, R^0은 F, Cl, C_1-C_3알킬, 모노클로로 C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0386] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이고, 여기서의 R_{1c}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이고, R^0은 H이며, 여기서의 R_{1c}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 R_{1c}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1c}이고, R^0은 H이며, 여기서의 R_{1c}는 $(CH_2)_nO_mR'$이고, 이때의 m은 0 또는 1이고 m이 1인 경우에 n은 2 또는 3이고 m이 0인 경우에 n은 1 또는 2이며, R'는 F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3 및 C_3-C_6시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_6알킬이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, m은 0이고, n은 1 또는 2이며, R'는 상기한 바와 같이 임의로 치환된 C_1-C_4알킬이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, m은 1이고, n은 2 또는 3이며, R'는 상기한 바와 같이 임의로 치환된 C_1-C_4알킬이다. 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, m은 0이고, n은 1 또는 2이며, R'는 OH, OCH_3, Cl 및 시클로프로필로부터 선택된 1개 내지 3개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4알킬이다.

[0387] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, 여기서의 R_{1d}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 H이며, 여기서의 R_{1d}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 R_{1d}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1d}이고, R^0은 H이며, 여기서의 R_{1d}는 C(A)(A')(B)-이고, 이때의 B, A, 및 A'는 독립적으로 H이거나, 또는 1개 또는 2개의 OH기 또는 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이거나, 또는 A와

A'가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3원 내지 6원의 포화 고리를 형성하고, 상기 고리는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하고, 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환된다.

[0388] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1e}이고, 여기서의 R_{1e}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1e}이고, R^0은 H이며, 여기서의 R_{1e}는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 R_{1e}이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 R_{1e}는 상기와 같이 정의된다.

[0389] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, R^0은 H이며, 여기서의 Ar_1은 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_1이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 Ar_1은 상기와 같이 정의된다.

[0390] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_2이고, R^0은 H이며, 여기서의 Ar_2는 상기와 같이 정의된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, G는 Ar_2이고, R^0은 H 이외에 상기 정의한 바와 같으며, 여기서의 Ar_2는 상기와 같이 정의된다.

[0391] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z는 H 또는 F이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이고, Z는 H 또는 F이며, R^0은 할로겐, C_1-C_6알킬, 모노할로 C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 페닐, 일치환된 페닐, OR_3, O-C(=O)R_4 또는 C(=O)OR_5이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이고, Z는 H 또는 F이며, R^0은 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴 또는 피라졸릴이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, X는 F, Cl 또는 CH_3이고, Y는 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이고, Z는 H 또는 F이며, R^0은 F, Cl, C_1-C_4알킬, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0392] 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 시클로알킬 또는 1-알킬-시클로알킬이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 OH기 또는 1개 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된다.

[0393] 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R^0은 할로겐, C_1-C_6알킬, 모노할로 C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 페닐, 일치환된 페닐, OR_3, O-C(=O)R_4 또는 C(=O)OR_5이며, R_{1d}는 시클로알킬 또는 1-알킬-시클로알킬이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 OH기 또는 1개 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된다.

[0394] 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R^0은 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴 또는 피라졸릴이며, R_{1d}는 시클로알킬 또는 1-알킬-시클로알킬이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 OH기 또는 1개 또는 2개의 할로겐 원자로 임의로 치환된다.

[0395] 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 시클로알킬 또는 1-알킬-시클로알킬이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환되며, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 시클로알킬 또는 1-알킬-시클로알킬이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 불소 또는 염소 원자로 임의로 치환되며, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 시클로알킬 또는 (1-알킬)-시클로알킬이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환되고, R^0은 F, Cl, C_1-C_3알킬, 모노클로로 C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티에닐, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐 또는 모르폴릴이고, 이것들 각각은 상기한 바와 같이 임의

로 치환되고, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티에닐, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐 또는 모르폴릴이고, 이것들 각각은 상기한 바와 같이 임의로 치환되고, Y는 Br, I, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, R_{1d}는 시클로프로필 또는 1-알킬-시클로프로필이고, 여기서의 1-알킬기는 1개 또는 2개의 OH기로 임의로 치환되고, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 클로로메틸, C_1-C_2알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 훨씬 더욱 구체적인 실시양태에서, R_{1d}는 1-(모노히드록시알킬)시클로알킬이다. 또다른 더욱 구체적인 실시양태에서, R_{1d}는 1-(모노히드록시알킬)시클로알킬이고, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 클로로메틸, C_1-C_2알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다. 훨씬 더욱 구체적인 실시양태에서, R_{1d}는 1-(디히드록시알킬)시클로알킬이다. 또다른 더욱 구체적인 실시양태에서, R_{1d}는 1-(디히드록시알킬)시클로알킬이고, R^0은 F, Cl, 메틸, 에틸, 클로로메틸, C_1-C_2알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이다.

[0396] 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, U는 CR_2이고, V는 N이다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, U 및 V는 둘다 N이다. 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, U는 CR_2이고, V는 CR_3이다.

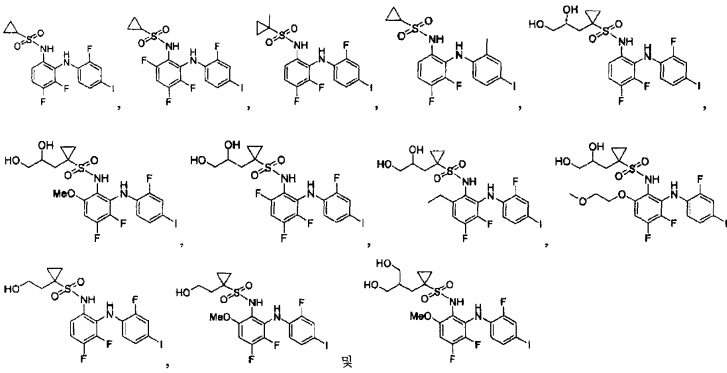
[0397] 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1이 페닐 또는 일치환된 페닐이고, R^0이 F, 메틸, 에틸, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이고, X가 F, Cl 또는 CH_3이고, Y가 I이며, Z가 F인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1이 페닐 또는 일치환된 페닐이고, R^0이 할로겐, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐이며, 모든 이러한 알킬, 시클로알킬, 알케닐 및 알키닐의 기는 할로겐, OH, CN, 시아노메틸, 니트로, 페닐 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는 R^0이 페닐, OR_3, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴 또는 피라졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 A가 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1은 페닐 또는 일치환된 페닐이고, R^0이 F, Cl, C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 2-메톡시에톡시, C_2-C_3알케닐, C_2-C_3알키닐, 트리플루오로메틸, 페닐, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴 또는 피라졸릴이고, X가 F, Cl 또는 메틸이고, Y가 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z가 F인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0398] 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_1이고, 여기서의 Ar_1이 페닐 또는 일치환된 페닐이고, R^0이 H이고, X가 F, Cl 또는 CH_3이고, Y가 Br 또는 I이며, Z가 F인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

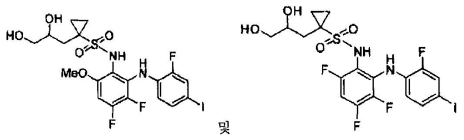
[0399] 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2가 2-티에닐, 2-푸릴, 3-티에닐, 3-푸릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴이고, 모두가 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물을 제공한다. 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2가 2-티에닐, 2-푸릴, 3-티에닐, 3-푸릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴이고, 모두가 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환되고, R^0이 H 이외의 것이고, X가 F, Cl 또는 CH_3이고, Y가 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z가 H 또는 F인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2가 2-티에닐, 2-푸릴, 3-티에닐, 3-푸릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴이고, 모두가 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환되고, R^0이 F, Cl, C_1-C_3알킬, 모노클로로 C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 트리플루오로메톡시, 메틸옥시-메톡시 또는 2-메톡시-에톡시이고, X가 F, Cl 또는 CH_3이고, Y가 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z가 H 또는 F인 화학식 I의

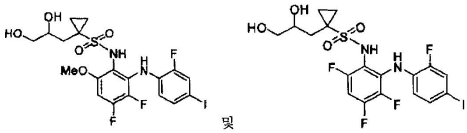
화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2가 2-티에닐, 2-푸릴, 3-티에닐, 3-푸릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴이고, 모두가 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환되고, R^0이 H이고, X가 F, Cl 또는 CH_3이고, Y가 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z가 H 또는 F인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 Ar_2이고, 여기서의 Ar_2가 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴 또는 피라졸릴이고, 모두가 메톡시카르보닐, 메틸카르바모일, 아세트아미도, 아세틸, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환되고, R^0이 H 또는 메톡시이고, X가 F, Cl 또는 CH_3이고, Y가 I, Br, Cl, CF_3 또는 C_1-C_3알킬이며, Z가 H 또는 F인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

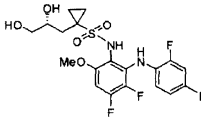
[0400] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염은

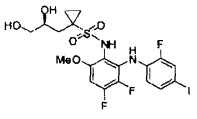


[0401] 로부터 선택된다.

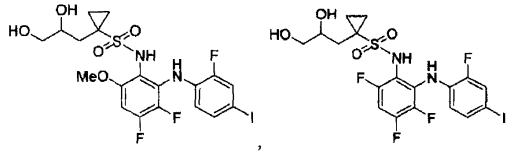
[0402] 일부 실시양태에서, 본 발명은  로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염을 제공한다.

[0403] 일부 실시양태에서, 본 발명은  로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염을 제공한다.

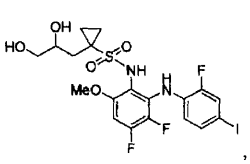
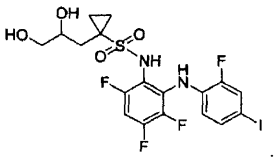
[0404] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염은  이다.

[0405] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 염은  이다.

[0406] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 나타낸 것들로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재하고 S 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0407] 

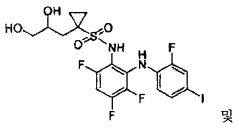
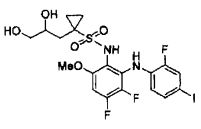
[0408] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 나타낸 것들로부터 선택되며, 여기서의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재하고, R 이성질체는 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

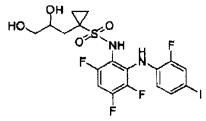
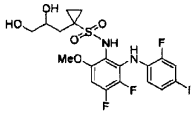
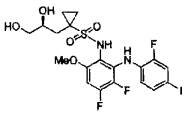
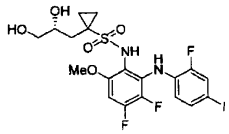

,

.

[0409]

[0410] 일부 실시양태에서, 본 발명은 Y가 페닐, 피리딜 또는 피라졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 Y가 치환된 페닐, 피리딜 또는 피라졸릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 Y가 Br 또는 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 하위부류의 한 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페리딜, 2-피페리딜, 3-피페리딜 또는 4-피페리딜인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페라질 또는 2-피페라질인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 모르폴릴인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-2-아미노에틸인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 하위부류의 한 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-3-아미노-n-프로필인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1 또는 2인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페리딜, 2-피페리딜, 3-피페리딜 또는 4-피페리딜이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 1-피페라질 또는 2-피페라질이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 모르폴릴이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-2-아미노에틸이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 N-메틸-3-아미노-n-프로필이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1, 2 또는 3이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또다른 더욱 구체적인 하위부류의 실시양태에서, 본 발명은 G가 $(CH_3CH_2)_2N-CH_2CH_2-NH-(CH_2)_n-$이고, 여기서의 n은 1 또는 2이고, R^0가 H, 할로 또는 메톡시이고, X가 F이며, Y가 I인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0411] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

[0412] 일부 실시양태에서, 본 발명은  및  로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 R 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 R 배위로 존재하고, S 이성질체는 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 S 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 S 배위로 존재하고, R 이성질체는 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은


이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은

이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은

이다.

[0413] **화학식 I의 화합물의 비-제한적인 예를 제시하는 표**

[0414] 하기 표는 본 발명에서 제공되거나 고려되는 개개의 화합물의 예를 보여준다. 이러한 예가 제한적인 것으로 간주되어선 안된다.

[0415] 하기 표 1은 R^0이 본원에서 정의한 바와 같고, G가 R_{1a}이고, 여기서의 R_{1a}는 하기 표에서 정의된 바와 같으며, X, Y 및 Z가 하기 표에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물인 본 발명의 실시양태를 보여준다:

[0416] <표 1>

[0417]

R_{1a}	X	Y
CH_3	F	I
CH_3	Cl	I
CH_3	F	Br
CH_3	Cl	Br
CH_3	F	CH_3
CH_3	Cl	CH_3
CH_3	F	CF_3
CH_3	Cl	CF_3
CH_3	F	C≡CH
CH_3	Cl	C≡CH
CH_3	F	SCH_3
CH_3	Cl	SCH_3
CH_3	F	$(CH_2)_2CH_3$
CH_3	Cl	$(CH_2)_2CH_3$
CH_3	F	CH_2CH_3
CH_3	Cl	CH_2CH_3
CH_3	F	CH_2OH
CH_3	Cl	CH_2OH
CH_3	F	▷
CH_3	Cl	▷
CH_3	CH_3	$CH=CH_2$
CH_3	CH_3	C≡CH
CH_3	CH_3	SCH_3
CH_2F	F	I

R_{1a}	X	Y
CH_2F	Cl	I
CH_2F	F	Br
CH_2F	Cl	Br
CH_2F	F	CH_3
CH_2F	Cl	CH_3
CH_2F	F	CF_3
CH_2F	Cl	CF_3
CF_3	F	I
CF_3	Cl	I
CF_3	F	Br
CF_3	Cl	Br
CF_3	F	CH_3
CF_3	Cl	CH_3
CF_3	F	CF_3
CF_3	Cl	CF_3
CH_2Cl	F	I
CH_2Cl	Cl	I
CH_2Cl	F	Br
CH_2Cl	Cl	Br
CH_2Cl	F	CH_3
CH_2Cl	Cl	CH_3
CH_2Cl	F	CF_3
CH_2Cl	Cl	CF_3
$CHCl_2$	F	I
$CHCl_2$	Cl	I

R_{1a}	X	Y
$CHCl_2$	F	Br
$CHCl_2$	Cl	Br
$CHCl_2$	F	CH_3
$CHCl_2$	Cl	CH_3
$CHCl_2$	F	CF_3
$CHCl_2$	Cl	CF_3
CCl_3	F	I
CCl_3	Cl	I
CCl_3	F	Br
CCl_3	Cl	Br
CCl_3	F	CH_3
CCl_3	Cl	CH_3
CCl_3	F	CF_3
CCl_3	Cl	CF_3
CH_2OH	F	I
CH_2OH	Cl	I
CH_2OH	F	Br
CH_2OH	Cl	Br
CH_2OH	F	CH_3
CH_2OH	Cl	CH_3
CH_2OH	F	CF_3
CH_2OH	Cl	CF_3
CH_2OMe	F	I
CH_2OMe	Cl	I
CH_2OMe	F	Br
CH_2OMe	Cl	Br
CH_2OMe	F	CH_3
CH_2OMe	Cl	CH_3
CH_2OMe	F	CF_3
CH_2OMe	Cl	CF_3
CH_2OMe	F	C≡CH
CH_2OMe	Cl	SCH_3
CH_2OMe	CH_3	CF_3
CH_2OMe	CH_3	C≡CH
CH_2OEt	F	I
CH_2OEt	Cl	I
CH_2OEt	F	Br
CH_2OEt	Cl	Br
CH_2OEt	F	CH_3
CH_2OEt	Cl	CH_3
CH_2OEt	F	CF_3
CH_2OEt	Cl	CF_3
CH_2O-◁	F	I
CH_2O-◁	Cl	I
CH_2O-◁	F	Br
CH_2O-◁	Cl	Br
CH_2O-◁	F	CH_3
CH_2O-◁	Cl	CH_3
CH_2O-◁	F	CF_3
CH_2O-◁	Cl	CF_3
	F	I
	Cl	I
	F	Br
	Cl	Br
	F	CH_3

R_{1a}	X	Y
	Cl	CH_3
	F	CF_3
	Cl	CF_3
	F	I
	Cl	I
	F	Br
	Cl	Br
	F	CH_3
	Cl	CH_3
	F	CF_3
	Cl	CF_3
	F	I
	Cl	I
	F	Br
	Cl	Br
	F	CH_3
	Cl	CH_3
	F	CF_3
	Cl	CF_3
	F	I
	Cl	I
	F	Br
	Cl	Br
	F	CH_3
	Cl	CH_3
	F	CF_3
	Cl	CF_3
CH_3	F	페닐
CH_3	Cl	페닐
CH_3	CH_3	페닐
CH_3	F	3-피리딜
CH_3	Cl	3-피리딜
CH_3	CH_3	4-피리딜
CH_3	F	피라졸릴
CH_3	Cl	피라졸릴
CH_3	F	4-피리딜
CH_3	Cl	4-피리딜
CH_3	CH_3	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐
CH_3	CH_3	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐
CH_3	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐
CH_3	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐

[0418]

[0419] 하기 표 2는 R^0이 본원에서 정의한 바와 같고, G가 R_{1b}이고, 여기서의 R_{1b}는 하기 표에서 정의된 바와 같으며, X, Y 및 Z가 하기 표에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물인 본 발명의 실시양태를 보여준다:

[0420] <표 2>

R_{1b}	X	Y	Z
▷	F	I	F
▷	Cl	I	F
▷	F	Br	F
▷	Cl	Br	F
▷	F	CH_3	F
▷	Cl	CH_3	F
▷	F	CF_3	F
▷	Cl	CF_3	F
▷	F	C≡CH	F
▷	Cl	C≡CH	F
▷	F	SCH_3	F
▷	Cl	SCH_3	F
▷	F	CH_2OH	F
▷	Cl	CH_2OH	F
▷	F	$(CH_2)_3OH$	F
▷	Cl	$(CH_2)_3OH$	F
▷	F	$(CH_2)_2CH_3$	F
▷	Cl	$(CH_2)_2CH_3$	F
▷	F	CH_2CH_3	F
▷	Cl	CH_2CH_3	F
▷	F	$(CH_2)_2CH_3$	F
▷	Cl	$(CH_2)_2CH_3$	F
▷	CH_3	I	F
▷	CH_3	Br	F
▷	CH_3	CH_3	F
▷	CH_3	CF_3	F
▷	CH_3	CH_2CH_3	F
▷	CH_3	$(CH_2)_2CH_3$	F
▷	CH_3	C≡CH	F
▷	CH_3	SCH_3	F
	CH_3	$(CH_2)_2CH_3$	F
	CH_3	I	F
▷	F	$CH=CH_2$	F
▷	Cl	$CH=CH_2$	F
▷	CH_3	$CH=CH_2$	F
▷	F	▷	F
▷	F	OCH_3	F
▷	Cl	$(CH_2)_2CH_2OH$	F
◇	F	I	F
			F
◇	Cl	I	F
◇	F	Br	F
◇	Cl	Br	F
◇	F	CH_3	F
◇	Cl	CH_3	F
◇	F	CF_3	F
◇	Cl	CF_3	F

R_{1b}	X	Y	Z
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	Cl	▷	F
	F	$(CH_2)_2CH_3$	F
	Cl	C≡CH	F
	CH_3	SCH_3	F
	Cl	CF_3	F
	CH_3	CH_3	F
	F	CH_2OH	F
	Cl	$(CH_2)_3OH$	F
	F	OCH_2CH_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
▷	F	페닐	F
▷	Cl	페닐	F
▷	F	3-피리딜	F
▷	Cl	3-피리딜	F
▷	F	피라졸-4-일	F
▷	Cl	피라졸-4-일	F

[0421]

R_{1b}	X	Y	Z
▷	F	4-피리딜	F
▷	Cl	4-피리딜	F
▷	F	1-메틸-피라졸-4-일	F
▷	Cl	1-메틸-피라졸-4-일	F
▷	F	피라졸-3-일	F
▷	Cl	피라졸-3-일	F
▷	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
▷	Cl	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
▷	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
▷	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
▷	CH_3	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
▷	CH_3	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
▷	F	4-CF_3O-페닐	F
▷	Cl	4-CF_3O-페닐	F
▷	CH_3	4-CF_3O-페닐	F
	Cl	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
◇	F	페닐	F
◇		페닐	
◇	Cl	3-피리딜	F
◇	F	3-피리딜	F
◇	Cl	피라졸-4-일	F
◇	F	피라졸-4-일	F
◇	Cl	4-피리딜	F
◇	F	4-피리딜	F
◇	Cl	1-메틸-피라졸-4-일	F
◇	CH_3	1-메틸-피라졸-4-일	F
⬠	F	피라졸-3-일	F
⬠	Cl	피라졸-3-일	F
⬠	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
⬠	Cl	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
⬠	F	페닐	F
⬠	Cl	페닐	F
⬠	F	3-피리딜	F
⬠	Cl	3-피리딜	F
⬠	Cl	피라졸-3-일	F

[0422]

[0423] 하기 표 3은 R^0이 본원에서 정의한 바와 같고, G가 R_{1c}이고, 여기서의 R_{1c}는 하기 표에서 정의된 바와 같으며, X, Y 및 Z가 하기 표에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물인 본 발명의 실시양태를 보여준다:

[0424] <표 3>

R_{1c}	X	Y	Z
CH_2CH_3	F	I	F
CH_2CH_3	Cl	I	F
CH_2CH_3	F	Br	F
CH_2CH_3	Cl	Br	F
CH_2CH_3	F	CH_3	F
CH_2CH_3	Cl	CH_3	F
CH_2CH_3	F	CF_3	F
CH_2CH_3	Cl	CF_3	F
CH_2CH_3	CH_3	CH_3	F
CH_2CH_3	CH_3	CH_3	F
CH_2CH_3	CH_3	C≡CH	F
CH_2CH_3	CH_3	SCH_3	F
CH_2CH_3	F	C≡CH	F
CH_2CH_3	Cl	SCH_3	F
CH_2CH_3	F	▷	F
CH_2CH_3	Cl	▷	F
CH_2CH_3	CH_3	▷	F
$CH(CH_3)_2$	F	OCH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	OCH_3	F
$CH(CH_3)_2$	F	I	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	I	F
$CH(CH_3)_2$	F	Br	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	Br	F
$CH(CH_3)_2$	F	CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	F	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Fl	$CH(CH_3)_2$	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	$CH(CH_3)_2$	F
$CH(CH_3)_2$	F	CF_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	Br	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	C≡CH	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	SCH_3	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	▷	F
$CH(CH_3)_2$	F	CH_2OH	F
$CH(CH_3)_2$	Cl		F
n-부틸	F	I	F
n-부틸	Cl	I	F
n-부틸	F	Br	F
n-부틸	Cl	Br	F
n-부틸	F	CH_3	F
n-부틸	Cl	CH_3	F
n-부틸	F	OCH_3	F
n-부틸	Cl	OCH_3	F
n-부틸	CH_3	OCH_3	F
n-부틸	Cl	OCH_2CH_3	F
n-부틸	F	OCH_2CH_3	F

R_{1c}	X	Y	Z
n-부틸	CH_3	OCH_2CH_3	F
n-부틸	F	OCH_2CH_2OH	F
n-부틸	F	CF_3	F
n-부틸	Cl	CF_3	F
sec-부틸	F	I	F
sec-부틸	Cl	I	F
sec-부틸	F	Br	F
sec-부틸	Cl	Br	F
sec-부틸	F	CH_3	F
sec-부틸	Cl	CH_3	F
sec-부틸	F	CF_3	F
sec-부틸	Cl	CF_3	F
CH_2CF_3	F	I	F
CH_2CF_3	Cl	I	F
CH_2CF_3	F	Br	F
CH_2CF_3	Cl	Br	F
CH_2CF_3	F	CH_3	F
CH_2CF_3	Cl	CH_3	F
CH_2CF_3	F	CF_3	F
CH_2CF_3	Cl	CF_3	F
CH_2CCl_3	F	I	F
CH_2CCl_3	Cl	I	F
CH_2CCl_3	F	Br	F
CH_2CCl_3	Cl	Br	F
CH_2CCl_3	F	CH_3	F
CH_2CCl_3	Cl	CH_3	F
CH_2CCl_3	F	CF_3	F
CH_2CCl_3	Cl	CF_3	F
CH_2-◁	F	I	F
CH_2-◁	Cl	I	F
CH_2-◁	F	Br	F
CH_2-◁	Cl	Br	F
CH_2-◁	F	CH_3	F
CH_2-◁	Cl	CH_3	F
CH_2-◁	F	CF_3	F
CH_2-◁	Cl	CF_3	F
CH_2CH_2F	F	I	F
CH_2CH_2F	Cl	I	F
CH_2CH_2F	F	Br	F
CH_2CH_2F	Cl	Br	F
CH_2CH_2F	F	CH_3	F
CH_2CH_2F	Cl	CH_3	F
CH_2CH_2F	F	CF_3	F
CH_2CH_2F	Cl	CF_3	F
CH_2CH_2Cl	F	I	F
CH_2CH_2Cl	Cl	I	F
CH_2CH_2Cl	F	Br	F
CH_2CH_2Cl	Cl	Br	F
CH_2CH_2Cl	F	CH_3	F
CH_2CH_2Cl	Cl	CH_3	F
CH_2CH_2Cl	F	CF_3	F
CH_2CH_2Cl	Cl	CF_3	F

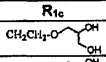
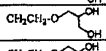
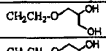
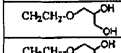
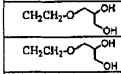
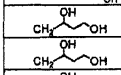
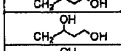
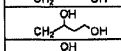
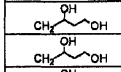
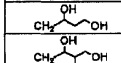
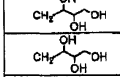
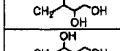
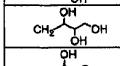
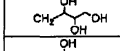
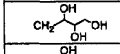
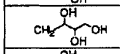
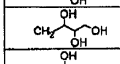
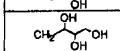
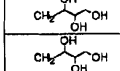
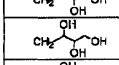
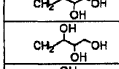
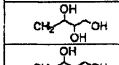
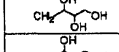
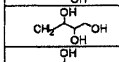
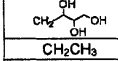
[0425]

[0426]

R_{1c}	X	Y	Z
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	I	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	I	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	Br	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	Br	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	CH_3	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	CH_3	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	CF_3	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	CF_3	F
CH_2CH_2OH	F	I	F
CH_2CH_2OH	Cl	I	F
CH_2CH_2OH	F	Br	F
CH_2CH_2OH	Cl	Br	F
CH_2CH_2OH	F	CH_3	F
CH_2CH_2OH	Cl	CH_3	F
CH_2CH_2OH	F	CF_3	F
CH_2CH_2OH	Cl	CF_3	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	I	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	I	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	Br	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	Br	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	CH_3	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	CH_3	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	CF_3	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	CF_3	F
$(CH_2)_4OH$	F	I	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	I	F
$(CH_2)_4OH$	F	Br	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	Br	F
$(CH_2)_4OH$	F	CH_3	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	CH_3	F
$(CH_2)_4OH$	F	CF_3	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	CF_3	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	I	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	I	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	Br	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	Br	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	CH_3	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	CH_3	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	CF_3	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	I	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	I	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	Br	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	Br	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	CH_3	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	CH_3	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	CF_3	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	CF_3	F
CH_2CH_2OEt	F	I	F
CH_2CH_2OEt	Cl	I	F
CH_2CH_2OEt	F	Br	F
CH_2CH_2OEt	Cl	Br	F
CH_2CH_2OEt	F	CH_3	F
CH_2CH_2OEt	Cl	CH_3	F
CH_2CH_2OEt	F	CF_3	F
CH_2CH_2OEt	Cl	CF_3	F

R_{1c}	X	Y	Z
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	F	I	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	Cl	I	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	F	Br	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	Cl	Br	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	F	CH_3	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	Cl	CH_3	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	F	CF_3	F
$CH_2CH_2CH_2OEt$	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F

[0427]

R_{1c}	X	Y	Z
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	F	CF_3	F
	Cl	CF_3	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	CH_3	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	CH_3	Br	F
	F	CH_3	F
	Cl	CH_3	F
	CH_3	CH_3	F
	F	C≡CH	F
	F	SCH_3	F
	F	$CH_2CH_2CH_3$	F
	Cl	$CH_2CH(OH)CH_3$	F
	F	$CH(CH_3)_2$	F
	Cl	CF_3	F
CH_2CH_3	F	페닐	F
CH_2CH_3	Cl	페닐	F
CH_2CH_3	F	페닐	F

R_{1c}	X	Y	Z
CH_2CH_3	Cl	3-피리딜	F
CH_2CH_3	F	3-피리딜	F
CH_2CH_3	Cl	4-피리딜	F
CH_2CH_3	F	피라졸릴	F
CH_2CH_3	Cl	피라졸릴	F
CH_2CH_3	CH_3	4-피리딜	F
CH_2CH_3	CH_3	4-피리딜	F
CH_2CH_3	CH_3	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_3	CH_3	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_3	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_3	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_3	F	페닐	F
CH_2CH_3	Cl	페닐	F
CH_2CH_3	CH_3	페닐	F
		3-피리딜	
$CH(CH_3)_2$	F	3-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	4-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	F	피라졸릴	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	피라졸릴	F
$CH(CH_3)_2$	F	4-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	4-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH(CH_3)_2$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	페닐	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	페닐	F
$CH(CH_3)_2$	Fl	페닐	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	3-피리딜	F
		3-피리딜	
$CH(CH_3)_2$	F	4-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	피라졸릴	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	피라졸릴	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	4-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	4-피리딜	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH(CH_3)_2$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
		3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	
n-부틸	F	페닐	F
n-부틸	Cl	페닐	F
n-부틸	F	페닐	F
n-부틸	Cl	3-피리딜	F
n-부틸	F	3-피리딜	F
n-부틸	Cl	4-피리딜	F
n-부틸	F	피라졸릴	F

[0428]

R_{1c}	X	Y	Z
n-부틸	Cl	피라졸릴	F
n-부틸	CH_3	4-피리딜	F
n-부틸	Cl	4-피리딜	F
n-부틸	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
n-부틸	CH_3	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
n-부틸	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
		3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	
n-부틸	F	페닐	F
n-부틸	Cl	페닐	F
		페닐	
sec-부틸	F	3-피리딜	F
sec-부틸	Cl	3-피리딜	F
sec-부틸	F	4-피리딜	F
sec-부틸	Cl	피라졸릴	F
sec-부틸	F	피라졸릴	F
sec-부틸	Cl	4-피리딜	F
sec-부틸	F	4-피리딜	F
sec-부틸	Cl	CF_3	F
CH_2CF_3	F	페닐	F
CH_2CF_3	Cl	페닐	F
CH_2CF_3	F	페닐	F
CH_2CF_3	Cl	3-피리딜	F
CH_2CF_3	F	3-피리딜	F
CH_2CF_3	Cl	4-피리딜	F
CH_2CF_3	F	피라졸릴	F
CH_2CF_3	Cl	피라졸릴	F
		4-피리딜	
CH_2CCl_3	F	4-피리딜	F
CH_2CCl_3	Cl	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CCl_3	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CCl_3	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CCl_3	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CCl_3	Cl	페닐	F
CH_2CCl_3	F	페닐	F
CH_2CCl_3	Cl	페닐	F
		3-피리딜	
CH_2-◁	F	3-피리딜	F
CH_2-◁	Cl	4-피리딜	F
CH_2-◁	F	피라졸릴	F
CH_2-◁	Cl	피라졸릴	F
CH_2-◁	F	4-피리딜	F
CH_2-◁	Cl	4-피리딜	F
CH_2-◁	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2-◁	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
		3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	
CH_2CH_2F	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F

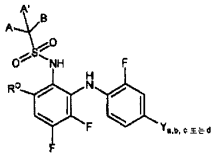
R_{1c}	X	Y	Z
CH_2CH_2F	Cl	페닐	F
CH_2CH_2F	F	페닐	F
CH_2CH_2F	Cl	페닐	F
CH_2CH_2F	F	3-피리딜	F
CH_2CH_2F	Cl	3-피리딜	F
CH_2CH_2F	F	4-피리딜	F
CH_2CH_2F	Cl	피라졸릴	F
		피라졸릴	
CH_2CH_2Cl	F	4-피리딜	F
CH_2CH_2Cl	Cl	4-피리딜	F
CH_2CH_2Cl	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_2Cl	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_2Cl	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_2Cl	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_2Cl	F	페닐	F
CH_2CH_2Cl	Cl	페닐	F
		페닐	
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	3-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	3-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	4-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	피라졸릴	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	피라졸릴	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	4-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	F	4-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2Cl$	Cl	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
		3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	
CH_2CH_2OH	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_2OH	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
CH_2CH_2OH	F	페닐	F
CH_2CH_2OH	Cl	페닐	F
CH_2CH_2OH	F	페닐	F
CH_2CH_2OH	Cl	3-피리딜	F
CH_2CH_2OH	F	3-피리딜	F
CH_2CH_2OH	Cl	4-피리딜	F
		피라졸릴	
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	피라졸릴	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	4-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	4-피리딜	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2CH_2OH$	Cl	페닐	F
		페닐	
$(CH_2)_4OH$	F	페닐	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	3-피리딜	F

R_{1c}	X	Y	Z
$(CH_2)_4OH$	F	3-피리딜	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	4-피리딜	F
$(CH_2)_4OH$	F	피라졸릴	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	피라졸릴	F
$(CH_2)_4OH$	F	4-피리딜	F
$(CH_2)_4OH$	Cl	4-피리딜	F
		2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	
$CH_2CH_2OCH_3$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	페닐	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	페닐	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	페닐	F
$CH_2CH_2OCH_3$	F	3-피리딜	F
$CH_2CH_2OCH_3$	Cl	3-피리딜	F
		4-피리딜	
$(CH_2)_3OCH_3$	F	피라졸릴	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	피라졸릴	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	4-피리딜	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	4-피리딜	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	2-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$(CH_2)_3OCH_3$	F	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
$(CH_2)_3OCH_3$	Cl	3-(CH_3-SO_2-NH)-페닐	F
		페닐	
CH_2CH_2OEt	F	페닐	F
CH_2CH_2OEt	Cl	페닐	F
CH_2CH_2OEt	F	3-피리딜	F
CH_2CH_2OEt	Cl	3-피리딜	F
CH_2CH_2OEt	F	4-피리딜	F
CH_2CH_2OEt	Cl	피라졸릴	F
CH_2CH_2OEt	F	피라졸릴	F
CH_2CH_2OEt	Cl	4-피리딜	F

[0429]

[0430] 하기 표 4a 및 표 4b는 G = R_{1d}이고, Z가 F이고, X가 F이며, R_{1d} 및 R^0이 하기 표에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물인 본 발명의 실시양태를 보여준다. 표에서의 각 행은 오직 위치 Y에서만 상이한 4종에 상응한다:

[0431] <표 4a>



$Y_a = CH_3$, $Y_b = Br$, $Y_c = I$, $Y_d = Cl$

화합물 번호	A, A'	B	R^0
1(a-d)	H, H	H	OCH_3
2(a-d)	H, H	H	$NHCH_3$
3(a-d)	H, H	H	CH_2CH_3
4(a-d)	H, H	H	$CH_2CH=CH_2$
5(a-d)	H, H	H	CN
6(a-d)	H, H	H	CF_3
7(a-d)	H, H	H	F
8(a-d)	H, H	H	C_6H_6
9(a-d)	H, H	$-CH_2CH(OH)CH_2OH$	OCH_3
10(a-d)	H, H	$-CH_2CH(OH)CH_2OH$	$NHCH_3$
11(a-d)	H, H	$-CH_2CH(OH)CH_2OH$	CH_2CH_3
12(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2(C_3H_5)$	OCH_3
13(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2(C_3H_5)$	$NHCH_3$
14(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2(C_3H_5)$	CH_2CH_3
15(a-d)	$-(CH_2)_2-$	CH_3	F
16(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2OH$	F
17(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	F
18(a-d)	CH_3, H	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	F
19(a-d)	$-(CH_2)_2-$	CH_3	OCH_3
20(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2OH$	OCH_3
21(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	OCH_3
22(a-d)	CH_3, H	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	OCH_3
23(a-d)	$-(CH_2)_2-$	CH_3	H
24(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2OH$	H
25(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	H
26(a-d)	CH_3, H	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	H
27(a-d)	H, H	H	OCH_3
28(a-d)	H, H	H	$NHCH_3$
29(a-d)	H, H	H	CH_2CH_3
30(a-d)	H, H	H	$CH_2CH=CH_2$
31(a-d)	H, H	H	CN
32(a-d)	H, H	H	CF_3
33(a-d)	H, H	H	F
34(a-d)	H, H	H	C_6H_6
35(a-d)	H, H	$-CH_2CH(OH)CH_2OH$	OCH_3
36(a-d)	H, H	$-CH_2CH(OH)CH_2OH$	$NHCH_3$
37(a-d)	H, H	$-CH_2CH(OH)CH_2OH$	CH_2CH_3
38(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2(C_3H_5)$	OCH_3
39(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2(C_3H_5)$	$NHCH_3$
40(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2(C_3H_5)$	CH_2CH_3
41(a-d)	$-(CH_2)_2-$	CH_3	F

[0432]

화합물 번호	A, A'	B	R^0
42(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2OH$	F
43(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	F
44(a-d)	CH_3, H	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	F
45(a-d)	$-(CH_2)_2-$	CH_3	OCH_3
46(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2OH$	OCH_3
47(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	OCH_3
48(a-d)	CH_3, H	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	OCH_3
49(a-d)	$-(CH_2)_2-$	CH_3	H
50(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2CH_2OH$	H
51(a-d)	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	H
52(a-d)	CH_3, H	$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	H

[0433]

[0434] <표 4b>

화합물 번호	A, A'	B	R^0
1(a-d)	H, H	H	2-푸라닐
2(a-d)	H, H	H	1,2,3-트리아졸릴-4-일
3(a-d)	H, H	H	4-이미다졸릴
4(a-d)	H, H	H	2-푸라닐
5(a-d)	H, H	H	1,2,3-트리아졸릴-4-일
6(a-d)	H, H	H	4-이미다졸릴
7(a-d)	H, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	2-푸라닐
8(a-d)	H, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	1,2,3-트리아졸릴-4-일
9(a-d)	H, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	4-이미다졸릴
10(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$CH_2(C_3H_5)$	2-푸라닐
11(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$CH_2(C_3H_5)$	1,2,3-트리아졸릴-4-일
12(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$CH_2(C_3H_5)$	4-이미다졸릴
13(a-d)	-$(CH_2)_2$-	CH_3	4-티아졸릴
14(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-CH_2CH_2OH	4-티아졸릴
15(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	4-티아졸릴
16(a-d)	CH_3, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	4-티아졸릴
17(a-d)	-$(CH_2)_2$-	CH_3	2-옥사졸릴
18(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-CH_2CH_2OH	2-옥사졸릴
19(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	2-옥사졸릴
20(a-d)	CH_3, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	2-옥사졸릴
21(a-d)	H, H	H	2-푸라닐
22(a-d)	H, H	H	1,2,3-트리아졸릴-4-일
23(a-d)	H, H	H	4-이미다졸릴
24(a-d)	H, H	H	2-푸라닐
25(a-d)	H, H	H	1,2,3-트리아졸릴-4-일
26(a-d)	H, H	H	4-이미다졸릴
27(a-d)	H, H	-$CH_2CH(OH)CH_2OH$	2-푸라닐
28(a-d)	H, H	-$CH_2CH(OH)CH_2OH$	1,2,3-트리아졸릴-4-일
29(a-d)	H, H	-$CH_2CH(OH)CH_2OH$	4-이미다졸릴
30(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$CH_2(C_3H_5)$	2-푸라닐
31(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$CH_2(C_3H_5)$	1,2,3-트리아졸릴-4-일
32(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$CH_2(C_3H_5)$	4-이미다졸릴
33(a-d)	-$(CH_2)_2$-	CH_3	4-티아졸릴
34(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-CH_2CH_2OH	4-티아졸릴
35(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	4-티아졸릴

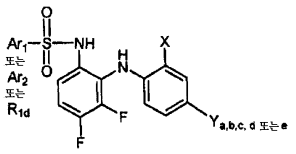
[0435]

화합물 번호	A, A'	B	R^0
36(a-d)	CH_3, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	4-티아졸릴
37(a-d)	-$(CH_2)_2$-	CH_3	2-옥사졸릴
38(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-CH_2CH_2OH	2-옥사졸릴
39(a-d)	-$(CH_2)_2$-	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	2-옥사졸릴
40(a-d)	CH_3, H	-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$	2-옥사졸릴

[0436]

[0437] 하기 표 5a는 G가 Ar_1, Ar_2 또는 R_{1d}이고, R^0이 H이고, Z가 F이며, G 및 X가 하기 표에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물인 본 발명의 실시양태를 보여준다. 표에서의 각 행은 오직 위치 Y에서만 상이한 5종 (Y_a, Y_b, Y_c, Y_d 및 Y_e)에 상응하며, 여기서, Y_a = SCH_3, Y_b = Br, Y_c = I, Y_d = Cl, Y_e = CH_3이다:

[0438] <표 5a>



$Y_a = SCH_3$, $Y_b = Br$, $Y_c = I$, $Y_d = Cl$, $Y_e = CH_3$

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
1 (a-e)	페닐	Cl
2 (a-e)	페닐	F
3 (a-e)	2-F-페닐	Cl
4 (a-e)	2-F-페닐	F
5 (a-e)	3-F-페닐	Cl
6 (a-e)	3-F-페닐	F
7 (a-e)	4-F-페닐	Cl
8 (a-e)	4-F-페닐	F
9 (a-e)	2,4-디-F-페닐	Cl
10 (a-e)	2,4-디-F-페닐	F
11 (a-e)	2,5-디-F-페닐	Cl
12 (a-e)	2,5-디-F-페닐	F
13 (a-e)	2,6-디-F-페닐	Cl
14 (a-e)	2,6-디-F-페닐	F
15 (a-e)	3,4-디-F-페닐	Cl
16 (a-e)	3,4-디-F-페닐	F
17 (a-e)	3,5-디-F-페닐	Cl
18 (a-e)	3,5-디-F-페닐	F
19 (a-e)	2,6-디-F-페닐	Cl
20 (a-e)	2,6-디-F-페닐	F
21 (a-e)	2,3,4-트리-F-페닐	Cl
22 (a-e)	2,3,4-트리-F-페닐	F
23 (a-e)	3,4,5-트리-F-페닐	Cl
24 (a-e)	3,4,5-트리-F-페닐	F
25 (a-e)	펜타-F-페닐	Cl
26 (a-e)	펜타-F-페닐	F
27 (a-e)	3-Cl-4-F-페닐	Cl
28 (a-e)	3-Cl-4-F-페닐	F
29 (a-e)	2-Cl-4-F-페닐	Cl
30 (a-e)	2-Cl-4-F-페닐	F

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
31 (a-e)	2-F-3-Cl-페닐	Cl
32 (a-e)	2-F-3-Cl-페닐	F
33 (a-e)	2-F-4-Cl-페닐	Cl
34 (a-e)	2-F-4-Cl-페닐	F
35 (a-e)	2-F-5-Cl-페닐	Cl
36 (a-e)	2-F-5-Cl-페닐	F
37 (a-e)	3-시아노-4-F-페닐	Cl
38 (a-e)	3-시아노-4-F-페닐	F
39 (a-e)	2-Cl-페닐	Cl
40 (a-e)	2-Cl-페닐	F
41 (a-e)	3-Cl-페닐	Cl
42 (a-e)	3-Cl-페닐	F
43 (a-e)	4-Cl-페닐	Cl
44 (a-e)	4-Cl-페닐	F
45 (a-e)	2,3-디-Cl-페닐	Cl
46 (a-e)	2,3-디-Cl-페닐	F
47 (a-e)	2,5-디-Cl-페닐	Cl
48 (a-e)	2,5-디-Cl-페닐	F
49 (a-e)	2,6-디-Cl-페닐	Cl
50 (a-e)	2,6-디-Cl-페닐	F
51 (a-e)	3,5-디-Cl-페닐	Cl
52 (a-e)	3,5-디-Cl-페닐	F
53 (a-e)	2,4-디-Cl-페닐	Cl
54 (a-e)	2,4-디-Cl-페닐	F
55 (a-e)	3,4-디-Cl-페닐	Cl
56 (a-e)	3,4-디-Cl-페닐	F
57 (a-e)	2,4,6-트라-Cl-페닐	Cl
58 (a-e)	2,4,6-트라-Cl-페닐	F
59 (a-e)	2-Cl-4-CF_3-페닐	Cl
60 (a-e)	2-Cl-4-CF_3-페닐	F

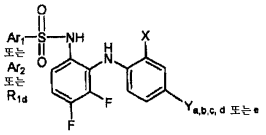
[0439]

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
61 (a-e)	2-CF_3-페닐	Cl
62 (a-e)	2-CF_3-페닐	F
63 (a-e)	3-CF_3-페닐	Cl
64 (a-e)	3-CF_3-페닐	F
65 (a-e)	4-CF_3-페닐	Cl
66 (a-e)	4-CF_3-페닐	F
67 (a-e)	2-CF_3O 페닐	Cl
68 (a-e)	2-CF_3O 페닐	F
69 (a-e)	3-CF_3O 페닐	Cl
70 (a-e)	3-CF_3O 페닐	F
71 (a-e)	4-CF_3O 페닐	Cl
72 (a-e)	4-CF_3O 페닐	F
73 (a-e)	2-CHF_2O 페닐	Cl
74 (a-e)	2-CHF_2O 페닐	F
75 (a-e)	2-메틸-5-니트로-페닐	Cl
76 (a-e)	2-메틸-5-니트로-페닐	F
77 (a-e)	2-시아노-페닐	Cl
78 (a-e)	2-시아노-페닐	F
79 (a-e)	3-시아노-페닐	Cl
80 (a-e)	3-시아노-페닐	F
81 (a-e)	4-시아노-페닐	Cl
82 (a-e)	4-시아노-페닐	F
83 (a-e)	4-메톡시-페닐	Cl
84 (a-e)	4-메톡시-페닐	F
85 (a-e)	3,4-디메톡시-페닐	Cl
86 (a-e)	3,4-디메톡시-페닐	F
87 (a-e)	3-카르바밀-페닐	Cl
88 (a-e)	3-카르바밀-페닐	F
89 (a-e)	3-카르복실-페닐	Cl
90 (a-e)	3-카르복실-페닐	F
91 (a-e)	3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐	Cl
92 (a-e)	3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐	F
93 (a-e)	4-메틸술포닐-페닐	Cl
94 (a-e)	4-메틸술포닐-페닐	F
95 (a-e)	3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐	Cl
96 (a-e)	3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐	F
97 (a-e)	3-(1,3,4-티아디아졸-2-일)페닐	Cl
98 (a-e)	3-(1,3,4-티아디아졸-2-일)페닐	F
99 (a-e)	3-(5-메틸-1-1,3,4-옥사디아졸)페닐	Cl
100 (a-e)	3-(5-메틸-1-1,3,4-옥사디아졸)페닐	F
101 (a-e)	3-(5-메틸-1-1,3,4-티아디아졸)페닐	Cl
102 (a-e)	3-(5-메틸-1-1,3,4-티아디아졸)페닐	F
103 (a-e)	3-아미디닐-페닐	Cl
104 (a-e)	3-아미디닐-페닐	F
105 (a-e)	3-(1H-테트라졸릴)페닐	Cl
106 (a-e)	3-(1H-테트라졸릴)페닐	F
107 (a-e)	4-아세트아미도-페닐	Cl
108 (a-e)	4-아세트아미도-페닐	F
109 (a-e)	3-Cl-4-[(N-모르폴리닐카르보닐)아미노]페닐	Cl
110 (a-e)	3-Cl-4-[(N-모르폴리닐카르보닐)아미노]페닐	F
111 (a-e)	3-Cl-4-[(N-피롤리디닐카르보닐)아미노]페닐	Cl
112 (a-e)	3-Cl-4-[(N-피롤리디닐카르보닐)아미노]페닐	F
113 (a-e)	3,5-디메틸이속사졸릴	Cl
114 (a-e)	3,5-디메틸이속사졸릴	F
115 (a-e)	4-(N-모르폴리닐술포닐)페닐	Cl
116 (a-e)	4-(N-모르폴리닐술포닐)페닐	F
117 (a-e)	3-F-벤질	Cl
118 (a-e)	3-F-벤질	F
119 (a-e)	4-F-벤질	Cl
120 (a-e)	4-F-벤질	F
121 (a-e)	3-F-페닐-에틸	Cl
122 (a-e)	3-F-페닐-에틸	F
123 (a-e)	4-F-페닐-에틸	Cl
124 (a-e)	4-F-페닐-에틸	F
125 (a-e)	8-퀴놀리닐	Cl
126 (a-e)	8-퀴놀리닐	F
127 (a-e)	2-티에닐	Cl
128 (a-e)	2-티에닐	F
129 (a-e)	2,3-다-Cl-티엔-5-일	Cl
130 (a-e)	2,3-다-Cl-티엔-5-일	F
131 (a-e)	1,3,5-트리메틸-1H-피라졸릴	Cl
132 (a-e)	1,3,5-트리메틸-1H-피라졸릴	F
133 (a-e)	1,3-디메틸-5-Cl-1H-피라졸릴	Cl
134 (a-e)	1,3-디메틸-5-Cl-1H-피라졸릴	F
135 (a-e)	1-메틸-3CF_3-1H-피라졸-4-일	Cl
136 (a-e)	1-메틸-3CF_3-1H-피라졸-4-일	F
137 (a-e)	2-아세트아미도-4-메틸-티아졸-5-일	Cl
138 (a-e)	2-아세트아미도-4-메틸-티아졸-5-일	F
139 (a-e)	2,4-디메틸-티아졸-5-일	Cl
140 (a-e)	2,4-디메틸-티아졸-5-일	F
141 (a-e)	1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일	Cl
142 (a-e)	1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일	F

[0440]

[0441] 하기 표 5b는 G가 Ar_1, Ar_2 또는 R_{1d}이고, R^0이 H이고, Z가 F이며, G 및 X가 하기 표에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물인 본 발명의 실시양태를 보여준다. 표에서의 각 행은 오직 위치 Y에서만 상이한 5종 (Y_a, Y_b, Y_c, Y_d 및 Y_e)에 상응하며, 여기서, Y_a = 페닐, Y_b = 3-치환된 페닐, Y_c = 3-피리딜, Y_d = 4-피리딜, 3-피라졸릴이다:

[0442] <표 5b>



Y_a = 페닐, Y_b = 3-치환된 페닐, Y_c - 3-피리딜, Y_d = 4-피리딜, Y_e = 3-피라졸릴

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
1 (a-e)	페닐	Cl
2 (a-e)	페닐	F
3 (a-e)	2-F-페닐	Cl
4 (a-e)	2-F-페닐	F
5 (a-e)	3-F-페닐	Cl
6 (a-e)	3-F-페닐	F
7 (a-e)	4-F-페닐	Cl
8 (a-e)	4-F-페닐	F
9 (a-e)	2,4-디-F-페닐	Cl
10 (a-e)	2,4-디-F-페닐	F
11 (a-e)	2,5-디-F-페닐	Cl
12 (a-e)	2,5-디-F-페닐	F
13 (a-e)	2,6-디-F-페닐	Cl
14 (a-e)	2,6-디-F-페닐	F
15 (a-e)	3,4-디-F-페닐	Cl
16 (a-e)	3,4-디-F-페닐	F
17 (a-e)	3,5-디-F-페닐	Cl
18 (a-e)	3,5-디-F-페닐	F
19 (a-e)	2,6-디-F-페닐	Cl
20 (a-e)	2,6-디-F-페닐	F
21 (a-e)	2,3,4-트리-F-페닐	Cl
22 (a-e)	2,3,4-트리-F-페닐	F
23 (a-e)	2,3,4-트리-F-페닐	Cl
24 (a-e)	2,3,4-트리-F-페닐	F
25 (a-e)	펜타-F-페닐	Cl
26 (a-e)	펜타-F-페닐	F
27 (a-e)	3-Cl-4-F-페닐	Cl
28 (a-e)	3-Cl-4-F-페닐	F
29 (a-e)	2-Cl-4-F-페닐	Cl
30 (a-e)	2-Cl-4-F-페닐	F
31 (a-e)	2-F-3-Cl-페닐	Cl
32 (a-e)	2-F-3-Cl-페닐	F
33 (a-e)	2-F-4-Cl-페닐	Cl
34 (a-e)	2-F-4-Cl-페닐	F
35 (a-e)	2-F-5-Cl-페닐	Cl
36 (a-e)	2-F-5-Cl-페닐	F
37 (a-e)	3-시아노-4-F-페닐	Cl
38 (a-e)	3-시아노-4-F-페닐	F
39 (a-e)	2-Cl-페닐	Cl
40 (a-e)	2-Cl-페닐	F

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
41 (a-e)	3-Cl-페닐	Cl
42 (a-e)	3-Cl-페닐	F
43 (a-e)	4-Cl-페닐	Cl
44 (a-e)	4-Cl-페닐	F
45 (a-e)	2,3-디-Cl-페닐	Cl
46 (a-e)	2,3-디-Cl-페닐	F
47 (a-e)	2,5-디-Cl-페닐	Cl
48 (a-e)	2,5-디-Cl-페닐	F
49 (a-e)	2,6-디-Cl-페닐	Cl
50 (a-e)	2,6-디-Cl-페닐	F
51 (a-e)	3,5-디-Cl-페닐	Cl
52 (a-e)	3,5-디-Cl-페닐	F
53 (a-e)	2,4-디-Cl-페닐	Cl
54 (a-e)	2,4-디-Cl-페닐	F
55 (a-e)	3,4-디-Cl-페닐	Cl
56 (a-e)	3,4-디-Cl-페닐	F
57 (a-e)	2,4,6-트리-Cl-페닐	Cl
58 (a-e)	2,4,6-트리-Cl-페닐	F
59 (a-e)	2-Cl-4-CF_3-페닐	Cl
60 (a-e)	2-Cl-4-CF_3-페닐	F
61 (a-e)	2-CF_3-페닐	Cl
62 (a-e)	2-CF_3-페닐	F
63 (a-e)	3-CF_3-페닐	Cl
64 (a-e)	3-CF_3-페닐	F
65 (a-e)	4-CF_3-페닐	Cl
66 (a-e)	4-CF_3-페닐	F
67 (a-e)	2-CF_3O 페닐	Cl
68 (a-e)	2-CF_3O 페닐	F
69 (a-e)	3-CF_3O 페닐	Cl
70 (a-e)	3-CF_3O 페닐	F
71 (a-e)	4-CF_3O 페닐	Cl
72 (a-e)	4-CF_3O 페닐	F
73 (a-e)	4-CHF_2O-페닐	Cl
74 (a-e)	4-CHF_2O-페닐	F
75 (a-e)	2-메틸-5-니트로-페닐	Cl
76 (a-e)	2-메틸-5-니트로-페닐	F
77 (a-e)	2-시아노-페닐	Cl
78 (a-e)	2-시아노-페닐	F
79 (a-e)	3-시아노-페닐	Cl
80 (a-e)	3-시아노-페닐	F

[0443]

[0444]

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
81 (a-e)	4-시아노-페닐	Cl
82 (a-e)	4-시아노-페닐	F
83 (a-e)	4-메톡시-페닐	Cl
84 (a-e)	4-메톡시-페닐	F
85 (a-e)	3,4-디메톡시-페닐	Cl
86 (a-e)	3,4-디메톡시-페닐	F
87 (a-e)	3-카르바밀-페닐	Cl
88 (a-e)	3-카르바밀-페닐	F
89 (a-e)	3-카르복실-페닐	Cl
90 (a-e)	3-카르복실-페닐	F
91 (a-e)	3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐	Cl
92 (a-e)	3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐	F
93 (a-e)	4-메틸술포닐-페닐	Cl
94 (a-e)	4-메틸술포닐-페닐	F
95 (a-e)	3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐	Cl
96 (a-e)	3-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐	F
97 (a-e)	3-(1,3,4-티아디아졸-2-일)페닐	Cl
98 (a-e)	3-(1,3,4-티아디아졸-2-일)페닐	F
99 (a-e)	3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸)페닐	Cl
100 (a-e)	3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸)페닐	F
101 (a-e)	3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸)페닐	Cl
102 (a-e)	3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸)페닐	F
103 (a-e)	3-아미디닐-페닐	Cl
104 (a-e)	3-아미디닐-페닐	F
105 (a-e)	3-(1H-테트라졸릴)페닐	Cl
106 (a-e)	3-(1H-테트라졸릴)페닐	F
107 (a-e)	4-아세트아미도-페닐	Cl
108 (a-e)	4-아세트아미도-페닐	F
109 (a-e)	3-Cl-4-[(N-모르폴리닐카르보닐)아미노]페닐	Cl
110 (a-e)	3-Cl-4-[(N-모르폴리닐카르보닐)아미노]페닐	F
111 (a-e)	3-Cl-4-[(N-피롤리디닐카르보닐)아미노]페닐	Cl
112 (a-e)	3-Cl-4-[(N-피롤리디닐카르보닐)아미노]페닐	F
113 (a-e)	3,5-디메틸이속사졸릴	Cl
114 (a-e)	3,5-디메틸이속사졸릴	F
115 (a-e)	4-(N-모르폴리닐술포닐)페닐	Cl
116 (a-e)	4-(N-모르폴리닐술포닐)페닐	F
117 (a-e)	3-벤질	Cl
118 (a-e)	3-벤질	F
119 (a-e)	4-벤질	Cl

화합물 번호	G = R_{1d}, Ar_1 또는 Ar_2	X
120 (a-e)	4-F-벤질	F
121 (a-e)	3-F-페닐-에틸	Cl
122 (a-e)	3-F-페닐-에틸	F
123 (a-e)	4-F-페닐-에틸	Cl
124 (a-e)	4-F-페닐-에틸	F
125 (a-e)	8-퀴놀리닐	Cl
126 (a-e)	8-퀴놀리닐	F
127 (a-e)	2-티에닐	Cl
128 (a-e)	2-티에닐	F
129 (a-e)	2,3-디-Cl-티엔-5-일	Cl
130 (a-e)	2,3-디-Cl-티엔-5-일	F
131 (a-e)	1,3,5-트리메틸-1H-피라졸릴	Cl
132 (a-e)	1,3,5-트리메틸-1H-피라졸릴	F
133 (a-e)	1,3-디메틸-5-Cl-1H-피라졸릴	Cl
134 (a-e)	1,3-디메틸-5-Cl-1H-피라졸릴	F
135 (a-e)	1-메틸-3-CF_3-1H-피라졸-4-일	Cl
136 (a-e)	1-메틸-3-CF_3-1H-피라졸-4-일	F
137 (a-e)	2-아세트아미도-4-메틸-티아졸-5-일	Cl
138 (a-e)	2-아세트아미도-4-메틸-티아졸-5-일	F
139 (a-e)	2,4-디메틸-티아졸-5-일	Cl
140 (a-e)	2,4-디메틸-티아졸-5-일	F
141 (a-e)	1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일	Cl
142 (a-e)	1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-일	F
143 (a-e)	1-(2-히드록시에틸)시클로프로필	F
144 (a-e)	1-(3-히드록시프로필)시클로프로필	F
145 (a-e)	1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로필	F
146 (a-e)	1-(3,4-디히드록시부틸)시클로프로필	F
147 (a-e)	1-(2,3-디히드록시프로필)시클로부틸	F

[0445] **합성 절차**

[0446] 또다른 측면에서, 본원에 기재한 화합물을 합성하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재한 화합물은 하기하는 방법으로 제조될 수 있다. 하기하는 절차 및 예는 이러한 방법을 예시하기 위한 것이다. 이러한 절차 또는 예 그 어느 것도 본 발명을 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본원에 기재한 화합물은 당업자에게 공지된 표준 합성 기술 또는 당업계에 공지된 방법을 본원에 기재한 방법과 조합하여 사용하여 합성될 수도 있다. 또한, 본원에서 제시된 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 관행 및 당업자의 지식에 따라 달라질 수 있다.

[0447] 본원에 기재한 바와 같은 화합물을 합성하기 위한 출발 물질은 시판 공급업체, 예컨대 알드리치 케미칼 컴퍼니(Aldrich Chemical Co.) (미국 위스콘신주 밀워키 소재), 시그마 케미칼 컴퍼니(Sigma Chemical Co.) (미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 구할 수도 있고, 또는 출발 물질을 합성할 수도 있다. 본원에 기재한 화합물, 및 상이한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물은 예를 들어 문헌 ([March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992)], [Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)] 및 [Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)]) (이들 문헌 모두가 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 것과 같이 당업자에게 공지된 기술 및 물질을 이용하여 합성할 수 있다. 본원에 개시한 바와 같은 화합물을 제조하는 일반적인 방법은 당업계 공지의 반응에서 유도될 수 있

고, 상기 반응을 당업자가 인식하고 있는 바와 같이 본원에서 제공되는 바와 같은 화학식에 존재하는 다양한 잔기의 도입에 적절한 시약 및 조건을 이용하여 변형시킬 수 있다.

[0448] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유결합 연결부의 형성

[0449] 본원에 기재한 화합물을 다양한 친전자체 또는 친핵체의 사용으로 변형시켜서 신규한 관능기 또는 치환기를 형성시킬 수 있다. "공유결합 연결부 및 그의 전구체의 예"라는 제목의 하기 표는 공유결합 연결부 및 이것을 생성하는 전구체 관능기의 선택된 예를 제시하며, 이용가능한 다양한 친전자체 및 친핵체의 조합에 대한 지침으로 사용될 수 있다. 전구체 관능기는 친전자성 기 및 친핵성 기로 나타냈다.

공유 연결부 생성물	친전자체	친핵체
카르복스아미드	활성화된 에스테르	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 할로겐화물	아민/아닐린
에스테르	아실 할로겐화물	알콜/페놀
에스테르	아실 니트릴	알콜/페놀
카르복스아미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데히드	아민/아닐린
히드라존	알데히드 또는 케톤	히드라진
옥심	알데히드 또는 케톤	히드록실아민
알킬아민	알킬 할로겐화물	아민/아닐린
에스테르	알킬 할로겐화물	카르복실산
티오에테르	알킬 할로겐화물	티올
에테르	알킬 할로겐화물	알콜/페놀
티오에테르	알킬 술포네이트	티올
에스테르	알킬 술포네이트	카르복실산
에테르	알킬 술포네이트	알콜/페놀
에스테르	무수물	알콜/페놀
카르복스아미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할로겐화물	티올
아릴 아민	아릴 할로겐화물	아민
티오에테르	아지리딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카르복스아미드	카르복실산	아민/아닐린
에스테르	카르복실산	알콜
히드라진	히드라지드	카르복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카르보디이미드	카르복실산
에스테르	디아조알칸	카르복실산
티오에테르	에폭시드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미디트	알콜
실릴 에테르	실릴 할로겐화물	알콜
알킬아민	술포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	술포네이트 에스테르	티올
에스테르	술포네이트 에스테르	카르복실산
에테르	술포네이트 에스테르	알콜
술폰아미드	술포닐 할로겐화물	아민/아닐린
술포네이트 에스테르	술포닐 할로겐화물	페놀/알콜

[0450] **공유결합 연결부 및 그의 전구체의 예**

[0451] 보호기의 사용

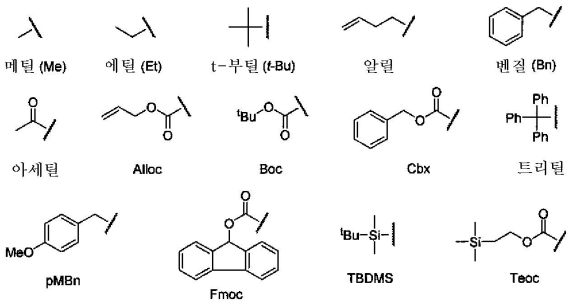
[0452] 기재된 반응에서, 반응성 관능기, 예를 들어 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시의 기가 최종 생성물에 존재하게 하고자 하는 경우에는 이들을 보호하여 이것들이 반응에 원치않게 참여하는 것을 피하는 것이 필요할 수 있다. 보호기를 사용하여 일부 또는 모든 반응성 잔기를 차단하고 이러한 기가 보호기 제거시까지 화학 반응에 참여하지 않게 한다. 일부 실시양태에서, 각각의 보호기는 상이한 수단으로 제거가능하다. 완전히 이질적인 반응 조건하에서 절단되는 보호기는 차등적 제거의 요건을 충족시킨다. 보호기는 산, 염기 및 가수소분해로 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산-불안정성이고, 가수소분해로 제거가능한 Cbz기로 보호된 아미노기의 존재하에 카르복시 및 히드록시 반응성 잔기를 보호하는데 사용될 수 있고, Fmoc기는 염기-불안정성이다. 카르복실산 및 히드록시 반응성 잔기는 산-불안정성 기, 예컨대 t-부틸 카르바메이트 또는 카르바메이트 (산과 염기 둘다에 안정적이지만 가수분해로 제거가능함)로 차단된 아민의 존재하에 예를 들어 메틸, 에틸 및 아세틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염기-불안정성 기로 차단될 수 있다.

[0453] 카르복실산 및 히드록시 반응성 잔기는 또한 가수분해로 제거가능한 보호기, 예컨대 벤질기로 차단될 수도

있고, 산과 수소 결합할 수 있는 아민기는 염기-불안정성 기, 예컨대 Fmoc로 차단될 수 있다. 카르복실산 반응성 잔기는 본원에서 예시되는 바와 같은 단순한 에스테르 화합물로의 전환을 통해 보호될 수도 있고, 또는 산화에 의해 제거가능한 보호기, 예컨대 2,4-디메톡시벤질로 차단될 수도 있으며, 공존하는 아미노기는 불소-불안정성 실릴 카르바메이트로 차단될 수 있다.

[0454] 알릴 차단기는 산- 및 염기-보호기의 존재하에 유용한데, 이것이 안정적이고 이후에 금속 또는 파이산(pi-acid) 촉매로 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들어, 알릴-차단된 카르복실산은 산-불안정성 t-부틸 카르바메이트 또는 염기-불안정성 아세테이트 아민 보호기의 존재하에 Pd-촉매된 반응으로 탈보호될 수 있다. 또다른 형태의 보호기는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되어 있는 한은 관능기가 차단되어 반응할 수 없다. 관능기가 일단 수지로부터 방출되면 반응에 이용될 수 있다.

[0455] 보호기 또는 차단기는



[0456] 로부터 선택될 수 있다.

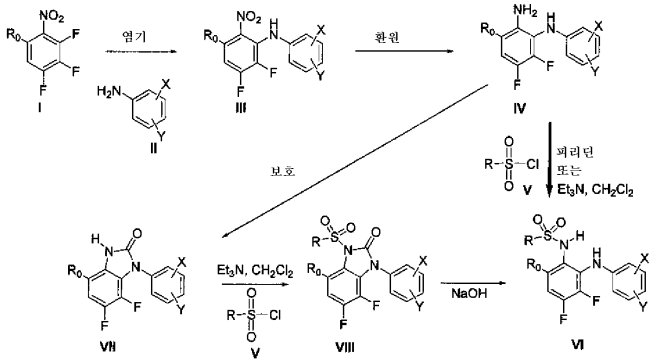
[0457] 다른 보호기, 및 보호기의 생성 및 이의 제거에 적용가능한 기술의 상세한 설명은 문헌 ([Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 및 [Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994])에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0458] 화학식 I의 화합물의 제조

[0459] 본 발명의 화합물은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 하기하는 절차는 이러한 방법을 예시하기 위한 것이며, 제시된 예는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이다. 이러한 방법 또는 예 그 어느 것도 본 발명을 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0460] I. 화학식 VI의 화합물의 제조 방법을 하기에 요약한다:

[0461] <반응식 I>

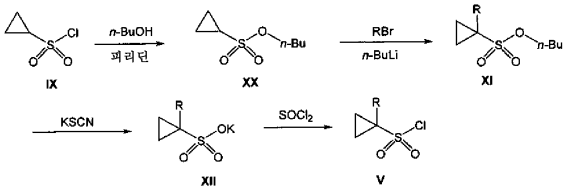


[0462]

[0463] 상기 반응식 I은 화학식 VI의 술폰아미드 유도체를 제조하는 방법을 예시한다. 1,2-디아민 유도체 (화학식 IV)는 원하는 니트로 유도체 (화학식 I)로부터 2개 단계로 쉽게 제조될 수 있다. 화학식 IV의 화합물은 술포닐 클로라이드 유도체 (화학식 V, 다음 반응식 참조)와 반응하여 원하는 술폰아미드를 형성할 수 있다. 별법으로, 1,2-디아민 유도체 IV를 보호하여 이미다졸리돈 (화학식 VII)을 형성한 후에 상응하는 술포닐 클로라이드와 반응시킬 수도 있다. 1,2-디아민 VIII을 염기성 조건하에서 탈보호하여 원하는 물질 VI을 수득한다.

[0464] II. 화학식 V의 화합물을 합성하는 일반적인 경로를 하기에 요약한다:

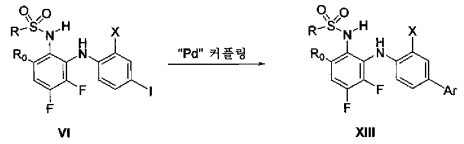
[0465] <반응식 II>

[0466] 

[0467] 상기 반응식 II는 복잡한 술포닐 클로라이드를 제조하는 일례를 보여준다. 화합물 XX는 IX로부터 합성될 수 있고, 이것을 알킬화하여 칼륨 염 XII로 전환시킬 수 있다. 상기 염을 $SOCl_2$ 또는 $POCl_3$으로 처리하여 원하는 화합물을 수득한다. 독특한 술포닐 클로라이드 유도체를 제조하는 더욱 구체적인 다른 절차는 실험 섹션에서 보고한다.

[0468] III. 화학식 XIII의 화합물을 합성하는 일반적인 경로를 하기 반응식 III에 요약한다:

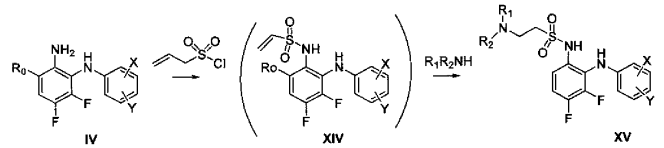
[0469] <반응식 III>

[0470] 

[0471] 상기 반응식 III는 화학식 XIII의 술폰아미드 유도체의 제법을 예시한다. 예를 들어, 상기 화합물은 화합물 VI을 스즈끼(Suzuki) 조건하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 보론산과 반응시켜 쉽게 수득될 수 있다.

[0472] IV. 화학식 XV의 화합물을 합성하는 일반적인 경로를 하기 반응식 IV에 요약한다:

[0473] <반응식 IV>

[0474] 

[0475] 상기 반응식 IV는 화학식 XV의 술폰아미드 유도체의 제법을 예시한다. 비닐 술폰아미드 (XIV)를 아민과 반응시켜 화학식 XV의 유도체를 형성한다.

[0476] **화학식 I의 화합물의 추가의 형태**

[0477] 화학식 I의 화합물의 이성질체

[0478] 본원에 기재한 화합물은 기하이성질체로 존재할 수 있다. 본원에 기재한 화합물은 1개 이상의 이중 결합을 보유할 수 있다. 본원에서 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen) (E) 및 주잠멘(zusammen) (Z) 이성질체 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물까지도 포함한다. 일부의 상황에서는, 화합물이 호변이성질체로 존재할 수 있다. 본원에 기재한 화합물은 본원에 기재한 화학식 내에서 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 본원에 기재한 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 보유할 수 있고, 각각의 중심은 R 또는 S 배위로 존재할 수 있다. 본원에 기재한 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만이 아니라 이들의 상응하는 혼합물까지도 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법의 추가의 실시양태에서, 단일 제조 단계로부터 생성된 거울상이성질체들 및/또는 부분입체이성질체들의 혼합물, 조합물 또는 상호전환물도 본원에 기재한 용도에 유용할 수 있다. 본원에 기재한 화합물은 상기 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물의 쌍을 형성하고 부분입체이성질체들을 분리하여 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개개의 입체이성질체로 제조될 수 있다. 거울상이성질체의 분할은 본원에 기재한 화합물의 공유결합 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행될 수도 있고, 또는 해리가능한 착물을 사용할 수도 있다 (예를 들어, 결정질 부분입체이성질체 염). 부분입체이성질체는 고유한 물성 (예를 들어, 융점, 끓는점, 용해도, 반응성 등)을 가지며, 이러한 차이를 이용하여 쉽게 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피 또는 용해도의 차이를 기초로 하는 분리/분할 기술로 분리할 수 있다. 이

후, 라세미화를 야기하지 않는 임의의 유용한 수단을 통해 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 분할제와 함께 회수한다. 화합물의 입체이성질체를 그의 라세미 혼합물로부터 분할하는데 적용가능한 기술에 관한 보다 상세한 설명은 문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 찾을 수 있으며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0479] 화학식 I의 표지된 화합물

[0480] 또한, 본원은 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물 및 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 제약 조성물로서 투여될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 또한 본원에서 언급한 것과 동일하지만 1개 이상의 원자가 자연계에 통상적으로 존재하는 원자의 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되었다는 점이 다른 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 포함한다. 상기 언급한 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재한 화합물, 그의 제약상 허용가능한 염은 본 발명의 범위에 속한다. 화학식 I의 동위원소-표지된 특정 화합물, 예를 들어 방사능 동위원소, 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉, ^{3}H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소는 흔히 쉽게 제조되며 검출가능하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉, ^{2}H로의 치환은 대사 안정성의 증가, 예를 들어 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요구치의 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있고, 이에 따라 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 일반적으로 동위원소로 표지되지 않은 시약 대신에 쉽게 이용가능한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 본원에 기재한 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0481] 본원에 기재한 화합물은 발색단 또는 형광 잔기, 생체발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 수단으로 표지될 수 있다.

[0482] 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염

[0483] 또한, 본원은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염 및 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염은 제약 조성물로서 투여될 수 있다.

[0484] 따라서, 본원에 기재한 화합물은 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나, 또는 유기 염기와 배위하여 형성된 제약상 허용가능한 염으로 제조될 수 있다. 또한, 염기 부가 염은 본원에 기재한 화합물의 유리 산 형태를 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기 및 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등과 같은 무기 염기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 제약상 허용가능한 무기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조될 수 있다. 또한, 개시된 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조될 수 있다.

[0485] 추가로, 본원에 기재한 화합물은 상기 화합물의 유리 염기 형태를 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등과 같은 무기 산 및 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, Q-톨루엔술폰산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-메틸바이시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 무콘산과 같은 유기 산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 제약상 허용가능한 무기 또는 유기 산과 반응시켜 형성된 제약상 허용가능한 염으로서 제조될 수 있다.

[0486] 화학식 I의 화합물의 용매화물

[0487] 또한, 본원은 화학식 I의 화합물의 용매화물 및 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 용매화물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 용매화물은 제

약 조성물로서 투여될 수 있다.

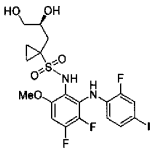
[0488] 용매화물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하며, 결정화 과정 동안에 제약상 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용하여 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되고, 또는 알콜레이트는 용매가 알콜인 경우에 형성된다. 본원에 기재한 화합물의 용매화물은 본원에 기재한 과정 동안에 편리하게 제조 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서 언급하자면, 본원에 기재한 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유기 용매를 사용한 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화를 통해 편리하게 제조될 수 있다. 또한, 본원에서 제공되는 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 또한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법의 목적상, 용매화된 형태는 일반적으로 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0489] 화학식 I의 화합물의 다형체

[0490] 또한, 본원은 화학식 I의 화합물의 다형체 및 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 다형체를 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 다형체는 제약 조성물로서 투여될 수 있다.

[0491] 따라서, 본원에 기재한 화합물은 다형체라고 공지된 모든 그의 결정질 형태를 포함한다. 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는 화합물의 상이한 결정 패킹 정렬을 포함한다. 다형체는 x선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형태, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도가 다를 수 있다. 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도와 같은 다양한 인자가 단일 결정 형태를 우세하게 할 수 있다.

[0492] **N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태**

[0493] 본 발명은 또한 특이한 분말 x선 회절 패턴을 나타내는, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A에 관한 것이다:  . 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 피크의 약 50% 이상을 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 피크의 약 70% 이상을 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 피크의 약 90% 이상을 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다.

[0494] 본 발명은 또한 특이한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 특이한 시차 주사 열량법 패턴은 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, 결정질 다형체 형태 A는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다.

[0495] 본 발명은 또한 무정형 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 용매로부터 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 다형체 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 무정형 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 헥산 및 에틸 아세테이트의 혼합물로부터 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 다형체 형태에 관한 것이다.

[0496] 본 발명은 또한 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 결정질 다형체 형태 A 및 1종 이상의 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0497] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프

로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A는 암 또는 염증 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 추가로, 본 발명은 암 또는 염증 질환을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 염증 질환을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 유효량의 상기 결정질 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 염증 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 측면은 증식성 질환을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 유효량의 상기 결정질 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0498] 화학식 I의 화합물의 전구약물

[0499] 또한, 본원은 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 전구약물을 투여하여 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 전구약물은 제약 조성물로서 투여될 수 있다.

[0500] 일반적으로, 전구약물은 대상체에게 투여하여 흡수된 후에 대사 경로에 의한 전환과 같은 몇가지 과정을 거쳐서 활성 또는 보다 활성인 종으로 전환되는 약물 전구체이다. 일부 전구약물에는, 그 전구약물을 덜 활성이게 하고/하거나 해당 약물에 용해도 또는 일부 다른 특성을 부여하는 화학적 기가 존재한다. 일단 상기 화학적 기가 전구약물로부터 절단되고/되거나 변형된 후에는 활성 약물이 생성된다. 일부 상황에서는 전구약물이 모 약물보다 투여가 용이할 수 있기 때문에 전구약물이 유용한 경우가 흔하다. 예를 들어, 이것들은 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있지만 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물보다 제약 조성물 중에서의 용해도가 개선될 수 있다. 전구약물의 비-제한적인 예는, 이동성에 불리한 수용해도를 갖는 세포막을 지나 전달되는 것을 용이하게 하는 에스테르 ("전구약물")로 투여되지만 일단 이로운 수용해도를 갖는 세포 내부로 들어가면 활성 물질인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는, 본원에 기재한 화합물이다. 전구약물의 추가 예는 산기에 결합되어 있다가 대사되어 활성 잔기를 드러내는 짧은 펩티드 (폴리아미노산)일 수 있다.

[0501] 전구약물은 부위-특이적 조직으로의 약물 수송을 증진시키는 개질제로서 사용하기 위해 가역적인 약물 유도체로 디자인될 수 있다. 지금까지, 전구약물의 디자인은 물이 주된 용매인 영역으로 표적화하기 위해서 치료 화합물의 유효 수용해도를 증가시키는 것이었다. 예를 들어, 문헌 ([Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995)], [McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994)], [Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992)], [J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987)], [J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988)], [Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975)], 에이.씨.에스. 심포지엄 시리즈(A.C.S. Symposium Series)의 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14] 및 [Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987])을 참조하며, 상기 문헌 모두가 그 전문이 본원에 포함된다.

[0502] 추가로, 본원에 기재한 화합물의 전구약물 유도체는 당업자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다 (예를 들어, 추가의 세부사항에 대하여는, 문헌 [Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985] 참조). 단지 예로서 언급하자면, 적절한 전구약물은 화학식 I의 유도체화되지 않은 화합물을 1,1-아실옥시알킬카르바노클로라이데이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 카르바밀화제와 반응시켜 제조할 수 있다. 생체내 대사되어 본원에 기재한 바와 같은 유도체를 생성하는, 본원에 기재한 화합물의 전구약물 형태는 특허청구범위에 포함된다. 사실, 본원에 기재한 화합물 중 일부는 또다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 전구약물일 수 있다.

[0503] 일부 실시양태에서, 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상 (예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 쇄가 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산의 기에 공유결합 연결된 화합물을 포함한다. 상기 아미노산 잔기는 통상적으로 3문자 기호로 표시되는 20종의 천연 발생 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 또한 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다. 추가의 유형의 전구약물도 포함된다.

[0504] 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실의 기를 갖는 화학식 I의 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 유리 카르복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로 유도체화될 수 있다. 문헌 [Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115]에 요약된 바와 같이, 유리 히드록시기는 헤미숙시네이트, 포스페이트 에스테

르, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기를 사용하여 유도체화될 수 있다. 히드록시기 및 아미노기의 카르바메이트 전구약물도 포함되며, 히드록시기의 카르보네이트 전구약물, 술포네이트 에스테르 및 술페이트 에스테르도 포함된다.

[0505] 히드록시기가 (아실옥시) 메틸 및 (아실옥시) 에틸 에테르 (여기서, 아실기는 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있고, 또는 아실기가 상기한 바와 같은 아미노산 에스테르임)로 유도체화된 것도 포함된다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌 [J. Med. Chem. 1996, 39, 10]에 기재되어 있다. 또한, 유리 아민은 아미드, 술폰아미드 또는 포스폰아미드로 유도체화될 수 있다. 모든 이들 전구약물 잔기는 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기를 혼입할 수 있다.

[0506] 화학식 I의 화합물에서 방향족 고리 부분의 부위는 다양한 대사 반응에 감수성이 있을 수 있기 때문에 방향족 고리 구조로 적절한 치환기가 혼입되는 것은 이러한 대사 경로를 감소시키거나 최소화하거나 없앨 수 있다.

[0507] **제약 조성물**

[0508] 본원은 제약 조성물을 기재한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 포유동물에서 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 인간에서 장애를 치료하기 위한 것이다.

[0509] 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 이러한 조성물은 보조제, 부형제 및 보존제, 흡수를 지연시키는 작용제, 충전제, 결합제, 흡착제, 완충제, 붕해제, 가용화제, 다른 담체, 및 다른 비활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 조성물의 제제화 방법은 당업계에 공지되어 있다.

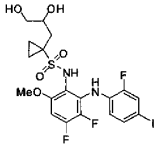
[0510] 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 경구 투여에 적합한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 지속 방출형 제제, 용액제, 현탁액제의 형태이거나, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 에멀젼제와 같이 비경구 주사를 위한 형태이거나, 연고제 또는 크림제와 같이 국소 투여를 위한 형태이거나, 또는 좌제와 같이 직장 투여를 위한 형태이다.

[0511] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.002 내지 약 6 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.005 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0512] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 포유동물에게 투여하기 위한 것이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

[0513] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 제약 담체, 부형제 및/또는 보조제를 추가로

포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 1종 이상의 치료제를 추가로 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함한다.



[0514] 본 발명은 또한 를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 2-OH 탄소는 R 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물에는 상기 화합물의 S 이성질체가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 S 이성질체를 10% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 S 이성질체를 5% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 S 이성질체를 1% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 R 배위로 존재한다.

[0515] 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 2-OH 탄소는 S 배위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물에는 상기 화합물의 R 이성질체가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 R 이성질체를 10% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 R 이성질체를 5% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 그의 R 이성질체를 1% 미만으로 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 S 배위로 존재한다.

[0516] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 50% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타내는 화합물을 약 50% 이상 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 70% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 90% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다.

[0517] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 50% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타내는 화합물을 약 75% 이상 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 70% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 90% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다.

[0518] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 50% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타내는 화합물을 약 90% 이상 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 70% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 90% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다.

[0519] 일부 실시양태에서, 상기 조성물 중의 실질적으로 모든 화합물은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 50% 이상을 포함하는 분말 x선 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 70% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴에서 확인된 피크의 90% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 분말 x선 회절 패턴은 도 5에 나타낸 분말 x선 회절 패턴과 실질적으로 동일하다.

[0520] 일부 실시양태에서, 상기 조성물 중에 존재하는 결정질 다형체는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0521] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는 화합물을 약 50% 이상 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체는 시차 주사 열

량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0522] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는 화합물을 약 75% 이상 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0523] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법 패턴을 나타내는 화합물을 약 90% 이상 함유한다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0524] 일부 실시양태에서, 상기 조성물 중의 실질적으로 모든 화합물은 도 6에 나타낸 시차 주사 열량법 패턴과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량법 패턴을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체는 시차 주사 열량법으로 측정된 융점 개시점이 약 143℃이다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 상기 결정질 다형체에는 용매가 실질적으로 없다.

[0525] 일부 실시양태에서, 무정형 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된, N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 다형체 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 결정화 단계는 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물로부터 결정화하는 것을 포함하고, 예를 들어 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물은 에틸 아세테이트 약 1 내지 4 부 : 헵탄 약 2 내지 10 부의 비율이거나, 더욱 구체적으로는 에틸 아세테이트 약 2 부 : 헵탄 약 5 부의 비율이다.

[0526] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 이것이 급속 방출되도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 이것이 지속 방출되도록 제제화된다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 이것이 연장 방출되도록 제제화된다.

[0527] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 정제 투여 형태이다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐제 투여 형태이다. 상기 조성물은 캡슐제 또는 정제 투여 형태로 제조될 수 있고, 광범위한 범위의 별법의 조성물 및 제조 접근법이 사용될 수 있다 (참고문헌: (1) [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000], (2) [Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volumes 1-3, 1989] 및 (3) [Modern Pharmaceuticals 4th Edition, 2002]). 건식 블렌딩, 습윤 과립화, 롤러 압착, 압출, 구형화, 코팅 및 분무 건조 공정을 포함하는 소정 범위의 제조 접근법이 이용될 수 있다. 연질 겔 제제 및 제조 접근법도 가능하다.

[0528] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 충전제 또는 희석제를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 상기 충전제 또는 희석제는 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 압축 당, 인산칼슘, 황산칼슘, 탄산칼슘, 규산칼슘 및 전분으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 상기 충전제 또는 희석제는 미세결정질 셀룰로스이다.

[0529] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 붕해제를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 상기 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 메틸셀룰로스, 알긴산, 알긴산나트륨, 전분 유도체, 벤토나이트 및 비굼으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이다.

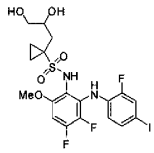
[0530] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 윤활제를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 상기 윤활제는 스테아르산마그네슘, 금속성 스테아레이트, 활석, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0531] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 습윤제 또는 계면활성제를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 상기 습윤제 또는 계면활성제는 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세롤, 소르비탄 올레에이트, 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 라우레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 올레에이트 또는 헥사올레이트, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 알콜 및 소르비탄 모노라우레이트로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 습윤제 또는 계면활성제는 나트륨 라우릴 술페이트이다.

[0532] 활택제, 향미제 및 착색제와 같은 추가의 부형제가 첨가될 수도 있다. 추가의 별법의 부형제는 문헌 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, 2005] 및 FDA 인액티브 인그리디언트(FDA Inactive

Ingredient) 데이타베이스에서 찾을 수 있다.

[0533] 본 발명은 또한

[0534] 구조  (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 1 mg,

[0535] 미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg,

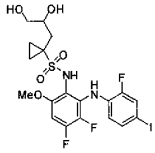
[0536] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0537] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0538] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0539] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0540] 본 발명은 또한

[0541] 구조  (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 10 mg,

[0542] 미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg,

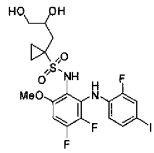
[0543] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0544] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0545] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0546] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0547] 본 발명은 또한

[0548] 구조  (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 20 mg,

[0549] 미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg,

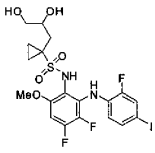
[0550] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0551] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0552] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0553] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0554] 본 발명은 또한

[0555] 구조  (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 40 mg,

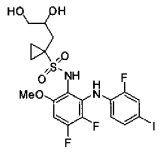
[0556] 미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg,

[0557] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

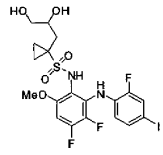
[0558] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0559] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

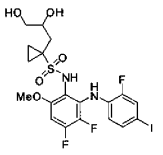
[0560] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.



[0561] 본 발명은 또한 구조 (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 0.4 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 92.6 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함한다.

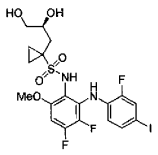


[0562] 본 발명은 또한 구조 (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 4.2 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 88.8 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함한다.



[0563] 본 발명은 또한 구조 (임의의 상기 실시양태에서 정의한 바와 같음)의 화합물 약 2 내지 약 10 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 0.1 내지 약 2 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함한다.

[0564] 본 발명은 또한



[0565] 구조 의 화합물 약 1 mg,

[0566] 미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg,

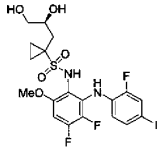
[0567] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0568] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0569] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0570] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0571] 본 발명은 또한

[0572] 구조  의 화합물 약 10 mg,

[0573] 미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg,

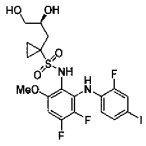
[0574] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0575] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0576] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0577] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0578] 본 발명은 또한

[0579] 구조  의 화합물 약 20 mg

[0580] 미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg,

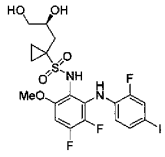
[0581] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0582] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0583] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0584] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0585] 본 발명은 또한

[0586] 구조  의 화합물 약 40 mg,

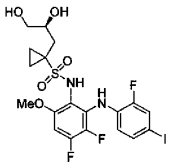
[0587] 미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg,

[0588] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

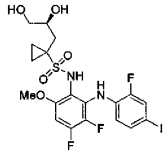
[0589] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

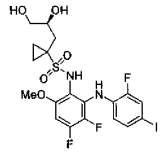
[0590] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0591] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

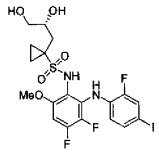
[0592] 본 발명은 또한 구조  의 화합물 약 0.4 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약

92.6 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함한다.

[0593] 본 발명은 또한 구조  의 화합물 약 4.2 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 88.8 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함한다.

[0594] 본 발명은 또한 구조  의 화합물 약 2 내지 약 10 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 0.1 내지 약 2 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함한다.

[0595] 본 발명은 또한

[0596] 구조  의 화합물 약 1 mg,

[0597] 미세결정질 셀룰로스 약 222.2 mg,

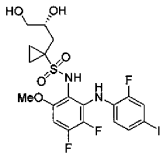
[0598] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0599] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0600] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0601] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0602] 본 발명은 또한

[0603] 구조  의 화합물 약 10 mg,

[0604] 미세결정질 셀룰로스 약 213.2 mg,

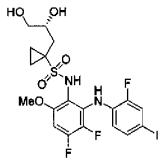
[0605] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0606] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0607] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0608] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0609] 본 발명은 또한

[0610] 구조  의 화합물 약 20 mg,

[0611] 미세결정질 셀룰로스 약 203.2 mg,

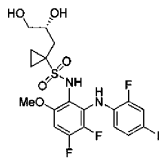
[0612] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

[0613] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0614] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0615] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0616] 본 발명은 또한

[0617] 구조  의 화합물 약 40 mg,

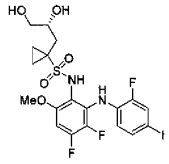
[0618] 미세결정질 셀룰로스 약 183.2 mg,

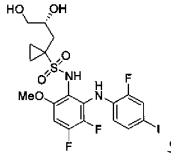
[0619] 크로스카르멜로스 나트륨 약 12.0 mg,

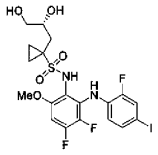
[0620] 나트륨 라우릴 술페이트 약 2.4 mg, 및

[0621] 스테아르산마그네슘 약 2.4 mg

[0622] 을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0623] 본 발명은 또한 구조  의 화합물 약 0.4 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 99.6 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 92.6 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함한다.

[0624] 본 발명은 또한 구조  의 화합물 약 4.2 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 95.8 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 88.8 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 5 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 1 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 1 중량%를 추가로 포함한다.

[0625] 본 발명은 또한 구조  의 화합물 약 2 내지 약 10 중량%, 및 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클 약 98 내지 약 90 중량%를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 나트륨 라우릴 술페이트 약 0.1 내지 약 2 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클은 미세결정질 셀룰로스를 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 미세결정질 셀룰로스는 조성물의 약 85 내지 약 95 중량%이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 약 1 내지 약 6 중량%, 및 스테아르산마그네슘 약 0.25 내지 약 1.5 중량%를 추가로 포함한다.

[0626] 또한, 본원은 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A, 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 포유동물에서 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 인간에서 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 염증 질환을 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 증식성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 것이다.

[0627] **다형체 형태를 포함하는 화합물, 및 조성물의 사용 방법**

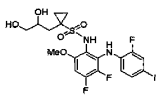
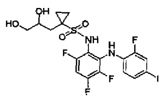
[0628] 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 각종 암, 면역 질환 및 염증 질환의 억제로 구성된 군에서 선택된 효과를 달성하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물은 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클을 추가로 포함하는 조성물의 성분으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 효과는 각종 암의 억제이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효과는 면역 질환의 억제이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효과는 염증 질환의 억제이다.

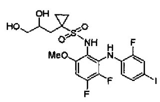
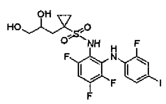
[0629] 본원에 기재하고 청구한 임의의 조성물은 본 섹션에서 제공되는 방법에 사용될 수 있다.

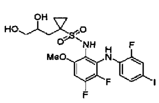
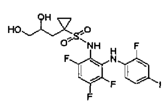
[0630] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법 또는 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0631] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0632] 본원에서 제공되는 조성물 및 방법의 일부 실시양태에서는, 화학식 I의 화합물을 추가로 포함하고, 이때의 화학식 I의 화합물이 약 0.1 mg 내지 약 200 mg의 양으로 존재하는 MEK 단백질 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 0.2 mg 내지 약

100 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 0.3 mg 내지 약 90 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 0.4 mg 내지 약 80 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 0.5 mg 내지 약 70 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 0.4 mg 내지 약 80 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 0.5 mg 내지 약 70 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 1 mg 내지 약 60 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 1.5 mg 내지 약 50 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 2 mg 내지 약 45 mg의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 상기 MEK 단백질 키나제 억제제는 화학식 I의 화합물을 포함하고, 이 화합물이 약 2.5 mg 내지 약 40 mg의 양으로 존재한다. 추가의 실시양태에서, 본원에서 제공되는 투여량으로 존재하는 화학식 I의 화합물은  및  의 군에서 선택된다.

[0633] 본원에서 제공되는 조성물 및 방법의 일부 실시양태에서는, 화학식 I의 화합물을 추가로 포함하고, 이때의 화학식 I의 화합물이 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4.0 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 6.5 mg, 약 7 mg, 약 7.5 mg, 약 8 mg, 약 8.5 mg, 약 9 mg, 약 9.5 mg, 약 10 mg, 약 10.5 mg, 약 11 mg, 약 11.5 mg, 약 12 mg, 약 12.5 mg 및/또는 약 13 mg, 약 14 mg 또는 약 15 mg의 양으로 존재하는 MEK 단백질 키나제 억제제가 제공된다. 추가의 실시양태에서, 본원에서 제공되는 투여량으로 존재하는 화학식 I의 화합물은  및  의 군에서 선택된다.

[0634] 본원에서 제공되는 조성물 및 방법의 일부 실시양태에서는, 화학식 I의 화합물을 추가로 포함하고, 이때의 화학식 I의 화합물이 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 190 mg 또는 약 200 mg의 양으로 존재하는 MEK 단백질 키나제 억제제가 제공된다. 추가의 실시양태에서, 본원에서 제공되는 투여량으로 존재하는 화학식 I의 화합물은  및  의 군에서 선택된다.

[0635] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0636] 일부 측면에서, 본 발명은 질환으로 고통받는 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환으로 고통받는 개체에서 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0637] 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0638] 다른 측면에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0639] MEK 조정된 질환 및 장애

[0640] 또한, 본원은 MEK를 MEK의 활성을 조정하기에 충분한 양의 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서 MEK 활성을 조정하는 방법을 기재한다. 조정은 MEK 활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 용액을 상기 용액 중의 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서 용액 중의 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 세포를 상기 세포에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 기재한 화합물과 접촉시켜서 세포에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 조직을 상기 조직에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 기재한 화합물과 접촉시켜서 조직에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 유기체를 상기 유기체에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 기재한 화합물과 접촉시켜서 유기체에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 동물을 상기 동물에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 기재한 화합물과 접촉시켜서 동물에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 포유동물을 상기 포유동물에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 기재한 화합물과 접촉시켜서 포유동물에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 인간을 상기 인간에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 본원에 기재한 화합물과 접촉시켜서 인간에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0641] 화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 함유하는 조성물은 MEK 효소의 활성을 조정할 수 있어서, 이상(異常) MEK 효소 활성이 질환 또는 상태의 병리 및/또는 증상에 기여하는 상기 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하다.

[0642] 일부 측면에서, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 MEK 캐스케이드를 조정하는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 MEK 캐스케이드에 의해 조정되는 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 환자에게 적절한 투여량은 당업자가 공지된 방법에 따라 결정할 수 있다.

[0643] 다른 측면에서, 본 발명은 MEK 효소를 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 MEK 효소를 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는, 상기 효소를 억제하기에 충분한 양의 조성물과 접촉시켜서 상기 효소가 억제되도록 하는 것을 포함한다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 1% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 2% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 3% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 4% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 5% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 10% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 20% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 25% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 30% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 40% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 50% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 60% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 70% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 75% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 80% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 약 90% 이상 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 효소는 본질적으로 완전히 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK 키나제이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK1이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 MEK2이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 접촉은 세포 내에서 일어난다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 세포는 포유동물 세포이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 포유동물 세포는 인간 세포이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 효소는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물로 억제된다.

[0644] 추가의 또는 부가적인 측면에서, 본 발명은 MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의

제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, MEK 매개 장애로 고통 받는 개체에서 MEK 매개 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 경구 투여에 적합한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 지속 방출형 제제, 용액제, 현탁액제의 형태이거나, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 에멀젼제와 같이 비경구 주사를 위한 형태이거나, 연고제 또는 크림제와 같이 국소 투여를 위한 형태이거나, 또는 좌제와 같이 직장 투여를 위한 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 제약 담체, 부형제 및/또는 보조제를 추가로 포함한다.

[0645] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0646] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, MEK 매개 장애로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다.

[0647] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0648] 일부 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 염증 질환, 감염, 자가면역 장애, 졸중, 허혈, 심장 장애, 신경계 장애, 섬유생성 장애, 증식성 장애, 과증식성 장애, 비-암 과증식성 장애, 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종, 대사 질환, 악성 질환, 혈관 재협착, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 심부전, 만성 동통, 신경병성 동통, 건안증, 우각 폐색성 녹내장 및 광각 녹내장으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 염증 질환이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 과증식성 질환이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 MEK 매개 장애는 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종 및 악성 질환으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 위암, 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 섬유생성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간 경변, 켈로이드 형성, 간질성 신장염 또는 폐 섬유증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0649] 본 발명은 또한 MEK를 MEK의 활성을 조정하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 MEK 활성을 조정하는 방법에 관한 것이다. 조정은 MEK 활성의 억제 또는 활성화일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와

접촉시켜서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 용액을 상기 용액 중의 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 용액 중의 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 세포를 상기 세포에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 세포에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 조직을 상기 조직에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 조직에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 유기체를 상기 유기체에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 유기체에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 동물을 상기 동물에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 동물에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 포유동물을 상기 포유동물에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 포유동물에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 MEK를 함유하는 인간을 상기 인간에서 MEK의 활성을 억제하기에 충분한 양의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A와 접촉시켜서 인간에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0650] 암

[0651] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 암을 치료, 방지 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물은 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클을 추가로 포함하는 조성물의 성분으로서 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암, 위암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 섬유생성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간 경변, 켈로이드 형성, 간질성 신장염 또는 폐 섬유증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암, 백혈병, 흑색종, 갑상선암 또는 기저 세포 암종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암 또는 부신피질 암종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 유방암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 난소암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 췌장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전립선암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 신장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 결장직장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 골수성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 교아세포종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전구-B 급성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 만성 림프구성 B-백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 중피종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 위암이다.

[0652] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0653] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0654] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0655] **비정상적인 세포 성장**

[0656] 또한, 본원은 비정상적인 세포 성장을 억제하기 위한 화합물, 제약 조성물 및 방법을 기재한다. 일부 실시양태에서, 상기 비정상적인 세포 성장은 포유동물에서 발생한다. 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 투여하여 비정상적인 세포 성장이 억제되도록 하는 것을 포함한다. 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법은 포유동물에게 소정량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하고, 이때의 상기 화합물 또는 염의 양은 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는데 유효하다.

[0657] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 화학요법제와 조합하여 투여하는 것을 포함하고, 이때의 상기 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체 및 화학요법제의 양은 비정상적인 세포 성장을 함께 억제하는데 유효하다. 현재, 많은 화학요법제가 당업계에 공지되어 있고, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물질, 삽입성(intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관신생 억제제 및 항-안드로겐제로 구성된 군에서 선택된다.

[0658] 또한, 소정량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 방사선 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하고, 이때, 방사선 요법과 조합된 상기 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체의 양은 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하거나 과증식성 장애를 치료하는데 유효한 것인, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 기재한다. 방사선 요법을 실시하는 기술은 당업계에 공지되어 있고, 이러한 기술은 본원에 기재한 조합 요법에 사용될 수 있다. 이러한 조합 요법으로 화학식 I의 화합물을 투여하는 것은 본원에 기재한 바와 같이 하여 결정될 수 있다.

[0659] 본 발명은 또한 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법, 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체 또는 그의 동위원소-표지된 유도체, 및 항-혈관신생제, 신호 도입 억제제 및 항-증식제로부터 선택된 소정량의 1종 이상의 물질을 포함하는, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0660] 항-혈관신생제, 예컨대 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제 및 COX-11 (시클로옥시게나제 11) 억제제는 본 발명의 화합물 및 본원에 기재한 제약 조성물과 함께

사용될 수 있다. 유용한 COX-II 억제제의 예는 셀레브렉스(CELEBREX)™ (알레콕십), 발데콕십, 및 로페콕십를 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 96/33172 (1996년 10월 24일자로 공개됨), WO 96/27583 (1996년 3월 7일자로 공개됨), 유럽 특허 출원 제97304971.1호 (1997년 7월 8일자로 출원됨), 유럽 특허 출원 제99308617.2호 (1999년 10월 29일자로 출원됨), WO 98/07697 (1998년 2월 26일자로 공개됨), WO 98/03516 (1998년 1월 29일자로 공개됨), WO 98/34918 (1998년 8월 13일자로 공개됨), WO 98/34915 (1998년 8월 13일자로 공개됨), WO 98/33768 (1998년 8월 6일자로 공개됨), WO 98/30566 (1998년 7월 16일자로 공개됨), 유럽 특허 공개 606,046 (1994년 7월 13일자로 공개됨), 유럽 특허 공개 931,788 (1999년 7월 28일자로 공개됨), WO 90/05719 (1990년 5월 31일자로 공개됨), WO 99/52910 (1999년 10월 21일자로 공개됨), WO 99/52889 (1999년 10월 21일자로 공개됨), WO 99/29667 (1999년 6월 17일자로 공개됨), PCT 국제 출원 제PCT/IB98/01113호 (1998년 7월 21일자로 출원됨), 유럽 특허 출원 제99302232.1호 (1999년 3월 25일자로 출원됨), 영국 특허 출원 제9912961.1호 (1999년 6월 3일자로 출원됨), 미국 가출원 제60/148,464호 (1999년 8월 12일자로 출원됨), 미국 특허 5,863, 949 (1999년 1월 26일자로 허여됨), 미국 특허 5,861, 510 (1999년 1월 19일자로 허여됨) 및 유럽 특허 공개 780,386 (1997년 6월 25일자로 공개됨)에 기재되어 있으며, 상기 문헌 모두가 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 일부 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제하는 활성이 거의 없거나 전혀 없지만, 일부는 MMP-2 및/또는 MMP-9를 다른 매트릭스-메탈로프로테이나제 (즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 선택적으로 억제한다. 본 발명에 유용한 MMP 억제제의 일부 구체예는 AG-3340, RO 32-3555 및 RS 13-0830이다.

[0661] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 포함하는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 유효량의 조성물과 암 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포를 분해하거나 암 세포의 성장을 억제하거나 암 세포를 사멸시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 암 세포는 뇌, 유방, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 신장 또는 결장직장의 암 세포를 포함한다.

[0662] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 조성물은 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다.

[0663] 일부 실시양태에서, 암 세포가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 1%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 2%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 3%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 4%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 5%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 10%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 20%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 25%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 30%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 40%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 50%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 60%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 70%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 75%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 80%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 90%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 100%가 분해된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본질적으로 모든 암 세포가 분해된다.

[0664] 일부 실시양태에서, 암 세포가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 1%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 2%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 3%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 4%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 5%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 10%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 20%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 25%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 30%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 40%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 50%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 60%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 70%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 75%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적

인 실시양태에서, 암 세포의 80%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 90%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 100%가 사멸된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 본질적으로 모든 암 세포가 사멸된다.

[0665] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 1% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 2% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 3% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 4% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 5% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 10% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 20% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 25% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 30% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 40% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 50% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 60% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 70% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 75% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 80% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 90% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 암 세포의 성장이 약 100% 억제된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물이 사용된다.

[0666] 또한, 본원은 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 기재한다. 일부 실시양태에서, 상기 비정상적인 세포 성장은 포유동물에서 발생한다. 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법은 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 투여하여 비정상적인 세포 성장이 억제되도록 하는 것을 포함한다. 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법은 포유동물에게 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 투여하는 것을 포함한다.

[0667] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 화학요법제와 조합하여 투여하는 것을 포함하고, 이때의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A 및 화학요법제의 양은 비정상적인 세포 성장을 함께 억제하는데 유효하다.

[0668] 현재, 많은 화학요법제가 당업계에 공지되어 있고, 본 발명의 화합물 및 조성물과 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물질, 삽입성 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관신생 억제제 및 항-안드로겐제로 구성된 군에서 선택된다.

[0669] 일부 실시양태에서, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법은 포유동물에게 소정량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A를 방사선 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하고, 이때, 방사선 요법과 조합된 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A의 양은 비정상적인 세포 성장을 억제하는데 유효하다. 방사선 요법을 실시하는 기술은 당업계에 공지되어 있고, 이러한 기술은 본원에 기재한 조합 요법에 사용될 수 있다.

[0670] **과증식성 장애의 치료**

[0671] 다른 측면에서, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0672] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 증식성 질환을 치료, 방지 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물은 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클

을 추가로 포함하는 조성물의 성분으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 암, 건선, 재협착, 자가면역 질환 또는 아테롬성 동맥경화증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 과증식성 질환이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 증식성 질환은 종양, 백혈병, 신생물, 암, 암종 및 악성 질환으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 위암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 섬유생성 장애는 피부경화증, 다발성근염, 전신성 루푸스, 류마티스성 관절염, 간 경변, 켈로이드 형성, 간질성 신장염 또는 폐 섬유증이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암, 유방암, 폐암, 난소암, 위암, 췌장암, 전립선암, 신장암, 결장직장암 또는 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 뇌암 또는 부신피질 암종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 유방암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 난소암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 췌장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전립선암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 신장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 결장직장암이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 골수성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 교아세포종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 전구-B 급성 백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 만성 림프구성 B-백혈병이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 중피종이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 암은 소세포 폐암이다. 일부 실시양태에서, 상기 암은 위암이다.

[0673] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0674] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0675] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 증식성 질환으로 고통 받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0676] **종양 크기**

[0677] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양의 크기를 감소시키거나 종양의 크기 증가를 억제하거나 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물은 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클을 추가로 포함하는 조성물의 성분으로서 투

여된다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기가 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 1% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 2% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 3% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 4% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 5% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 10% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 20% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 25% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 30% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 40% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 50% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 60% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 70% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 75% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 80% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 85% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 90% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양의 크기가 95% 이상 감소된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 종양이 근절된다. 일부 실시양태에서, 종양의 크기가 증가하지 않는다.

[0678] 일부 실시양태에서, 종양 증식이 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 1% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 2% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 3% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 4% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 5% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 10% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 20% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 25% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 30% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 40% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 50% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 60% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 70% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 75% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 75% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 80% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 90% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 95% 이상 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 증식이 저해된다.

[0679] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 추가의 요법은 방사선 요법, 화학요법, 수술, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 세포독성제, 항-혈관신생제 및 항-신생물제의 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 항-신생물제는 알킬화제, 항-대사물질, 에피도필로톡신, 항-신생물 효소, 토포이소머라제 억제제, 프로카르바진, 미톡산트론, 백금 배위 착물, 생물학적 반응 개질제 및 성장 억제제, 호르몬/항-호르몬 치료제 및 조혈 성장 인자로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 치료제는 탁솔, 보르테조밉 또는 이들 2종 모두로부터 선택된다.

[0680] 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0681] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이

투여된다.

[0682] 염증 질환

[0683] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 염증 질환을 치료, 저해 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체 또는 전구약물은 제약상 허용가능한 담체 또는 비히클을 추가로 포함하는 조성물의 성분으로서 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 염증 질환은 만성 염증 질환, 류마티스성 관절염, 류마티스성 관절염, 척추관절증, 강직성 척추염, 통풍, 건염, 활액낭염, 좌골신경통, 통풍성 관절염, 골관절염, 연소성 관절염, 급성 류마티스성 관절염, 장질환성 관절염, 신경병성 관절염, 건선성 관절염, 화농성 관절염, 아테롬성 동맥경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 역류성 식도염, 크론병, 위염, 천식, 알러지, 호흡 곤란 증후군, 췌장염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐 섬유증, 건선, 습진 또는 피부경화증으로부터 선택된다.

[0684] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 추가의 요법과 조합되어 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1종 이상의 치료제와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구, 십이지장내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 또는 직장 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg 체중/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.5 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 7 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.02 내지 약 5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 양은 약 0.1 내지 약 1 g/일이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상술한 범위의 상한 초과의 투여량 수준이 요구될 수 있다.

[0685] 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 1회의 단일 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 1회 초과의 다중 투여로 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 2회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 3회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 투여된다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 1일 당 4회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 염증 질환으로 고통받는 개체는 포유동물이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 추가의 또는 부가적인 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 유효량의 조성물이 투여된다.

[0686] **투여 방식**

[0687] 본원은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 기재한다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 표준 제약 관행에 따라, 본원에 기재한 화합물 및 조성물은 단독으로 투여될 수도 있고, 또는 제약 조성물 중에서 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합되어 투여될 수도 있다.

[0688] 또한, 본원은 결정질 다형체 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)를 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 표준 제약 관행에 따라, 본원에 기재한 화합물 및 조성물은 단독으로 투여될 수도 있고, 또는 제약 조성물 중에서 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합되어 투여될 수도 있다. 투여는 화합물이 작용 부위로 전달될 수 있게 하는 임의의 방법으로 이루어질 수 있다. 이러한 방법은 장내 경로 (예를 들어, 경구, 위 또는 십이지장 영양 공급 튜브, 직장 좌제 및 직장 관장제), 비경구 경로 (주사 또는 주입, 예를 들어 동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 척수내, 근육내, 골내, 복막내, 경막내(intrathecal), 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하), 흡입, 경피, 경점막(transmucosal), 설하(舌下), 협측(頰側) 및 국소 (예를 들어, 피부표면(epicutaneous), 피부, 관장제, 점안제, 점이제, 비강내, 질) 투여를 통한 전달을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물 및 방법이 이

용될 수 있는 투여 기술을 알고 있을 것이다. 단지 예로서 언급하자면, 본원에 기재한 화합물은 예를 들어 수술 동안의 국부 주입, 크림제 또는 연고제와 같은 국소 적용, 주사, 카테터, 또는 이식물 (예를 들어 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질, 예를 들어 막, 예컨대 시알라스트(sialastic) 막, 또는 섬유로 제조된 이식물)을 통해 치료가 필요한 영역에 국부 투여될 수 있다. 투여는 또한 질환에 걸린 조직 또는 장기 부위에서의 직접적인 주사로 이루어질 수도 있다.

[0689] 본원에 기재한 화합물 및 조성물의 투여는 화합물이 작용 부위로 전달될 수 있게 하는 임의의 방법으로 이루어질 수 있다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복막내, 근육내, 혈관내 투여되거나 주입에 의함), 국소 및 직장 투여를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재한 화합물은 치료가 필요한 영역에 국부 투여될 수 있다. 이것은 예를 들어 수술 동안의 국부 주입, 크림제 또는 연고제와 같은 국소 적용, 주사, 카테터, 또는 이식물 (예를 들어 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질, 예를 들어 막, 예컨대 시알라스트 막, 또는 섬유로 제조된 이식물)에 의해 (이에 제한되지 않음) 달성될 수 있다. 투여는 또한 종양 또는 신생물 또는 전(pre)-신생물 조직의 부위 (또는 이전에 그러한 조직이 있었던(former) 부위)에서의 직접적인 주사로 이루어질 수도 있다. 예를 들어 문헌 ([Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon] 및 [Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa])에서 논의된 바와 같이, 당업자는 본 발명의 화합물 및 방법이 이용될 수 있는 제제 및 투여 기술을 알고 있다.

[0690] 제제는 경구, 비경구 (예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 척수내), 복막내, 경점막, 경피, 직장 및 국소 (예를 들어, 피부, 협측, 설하 및 안내(眼內)) 투여에 적합한 제제를 포함하지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 제제는 편리하게는 단위 투여량 형태로 제공될 수 있고, 제약학 업계에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체 ("활성 성분")가 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다와 균일하고 치밀하게 회합되도록 한 후에 필요에 따라서는 생성물을 원하는 제제로 성형하여 제조된다.

[0691] 경구 투여에 적합한 제제는 각각이 소정량의 활성 성분을 함유하는 별개의 단위, 예컨대 캡슐제, 카세제 또는 정제로서 제공되거나, 산제 또는 과립제로서 제공되거나, 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 용액제 또는 현탁액제로서 제공되거나, 또는 수중유 액체 에멀젼제 또는 유중수 액체 에멀젼제로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 지제 또는 페이스트제로서 제공될 수도 있다.

[0692] 경구 투여에 유용한 제약 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 압입식(push-fit) 캡슐제 및 또한 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀폐된 캡슐제를 포함한다. 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형을 통해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계에서 임의로 결합제, 비활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립 형태의 활성 성분을 압착하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 비활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 그안의 활성 성분의 저속 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 모든 경구 투여용 제제는 그러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 압입식 캡슐제 또는 정제는 활성 성분을 충전제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 전-젤라틴화 전분, 락토스, 인산이칼슘, 또는 압축 당; 결합제, 예컨대 하이프로멜로스, 포비돈 또는 전분 페이스트; 붕해제, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및/또는 윤활제 및 가공 보조제, 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 콜로이드성 이산화규소 및 임의로는 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐제에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수도 있다. 당제 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이를 위해서는 농축된 당 용액이 유용한데, 이것은 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다. 활성 화합물 용량의 여러가지 조합을 표시하거나 특징적으로 나타내기 위해서 염료 또는 안료가 정제 또는 당제 코팅물에 첨가될 수 있다.

[0693] 제약 제제는 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 보존제가 첨가된 단위 투여량 형태, 예를 들어 앰플 또는 다회-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액제, 용액제 또는 에멀젼제와 같은 형태일 수 있고, 제제화 작용제, 예컨대

현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 제제는 단위-용량 또는 다회-용량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수 또는 발열원-무함유 멸균수의 첨가만이 필요한 분말 형태 또는 냉동 건조 (동결 건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉각 투여용 (extemporaneous) 주사 용액제 및 현탁액제는 앞서 기재한 종류의 멸균 산제, 과립제 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0694] 비경구 투여용 제제는 항-산화제, 완충제, 정균제 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는, 활성 화합물의 수성 및 비-수성 (유성) 멸균 주사 용액제; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액제를 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 호마유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 현탁액제는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액제는 또한 적합한 안정화제 또는 고도로 농축된 용액이 제조될 수 있도록 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유할 수도 있다.

[0695] 제약 제제는 또한 저장부(depot) 제제로 제제화될 수도 있다. 이러한 지속형 제제는 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀젼으로 제제화됨) 또는 이온 교환 수지를 사용하여 제제화될 수도 있고, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수도 있다.

[0696] 협측 또는 설하 투여를 위한 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지제, 파스틸제(pastille) 또는 겔제의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 활성 성분을 향미 기재, 예컨대 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함할 수 있다.

[0697] 제약 제제는 또한 예를 들어 통상의 좌제 기재, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세리드를 함유하는 직장 조성물, 예컨대 좌제 또는 체류 관장제로 제제화될 수도 있다.

[0698] 제약 제제는 국소, 즉, 비-전신 투여로 투여될 수 있다. 이는, 본 발명의 화합물을 표피 또는 협강에 외부 적용하는 것과 이러한 화합물을 귀, 눈 및 코에 점적주입하여 상기 화합물이 혈류로 유의하게 들어가지 않도록 하는 것을 포함한다. 반대로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복막내 및 근육내 투여를 지칭한다.

[0699] 국소 투여에 적합한 제약 제제는 피부를 통해 염증 부위로 침투하기에 적합한 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대 겔제, 도포제, 로션제, 크림제, 연고제 또는 페이스트제 및 눈, 귀 또는 코 투여에 적합한 점적제를 포함한다. 국소 투여의 경우, 활성 성분은 제제의 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 1 내지 2 중량%로 포함될 수 있다. 그러나, 이것은 제제의 무려 10% w/w로 포함될 수도 있고, 또는 제제의 5% w/w 미만 또는 0.1% 내지 1% w/w로 포함될 수도 있다.

[0700] 흡입 투여용 제약 제제는 통기기, 연무기, 가압 팩 또는 에어로졸 분무제를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달된다. 가압 팩은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계측된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 별법으로, 흡입 또는 통기 투여용 제약 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어 상기 화합물 및 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물 형태일 수 있다. 상기 분말 조성물은 단위 투여량 형태, 예를 들어 캡슐제, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터(blister) 팩 (이로부터 흡입기 또는 통기기의 도움으로 분말이 투여될 수 있음)으로 제공될 수 있다.]

[0701] 앞서 특별히 언급한 성분에 추가하여, 본원에 기재한 화합물 및 조성물은 해당 제제화의 유형에 관한 당업계 통상의 다른 작용제를 포함할 수 있음을 이해해야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.

[0702] **제제**

[0703] 본원에 기재한 임의의 조성물 및 화합물은 본 섹션에서 논의된 임의의 제제 (제한하려는 것도 아니고 제한하는 것으로 간주되어서도 안됨)에서 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0704] 본원에 기재한 화합물 또는 조성물은 소포, 예를 들어 리포좀으로 전달될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Langer, Science 1990, 249, 1527-1533], [Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Bernstein and Fidler, Ed., Liss, N.Y., pp. 353-365, 1989] 참조). 본원에 기재한 화합물 및 제약 조성물은 또한 제어 방출 시스템으로 전달될 수도 있다. 한 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다 (문헌

[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201], [Buchwald et al. Surgery, 1980 88, 507], [Saudek et al. N. Engl. J. Med. 1989, 321, (574)] 참조). 추가로, 제어 방출 시스템을 치료 표적과 근접하게 배치할 수 있다 (문헌 [Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 1984, Vol. 2, pp. 115-138] 참조). 본원에 기재한 제약 조성물은 또한 활성 성분을 경구 사용에 적합한 형태, 예를 들어 정제, 트로케제, 로젠지제, 수성 또는 유성 현탁액제, 분산가능한 산제 또는 과립제, 에멀젼제, 경질 또는 연질 캡슐제 또는 시럽제 또는 엘릭시르제로 함유할 수도 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 관한 당업계 공지의 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 작용제를 함유하여 제약상 모양좋고 미감이 좋은 제제를 제공할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용가능한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어 비활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제; 충전제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 전-젤라틴화 전분, 락토스, 인산이칼슘, 또는 압축 당; 결합제, 예컨대 하이프로멜로스, 포비돈 또는 전분 페이스트; 붕해제, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및/또는 윤활제 및 가공 보조제, 예컨대 활석, 나트륨 크로스카르멜로스, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 콜로이드성 이산화규소 및 임의로는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고, 또는 약물의 맛을 차폐하거나 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜서 보다 오랜 기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하도록 공지의 기술로 코팅될 수도 있다. 예를 들어, 적절하다면 수용성 맛 차폐 물질, 예컨대 히드록시프로필메틸-셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스, 또는 시간 지연 물질, 예컨대 에틸 셀룰로스 또는 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 사용할 수 있다. 경구용 제제는 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐제 또는 활성 성분이 수용성 담체, 예컨대 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 매질, 예를 들어 낙화생유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐제로 제공될 수도 있다. 캡슐제 및 정제 투여 형태는 건식 블렌딩 및 습식 과립화 기술을 비롯한 다양한 가공 기술로 제조될 수 있다. 건식 블렌딩 제조 방법에서, 약물 물질은 부형제와의 건식 블렌딩 및 이후에 캡슐 쉘로의 캡슐화 또는 정제 형태로의 압착에 의해 투여 형태로 혼입될 수 있다. 건식 블렌딩 작업은 단계별 방식으로 접근할 수 있고, 블렌딩 단계 사이에 균일한 블렌드의 형성을 용이하게 하는 스크리닝 단계를 포함할 수 있다. 습윤 과립화 제조 방법에서, 약물 물질을 건조 부형제에 첨가하여 혼합한 후에 결합제 용액을 첨가할 수도 있고, 또는 약물 물질을 용해하고 과립화의 일부로서 용액으로 첨가할 수도 있다. 습윤 과립화 기술에서, 계면활성제가 사용되는 경우에 이것은 건조 부형제에 첨가되거나 결합제 용액에 첨가되어 용액 형태로 혼입될 수 있다. 캡슐제 투여 형태는 또한 이후에 띠를 둘러 밀폐시킬 수 있는 경질 젤라틴 캡슐 쉘에 충전될 수 있고 상용가능한 물질 중에 약물 물질을 용해하여 제조될 수 있다. 캡슐제 및 정제 투여 형태는 또한 약물 물질을 용융된 형태의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜과 같은 물질 중에 용해하고 고체 형태로 냉각시켜 분쇄하고, 상기 물질을 통상의 캡슐제 및 정제 제조 공정에 혼입하여 생성될 수도 있다.

[0705] 수성 현탁액제는 활성 물질을 수성 현탁액제의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 고무 및 아카시아 고무이고, 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 유래의 부분 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 유래의 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액제는 1종 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 사카린 또는 아스파르탐을 함유할 수도 있다.

[0706] 유성 현탁액제는 활성 성분을 식물성유, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 호마유 또는 코코넛유, 또는 광유, 예컨대 액상 파라핀 중에 현탁하여 제제화될 수 있다. 유성 현탁액제는 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기한 것들, 및 향미제가 첨가되어 미감이 좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항-산화제, 예컨대 부틸화 히드록시아니솔 또는 알파-토코페롤의 첨가로 보존될 수 있다.

[0707] 물 첨가에 의한 수성 현탁액제의 제조에 적합한 분산가능한 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 1종 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 앞서 이미 언

급한 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제도 존재할 수 있다. 이들 조성물은 항-산화제, 예컨대 아스코르브산을 첨가하여 보존될 수 있다.

[0708] 제약 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수도 있다. 유성 상은 식물성유, 예를 들어 올리브유 또는 아라키스유, 또는 광유, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀젼화제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴, 및 에스테르 또는 지방산 유래의 부분 에스테르 및 헥시톨 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀젼제는 또한 감미제, 향미제, 보존제 및 항-산화제를 함유할 수 있다.

[0709] 시럽제 및 엘릭시르제는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 점활제, 보존제, 향미제 및 착색제 및 항-산화제를 함유할 수 있다.

[0710] 제약 조성물은 주사가능한 멸균 수용액의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 특히 물, 링거액(Ringer's solution) 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 주사가능한 멸균 제제는 또한 활성 성분이 유성 상 중에 용해된 주사가능한 멸균 수중유 마이크로에멀젼일 수 있다. 예를 들어, 활성 성분을 먼저 대두유 및 레시틴의 혼합물 중에 용해할 수 있다. 이어서, 상기 오일 용액을 물 및 글리세롤의 혼합물로 도입하고 가공하여 마이크로에멀젼을 형성한다. 상기 주사가능한 용액 또는 마이크로에멀젼을 국부 볼루스 주사를 통해 환자의 혈류에 도입할 수 있다. 별법으로, 상기 용액 또는 마이크로에멀젼을 본 발명의 화합물의 일정한 순환 농도가 유지되도록 하는 방식으로 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 일정 농도를 유지하기 위해서 연속 정맥내 전달 장치가 사용될 수 있다. 이러한 장치의 예는 델테크(Deltec) CADD-PLUS™ 모델 5400 정맥내 펌프이다. 제약 조성물은 근육내 및 피하 투여를 위한 주사가능한 멸균 수성 또는 유지성 현탁액제의 형태일 수 있다. 상기 현탁액제는 앞서 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 주사가능한 멸균 제제는 또한 비-독성의 비경구-허용가능한 희석제 또는 용매 중의 주사가능한 멸균 용액제 또는 현탁액제, 예를 들어 1,3-부탄 디올 중의 용액제일 수 있다. 또한, 멸균된 정유도 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무해한 정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산도 주사가능한 제제의 제조에 사용된다.

[0711] 제약 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수도 있다. 이러한 조성물은 상기 억제제를 통상의 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서는 용융되어 약물을 방출할 적합한 비-자극 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성유, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다.

[0712] 국소 사용의 경우, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 함유하는 크림제, 연고제, 젤리제, 용액제 또는 현탁액제 등이 국소 투여에 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, 국소 적용은 구강 세척제 및 가글제를 포함할 수 있다.

[0713] 제약 조성물은 적합한 비강내 비히클 및 전달 장치의 국소 사용을 통해 비강내 형태로 투여될 수도 있고, 또는 당업자에게 공지된 경피 피부 패치제의 형태를 이용한 경피 경로를 통해 투여될 수도 있다.

[0714] 제제는 편리하게는 단위 투여량 형태로 제공될 수 있고, 제약학 업계에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분")이 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다와 균일하고 치밀하게 회합되도록 한 후에 필요에 따라서는 상기 생성물을 원하는 제제로 성형하여 제조된다. 특정 양의 활성 화합물을 함유하는 다양한 제약 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 당업자에게 명백할 것이다. 경피 전달 형태로 투여하는 경우에, 상기 투여 형태는 투약기간 전체에 걸쳐서 간헐적인 것이 아니라 연속적일 것이 당연하다.

[0715] **용량**

[0716] 제약 조성물의 투여량은 우선 치료할 포유동물에 따라 달라질 것이다. 제약 조성물이 인간 대상체에게 투여되는 예에서, 1일 투여량은 일반적으로 처방의가 결정할 것이고, 이때의 투여량은 일반적으로 개별 환자의 연령, 성별, 식단, 체중, 일반적인 건강 및 반응, 환자 증상의 중증도, 치료할 정확한 적응증 또는 상태, 치료할 적응증 또는 상태의 중증도, 투여 시간, 투여 경로, 조성물의 배치, 배출 속도, 약물 조합, 및 처방의의 판단에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로 역시 상태 및 그의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 제약 조성물은 단위

투여량 형태일 수 있다. 이러한 형태에서, 상기 제제는 활성 성분을 적절한 양으로, 예를 들어 원하는 목적 달성을 위한 유효량으로 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 특정 상황에 따른 적당한 투여량의 결정은 당업계의 기술 범위 내이다. 일반적으로, 처치는 화합물의 최적의 용량보다 덜한 보다 적은 투여량으로 개시된다. 이후, 주어진 상황에서 최적의 효과가 달성될 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 편의상, 원한다면 총 1일 투여량을 나누어 하루 동안 조금씩 투여할 수 있다. 본원에 기재한 화합물 및 적용가능하다면 다른 치료제 및/또는 요법의 투여량 및 투여 빈도는 상기한 바와 같은 인자를 고려한 담당 임상의 (전문의)의 판단에 따라 조절될 것이다. 따라서, 제약 조성물이 투여되는 양은 광범위하게 달라질 수 있다. 투여는 체중 1 kg 당 1일 약 0.001 mg 내지 약 100 mg (단일 또는 분할 용량으로 투여됨) 또는 체중 1 kg 당 1일 약 0.1 mg 이상의 양으로 이루어질 수 있다. 특정 치료 투여량은 예를 들어 화합물을 약 0.01 mg 내지 약 7000 mg, 또는 예를 들어 약 0.05 mg 내지 약 2500 mg 포함할 수 있다. 제제의 단위 용량 중 활성 화합물의 양은 특정 용도에 따라 약 0.1 mg 내지 1000 mg, 약 1 mg 내지 300 mg, 또는 10 mg 내지 200 mg으로 달라지거나 조정될 수 있다. 일부 예에서는 상술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 보다 더 적절할 수 있고, 다른 경우에는 훨씬 더 많은 용량이 예를 들어 이러한 보다 더 많은 용량을 여러개의 적은 용량으로 나누어 하루에 걸쳐 투여함으로써 임의의 유해한 부작용 없이 사용될 수 있다. 투여량은 사용되는 화합물의 특정 IC_{50} 값에 따라 달라질 것이다. 화합물이 단독 요법이 아닌 조합 적용시에는, 화합물을 더 적은 양으로 투여하고도 여전히 치료 또는 예방 효과가 있을 수 있다.

[0717] 추가의 용량은 본 명세서 및 특허청구범위에서 제공된다.

[0718] **투여 형태**

[0719] 제약 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 지속 방출형 제제, 용액제, 현탁액제와 같이 경구 투여에 적합한 형태이거나, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 에멀젼제와 같이 비경구 주사에 적합한 형태이거나, 연고제 또는 크림제와 같이 국소 투여에 적합한 형태이거나, 또는 좌제와 같이 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태일 수 있다. 제약 조성물은 통상의 제약 담체 또는 부형제, 및 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물을 포함한다. 또한, 이것은 다른 의약 또는 제약 작용제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.

[0720] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어, 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중 활성 화합물의 용액제 또는 현탁액제를 포함한다. 원한다면, 이러한 투여 형태는 적합하게 완충될 수 있다.

[0721] 적합한 제약 담체는 비활성 희석제 또는 충전제, 물 및 각종 유기 용매를 포함한다. 원한다면, 제약 조성물은 추가의 성분, 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 따라서, 경구 투여의 경우에 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 다양한 붕해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 착물 실리케이트 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석은 흔히 정제화 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물 역시 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐제에서 사용될 수 있다. 경구 투여에 수성 현탁액제 또는 엘릭시르제를 원하는 경우, 그 안의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료 및 원한다면 에멀젼화제 또는 현탁화제와, 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 또는 이것들의 조합물과 함께 조합될 수 있다.

[0722] 특정 양의 활성 화합물을 갖는 다양한 제약 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18th Edition (1990)]을 참조한다.

[0723] **조합 요법**

[0724] 본원에 기재한 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체는 단독 요법으로 투여될 수 있다. 본원에 기재한 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체는 또한 또다른 요법(들)과 조합되어 투여될 수도 있다.

[0725] 또한, 본원은 단독 요법으로 투여될 수 있는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)를 기재한다. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질

다형체 형태 A는 또한 또다른 요법(들)과 조합되어 투여될 수도 있다.

[0726] 단지 예로서 언급하자면, 본원에 기재한 화합물 중 하나의 투여시에 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 고혈압인 경우에는 항-고혈압제를 상기 화합물과 조합하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 단지 예로서 언급하자면, 본원에 기재한 화합물 중 하나의 치료 효과는 보조제의 투여에 의해 증진될 수 있다 (즉, 보조제 그 자체는 단지 최소의 치료 이익만을 가질 수 있으나 또다른 치료제와 조합되면 환자에 대한 전반적인 치료 이익이 증진됨). 또는, 단지 예로서 언급하자면, 환자가 경험하는 이익은 본원에 기재한 화합물 중 하나를 역시 치료적 이익을 갖는 또다른 치료제 (이것은 치료법도 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 단지 예로서 언급하자면, 본원에 기재한 화합물 중 하나를 투여하는 것을 수반하는 당뇨병 치료시에, 환자에게 당뇨병을 위한 또다른 치료제를 추가로 제공함으로써 치료적 이익의 증가를 얻을 수 있다. 임의의 경우에, 치료할 질환, 장애 또는 상태와는 무관하게 환자가 경험하는 전반적인 이익은 단순히 2종의 치료제의 부가적인 이익일 수도 있고, 또는 환자가 상승작용 이익을 경험할 수도 있다.

[0727] 다른 요법은 다른 치료제의 투여, 방사선 요법 또는 이들 2종 모두를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재한 화합물을 다른 치료제와 함께 투여하는 경우에, 본원에 기재한 화합물이 상기 다른 치료제와 동일한 제약 조성물로 투여될 필요는 없으며, 이것들은 물리적 및 화학적 특징이 상이하기 때문에 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물/조성물은 경구 투여되어 그의 양호한 혈액 수준을 생성하고 유지할 수 있으며, 상기 다른 치료제는 정맥내 투여될 수 있다. 투여 방식 및 투여 타당성 및 동일 제약 조성물로의 투여가 가능한지 여부의 결정은 숙련된 임상의의 지식 범위 내이다. 초기 투여는 당업계에 공지된 확립된 프로토콜에 따라 이루어질 수 있고, 이후에는 관찰되는 효과를 기초로 하여 투여량, 투여 방식 및 투여 시간이 숙련된 임상의에 의해 변경될 수 있다. 특정 화합물 (및 적절한 경우에는 다른 치료제 및/또는 방사선)의 선택은 담당 전문의의 진단 및 환자 상태에 관한 그들의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 달라질 것이다. 다른 치료제는 화학요법제, 예를 들어 항-종양 물질, 예컨대 유사분열 억제제, 예를 들어 빈블라스틴; 알킬화제, 예를 들어 시스-플라틴, 카르보플라틴 및 시클로포스파미드; 항-대사물질, 예를 들어 5-플루오로우라실, 사이토신 아라빈시드 및 히드록시우레아, 또는 예를 들어 유럽 특허 출원 제239362호에 기재된 항-대사물질, 예컨대 N-(5-[N-(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-1-글루탐산; 성장 인자 억제제; 세포 주기 억제제; 삽입성 항생제, 예를 들어 아드리아마이신 및 블레오마이신; 효소, 예를 들어, 인터페론; 및 항-호르몬제, 예를 들어 항-에스트로겐, 예컨대 놀바덱스(Nolvadex)™ (타목시펜) 또는 예를 들어 항-안드로겐제, 예컨대 카소덱스(Casodex)™ (4'-시아노-3-(4-플루오로페닐술포닐)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐리드)로부터 선택된 것을 포함할 수 있다. 이러한 공동 처치는 개별 치료 성분을 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0728] 본원에 기재한 화합물 및 조성물 (및 적절한 경우에는 적절한 화학요법제 및/또는 방사선)은 질환의 특성, 환자의 상태, 및 상기 화합물/조성물과 함께 투여될 (즉, 단일 치료 프로토콜로 사용함) 화학요법제 및/또는 방사선의 실제 선택에 따라 동시에 투여 (예를 들어, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜로)되거나 순차적으로 투여될 수 있다.

[0729] 조합 적용 및 사용에서, 상기 화합물/조성물 및 화학요법제 및/또는 방사선이 동시에 또는 본질적으로 동시에 투여될 필요는 없으며, 화합물/조성물 및 화학요법제 및/또는 방사선의 초기 투여 순서는 중요하지 않을 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물/조성물을 먼저 투여한 후에 화학요법제 및/또는 방사선을 투여할 수도 있고, 또는 화학요법제 및/또는 방사선을 먼저 투여한 후에 본 발명의 화합물/조성물을 투여할 수도 있다. 이러한 교대 투여는 단일 치료 프로토콜 동안 반복될 수 있다. 치료 프로토콜 동안의 투여 순서 및 각 치료제의 투여를 반복하는 횟수의 결정은 치료할 질환 및 환자의 상태를 평가한 후에 숙련된 전문의의 지식 범위 내이다. 예를 들어, 화학요법제 및/또는 방사선은 특히 이것이 세포독성제인 경우에 먼저 투여될 수 있고, 이후에는 본 발명의 화합물/조성물의 투여로 치료가 계속되고, 이때, 유리하다고 결정된다면 이후에 상기 화학요법제 및/또는 방사선을 투여하는 식으로 치료 프로토콜이 완료될 때까지 진행된다. 따라서, 실시하는 전문의는 경험 및 지식을 기초로 하여 치료가 진행됨에 따라서 개별 환자의 필요성에 맞추어 치료를 위한 화합물/조성물의 투여에 대하여 각각의 프로토콜을 변경할 수 있다. 담당 임상의는 사용된 투여량의 처치가 효과적인지 여부를 판단할 때 환자의 일반적인 웰빙(well-being) 및 또한 질환-관련 증상의 경감, 종양 성장의 억제, 종양의 실제 수축, 또는 전이의 억제와 같은 보다 뚜렷한 징후를 고려한다. 종양의 크기는 표준 방법, 예를 들어 방사선 연구, 예컨대 CAT 또는 MRI 스캔으로 측정될 수 있고, 연속적인 측정치를 이용하여 종양의 성장이 지연되었거나 심지어 역전되었는지 아닌지의 여부를 판단할 수 있다. 질환-관련 증상, 예컨대 동통의 경감, 및 전반적인 상태에서의 개선 역시 치료 효과를 판단하는데 도움을 줄 수 있다.

[0730] 가능한 조합 요법의 비-제한적인 구체예는, 본 발명의 화합물을 하기 나타낸 바와 같은 약물요법 분류에 기재된 작용제와 함께 사용하는 것을 포함한다. 이러한 목록을 폐쇄적인 것으로 간주해서는 안되며, 본 발명의 관련 치료 영역에서 통상적인 예를 설명하기 위한 것이어야 한다. 추가로, 조합 요법은 다양한 투여 경로를 포함할 수 있고, 경구, 정맥내, 안내, 피하, 피부, 및 흡입에 의한 국소 투여를 포함해야 한다.

[0731] 종양 질환, 증식성 장애 및 암의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 아로마타제 억제제, 항-에스트로겐, 항-안드로겐, 코르티코스테로이드, 고나도렐린 효능제, 토포이소머라제 1 및 2 억제제, 미세소관 활성제, 알킬화제, 니트로소우레아, 항-신생물, 항-대사물질, 백금-함유 화합물, 지질 또는 단백질 키나제 표적화제, IMiD, 단백질 또는 지질 포스파타제 표적화제, 항-혈관신생제, Akt 억제제, IGF-I 억제제, FGF3 조정제, mTOR 억제제, Smac 모방체, HDAC 억제제, 세포 분화를 유도하는 작용제, 브래디키닌 1 수용체 길항제, 안지오텐신 II 길항제, 시클로옥시게나제 억제제, 헤파라나제 억제제, 림포카인 억제제, 사이토카인 억제제, IKK 억제제, P38MAPK 억제제, ARRY-797, HSP90 억제제, 멀티키나제 억제제, 비스포스파네이트, 라파마이신 유도체, 항-세포자멸 경로 억제제, 세포자멸 경로 효능제, PPAR 효능제, RAR 효능제, Ras 이소형의 억제제, 텔로머라제 억제제, 프로테아제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제, 아미노펩티다제 억제제, SHIP 활성화제 - AQX-MN100, 휴맥스(Humax)-CD20 (오파투무맙), CD20 길항제, IL2-디프테리아 독소 융합체.

[0732] 종양 질환, 증식성 장애 및 암의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 다카르바진 (DTIC), 악티노마이신 C_2, C_3, D 및 F_1, 시클로포스파미드, 멜팔란, 에스트라무스틴, 메이탄시놀, 리파마이신, 스트렙토바리신, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 데토루비신, 카르미노마이신, 이다루비신, 에피루비신, 에소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신 A, A_2, 및 B, 캄프토테신, 이리노테칸(Irinotecan)®, 토포테칸(Topotecan)®, 9-아미노캄프토테신, 10,11-메틸렌디옥시캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 보르테조밉, 테모졸로미드, TAS103, NPI0052, 콤브레타스타틴, 콤브레타스타틴 A-2, 콤브레타스타틴 A-4, 칼케아미신, 네오카르시노스타틴, 에포틸론 A B, C, 및 반-합성 변이체, 헤르셉틴(Herceptin)®, 리툭산(Rituxan)®, CD40 항체, 아스파라기나제, 인터류킨, 인터페론, 류프롤리드, 및 페가스파르가제, 5-플루오로우라실, 플루오로데옥시유리딘, 프토라푸르, 5'-데옥시플루오로유리딘, UFT, MITC, S-1 카페시타빈, 디에틸스틸베스트롤, 타목시펜, 토레메핀, 톨무덱스, 타이미타크, 플루타미드, 플루옥심에스테론, 비칼루타미드, 피나스테리드, 에스트라디올, 트리옥시펜, 덱사메타손, 류프로엘린 아세테이트, 에스트라무스틴, 드롤록시펜, 메드록시프로게스테론, 메게스테롤 아세테이트, 아미노글루테티미드, 테스톨락톤, 테스토스테론, 디에틸스틸베스트롤, 히드록시프로게스테론, 미토마이신 A, B 및 C, 프로피로마이신, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 테트라플라틴, 백금-DACH, 오르마플라틴, 탈리도미드, 레날리도미드, CI-973, 텔로메스타틴, CHIR258, Rad 001, SAHA, 투바신(Tubacin), 17-AAG, 소라페닙, JM-216, 포도필로톡신, 에피포도필로톡신, 에토포시드, 테니포시드, 타르세바(Tarceva)®, 이레싸(Iressa)®, 이마티닙(Imatinib)®, 밀테포신(Miltefosine)®, 페리포신(Perifosine)®, 아미노프테린, 메토트렉세이트, 메토프테린, 디클로로-메토트렉세이트, 6-머캅토퓨린, 티오구아닌, 아자트투오프린, 알로퓨리놀, 클라드리빈, 플루다라빈, 펜토스타틴, 2-클로로아데노신, 데옥시사이티딘, 사이토신 아라비노시드, 사이타라빈, 아자시티딘, 5-아자사이토신, 겐시타빈, 5-아자사이토신-아라비노시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 류로신, 류로시딘 및 빈데신, 파클리탁셀, 탁소테레 및 도세탁셀.

[0733] 염증 질환 또는 동통의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 코르티코스테로이드, 비-스테로이드성 소염제, 근육이완제 및 다른 작용제와 이것들의 조합물, 마취제 및 다른 작용제와 이것의 조합물, 거담제 및 다른 작용제와 이것의 조합물, 항-우울제, 항-경련제, 및 이것들의 조합물; 항-고혈압제, 아편양제제, 국소 칸나비노이드, 캡사이신, 베타메타손 디프로피오네이트 (증진 및 비-증진), 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 프레드니손, 메틸 프레드니솔론, 디플로라손 디아세테이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 암시노니드, 덱사메타손, 덱소시메타손, 플루오시놀론 아세토노니드, 플루오시노니드, 할로시노니드, 클로코르탈론 피발레이트, 덱소시메타손, 플루란드레날리드, 살리실레이트, 이부프로펜, 케토프로펜, 에토돌라크, 디클로페나크, 메클로페나메이트 나트륨, 나프록센, 피록시캄, 셀레콕십, 시클로벤자프린, 바클로펜, 시클로벤자프린/리도카인, 바클로펜/시클로벤자프린, 시클로벤자프린/리도카인/케토프로펜, 리도카인, 리도카인/데옥시-D-글루코스, 프릴로카인, EMLA 크림 (국소 마취제의 공융 혼합물 (리도카인 2.5% 및 프릴로카인 2.5%), 구아이페네신, 구아이페네신/케토프로펜/시클로벤자프린, 아미트립틸린, 독세핀, 데시프라민, 이미프라민, 아목사핀, 클로미프라민, 노르트립

틸린, 프로트립틸린, 둘록세틴, 미르타제핀, 니속세틴, 마프로틸린, 레복세틴, 플루옥세틴, 플루복사민, 카르밤아제핀, 펠바메이트, 라모트리긴, 토피라메이트, 티아가빈, 옥스카르바제핀, 카르바메지핀, 조니사미드, 멕실레틴, 가바펜틴/클로니딘, 가바펜틴/카르밤아제핀, 카르밤아제핀/시클로벤자프린, 항-고혈압제, 예컨대 클로니딘, 코데인, 로페라미드, 트라마돌, 모르핀, 펜타닐, 옥시코돈, 히드로코돈, 레보르파놀, 부토르파놀, 멘톨, 살리실산메틸, 캄포르, 유칼리 오일, 테레빈유; CB1/CB2 리간드, 아세트아미노펜, 인플릭시맙, 산화질소 신타제 억제제, 특히, 유도가능한 산화질소 신타제의 억제제, PDE4 억제제 - 이부딜라스트(Ibudilast) (AV-411)와 유사한 메카니즘, CDC-801, JNK 억제제 - CC-401, 조합 TNF/PDE4 억제제 - CDC-998, IL-1 길항제, 예를 들어 아나킨라(Anakinra) - 키네레트(Kineret), AMG 108, (mAb) (IL-1을 표적으로 함), SHIP 활성화제 - AQX-MN100, C5 길항제, C5a 억제제, 펙셀리주맙(Pexelizumab), 피리미딘 합성 억제제, 림포카인 억제제, 사이토카인 억제제, IKK 억제제, P38MAPK 억제제, ARRY-797, HSP90 억제제, 멀티키나제 억제제, 비스포스파네이트, PPAR 효능제, Cox1 및 cox 2 억제제, 항-CD4 요법제, B-세포 억제제, COX/LOX 이중 억제제, 면역억제제, iNOS 억제제, NSAID, sPLA2 억제제, 콜히친(Colchicine), 알로퓨리놀, 옥시퓨리놀, 골드(Gold), 리다우라(Ridaura) - 아우라노핀(Auranofin), 페북소스타트, 퓨리카제(Puricase), PEG-유리카제 제제, 벤즈브로마론, 지속형 베타-2 효능제(LABA), 살메테롤 (세레벤트 디스쿠스(Serevent Diskus)) 및 포르모테롤 (포라딜(Foradil)), 류코트리엔(Leukotriene) 개질제, 예컨대 몬텔루카스트 (싱굴라이르(Singulair)) 및 자피를루카스트 (악콜레이트(Accolate)), 흡입용 크로몰라인 (인탈(Intal)) 또는 네도크로밀 (틸레이드(Tilade)), 테오필린(Theophylline), 속효형 베타-2 효능제, 이프라트로퓸(Ipratropium) (아트로벤트(Atrovent)), 면역요법-(알러지-탈감작화 쇼트), 항-IgE 모노클로날 항체 - 크솔라이르(Xolair), 통상의 DMARD, 예컨대 히드록시클로로퀸(플라퀘닐(Plaquenil)), 금 화합물 아우라노핀 (리다우라(Ridaura)), 술파살라진 (아줄피딘(Azulfidine)), 미노사이클린 (다이나신(Dynacin), 미노신(Minocin)) 및 메토트렉세이트 (류마트렉스(Rheumatrex)), 레플루노미드(아라바(Arava)), 아자티오프린 (이뮤란(Imuran)), 시클로스포린 (네오랄(Neoral), 샌디뮨(Sandimmune)) 및 시클로포스파미드 (사이톡산(Cytoxan)), 항생제, CD80 길항제, 동시자극 인자 길항제, 휴맥스-CD20 (오파투무맙); CD20 길항제, MEK 억제제, NF 카파 B 억제제, 항-B-세포 항체, 데노수맙, 핵 인자 카파 B 리간드의 수용체 활성자 (RANKL)를 특이적으로 표적화하는 mAb, IL-17 불활성화 항체, IL-17 수용체 길항제/억제제, CTLA 억제제, CD20 억제제, 가용성 VEGFR-1 수용체, 항-VEGFR-1 수용체 항체, 항-VEGF 항체, 인테그린 수용체 길항제, 셀렉틴(Selectin) 억제제, P-셀렉틴 및 E-셀렉틴 억제제, 포스포리파제 A2 억제제, 리폭시게나제 억제제, RANKL 및 RANK 길항제/항체, 오스테오프로테게린(Osteoprotegerin) 길항제, 림프독소 억제제, B-림프구 자극제, MCP-1 억제제, MIF 억제제, 하기 물질의 억제제: CD2, CD3, CD4, CD25, CD40 및 CD40 리간드 CD152 (CTLA4), 마크롤리드 면역억제제, 뉴클레오티드 대사의 선택적 억제제, 주화성의 억제제, CXC 수용체 및 CXC 리간드 억제제, 케모카인 길항제, 백혈구 주화성 억제제, 부착 분자 차단제, 셀렉틴 림프구 기능 항원-1(Selectins Lymphocyte Function Antigen-1) (LFA-1, CD11a) 길항제, 베리 레이트 항원-4(Very Late Antigen-4) (VLA-4) 길항제, 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 엘라스타제 억제제, 카텝신 억제제.

[0734] 눈의 안과 장애 및 질환의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 베타-차단제, 탄산 탈수효소 억제제, α- 및 β-아드레날린성 길항제, 예컨대 a1-아드레날린성 길항제, α2 효능제, 축동제, 프로스타글란딘 유사체, 코르티코스테로이드 및 면역억제제.

[0735] 눈의 안과 장애 및 질환의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 티몰롤, 베탁솔롤, 레보베탁솔롤, 카르테올롤, 레보부놀롤, 프로프라놀롤, 브린졸아미드, 도르졸아미드, 니프라딜롤, 요오피딘, 브리모니딘, 필로카르핀, 에피네프린, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 우노프로스톤, 덱사메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 시클로스포린, 및 이뮤노글로불린.

[0736] 자가면역 장애의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 코르티코스테로이드, 면역억제제, 프로스타글란딘 유사체 및 항-대사물질.

[0737] 자가면역 장애의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 덱사메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 시클로스포린, 이뮤노글로불린, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 우노프로스톤, 인플릭시맙, 루툭시맙, 메토트렉세이트, 비-스테로이드성 소염제, 근육 이완제 및 다른 작용제와 이것들의 조합물, 마취제 및 다른 작용제와 이것의 조합물, 거담제 및 다른 작용제와 이것의 조합물, 항-우울제, 항-경련제, 및 이것들의 조합물; 항-고혈압제, 아편양제제, 국

소 칸나비노이드, 및 다른 작용제, 예컨대 캡사이신, 베타메타손 디프로피오네이트 (증진 및 비-증진), 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 프레드니손, 메틸 프레드니솔론, 디플로라손 디아세테이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 암시노니드, 덱사메타손, 덱소시메타손, 플루오시놀론 아세토노니드, 플루오시노니드, 할로시노니드, 클로코르탈론 피발레이트, 덱소시메타손, 플루란드레날리드, 살리실레이트, 이부프로펜, 케토프로펜, 에토돌라크, 디클로페나크, 메클로페나메이트 나트륨, 나프록센, 피록시캄, 셀레콕십, 시클로벤자프린, 바클로펜, 시클로벤자프린/리도카인, 바클로펜/시클로벤자프린, 시클로벤자프린/리도카인/케토프로펜, 리도카인, 리도카인/데옥시-D-글루코스, 프릴로카인, EMLA 크림 (국소 마취제의 공융 혼합물 (리도카인 2.5% 및 프릴로카인 2.5%), 구아이페네신, 구아이페네신/케토프로펜/시클로벤자프린, 아미트립틸린, 독세핀, 데시프라민, 이미프라민, 아목사핀, 클로미프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 둘록세틴, 미르타제핀, 니속세틴, 마프로틸린, 레복세틴, 플루옥세틴, 플루복사민, 카르밤아제핀, 펠바메이트, 라모트리긴, 토피라메이트, 티아가빈, 옥스카르바제핀, 카르바메지핀, 조니사미드, 멕실레틴, 가바펜틴/클로니딘, 가바펜틴/카르밤아제핀, 카르밤아제핀/시클로벤자프린, 항-고혈압제, 예컨대 클로니딘, 코데인, 로페라미드, 트라마돌, 모르핀, 펜타닐, 옥시코돈, 히드로코돈, 레보르파놀, 부토르파놀, 멘톨, 살리실산메틸, 캄포르, 유칼리 오일, 테레빈유; CB1/CB2 리간드, 아세트아미노펜, 인플릭시맙; 산화질소 신타제 억제제, 특히, 유도가능한 산화질소 신타제의 억제제; 및 다른 작용제, 예컨대 캡사이신, PDE4 억제제 - 이부딜라스트 (AV-411)와 유사한 메카니즘, CDC-801, JNK 억제제 - CC-401, 조합 TNF/PDE4 억제제 - CDC-998, IL-1 길항제, 예를 들어 아나킨라 - 키네레트, AMG 108, (mAb) (IL-1을 표적으로 함), SHIP 활성화제 - AQX-MN100, C5 길항제, C5a 억제제, 펙셀리주맙, 피리미딘 합성 억제제, 림포카인 억제제, 사이토카인 억제제, IKK 억제제, P38MAPK 억제제, ARRY-797, HSP90 억제제, 멀티키나제 억제제, 비스포스파네이트, PPAR 효능제, Cox1 및 cox 2 억제제, 항-CD4 요법제, B-세포 억제제, COX/LOX 이중 억제제, 면역억제제, iNOS 억제제, NSAID, sPLA2 억제제, 콜히친, 알로퓨리놀, 옥시퓨리놀, 골드, 리다우라 - 아우라노핀, 페북소스타트, 퓨리카제, PEG-유리카제 제제, 벤즈브로마론, 지속형 베타-2 효능제 (LABA), 살메테롤 (세레벤트 디스쿠스) 및 포르모테롤 (포라딜), 류코트리엔 개질제, 예컨대 몬텔루카스트 (싱굴라이르) 및 자피를루카스트 (악콜레이트), 흡입용 크로몰라인 (인탈) 또는 네도크로밀 (틸레이드), 테오필린, 속효형 베타-2 효능제, 이프라트로퓸 (아트로벤트), 면역요법-(알러지-탈감작화 쇼트), 항-IgE 모노클로날 항체 - 크솔라이르, 통상의 DMARD, 예컨대 히드록시클로로퀸 (플라퀘닐), 금 화합물 아우라노핀 (리다우라), 술파살라진 (아줄피딘), 미노사이클린 (다이나신, 미노신) 및 메토트렉세이트 (류마트렉스), 레플루노미드 (아라바), 아자티오프린 (이뮤란), 시클로스포린 (네오랄, 샌디뮨) 및 시클로포스파미드 (사이톡산), 항생제, CD80 길항제, 동시자극 인자 길항제, 휴맥스-CD20 (오파투무맙); CD20 길항제, MEK 억제제, NF 카파 B 억제제, 항-B-세포 항체, 데노수맙, 핵 인자 카파 B 리간드의 수용체 활성자 (RANKL)를 특이적으로 표적화하는 mAb, IL-17 불활성화 항체, IL-17 수용체 길항제/억제제, CTLA 억제제, CD20 억제제, 가용성 VEGFR-1 수용체, 항-VEGFR-1 수용체 항체, 항-VEGF 항체, 인테그린 수용체 길항제, 셀렉틴 억제제, P-셀렉틴 및 E-셀렉틴 억제제, 포스포리파제 A2 억제제, 리폭시게나제 억제제, RANKL 및 RANK 길항제/항체, 오스테오프로테게린 길항제, 림프독소 억제제, B-림프구 자극제, MCP-1 억제제, MIF 억제제, 하기 물질의 억제제: CD2, CD3, CD4, CD25, CD40 및 CD40 리간드 CD152 (CTLA4), 마크롤리드 면역억제제, 뉴클레오티드 대사의 선택적 억제제, 주화성의 억제제, CXC 수용체 및 CXC 리간드 억제제, 케모카인 길항제, 백혈구 주화성 억제제, 부착 분자 차단제, 셀렉틴 림프구 기능 항원-1 (LFA-1, CD11a) 길항제, 베리 레이트 항원-4 (VLA-4) 길항제, 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 엘라스타제 억제제, 카텝신 억제제.

[0738] 대사 장애의 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용가능한 염은 하기를 포함하는 군에서 선택된 작용제와 함께 투여될 수 있다: 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 증감제, 비구아니드 작용제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐린친화성 술포닐우레아 수용체 리간드, 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, GSK3 (글리코겐 신타제 키나제-3) 억제제, GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, RXR 리간드 나트륨-의존적 글루코스 동시 수송자 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 A 억제제, AGE 브레이커, PPAR 조정제, LXR 및 FXR 조정제, 비-글리타존형 PPARS 효능제, 선택적인 글루코코르티코이드 길항제, 메트포르민, 글리피지드(Glipizide), 글리부리드, 아마릴(Amaryl), 메글리티니드, 나테글리니드, 레파글리니드, PT-112, SB-517955, SB4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, GW-0791, AGN-194204, T-1095, BAY R3401, 아카르보스 엑센딘(Exendin)-4, DPP728, LAF237, 빌다글립틴, MK-0431, 삭사글립틴, GSK23A, 피오글리타존, 로시글리타존, (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술포닐}2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산 (특허 출원 WO 03/043985에서 실시예 4의 화합물 19로 기재됨) 및 GI-262570.

[0739] **질환**

[0740] 본원은, 질환으로 고통받는 개체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 질환으로 고통받는 개체에서 질환을 치료하는 방법을 기재한다.

[0741] 또한, 본원은 질환 또는 장애로 고통받는 개체에게 유효량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)를 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애로 고통받는 개체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 본 발명은 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)의 용도를 포함한다.

[0742] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인간 또는 다른 포유동물에서 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는, MEK 키나제가 소정의 역할을 수행하는 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 관한 것이다: 종양, 혈액계, 염증, 안과, 신경계, 면역계, 심혈관계 및 피부과의 질환 및 또한 과도하거나 조절되지 않는 염증전(pro-inflammatory) 사이토카인 생성, 예를 들어 과도하거나 조절되지 않는 TNF, IL-1, IL-6 및 IL-8 생성에 의해 야기되는 질환. 본 발명은 이러한 용도 및 이러한 사이토카인-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 상기 화합물의 용도를 포함한다. 추가로, 본 발명은 임의의 이러한 질환 또는 장애를 치료하기 위해서 인간에게 유효량의 MEK 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0743] MEK 키나제가 직접적으로 또는 염증전 사이토카인, 예컨대 사이토카인 TNF, IL-1, IL-6 및 IL-8을 통해 소정의 역할을 수행하는 질환 또는 장애는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 건안증, 녹내장, 자가면역 질환, 염증 질환, 골 파괴(destructive-bone) 장애, 증식성 장애, 신경변성 장애, 바이러스성 질환, 알러지, 감염성 질환, 심장 발작, 혈관신생 장애, 졸중시의 재관류/허혈, 혈관 과형성, 장기 저산소증, 심장 비대증, 트롬빈-유래 혈소판 응집, 및 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신테타제-2 (COX-2)와 관련이 있는 상태.

[0744] 본 발명의 특정 측면에서, 상기 질환은 암, 과형성, 재협착, 염증, 면역 장애, 심장 비대증, 아테롬성 동맥경화증, 동통, 편두통, 혈관신생-관련 상태 또는 장애, 수술, 혈관성형술 또는 다른 상태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의학적 상태 후에 유도된 증식을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 인간 또는 동물 신체의 과증식성 상태이다.

[0745] 추가의 실시양태에서, 상기 과증식성 상태는 혈액계 및 비-혈액계 암으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 혈액계 암은 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 백혈병은 급성 및 만성 백혈병으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 급성 백혈병은 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 및 급성 비-림프구성 백혈병 (ANLL)으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 만성 백혈병은 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 만성 골수성 백혈병 (CML)으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 혈액계 암은 다발성 골수종이다. 다른 실시양태에서, 상기 혈액계 암은 저등급, 중간 등급 또는 고등급이다. 다른 실시양태에서, 상기 비-혈액계 암은 뇌암, 두경부암, 폐암, 유방암, 생식계의 암, 소화계의 암, 췌장암, 및 비뇨계의 암으로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 소화계의 암은 상부 소화관의 암 또는 결장직장암이다. 추가의 실시양태에서, 상기 비뇨계의 암은 방광암 또는 신장 세포 암종이다. 추가의 실시양태에서, 상기 생식계의 암은 전립선암이다.

[0746] 본원에 기재한 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 유형의 암은 다음을 포함한다: 구강 및 인두의 암, 호흡계의 암, 뼈 및 관절의 암, 연질 조직의 암, 피부암, 생식계의 암, 눈 및 안와(眼窩)의 암, 신경계의 암, 림프계의 암 및 내분비계의 암. 특정 실시양태에서, 이들 암은 하기로 구성된 군에서 선택될 수 있다: 혀, 구강, 인두 또는 다른 구강의 암; 식도암, 위암 또는 소장암; 결장암 또는 직장, 항문 또는 항문직장의 암; 간, 간내 담관, 담낭, 췌장 또는 다른 담도 또는 소화 장기의 암; 후두 및 기관지의 암, 및 호흡 장기의 다른 암; 심장암, 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 다른 비-상피성 피부암; 자궁 또는 자궁경부의 암; 자궁체의 암; 난소, 외음부, 질 또는 다른 여성 생식기의 암; 전립선, 고환, 음경 또는 다른 남성 생식기의 암; 방광암; 신장암; 신장, 골반 또는 요도의 암 또는 비뇨생식기 장기의 다른 암; 갑상선암 또는 다른 내분비계의 암; 만성 림프구성 백혈병; 및 과립구 및 단핵구 둘다의 피부 T-세포 림프종.

[0747] 본원에 기재한 화합물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 다른 유형의 암은 다음을 포함한다: 선암, 혈관육종, 성상세포종, 청신경종, 미분화 성상세포종, 기저 세포 암종, 교아세포종, 연골육종, 융모막암종, 척삭종, 두개인두종, 피부 흑색종, 낭포선암, 내피육종, 태생기암, 상의세포종, 유잉 종양, 상피성 암종, 섬유육종, 위암, 요생식로암, 다형성 교아세포종, 혈관아세포종, 간세포 암종, 간종양, 카포시 육종, 대세포(large cell) 암종,

평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 수질 갑상선 암종, 수모세포종, 수막종, 중피종, 골수종, 점액육종, 신경아세포종, 신경섬유육종, 희돌기교종, 골형성 육종, 상피성 난소암, 유두상 암종, 유두상 선암, 부갑상선 종양, 크롬친화성세포종, 송과체종, 형질세포종, 망막아세포종, 횡문근육종, 피지선 암종, 정상피종, 피부암, 흑색종, 소세포 폐 암종, 편평 세포 암종, 땀샘 암종, 윤활막종, 갑상선암, 포도막 흑색종, 및 빌름스 종양.

[0748] 또한, 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체를 항-종양제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 과증식성 장애를 치료하는 방법을 기재한다. 일부 실시양태에서, 상기 항-종양제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물질, 삽입성 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관신생 억제제, 항-안드로겐제, SHIP 활성화제 - AQX-MN100, 휴맥스-CD20 (오파투무맙), CD20 길항제, IL2-디프테리아 독소 융합체로 구성된 군에서 선택된다.

[0749] 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 질환은 혈액계 장애일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 혈액계 장애는 겸상적혈구 빈혈, 골수이형성 장애 (MDS) 및 골수증식성 장애로 구성된 군에서 선택된다. 추가의 실시양태에서, 상기 골수증식성 장애는 진성 적혈구증가증, 골수섬유증 및 본태성 혈소판증가증으로 구성된 군에서 선택된다.

[0750] 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 유의하게 덜 해로운 부작용을 갖는다는 추가의 이익을 갖는 소염제로서 유용할 수 있다. 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 류마티스성 관절염, 척추관절증, 강직성 척추염, 통풍, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 연소성 관절염, 급성 류마티스성 관절염, 장질환성 관절염, 신경병성 관절염, 건선성 관절염 및 화농성 관절염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 관절염의 치료에 유용하다. 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 또한 골다공증 및 다른 관련 골 장애의 치료에도 유용하다. 본원에 기재한 이러한 화합물, 조성물 및 방법은 또한 위장 상태, 예컨대 역류성 식도염, 설사, 염증성 장 질환, 크론병, 위염, 과민성 장 증후군 및 궤양성 대장염의 치료에도 유용하다. 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 또한 폐 염증, 예컨대 바이러스 감염 및 낭성 섬유증과 관련이 있는 폐 염증의 치료에도 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 또한 단독으로 또는 통상의 면역조정제와 조합되어 장기 이식 환자에게도 유용하다. 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 소양증 및 백반증의 치료에 유용하다. 특히, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 특정 염증 질환, 예컨대 류마티스성 관절염의 치료에 유용하다.

[0751] 예방 또는 치료될 수 있는 추가의 염증 질환은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 천식, 알러지, 호흡곤란 증후군 또는 급성 또는 만성 췌장염. 추가로, 예방 또는 치료될 수 있는 호흡계 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환 및 폐 섬유증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가로, 본원에 기재한 MEK 키나제 억제제는 또한 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신테타제-2 (COX-2) 생성과도 관련이 있다. 프로스타글란딘과 같이 아라키돈산으로부터 유도되는 시클로옥시게나제 경로의 염증전 매개자는 유도가능한 COX-2 효소에 의해 생성된다. COX-2의 조절은, 다양한 세포에 영향을 미치며 다양한 질환 단계 및 상태의 중요한 염증성 매개자인 이러한 염증전 매개자를 조절한다. 특히, 이들 염증성 매개자는 동통, 예컨대 동통 수용체의 감작화, 및 부종과 관련이 있다. 따라서, 예방 또는 치료될 수 있는 추가의 MEK 키나제-매개 상태는 부종, 무통(無痛), 열 및 동통, 예컨대 신경근육통, 두통, 치통, 관절염 동통 및 암에 의해 야기되는 동통을 포함한다.

[0752] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 안과 장애일 수 있다. 치료 또는 예방될 수 있는 안과 질환 및 혈관신생이 발병기전에서 소정의 역할을 하는 다른 질환은 건안증 (예를 들어, 쇼그렌 증후군), 황반 변성, 우각 폐색성 및 광각 녹내장, 망막 신경절 변성, 안구 허혈, 망막염, 망막증, 포도막염, 눈부심, 및 눈 조직에 대한 급성 상해와 관련이 있는 염증 및 동통을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 녹내장성 망막증 및/또는 당뇨병성 망막증의 치료에 유용하다. 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 또한 눈 수술, 예컨대 백내장 수술 및 굴절교정 수술로 인한 수술후 염증 또는 동통의 치료에도 유용하다. 추가의 실시양태에서, 상기 안과 장애는 건안증, 우각 폐색성 녹내장 및 광각 녹내장으로 구성된 군에서 선택된다.

[0753] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 자가면역 질환일 수 있다. 예방 또는 치료될 수 있는 자가면역 질환은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 염증성 동통, 궤양성 대장염, 크론병, 치주 질환, 측두하악골 관절 질환, 다발성 경화증, 당뇨병, 사구체신염, 전신성 홍반성 루푸스, 피부경화증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 용혈성 빈혈, 자가면역 위염, 자가면역 호중구

감소증, 혈소판감소증, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 아토피성 피부염, 이식편 대 숙주 질환 및 건선. 예방 또는 치료될 수 있는 염증 질환은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 천식, 알러지, 호흡 곤란 증후군 또는 급성 또는 만성 췌장염. 특히, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 특정 자가면역 질환, 류마티스성 관절염 및 다발성 경화증의 치료에 유용하다.

[0754] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 피부과 장애일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 MEK 키나제 억제제를 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 피부과 장애는 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 및 다른 비-상피성 피부암 및 또한 건선 및 지속적인 가려움증, 및 피부 및 피부 구조와 관련이 있는 다른 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 군에서 선택된다.

[0755] 치료 또는 예방될 수 있는 대사 질환은 대사 증후군, 인슐린 내성, 및 제1형 및 제2형 당뇨병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 본원에 기재한 조성물은 인슐린 내성 및 전형적으로 과도한 염증성 신호전달과 관련이 있는 다른 대사 장애, 예컨대 아테롬성 동맥경화증의 치료에도 유용할 수 있다.

[0756] 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 또한 혈관 질환, 편두통, 두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 재생불량성 빈혈, 호지킨병, 공피증, 류마티스성 열, 제I형 당뇨병, 신경근육 접합부 질환, 예를 들어 중증 근무력증, 백질 질환, 예를 들어 다발성 경화증, 사르코이드증, 신장염, 신증후군, 베체트 증후군, 다발성근염, 치은염, 치주 질환, 과민반응, 상해 후에 발생하는 종창, 허혈, 예를 들어 심근 허혈, 심혈관 허혈, 및 심장 정지에 2차적인 허혈 등과 같은 질환에서의 조직 손상을 치료하는데에도 유용하다. 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 알러지성 비염, 호흡 곤란 증후군, 내독소 쇼크 증후군, 및 아테롬성 동맥경화증의 치료에도 유용할 수 있다.

[0757] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 심혈관 상태일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 심혈관 상태는 아테롬성 동맥경화증, 심장 비대증, 특발성 심근증, 심부전, 혈관신생-관련 상태 또는 장애, 및 수술 및 혈관성형술로 인한 재협착을 포함하지만 이에 제한되지 않는 의학적 상태 후에 유도되는 증식으로 구성된 군에서 선택된다.

[0758] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 신경계 장애일 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 신경계 장애는 파킨슨병, 알쯔하이머병, 알쯔하이머 치매, 및 졸중, 허혈 및 외상으로 인한 중추신경계 손상으로 구성된 군에서 선택된다. 다른 실시양태에서, 상기 신경계 장애는 간질, 신경병성 동통, 우울증 및 양극성 장애로 구성된 군에서 선택된다.

[0759] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평 세포, 피부, 눈의 암, 망막아세포종, 안내 흑색종, 구강 및 구인두, 방광, 위 (gastric 또는 stomach), 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 머리, 목, 신장 (renal 또는 kidney), 간, 난소, 전립선, 결장직장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS-관련 (예를 들어, 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스-유도성의 암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 및 조성물은 비-암성 과증식성 장애, 예컨대 피부의 양성 과형성 (예를 들어, 건선), 재협착, 또는 전립선의 양성 과형성 (예를 들어, 양성 전립선 비대증 (BPH))의 치료를 위한 것이다.

[0760] 추가로, 포유동물에서 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 췌장염, 신장 질환 (예를 들어, 증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환), 동통, 혈관형성(vasculogenesis) 또는 혈관신생(angiogenesis)과 관련이 있는 질환, 종양 혈관신생, 만성 염증 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 아테롬성 동맥경화증, 피부 질환, 예컨대 건선, 습진 및 피부경화증, 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 미숙 망막증, 노화-관련 황반 변성, 혈관종, 건염, 활액낭염, 좌골신경통, 신경교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 유표피의 암일 수 있다.

[0761] 추가로, 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법으로 치료될 질환은 포유동물에서 배반포 이식의 예방일 수 있다.

[0762] 본 발명의 방법에 따라서 본원에 기재한 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 아미드, 호변이성질체, 전구약물, 수화물 또는 유도체로 치료할 수 있는 환자는 예를 들어 건선; 재협착; 아테롬성 동맥경화증; BPH; 유방암, 예컨대 유선의 도관 조직에서의 도관 암종, 수질 암종, 콜로이드성 암종, 관성 암종 및 염증성 유방암; 난소암, 예컨대 상피성 난소 종양, 예컨대 난소에서의 선암 및 난소로부터 복강으로 이동한 선암; 자궁암; 자궁경부암, 예컨대 경부 상피에서의 선암, 예컨대 편평 세포 암종 및 선암; 전립선암, 예컨대 선암 또는 골로 이동한 선암으로부터 선택된 전립선암; 췌장암, 예컨대 췌장관 조직에서의 상피성 암종 및

췌장관에서의 선암; 방광암, 예컨대 방광에서의 이행 세포 암종, 요로상피 암종 (이행 세포 암종), 방광을 연결하는 요로상피 세포에서의 종양, 편평 세포 암종, 선암 및 소세포암; 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 골수이형성증 및 골수증식성 장애; 골암; 폐암, 예컨대 비-소세포 폐암 (NSCLC) (편평 세포 암종, 선암 및 대세포 미분화 암종으로 나뉨) 및 소세포 폐암; 피부암, 예컨대 기저 세포 암종, 흑색종, 편평 세포 암종 및 자외선 각화증 (때때로 편평 세포 암종으로 발전하는 피부상태임); 눈의 망막아세포종; 피부 또는 안내 (눈) 흑색종; 원발성 간암 (간에서 시작되는 암); 신장암; 갑상선암, 예컨대 유두상, 여포성, 수질 및 미분화; AIDS-관련 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, B-세포 면역아세포성 림프종 및 소형 비-절단 세포 림프종(small non-cleaved cell lymphoma); 카포시 육종; B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV)와 같은 바이러스-유도성 암, 및 간세포 암종; 인간 림프친화성 바이러스-제1형 (HTLV-1) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 유두종 바이러스 (HPV) 및 자궁경부암; 중추신경계 (CNS)의 암, 예컨대 원발성 뇌 종양, 예컨대 교종 (성상세포종, 미분화 성상세포종 또는 다형성 교아세포종), 희돌기교종, 상의세포종, 수막종, 림프종, 신경초종 및 수모세포종; 말초 신경계 (PNS)의 암, 예컨대 청신경종 및 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 예컨대 신경섬유종 및 신경초종, 악성 섬유성 세포종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 수막종, 악성 중피종 및 악성 혼합형 뮐러 종양; 구강 및 구인두의 암, 예컨대 하인두암, 후두암, 비강인두암 및 구인두암; 위암, 예컨대 림프종, 위 간질 종양 및 카르시노이드 종양; 고환암, 예컨대 생식 세포 종양 (GCT), 예컨대 정상피종 및 비-정상피종, 및 생식선 간질 종양, 예컨대 라이디히 세포 종양 및 세르톨리 세포 종양; 흉선암, 예컨대 흉선종, 흉선 암종, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 카르시노이드 또는 카르시노이드 종양; 직장암; 및 결장암으로 진단받은 환자를 포함한다.

[0763] **키트**

[0764] 본원에 기재한 화합물, 조성물 및 방법은 장애, 예컨대 본원에 기재한 장애를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는, 용기 중의 본원에 기재한 화합물(들) 또는 조성물 및 임의로는 해당 키트를 다양한 방법 및 본원에 기재한 접근법에 따라 사용하는 방법을 교시하는 지침서를 포함한다. 이러한 키트는 또한 정보, 예컨대 학술 참고문헌, 패키지 삽입 물질, 임상 실험 결과, 및/또는 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 수립하고/하거나 용량, 투여법, 부작용, 약물 상호작용, 또는 건강 관리자에게 유용한 기타 정보를 기재한 여러가지에 대한 요약서를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예를 들어, 생체내 모델을 수반하는 실험 동물을 사용한 연구 및 인간 임상 실험을 바탕으로 하는 연구의 결과를 기초로 할 수 있다. 본원에 기재한 키트는 건강 관리자, 예컨대 전문의, 간호사, 약사, 처방전 취급인 등에게 제공, 판매 및/또는 홍보될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 또한 소비자에게 직접 판매될 수도 있다.

[0765] 본원에 기재한 화합물은 진단용 및 연구 시약으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재한 화합물은 단독으로 또는 다른 화합물과 조합되어 세포 및 조직 내에서 발현된 유전자의 발현 패턴을 밝혀내기 위한 차별적이고/이거나 조합적인 분석에서의 도구로 사용될 수 있다. 비-제한적인 일례로서, 1종 이상의 화합물을 처치한 세포 또는 조직 내에서의 발현 패턴을 상기 화합물을 처치하지 않은 대조군 세포 또는 조직과 비교하고, 생성된 패턴을 차별적인 유전자발현 수준에 대해 분석하는데, 이는 이러한 수준이 예를 들어 조사하는 유전자의 질환 관련성, 신호전달 경로, 세포내 위치, 발현 수준, 크기, 구조 또는 기능과 관련이 있기 때문이다. 이러한 분석은 발현 패턴에 영향을 미치는 다른 화합물의 존재 또는 부재하에 자극되거나 자극되지 않은 세포에 대하여 수행될 수 있다.

[0766] 본 발명의 화합물 및 제제는 인간 치료에 유용할 뿐만이 아니라, 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이), 외래 동물 및 축산 동물 (예를 들어, 말), 예컨대 포유동물, 설치류 등의 수의학적 치료에도 유용하다

[0767] 하기 제공되는 실시예 및 제조예는 본 발명의 화합물 및 이들 화합물을 제조하는 방법을 추가로 설명하고 예시한다. 본 발명의 범위는 어떠한 방식으로도 하기하는 실시예 및 제조예에 의해 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0768] **실시예**

[0769] **<u>술폰아미드를 합성하기 위한 일반적인 예시적 절차</u>**

[0770] **절차 A:** 무수 디클로로메탄 (3 mL/mmol) 중 아민 (1 당량)의 용액에 무수 트리에틸아민 (5 당량)을 첨가하였다. 상기 용액에 술포닐 클로라이드 (1 당량)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카에서의 플래쉬(flash) 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0771] **절차 B:** 무수 피리딘 (5 mL/mmol) 중 아민 (1 당량)의 교반 용액에 술포닐 클로라이드 (1 내지 5 당량)를 첨가

하였다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0772] **절차 C:** 요오도-원자의 치환:

[0773] 디옥산 및 물 (3:1)의 탈산소화된 혼합물 중 1 당량의 아릴 요오다이드, 1.5 당량의 보론산 또는 보론산 에스테르, 0.25 당량의 $PdCl_2$(dppf)×DCM 및 10 당량의 무수 K_2CO_3 분말을 함유하는 현탁액을 극초단파 반응기에서 60분 동안 115℃에서 가열하였다. 이것을 수성 NH_4Cl/THF로 추출하고, 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 반응 생성물을 플래쉬-컬럼 크로마토그래피 (Si, EtOAc/헥산, 또는 $CHCl_3$/MeOH)로 정제하였다. 수율: 20% 내지 40%.

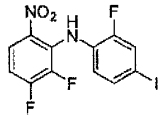
[0774] **절차 D:** N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-(알킬아미노)에탄술폰아미드의 합성:

[0775] 2-클로로-에탄술포닐 클로라이드 (0.1 mL, 1 mmol)를 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 5,6-디플루오로-N^1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.364 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.28 mL, 2 mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 용액 중 또는 순수(neat) 액체로서의 과량의 아민 (10 당량)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 6시간 더 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 유기 층을 묽은 HCl (2×20 mL, 2 N) 및 포화 $NaHCO_3$ (2×10 mL) 용액으로 순차적으로 세척하였다. 이어서, CH_2Cl_2 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 불순한 생성물을 정제용 HPLC 조건하에 정제하여 순수한 생성물을 50% 내지 60% 수율로 수득하였다.

[0776] 실시예 1

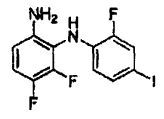
[0777] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)메탄술폰아미드:

[0778] 단계 A: 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-6-니트로아닐린:

[0779] 

[0780] 무수 THF 100 mL 중 2-플루오로-4-요오도아닐린 (11.40 g, 47 mmol)의 용액에 0℃에서 THF 중 1 M LHMDS 용액 (47 mmol) 47 mL를 적가하였다. 용액의 색상이 짙은 자주색으로 변하였다. 상기 용액을 캐뉼라를 통해 적하 깔때기로 옮기고, 상기 용액 (아민 유리 염기를 함유함)을 무수 THF (50 mL) 중 2,3,4-트리플루오로니트로벤젠 (8.321 g, 47.0 mmol)의 용액에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 첨가 완료 후, 상기 혼합물을 실온에서 아르곤하에 15시간 동안 교반하였다. 용매의 부피를 감소시킨 후에 에틸 아세테이트 및 염수로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨에서 건조시켜 용매를 제거하고, 수득된 짙은 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:5, R_f = 0.58)로 정제하여 조 생성물을 수득하였고, 이것은 진공하에 건조시킨 후에 갈색 고체가 되었다 (수득량, 수율: 6.23 g, 33.6%): m/z = 393 $[M-1]^-$.

[0781] 단계 B: 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민:

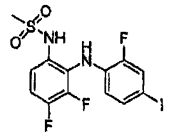
[0782] 

[0783] 에탄올 300 mL 중 니트로-디아릴아민 (6.23 g, 15.8 mmol)의 용액에 철 분말 (13.74 g, 246 mmol) 및 염화암모늄 (13.59 g, 254 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃의 오일조 온도에서 14시간 동안 교반하에 가열하였다. 이것을 여과하고, 잔류물을 에탄올로 2회 세척하였다. 에탄올을 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/1 M NaOH 용액으로 추출하였다. 추출 동안에, 더 많은 침전물이 형성되어 이것을 여과하고 버렸다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 황산나트륨에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 $CHCl_3$/헥산 (1:50)으로부터 재결정화하였다. 생성물을 갈색 침상물로서 수득하였다 (2.094 g, 66%). R_f = 0.44

(EtOAc/Hex 1:3).

[0784] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ = 7.40-7.38 (dd, 1H, *J* = 11.3 Hz, *J* = 1.5 Hz), 7.25-7.23 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.97-6.92 (q, 1H, *J* = 9 Hz), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.24-6.21 (t, 1H, *J* = 9 Hz), 5.3 (s, 1H, NH, br), 3.80 (s, 2H, NH_2, br), LRMS (ESI): *m/z* = 365 $[M+H]^-$.

[0785] 단계 C: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)메탄술폰아미드:

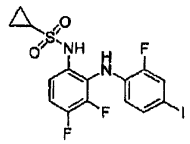
[0786] 

[0787] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 메탄술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0788] ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.37 (d, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.20-7.0 (q, 1H), 6.68 (s, 1H, br), 6.15-6.12 (q, 1H), 5.65 (s, 1H, br), 2.95 (s, 3H); *m/z* = 441 $[M-1]^-$.

[0789] 실시예 2

[0790] 2N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:

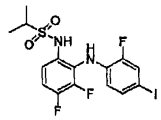
[0791] 

[0792] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 시클로프로판술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0793] ^{1}H NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.37 (d, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 121-1 Id (m, IH), 7.20-7.0 (q, 1H), 6.68 (s, 1H, br), 6.15-6.12 (q, 1H), 5.65 (s, 1H, br), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 2H); *m/z* = 467 $[M-1]^-$.

[0794] 실시예 3

[0795] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)프로판-2-술폰아미드:

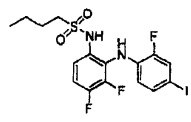
[0796] 

[0797] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 이소프로필술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다. 수율: 39%.

[0798] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50-7.43 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.15-7.09 (q, 1H, *J* = 1.6 Hz), 6.62 (s, 1H, br), 6.22-6.18 (q, 1H, *J* = 1.5 Hz), 5.65 (s, 1H, br), 3.30-3.28 (m, 1H), 1.38-1.37 (d, 6H, *J* = 1.2 Hz); *m/z* = 469 $[M-I]^-$.

[0799] 실시예 4

[0800] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)부탄-1-술폰아미드:

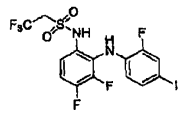
[0801] 

[0802] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 n-부틸술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다. 수율: 55%.

[0803] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50-7.43 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.15-7.09 (q, 1H, *J* = 1.6 Hz), 6.62 (s, 1H, br), 6.22-6.18 (q, 1H, *J* = 1.5 Hz), 5.65 (s, 1H, br), 3.06-3.031 (t, 2H, *J* = 1.4 Hz), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 0.87-0.86 (t, 3H, *J* = 1.3 Hz); *m/z* = 483 $[M-1]^-$.

[0804] 실시예 5

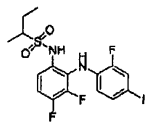
[0805] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2,2,2-트리플루오로 에탄 술폰아미드:

[0806] 

[0807] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 1,1,1-트리플루오로에틸술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다. 수율: 28%. m/z = 509 $[M-1]^-$.

[0808] 실시예 6

[0809] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)부탄-2-술폰아미드:

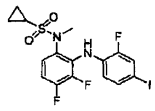
[0810] 

[0811] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 sec-부틸술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다. 수율: 22%.

[0812] ^{1}H-NMR (500 MHz, MeOH[d4]): δ = 7.60-7.40 (m, 3H), 7.18-7.00 (q, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.43-1.40 (d, 3H), 1.06-1.04 (t, 3H); *m/z* = 483 $[M-1]^-$.

[0813] 실시예 7

[0814] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-N-메틸 시클로프로판 술폰아미드:

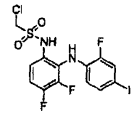
[0815] 

[0816] 무수 THF 3 mL 중 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-술폰아미드 (실시예 2 참조) (283.9 mg, 0.61 mmol)의 용액에 -78℃에서 1 M LHMDS 용액 (0.6 mL, 0.6 mol)을 첨가하고, 상기 용액을 10분 동안 이 온도에서 교반하였다. 이어서, 메틸 요오다이드 (0.8 mL, 1.824 g, 12.9 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 7시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 염수로 추출하였다. 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 제거하였다. 수득된 조 생성물을 플래쉬-컬럼 크로마토그래피 (Si, EtOAc/헥산 1:2, R_f = 0.45)로 정제하였다. 수득량, 수율: 205 mg, 70%.

[0817] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.41-7.39 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 7.30-7.29 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.98-6.93 (q, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.60 (s, 1H, br), 6.51-6.47 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); *m/z* = 481 $[M-1]^-$.

[0818] 실시예 8

[0819] 1-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐) 메탄 술폰아미드:

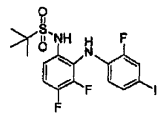
[0820] 

[0821] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 클로로메탄술포닐 클

로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다. m/z = 475 $[M-1]^-$.

[0822] 실시예 9

[0823] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드:

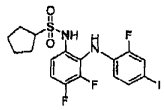
[0824] 

[0825] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 2-메틸프로판-2-술포닐 클로라이드 (문헌 절차에 따라 합성함)와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0826] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.0 & 17.7 Hz, 1H), 6.48 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 6.19 (t, *J* = 7.8 & 9.6 Hz, 1H), 5.58 (br s, D_2O 교환 가능 1H), 1.39 (s, 9H); *m/z* = 383 [M-1] .

[0827] 실시예 10

[0828] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로펜탄술폰아미드:

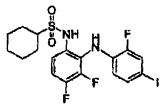
[0829] 

[0830] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 시클로펜탄술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0831] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (dd, *J* = 2.1 & 10.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 2.4, 4.8, & 9.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 9.6 & 17.7 Hz, 1H), 6.67 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 6.20 (dt, *J* = 1.5, 8.4 & 17.4 Hz, 1H), 3.53 (p, 1H), 1.80 (m, 8H); *m/z* = 495 $[M-1]^-$.

[0832] 실시예 11

[0833] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로헥산술폰아미드:

[0834] 

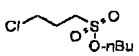
[0835] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 시클로헥산술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0836] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (dd, *J* = 1.5 & 10.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 2.4, 4.8 & 9.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 9.3 & 18.0 Hz, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.18 (dt, *J* = 1.5, 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 2.95 (삼중선의 삼중선 , 2.10-1.16 (m, 10H); *m/z* = 509 $[M-1]^-$.

[0837] 실시예 12

[0838] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드:

[0839] 단계 A: n-부틸 3-클로로-1-프로판술포네이트:

[0840] 

[0841] CH_2Cl_2 (50 mL) 중 트리에틸아민 (28 mL, 200 mmol)을 CH_2Cl_2 (250 mL) 중 3-클로로-1-프로판술포닐 클로라이드 (36.6 g, 200 mmol) 및 1-부탄올 (18.4 g, 240 mmol)의 빙냉 용액에 서서히 첨가하고, 16시간 동안 계속 교반하였다. 상기 혼합물을 CH_2Cl_2 (200 mL)로 희석하고 세척 (수성 HCl)하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 용매를 증발시켜 조 형태의 표제 생성물 1 (40.85 g, 95%)을 약간 황색의 오일로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제없이 다음

반응에 사용하였다.

[0842] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (육중선, 2H), 1.72 (오중선, 2H), 2.31 (오중선,2H), 3.27(t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.3 Hz), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[0843] 단계 B: 1-부틸 시클로프로판술포네이트:

[0844]

[0845] 1-부틸 3-클로로-1-프로판술포네이트 (THF 25 mL 중 4.6 g, 21.39 mmol) 및 부틸리튬 (14.7 mL, 23.53 mmol, 1.6 M, THF)의 용액을 THF (150 mL)에 -78℃에서 질소 대기하에 동시에 첨가하였다. 상기 용액이 0℃로 가온되도록 한 후에 물 (2 mL)로 켄칭(quenching)시켰다. 휘발물질을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (150 mL)로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 원하는 조 생성물 (3.23 g, 78.22 %)을 거의 순수한 형태로 옅은 황색 오일로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0846] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.45(육중선, 2H), 1.74(오중선, 2H), 2.45 (칠중선, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[0847] 단계 C: 부틸 1-메틸-시클로프로판술포네이트:

[0848]

[0849] THF (15 mL) 중 1-부틸 시클로프로판술포네이트 (1 g, 5.58 mmol)의 용액에 부틸리튬 용액 (3.84 mL, 6.14 mmol, 1.6 M, THF)을 -78℃에서 질소 대기하에 서서히 첨가하였다. 15분 후에 MeI (0.72 mL, 11.16 mmol)를 첨가하고, 상기 용액이 0℃로 가온되도록 하고, 물 (1 mL)로 켄칭시켰다. 휘발물질을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 헥산/CH_2Cl_2)에서 정제하여 표제 생성물 (0.59 g, 55.0%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0850] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.74(m, 2H), 4.21 ((t, J = 6.6 Hz, 2H).

[0851] 단계 D: 1-칼륨 1-메틸-시클로프로판술포네이트:

[0852]

[0853] DME (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 1-부틸 1-메틸-시클로프로판술포네이트 (0.386 g, 2 mmol) 및 칼륨 티오시아네이트 (0.194 g, 2 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 휘발물질을 증발시켜 조 술포네이트 (0.348 g, 정량적)를 수득하였고, 이것을 진공하에 50℃에서 16시간 동안 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

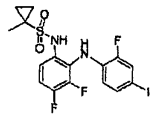
[0854] ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ 0.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 3H).

[0855] 단계 E: 1-메틸-시클로프로판술포닐클로라이드:

[0856]

[0857] 1-칼륨 1-메틸-시클로프로판술포네이트 (0.348 g, 2 mmol), 티오닐 클로라이드 (5 mL) 및 DMF (5 방울)의 용액을 60℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 휘발물질을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 조 생성물을 황색 고무상 오일로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0858] 단계 F: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드:

[0859] 

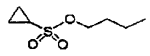
[0860] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 1-메틸-시클로프로판술포닐클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0861] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 2.4, 4.5 & 9.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.3 & 17.7 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 2.1, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 0.75 (dd, *J* = 5.1 & 6.3 Hz, 2H); *m/z* = 481 $[M-1]^-$.

[0862] 실시예 13

[0863] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

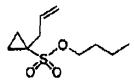
[0864] 단계 A: 부틸 시클로프로판술포네이트:

[0865] 

[0866] 시클로프로판술포닐 클로라이드 (5 g, 35 mmol, 1 당량)를 과량의 BuOH (20 mL) 중에 용해하고, 상기 반응 혼합물을 -10℃에서 냉각시켜 피리딘 (5.8 mL, 70 mmol, 2 당량)을 서서히 적가하였다. 상기 혼합물을 서서히 실온에서 가온하고 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 백색 고체를 $CHCl_3$ 중에 용해시켰다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 농축시켜 오일을 수득하였다 (4.8 g, 24.9 mmol, 71%).

[0867] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.25 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.25 (dd, 2H), 1.09 (dd, 2H), .93 (t, 3H).

[0868] 단계 B: 부틸 1-알릴시클로프로판-1-술포네이트:

[0869] 

[0870] THF 중 1-부틸 시클로프로판술포네이트 (4.8 g, 24.9 mmol)의 용액에 -78℃에서 부틸리튬 용액 (15.6 mL, 24.9 mmol, 1.6 M, THF) 및 알릴 요오다이드 (24.9 mmol)를 질소 대기하에 동시에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반하고 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발물질을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 헥산/CH_2Cl_2)에서 정제하여 표제 생성물 (3.75 g, 69.0%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0871] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.6 (m, 1H), 5.13-5.08 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 2.65 (d, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4 (m, 4H), .93 (m, 5H).

[0872] 단계 C: 칼륨 1-알릴시클로프로판-1-술포네이트:

[0873]

[0874] DME (20 mL) 및 물 (20 mL) 중 1-부틸 1-메틸-시클로프로판술포네이트 (3.75 g, 17.2 mmol) 및 칼륨 티오시아네이트 (1.7 g, 17.2 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 휘발물질을 증발시켜 조 술포네이트 (3.44 g, 정량적)를 수득하였고, 이것을 진공하에 50℃에서 16시간 동안 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.6 (m, 1H), 4.91-4.85 (dd, 2H), 2.471-2.397 (d, 2H), 0.756

[0875] (m, 2H), 0.322 (m, 2H).

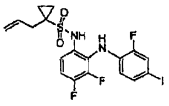
[0876] 단계 D: 1-알릴시클로프로판-1-술포닐 클로라이드:

[0877]

[0878] 칼륨 1-알릴시클로프로판-1-술포네이트 (3.44 g, 17.2 mmol), 티오닐 클로라이드 (10 mL) 및 DMF (5 방울)의 용액을 60℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 휘발물질을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 조 생성물을 황색 고무상 오일로서 수득하였고, 이것을 헥산으로 세척하여 추가의 정제없이 다음 반응에서 사용하였다 (2.7 g, 15 mmol, 87%).

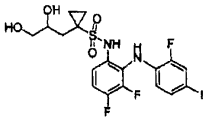
[0879] ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.728 (m, 1H), 5.191 (t, 2H), 2.9 (d, 2H), 0.756 (m, 2H), 0.322 (m, 2H).

[0880] 단계 E: 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

[0881] 

[0882] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 1-알릴시클로프로판-1-술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다. m/z = 507 $[M-1]^-$.

[0883] 단계 F: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

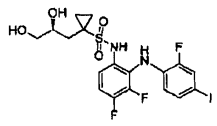
[0884] 

[0885] 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드 (0.77 g, 1.52 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (0.18 g, 1.52 mmol)를 THF (50 mL) 중에 용해하였다. 사산화오스뮴 (0.152 mmol, 0.965 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고 유기 상을 물로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (0.65 g, 79%).

[0886] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + D_2O): δ 7.38 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 2.4, 5.1 & 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0 & 17.7 Hz, 1H), 6.27 (dt, *J* = 3.0, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 3.9 & 11.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 6.6 & 11.1 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 9.6 & 15.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.83 (m, 2H); *m/z* = 542 $[M-1]^-$.

[0887] 실시예 14

[0888] (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

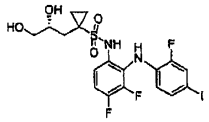
[0889] 

[0890] 순수한 S 이성질체를 라세미 혼합물 (실시예 13)의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[0891] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + D_2O): δ 7.38 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 2.4, 5.1 & 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0 & 17.7 Hz, 1H), 6.27 (dt, *J* = 3.0, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 3.9 & 11.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 6.6 & 11.1 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 9.6 & 15.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.83 (m, 2H); *m/z* = 542 $[M-1]^-$.

[0892] 실시예 15

[0893] (R)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[0894] 

[0895] 순수한 R 이성질체를 라세미 혼합물 (실시예 13)의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[0896] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + D_2O): δ 7.38 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 2.4, 5.1 & 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0 & 17.7 Hz, 1H), 6.27 (dt, *J* = 3.0, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 3.9 & 11.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 6.6 & 11.1 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 9.6 & 15.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.83 (m, 2H); *m/z* = 542 $[M-1]^-$.

[0897] 실시예 16

[0898] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:

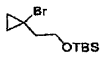
[0899] 단계 A: 2-d-브로모시클로프로필)에탄올:

[0900]

[0901] 무수 DCM 100 mL 중 순수 디에틸 아연 (3.3 mL, 3.977 g, 30 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.31 mL, 3.4188 g, 30 mmol)을 0℃에서 매우 서서히 적가하였다 (주의: 격렬한 기체 발생, 발열!). TFA의 첨가 완료 후, 상기 현탁액을 20분 동안 동일 온도에서 교반한 후에 디요오도 메탄 (2.45 mL, 8.134 g, 30.4 mmol)을 첨가하였다. 이것을 0℃에서 20분 동안 더 교반한 후에 DCM 10 mL 중 3-브로모부트-3-엔-1-올 (1 mL, 1.523 g, 10.1 mmol)의 용액을 동일 온도에서 첨가하였다. 첨가 완료 후, 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 MeOH 100 mL 및 염수 40 mL로 켄칭시키고, 이것을 30분 더 교반하였다. 용매를 감소시키고, 잔류물을 $CHCl_3$/수성 NH_4Cl로 추출하였다. 유기 층을 수집하여 염수 및 물로 세척하고, 용매를 제거하여 2-(1-브로모시클로프로필)-에탄올을 충분한 순도 (1.6564 g, 100%)로 수득하였다.

[0902] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.90-3.83 (t, 2H), 1.91-1.87 (t, 2H), 1.71 (s, 1H, br), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H).

[0903] 단계 B: TBS 보호된 2-(1-브로모시클로프로필)에탄올:

[0904] 

[0905] 무수 DCM 30 mL 중 시클로프로필 알콜 (단계 A) (1.303 g, 7.95 mmol)의 용액에 무수 피리딘 (1.2 mL, 1.1736 g, 14.8 mmol) 및 TBSOTf (2.7 mL, 3.1077 g, 11.76 mol)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이것을 $CHCl_3$/염수로 추출하고, 유기 분획물을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 감소시키고, 조 생성물을 플래쉬-컬럼 크로마토그래피 (Si, $CHCl_3$/헥산 1:10, R_f = 0.4)로 정제하였다. 수득량, 수율: 0.796 g, 36%.

[0906] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.95-3.75 (t, 2H), 1.95-1.85 (t, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, HH), 0.15-0.05 (s, 6H).

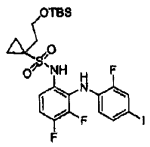
[0907] 단계 C: TBS 보호된 2-(1-클로로술포닐시클로프로필)에탄올:

[0908]

[0909] 무수 디에틸 에테르 15 mL 중 단계 B에서 제조한 시클로프로필 브로마이드 (1.1227 g, 4.04 mmol)의 용액에 펜탄 중 1.7 M t-BuLi 용액 (4.8 mL, 8.16 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 상기 용액을 30분 동안 이 온도에서 교반한 후에 디에틸 에테르 8 mL 중 신선하게 증류시킨 술푸릴 클로라이드 (0.65 mL, 1.029 g, 8.1 mmol)의 용액에 -78℃에서 전달 캐뉼라를 통해 옮겼다. 황색 현탁액을 실온으로 가온하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 진공하에 건조시켜 잉여 술푸릴 클로라이드를 제거하였다. 이어서, 잔류물을 헥산으로 2회 추출하여 여과한 후에 용매를 진공하에 증발시켜 술포닐 클로라이드를 충분한 순도의 무색 오일로서 수득하였다. 수득량 (수율): 870 mg (72%).

[0910] **^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.95-3.85 (t, 2H), 2.35-2.25 (t, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).**

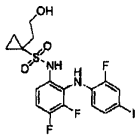
[0911] 단계 D: TBS-보호된 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:

[0912] 

[0913] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 단계 C에서 제조한 시클로프로필술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0914] **^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44-7.39 (dd, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.1-6.98 (q, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 6.16 (s, 1H, br), 3.85-3.75 (t, 2H), 2.15-2.00 (t, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.95-0.75 (m, 1 1H), 0.10 (s, 6H); *m/z* = 625 $[M-1]^-$.**

[0915] 단계 E: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:

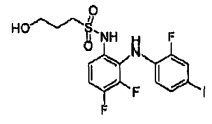
[0916] 

[0917] THF 1 mL 중 단계 D에서 제조한 TBS-보호된 술폰아미드 (21 mg, 0.033 mmol)의 용액에 1.2 N HCl 수용액 0.1 mL를 0℃에서 첨가하고, 상기 용액을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감소시키고, 잔류물을 수성 $NaHCO_3$ 용액 및 EtOAc로 추출하였다. 유기 분획물을 $MgSO_4$로 건조시켜 휘발물질을 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬-컬럼 크로마토그래피 (Si, $CHCl_3$/MeOH 10:1, R_f = 0.45)로 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다. 수득량 (수율): 16.9 mg (100%).

[0918] **^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44-7.39 (dd, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.1-6.98 (q, 1H), 6.34-6.24 (m, 1H), 6.16 (s, 1H, br), 3.85-3.75 (t, 2H), 2.15-2.00 (t, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H); *m/z* = 511 $[M-1]^-$.**

[0919] 실시예 17

[0920] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-3-히드록시프로판-1-술폰아미드:

[0921] 

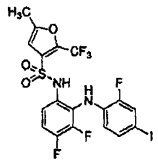
[0922] 1,4-디옥산 8 mL 및 H_2O 2 mL의 혼합물 중

3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-프로판-1-술폰아미드 (69.4 mg, 0.138 mmol)의 용액에 KOH 분말 (0.674 g, 12.0 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 3일 동안 환류 온도로 가열하였다. 이것을 EtOAc/염수로 추출하고, 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시켜 휘발물질을 제거하였다. 잔류물을 플래쉬-컬럼 크로마토그래피 (Si, DCM/MeOH 5:1, R_f = 0.3)로 정제하였다. 수득량 (수율): 41 mg (62%).

[0923] **^{1}H-NMR (500 MHz, MeOH [d4]): δ = 7.38- 7.21 (d, 1H), 7.23-7.21 (d, 1H), 7.06-7.00 (q, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.17-6.13 (t, 1H), 3.30-3.27 (t, 2H), 2.86-2.83 (t, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H); *m/z* = 485 [M-1]$^-$.**

[0924] 실시예 18

[0925] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란-3-술폰아미드:

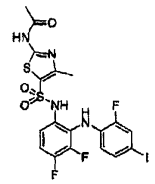
[0926] 

[0927] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란-3-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)푸란-3-술폰아미드를 형성하였다.

[0928] **^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.2 (s, 3H), 5.3 (s, 1H), 6.0 (dt, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.0-7.3 (m, 3H), 7.4 (dd, 1H).**

[0929] 실시예 19

[0930] N-(5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)술파모일)-메틸티아졸-2-일)아세트아미드:

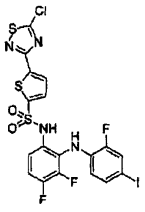
[0931] 

[0932] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 2-아세트아미도-4-메틸티아졸-5-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 N-(5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)술파모일)-4-메틸티아졸-2-일)아세트아미드를 수득하였다.

[0933] **^{1}H NMR ($CDCl_3$)) δ 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 5.9 (dt, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.0-7.6 (m, 3H), 7.4 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H).**

[0934] 실시예 20

[0935] 5-(5-클로로-1,2,4-티아디아졸-3-일)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:

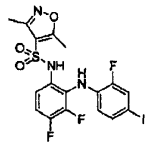
[0936] 

[0937] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 5-(5-클로로-1,2,4-티아디아졸-3-일)티오펜-2-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 5-(5-클로로-1,2,4-티아디아졸-3-일)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드를 수득하였다.

[0938] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)) δ 5.8 (dt, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.95 (d, 1H),7.4 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (s, 1H).

[0939] 실시예 21

[0940] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-3,5-디메틸이속사졸-4-술폰아미드:

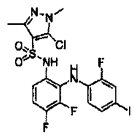
[0941] 

[0942] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 3,5-디메틸이속사졸-4-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-3,5-디메틸이속사졸-4-술폰아미드를 수득하였다.

[0943] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)) δ 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 5.8 (s, 1H), 6.0 (dt, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.9 (s, 1H),7.0 (q, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.4 (dd, 1H).

[0944] 실시예 22

[0945] 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술폰아미드:

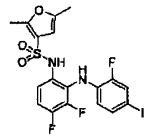
[0946] 

[0947] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 5-클로로-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술폰아미드를 수득하였다.

[0948] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)) δ 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 5.8 (s, 1H), 5.95 (dt, 1H), 7.0 (q, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H).

[0949] 실시예 23

[0950] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸푸란-3-술폰아미드:

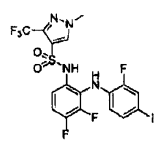
[0951] 

[0952] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 2,5-디메틸푸란-3-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸푸란-3-술폰아미드를 수득하였다.

[0953] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)) δ 2.2 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 5.8 (s, 1H), 6.0 (dt, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.0 (q, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H).

[0954] 실시예 24

[0955] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-술폰아미드:

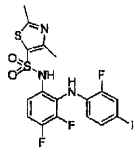
[0956] 

[0957] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-술폰아미드를 수득하였다.

[0958] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)) δ 3.8 (s, 3H), 5.7 (s, 1H), 6.0 (dt, 1H), 7.0 (q, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.8 (s, 1H).

[0959] 실시예 25

[0960] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2,4-디메틸티아졸-5-술폰아미드:

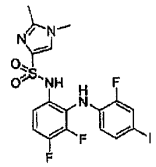
[0961] 

[0962] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민 (0.182 mmol)을 2,4-디메틸티아졸-5-술포닐 클로라이드 (0.5 mmol)와 반응시켜 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2,4-디메틸티아졸-5-술폰아미드를 수득하였다.

[0963] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)) δ 2.3 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 5.7 (s, 1H), 5.9 (dt, 1H), 7.1 (q, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.4 (s, 1H).

[0964] 실시예 26

[0965] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-술폰아미드:

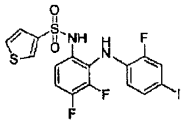
[0966] 

[0967] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 1,2-디메틸-1H-이미다졸-4-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0968] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (br s, 1H), 7.37 (dd, J = 1.8 & 10.8 Hz, 1H), 7.32-7.14 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 9.6 & 17.7 Hz, 1H), 5.87 (dt, J = 4.2, 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

[0969] 실시예 27

[0970] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:

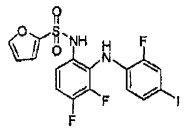
[0971] 

[0972] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 티오펜-3-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0973] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (dd, J = 1.2 & 3.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.9 & 5.1 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 9.3 & 17.1 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 2.1, 4.8 & 8.7 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 5.4, 8.7 & 14.1 Hz, 1H), 5.98 (br d, J = 2.1 Hz, D_2O 교환 가능, 1H).

[0974] 실시예 28

[0975] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)푸란-2-술폰아미드:



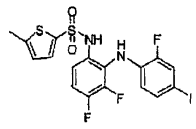
[0976]

[0977] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 푸란-2-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0978] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 7.38 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.7 & 16.5 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 1.8, 5.1 & 9.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 1.8 & 3.6 Hz, 1H), 6.44 (dt, *J* = 5.1, 8.7 & 13.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, D_2O 교환 가능, 1H).

[0979] 실시예 29

[0980] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-5-메틸티오펜-2-술폰아미드:



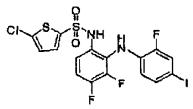
[0981]

[0982] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 5-메틸티오펜-2-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0983] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (dd, *J* = 0.9 & 10.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 2.1, 4.8 & 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 1.2 & 3.9 Hz, 1H), 5.89 (dt, *J* = 2.4, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.54 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0984] 실시예 30

[0985] 5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:



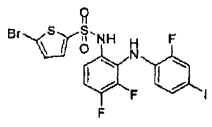
[0986]

[0987] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 5-클로로티오펜-2-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0988] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (dd, *J* = 1.5 & 10.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 2.1, 5.1 & 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.0 & 18.6 Hz, 3H), 6.84 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.86 (dt, *J* = 1.8, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.49 (br s, D_2O 교환 가능, 1H).

[0989] 실시예 31

[0990] 5-브로모-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:



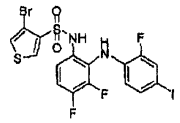
[0991]

[0992] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 5-브로모티오펜-2-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0993] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.29 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85(dt, *J* = 2.1, 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H).

[0994] 실시예 32

[0995] 4-브로모-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:

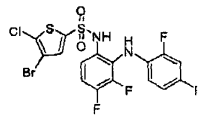
[0996] 

[0997] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 4-브로모티오펜-3-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0998] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (br m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 2.4, 4.8 & 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.02 (dt, *J* = 2.4, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H).

[0999] 실시예 33

[1000] 4-브로모-5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:

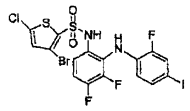
[1001] 

[1002] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 4-브로모-5-클로로티오펜-2-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1003] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.34 (m, 2H), 7.25 (br m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 9.0 & 17.1 Hz, 1H), 6.02 (dt, *J* = 2.4, 6.6 & 17.4 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H).

[1004] 실시예 34

[1005] 3-브로모-5-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-2-술폰아미드:

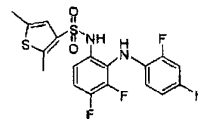
[1006] 

[1007] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 3-브로모-5-클로로티오펜-2-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1008] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (dd, *J* = 2.1 & 10.5 Hz, 1H), 7.35 (br m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 2.1 & 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 6.02(dt, *J* = 2.1, 8.4 & 17.1 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H).

[1009] 실시예 35

[1010] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2,5-디메틸티오펜-3-술폰아미드:

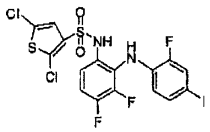
[1011] 

[1012] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 2,5-디메틸티오펜-3-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1013] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (dd, *J* = 1.8 & 10.2 Hz, 1H), 7.24-7.16 (br m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.98 (dt, *J* = 2.4, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 2.33 (s, 6H).

[1014] 실시예 36

[1015] 2,5-디클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)티오펜-3-술폰아미드:



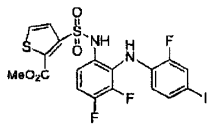
[1016]

[1017] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 2,5-디클로로티오펜-3-술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1018] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41(dd, *J* = 1.5 & 10.5 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 9.0 & 17.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.03 (dt, *J* = 2.1, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H).

[1019] 실시예 37

[1020] 메틸 3-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)술파모일)티오펜-2-카르복실레이트:



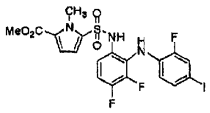
[1021]

[1022] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 메틸 3-(클로로술포닐)티오펜-2-카르복실레이트와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1023] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.1 & 10.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 1.8 & 10.2 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 2.1, 4.2 & 9.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.88 (dt, *J* = 2.7, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H).

[1024] 실시예 38

[1025] 메틸 5-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)술파모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트:



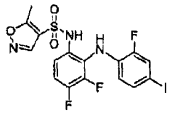
[1026]

[1027] 일반적인 절차 B에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 메틸 5-(클로로술포닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1028] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12-6.94 (m, 4H), 5.87 (dt, *J* = 1.8, 8.4 & 17.4 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[1029] 실시예 39

[1030] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-5-메틸이속사졸-4-술폰아미드:

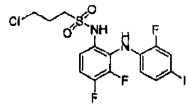


[1031]

[1032] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 상응하는 술포닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 22%. m/z= 508 $[M-1]^-$.

[1033] 실시예 40

[1034] 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:

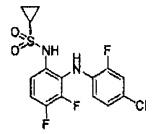
[1035] 

[1036] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 3-클로로프로판-1-술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[1037] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.39-7.38 (d, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.10-7.0 (q, 1H), 6.63 (s, 1H, br), 6.15-6.11 (q, 1H), 5.60 (s, 1H, br), 3.60-3.56 (t, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H).

[1038] 실시예 41

[1039] N-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:

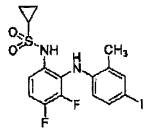
[1040] 

[1041] 실시예 1 참조.

[1042] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85-0.95 (m, 2H), 1.05-1.15 (ra, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.3 (t, 1H), 6.6-7.4 (m, 5H); *m/z* = 375 $[M-1]^-$.

[1043] 실시예 42

[1044] N-(3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:

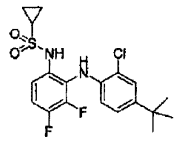
[1045] 

[1046] 실시예 1 참조.

[1047] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.80-1.0 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 5.6 (s, 1H), 6.2 (dd, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.1 (q, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H); *m/z* = 463 $[M-1]^-$.

[1048] 실시예 43

[1049] N-(2-(4-tert-부틸-2-클로로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:

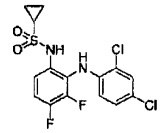
[1050] 

[1051] 실시예 1 참조.

[1052] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9-1.0 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 2.4-2.5 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.3 (dd, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H); *m/z* = 413 $[M-1]^-$.

[1053] 실시예 44

[1054] N-(2-(2,4-디클로로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드:



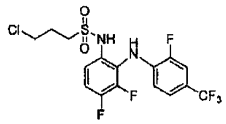
[1055]

[1056] 실시예 1 참조.

[1057] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9-1.0 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.3 (dd, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H); *m/z* = 392 $[M-1]^-$.

[1058] 실시예 45

[1059] 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:



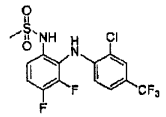
[1060]

[1061] 실시예 1 참조.

[1062] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.26 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.0 & 17.7 Hz, 1H), 6.78 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 6.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.00 (br d, D_2O 교환 가능, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.0 & 6.3 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.2 & 7.8 Hz, 2H), 2.26 (오중선, 2H); *m/z* = 445 [M-1] .

[1063] 실시예 46

[1064] N-(3,4-디플루오로-2-(2-클로로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)메탄술폰아미드:



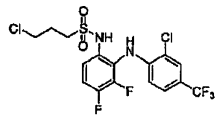
[1065]

[1066] 실시예 1 참조.

[1067] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (d, *J* =7.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 9.3 & 17.4 Hz, 1H), 6.90 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 6.45 (dd, *J* = 1.5 & 8.4 Hz, 1H), 6.39 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 3.02 (s, 3H); *m/z* = 399 $[M-1]^-$.

[1068] 실시예 47

[1069] 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-클로로-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:



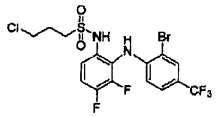
[1070]

[1071] 실시예 1 참조.

[1072] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 6.91 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.4 & 1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, D_2O 교환 가능, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.5 & 7.8 Hz, 2H), 2.27 (오중선, 2H); *m/z* = 462 $[M-1]^-$.

[1073] 실시예 48

[1074] 3-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-브로모-4-트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐)프로판-1-술폰아미드:



[1075]

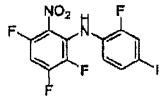
[1076] 실시예 1 참조.

[1077] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.0 & 17.7 Hz, 1H), 6.62 (br s, D_2O 교환 가능, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (s, D_2O교환 가능, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (오중선,2H); *m/z* = 506 $[M-1]^-$.

[1078] 실시예 49

[1079] 시클로프로판술폰산 (3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-페닐)-아미드:

[1080] 단계 A: (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민:

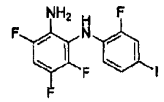


[1081]

[1082] 무수 THF (100 mL) 중 2-플루오로-4-요오도아닐린 (3.64 g, 15.37 mmol)의 교반 용액을 질소하에 -78℃로 냉각시키고, 1.0 M 리튬헥사메틸디실아지드 ($LiN(SiMe_3)_2$) "LHMDS" (15.37 mL, 15.37 mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 더 계속 교반한 후에 2,3,4,6-테트라플루오로니트로벤젠을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 더 계속 교반하였다. 에틸 아세테이트 (200 mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 물로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨에서 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 황색 고체를 수득하였다 (3.75 g, 수율: 59.24%).

[1083] M-H$^+$: 410.9. ^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 6.85 (t, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.62 (m, 2H); 8.78 (s, 1H).

[1084] 단계 B: 3,4,6-트리플루오로-N^2-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-벤젠-1,2-디아민:

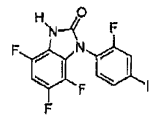


[1085]

[1086] EtOH (200 mL) 중 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민 3 (5.2 g, 12.62 mmol)의 교반 용액에 염화암모늄 (10.12 g, 189.3 mmol) 및 철 분말 (10.57 g, 189.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 계속 환류 교반하였다. 상기 반응 혼합물이 냉각되도록 하고, 셀라이트(celite)에서 여과하고 건조될 때까지 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc로 취하여 물로 세척하였다. EtOAc 층을 황산나트륨에서 건조시키고 EtOH로부터의 결정화로 추가로 정제하여 회백색 고체를 수득하였다 (3.2 g, 수율: 66.39%).

[1087] M-H$^+$: 381.1. ^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 5.0 (s, 2H); 6.2 (t, 1H); 7,2 - 7.3 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.5 (d, 1H).

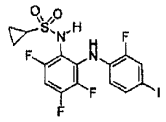
[1088] 단계 C: 4,6,7-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-1,3-디히드로벤조이미다졸-2-온:



[1089]

[1090] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 3,4,6-트리플루오로-N2-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-벤젠-1,2-디아민 3 (0.285 g, 0.74 mmol)의 교반 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.125 g, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였고, 이때 생성물이 침전되었다. 백색 고체를 여과하고, 임의의 정제 없이 추가로 사용하였다 (0.2 g, 수율: 65.85%): m/z = 407 $[M-1]^-$.

[1091] 단계 D/E: 시클로프로판술폰산 (3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-페닐)-아미드:



[1092]

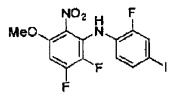
[1093] 무수 THF (4 mL) 중 4,6,7-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-1,3-디히드로벤즈이미다졸-2-온 (0.2 g, 0.41 mmol)의 교반 용액을 질소하에 -78℃로 냉각시키고, 1.0 M LiHMDS 용액 (0.41 mL, 0.41 mmol)을 서서히 첨가하였고 (2 mL), 이후에 시클로프로판술포닐 클로라이드 (0.050 mL, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 계속 교반하고 건조될 때까지 농축시켜 EtOAc로 취하였다. EtOAc를 물로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고 건조될 때까지 농축시켰다. 수득된 잔류물 1-시클로프로판술포닐-4,5,7-트리플루오로-3-(2- 플루오로-4-요오도-페닐)-1,3-디히드로-벤즈이미다졸-2-온 5를 디옥산 (2 mL)으로 취하고, 여기에 1.0 N NaOH (0.5 mL)를 첨가하고, 50℃의 실내에서 16시간 동안 계속 교반하였다. TLC에서는 반응이 불완전한 것으로 나타났고, 생성물을 HPLC로 정제하여 회백색 고체 (4.4 mg)를 수득하였다. $M+H^+$: 484.7, $M-H^+$: 486.7.

[1094] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHZ): 0.9 - 1.1 - (m, 2H); 1.1 - 1.2 (m, 2H); 2.45 - 2.55 (m, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.44 - 6.54 (m, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.4 - 7.7 (d, 1H); 7.38 - 7.44 (dd, 1H); m/z = 485 $[M-1]^-$.

[1095] 실시예 50

[1096] N-(3,4-디플루오로-2-(4-플루오로-2-요오도페닐아미노)-6-에톡시페닐)시클로프로판 술폰아미드:

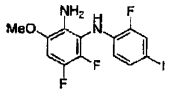
[1097] 단계 A: (2,3-디플루오로-5-메톡시-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민:



[1098]

[1099] 무수 THF (25 mL) 중 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민 (1.23 g, 3 mmol)의 교반 용액을 질소하에 -78℃로 냉각시키고, 25% NaOMe (0.68 mL, 0.3 mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고 16시간 더 계속 교반하였다. TLC에서는 반응이 불완전한 것으로 나타났다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 물로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨에서 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 황색 고체를 수득하였다 (0.6 g, 수율: 47.6%). m/z = 424 $[M=H]^+$.

[1100] 단계 B: 5,6-디플루오로-N1-(4-플루오로-2-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민:

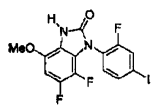


[1101]

[1102] EtOH (20 mL) 중 (2,3-디플루오로-5-메톡시-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 (0.57 g, 1.34 mmol)의 교반 용액에 염화암모늄 (1.18 g, 20.16 mmol) 및 철 분말 (1.15 g, 21.44 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하에 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물이 냉각되도록 하고, 셀라이트에서 여과하고 건조될 때까지 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc로 취하여 물로 세척하였다. EtOAc 층을 황산나트륨에서 건조시키고 EtOH로부터의 결정화로 추가로 정제하여 회백색 고체를 수득하였다 (0.47 g, 수율: 90.3%).

[1103] $M-H^+$: 393.2. ^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 3.76 (s, 3H); 6.1 (t, 1H); 6.8 - 7.0 (m, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.42 (d, 1H).

[1104] 단계 C: 6,7-디플루오로-1-(4-플루오로-2-요오도페닐)-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온:

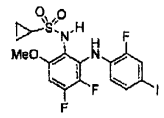


[1105]

[1106] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 5,6-디플루오로-N1-(4-플루오로-2-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (0.17 g, 0.43 mmo

l)의 교반 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.085 g, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였고, 이때 생성물이 침전되었다. 백색 고체를 여과하고, 임의의 정제 없이 추가로 사용하였다 (0.089 g). m/z = 419 $[M-1]^-$.

[1107] 단계 D/F: N-(3,4-디플루오로-2-(4-플루오로-2-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판술폰아미드:

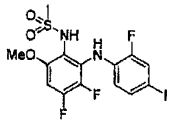
[1108] 

[1109] 무수 THF (4 mL) 중 1-(시클로프로필술포닐)-4,5-디플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온 (0.89 g, 0.17 mmol)의 교반 용액을 질소하에 -78℃로 냉각시키고, 1.0 M LiHMDS 용액 (0.17 mL, 0.17 mmol)을 서서히 첨가하였고 (2 mL), 이후에 시클로프로판술포닐 클로라이드 (0.021 mL, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 계속 교반하고 건조될 때까지 농축시켜 EtOAc로 취하였다. EtOAc를 물로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고 건조될 때까지 농축시켰다. 생성된 1-(시클로프로필술포닐)-4,5-디플루오로-3-(2-플루오로-4-요오도페닐)-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온을 디옥산 (2 mL)으로 취하고, 여기에 1.0 N NaOH (0.5 mL)를 첨가하고, 50℃의 실내에서 16시간 동안 계속 교반하였다. TLC에서는 반응이 불완전한 것으로 나타났고, 생성물을 HPLC로 정제하여 회백색 고체 (2.5 mg)를 수득하였다.

[1110] **$M+H^+$: 484.7, $M-H^+$: 497.3. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 0.85 - 0.95 (m, 2H); 1.05 - 1.15 (m, 2H); 2.4 - 2.5 (m, 1H); 3.9 (s, 3H); 6.1 (s, 1H); 6.4 - 6.6 (m, 2 H); 7.3 (m, 1H); 7.35 - 7.4 (dd, 1H); *m/z* = 497 $[M-1]^-$.**

[1111] 실시예 51

[1112] 메틸술폰산 (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-6-메톡시-페닐)-아미드:

[1113] 

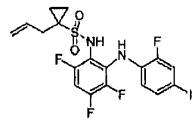
[1114] 무수 CH_2Cl_2 (4 mL) 중 5,6-디플루오로-N1-(4-플루오로-2-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (0.150 g, 0.38 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.264 mL, 1.9 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였고, TLC에서는 출발 물질과 함께 2종의 생성물이 관찰되어 반응이 불완전한 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 물로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨에서 건조시켜 건조될 때까지 농축시키고, 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 소량의 생성물은 예상된 화합물 (6.4 mg)인 것으로 밝혀졌다.

[1115] **$M-H^+$: 471.5. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 3.9 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 6.4 - 6.5 (m, 1H); 6.5 - 6.6 (m, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.35 - 7.4 (d, 1H); *m/z* = 471 $[M-1]^-$.**

[1116] 실시예 52

[1117] 1-(2,3-디히드록시-프로필)-시클로프로판술폰산
[3,4,6-트리플루오로-2-(4-플루오로-2-요오도-페닐아미노)-페닐]-아미드:

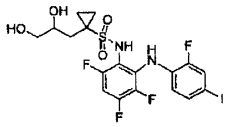
[1118] 단계 A: 1-알릴-시클로프로판술폰산 [3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)페닐]-아미드:

[1119] 

[1120] 일반적인 절차 B에 따라, 1-알릴-시클로프로판술포닐 클로라이드를 3,5,6-트리플루오로-N^1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다.

[1121] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.41 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.18 (d, 2H), 2.76 (d, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.872 (m, 2H).

[1122] 단계 B: 1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

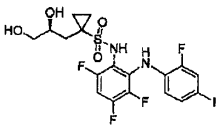
[1123] 

[1124] 1-알릴-시클로프로판술폰산 [3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-페닐]-아미드 (110 mg, 0.21 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (24.6 mg, 0.21 mmol)를 THF (8 mL) 중에 용해하였다. 사산화오스뮴 (0.021 mmol, 0.153 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (0.89 g, 75%).

[1125] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.39 (dd, J = 1.5 & 10.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 3.7 & 11.4 Hz, 1H), 3.53 (dd. J = 6.7 & 11.2 Hz, 1H), 2.50(dd, J = 10.0 & 16.1 Hz, 1H), 1.6 (m,lH), 1.46 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); *m/z* = 559 $[M-1]^-$.

[1126] 실시예 53

[1127] (S)-1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

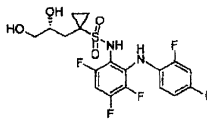
[1128] 

[1129] 순수한 S 이성질체를 라세미 혼합물 (실시예 52)의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[1130] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.39 (dd, J = 1.5 & 10.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 3.7 & 11.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 6.7 & 11.2 Hz, 1H), 2.50(dd, J = 10.0 & 16.1 Hz, 1H), 1.6 (m,lH), 1.46 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); *m/z* = 559 $[M-1]^-$.

[1131] 실시예 54

[1132] (R)-1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1133] 

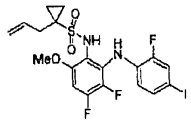
[1134] 순수한 R 이성질체를 라세미 혼합물 (실시예 52)의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[1135] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.39 (dd, J = 1.5 & 10.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 3.7 & 11.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 6.7 & 11.2 Hz, 1H), 2.50(dd, J = 10.0 & 16.1 Hz, 1H), 1.6 (m, lH), 1.46 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.92 (m, 2H); *m/z* = 559 $[M-1]^-$.

[1136] 실시예 55

[1137] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1138] 단계 A: 1-알릴-N-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

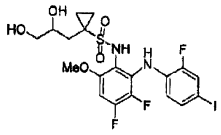


[1139]

[1140] 일반적인 절차 B에 따라, 1-알릴-시클로프로판술포닐 클로라이드를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다.

[1141] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.417 (dd, 1H), 7.309(s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.52(m, 1H), 6.427 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.668 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.75 (d, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.767 (m, 2H).

[1142] 단계 B: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:



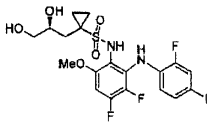
[1143]

[1144] 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판-1-술폰아미드 (97 mg, 0.18 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (21 mg, 0.18 mmol)를 THF (8 mL) 중에 용해하였다. 사산화오스뮴 (0.018 mmol, 0.13 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (0.80 g, 78%).

[1145] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38 (dd, J = 1.7 & 10.3 Hz,1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8 & 11.4 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 3.7 & 11.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.4 & 11.1 Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 9.7 & 16.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 1.9 & 16.0 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H); *m/z* = 571 $[M-1]^-$.

[1146] 실시예 56

[1147] (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:



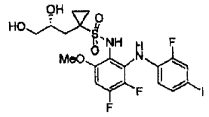
[1148]

[1149] 순수한 S 이성질체를 라세미 혼합물 (실시예 55)의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[1150] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38 (dd, J = 1.7 & 10.3 Hz,1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8 & 11.4 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 3.7 & 11.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.4 & 11.1 Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 9.7 & 16.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 1.9 & 16.0 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H); *m/z* = 571 $[M-1]^-$.

[1151] 실시예 57

[1152] (R)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1153] 

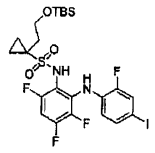
[1154] 순수한 R 이성질체를 라세미 혼합물 (실시예 55)의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[1155] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38 (dd, J = 1.7 & 10.3 Hz,1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8 & 11.4 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 3.7 & 11.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.4 & 11.1 Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 9.7 & 16.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 1.9 & 16.0 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H); *m/z* = 571 $[M-1]^-$.

[1156] 실시예 58

[1157] 1-(2-히드록시에틸)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

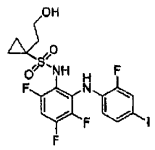
[1158] 단계 A: TBS-보호된 1-(2-히드록시에틸)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1159] 

[1160] 일반적인 절차 B에 따라, 실시예 16의 단계 C에서 제조한 술포닐 클로라이드를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-플루오로벤젠-1,2-디아민과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다. 수율: 13%.

[1161] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51 (s, 1H, br), 7.37-7.35 (d, 1H), 7.27-7.25 (d, 1H), 6.94 (s, 1H, br), 6.78-6.68 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 3.90-3.88 (t, 2H), 2.12-2.10 (t, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); *m/z* = 643 [M-1]

[1162] 단계 B: 1-(2-히드록시에틸)-N-(3,4,6-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1163] 

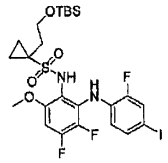
[1164] 실시예 16의 단계 E에서와 동일한 절차를 수행하였다. 수율: 100%.

[1165] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.51 (s, 1H, br), 7.37-7.35 (d, 1H), 7.27-7.25 (d, 1H), 6.94 (s, 1H, br), 6.78-6.68 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 1H), 3.90-3.88 (t, 2H), 2.12-2.10 (t, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H); *m/z* = 529 $[M-1]^-$.

[1166] 실시예 59

[1167] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1168] 단계 A: TBS-보호된 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:

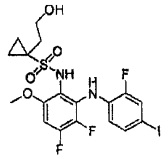


[1169]

[1170] 일반적인 절차 B에 따라, 실시예 16의 단계 C에서 제조한 술포닐 클로라이드를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시-벤젠-1,2-디아민과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다. 수율: 37%.

[1171] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.34 (dd, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.61 (s, 1H, br), 6.57-6.49 (dd, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 5H), 2.15-2.05 (t, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 11H), 0.05 (s, 6H); *m/z* = 655 [M-1]$^-$.

[1172] 단계 B: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2-히드록시에틸)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1173]

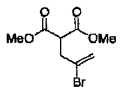
[1174] 실시예 16의 단계 E에서와 동일한 절차를 수행하였다. 수율: 100%.

[1175] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.34 (dd, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.61 (s, 1H, br), 6.57-6.49 (dd, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 5H), 2.15-2.05 (t, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H); *m/z*= 541 [M-1]$^-$.

[1176] 실시예 60

[1177] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1178] 단계 A: 디메틸 2-(2-브로모알릴)말로네이트:

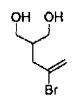


[1179]

[1180] HMPA (50 mL, 수소화칼슘으로부터 증류시킴) 중 수소화나트륨 (5.0 g, 125 mmol)의 현탁액에 HMPA (5 mL) 중 디메틸 말로네이트 (11.7 mL, 100 mmol)의 용액을 0℃에서 아르곤하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 50℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 용액을 다시 0℃로 냉각시키고, HMPA (5 mL) 중 2,3-디브로모프로펜 (12.2 mL, 100 mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 다음으로, 상기 용액을 40℃로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 수성 HCl (10%, 88 mL)로 켄칭시켜 에테르 (3×45 mL)로 추출하였다. 유기 분획물들을 수집하여 $MgSO_4$에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 클로로포름/헥산)를 통해 정제하여 표제 생성물을 무색 오일로서 수득하였다 (16.3 g, 65%).

[1181] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.70 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 6 H), 3.04 (d, J = 7.5 Hz, 2 H).

[1182] 단계 B: 2-(2-브로모알릴)프로판-1,3-디올:



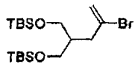
[1183]

[1184] 수소화리튬알루미늄 (1.9 g, 7.65 mmol)을 무수 디에틸 에테르 (50 mL) 중에서 슬러리화하고, 드라이아이스/아세톤 조에서 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, 무수 에테르 (26 mL) 중 단계 A로부터의 생성물 (0.639 g, 16.84 mmol)의 용액을 적가하였다. 말로네이트를 첨가한 후에 상기 용액이 실온으로 가온되도록 하고, 3시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 염수 (50 mL)로 켄칭시켜 에틸 아세테이트 (3×25 mL)로 추출하고 $MgSO_4$에서 건

조시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 원하는 생성물을 수득하였고 (1.3 g, 86%), 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[1185] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.66 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.86 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 2.51 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.40 (br s, 2 H), 2.15 (m, 1 H).

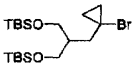
[1186] 단계 C: 디-tert-부틸디메틸실릴 보호된 2-(2-브로모알릴)프로판-1,3-디올:

[1187] 

[1188] 단계 B로부터의 생성물 (2.8 g, 14.20 mmol)을 무수 THF (140 mL) 중에 용해하였다. 무수 피리딘 (2.5 mL, 31.24 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 0℃로 냉각시켰다. tert-부틸디메틸실릴트리플레이트 (7.2 mL, 31.24 mmol)를 적가하고, 완료 후에는 상기 반응 용액을 35℃로 가열하였다. 6일 동안 교반한 후, 상기 반응물을 염수 100 mL로 켄칭시켜 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하고 $MgSO_4$에서 건조시켰다. 합한 유기 상을 증발시켜 조 생성물 (5.5 g, 91%)을 황색 오일로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1189] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.54 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 5.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.4, 4 H), 2.40 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.97 (m, 1 H), 0.85 (s, 18 H), 0.02 (s, 9 H).

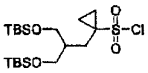
[1190] 단계 D: 디-tert-부틸디메틸실릴 보호된 2-((1-브로모시클로프로필)메틸)프로판-1,3-디올:

[1191] 

[1192] 반응 플라스크에 무수 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 디에틸 아연 (헥산 중 1.0 M, 4.65 mL, 4.65 mmol)을 0℃에서 충전하였다. 트리플루오로아세트산 (0.358 mL, 4.65 mmol)을 적가하고, 상기 용액이 20분 동안 교반되게 하였다. 이어서, 디요오도메탄 (0.375 mL, 4.65 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 20분 더 교반하였다. 최종적으로, 단계 C로부터의 생성물 (0.492 g, 1.16 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 16시간 동안 교반하면서 주위 온도로 가온되게 하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭시켰다. 층들을 분배하고, 수성 상을 클로로포름 (3×5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하여 $MgSO_4$에서 건조시키고, 휘발물질을 진공하에 제거하였다. 생성된 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 클로로포름/헥산)를 통해 정제하여 생성물을 투명한 오일로서 수득하였다 (0.280 g, 64%).

[1193] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (d, J = 5.4, 4 H), 2.08 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 6.9, 2 H), 1.13 (m, 2 H), 0.88 (s, 18 H), 0.81 (m, 2 H), 0.04 (s, 9 H).

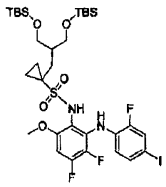
[1194] 단계 E: 디-tert-부틸디메틸실릴 보호된 1-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)시클로프로판-1-술포닐 클로라이드:

[1195] 

[1196] 단계 D로부터의 생성물 (0.507 g, 1.16 mmol)을 무수 에테르 (6 mL) 중에 용해하고, 상기 반응 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이후, tert-부틸리튬 (펜탄 중 1.7 M, 1.50 mL, 2.55 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, 리튬화된 생성물을 무수 에테르 (6 mL) 중 술푸릴 클로라이드 (0.206 mL, 2.55 mmol)의 교반 용액에 캐뉼라를 통해 -78℃에서 옮겼다. 옮기는 작업이 일단 완료된 후, 상기 용액이 실온으로 가온되도록 하여 용매를 증발시키고, 생성된 백색 고체를 무수 헥산 중에서 슬러리화하였다. 상기 슬러리를 즉시 셀라이트를 통해 여과하고, 모든 휘발물질을 진공하에 제거하였다. 생성된 조 생성물 (0.376 g, 71%)을 황색 오일로서 단리하였고, 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1197] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.60 (m, 4 H), 2.16 (m, 1 H), 2.03 (d, 2 H), 0.88 (s, 18 H), 0.04 (s, 9 H).

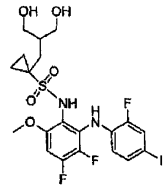
[1198] 단계 F: 디-tert-부틸디메틸실릴 보호된 N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1199]

[1200] 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (8.8 mg, 0.022 mmol)을 아르곤 분위기하에서 무수 피리딘 (0.5 mL) 중에 용해하였다. 단계 E로부터의 생성물 (20.5 mg, 0.045 mmol)을 무수 피리딘 (0.5 mL) 중에 용해하여 반응 플라스크에 첨가하고, 상기 혼합물을 80℃에서 21시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 에틸 아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (2.75 mg, 15%). m/z = 813.5 (M-1).

[1201] 단계 G: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1202]

[1203] 단계 F로부터의 생성물 (27.9 mg, 0.0342 mmol)을 THF (1 mL) 중에 용해하고, 수성 HCl (1.2 N, 0.2 mL)로 0℃에서 처리하였다. 생성된 용액을 4시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭시켜 에틸 아세테이트로 추출하고, $MgSO_4$에서 건조시키고 휘발물질을 진공하에 제거하였다. 생성된 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: 메탄올/클로로포름)를 통해 정제한 후에 LC-MS 정제를 실시하여 표제 화합물을 수득하였다 (11.8 mg, 59%).

[1204] ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 6.33 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.52 (d, 4 H), 2.01 (m, 1 H), 1.88 (d, 2 H), 1.07 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H), *m/z* 585.3 $(M-1)^-$.

[1205] 실시예 61

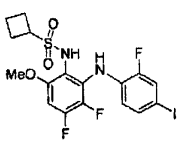
[1206] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로부탄 술폰아미드:

[1207] 단계 A: 시클로부탄술포닐 클로라이드:

[1208]

[1209] 무수 디에틸 에테르 20 mL 중 Mg 터닝(turning) (0.790 g, 32.5 mmol)의 현탁액을 강력하게 교반하면서 여기에 디에틸 에테르 20 mL 중 시클로부틸브로마이드 (1.8 mL, 2.5722 g, 19.1 mmol)의 용액을 조금씩 첨가하였다. 초기 발열 반응이 멈춘 후에, 상기 혼합물을 30분 동안 환류 온도로 추가로 가열하였다. 상기 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 상등액을 무수 DCM 30 mL 중 술푸릴 클로라이드 (4.6 mL, 7.728 g, 57.2 mmol)의 빙냉 용액에 조금씩 첨가하였다. 첨가 완료 후, 상기 현탁액을 실온으로 가온하고 휘발물질을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 오일-펌프 진공하에 15분 동안 건조시킨 후에 헥산 (150 mL)으로 추출하였다. 헥산 현탁액을 여과하고, 헥산을 진공하에 제거하여 조 생성물을 짙은 자주색 오일로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. 약간의 미반응 시클로프로필브로마이드가 여전히 존재하였다. 조 수득량 (수율): 1.1 g (38%).

[1210] 단계 B: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로부탄술폰아미드:



[1211]

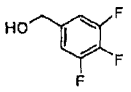
[1212] 일반적인 절차 B에 따라, 상기 단계에서 제조한 시클로부틸술포닐 클로라이드를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시-벤젠-1,2-디아민과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다. 수율: 75%.

[1213] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (s, 1H, br), 7.41-7.36 (dd, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.54-6.38 (m, 2H), 5.90 (s, 1H, br), 3.85-3.75 (m, 5H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H); *m/z* = 511 $[M-1]^-$.

[1214] 실시예 62

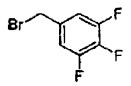
[1215] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메틸페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1216] 단계 A: (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올:

[1217] 

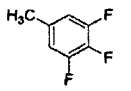
[1218] THF 및 물의 혼합물 (50 mL, 9:1) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (7.0 g, 43.75 mmol)의 냉각 (-5℃) 용액에 $NaBH_4$ (1.662 g, 43.75 mmol)를 30분의 기간에 걸쳐 서서히 조금씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물이 2시간의 기간에 걸쳐 실온에 도달하도록 하고, 빙냉 묽은 HCl (200 mL, 1 N)에 조심스럽게 부었다. 오일 층을 CH_2Cl_2 (250 mL)로 추출하고, 유기 층을 물 (200 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켰다. 수득된 조 생성물 (7.08 g, 정량적)을 추가의 정제없이 사용하였다.

[1219] 단계 B: 5-(브로모메틸)-1,2,3-트리플루오로벤젠:

[1220] 

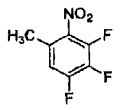
[1221] CH_2Cl_2 (150 mL) 중 (3,4,5-트리플루오로페닐)메탄올 (40 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 티오닐 브로마이드 (6.16 mL, 80 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 빙수 (200 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ (2×200 mL) 및 물 (200 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 상응하는 브로모 화합물을 옅은 황색 오일로서 정량적 수율로 수득하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[1222] 단계 C: 1,2,3-트리플루오로-5-메틸벤젠:

[1223] 

[1224] 상기 브로모 화합물 (40 mmol)을 트리에틸실란 (48 mmol)과 혼합하고, 상기 반응 혼합물을 고체 $PdCl_2$ (4 mmol)로 조금씩 처리하였다. 수분 후에, 격렬한 발열 반응이 일어났고, 환류 응축기를 사용하여 상기 플라스크의 내용물을 조심스럽게 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 6시간 더 교반하고, 상기 내용물이 16시간에 걸쳐 침강되도록 하였다. 이어서, 조 액체 생성물을 조심스럽게 경사분리하고, 이것을 추가의 정제없이 다음 반응에 사용하였다. 반응은 정량적 수율로 진행된 것으로 예상되었다.

[1225] 단계 D: 1,2,3-트리플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠:

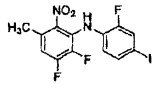
[1226] 

[1227] 1,2,3-트리플루오로-5-메틸벤젠 (40 mmol)을 진한 H_2SO_4 (50 mL)에 0℃ 내지 5℃에서 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진한 HNO_3 (3.39 mL, 48.44 mmol, 90%)으로 서서히 처리하면서 내부 온도는 20℃ 미만으로 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하여 얼음 (300 g)에 붓고, 오일 층을 CH_2Cl_2 (2×

125 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (2×200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (6.5 g, 85%).

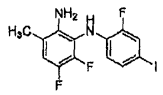
[1228] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (septet, 1H), 2.39 (s, 3H). ^{19}FNMR ($CDCl_3$): δ -128.18, - 141.50, -159.05.

[1229] 단계 E: 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메틸-6-니트로아닐린:

[1230] 

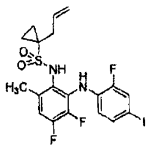
[1231] 2-플루오로-4-요오도아닐린 및 1,2,3-트리플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠을 실시예 1 (단계 A)에 기재한 조건을 이용하여 반응시켜서 표제 화합물을 형성하였다. M-H$^+$: 407.9

[1232] 단계 F: 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메틸벤젠-1,2-디아민:

[1233] 

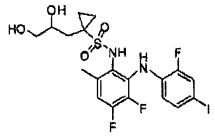
[1234] 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메틸-6-니트로아닐린을 실시예 1 (단계 B)에 기재한 조건을 이용하여 환원시켜서 표제 화합물을 형성하였다. M-H$^+$: 377.4

[1235] 단계 G: 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메틸페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1236] 

[1237] 일반적인 절차 B에 따라, 1-알릴-시클로프로판술포닐 클로라이드 (142 mg, 142 mg)를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메틸벤젠-1,2-디아민 (150 mg, 0.4 mmol)과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다 (100 mg, 47%). m/z = 521 [M-1]$^-$.

[1238] 단계 H: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메틸페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1239] 

[1240] 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메틸페닐)시클로프로판-1-술폰아미드 (150 mg, 0.29 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (33 mg, 0.29 mmol)를 THF (5 mL) 중에 용해하였다. 사산화오스뮴 (0.029 mmol, 0.18 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (0.110 g, 68%).

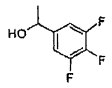
[1241] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (m, 1H), 6.97 (br m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.60 (br m, 2H), 3.98 (br m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 9.9 & 15.6 Hz, 1H), 2.01 (br t, 1H), 2.31 (dd, *J* = 9.9 & 15.6 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 2.1 & 15.9 Hz, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.91 (m, 2H).

[1242] 실시예 63

[1243] 1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(6-에틸-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-

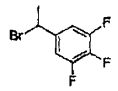
1-술폰아미드:

[1244] 단계 A: 1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에탄올:

[1245] 

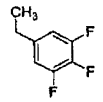
[1246] MeMgBr의 에테르성 용액 (17.41 mL, 52.24 mmol, 3 M)을 -78℃에서 THF (125 mL) 중 3,4,5-트리플루오로벤즈알데히드 (6.96 g, 43.53 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하여 냉각 (0℃)시키고, 과량의 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (5 mL)을 순차적으로 사용하여 켄칭시켰다. 과량의 무수 $MgSO_4$ (5 g)를 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 현탁액을 셀라이트에서 여과하고 고체를 에틸 아세테이트 (2×25 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 증발시켜 생성물을 정량적 수득량 (7.65 g)으로 수득하였다.

[1247] 단계 B: 5-(1-브로모에틸)-1,2,3-트리플루오로벤젠:

[1248] 

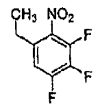
[1249] CH_2Cl_2 (250 mL) 중 1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에탄올 (7.65 g, 43.5 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 티오닐 브로마이드 (18.1 g, 87 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 빙수 (200 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하여 포화 $NaHCO_3$ (2×200 mL) 및 물 (200 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 상응하는 브로모 화합물을 옅은 황색 오일로서 정량적 수득량 (10.4 g)으로 수득하였다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[1250] 단계 C: 5-에틸-1,2,3-트리플루오로벤젠:

[1251] 

[1252] 상기 브로모 화합물 (9.65 g, 40.4 mmol)을 트리에틸실란 (41 mmol)과 혼합하고, 상기 반응 혼합물을 고체 $PdCl_2$ (177 mg, 4 mmol)로 조금씩 처리하였다. 수분 후에, 격렬한 발열 반응이 일어났고, 환류 응축기를 사용하여 상기 플라스크의 내용물을 조심스럽게 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 6시간 더 교반하고, 상기 내용물이 16시간에 걸쳐 침강되도록 하였다. 이어서, 조 액체 생성물을 조심스럽게 경사분리하고, 이것을 추가의 정제없이 다음 반응에 사용하였다. 반응은 정량적 수율로 진행된 것으로 예상되었다.

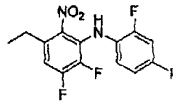
[1253] 단계 D: 1-에틸-3,4,5-트리플루오로-2-니트로벤젠:

[1254] 

[1255] 1,2,3-트리플루오로-5-메틸벤젠 (6.46 g, 40.4 mmol)을 진한 H_2SO_4 (50 mL)에 0℃ 내지 5℃에서 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진한 HNO_3 (3.39 mL, 48.44 mmol, 90%)으로 서서히 처리하면서 내부 온도는 20℃ 미만으로 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하여 얼음 (300 g)에 붓고, 오일 층을 CH_2Cl_2 (2×125 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (2×200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜 조 생성물을 수득하였고, 이것을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (6.6 g, 79%).

[1256] ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.98 (septet, 1H), 2.68 (q, 2H), 1.26 (t, J = 7.8 & 7.2 Hz, 3H).

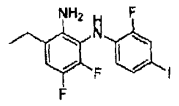
[1257] 단계 E: 3-에틸-5,6-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-2-니트로아닐린:



[1258]

[1259] 2-플루오로-4-요오도아닐린 (2.05 g, 10 mmol) 및 1-에틸-3,4,5-트리플루오로-2-니트로벤젠 (2.37 g, 10 mmol)을 실시예 1 (단계 A)에 기재한 조건을 이용하여 반응시켜서 표제 화합물을 형성하였다 (2.47 g, 60%). m/z = 407 $[M-1]^-$.

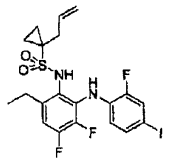
[1260] 단계 F: 3-에틸-5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민:



[1261]

[1262] 1,2,3-트리플루오로-5-메틸-4-니트로벤젠 (2.47 g, 5.85 mmol)을 실시예 1 (단계 B)에 기재한 조건을 이용하여 환원시켜서 표제 화합물을 형성하였다. $M-H^+$: 393

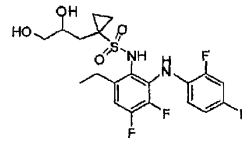
[1263] 단계 G: 1-알릴-N-(6-에틸-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1264]

[1265] 일반적인 절차 B에 따라, 1-알릴-시클로프로판술포닐 클로라이드 (230 mg, 1.27 mmol)를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메틸벤젠-1,2-디아민 (100 mg, 0.255 mmol)과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다 (72 mg, 53%). m/z = 535 [M-1].

[1266] 단계 H: 1-(2,3-디히드록시프로필)-N-(6-에틸-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1267]

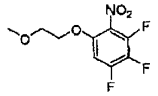
[1268] 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메틸페닐)시클로프로판-1-술폰아미드 (70 mg, 0.13 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (15 mg, 0.13 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해하였다. 사산화오스뮴 (0.013 mmol, 0.075 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1269] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (dd, J = 2.1 & 10.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1 & 10.8 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.36 (dt, J = 4.8, 8.7 & 13.5 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 3.6 & 10.5 Hz, 1H), 3.47 (br m, 2H), 2.81 (q, 2H), 2.40 (dd, J = 10.2 & 15.9 Hz, 1H), 1.73 (br m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 0.94 (m, 2H).

[1270] 실시예 64

[1271] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-(2-메톡시에톡시)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:

[1272] 단계 A: 1,2,3-트리플루오로-5-(2-메톡시에톡시)-4-니트로벤젠:

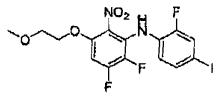


[1273]

[1274] 무수 THF (25 mL) 중 3,4,5-트리플루오로-2-니트로페놀 (1.93, 10 mmol), Ph_3P (3.93 g, 15 mmol) 및 2-메톡시-에탄올 (1.18 mL, 15 mmol)의 혼합물에 THF (5 mL) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (2.91 mL, 15 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 증발시켜 잔류물을 CH_2Cl_2 (100 mL) 중에 용해하고, 유기 층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하여 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피에서 정제하여 표제 생성물을 68% (1.70 g) 수율로 수득하였다.

[1275] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.78 (ddd, *J* = 2.4, 6.0, 11.7 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H).

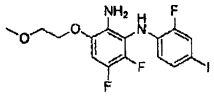
[1276] 단계 B: 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-(2-메톡시에톡시)-6-니트로아닐린:



[1277]

[1278] 2-플루오로-4-요오도아닐린 (1.6 g, 6.8 mmol) 및 1,2,3-트리플루오로-5-(2-메톡시에톡시)-4-니트로벤젠 (1.7 g, 6.8 mmol)을 실시예 1 (단계 A)에 기재한 조건을 이용하여 반응시켜서 표제 화합물을 형성하였다 (1.02 g, 32%). m/z = 467 [M-1].

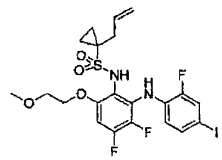
[1279] 단계 C: 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-(2-메톡시에톡시)벤젠-1,2-디아민:



[1280]

[1281] 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-(2-메톡시에톡시)-6-니트로아닐린 (1.017 g, 2.17 mmol)을 실시예 1 (단계 B)에 기재한 조건을 이용하여 환원시켜서 표제 화합물을 형성하였다. m/z = 337 [M-1].

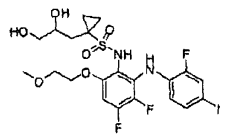
[1282] 단계 D: 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-(2-메톡시에톡시)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1283]

[1284] 일반적인 절차 B에 따라, 1-알릴-시클로프로판술포닐 클로라이드 (450 mg, 2.5 mmol)를 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-(2-메톡시에톡시)벤젠-1,2-디아민 (219 mg, 2.5 mmol)과 반응시켜 표제 생성물을 수득하였다 (230 mg, 78%). m/z = 581 [M-1].

[1285] 단계 E: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-(2-메톡시에톡시)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드:



[1286]

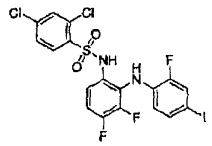
[1287] 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-(2-메톡시에톡시)페닐)시클로프로판-1-술폰아미드 (230 mg, 0.395 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (46 mg, 0.395 mmol)를 THF (2 mL) 중에 용해하였다.

사산화오스뮴 (0.039 mmol, 0.25 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1288] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (dd, *J* = 1.8 & 10.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.56 (dd, *J* = 6.9 & 11.4 Hz, 1H), 6.40 (dt, *J* = 5.7, 7.5 & 12.9 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 3.6 & 11.1 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.36 (dd, *J* = 9.6 & 15.9 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 2.4 & 15.6 Hz, 1H), 1.45-1.25 (m, 2H), 0.89 (m, 2H).

[1289] 실시예 65

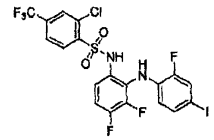
[1290] 2,4-디클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)벤젠술폰아미드:

[1291] 

[1292] 적절한 술포닐 클로라이드를 사용하여 방법 A에 따라 합성하였다. m/z = 571 [M-1].

[1293] 실시예 66

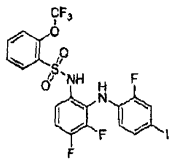
[1294] 2-클로로-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드:

[1295] 

[1296] 적절한 술포닐 클로라이드를 사용하여 방법 A에 따라 합성하였다. m/z = 605 [M-1].

[1297] 실시예 67

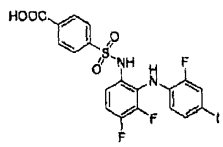
[1298] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠술폰아미드:

[1299] 

[1300] 적절한 술포닐 클로라이드를 사용하여 방법 A에 따라 합성하였다. m/z = 587 [M-1].

[1301] 실시예 68

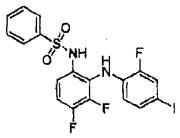
[1302] 4-(N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)술파모일)벤조산:

[1303] 

[1304] 적절한 술포닐 클로라이드를 사용하여 방법 A에 따라 합성하였다. m/z = 584 [M-1].

[1305] 실시예 69

[1306] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)벤젠술폰아미드:

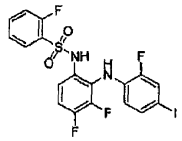


[1307]

[1308] 적절한 술포닐 클로라이드를 사용하여 방법 A에 따라 합성하였다. m/z = 503 [M-1].

[1309] 실시예 70

[1310] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드:



[1311]

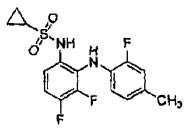
[1312] 적절한 술포닐 클로라이드를 사용하여 방법 A에 따라 합성하였다. m/z = 521 [M-1].

[1313] 일반적인 절차 D: 요오드 원자의 치환:

[1314] 디옥산 및 물 (3:1)의 탈산소화된 혼합물 중 1 당량의 아릴 요오다이드, 1.5 당량의 보론산 또는 보론산 에스테르, 0.25 당량의 $PdCl_2(dppf)\times DCM$ 및 10 당량의 무수 K_2CO_3 분말을 함유하는 현탁액을 극초단파 반응기에서 60분 동안 115℃에서 가열하였다. 이것을 수성 NH_4Cl/THF로 추출하고, 유기 분획물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 반응 생성물을 플래쉬-컬럼 크로마토그래피 (Si, EtOAc/헥산 또는 $CHCl_3$/MeOH)로 정제하였다. 수율: 20% 내지 40%.

[1315] 실시예 71

[1316] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:



일반적인 절차 D: ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.36 (m, 1H), 7.06-7.03 (q, 1H), 6.92-6.90 (1H), 6.73-6.72 (d, 1H), 6.63 (s, 1H, br), 6.37-6.33 (t, 1H), 5.54 (s, 1H, br), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.14-1.11 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H); *m/z* = 355 [M-1].

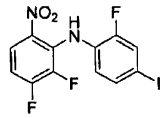
[1317]

[1318] 키랄 화합물의 라세미 혼합물을 개개의 거울상이성질체로 분할하는 경우, 어구 '에피머가 "실질적으로 없는"'은 본원에서 사용된 바와 같이 거울상이성질체가 적어도 90% 과량임을 의미한다.

[1319] 실시예 72

[1320] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐아미노)페닐)시클로프로판 술폰아미드

[1321] 단계 A: 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-6-니트로아닐린:

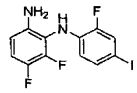


[1322]

[1323] 무수 THF 100 mL 중 2-플루오로-4-요오도아닐린 (11.40 g, 47 mmol)의 용액에 0℃에서 THF 중 1 M LHMDS 용액 (47 mmol) 47 mL를 적가하였다. 용액의 색상이 짙은 자주색으로 변하였다. 상기 용액을 캐뉼라를 통해 적하 깔때기로 옮기고, 상기 용액 (아민 유리 염기를 함유함)을 무수 THF (50 mL) 중 2,3,4-트리플루오로니트로벤젠 (8.321 g, 47.0 mmol)의 용액에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 첨가 완료 후, 상기 혼합물을 실온에서 아르곤하에 15시간 동안 교반하였다. 용매의 부피를 감소시킨 후에 에틸 아세테이트 및 염수로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨에서 건조시켜 용매를 제거하고, 수득된 짙은 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:5, R_f =

0.58)로 정제하여 조 생성물을 수득하였고, 이것은 진공하에 건조시킨 후에 갈색 고체가 되었다 (수득량, 수율: 6.23 g, 33.6%). m/z = 393 $[M-1]^-$.

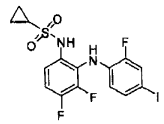
[1324] 단계 B: 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민

[1325] 

[1326] 에탄올 300 mL 중 니트로-디아릴아민 (6.23 g, 15.8 mmol)의 용액에 철 분말 (13.74 g, 246 mmol) 및 염화암모늄 (13.59 g, 254 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃의 오일조 온도에서 14시간 동안 교반하에 가열하였다. 이것을 여과하고, 잔류물을 에탄올로 2회 세척하였다. 에탄올을 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트/1 M NaOH 용액으로 추출하였다. 추출 동안에 더 많은 침전물이 형성되어 이것을 여과하고 버렸다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 황산나트륨에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 $CHCl_3$/헥산 (1:50)으로부터 재결정화하였다. 생성물을 갈색 침상물로서 수득하였다 (2.094 g, 66%). R_f = 0.44 (EtOAc/Hex 1:3).

[1327] ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.38 (dd, 1H, *J* = 11.3 Hz, *J* = 1.5 Hz). 7.25-7.23 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.97-6.92 (q, 1H, *J* = 9 Hz), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.24-6.21 (t, 1H, *J* = 9 Hz), 5.3 (s, 1H, NH, br), 3.80 (s, 2H, NH_2, br); LRMS (ESI): *m/z* = 365 $[M+H]^+$.

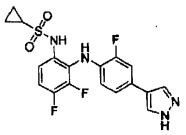
[1328] 단계 C: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)시클로프로판 술폰아미드:

[1329] 

[1330] 일반적인 절차 A에 따라, 5,6-디플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민을 시클로프로판술포닐 클로라이드와 반응시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[1331] (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.37 (d, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.20-7.0 (q, 1H), 6.68 (s, 1H, br), 6.15-6.12 (q, 1H), 5.65 (s, 1H, br), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 2H); *m/z* = 467 $[M-1]^-$.

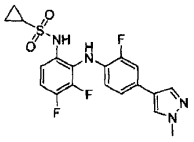
[1332] 단계 D: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(1H-피라졸-4-일)페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드:

[1333] 

일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.00-7.90 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.05-1.0 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H); *m/z* = 407 $[M-1]^-$.

[1334] 실시예 73

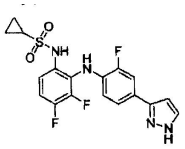
[1335] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

[1336] 

일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.05-1.0 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H); *m/z* = 421 $[M-1]^-$

[1337] 실시예 74

[1338] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(1H-피라졸-3-일)페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

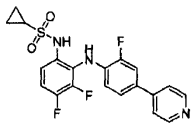


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.05-1.0 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H); *m/z* = 407 $[M-1]^-$

[1339]

[1340] 실시예 75

[1341] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(피리딘-4-일)페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

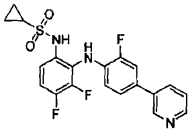


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.62-8.61 (d, 2H), 7.43-7.41 (m, 4H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.16-7.11 (q, 1H), 6.61-6.58 (t, 1H), 6.11 (s, 1H, br), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H); *m/z* = 418 $[M-1]^-$.

[1342]

[1343] 실시예 76

[1344] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-(피리딘-3-일)페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

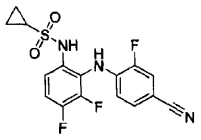


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, [D6]-DMSO): δ = 9.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.34-7.33 (d, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 4H); *m/z* = 418 $[M-1]^-$

[1345]

[1346] 실시예 77

[1347] N-(2-(4-시아노-2-플루오로페닐아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드



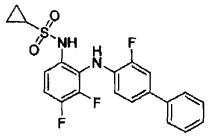
[1348]

[1349] 무수 DMF 1 mL 중 아릴 요오다이드 (75.5 mg, 0.161 mmol), CuCN (46.6 mg, 0.520 mmol 및 $Pd(OAc)_2$ (0.47 mg)를 함유하는 현탁액을 극초단파 반응기에서 60분 동안 130℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 염수/THF로 추출하고, 유기 분획물들을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 이후의 플래쉬-컬럼 크로마토그래피에 의해, 생성물을 짙은 적색의 반-고체로서 수득하였다 (R_f = 0.42 (EtOAc/헥산 1:1)). 수율: 15%.

[1350] m/z = 366 $[M-1]^-$.

[1351] 실시예 78

[1352] N-(3,4-디플루오로-2-(3-플루오로바이페닐-4-일아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

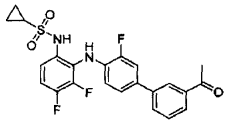


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 5H), 7.20-7.15 (d, 1H), 7.13-7.10 (q, 1H), 6.70 (s, 1H, br),6.60-6.55 (t, 1H), 5.75 (s, 1H, br), 2.53-2.50 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H); *m/z* = 417 [M-1]$^-$.

[1353]

[1354] 실시예 79

[1355] N-(2-(3'-아세틸-3-플루오로바이페닐-4-일아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드

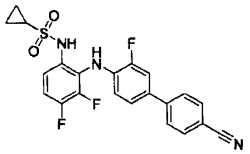


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.6 (s, 1H), 7.86-7.85 (d, 1H), 7.68-7.66 (d,1H), 7.49-7.46 (t, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.09-7.03 (q, 1H), 6.90 (s, 1H, br), 6.57-6.54 (t, 1H), 5.90 (s, 1H), br), 2.61 (s, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H); *m/z* = 459 [M-1]$^-$.

[1356]

[1357] 실시예 80

[1358] N-(2-(4'-시아노-3-플루오로바이페닐-4-일아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드

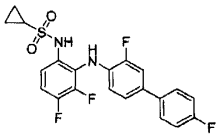


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68-7.66 (m, 2H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.18-7.02 (q, 1H), 6.67 (s, 1H, br), 6.58-6.54 (t, 1H), 5.99 (s, 1H, br), 2.47-2.44 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H); *m/z* = 442 [M-1]$^-$.

[1359]

[1360] 실시예 81

[1361] N-(2-(3,4'-디플루오로바이페닐-4-일아미노)-3,4-디플루오로페닐)시클로프로판술폰아미드

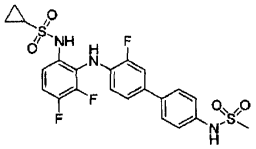


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44-7.37 (m, 3H), 7.29-7.27 (d, 1H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.70 (s, 1H, br), 6.53-6.50 (t, 1H), 5.81 (s, 1H, br), 2.47-2.44 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H); *m/z* = 435 [M-1]$^-$.

[1362]

[1363] 실시예 82

[1364] N-(3,4-디플루오로-2-(3-플루오로-4'-(메틸술폰아미도)바이페닐-4-일아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

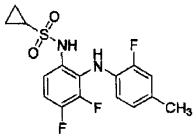


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, [D6]-DMSO): δ = 9.39 (s, 1H, br), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.53-7.50 (d, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.74-7.65 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 0.80-0.73 (m, 4H); *m/z* = 510 [M-1]$^-$.

[1365]

[1366] 실시예 83

[1367] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-메틸페닐아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

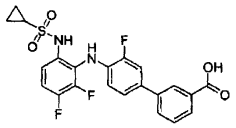


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.36 (m, 1H), 7.06-7.03 (q, 1H), 6.92-6.90 (1H), 6.73-6.72 (d, 1H), 6.63 (s, 1H, br), 6.37-6.33 (t, 1H), 5.54 (s, 1H, br), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.14-1.11 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H); *m/z* = 355 [M-1]$^-$.

[1368]

[1369] 실시예 84

[1370] 4'-(6-(시클로프로판술폰아미도)-2,3-디플루오로페닐아미노)-3'-플루오로바이페닐-3-카르복실산

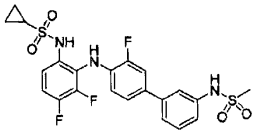


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, [D4]-MeOH): δ = 8.21 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.15-7.12 (q, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 0.94-0.93 (m, 2H), 0.88-0.87 (m, 2H); *m/z* = 499 [M-1]$^-$.

[1371]

[1372] 실시예 85

[1373] N-(3,4-디플루오로-2-(3-플루오로-3'-(메틸술폰아미도)바이페닐-4-일아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

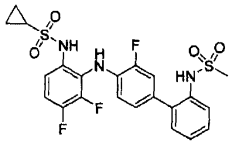


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, [D4]-MeOH): δ = 7.92 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 5H), 7.34-7.31 (d, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.16-7.15 (q, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.54-2.51 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 2H); *m/z* = 510 [M-1]$^-$.

[1374]

[1375] 실시예 86

[1376] N-(3,4-디플루오로-2-(3-플루오로-2'-(메틸술폰아미도)바이페닐-4-일아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

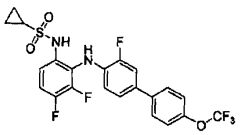


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, [D4]-MeOH): δ = 7.50-7.49 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.29-7.28 (d, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 6.73-6.71 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 2H); *m/z* = 510 [M-1]$^-$.

[1377]

[1378] 실시예 87

[1379] N-(3,4-디플루오로-2-(3-플루오로-4'-(트리플루오로메톡시)바이페닐-4-일아미노)페닐)시클로프로판술폰아미드

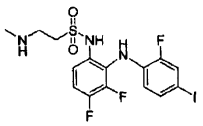


일반적인 절차 C : ^{1}H-NMR (500 MHz, [D4]-MeOH): δ = 7.69-7.67 (d, 2H), 7.46-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 4H), 7.30-7.29 (q, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.91-0.90 (m, 2H); *m/z* = 501 [M-1]$^-$.

[1380]

[1381] 실시예 88

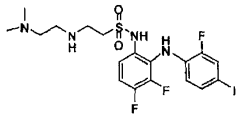
[1382] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-(메틸아미노)에탄술폰아미드



[1383] 일반적인 절차 D. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (br s, D_2O exchangeable, 1H), 7.36 (dd, J = 2.1 & 10.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0 & 16.8 Hz, 1H), 6.48 (s, D_2O exchangeable, 1H), 6.31 (dt, J = 3.0, 8.7 & 17.4 Hz, 1H), 3.45 (br t. 2H). 3.31 (br s, 2H), 2.65 (s. 3H). 1.80(br s, D_2O exchangeable, 1H).

[1384] 실시예 89

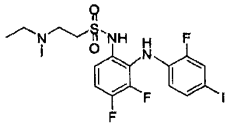
[1385] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)에탄술폰아미드



[1386] 일반적인 절차 D. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7 & 18.0 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 8.7 & 17.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.7 & 6.3 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.7 & 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.1 & 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H).

[1387] 실시예 90

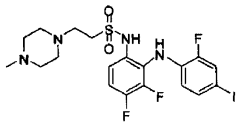
[1388] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-(에틸(메틸)아미노)에탄술폰아미드



[1389] 일반적인 절차 D. ^{1}H NMR (300 MHz, ($CDCl_3$ + D_2O)): δ 7.39 (dd, J = 1.5 & 10.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 2.4, 9.0 & 17.4 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6.9 & 7.8 Hz, 2H), 3.38 (br t, J = 6.0 & 8.7 Hz, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1390] 실시예 91

[1391] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄술폰아미드



[1392] 일반적인 절차 D. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.45 (dd, J = 2.1 & 10.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 9.6 & 17.7 Hz, 1H), 6.39 (dt, J = 3.3, 9.3 & 17.7 Hz, 1H), 3.26 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 3.10 (br m, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (br m, 4H).

[1393] **시험관내 생물학적 활성**

[1394] 실시예 92

[1395] **IC_{50} 데이타의 생성**

[1396] **재료 및 시약의 제조:** 인간 GST-MEK1 및 구성적 활성 대립유전자 GST-MEK1^{CA} (돌연변이 Ser218Asp 및 Ser222Asp를 보유함)를 야생형 인간 MEK1 cDNA로부터 얻은 효모 발현 벡터 pGEM4Z (프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)로 서브클로닝하였다. GST-MEK1^{CA}를 에쉐리히아 콜라이(*Escherichia coli*)에서 발현시키고, 글루타티온 세파로스(Glutathione Sepharose) 4B 친화도 수지 (아머샴 파르마샤 바이오테크(Amersham Pharmacia Biotech), 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)를 사용하여 부분적으로 정제하였다. ERK2 대립유전자를 pUSEamp (업스테이트 바이오테크놀로지, 인크.(Upstate Biotechnology, Inc.), 미국 매사추세츠주 왈탐 소재)의 MAPK2/Erk2 cDNA (야생형)로부터 벡터 pET21a (노바겐(Novagen), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)로 서브클로닝하여, N-말단 히스티딘-태그가 부착된 마우스 ERK2 대립유전자를 생성하였다. ERK2를 발현시켜 균질해질 때까지 정제하였다 [Zhang, 1993 #33]. 수초 염기성 단백질 (MBP)을 깁코 비알엘(Gibco BRL) (미국 메릴랜드주 록크

빌 소재)로부터 구입하였다. 이지타이즈(EasyTides) 아데노신 5'-트리포스페이트 (ATP) ([γ-^{33}P]) (엔이엔 퍼킨 엘머(NEN Perkin Elmer), 미국 매사추세츠주 웰레슬리 소재)가 모든 키나제 반응에서의 방사선표지원이었다. 활성화된 Raf-1 (말단절단형(truncated)) 및 활성화된 MAP키나제 2/ERK2를 업스테이트, 인크.(Upstate, Inc.) (미국 뉴욕주 레이크 플라시드 소재)로부터 구입하였다. 4% 내지 20% 크리테리온 프리캐스트(Criterion Precast) 겔은 바이오-라드(Bio-Rad) (미국 캘리포니아주 허큘레스 소재)로부터 구입하였다.

[1397] **효소 활성의 측정:** 화합물을 디메틸술폭시드(DMSO) 원액으로부터 1×HMNDE (20 mM HEPES pH 7.2, 1 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 1.25 mM DTT, 0.2 mM EDTA)로 희석하였다. 전형적인 25 ㎕ 검정물은 0.002 나노몰의 $MEK1^{CA}$, 0.02 나노몰의 ERK2, 0.25 나노몰의 MBP, 0.25 나노몰의 표지되지 않은 ATP 및 0.1 μCi [γ-^{33}P] ATP를 함유하였다. 스크리닝 검정물은 본질적으로 4종의 첨가물을 포함하였다. 희석된 화합물 5 ㎕를 96웰 검정 플레이트에 분배하였다. 이어서, 10 ㎕의 2.5× 효소 칵테일 (오직 $MEK1^{CA}$ 및 ERK2)을 각 웰에 첨가한 후에 주위 온도에서 30분 동안 사전인큐베이션하였다. 이어서, 2.5× 기질 칵테일 (표지된 ATP 및 표지되지 않은 ATP + MBP) 10 ㎕를 첨가한 후에 주위 온도에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 10% 트리클로로아세트산 (TCA) 100 ㎕를 첨가하고 실온에서 30분 동안 인큐베이션하여 반응을 정지시키고 방사선표지된 단백질 생성물을 침전시켰다. 상기 반응 생성물을 물 및 1% 피로포스페이트로 미리 습윤시켜 둔 유리 섬유 96웰 필터 플레이트에서 수확하였다. 이어서, 상기 필터 플레이트를 물로 5회 세척하였다. 물을 무수 에탄올로 대체하고, 상기 플레이트가 실온에서 30분 동안 공기 건조되도록 하였다. 이면 씰(back seal)을 손으로 적용하고 섬광 칵테일 40 ㎕를 각 웰에 분배하였다. 상부 씰(top seal)을 적용하고, 상기 플레이트를 탑카운트(TopCount)에서 웰 1개 당 2초 동안 계수하였다.

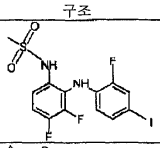
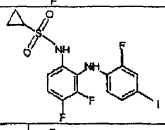
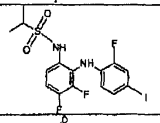
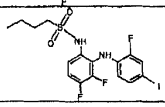
[1398] 일부 실험에서는 Raf 키나제에 의한 활성화가 요구되는 MEK의 말단절단형 버전을 사용하였다.

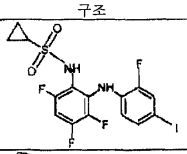
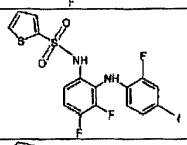
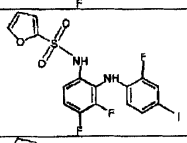
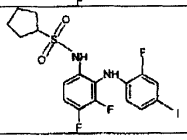
[1399] 실시예 93

[1400] **EC_{50} 데이타의 생성**

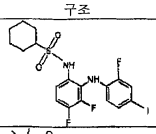
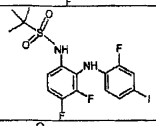
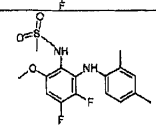
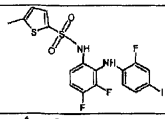
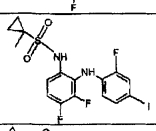
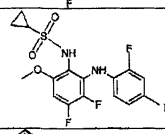
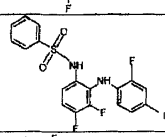
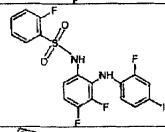
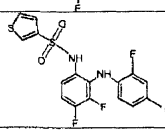
[1401] 세포에서의 화합물 효과를 인산화된 ERK에 대한 웨스턴 블럿팅으로 결정하였다. MDA-MB-231 유방암 세포를 48웰 플레이트에서 웰 1개 당 20,000개 세포로 플레이팅하고, 37℃의 가습 CO_2 인큐베이터에서 성장시켰다. 다음날, 성장 배지 (DMEM + 10% 태아 소 혈청)를 제거하고 비-영양 배지(starve media) (DMEM + 0.1% 태아 소 혈청)로 대체하였다. 세포를 16시간 동안 상기 비-영양 배지에서 인큐베이션한 후에 소정 범위의 화합물 농도로 30분 동안 처리하였다. 화합물과 함께 인큐베이션한 후, 세포를 100 ng/mL EGF로 5분 동안 자극하였다. 이어서, 세포를 용균하고, 인산화된 ERK에 대해 생성된 모노클로날 항체를 사용한 웨스턴 블럿팅으로 분석하였다. 근적외선 염료에 접합된 2차 항체를 사용하여 신호를 증폭시키고, 리코르 오디세이 스캐너(Licor Odyssey scanner)에서 검출하였다. 신호의 강도를 정량하고, 상기 데이타를 사용하여 용량 반응 곡선을 제작하고 EC_{50} 계산에 사용하였다.

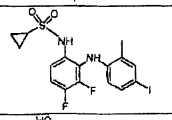
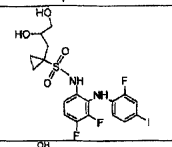
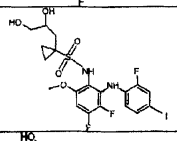
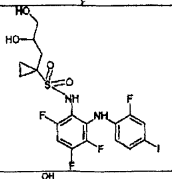
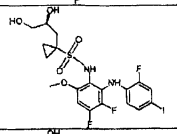
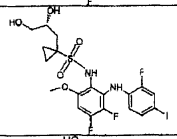
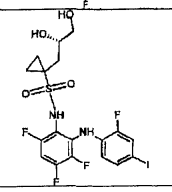
[1402] 부호설명: A, EC_{50} = < 2.0 nM; B, EC_{50} = 2.0 내지 15 nM; C, EC_{50} = 15 nM 내지 100 nM; D, EC_{50} > 100 nM, IC_{50} < 20 μM; F, EC_{50} > 100 nM, IC_{50} > 20 μM

화합물 번호	구조	활성 μM
1000		A
1001		A
1002		B
1003		C

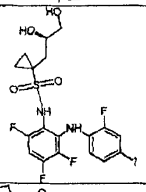
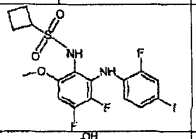
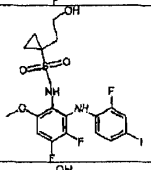
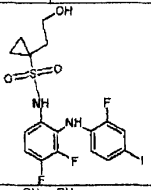
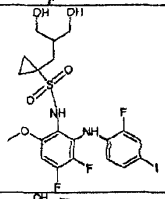
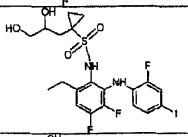
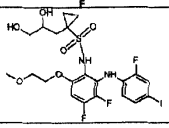
화합물 번호	구조	활성 μM
1004		C
1005		C
1006		C
1007		C

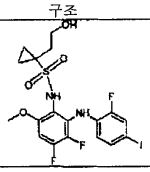
[1403]

화합물 번호	구조	활성 μM
1008		C
1009		C
1010		A
1011		C
1012		B
1013		B
1014		C
1015		D
1016		C

화합물 번호	구조	활성 μM
1017		B
1018 (라세미체)		A
1019 (라세미체)		A
1020 (라세미체)		A
1021 (S 이성질체) 화합물 A		A
1022 (R 이성질체) 화합물 B		B
1023 (R 이성질체)		B

[1404]

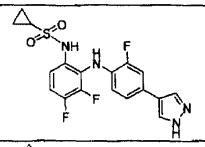
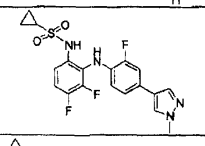
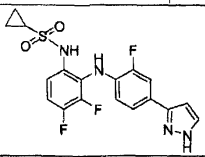
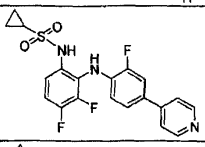
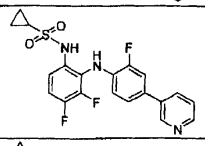
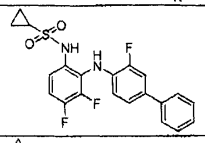
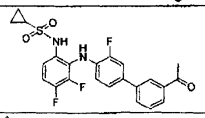
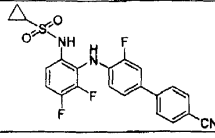
화합물 번호	구조	활성 μM
1024 (S 이성질체)		B
1025		B
1026		A
1027		A
1028		A
1029		C
1030		C

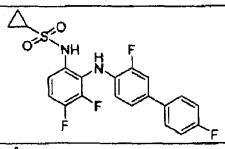
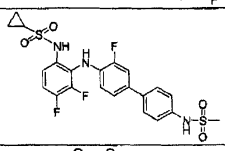
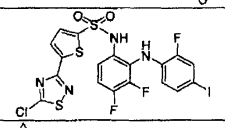
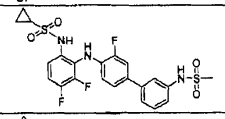
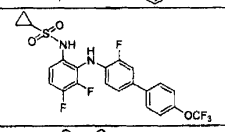
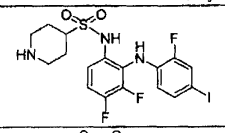
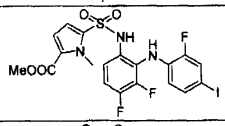
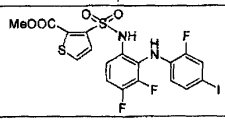
화합물 번호	구조	활성 μM
1031		A

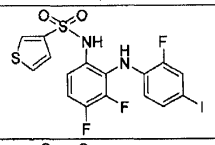
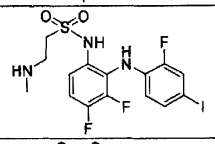
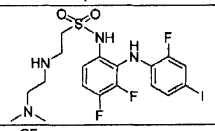
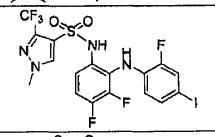
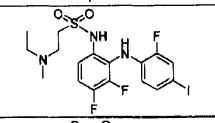
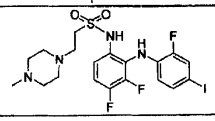
[1405]

[1406] 부호설명: A, EC_{50} = < 2.0 nM; B, EC_{50} = 2.0 내지 15 nM; C, EC_{50} = 15 nM 내지 100 nM; D, EC_{50} =100 nM 내지 200 nM; E, EC_{50} > 200 nM; ND = 측정되지 않음

[1407]

화합물 번호	구조	MDA pERK ELISA EC_{50}
0497618		E
0497620		E
0497654		D
0497688		E
0497689		E
0497692		E
0499266		E
0499267		ND

화합물 번호	구조	MDA pERK ELISA EC_{50}
0499268		ND
0499271		E
0530701		D
0530716		ND
0530717		ND
0561599		C
0561608		C
0620926		E

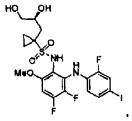
화합물 번호	구조	MDA pERK ELISA EC_{50}
0620927		C
0621002		C
0621016		C
0621026		D
0621029		D
0621030		ND

[1408]

[1409] **생체내 생물학적 활성**

[1410] 실시예 94

[1411] 본원에 기재한 화합물 및 조성물은 암, 염증성 장 질환 (IBD), 건선 및 류마티스성 관절염 (RA)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 1종 이상의 질환을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 본원에 기재한 화합물 및 조성물은 또한 암, IBD, 건선 및 RA를 포함하지만 이에 제한되지 않는 1종 이상의 질환을 치료 또는 예방하기 위해서 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는데 유용하다.

[1412] 하기 구조의 화합물 (화합물 A, 본원에 기재한 바와 같이 하여 제조함)의 생체내 시험은 본 실시예에 기재되어 있다:  .

[1413] 인간 종양을 nu/nu 마우스에 이식하였다. 종양이 대략 100 mm^3의 크기가 되면 화합물 A를 14일 동안 경구 투여하였다. 종양 성장 억제율 (TGI)은, 14일 동안의 처치 후에 비히클 대조군에 대한 처치군에서의 종양 크기 감소율로서 정의된다. 종점까지의 시간 (TTE (Time To Endpoint))을 종양이 명시된 종점 부피에 도달하는 시간 또는 연구 최종일 중 먼저인 날로 하여 계산하였다. 처치 결과는, 비히클-처치한 대조군 마우스에 대한 처치한 마우스의 중앙 TTE에서의 증가율(%)로 정의되는 종양 성장 지연율(%) (%TGD)로부터 결정하였다. 또한, 상기 동물을 퇴행 반응에 대하여 모니터링하였다. 종양 및 뇌에서의 pERK의 수준을 웨스턴 블럿팅으로 결정하고, 약동학/약력학 연구를 위해서 화합물 A의 혈장 수준과의 상관관계를 결정하였다. 많은 종양 모델을 상이한 용량 및 투약법으로 평가하였다. 25 mg/kg 또는 50 mg/kg의 1일 1회 (QD) 처치는 A375 흑색종 종양, Colo205 결장암 종양 및 A431 유표피 종양에서 통계적으로 유의한 %TGD를 나타냈다. 통계적으로 유의한 TGI는 이들 종양 모델 뿐만이 아니라 HT29 결장암 종양에서도 25 mg/kg QD의 경구 투여시에 관찰되었다. 상이한 투약법의 효과는 A375 이종이식편에서 평가하였다. 100 mg/kg 화합물 A를 2일마다 1회씩 경구 투여한 경우에는 통계적으로 유의한 %TGD (91%)가 나타났지만, 25 mg/kg의 QD 처치 (143% TGD) 또는 50 mg/kg의 QD 처치 (233% TGD)만큼 효과적이지는 않았다. 또한, 1일 2회 (BID) 투여는 %TGI로 결정되는 바와 같이 QD보다 더 효과적이었다. 12.5 mg/kg BID 투여는 79.5% TGI를 나타낸 반면에 화합물 A의 25 mg/kg QD는 51.7%였다. 25 mg/kg BID 투여는 110.1% TGI를 나타낸 반면에 50 mg/kg QD는 69.9% TGI였다. Colo205 이종이식편에서의 약동학/약력학

연구는, 종양에서는 pERK 형성의 억제를 나타냈지만 뇌에서는 최소의 억제가 관찰되어 CNS 침투 제한성을 갖는 강력한 항-종양 활성을 시사하였다.

[1414] 화합물 A는 MEK1/2의 강력한 억제제로서, 종양 세포 성장을 시험관내 및 생체내 저해한다. BRAF 상태는 고정-의존적 성장에 있어서 화합물에 의한 성장 억제에 대한 감수성을 결정하지만, 고정-독립적 성장 또는 이종이식편에서는 그렇지 않다. 투여 간격 동안에 적절한 MEK 억제를 유지하는 것이, 보다 빈번한 투여로 효능이 더 높아져서 최고 수준에 이르는 것보다 더 중요하다고 여겨진다. 화합물 A는 이종이식편 결과를 기초로 할 때 인간에서 유리한 pk 프로파일을 가지며, 인간에서 20 내지 40 mg/일의 프로젝트 치료 용량을 갖는다.

[1415] 실시예 94A

[1416] **암 세포 성장의 억제 (GI_{50})**

[1417] 고정-의존적 성장 억제는 384웰 플레이트에서 성장시킨 세포에 화합물 A를 48시간 동안 처치한 후에 셀타이터글로(CellTiterGlo) 시약을 사용하여 결정하였다. 고정-독립적 성장 검정은 0.15% 아가로스를 함유하는 배지 또는 비-결합 플레이트에서 성장시킨 세포 (A431)에 7일 동안 처치한 후에 MTS (메탄티오술포네이트) 시약을 사용하였다. 성장 억제 값 (GI_{50})은 하기 표에 나타냈다.

[1418]

종양 세포주	BRAF 상태	고정-의존적 GI_{50} (nM±표준편차)	고정-독립적 GI_{50} (nM±표준편차)
A375 흑색종	V600E	67±12	68±34
Colo205 결장	V600E	74±45	33±16
HT29 결장	V600E	70±12	측정하지 않음
A431 유표피	정상	>10,000	65±19

[1419] 실시예 94B

[1420] **항-종양 이종이식편 활성**

[1421] 암컷 nu/nu 마우스에게 A375 흑색종, Colo205 결장 종양, A431 유표피 종양 또는 HT-29 결장 종양 세포를 이식하고, 이것이 100 내지 200 mm^3까지 성장하게 하였다. 화합물 A 또는 비히클을 14일 동안 1일 1회 (25 mg/kg, 50 mg/kg 또는 100 mg/kg) 경구 투여하였다. 비히클 및 처치군에 대해 평균 종양 부피를 그래프화하고, 도 1에 나타냈다.

[1422] 실시예 94C

[1423] **25 mg/kg QD 사용시의 종양 성장 억제 (TGI)**

[1424] 표시한 종양 이종이식편에 대하여 25 mg/kg 화합물 A를 처치한 군에서의 종양 성장 억제를 계산하였다. 종양 성장 억제는 14일 동안의 1일 1회 투여의 종료시에 결정하였고, 하기에 따라 계산하였다:

[1425] $$\%TGI = 100 \times 1 - \frac{(\text{처치된 종양 부피}_{\text{최종}} - \text{종양 부피}_{\text{초기}})}{(\text{비히클 처치된 종양 부피}_{\text{최종}} - \text{종양 부피}_{\text{초기}})}$$

[1426] A375 및 Colo205에 대한 범위는 2개의 별도의 연구에서 얻은 값이다.

[1427]

종양 이종이식편	%TGI	P 값
A375 흑색종	52-72**	<0.001
Colo205 결장	70-123**	<0.001
HT29 결장	56	<0.001
A431 유표피	67	<0.001

[1428] ** 실험 동안에 퇴행이 나타났음

[1429] 실시예 94D

[1430] **Colo205 이종이식편에서의 ED_{50}**

[1431] 수컷 nu/nu 마우스에게 Colo205 종양 세포를 이식하였다. 10일 후에 상기 동물들을 종양 크기 (126 내지 256 mm^3 범위)에 대해 무작위화하고, 파클리탁셀 (IV, QOD×5), 비히클 또는 화합물 A (PO, QD×14)를 처치하였다.

[1432] Balb/c 마우스에게 25 mg/kg 화합물 A를 투여하고 더 낮은 용량의 군에 대한 값을 외삽하여 약력학 파라미터를 구하였고, 하기 표에 나타냈다:

군	n	처치 방식		초기 종양 부피 (mm^3)	제15일 종양 부피 (mm^3)	% TGI	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	AUC (μg·시간/mL)
		작용제	mg/kg						
1	10	비히클	-	185±11.1	2093±174	-	-	-	-
2	10	파클리탁셀	30	184±9.8	113±9.6	104*	-	-	-
3	10	화합물 A	2.5	184±9.8	1187±127	47*	0.99	0.003	5.5
4	10		5	183.8±9.8	1175±104	48*	1.97	0.006	11.0
5	10		10	185.1±11.7	1045±160	55*	3.94	0.012	22.0
6	10		25	185.1±11.7	762±81	70*	9.85	0.029	55.0

*P<0.001

[1433]

[1434] 실시예 94E

[1435] **A375 이종이식편 사용시의 종양 성장 억제**

[1436] A375 이종이식편 마우스에게 화합물 A를 50 mg/kg QD, 25 mg/kg BID, 50 mg/kg QD 및 12.5 mg/kg BID로 하여 투여하였다. %TGI를 계산하여 그래프화하고, 도 2에 나타냈다.

[1437] 실시예 94F

[1438] **마우스에서의 혈장 농도**

[1439] 암컷 nu/nu 마우스에게 A375 종양 세포를 이식하고, 이것이 100 내지 200 mm^3까지 성장하게 하였다. 화합물 A 또는 비히클을 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) (50 mg/kg QD, 25 mg/kg BID, 50 mg/kg QD 및 12.5 mg/kg BID) 경구 투여하였다. 종양 성장 억제는 14일 동안의 1일 1회 투여의 종료시에 결정하였고, 하기에 따라 계산하였다:

$$\%TGI = 100 \times 1 - \frac{(\text{처치된 종양 부피}_{\text{최종}} - \text{종양 부피}_{\text{초기}})}{(\text{비히클 처치된 종양 부피}_{\text{최종}} - \text{종양 부피}_{\text{초기}})}$$

AUC (μg·시간/ml)	132.5	117.0	66.5	78.0
C_{max} (μg/ml)	23.8	10.2	11.9	7.8
C_{min} (μg/ml)	0.06	1.24	0.03	0.49
C_{min} 유리 분획 (ng/ml)	0.117	2.48	0.059	0.986

통계적 유의성 = 로그랭크 시험(logrank test)

[1440]

[1441] 실시예 94G

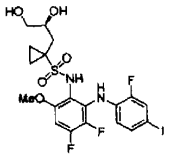
[1442] **마우스 이종이식편 종양 및 뇌 MEK 활성의 억제**

[1443] Colo205 종양 세포를 이식한 암컷 nu/nu 마우스에게 단일 용량의 비히클 또는 2.5, 5, 10 또는 25 mg/kg의 화합물 A를 투여하였다. 화합물 수준은 혈장 샘플에서 결정하였고, pERK 수준은 투여후 제2시간, 제6시간, 제12시간 및 제24시간에 수집한 종양 및 뇌 샘플에서 결정하였다. 웨스턴 블럿팅으로 구한 pERK 수준을 리코르 오디세이로 정량하여 총 ERK 수준으로 표준화하고, 비히클-처치 수준과 비교하여 MEK 억제율(%)을 결정하였다. 각 마우스에서 종양 또는 뇌에서의 MEK 억제를 상기 동물 중 화합물 A의 상응하는 혈장 농도에 대해 그래프화하였다. 비-선형 회귀를 이용할 때, 종양에서의 MEK 억제에 대한 EC_{50}은 73 nM이었다. 뇌 EC_{50}은 >5000 nM이었다.

[1444] pERK 억제율(%)에 대한 혈장 농도 (log nM)의 그래프를 도 3에 나타냈다.

[1445] **캡슐제의 제조**

[1446] 실시예 95A

[1447] 1 mg 및 10 mg 양의 구조  의 화합물 A (상기 실시예 93에 나타낸 표 참조)의 건조 분말 블렌드 조성물을 함유하는 블루 사이즈(Blue size) 1 경질 젤라틴 캡슐제를 제조하였다.

[1448] 화합물 A를 본원에 기재한 바와 같이 하여 제조한 후에 유체 에너지 밀 (분쇄 챔버 직경 50 mm, 50°. 4×0.8 mm 노즐 고리, 주입구 노즐 직경 0.8 mm 및 주입구 노즐 길이 3 mm의 스피랄 제트 밀(Spiral Jet Mill), 전자적으로 분쇄함)을 사용하여 미립자화하였다. 화합물 A 및 미세결정질 셀룰로스의 일부를 혼합하고, #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고 확산-텀블 블렌더 (V-블렌더)에 첨가하였다. 나머지 미세결정질 셀룰로스는 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하여 상기 블렌더 중의 물질에 첨가하고 블렌딩하였다. 크로스카르멜로스 나트륨 및 나트륨 라우릴 술페이트를 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하여 상기 블렌더 중의 물질에 첨가하고 블렌딩하였다. 상기 분말 블렌드를 회전 임펠러 밀 (콰드로 코밀(Quadro CoMil))에 통과시켰다가 다시 상기 블렌더에 첨가하고 계속 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 밀링된 분말 블렌드와 블렌딩하였다. 상기 분말 블렌드를 사이즈 1의 캡슐에 충전하였다. 10 mg 캡슐제에는 띠를 둘러 표시하였다.

[1449] 상기 캡슐제의 조성을 하기 표에 나타냈다:

[1450]

성분	1 mg 캡슐제		10 mg 캡슐제	
	mg/단위	%	mg/단위	%
화합물 A	1.0	0.4	10.0	4.2
미세결정질 셀룰로스, NF (아비셀(Avicel) PH302)	222.2	92.6	213.2	88.8
크로스카르멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	12.0	5.0	12.0	5.0
나트륨 라우릴 술페이트, NF	2.4	1.0	2.4	1.0
스테아르산마그네슘, NF	2.4	1.0	2.4	1.0
전체[a]	240.0	100.0	240.0	100.0
블루 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐 쉘	1		1	

[1451] [a]표적 충전 중량은 블렌드의 실제 역가를 기준으로 조정함.

[1452] 1 mg 캡슐제 10,000개 분량의 배치를 위한 전형적인 배치 조성은 다음과 같았다:

[1453]

배치 조성물 성분	배치 1개에 해당하는 양 (g) (10,000개 단위에 관한 값)
화합물 A	10.0
미세결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH302)	2222
크로스카르멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	120.0
나트륨 라우릴 술페이트, NF	24.0
스테아르산마그네슘, NF	24.0
전체 충전 중량[a]	2400
블루 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐 쉘	10,000

[1454] [a]표적 충전 중량은 블렌드의 실제 역가를 기준으로 조정함.

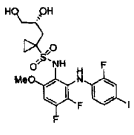
[1455] 10 mg 캡슐제 10,000개 분량의 배치를 위한 전형적인 배치 조성은 다음과 같았다:

[1456]

배치 조성물 성분	배치 1개에 해당하는 양 (g) (10,000개 단위에 관한 값)
화합물 A	100.0
미세결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH302)	2132
크로스카르멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	120.0
나트륨 라우릴 술페이트, NF	24.0
스테아르산마그네슘, NF	24.0
전체 충전 중량[a]	2400
블루 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐 쉘[b]	10,000

[1457] [a]표적 충전 중량은 블렌드의 실제 역가를 기준으로 조정함.

[1458] 실시예 95B

[1459] 1 mg 및 10 mg 양의 구조  의 화합물 B (상기 실시예 93에 나타낸 표 참조)의 건조 분말 블렌드 조성

물을 함유하는 블루 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐제를 제조하였다.

[1460] 화합물 B를 본원에 기재한 바와 같이 하여 제조한 후에 유체 에너지 밀 (분쇄 챔버 직경 50 mm, 50°. 4×0.8 mm 노즐 고리, 주입구 노즐 직경 0.8 mm 및 주입구 노즐 길이 3 mm의 스피랄 제트 밀, 전자적으로 분쇄함)을 사용하여 미립자화하였다. 화합물 B 및 미세결정질 셀룰로스의 일부를 혼합하고, #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고 확산-텀블 블렌더 (V-블렌더)에 첨가하였다. 나머지 미세결정질 셀룰로스는 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하여 상기 블렌더 중의 물질에 첨가하고 블렌딩하였다. 크로스카르멜로스 나트륨 및 나트륨 라우릴 술페이트를 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하여 상기 블렌더 중의 물질에 첨가하고 블렌딩하였다. 상기 분말 블렌드를 회전 임펠러 밀 (콰드로 코밀)에 통과시켰다가 다시 상기 블렌더에 첨가하고 계속 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 #20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 상기 밀링된 분말 블렌드와 블렌딩하였다. 상기 분말 블렌드를 사이즈 1의 캡슐에 충전하였다. 10 mg 캡슐제에는 띠를 둘러 표시하였다.

[1461] 상기 캡슐제의 조성을 하기 표에 나타냈다:

[1462]

성분	1 mg 캡슐제		10 mg 캡슐제	
	mg/단위	%	mg/단위	%
화합물 B	1.0	0.4	10.0	4.2
미세결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH302)	222.2	92.6	213.2	88.8
크로스카르멜로스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	12.0	5.0	12.0	5.0
나트륨 라우릴 술페이트, NF	2.4	1.0	2.4	1.0
스테아르산마그네슘, NF	2.4	1.0	2.4	1.0
전체[a]	240.0	100.0	240.0	100.0
블루 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐 쉘	1		1	

[1463] **인간에서의 생체내 활성**

[1464] 실시예 96

[1465] 인간 암 환자에서 실시예 95A에 기재한 캡슐제의 투여

[1466] 인간 암 환자에게 실시예 95A에 상기한 1 mg 또는 10 mg 캡슐제 조성물의 단일 용량을 투여하였다. 2 mg 용량의 경우에는 환자에게 1 mg 캡슐제 2개를 제공하였고, 4 mg 용량의 경우에는 환자에게 1 mg 캡슐제 4개를 제공하였고, 6 mg 용량의 경우에는 환자에게 1 mg 캡슐제 6개를 제공하였고, 10 mg 용량의 경우에는 환자에게 10 mg 캡슐제 1개를 제공하였고, 20 mg 용량의 경우에는 환자에게 10 mg 캡슐제 2개를 제공하였다.

[1467] 농도-시간 프로파일을 모니터링하여 도 4 및 하기 표에 나타냈다:

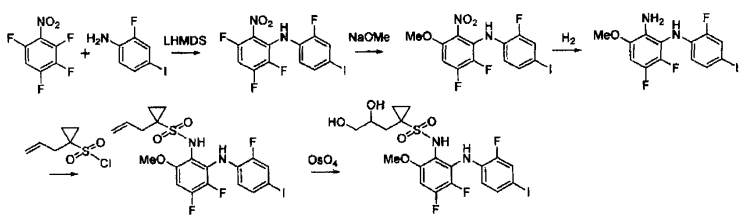
[1468]

용량 (mg)	일	T_{max} (시간)	C_{max} (ng/mL)	$C_{12시간}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12시간}$ (ng·시간/mL)	AUC_{τ} (ng·시간/mL)
2	1	2.0	0.111	0.0378	0.700	NA
	35	2.0	0.202	0.0756	NA	2.07
4	1	1.5	0.292	0.134	2.26	NA
	35	1.0	0.544	0.310	NA	5.12
10	35	NA	1.57	1.01	NA	14.3
20	35	NA	3.28	2.19	NA	29.5

[1469] **결정질 다형체 형태**

[1470] 실시예 97: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 제조

[1471] N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 이전에 기재된 절차 (국제 특허 출원 공개 WO 2007/014011 참조) 및 하기 요약한 바와 같이 하여 제조하였다:

[1472] 

[1473] 단계 A: 2-플루오로-N-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민

[1474] 1.0 M 리튬헥사메틸디실아지드 ($LiN(SiMe_3)_2$) "LHMDS" (15.37 mL, 15.37 mmol)의 용액을 무수 THF (100 mL) 중

2-플루오로-4-요오도아닐린 (3.64 g, 15.37 mmol)의 교반 용액에 질소하에 -78℃에서 서서히 첨가하고, -78℃에서 1시간 더 계속 교반하였다. 2,3,4,6-테트라플루오로니트로벤젠을 첨가하고, 상기 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고 16시간 더 계속 교반하였다. 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (3.75 g, 59.24%).

[1475] M-H$^+$: 410.9. ^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 6.85 (t, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.62 (m, 2H); 8.78 (s, 1H).

[1476] 단계 B: 2-플루오로-N-(2,3-디플루오로-5-메톡시-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민

[1477] 질소하에 무수 THF (25 mL) 중 (2-플루오로-4-요오도-페닐)-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민 (1.23 g, 3 mmol)의 교반 용액을 -78℃로 냉각시키고, 25% 나트륨 메톡시드 용액 (0.68 mL, 0.3 mmol)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고 16시간 더 계속 교반하였다. TLC에서는 반응이 불완전한 것으로 나타났다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하여 유기 층을 물로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여 원하는 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (0.6 g, 47.6%). m/z = 424 $[M+H]^+$.

[1478] 단계 C: 5,6-디플루오로-N^1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민

[1479] 염화암모늄 (1.18 g, 20.16 mmol) 및 철 분말 (1.15 g, 21.44 mmol)을 에탄올 (20 mL) 중 (2,3-디플루오로-5-메톡시-6-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민 (0.57 g, 1.34 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 환류하에 교반하여 실온으로 냉각시키고, 셀라이트에서 여과하고 여액을 건조될 때까지 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트로 취하여 물로 세척하고 황산나트륨에서 건조시키고, 에탄올로부터의 결정화로 추가로 정제하여 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.47 g, 90.3%).

[1480] M-H$^+$: 393.2. ^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): 3.76 (s, 3H); 6.1 (t, 1H); 6.8 - 7.0 (m, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.42 (d, 1H).

[1481] 단계 D: 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판-1-술폰아미드

[1482] 무수 피리딘 (5 mL/mmol) 중 5,6-디플루오로-N^1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시벤젠-1,2-디아민 (1 당량)의 교반 용액에 1-알릴-시클로프로판술포닐 클로라이드 (1 내지 5 당량)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

[1483] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.417 (dd, 1H), 7.309(s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.52(m, 1H), 6.427 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.668 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.75 (d, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.767 (m, 2H).

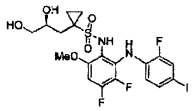
[1484] 단계 E: N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드

[1485] 1-알릴-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)시클로프로판-1-술폰아미드 (97 mg, 0.18 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥시드 (21 mg, 0.18 mmol)를 THF (8 mL) 중에 용해하였다. 사산화오스뮴 (0.018 mmol, 0.13 mL, H_2O 중 4%)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기 상을 물로 세척하고 건조 ($MgSO_4$)시켜 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용출액: EtOAc/MeOH)에서 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (0.80 g, 78%).

[1486] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38 (dd, J = 1.7 & 10.3 Hz,1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8 & 11.4 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 3.7 & 11.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.4 & 11.1 Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 9.7 & 16.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 1.9 & 16.0 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H); *m/z* = 571 $[M-1]^-$.

[1487] 실시예 98: N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프

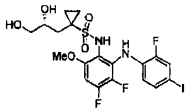
로판-1-술폰아미드의 제조

[1488] 

[1489] 순수한 S 이성질체를 라세미 혼합물의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[1490] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38 (dd, J = 1.7 & 10.3 Hz,1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8 & 11.4 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 3.7 & 11.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.4 & 11.1 Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 9.7 & 16.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 1.9 & 16.0 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H); *m/z* = 571 [M-1]$^-$.

[1491] 실시예 99: N-(R)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 제조

[1492] 

[1493] 순수한 R 이성질체를 라세미 혼합물의 키랄 HPLC 분리로 수득하였다.

[1494] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38 (dd, J = 1.7 & 10.3 Hz,1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8 & 11.4 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 3.7 & 11.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 6.4 & 11.1 Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 9.7 & 16.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 1.9 & 16.0 Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.86 (m, 2H); *m/z* = 571 [M-1]$^-$.

[1495] 실시예 100: N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 형태 A의 제조

[1496] *제법 i)* N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (216.10 g)를 대형 자성 교반 막대 및 자성 교반기/핫 플레이트가 장착된 4 L 에를렌마이어(Erlenmeyer) 플라스크에 충전하였다. 에틸 아세테이트 (약 600 mL, 피셔(Fisher)로부터 구입함)를 첨가하였다. 가열 및 교반을 시작하여 갈색 현탁액을 형성하였다. 상기 혼합물이 약간 환류되도록 하고, 추가의 에틸 아세테이트 (약 200 mL)를 첨가하여 용해가 완료되도록 함으로써 짙은 갈색 용액이 수득되었다. 상기 환류 용액에 헵탄 (아크로스(Acros)로부터 구입함)을 서서히 조금씩 첨가하되, 각 첨가시에 형성된 모든 침전물이 신속하게 용해되고 환류가 유지되는 속도로 첨가하였다. 상기 용액에 헵탄 2 L를 첨가한 후에 형성된 고체는 환류하에 매우 서서히 용해되었다. 가열을 중단하고, 16시간에 걸쳐 교반하면서 상기 결정화 혼합물이 실온과 평형을 이루게 하였다. 상기 성숙 기간에 걸쳐서 유리의 표면 주위에 두꺼운 결정질 물질 층이 형성되었다. 생성된 현탁액을 교반하면서 빙/수조에서 평형화시켰다. 상기 현탁액을 와트만(Whatman) #1 여과지를 장착한 25 cm 부흐너(Buchner) 깔때기에서 여과하였다. 수집된 결정을 헵탄 (1 L)으로 세척하고 진공하에 공기 건조되도록 했다. 상기 결정을 40℃/<1 torr에서 20시간에 걸쳐 추가로 건조시켜서 생성물을 분홍색 결정질 고체로서 수득하였다 (160.99 g, 77.2%).

[1497] *제법 ii)* N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (13.2 g) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)를 대형 자성 교반 막대 및 자성 교반기/핫 플레이트가 장착된 에를렌마이어 플라스크에 충전하였다. 교반 및 약간 환류되도록 하는 가열을 시작하여 용해가 완료되도록 함으로써 짙은 갈색 용액이 수득되었다. 상기 환류 용액에 헵탄을 서서히 조금씩 첨가하되, 각 첨가시에 형성된 모든 침전물이 신속하게 용해되고 환류가 유지되는 속도로 첨가하였고, 상기 용액에 대한 헵탄의 첨가가 형성된 고체를 환류하에 매우 서서히 용해시킬 때까지 계속하였다 (약 90 mL 헵탄). 가열을 중단하고, 16시간에 걸쳐 교반하면서 상기 결정화 혼합물이 실온과 평형을 이루게 하였다. 상기 성숙 기간에 걸쳐서 유리의 표면 주위에 두꺼운 결정질 물질 층이 형성되었다. 생성된 현탁액을 교반하면서 빙/수조에서 평형화시켰다. 상기 현탁액을 와트만 #1 여과지를 장착한 부흐너 깔때기에서 여과하였다. 수집된 결정을 헵탄으로 세척하고 진공하에 공기 건조되도록 했다. 상기 결정을 40℃/<1 torr에서 20시간에 걸쳐 추가로 건조시켜서 생성물을 분홍색 결정질 고체로서 수득하였다.

[1498] *제법 iii)* N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (44.8 g) 및 에틸 아세테이트 (750 mL)를 대형 자성 교반 막대 및 자성 교반기/핫 플레이트가 장착된 에를렌마이어 플라스크에 충전하였다. 교반 및 약간 환류되도록 하는 가열을 시작하여 용해가 완료되도록 함으로써 짙은 갈색 용액이 수득되었다. 상기 환류 용액에 헥산을 서서히 조금씩 첨가하되, 각 첨가시에 형성된 모든 침전물이 신속하게 용해되고 환류가 유지되는 속도로 첨가하였고, 상기 용액에 대한 헥산의 첨가가 형성된 고체를 환류하에 매우 서서히 용해시킬 때까지 계속하였다 (약 2 L 헥산). 가열을 중단하고, 16시간에 걸쳐 교반하면서 상기 결정화 혼합물이 실온과 평형을 이루게 하였다. 상기 성숙 기간에 걸쳐서 유리의 표면 주위에 두꺼운 결정질 물질 층이 형성되었다. 생성된 현탁액을 교반하면서 빙/수조에서 평형화시켰다. 상기 현탁액을 와트만 #1 여과지를 장착한 부흐너 깔때기에서 여과하였다. 수집된 결정을 세척하고 진공하에 공기 건조되도록 했다. 상기 결정을 40℃/<1 torr에서 20시간에 걸쳐 추가로 건조시켜서 생성물을 분홍색 결정질 고체로서 수득하였다.

[1499] 실시예 101: N-(R)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 결정질 다형체 의 제조

[1500] N-(R)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (216.10 g)를 대형 자성 교반 막대 및 자성 교반기/핫 플레이트가 장착된 4 L 에를렌마이어 플라스크에 충전하였다. 에틸 아세테이트 (약 600 mL)를 첨가하였다. 가열 및 교반을 시작하여 갈색 현탁액을 형성하였다. 상기 혼합물이 약간 환류되도록 하고, 추가의 에틸 아세테이트 (약 200 mL)를 첨가하여 용해가 완료되도록 함으로써 짙은 갈색 용액이 수득되었다. 상기 용액에 헵탄을 서서히 조금씩 첨가하되, 각 첨가시에 형성된 모든 침전물이 신속하게 용해되고 환류가 유지되는 속도로 첨가하였다. 상기 용액에 헵탄 2 L를 첨가한 후에 형성된 고체는 환류하에 매우 서서히 용해되었다. 가열을 중단하고, 16시간에 걸쳐 교반하면서 상기 결정화 혼합물이 실온과 평형을 이루게 하였다. 상기 성숙 기간에 걸쳐서 유리의 표면 주위에 두꺼운 결정질 물질 층이 형성되었다. 생성된 현탁액을 교반하면서 빙/수조에서 평형화시켰다. 상기 현탁액을 와트만 #1 여과지를 장착한 25 cm 부흐너 깔때기에서 여과하였다. 수집된 결정을 헵탄 (1 L)으로 세척하고 진공하에 공기 건조되도록 했다. 상기 결정을 40℃/<1 torr에서 20시간에 걸쳐 추가로 건조시켰다.

[1501] 실시예 102: IC_{50} 데이타의 생성

[1502] **재료 및 시약의 제조:** 인간 GST-MEK1 및 구성적 활성 대립유전자 GST-$MEK1^{CA}$ (돌연변이 Ser218Asp 및 Ser222Asp를 보유함)를 야생형 인간 MEK1 cDNA로부터 얻은 효모 발현 벡터 pGEM4Z (프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)로 서브클로닝하였다. GST-$MEK1^{CA}$를 에쉐리히아 콜라이에서 발현시키고, 글루타티온 세파로스 4B 친화도 수지 (아머샴 파르마샤 바이오테크, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)를 사용하여 부분적으로 정제하였다. ERK2 대립유전자를 pUSEamp (업스테이트 바이오테크놀로지, 인크., 미국 매사추세츠주 왈탐 소재)의 MAPK2/Erk2 cDNA (야생형)로부터 벡터 pET21a (노바겐, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)로 서브클로닝하여, N-말단 히스티딘-태그가 부착된 마우스 ERK2 대립유전자를 생성하였다. ERK2를 발현시켜 균질해질 때까지 정제하였다 [Zhang, 1993 #33]. 수초 염기성 단백질 (MBP)을 깁코 비알엘 (미국 메릴랜드주 록크빌 소재)로부터 구입하였다. 이지타이즈 아데노신 5'-트리포스페이트 (ATP) ([γ-^{33}P]) (엔이엔 퍼킨 엘머, 미국 매사추세츠주 웰레슬리 소재)가 모든 키나제 반응에서의 방사선표지원이었다. 활성화된 Raf-1 (말단절단형) 및 활성화된 MAP키나제 2/ERK2를 업스테이트, 인크. (미국 뉴욕주 레이크 플라시드 소재)로부터 구입하였다. 4% 내지 20% 크리테리온 프리캐스트 겔은 바이오-라드 (미국 캘리포니아주 허큘레스 소재)로부터 구입하였다.

[1503] **효소 활성의 측정:** 화합물을 디메틸술폭시드(DMSO) 원액으로부터 1×HMNDE (20 mM HEPES pH 7.2, 1 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 1.25 mM DTT, 0.2 mM EDTA)로 희석하였다. 전형적인 25 ㎕ 검정물은 0.002 나노몰의 $MEK1^{CA}$, 0.02 나노몰의 ERK2, 0.25 나노몰의 MBP, 0.25 나노몰의 표지되지 않은 ATP 및 0.1 μCi [γ-^{33}P] ATP를 함유하였다. 스크리닝 검정물은 본질적으로 4종의 첨가물을 포함하였다. 희석된 화합물 5 ㎕를 96웰 검정 플레이트에 분배하였다. 이어서, 10 ㎕의 2.5× 효소 칵테일 (오직 $MEK1^{CA}$ 및 ERK2)을 각 웰에 첨가한 후에 주위 온도에서 30분 동안 사전인큐베이션하였다. 이어서, 2.5× 기질 칵테일 (표지된 ATP 및 표지되지 않은 ATP + MBP) 10 ㎕를 첨가한 후에 주위 온도에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 10% 트리클로로아세트산 (TCA) 100 ㎕를 첨가하고 실온에서 30분 동안 인큐베이션하여 반응을 정지시키고 방사선표지된 단백질 생성물을 침전시켰다. 상기 반응 생성물을 물 및 1% 피로포스페이트로 미리 습윤시켜 둔 유리 섬유 96웰 필터 플레이트에서

수확하였다. 이어서, 상기 필터 플레이트를 물로 5회 세척하였다. 물을 무수 에탄올로 대체하고, 상기 플레이트가 실온에서 30분 동안 공기 건조되도록 하였다. 이면 씰을 손으로 적용하고 섬광 칵테일 40 ㎕를 각 웰에 분배하였다. 상부 씰을 적용하고, 상기 플레이트를 탑카운트에서 웰 1개 당 2초 동안 계수하였다. 일부 실험에서는 Raf 키나제에 의한 활성화가 요구되는 MEK의 말단절단형 버전을 사용하였다.

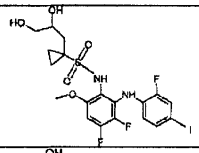
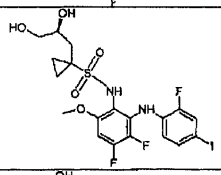
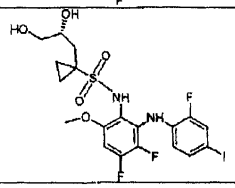
[1504] 실시예 103: EC_{50} 데이타의 생성

[1505] 세포에서의 화합물 효과를 인산화된 ERK에 대한 웨스턴 블럿팅으로 결정하였다. MDA-MB-231 유방암 세포를 48웰 플레이트에서 웰 1개 당 20,000개 세포로 플레이팅하고, 37℃의 가습 CO_2 인큐베이터에서 성장시켰다. 다음 날, 성장 배지 (DMEM + 10% 태아 소 혈청)를 제거하고 비-영양 배지 (DMEM + 0.1% 태아 소 혈청)로 대체하였다. 세포를 16시간 동안 상기 비-영양 배지에서 인큐베이션한 후에 소정 범위의 화합물 농도로 30분 동안 처리하였다. 화합물과 함께 인큐베이션한 후, 세포를 100 ng/mL EGF로 5분 동안 자극하였다. 이어서, 세포를 용균하고, 인산화된 ERK에 대해 생성된 모노클로날 항체를 사용한 웨스턴 블럿팅으로 분석하였다. 근적외선 염료에 접합된 2차 항체를 사용하여 신호를 증폭시키고, 리코르 오디세이 스캐너에서 검출하였다. 신호의 강도를 정량하고, 상기 데이타를 사용하여 용량 반응 곡선을 제작하고 EC_{50} 계산에 사용하였다.

[1506] 실시예 104: 화합물의 활성 데이타

[1507] 실시예 1, 2 및 3에 기재된 화합물을 상기한 검정으로 시험하였다. 결과는 하기 표에 요약하였다 (A, EC_{50} = < 2.0 nM; B, EC_{50} = 2.0 내지 15 nM):

[1508]

화합물 번호	구조	활성
실시예 97 (라세미체)		A
실시예 98 (S 이성질체)		A
실시예 99 (R 이성질체)		B

[1509] 실시예 105: XRPD 데이타

[1510] 120° 의 2Θ 범위를 갖는 곡선형 위치-감응성 검출기가 장착된 이넬 XRG-3000 회절분석기에서 XPRD를 수행하였다. 0.03 ° 2Θ의 해상도에서 Cu Kα 방사선을 이용하여 실시간 데이타를 수집하였다. 튜브 전압 및 전류 세기를 각각 40 kV 및 30 mA로 설정하였다. 패턴은 2.5 내지 40 ° 2Θ에서 디스플레이하여 직접적인 패턴 비교를 용이하게 하였다. (S)-N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (본원에 기재한 바바와 같이 하여 합성함)의 샘플을 제조하고, 이것들을 얇은 벽의 유리 모세관에 패킹하여 분석하였다. 각각의 모세관을 각도계 헤드로 이동시키고, 이것을 데이타 획득 동안 모세관이 회전되도록 구동시켰다. 샘플을 5분 동안 분석하였다. 기기 보정은 규소 참조 표준물을 사용하여 매일 수행하였다. 도 5는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A의 분말 x선 회절 (PXRD) 패턴의 그래프이다. 도 7은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 형태 A (위쪽) 및 무정형 (아래쪽)의 분말 x선 회절 (PXRD) 패턴의 그래프이다.

[1511] 실시예 106: 시차 주사 열량법 (DSC)

[1512] 티에이 인스트루먼츠 시차 주사 열량계 Q1000에서 분석을 수행하였다. 상기 기기는 인듐을 참조 물질로서 사용하여 보정하였다. 샘플을 주름지지 않은 뚜껑이 배치된 표준 알루미늄 DSC 팬에 넣고, 중량을 정확하게 기록하

였다. 무정형 물질의 유리 전이 온도 (T_g)를 측정하기 위해서, 샘플 셀을 -40℃ 내지 140℃ 사이에서 여러회 순환시켰다. 최종 온도를 150℃로 상승시켰다. T_g는 마지막 주기 전이의 변곡점으로부터 보고되었다. 도 6은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)의 조정된 DSC 열분석도의 그래프이다. 상기 그래프는 와트/그램 (W/g) 단위의 표준화 열 유동량 vs. 측정된 샘플 온도 (℃)를 플롯팅한다.

[1513] 실시예 107: 동적 증기 흡착/탈착 (DVS)

[1514] 흡습/탈습 데이타를 VTI SGA-100 증기 흡착 분석기에서 수집하였다. 흡착/탈착 데이타를 5% 내지 95% 상대 습도 (RH)의 범위에 걸쳐서 10% RH 간격으로 질소 퍼징(purging)하에 수집하였다. 분석 전에 샘플을 건조시키지 않았다. 분석에 이용된 평형 기준은 5분 동안 0.0100% 중량 변화율 미만이었고, 상기한 중량 기준이 충족되지 않은 경우에는 최대 평형 시간을 3시간으로 하였다. 데이타를 샘플의 초기 수분 함량에 대해 보정하지 않았다. 염화나트륨 및 폴리비닐피롤리딘을 보정 표준물로서 사용하였다. 도 8은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)의 DVS 등온선을 보여준다. 상기 물질은 실험 동안에 중량 변화가 무시할 만한 것으로 나타났다.

[1515] 실시예 108: 열중량분석 (TG)

[1516] 티에이 인스트루먼트 2950 열중량분석기에서 분석을 수행하였다. 보정 표준물은 니켈 및 알루멜(Alumel)™이었다. 각각의 샘플을 알루미늄 샘플 팬에 넣고, TG로(爐)에 삽입하였다. 샘플을 25℃에서 평형화시켰고, 이후에는 질소 기류하에 10℃/분의 가열 속도로 최종 온도 350℃까지 가열하였다. 도 9는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (형태 A)의 TG 열분석도를 보여주며, 이는 140℃ 이하에서의 중량 손실이 무시할 만함을 입증하였고, 다형체 형태 A가 용매화되지 않았음을 나타낸다.

[1517] 실시예 109: 시험관내 암 스크리닝

[1518] 인간 종양 세포주를 5% 태아 소 혈청 및 2 mM L-글루타민을 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 성장시켰다. 세포를 96웰 미량역가 플레이트에 개개의 세포주의 배가 시간에 따라 5,000개 내지 40,000개 세포/웰 범위의 플레이팅 밀도로 하여 100 ㎕로 접종하였다. 세포 접종 후, 상기 미량역가 플레이트를 37℃, 5% CO_2, 95% 공기 및 100% 상대 습도에서 24시간 동안 인큐베이션한 후에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 첨가하였다.

[1519] 24시간 후, 각 세포주의 2개 플레이트를 TCA로 계내 고정시켜, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 첨가 시각 (Tz)에서 각 세포주마다 세포 집단을 측정하였다. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 디메틸 술폭시드 중에 원하는 최종 최대 시험 농도의 400배로 가용화하고 냉동 저장하였다가 사용하였다. 첨가 시각에 냉동된 농축액의 분취액을 해동시키고, 50 ㎍/mL 젠타마이신을 함유하는 완전 배지를 사용하여 원하는 최종 최대 시험 농도의 2배로 희석하였다. 추가의 4배, 10배 또는 ½ 로그 계열 희석물을 제조하여 총 5종의 농도 샘플 및 대조군을 제공하였다. 이러한 여러가지 희석물들 100 ㎕의 분취액을 배지 100 ㎕를 미리 넣어 둔 적절한 미량역가 웰에 첨가하여, 원하는 최종 농도가 되도록 하였다.

[1520] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 첨가한 후, 상기 플레이트를 37℃, 5% CO_2, 95% 공기 및 100% 상대 습도에서 48시간 더 인큐베이션하였다. 부착 세포의 경우에는 차가운 TCA를 첨가하여 검정을 종결하였다. 차가운 50% (w/v) TCA (최종 농도, 10% TCA) 50 ㎕를 부드럽게 첨가하여 세포를 계내 고정시키고, 60분 동안 4℃에서 인큐베이션하였다. 상등액은 버리고, 상기 플레이트를 수돗물로 5회 세척하고 공기 건조시켰다. 1% 아세트산 중 0.4% (w/v)의 술포로다민 B (SRB (Sulforhodamine B)) 용액 (100 ㎕)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 10분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 염색 후에, 1% 아세트산으로 5회 세척하여 미결합 염료를 제거하고, 상기 플레이트를 공기 건조시켰다. 이어서, 결합된 염색물을 10 mM 트리즈마 염기로 가용화하고, 515 nm 파장의 자동화 플레이트 판독기에서 흡광도를 판독하였다. 현탁 세포의 경우에는, 침강된 세포를 80% TCA (최종 농도, 16% TCA) 50 ㎕를 부드럽게 첨가하여 웰의 바닥에 고정시켜서 검정을 종결하였다는 점을 제외하고는 상기 방법과 동일하였다. 7개의 흡광도 측정치 [시간 0 (Tz), 대조군 성장 (C), 및 5종의 농도 수준의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-

(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 존재하의 시험 성장 (Ti)]를 사용하여, 각 약물 농도 수준에서의 성장 억제율(%)을 계산하였다. 성장 억제율(%)은 다음과 같이 계산하였다:

$$\text{성장 억제율(\%)} = \frac{(Ti-Tz)}{(C-Tz)} \times 100 \quad (Ti>/=Tz \text{ 인 경우의 농도})$$

$$\text{성장 억제율(\%)} = \frac{(Ti-Tz)}{Tz} \times 100 \quad (Ti<Tz \text{ 인 경우의 농도})$$

[1521]

[1522] 3가지의 용량 반응 파라미터를 계산하였다. 50%의 성장 억제 (GI_{50})는 [(Ti-Tz)/(C-Tz)]×100 = 50으로 계산하였고, 이것은 약물 인큐베이션 동안에 대조군 세포에서의 순(net) 단백질 증가에 50% 감소 (SRB 염색으로 측정시)를 야기하는 농도이다. 완전한 성장 억제 (TGI)를 야기하는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 농도는 Ti = Tz로부터 계산하였다. 처치 후의 세포의 순 손실을 나타내는 LC_{50} (약물 처치 시작시와 비교하여 약물 처치 종료시에 단백질의 50% 감소를 야기한 것으로 결정된 약물 농도)을 [(Ti-Tz)/Tz]×100 = -50으로부터 계산하였다. 활성 수준이 도달한 경우에는 이들 3가지 파라미터 각각에 대하여 값을 계산하였으나, 효과가 도달하지 못하거나 초과된 경우에는 상기 파라미터에 대한 값을 시험한 최대 또는 최소 농도 초과 또는 미만으로 표현하였다.

[1523] 백혈병, 비-소세포 폐암, 결장암, CNS 암, 흑색종, 난소암, 신장암, 전립선암 및 유방암에 상응하는 패널을 하기 표시한 세포주에 대하여 조사하고, 결과를 하기에 나타냈다:

패널	세포주	GI50 (μM)	LC50 (μM)	TGI (μM)
백혈병	CCRF-CEM	17.378	100.000	60.256
백혈병	HL-60(TB)	0.010	100.000	100.000
백혈병	K-562	6.607	100.000	100.000
백혈병	MOLT-4	10.965	100.000	69.183
백혈병	RPMI-8226	26.915	100.000	100.000
백혈병	SR	38.019	100.000	100.000
비-소세포 폐암	A549/ATCC	0.589	100.000	64.565
비-소세포 폐암	EKVX	0.214	61.660	13.804
비-소세포 폐암	HOP-62	0.069	42.658	12.589
비-소세포 폐암	HOP-92	0.047	58.884	0.324
비-소세포 폐암	NCI-H226	3.311	74.131	24.547
비-소세포 폐암	NCI-H23	0.056	74.131	2.884
비-소세포 폐암	NCI-H322M	0.162	46.774	15.488
비-소세포 폐암	NCI-H460	3.631	52.481	19.498
비-소세포 폐암	NCI-H522	5.248	100.000	29.512
결장암	HCC-2998	0.010	0.457	0.035
결장암	HCT-116	0.195	67.608	12.589
결장암	HCT-15	0.603	60.256	16.982
결장암	HT29	0.026	29.512	3.090
결장암	KM12	0.229	48.978	13.490
결장암	SW-620	0.039	66.069	12.589
CNS 암	SF-268	2.570	100.000	25.704
CNS 암	SF-295	9.333	53.703	23.442
CNS 암	SF-539	1.514	60.256	20.417
CNS 암	SNB-19	0.251	75.858	24.547
CNS 암	SNB-75	0.302	34.674	4.467
CNS 암	U251	0.891	44.668	17.378
흑색종	LOX IMVI	0.195	38.905	10.715
흑색종	MALME-3M	0.010	19.953	0.014
흑색종	M14	0.015	29.512	0.166
흑색종	SK-MEL-28	0.028	22.387	0.214
흑색종	SK-MEL-5	0.062	38.905	13.804
흑색종	UACC-257	0.020	66.069	10.233
흑색종	UACC-62	0.014	20.893	0.170

[1524]

[1525]

패널	세포주	GI50 (μM)	LC50 (μM)	TGI (μM)
난소암	IGROV1	0.018	19.055	0.295
난소암	OVCAR-3	2.512	48.978	17.783
난소암	OVCAR-4	0.562	72.444	16.218
난소암	OVCAR-5	0.017	40.738	12.023
난소암	SK-OV-3	12.882	100.000	41.687
신장암	786-0	5.129	63.096	23.442
신장암	A498	0.191	44.668	4.169
신장암	ACHN	0.275	83.176	21.878
신장암	CAKI-1	0.389	100.000	26.915
신장암	SN12C	0.851	47.863	18.621
신장암	TK-10	0.224	100.000	23.442
신장암	UO-31	0.158	40.738	11.482
전립선암	PC-3	8.128	100.000	37.154
전립선암	DU-145	2.138	95.499	22.387
유방암	MCF7	10.965	85.114	30.903
유방암	NCI/ADR-RES	3.467	100.000	25.704
유방암	MDA-MB-231	0.069	35.481	10.471
유방암	HS 578T	0.617	85.114	13.490
유방암	MDA-MB-435	0.035	41.687	12.303
유방암	BT-549	5.754	47.863	20.893
유방암	T-47D	4.898	100.000	38.019
유방암	MDA-MB-468	0.019	54.954	10.233

[1526] 실시예 110: 시험관내 항-증식 활성

[1527] 본 실시예에서는, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 하기 효과를 조사하였다: (1) 상이한 돌연변이를 보유하는 여러 종양 세포주의 성장에 대한 활성 (GI_{50}), (2) 여러 B-Raf 돌연변이체 세포주의 성장에 대한 활성 (GI_{50}), (3) 고정-독립적 세포 성장에 대한 효과, (4) 세포 주기에 대한 효과, 및 (5) 초대 간 및 신장 세포에 대한 독성 효과.

[1528] **세포 배양/성장 억제 검정**

[1529] 인간 흑색종 A375 세포 및 인간 결장암 Colo205 세포를 ATCC (미국 버지니아주 마나싸스 소재)로부터 구하였다. A375 세포는 10% 태아 소 혈청, 글루타민 (2 mM), 페니실린 (100 U/mL) 및 스트렙토마이신 (100 μg/mL)이 보충된 DMEM 중에서 유지시켰다. 상기 세포를 37℃, 5% CO_2 및 100% 습도에서 유지시켰다. Colo205 세포는 10% 태아 소 혈청, 글루타민 (2 mM), 페니실린 (100 U/mL) 및 스트렙토마이신 (100 μg/mL)이 보충된 RPMI 중에서 유지시켰다. 성장 억제 실험을 위해서, 세포를 백색 384웰 마이크로플레이트에 웰 1개 당 1000개 세포/20 μℓ로 플레이팅하였다. 24시간 후, 5× 약물 원액 용액 5 μℓ를 첨가하였다. 모든 약물은 처음에는 DMSO 중의 200× 원액으로 제조되어 최종 DMSO 농도는 0.5%였다. 세포를 48시간 동안 37℃에서 인큐베이션하고, ATP 수준을 셀 타이터글로 (프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하여 결정하였다. 아데닐레이트 키나제 (AK) 방출은 톡실라이트(Toxilight) (캄브렉스(Cambrex), 미국 메릴랜드주 워커스빌 소재)를 사용하여 결정하였다. 비-선형 곡선 작도를 그래프패드 프리즘 4(GraphPad Prism 4) (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software), 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)로 수행하였다. 4-아미노-8-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-5(8H)-온 (VRX-14686)은 참조 화합물로 사용된 세포독성제이다.

[1530] 성장 억제율(%) = (비히클 단독 대조군의 RLU - N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 RLU)/(비히클 단독 대조군의 RLU - 1 μM N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 RLU); N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 의해 유도된 성장 정지를 기준으로 하며, ATP 수준을 측정함.

[1531] 세포 생존율(%) = (N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 RLU - 10 μM VRX-14686의 RLU)/(비히클 단독 대조군의 RLU - 10 μM 타목시펜의 RLU); VRX-14686에 의해 유도된 세포 사멸을 기준으로 하며, ATP 수준을 측정함.

[1532] 세포 사멸률(%) = (N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 RLU - 비히클 단독 대조군의 RLU)/(10 μM 타목시펜의 RLU - 비히클 단

독 대조군의 RLU); 타목시펜에 의해 유도된 세포 사멸을 기준으로 하며, AK 방출을 측정함.

[1533] RLU = 상대적인 발광 단위

[1534] **세포 주기 정지의 평가**

[1535] A375 세포를 96웰 마이크로플레이트에 10,000개 세포/200 ㎕/웰로 플레이팅하였다. 24시간 후, 상기 세포는 대략 50% 전면성장에 도달하였고, 5× 약물 원액 용액 50 ㎕를 첨가하였다. 추가로 24시간이 지난 후, 상기 세포를 트립신처리하여 프리퍼(Prefer) (아나테크(Anatech), 미국 미시건주 배틀 크릭 소재) 200 ㎕ 중에서 고정시켜 4℃에서 밤새 저장하였다. 이어서, 상기 세포를 PBS 중에서 헹구고 투과화하여 0.1% 트리톤 X(Triton X)-100, 200 ㎍/mL DNase-무함유 RNase 및 25 ㎍/mL 요오드화프로피듐 (몰레큘라 프로브스(Molecular Probes), 미국 캘리포니아주 선니발 소재) 중에서 염색시키고, 구아바(Guava) PCA-96 (구아바 테크놀로지스(Guava Technologies), 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)에서 분석하였다. 데이타는 ModFit LT (버전 3.0, 베리티(Verity), 미국 메인주 톱샴 소재)를 사용하여 분석하였다.

[1536] (1) 고정-독립적 세포 성장 억제의 평가

[1537] "초저 결합(ultra low binding)" 플레이트 (코닝(Corning), 미국 매사추세츠주 악톤 소재)의 웰에 완전 RPMI 중 0.15% 아가로스 용액 60 ㎕를 채웠다. 이어서, 0.15% 아가로스 중 9000개의 Colo205 세포를 함유하는 완전 RPMI 60 ㎕를 웰마다 첨가하였다. 24시간 후, 아가로스-무함유 완전 RPMI 중 3× 약물 용액 60 ㎕를 첨가하였다. 7일 후에, 6× MTS 시약 (셀타이터 96 에이퀴어스(CellTiter 96 Aqueous), 프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 36 ㎕를 웰마다 첨가하였다. 37℃에서 2시간이 지난 후, 490 nm에서의 흡광도를 M5 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), 미국 캘리포니아주 선니발 소재)에서 측정하였다. 비-선형 곡선 작도를 그래프패드 프리즘 4로 수행하였다.

[1538] (2) MEK-의존적 암 세포 성장에 대한 성장 억제 (GI_{50})

[1539] 대수기의 분열하는 B-Raf 돌연변이체 세포 A375 (인간 흑색종), A431 (흑색종), Colo205 (결장 암종), HT29 (결장직장 선암), MDA-MB231 (유방 선암) 및 BxPC3 (췌장 선암)을 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 48시간 동안 노출시키고, ATP 함량에 대해 분석하였다. 100% 성장 정지는 1 μM N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하여 결정하였다.

[1540] 하기 표는 각각의 세포주에 대한 3회 이상의 실험으로부터의 평균 GI_{50} 값을 보여주며, 3종의 B-Raf 돌연변이체 세포주 (A375, Colo205 및 HT29) 및 또한 1종의 ras/raf/MEK/MAPK 경로 야생형 세포주 (A431)에서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 성장 억제를 야기했음을 보여준다 (평균 역가: 79 nM (±9 nM)):

[1541]

세포주	평균	표준 편차	C.V.
A375	71nM	12.1nM	17%
A431	86nM	25.4nM	30%
Colo205	89nM	40.1nM	45%
HT29	70nM	12.2nM	18%
MDA	>1uM		
BxPC3	>1uM		

[1542] 별개의 연구에서, 대수기의 분열하는 B-Raf 돌연변이체 세포 A375 (인간 흑색종), SK Mel28 (인간 흑색종) 및 Colo205 (인간 결장 암종)를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 48시간 동안 노출시키고, ATP 함량에 대해 분석하였다. 하기 표는 각각의 세포주에 대한 GI_{50}을 보여주며, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 MEK 억제에 대한 그의 EC_{50} 값에 근접한 역가로 성장 억제를 야기했음을 보여준다:

[1543]

세포주	GI_{50} (nM)
A375	56
SK Mel 28	105
Colo205	27

[1544] 도 10A 및 도 10B는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록

시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 증가하는 농도별로 사용하여 여기에 대수기의 분열하는 A375 세포를 노출시켰을 때 상기 세포의 성장이 정지됨을 보여준다. 상기 세포를 ATP 함량에 대해 분석하였다. 100% 성장 정지는 1 μM N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 사용하여 결정하였다.

[1545] 아데닐레이트 키나제 (AK) 방출을 측정하여 세포 상등액을 세포독성 용균에 대하여 분석하였다. 대수기의 분열하는 A375 세포를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 및 PD-325901에 48시간 동안 노출시켰다 (100% 세포 사멸은 20 μM 타목시펜을 사용하여 결정하였음). 상기 결과는 도 11에 나타냈다. 상기 데이타는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 여러 감응성 인간 암 세포주에서 비-독성 성장 정지를 야기했음을 나타내는데, 이는 i) 성장 정지 결정 (ATP 정량) 및 ii) 세포독성 세포 용균 (AK 방출)의 결여로 입증된다. AK 방출의 결여는 시험한 모든 세포주에 대해서 확인되었다.

[1546] **고정-독립적 성장 억제**

[1547] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 7일 동안 노출시킨 Colo205, A375 및 MDA-MB231 세포의 고정-독립적 성장을 96웰 마이크로플레이트 포맷으로 정량적으로 평가하였다. 생존율은 MTS 검정으로 결정하였다. GI_{50} 값은 하기에 나타냈다:

[1548]

세포주	평균	표준 편차	C.V.
Colo205	40nM	8.1nM	20%
A375	84nM	17.2nM	21%
MDA-MB231	81nM	55.6nM	69%

[1549] 도 12A 내지 도 12C는 2차원 고정-의존적 검정에서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 의해 유도된 성장 정지를 나타내지 않은 (A) 인간 결장직장 암종 Colo205 세포 (GI_{50} = 11 nM), (B) A375 세포 (GI_{50} = 22 nM) 및 (C) MDA-MB231 세포의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 성장 억제를 보여준다.

[1550] 대수기의 분열하는 A375 세포를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 (1μM)에 48시간 동안 노출시키고, 세포 상등액을 성장 억제 (ATP 함량) 및 세포독성 용균 (AK 방출)에 대해 분석하였다. 100% 생존율 (ATP 검정)은 비히클 단독 대조군 웰에서 결정하였다. 하기 표는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 B-Raf 돌연변이체 인간 흑색종 A375 세포에서 비-독성 성장 정지를 야기했음을 나타내는 결과를 보여준다:

[1551]

	대조군에 대한 비율(%)
ATP, 세포 생존율(%)	27%
AK, 세포 사멸률(%)	4%

[1552] **고정-독립적 성장 억제**

[1553] 고정-독립적 성장을 96웰 마이크로플레이트 포맷으로 정량적으로 평가하였다. 도 13A는 인간 결장직장 암종 Colo205 세포의 성장 억제를 보여주며, GI_{50} 값은 각각 6 nM 및 11 nM이다. 도 13B는 A375 세포의 성장 억제를 보여주며, GI_{50} 값은 5 nM 및 22 nM이다.

[1554] **N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 유도된 성장 정지의 세포 주기 분석**

[1555] MEK 억제는 A375 세포에서 G1/S기 세포 주기 정지를 유도하는 것으로 나타났다.

[1556] 대수기의 분열하는 A375 세포를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 24시간 동안 노출시키고, 세포내 DNA가 단계 의존적 양으로 염색된 세포의 비율(%)을 유동 세포계측법으로 결정하였다.

[1557] 하기 표는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 및 대조군 (비히클 단독) 처치된 세포에서 각각의 성장 단계에 있는 세포의 분포

율(%)을 보여준다:

		단계의 비율(%)		
		G1	S	G2
대조군		61.8	27.1	11.1
N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드	111 nM	84.7	11.8	3.5
	37 nM	74.3	18.7	7.0

[1558]

[1559] 도 14A 및 도 14B는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 세포 주기 진행에 미치는 효과를 보여주며, A375 세포를 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 노출시키면, G2기와 S기 둘다에서 세포가 고갈되는 것으로 나타나는 바와 같이 세포 주기의 G1기에서 정지를 야기함을 입증한다.

[1560] **초대 간세포 및 신장 세포 독성의 평가**

[1561] 동결보존된 래트 간세포를 셀즈다이렉트(CellzDirect) (미국 텍사스주 오스틴 소재)로부터 구하고, 제조업체의 지시에 따라 콜라겐-코팅된 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 약물을 플레이팅 4시간 후에 첨가하였다 (최종 DMSO 농도: 0.5%).

[1562] 플레이팅된 인간 간세포를 셀즈다이렉트로부터 구하였고, 제조업체의 지시에 따라 진행하였다.

[1563] 동결보존된 인간 신장 근위 세관 상피 세포 (RPTEC)를 캄브렉스로부터 구하였고, 제조업체의 지시에 따라 진행하였다. 세포를 4일 동안 증식시킨 후에 96웰 플레이트에 50,000개 세포/웰로 플레이팅하고 약물 노출을 수행하였다.

[1564] 48시간 후에, 상등액 AK 수준을 톡실라이트를 사용하여 결정하고, 세포 ATP 수준을 셀타이터글로로 결정하였다. 완전 사멸값은 15 μM VRX-14686을 사용하여 결정하였다.

[1565] 결과는 하기에 나타냈다. 세포 용균은 거의 관찰되지 않았다. 최소 독성 (81% 생존)은 신선하게 플레이팅된 초대 인간 간세포에서 30 μM N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에서 나타났다. RPTEC 세포는 용량-의존적 ATP 고갈을 나타냈고, 명백한 세포 용균은 30 μM에서 나타났다.

	ATP (세포 생존율(%))			AK 방출 (세포 생존율(%))		
	간세포		RPTEC	간세포		RPTEC
화합물 A	래트	인간	인간	래트	인간	인간
30.0	57%	81%	34%	91%	109%	41%
10.0	72%	107%	85%	93%	112%	99%
3.3	87%	104%	91%	97%	102%	95%
1.1	114%	108%	94%	96%	92%	96%

[1566]

[1567] 상기 데이타는 (1) 세포 용균 검정으로 측정할 때 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 선택된 인간 암 세포에서 독성을 유발하지 않으면서 세포 성장 및 분열을 억제하며, 고정-의존적 증식 검정에서의 GI_{50} 값이 70 내지 89 nM 범위이고, (2) N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 선택된 인간 암 세포에서 세포 성장 및 분열을 억제하며, 고정-의존적 및 고정-독립적 증식 검정에서의 GI_{50} 값이 각각 51 nM 및 22 nM이고, (3) N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 A375 세포에서 G1 정지를 야기하고 고정-독립적 성장을 억제하여, 생리적으로 관련이 있는 시험관내 모델에서 항암 활성의 증거를 제공하였으며, (4) N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 초대 정상 인간 간세포, 인간 신장 근위 세관 상피 세포 및 래트 간세포에 세포독성을 거의 나타내지 않는다는 것을 예시한다.

[1568] 실시예 111: N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 다중 투여한 후의 암 환자에서 상기 화합물의 약력학

[1569]

용량 (mg)	N	T_{max} (시간)	C_{max} (μg/mL)	$C_{24시간}$(μg/mL)	AUC_{τ} (μg·시간/mL)	$t_{1/2}^{*}$ (시간)	R_{ac} C_{max}	R_{ac} AUC_{τ}
2	3	1.33 (21.7)	0.0504 (49.2)	0.00938 (82.8)	0.517 (61.2)	11.4 (38.8)	1.76 (35.6)	1.90 (23.9)
4	3	1.50 (33.3)	0.105 (41.0)	0.0313 (41.1)	1.39 (42.7)	14.9 (0.992)	1.49 (21.6)	1.91 (36.1)
6	3	1.50 (33.3)	0.205 (16.6)	0.0489 (12.2)	2.22 (5.79)	15.6 (23.8)	1.58 (38.5)	2.07 (23.5)

[1570] R_{ac}: 누적 지수(accumulation index)

[1571] * 제한적인 샘플링 시간으로 인한 부정확한 추정치

[1572] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 대상체 1명 당 2, 4 또는 6 mg으로 다중 투여한 후, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드는 쉽게 흡수되어 평균 T_{max}가 1.33 내지 1.50시간의 범위였다. 평균 C_{max}, C_{τ} 및 AUC 값은 용량-비례 방식으로 용량에 따라 증가하였다. 누적 지수는 C_{max}의 경우에는 1.49 내지 1.76의 범위였고 AUC의 경우에는 1.90 내지 2.07의 범위였으며, 이는 중간 정도의 누적을 나타낸다. 다중 투여 후의 제한적인 샘플링 시간으로 인해서 반감기는 정확하게 측정할 수 없었지만, 누적 지수를 기초로 할 때 반감기는 다중 투여 후에 22시간 초과일 것으로 예상되었다. 이러한 반감기 값은, 전형적으로 2시간 내지 3시간의 범위로 나타났던 마우스 효능 모델에서 관찰된 값보다 유의하게 더 긴 것이었다. 또한, 모든 용량에서 높은(encouraging) 최고치-최저치 비율이 나타났다.

[1573] 실시예 112: N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 다중 투여한 후의 건강한 자원자에서 상기 화합물의 약력학

[1574]

용량 (mg)	N	T_{max} (시간)	C_{max} (μg/mL)	$C_{24시간}$(μg/mL)	AUC_{τ} (μg·시간/mL)	$t_{1/2}^{*}$ (시간)	R_{ac} C_{max}	R_{ac} AUC_{τ}
10	6	2.00 (61.2)	0.182 (35.5)	0.0318 (53.0)	1.02 (1.80) (43.7) (39.7)	14.6 (15.2)	1.14 (19.0)	1.29 (13.4)
20	6	2.25 (39.1)	0.313 (17.6)	0.0350 (36.5)	2.60 (22.0)	13.4 (21.9)	1.23 (24.1)	1.24 (6.51)

[1575] R_{ac}: 누적 지수(accumulation index)

[1576] * 제한적인 샘플링 시간으로 인한 부정확한 추정치

[1577] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 대상체 1명 당 10 또는 20 mg으로 다중 투여한 후, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드는 쉽게 흡수되어 평균 T_{max}가 2.00 내지 2.25시간의 범위였다. 평균 C_{max}, C_{τ} 및 AUC 값은 용량에 따라 증가하였다. 누적 지수는 C_{max}의 경우에는 1.14 내지 1.23의 범위였고 AUC의 경우에는 1.24 내지 1.29의 범위였으며, 이는 누적이 유의하지 않음을 나타낸다. 상기 2가지 용량 투약의 반감기는 13 내지 15시간의 범위로 유사하였다. 이러한 반감기 값은 암 환자에서 관찰된 값보다 더 짧은 것이었다.

[1578] 실시예 113: 시험관내 항-증식 활성

[1579] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 세포 증식의 억제에 미치는 효과를 인간 위 암종 ("위암")에서 유래한 세포주에서 세포 증식 검정으로 조사하였다.

[1580] **세포 배양/성장 억제 검정:** 인간 위 암종 Hs746t 세포를 ATCC (미국 버지니아주 마나싸스 소재)로부터 구하였다. Hs746t 세포를 10% 태아 소 혈청, 페니실린 (100 U/mL) 및 스트렙토마이신 (100 μg/mL)이 보충된 DMEM 중에서 유지시켰다. 세포를 37℃, 5% CO_2 및 100% 습도에서 유지시켰다. 세포 증식 실험을 위해서, 세포를 투명한 바닥을 갖는 백색 96웰 플레이트에 웰 1개 당 3000개 세포/100 μℓ로 플레이팅하였다. 24시간 후, 세포 배지를 제거하고, 다양한 용량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 함유하는 배지로 교체하였다. 48시간 동안 37℃에서 인큐베이션한 후, 셀타이터글로 (프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하고, 발광 값을 엘제이엘 바이오시스템즈 애널리스트 에이취티

(LJL Biosystems Analyst HT) (미국 캘리포니아주 선니발 소재)로 판독하여 ATP 수준을 결정하였다. 각각의 용량에 대한 ATP 수준을 독립적인 웰에서 3벌로 측정하였다.

[1581] 상대적인 세포 수 = (처치된 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 평균 RLU)/(비히클 단독 대조군의 평균 RLU).

[1582] 도 19는 세포 수 (비히클에 대한 값) vs. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 농도에 관한 그래프를 보여주며, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 48시간 처치 후에 인간 위 암종 Hs746t 세포의 증식을 억제함을 입증한다.

[1583] 실시예 114: 시험관내 항-증식 활성

[1584] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 세포 증식의 억제에 미치는 효과를 인간 위 선암 ("위암")에서 유래된 세포주에서 세포 증식 검정으로 조사하였다.

[1585] **세포 배양/성장 억제 검정:** 인간 위 선암 AGS 세포를 ATCC (미국 버지니아주 마나싸스 소재)로부터 구하였다. AGS 세포를 10% 태아 소 혈청, 페니실린 (100 U/mL) 및 스트렙토마이신 (100 ㎍g/mL)이 보충된 DMEM/F12 중에서 유지시켰다. 세포를 37℃, 5% CO_2 및 100% 습도에서 유지시켰다. 세포 증식 실험을 위해서, 세포를 투명한 바닥을 갖는 백색 96웰 플레이트에 웰 1개 당 3000개 세포/100 ㎕로 플레이팅하였다. 24시간 후, 세포 배지를 제거하고, 다양한 용량의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 함유하는 배지로 교체하였다. 3일 동안 37℃에서 인큐베이션한 후, 셀타이터글로 (프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하고, 발광 값을 엘제이엘 바이오시스템즈 애널리스트 에이취티 (미국 캘리포니아주 선니발 소재)로 판독하여 ATP 수준을 결정하였다. 각각의 용량에 대한 ATP 수준을 독립적인 웰에서 3벌로 측정하였다. 또다른 실험에서는, 웰 1개 당 1000개 세포/100 ㎕로 플레이팅하고, 상기 세포에 6일 동안 처치하고 앞서 기재한 바와 같이 하여 검정하였다.

[1586] 상대적인 세포 수 = (처치된 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 평균 RLU)/(비히클 단독 대조군의 평균 RLU).

[1587] 도 15A 및 도 15B는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드에 (A) 3일 및 (B) 6일 동안 노출시킨 후에 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 농도 vs. 세포 수 (비히클에 대한 값)의 그래프 플롯을 보여주며, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드가 인간 위 선암 AGS 세포주의 증식을 억제한다는 것을 입증한다.

[1588] 실시예 115: N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 다양한 양으로 처치한 누드 마우스에서 정위(正位)(orthotopic) 인간 Hep3B 종양의 성장 반응

[1589] 정위 Hep3B2.1-7 인간 간 암종의 발생을 억제하는데 있어서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 ("화합물 A")의 용량 반응 효능을 최적 용량의 5-플루오로우라실 (75 mg/kg)과 비교하여 BALB/c nu/nu 마우스에서 평가하였다.

[1590] **동물:** 본 연구에는 19.1 내지 29.94 g (평균 22.95 g) 체중 범위를 갖는 10주령 내지 14주령의 암컷 BALB/c nu/nu 마우스 (유니버시티 오브 아델라이드(University of Adelaide), 와이트 캠퍼스, 오스트레일리아 에스에이 소재)를 사용하였다. 상기 마우스를 다음과 같이 6개의 연구 군 (4개의 처치군 및 2개의 대조군)으로 나누었다:

[1591] 군 당 마우스의 수: 제1군 내지 제5군은 10마리를 포함함

[1592] '흡수율(Take-Rate)' 대조군 (제6군)은 15마리를 포함함

[1593] 마우스를 12시간씩의 명/암 주기를 갖는 제어되는 환경 (표적 범위: 온도 21±3℃, 습도 30% 내지 70%, 시간당 10 내지 15회의 환기)에서 장벽이 있는 (격리) 조건하에 두었다. 온도 및 상대 습도는 계속 모니터링하였다. 시판되는 설치류 사료 (래트 앤드 마우스 큐브즈(Rat and Mouse Cubes), 스페셜러티 푸즈 피

티와이 리미티드(Speciality Feeds Pty Ltd), 웨스턴 오스트레일리아 글렌 포레스트 소재) 및 수돗물을 상기 동물에게 무제한으로 제공하였다. 제공된 사료와 물은 둘다 오토클레이브로 멸균시킨 것이었다.

[1594] **종양 접종:** Hep3B 인간 간 암종 세포 (작업 원액 VP-스톡(VP-Stock) 353으로부터 계대 2)를 10% FBS 및 페니실린-스트렙토마이신 (최종 농도: 50 IU/mL)이 보충된 RPMI1640 세포 배양 배지에서 배양하였다. 상기 세포를 트립신 처리로 수확하여 HBSS 중에서 2회 세척하고 계수하였다. 이어서, 세포를 HBSS:마트리겔(Matrigel) (1:1, v/v) 중에 재현탁하고, 최종 부피가 1×10^8개 세포/mL을 함유하도록 조정하였다. 접종 전에, 절개 부위를 알콜을 묻힌 면봉으로 대충 닦고, 복벽을 절개하여 간을 노출시켰다. 간 표면을 통해 바늘을 도입하여 세포 10 ㎕ (1×10^6개 세포)를 꺼내었다. 상기 바늘을 이 위치에서 대략 30초 동안 유지시켜서 마트리겔®이 중합되도록 하여 종양 세포가 복강 내로 누출되지 않도록 하였다.

[1595] 처치는 접종 후 제14일에 시작하였다. 연구 제7일 (접종후 제21일)에, '흡수율' 대조군의 모든 마우스를 죽이고, 종양의 존재에 대해서 간을 육안으로 평가하였다.

[1596] **재료:** 하기 물질을 각각의 공급업체로부터 구하였다.

[1597] 멸균 염수 용액 (0.9% NaCl (수성))은 오스트레일리아 엔에스더블유 울드 통가비 소재의 박스터 헬쓰케어 오스트레일리아(Baxter Healthcare Australia)에서 구하였다. 크레모포르(Cremophor)EL은 오스트레일리아 엔에스더블유 캐슬 힐 소재의 시그마-알드리치 피티와이 리미티드(Sigma-Aldrich Pty Ltd)에서 구하였다. 투명한 무색 액체의 임상 제제인 5-플루오로우라실은 메인 파르마 피티와이 리미티드(Mayne Pharma Pty Ltd)에서 구하였다. RPMI1640 세포 배양 배지, FBS 및 HBSS는 오스트레일리아 브이아이씨 마운트 웨벌리 소재의 인비트로겐 오스트레이리아 피티와이 리미티드(Invitrogen Australia Pty Ltd)로부터 구하였다. 페니실린-스트렙토마이신 및 트립판 블루(Trypan Blue)는 오스트레일리아 엔에스더블유 캐슬 힐 소재의 시그마-알드리치로부터 구하였다. Hep3B2.1-7 인간 간 암종 세포는 미국 메릴랜드주 록크빌 소재의 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC (American Type Culture Collection))이 제공하였다. 마트리겔®은 오스트레일리아 엔에스더블유 노쓰 라이드 소재의 비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)로부터 구하였다.

[1598] 접종 현탁액 중 마트리겔®의 사용은 종양의 흡수율을 개선시키고 종양 크기의 다양성을 감소시키며, Hep3B2.1-7 인간 간 암종의 성장은 이러한 세포외 매트릭스의 존재하에 접종되는 경우에 보다 안정적이다.

[1599] **화합물 제제 및 투여:** 크레모포르EL:염수 (1:9, v/v; 비히클 대조군), N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 ("화합물 A") 또는 5-플루오로우라실 (화합물 대조군)을 하기 스케줄에 따라 투여하였다:

[1600]

군	화합물	용량 (mg/kg)	처치 스케줄	투여 처치
1	비히클 대조군	10 mL/kg	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	19일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제18일)
2	화합물 A	0.2 mL (10 mL/kg = 2 mg/kg)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	19일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제18일)
3	화합물 A	1.0 mL (10 mL/kg = 10 mg/kg)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	19일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제18일)
4	화합물 A	5.0 mL (10 mL/kg = 50 mg/kg)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	19일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제18일)
5	5-플루오로우라실	7.5 mL (10 mL/kg = 75 mg/kg)	21일 동안 1주 1회 (제0일, 제7일 및 제14일)	3주 동안 1주 1회 (제0일, 제7일 및 제14일)
6	'흡수율' 대조군	처치 안함	-	-

[1601] 비히클 대조군에게는 크레모포르EL:염수 (1:9, v/v)를 10 mL/kg의 투여 부피로 하여 연속 21일 동안 (제0일 내지 제20일) 1일 1회 p.o. 투여하였다.

[1602] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 크레모포르EL:염수 (1:9, v/v) 중에서 제제화하였다. 원액 용액은 매주 제조하여 4℃에서 저장하였다. 투여 용액은 각 투여일마다 제조하였다. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 10 mL/kg의 투여 부피로 하여 21일 동안 (제0일 내지 제20일) 1일 1회 p.o. 투여하였다. 상기 화합물을 2, 10 및 50 mg/kg의 용량으로

투여하였다.

[1603] 5-플루오로우라실 임상 제제는 멸균 염수 중에 희석하여 10 mL/kg의 투여 부피로 하여 3주 동안 1주에 1회씩 (제0일, 제7일 및 제14일) 꼬리 정맥을 통해 75 mg/kg의 농도로 i.v. 투여하였다.

[1604] 제6군 ('흡수율' 대조군)의 마우스에는 처치하지 않았다. 연구 제7일 (접종후 제21일)에 마우스를 죽이고 간을 노출시켜 '흡수율' 및 간의 벽에서의 종양 크기를 결정하였다.

[1605] 각 동물의 체중을 투여 직전에 측정하였다. 각각의 마우스에게 투여할 부피는 체중을 기초로 하여 계산하고 조정하였다.

[1606] **종양 측정:** 간 및 종양 습윤 중량은 각각을 연구 종결일에 사후 절제했을 때 측정하였다. 연구 종결시에 각 연구 군의 모든 마우스에서 간을 절제하여 칭량하였다. 육안으로 볼 수 있는 종양이 존재하는 경우에는 그 수를 계수하였다. 이들 종양을 간에서 제거하여 칭량하였다.

데이타 측정 및 샘플 수집 스케줄

데이타 측정	스케줄
체중	제1군 내지 제5군에 대해 제0일, 이후 매주 3회 (월요일, 수요일 및 금요일), 및 연구 종결일에 측정함
간 중량 및 종양 중량	제1군 내지 제5군의 모든 마우스에서는 연구 종결일에 사후 절제한 간 및 종양의 습윤 중량을 측정하였고, 최종 처치일에 사망한 제5군의 마우스 1 마리에서는 사망시에 절제한 간 및 종양의 습윤 중량을 측정함
샘플 수집	
간 및 종양	연구 제7일에 제6군 ('흡수율 ' 대조군)의 모든 마우스로부터 수집함
간 및 종양	제1군 내지 제5군의 모든 마우스에서는 연구 종결일에 사후 수집하고, 최종 처치일에 사망한 제5군의 마우스 1 마리에서는 사망시에 수집함
간	제1군 내지 제5군의 모든 마우스에서는 연구 종결일에 사후 수집하고, 최종 처치일에 사망한 제5군의 마우스 1 마리에서는 사망시에 수집함

[1607]

[1608] **데이타 획득 및 계산:** 각 동물의 트랜스폰더(transponder) (바 코드 데이타 시스템즈 피티와이 리미티드(Bar Code Data Systems Pty Ltd), 오스트레일리아 엔에스더블유 보타니 베이 소재)를 데이타 획득 직전에 바코드 판독기 (랩맥스 I(LabMax I), 스위스 소재의 데이타마르즈(DataMars))로 스캐닝하였다. 모든 측정치는 동일한 소형 캘리퍼 (앱솔루트 디지마틱 모델(Absolute Digimatic Model) CD-6" CS, 일본 소재의 미투토요 코포레이션(Mitutoyo Corporation))를 사용하여 획득하였다. 데이타를 전송 소프트웨어로서 펜드라곤(Pendragon) 폼즈(Forms) 4.0 (펜드라곤® 소프트웨어 코포레이션(Pendragon® Software Corporation), 미국 일리노이주 리버타이빌 소재)을 사용하여 비보팜(vivoPharm)의 안전한 관계형 데이타베이스로 동시화하였다. 데이타 보고 및 데이타 계산에는 AIDAM v2.4를 사용하였다.

[1609] **통계 및 계산:** 모든 통계 계산은 시그마스타트(SigmaStat) 3.0. (에스피에스에스 오스트레일라시아 피티와이 리미티드(SPSS Australasia Pty Ltd), 오스트레일리아 엔에스더블유 노쓰 시드니 소재)을 사용하여 수행하였다.

[1610] 제0일과 연구 종결일 사이에서 처치군 내의 체중 변화에 있어서의 유의성을 결정하는데 2-샘플 t-검정을 이용하였다. 데이타가 정규성 검정(Normality test) 또는 등분산 검정(Equal Variance Test)에서 실패한 경우에는 만-위트니 순위 합 검정(Mann-Whitney Rank Sum Test)을 수행하였다.

[1611] 1원 분산 분석 (ANOVA (One-Way Analysis of Variance)) (모든 쌍별 다중 비교 절차 및 다중 비교 vs. 대조군)을 연구 종료시에 간 중량 및 종양 중량 데이타에 대해 수행하였다. 상기 검정이 등분산 검정을 통과하지 못한 경우에는 순위에 대한 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 1원 분산 분석 (ANOVA)을 수행하였다. 본 연구의 종양-보유 마우스에 대한 데이타에 대하여 동일한 통계 분석을 수행하였다.

[1612] 0.05 미만의 p 값이 유의한 것으로 고려되었다.

군	처치	평균 간 중량 (g)	SEM	평균 종양 중량 (g)	SEM	종양이 있는 마우스의 수 (10마리 중 해당 마리수)
1	비히클 대조군	4.560	0.673	3.382	0.979	4
2	2 mg/kg의 화합물 A	2.775	0.475	1.776	0.576	6
3	10 mg/kg의 화합물 A	2.551	0.446	1.407	0.465	7
4	50 mg/kg의 화합물 A	1.677	0.161	0.624	0.257	4
5	75 mg/kg의 5FU™	1.217	0.051	0.143	0.078	4

[1613]

[1614] 연구 기간 동안에 사망한 제5군 (75 mg/kg의 5-플루오로우라실)의 마우스에서는 샘플을 수집하지 않았다. 복부

의 팽윤된 외관으로 나타난 바와 같이 일부 마우스에는 커다란 종양이 존재했기 때문에, 최초 처치 후 제18일에 연구를 종결시켰다.

[1615] 간 및 종양 중량의 감소에 있어서의 용량-의존적인 경향은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 처치군에서 명백하였다. 종양-보유 마우스만을 고려할 때, 간의 평균 중량은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 가장 높은 용량으로 처치한 군 (50 mg/kg의 제4군) 및 5-플루오로우라실을 처치한 군 (75 mg/kg의 제5군)이 비히클 대조군 (제1군; $p < 0.05$)과 유의하게 상이한 것으로 밝혀졌다. 또한, 종양의 평균 중량은 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 처치한 군 (10 mg/kg의 제3군 및 50 mg/kg의 제4군) 및 5-플루오로우라실을 처치한 군 (75 mg/kg의 제5군)이 비히클 대조군과 유의하게 상이한 것으로 밝혀졌다.

[1616] 이러한 결과는 도 16 (평균 간 중량 - 종양을 보유한 마우스만을 고려함) 및 도 17 (간 종양 중량 - 종양을 보유한 마우스만을 고려함)에 그래프로 제시되어 있다.

[1617] 실시예 116: N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 다양한 양으로 처치한 누드 마우스에서 정위 인간 HT-29 결장 종양의 성장 반응

[1618] 정위 HT 29 인간 결장직장 선암의 발생 억제에 있어서 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 ("화합물 A")의 용량 반응 효능을 5-플루오로우라실 (75 mg/kg)과 비교하여 BALB/c nu/nu 마우스에서 평가하였다.

[1619] **동물:** 본 연구에는 16.58 내지 25.39 g (평균 21.52 g) 체중 범위를 갖는 7주령 내지 12주령의 암컷 BALB/c nu/nu 마우스 (유니버시티 오브 아델라이드, 와이트 캠퍼스, 오스트레일리아 에스에이 소재)를 사용하였다. 상기 마우스를 다음과 같이 6개의 연구 군 (4개의 처치군 및 2개의 대조군)으로 나누었다:

[1620] 군 당 마우스의 수: 제1군 내지 제5군은 10마리를 포함함

[1621] '흡수율' 대조군 (제6군)은 9마리를 포함함

[1622] 마우스를 12시간씩의 명/암 주기를 갖는 제어되는 환경 (표적 범위: 온도 21±3℃, 습도 30% 내지 70%, 시간당 10 내지 15회의 환기)에서 장벽이 있는 (격리) 조건하에 두었다. 온도 및 상대 습도는 계속 모니터링하였다. 시판되는 설치류 사료 (래트 앤드 마우스 큐브즈, 스페셜러티 푸즈 피티와이 리미티드, 웨스턴 오스트레일리아 글렌 포레스트 소재) 및 수돗물을 상기 동물에게 무제한으로 제공하였다. 제공된 사료와 물은 둘다 오토클레이브로 멸균시킨 것이었다.

[1623] **종양 접종:** HT-29 인간 결장직장 선암 세포 (작업 원액 VP-스톡 325로부터 계대 4)를 10% FBS 및 페니실린-스트렙토마이신 (최종 농도: 50 IU/mL)이 보충된 RPMI1640 세포 배양 배지에서 배양하였다. 상기 세포를 트립신 처리로 수확하여 HBSS 중에서 2회 세척하고 계수하였다. 이어서, 세포를 HBSS 중에 재현탁하고, 최종 부피가 2×10^8개 세포/mL을 함유하도록 조정하였다. 접종 전에, 절개 부위를 알콜을 묻힌 면봉으로 대충 닦고, 복벽을 절개하여 맹장 벽을 노출시켰다. 맹장 벽 표면을 통해 바늘을 도입하여 세포 5 ㎕ (1×10^6개 세포)를 꺼내었다.

[1624] **재료:** 하기 물질을 각각의 공급업체로부터 구하였다.

[1625] 멸균 염수 용액 (0.9% NaCl (수성))은 오스트레일리아 엔에스더블유 울드 퉁가비 소재의 박스터 헬쓰케어 오스트레일리아에서 구하였다. 크레모포르EL은 오스트레일리아 엔에스더블유 캐슬 힐 소재의 시그마-알드리치 피티와이 리미티드에서 구하였다. 투명한 무색 액체의 임상 제제인 5-플루오로우라실은 메인 파르마 피티와이 리미티드에서 구하였다. RPMI1640 세포 배양 배지, FBS 및 HBSS는 오스트레일리아 브이아이씨 마운트 웨벌리 소재의 인비트로겐 오스트레이리아 피티와이 리미티드로부터 구하였다. 페니실린-스트렙토마이신 및 트립판 블루는 오스트레일리아 엔에스더블유 캐슬 힐 소재의 시그마-알드리치로부터 구하였다. HT-29 인간 결장직장 선암 세포는 미국 메릴랜드주 록크빌 소재의 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC)이 제공하였다.

[1626] **화합물 제제 및 투여:** 크레모포르EL:염수 (1:9, v/v; 비히클 대조군), N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 또는 5-플루오로우라실

(화합물 대조군)을 하기 스케줄에 따라 투여하였다:

군	화합물	용량 (mg/kg)	처치 스케줄	투여 처치
1	비히클 대조군	10 mL/kg	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)
2	화합물 A	0.2 mL (10 mL/kg = 2 mg/kg)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	10일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제9일)
3	화합물 A	1.0 mL (10 mL/kg = 10 mg/kg)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)
4	화합물 A	5.0 mL (10 mL/kg = 50 mg/kg)	21일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제20일)	8일 동안 1일 1회 (제0일 내지 제7일)
5	5-플루오로 우라실	7.5 mL (10 mL/kg = 75 mg/kg)	3주 동안 1주 1회 (제0일, 제7일 및 제14일)	3주 동안 1주 1회 (제0일, 제7일 및 제14일)
6	'흡수율' 대조군	처치 안함	-	-

[1627]

[1628] 비히클 대조군에게는 크레모포어EL:염수 (1:9, v/v)를 10 mL/kg의 투여 부피로 하여 연속 21일 동안 (제0일 내지 제20일) 1일 1회 p.o. 투여하였다.

[1629] N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 크레모포르EL:염수 (1:9, v/v) 중에서 제제화하였다. 원액 용액은 매주 제조하여 4℃에서 저장하였다. 투여 용액은 각 투여일마다 제조하였다. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 10 mL/kg의 투여 부피로 하여 2, 10 및 50 mg/kg의 용량으로 21일 동안 (제0일 내지 제20일) 1일 1회 p.o. 투여하였다.

[1630] 5-플루오로우라실 임상 제제는 멸균 염수 중에 희석하여 10 mL/kg의 투여 부피로 하여 3주 동안 1주에 1회씩 (제0일, 제7일 및 제14일) 꼬리 정맥을 통해 75 mg/kg의 농도로 i.v. 투여하였다.

[1631] 제6군 ('흡수율' 대조군)의 마우스에는 처치하지 않았다. 연구 제7일 (접종후 제21일)에, 마우스를 죽이고 결장을 노출시켜 흡수율 및 맹장 벽에서의 종양 크기를 결정하였다.

[1632] 각 동물의 체중을 투여 직전에 측정하였다. 각각의 마우스에게 투여할 부피는 체중을 기초로 하여 계산하고 조정하였다.

[1633] **종양 측정:** 맹장 및 종양 습윤 중량은 각각을 연구 종결일에 사후 절제했을 때 측정하였다. 연구 종결시에 각 연구 군의 모든 마우스에서 맹장을 절제하고 종양을 무손상 상태로 유지하여 칭량하였다. 이어서, 종양을 맹장에서 절제하여 칭량하였다.

[1634] 또한, 연구 종결시에 각 군의 모든 마우스에서 간을 절제하여 10% 완충된 포르말린 중에 고정시켰다. 비히클 대조군으로부터의 5개의 간 샘플을 파라핀에 매립하여 절편화하고, 형태 변화에 대한 조직학적 평가를 위해서 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)으로 염색하였다.

데이타 측정 및 샘플 수집 스케줄

데이타 측정	스케줄
체중	제1군 내지 제5군에 대해 제0일, 이후 매주 3회 (월요일, 수요일 및 금요일), 및 연구 종결일에 측정함
맹장 중량 및 종양 중량	제1군 내지 제5군의 각각의 마우스로부터 종결시에 맹장 및 종양을 절제함
샘플 수집	
맹장 및 종양	연구 제7일에 제6군 ('흡수율' 대조군)의 모든 마우스로부터 수집함
맹장 및 종양	제1군 내지 제5군의 모든 마우스에서는 연구 종결일에 사후 수집하고, 연구 기간 동안 사망한 마우스에서는 사망시에 수집함
간	제1군 내지 제5군의 모든 마우스에서는 연구 종결일에 사후 수집하고, 연구 기간 동안 사망한 마우스에서는 사망시에 수집함

[1635]

[1636] **데이타 획득 및 계산:** 각 동물의 트랜스폰더 (바 코드 데이타 시스템즈 피티와이 리미티드, 오스트레일리아 엔에스더블유 보타니 베이 소재)를 데이타 획득 직전에 바코드 판독기 (랩맥스 I, 스위스 소재의 데이타마르즈))로 스캐닝하였다. 모든 측정치는 동일한 소형 캘리퍼 (앱솔루트 디지마틱 모델 CD-6" CS, 일본 소재의 미투토

요 코포레이션)를 사용하여 획득하였다. 데이타를 전송 소프트웨어로서 펜드라곤 폼즈 4.0 (펜드라곤® 소프트웨어 코포레이션, 미국 일리노이주 리버타이빌 소재)을 사용하여 비보팜(vivoPharm)의 안전한 관계형 데이타베이스로 동시화하였다. 데이타 보고 및 데이타 계산에는 AIDAM v2.4를 사용하였다.

[1637] **통계 및 계산:** 모든 통계 계산은 시그마스타트 3.0. (에스피에스에스 오스트레일라시아 피티와이 리미티드, 오스트레일리아 엔에스더블유 노쓰 시드니 소재)을 사용하여 수행하였다.

[1638] 제0일과 연구 종결일 사이에서 처치군 내의 체중 변화에 있어서의 유의성을 결정하는데 2-샘플 t-검정을 이용하였다. 과도한 체중 손실로 인해, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 2 및 50 mg/kg으로 처치하는 군에서는 처치를 조기 중단하였다. 이들 군에서는 제0일과 연구의 최종 처치일 사이 및 마지막 처치일과 연구 종결일 사이에서 2-샘플 t-검정을 이용하여 처치군 내의 체중 변화에 있어서의 유의성을 결정하였다. 데이타가 정규성 검정 또는 등분산 검정을 통과하지 못한 경우에는 만-위트니 순위 합 검정을 수행하였다.

[1639] 1원 분산 분석 (ANOVA) (모든 쌍별 다중 비교 절차 및 다중 비교 vs. 대조군)을 연구 종료시에 맹장 중량 및 종양 중량 데이타에 대해 수행하였다. 상기 검정이 정규성 검정을 통과하지 못한 경우에는 그 값을 상기 절차 수행 전에 자연 로그값으로 전환시켰다.

[1640] 0.05 미만의 p 값이 유의한 것으로 고려되었다.

[1641] **관찰결과:** 비히클 대조군을 포함하는 모든 연구 군에서 평균 체중 손실을 결정하였다. 설사 및 탈수 징후 (피부 탄력성의 상실)가 비히클 대조군을 포함하는 모든 연구 군에서 관찰되었다. 연구 기간 동안 초기에 심각한 체중 손실이 있었기 때문에, 최저 용량 (2 mg/kg) 및 최고 용량 (50 mg/kg)의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 투여하는 군에서 각각 연구 제9일 및 제7일에 처치를 중단하였다. N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 10 mg/kg으로 투여하는 군에서의 체중 손실이 덜 심각했기 때문에, 상기 군에 대한 모든 처치는 스케줄에 따라 투여하였다. 연구 종료시에, 상기 군 및 5-플루오로우라실 처치군에서는 평균 체중 손실이 유의하였다.

[1642] 접종후 21일이 지난 후에 '흡수율'군에서 HT-29 종양의 흡수율은 100%였지만, 이들 종양의 크기는 예상치보다 훨씬 작았다. 이로 인해서, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 처치군과 비히클 대조군 사이에서 평균 맹장 및 종양 중량에 유의한 차이가 없었던 것일 수 있다. 또한, 5-플루오로우라실은 맹장 및 HT-29 종양의 중량에 아무런 효과가 없었다.

체중 측정치 (±SEM) (최종 처치일 및 연구 종료일)

군	화합물	용량 (mg/kg), 경로, 스케줄			숙주 반응				
					체중 변화량 (g) (± SEM) 최종 처치일	체중 변화율 (%) 최종 처치일	체중 변화량 (g) (± SEM) 최종 연구일	체중 변화율 (%) 최종 연구일	생존 수 (살아있는 마리수/ 전체)
1	비히클 대조군	-	p.o.	21 일 동안 1 일 1 회 (제 0 일 내지 제 20 일)	-	-	-0.8 ± 0.4	-3.6	8/10
2	화합물 A	2	p.o.	10 일 동안 1 일 1 회 (제 0 일 내지 제 9 일)	-2.4 ± 1.4 (제 9 일)	-11.1	0.1 ± 0.9	0.4	4/10
3	화합물 A	10	p.o.	21 일 동안 1 일 1 회 (제 0 일 내지 제 20 일)	-	-	-1.5 ± 0.3	-6.9	7/10
4	화합물 A	50	p.o.	8 일 동안 1 일 1 회 (제 0 일 내지 제 7 일)	-3.8 ± 0.5 (제 7 일)	-17.8	-1.3 ± 0.9	-5.9	7/10
5	5-플루오로우라실	75	i.v.	3 주 동안 1 주 1 회 (제 0 일, 제 7 일 및 제 14 일)	-	-	-3.3 ± 0.4	-15.2	8/10

[1643]

[1644] 제6군 ('흡수율' 대조군)에서는 체중 데이타를 수집하지 않았다. 상기 군을 연구 제7일 (접종후 제21일)에 죽여서 종양이 연구 목적에 적절하게 성장하고 있는지 여부를 육안으로 평가하였다.

[1645] 연구 제9일에는 제2군 (2 mg/kg의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드)에서, 연구 제7일에는 제4군 (50 mg/kg의 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드)에서 처치를 중단하였는데, 이는 이들 군의 마우스가 과도한 체중 손실을 나타냈기 때문이다. 나머지 군 모두

는 연구 기간 동안에 모든 처치 스케줄을 실행하였다.

[1646] 각 군에서의 평균 종양 중량을 도 18에 나타냈다. 각 군에 대한 종양의 평균 중량은 최종 연구일까지 생존한 것들만 포함시켰다. 연구 기간 동안에 사망한 마우스에 대한 값은 평균 값 계산에 포함시키지 않았다.

맹장 중량 및 종양 중량 데이타

군	처치	동물 번호	맹장 중량 (g)	종양 중량 (g)	평균 맹장 중량 (g)	SEM	평균 종양 중량 (g)	SEM
1	비히클 대조군 (크레모포르 EL:염수)	173811	0.290	0.070	0.413	0.081	0.149	0.080
		170774	0.331	0.160				
		170729	0.267	0.017				
		173673	0.307	0.005				
		171429	0.311	0.326				
		175732	0.946	0.627				
		171539	0.286	0.038				
		173576	0.287	0.002				
		170836	0.397	0.000				
		172014	0.506	0.176				
2	화합물 A 2 mg/kg	175867	0.347	0.001	0.296	0.033	0.033	0.030
		170936	0.170	0.001				
		172003	0.150	0.000				
		176472	0.205	0.005				
		171338	0.377	0.001				
		170825	0.233	0.122				
		174466	0.251	0.005				
		171587	0.322	0.003				
3	화합물 A 10mg/kg	173623	0.287	0.000	0.244	0.025	0.078	0.059
		170793	0.198	0.000				
		172304	0.258	0.257				
		175676	0.111	0.008				
		171003	0.263	0.422				
		171466	0.237	0.001				
		176386	0.234	0.014				
		170858	0.289	0.004				
		175862	0.320	0.100				
		171364	0.251	0.000				

[1647]

4	화합물 A 50mg/kg	175697	0.230	0.002	0.290	0.038	0.122	0.092
		171349	0.254	0.002				
		174272	0.238	0.000				
		176335	0.201	0.004				
		171041	0.337	0.166				
		174536	0.169	0.655				
		175656	0.328	0.001				
		173626	0.217	0.001				
		171437	0.312	0.001				
		174501	0.463	0.026				
5	5FU™ 75 mg/kg	171322	0.355	0.245	0.391	0.050	0.069	0.041
		175559	0.199	0.001				
		176302	0.360	0.000				
		176241	0.284	0.000				
		175857	0.421	0.010				
		176242	0.706	0.329				
		174165	0.415	0.130				
		176417	0.327	0.079				
		170592	0.237	0.000				
		171501	0.377	0.003				

[1648]

[1649] 음영 표시는 그 샘플이 연구 기간 동안에 사망한 마우스로부터 수집한 것임을 나타낸다. 맹장 중량 및 종양 중량에 대한 평균 값 계산에서는 상기 값을 제외시켰다. 10 mg/kg N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드의 처치 후에 HT-29 종양 및 맹장 중량 데이타에서 감소하는 경향이 나타났다.

[1650] 실시예 117: 인간 A375 흑색종 이종이식편을 보유하는 누드 마우스에서의 종양 성장 지연

[1651] 종양이 있는 마우스의 6개 군 (n = 9)을 사용하였다. 대조군은 경구 위관영양법 (po)에 의해 1일 1회씩 14일 동안 (qd×14) 10% 크레모포르EL/염수 비히클을 투여한 마우스 및 참조 작용제로서의 파클리탁셀을 30 mg/kg으로 하여 꼬리 정맥 주사 (iv)를 통해 격일로 5회 투여 (qod×5)한 마우스를 포함하였다. 4개의 실험군에는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 ("화합물 A")를 25 mg/kg 또는 50 mg/kg으로 qd×14, 또는 12.5 또는 25 mg/kg으로 bid×14 경구 투여하였다. 처치 결과는, 대조군과 비교하여 처치군에서 종점 종양 부피까지의 중앙 시간에 있어서의 차이로 정의되는 TGD로 평가하였다. 독성은 체중 측정치 및 임상적 관찰결과로 평가하였다.

[1652] **동물:** 암컷 무흉선 누드 마우스 (nu/nu, 하를란(Harlan))는 연구 제1일에 10주령 내지 11주령이었고 체중 (BW) 범위는 19.3 내지 25.5 g이었다. 상기 동물에게 물 (역 삼투, 1 ppm Cl), 및 18.0% 조 단백질, 5.0% 조 지방 및 5.0% 조 섬유로 구성된 NIH 31 모디파이드 앤드 이레이디에이티드 랩 다이어트(Modified and Irradiated Lab Diet)®를 무제한으로 제공하였다. 상기 마우스를 21℃ 내지 22℃ (70°F 내지 72°F) 및 40% 내지 60% 습도에서 12시간 광 주기하에 정적 미세격리기(microisolator) 중의 방사선조사한 알파-드라이(ALPHA-Dri)® 베드-오'콥스(bed-o'cobs)® 래버러토리 애니멀 베딩(Laboratory Animal Bedding)에 가두었다. 여기에, 감금, 관리, 수술 절차, 사료 및 유체 공급의 조절 및 수의학적 관리와 관련하여 실험 동물의 관리 및 사용에 관한 지침(Guide for Care and Use of Laboratory Animals)의 권장사항을 부착해 두었다.

[1653] **종양 이식:** 무흉선 누드 마우스에서 A375 인간 흑색종 종양으로부터의 이종이식을 계열 이식에 의해 개시하였다. A375 종양 단편 (약 1 mm^3)을 각 시험 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식하고, 종양 성장을 평균 크기가 100 내지 150 mm^3에 이를 때까지 모니터링하였다. 연구 제1일이라 지정한 13일 후에, 상기 동물들을 각각 9마리의 마우스 (10마리로부터 줄임)로 구성된 6개 군으로 나누었고, 이때의 개개의 종양 부피는 63 내지 221 mm^3 범위였고 상기 군의 평균 종양 부피는 125.3 내지 125.9 mm^3이었다. 종양 부피는 하기 식에 따라 계산하였다: 종양 부피 (mm^3) = (w^2 × l)/2 (여기서, w = A375 종양의 폭, l = A375 종양의 길이 (mm)).

[1654] **재료:** N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 염수 중의 10% 크레모포르EL에 5 mg/mL로 용해하였고, 이때, 초음파처리, 진탕 및 35℃로의 가열을 실시하여 용해를 도왔다. 상기 5 mg/mL 용액은 50 mg/kg 처치를 위한 투여 용액으로 사용하였고, 25 mg/kg 및 12.5 mg/kg 처치를 위한 투여 용액은 계열 희석으로 제조하였다. 투여 용액을 광을 차단하여 실온에서 최대 1주일 동안 저장하였다.

[1655] 파클리탁셀 (NPI) 투여 용액은 각 사용일에 30 mg/mL 원액으로부터 5% 에탄올, 5% 크레모포르EL (물 중 5% 덱스트로스 (D5W)) 중에 3 mg/mL로 희석하여 제조하였다. 파클리탁셀 투여는 30 mg/kg으로 수행하였다.

[1656] **처치:** 하기 표는 처치 방식을 보여준다:

[1657]

		처치 방식			
군	n	작용제	mg/kg	경로	스케줄
1	9	비히클	-	po	qd×14
2	9	파클리탁셀	30	iv	qod×14
3	9	화합물 A	50	po	qd×14
4	9	화합물 A	25	po	bid×14 첫날은 1회 투여
5	9	화합물 A	25	po	qd×14
6	9	화합물 A	12.5	po	bid×14 첫날은 1회 투여

[1658] 제1군의 마우스에게는 염수 중 10% 크레모포르EL로 구성된 비히클을 매일 경구 위관영양 (po)을 통해 14회 투여 (qd×14)로 투여하였고, 이것을 종양 진행에 대한 대조군으로 사용하였다. 제2군 동물에게는 참조 작용제로서의 파클리탁셀을 30 mg/kg으로 하여 격일로 1회씩 5회 (qod×5) 정맥내 (iv) 투여하였다. 제3군 내지 제6군

의 마우스에게는 하기하는 각 스케줄에 따라 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 경구 투여하였다: 50 mg/kg, qd×14; 25 mg/kg, 1일 2회씩 14일 동안 투여. 첫날 및 마지막 날에는 1회 투여함 (bid×14); 25 mg/kg, qd×14; 및 12.5 mg/kg, bid×14. 모든 용량은 체중 20 g 당 0.2 mL의 부피로 투여하였고, 동물의 체중에 따라 양을 계산하였다.

[1659] **종점:** 모든 군의 종양을 캘리퍼로 매주 2회씩 측정하였다. 각각의 동물은 그의 종양이 종점 크기 2000 mm^3에 도달하는 날 또는 연구 최종일 (제60일) 중 먼저인 날에 안락사시켰다. 각 마우스에 대한 종점까지의 시간 (TTE)은 하기 식에 따라 계산하였다: TTE (일) = [$\log_{10}$ (종점 부피, mm^3) - b]/m (여기서, b는 log-변환한 종양 성장 데이타 세트의 선형 회귀로 구한 직선의 절편이고, m은 그의 기울기임).

[1660] 데이타 세트는 연구 종점 부피를 초과한 첫번째 관찰치 및 종점 부피에 도달하기 직전의 3회의 연속 관찰치로 구성되었다. 종점에 이르지 못한 동물에게는 연구 최종일과 동일한 TTE 값을 할당하였다. 사고 (NTRa)에 의하거나 미지의 원인 (NTRu)으로 인한 NTR (처치와 관련 없음 (Non-Treatment-Related)) 사망으로 분류된 동물들은 TTE 계산 (및 모든 추가의 분석)에서 제외시켰다. TR (처치-관련 (Treatment-Related)) 사망 또는 NTRm (전이에 의하며, 처치와 관련 없음 (Non-Treatment-Related due to metastasis))으로 분류된 동물에게는 사망일과 동일한 TTE 값을 할당하였다.

[1661] 처치 결과는 종양 성장 지연 (TGD)으로부터 결정하였고, TGD는 대조군과 비교하여 처치군에서 중앙 TTE (종점까지의 시간)의 증가 [TGD = T - C (일수로 표현함)]로 정의되거나 대조군의 중앙 TTE의 비율(%) [%TGD = (T - C)/C × 100 (여기서, T = 처치군의 중앙 TTE, C = 대조군 (제1군)의 중앙 TTE)]로 정의된다.

[1662] 처치는 동물에서 종양의 부분 퇴행 (PR) 또는 완전 퇴행 (CR)을 야기할 수 있다. PR 반응에서는, 연구 기간 동안의 종양 부피 3회 연속 측정치가 제1일의 종양 부피의 50% 이하이고, 이러한 3회 측정치 중 1회 이상이 13.5 mm^3 이상이다. CR 반응에서는, 연구 기간 동안의 종양 부피 3회 연속 측정치가 13.5 mm^3 미만이다. 연구 종결시에 CR 반응을 나타낸 동물은 종양이 없는 생존동물 (TFS (Tumor-Free Survivor))로 추가로 분류하였다. 종양 퇴행을 모니터링하고 기록하였다.

[1663] **부작용:** 연구의 처음 5일 동안에는 동물을 매일 칭량하였고, 이후에는 매주 2회씩 칭량하였다. 마우스를 임의의 유해한 처치-관련 부작용의 증상발현 징후에 대하여 자주 관찰하고, 그러한 사항이 관찰되는 경우에는 임상적 징후를 기록하였다. 허용가능한 관용성은 시험 동안에 평균 체중 손실이 20% 미만이고 해당 동물 군에서 처치-관련 사망이 하나 이하인 군으로서 정의된다. 이러한 기준을 충족시키지 못한 임의의 투약법은 최대 허용 용량 (MTD (Maximum Tolerated Dose))을 초과하는 것으로 간주된다. 사망은 임상적 징후 및/또는 부검에 의해 치료 부작용으로 인한 것이 명백한 경우에 TR로 분류되며, 또는 투여 기간 동안 또는 마지막 투여 후 10일 이내에 미지의 원인으로 인한 경우에도 TR로 분류될 수 있다. 사망이 치료 부작용과 관련이 있다는 증거가 없는 경우에는 그러한 사망을 NTR로 분류한다.

[1664] **통계적 분석 및 그래프 분석:** 로그랭크 시험을 이용하여 처치군 및 대조군의 TTE 값 사이의 차이에 대한 유의성을 분석하였다. 양측 통계 분석을 유의성 수준 P = 0.05로 수행하였다.

[1665] 중앙 종양 성장 곡선은 해당 군의 중앙 종양 부피를 시간의 함수로서 보여준다. 동물을 종양 크기 또는 TR 사망으로 인해 연구에서 제외시킨 경우에는 그 동물에 대하여 기록된 최종 종양 부피를 이후 시점에서의 해당 군의 중앙 종양 부피를 계산하는데 사용되는 데이타에 포함시켰다. 해당 군의 동물의 50%를 종양 진행으로 인해 연구에서 제외시킨 후에는 곡선의 양쪽 끝부분을 삭제하였다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯을 구축하여, 연구에 남아있는 동물들의 비율(%)을 시간의 함수로서 나타냈고, 동일한 데이타 세트를 로그랭크 시험에 사용하였다. 모든 그래프 제시 및 통계적 분석에는 윈도우즈 3.03용 프리즘 (그래프패드)을 사용하였다.

처치 반응의 요약

군	중앙 TTE	T-C	%TGD	통계적 유의성	MTV (n) 제60일	퇴행			평균 BW 최저치
						PR	CR	TFS	
1	22.8	-	-	-	-	0	0	0	-
2	28.8	6.0	26	**	-	0	0	0	-5.3% 제15일
3	27.5	4.7	21	**	-	1	0	0	-
4	59.9	37.1	163	***	0 (4)	4	5	4	-0.6% 제15일
5	25.6	2.8	12	Ns	-	0	0	0	-
6	27.5	4.7	21	*	-	1	0	0	-

[1666]

[1667] **대조군 마우스에서 A375 종양의 성장 (제1군):** 제1군의 동물에게 10% 크레모포르EL/염수 비히클을 po, qd×14

로 투여하였다. 대조군 마우스에서의 종양은 2000 mm^3 종점 부피까지 점진적으로 성장하여 중앙 TTE가 22.8일이었고, 연구 제37.1일에 최대 가능한 T-C를 수립하거나 163% TGD를 수립하였다.

[1668] **파클리탁셀 처치의 효과 (제2군):** 제2군 동물에게 참조 작용제로서의 파클리탁셀을 30 mg/kg, iv, qod×5로 투여하였다. 9마리의 모든 동물이 종양 부피 종점에 도달하였다. 종양 성장은 유사하였고, 대조군과 비교할 때 약간 오른쪽으로 이동하였다. 중앙 TTE 값은 28.8일이었고, 이는 26% TGD에 상응하며, 로그랭크 분석에 의해 유의한 결과로 확인되었다 (표 2, P = 0.0088 G1 vs. G2). 파클리탁셀 처치와 관련이 있는 종양 퇴행은 없었다.

[1669] **N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 처치의 효과 (제3군 내지 제6군):** 제3군 내지 제6군에게는 N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 단일요법으로서 경구 투여하였다. 제3군의 동물에게는 50 mg/kg를 qd×14 스케줄로 투여하였다. 상기 군의 9개 종양은 부피 종점에 도달하였다. 상기 군의 중앙 종양 부피에 처음 약 10일 동안 순 변화가 거의 없어서 상기 연구 기간을 증가시켰다. 1마리 동물이 종양 PR을 나타냈다. 중앙 TTE 값은 27.5일 또는 21% TGD였고, 이는 유의한 결과였다 (P = 0.0054 G1 vs. G).

[1670] 제4군의 동물에게는 25 mg/kg N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 bid×14 스케줄로 투여하였다. 상기 군의 9마리 동물 중 4마리는 제60일에 모두가 TFS로 남아있었다. 9마리 동물 중 추가의 2마리는 연구 종료일 하루 전에 종양이 부피 종점에 이르렀다. 상기 군은 4/9 PR, 5/9 CR 및 4/9 TFS였다. 연구의 처음 며칠 동안에는 중앙 종양 부피가 줄어들기 시작하였고 약 30일 동안 지속되었다. 9마리 동물 중 5마리에서는 종양 재성장이 일어났고, 중앙 종양 성장이 약 제32일부터 재기되어 연구 종료시까지 지속되었다. 상기 군의 중앙 TTE 값은 59.9일이었고, 최대 가능한 TGD가 163%임을 나타냈다 (P < 0.0001, 표 A1).

[1671] 또한, 제5군의 마우스에게도 25 mg/kg N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 투여하였으나, 덜 집약적인 qd×14 스케줄로 진행하였다. 제5군의 모든 9마리 동물은 종양 부피 종점에 도달하였고 종양 퇴행은 없었다. 종양 성장은 대조군과 유사한 양상이었다. 중앙 TTE는 25.6일이었고, 이는 유의한 결과가 아닌 12% TGD였다 (P = 0.0662 G1 vs. G5).

[1672] 제6군의 동물에게는 12.5 mg/kg N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드를 bid×14 스케줄로 투여하였다. 상기 군의 모든 종양은 부피 종점에 이르렀다. 제4군과 마찬가지로, 제6군에서도 연구 초반에는 중앙 종양 부피가 줄어들었으나, 이러한 감소는 단지 약 9일 동안만 지속되었고, 단일 PR 반응과 관련이 있었다. 종양 부피는 제10일부터 연구 종료시까지 증가하였다. 상기 군의 중앙 TTE는 27.5일이었고, 이는 유의한 21% TGD (P = 0.0424 G1 vs. G6)에 상응하는 것이었다.

[1673] 요약하면, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드는 인간 A375 흑색종 이종이식편에 대하여 1일 1회 및 1일 2회 경구 투여 둘다의 경우에서 용량-관련 항-종양 활성을 나타냈다. 1일 2회 투여는 생성되는 TGD의 크기 및 목적한 반응의 수에서 1일 1회 투여보다 우수하였다. 따라서, N-(S)-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드 항-종양 활성은 용량-의존적이면서 스케줄-의존적이다.

[1674] 실시예 118: 피하 Colo205 인간 결장 암종 이종이식편에 대한 활성

[1675] **동물:** 암컷 무흉선 누드 마우스 (nu/nu, 하를란)는 연구 제1일에 12주령 내지 13주령이었고 체중 (BW) 범위는 18.3 내지 27.3 g이었다. 상기 동물에게 물 (역 삼투, 1 ppm Cl), 및 18.0% 조 단백질, 5.0% 조 지방 및 5.0% 조 섬유로 구성된 NIH 31 모디파이드 앤드 이레이디에이티드 랩 다이어트®를 무제한으로 제공하였다. 상기 마우스를 21℃ 내지 22℃ (70°F 내지 72°F) 및 40% 내지 60% 습도에서 12시간 광 주기하에 정적 미세격리기 중의 방사선조사한 알파-드라이® 베드-오'콥스® 래버러토리 애니멀 베딩에 가두었다. 여기에, 감금, 관리, 수술 절차, 사료 및 유체 공급의 조절 및 수의학적 관리와 관련하여 실험 동물의 관리 및 사용에 관한 지침의 권장사항을 부착해 두었다.

[1676] **종양 이식:** Colo205 인간 결장 암종 세포로부터의 이종이식을 개시하였다. 종양 세포를 10% 열-불활성화된 태아 소 혈청, 100 유닛/mL 페니실린 G 나트륨, 100 ㎍/mL 스트렙토마이신 술페이트, 0.25 ㎍/mL 암포테리신 B 및 25 ㎍/mL 젠타마이신, 2 mM 글루타민, 1 mM 피루브산나트륨, 10 mM HEPES 및 0.075% 중탄산나트륨 중에서 배양하였다. 세포 배양물을 5% CO_2 및 95% 공기의 대기하에 37℃의 가습 인큐베이터에서 조직 배양 플라스크 중에 유지하였다. 종양 세포 이식일에 Colo205 세포를 대수기 성장 동안에 수확하여 PBS 중 50% 마트리겔 매트릭스 (비디 바이오사이언시스)에 5×10^6개 세포/mL의 농도로 재현탁하였다. 1×10^6개 Colo205 세포를 각 시험 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 이식하고, 종양 성장을 평균 크기가 80 내지 120 mm^3에 이를 때까지 모니터링하였다. 연구 제1일이라 지정한 14일 후에, 상기 동물들을 8개 군 (N = 9)으로 나누었고, 이때의 개개의 종양 부피는 63 내지 196 mm^3 범위였고 상기 군의 평균 종양 부피는 118 내지 119 mm^3이었다. 종양 부피는 하기 식에 따라 계산하였다: 종양 부피 (mm^3) = (w^2 × l)/2 (여기서, w = Colo205 종양의 폭, l = Colo205 종양의 길이 (mm)). 종양 중량은 1 mg이 종양 부피 1 mm^3과 동등하다는 가정하에 추정할 수 있다.

[1677] **재료:** 화합물 A의 투여 용액은, 상기 화합물의 필요량을 100% 크레모포르EL 중에 용해한 후에 통상의 염수로 10배 희석하여 신선하게 매일 제조하였다. 최종 투여 용액의 농도는 2.5, 5, 10 또는 20 mg/mL였으며, 이로써 10 mL/kg 투여 부피 중 25, 50, 100 또는 200 mg/kg의 각 용량을 제공하였다. 파클리탁셀 (내추럴 파르마슈티칼스, 인크.(Natural Pharmaceuticals, Inc.))은 각 투여일에 90% D5W 중 5% 에탄올 및 5% 크레모포르EL로 구성된 비히클 (5% EC 비히클) 중에서 신선하게 제조하였다.

[1678] **처치:** 하기 표는 처치 방식을 보여준다:

		처치 방식			
군	n	작용제	mg/kg	경로	스케줄
1	9	비히클	-	po	qd×14
2	9	파클리탁셀	30	iv	qod×14
3	9	화합물 A	50	po	qd×14
4	9	화합물 A	25	po	bid×14 첫날은 1회 투여
5	9	화합물 A	25	po	qd×14
6	9	화합물 A	12.5	po	bid×14 첫날은 1회 투여

[1679]

[1680] 제1군에게는 비히클 제제 (염수 중 10% 크레모포르EL)를 투여하였고, 이것을 종양 성장 대조군으로 사용하였다. 제2군에게는 참조 약물 파클리탁셀을 누드 마우스에서의 그의 최적의 스케줄에 따라 투여하였다 (30 mg/kg i.v. qod×5). 제3군 내지 제6군에게는 화합물 A를 각각 25, 50, 100 및 200 mg/kg 용량으로 사용하여 qd×14로 p.o. 투여하였고, 제6군에서의 투여 (200 mg/kg)는 6일 후에 독성으로 인해 중단하였다. 모든 용량은 동물의 체중에 따라 양을 계산하였다 (체중 20 g 당 0.2 mL).

[1681] **종점:** 종양을 캘리퍼로 매주 2회씩 측정하였다. 각각의 동물은 그의 종양이 예정된 종점 크기 2000 mm^3에 도달하는 날 또는 연구 최종일 (제74일) 중 먼저인 날에 안락사시켰다. 그러나, 대조군 종양은 대략 800 mm^3의 크기에 이른 후에 대수기 성장의 특징을 나타내지 않았다. 따라서, 종점 종양 크기 800 mm^3을 종양 성장 지연 (TGD) 분석에 사용하였다. 각 마우스에 대한 종점까지의 시간 (TTE)은 하기 식에 따라 계산하였다: TTE (일) = [$\log_{10}$ (종점 부피, mm^3) - b]/m (여기서, b는 log-변환한 종양 성장 데이타 세트의 선형 회귀로 구한 직선의 절편이고, m은 그의 기울기임). 데이타 세트는 연구 종점 부피를 초과한 첫번째 관찰치 및 종점 부피에 도달하기 직전의 3회의 연속 관찰치로 구성되었다. 종점에 이르지 못한 동물에게는 연구 최종일과 동일한 TTE 값을 할당하였다. 사고 (NTRa)에 의하거나 미지의 원인 (NTRu)으로 인한 NTR (처치와 관련 없음) 사망으로 분류된 동물들은 TTE 계산 (및 모든 추가의 분석)에서 제외시켰다. TR (처치-관련) 사망 또는 NTRm (전이에 의하며, 처치와 관련 없는 사망)으로 분류된 동물에게는 사망일과 동일한 TTE 값을 할당하였다.

[1682] 처치 결과는 종양 성장 지연 (TGD)으로부터 결정하였고, TGD는 대조군과 비교하여 처치군에서 중앙 TTE (종점까지의 시간)의 증가 [TGD = T - C (일수로 표현함)]로 정의되거나 대조군의 중앙 TTE의 비율(%) [%TGD = (T - C)/C × 100 (여기서, T = 처치군의 중앙 TTE, C = 대조군의 중앙 TTE)]로 정의된다.

[1683] 대조군은 제1군 마우스로 하였다.

[1684] 처치는 동물에서 종양의 부분 퇴행 (PR) 또는 완전 퇴행 (CR)을 야기할 수 있다. PR 반응에서는, 연구 기간 동안의 종양 부피 3회 연속 측정치가 제1일의 종양 부피의 50% 이하이고, 이러한 3회 측정치 중 1회 이상이 13.5 mm^3 이상이다. CR 반응에서는, 연구 기간 동안의 종양 부피 3회 연속 측정치가 13.5 mm^3 미만이다. 퇴행 반응을 모니터링하고 기록하였다.

[1685] **부작용:** 연구의 처음 5일 동안에는 동물을 매일 칭량하였고, 이후에는 매주 2회씩 칭량하였다. 마우스를 임의의 유해한 처치-관련 부작용의 증상발현 징후에 대하여 자주 관찰하고, 독성의 임상적 징후가 관찰되는 경우에는 그것을 기록하였다. 허용가능한 독성은 연구 동안에 평균 체중 손실이 20% 미만이고 10마리의 처치 동물 중에서 처치-관련 (TR) 사망이 하나 이하인 군으로서 정의되며, 독성이 더 높은 임의의 투약법은 최대 허용 용량 (MTD)을 초과하는 것으로 간주된다. 사망은 임상적 징후 및/또는 부검에 의해 치료 부작용으로 인한 것이 명백한 경우에 TR로 분류되며, 또는 투여 기간 동안 또는 마지막 투여 후 10일 이내에 미지의 원인으로 인한 경우에도 TR로 분류될 수 있다. 사망이 치료 부작용과 관련이 있다는 증거가 없는 경우에는 그러한 사망을 NTR로 분류한다. 동물을 자주 관찰하고 BW 측정을 실시하여 부작용에 대하여 모니터링하였다. BW 변화는 주목할 만하지 않았고, 제6군을 제외하고는 모든 처치가 허용가능하게 관용되었다. 200 mg/kg 화합물 A을 1일 1회씩 6회 p.o. 투여한 경우에는 제7일에 1마리가 TR 사망으로 평가되었고, 제8일에는 2마리의 추가의 TR 사망이 발생했다. 제6군의 모든 마우스는 등이 굽은 자세, 활동 저하 및 무른 변을 포함하는 독성의 임상적 증상을 나타냈다.

[1686] **통계적 분석 및 그래프 분석:** 로그랭크 시험을 이용하여 처치군 및 대조군의 TTE 값 사이의 차이에 대한 유의성을 분석하였다. 양측 통계 분석을 유의성 수준 P = 0.05로 수행하였다.

[1687] 중앙 종양 성장 곡선은 해당 군의 중앙 종양 부피를 시간의 함수로서 로그 스케일로 플롯팅하여 보여준다. 동물을 종양 크기 또는 TR 사망으로 인해 연구에서 제외시킨 경우에는 그 동물에 대하여 기록된 최종 종양 부피를 이후 시점에서의 해당 군의 중앙 종양 부피를 계산하는데 사용되는 데이타에 포함시켰다. 해당 군의 동물의 50%를 종양 진행으로 인해 연구에서 제외시키거나 군에서 2번째 TR 사망이 발생한 후에는 곡선의 양쪽 끝부분을 삭제하였다. 카플란-마이어 플롯을 구축하여, 연구에 남아있는 동물들의 비율(%)을 시간의 함수로서 나타냈고, 동일한 데이타 세트를 로그랭크 시험에 사용하였다. 모든 그래프 제시 및 통계적 분석에는 윈도우즈 3.03용 프리즘 (그래프패드)을 사용하였다.

[1688] 처치 반응의 요약

군	중앙	T-C	%TGD	통계적 유의성	MTV (n) 제74일	하기의 수					평균 BW
						PR	CR	TFS	TR	NTR	
1	41.0	-	-	-	322 (2)	0	0	0	0	0	-
2	60.0	19.0	46%	ns	0 (3)	1	0	0	2	2	-
3	47.9	6.9	17%	ns	0 (3)	1	0	0	2	2	-
4	59.1	18.1	44%	ns	195 (1)	4	0	0	0	0	-
5	74.0	33.0	80%	ns	320 (5)	4	0	0	1	0	-
6	57.8	16.8	41%	ns	0 (3)	1	3	0	2	2	0.1% 제22일

[1689] **대조군 마우스에서 COLO205 종양의 성장 (제1군)**

[1690] 제1군 종양은 느리고 불균일한 성장을 나타냈다. 비히클-처치 제1군 대조군 마우스 9마리 중 7마리에서의 종양이 800 mm^3의 종양 부피 종점에 도달하였고, 2마리 마우스는 연구 종료시에 남아 있었다. 제1군의 중앙 TTE는 41.0일이었고, 따라서 이러한 74일 연구에서 가능한 최대 TGD는 33.0일 (80%)이었다.

[1691] **파클리탁셀 처치의 효과 (제2군)**

[1692] 파클리탁셀을 처치한 제2군 마우스 (N = 9) 중 8마리가 제74일에 연구에 남아 있었고, MTV는 143 mm^3이었다. 이것은 최대 가능한 TGD (33.0일 또는 80%) 및 통계적으로 유의한 활성 (P = 0.002)에 상응한다. 5개의 PR 반응이 기록되었다. 중앙 종양 성장 곡선은 제19일까지 MTV 감소를 나타낸 후에 제47일까지 거의 변화가 없다가 이때부터 종양 성장이 재개되었다.

[1693] **화합물 A의 처치 효과 (제3군 내지 제6군)**

[1694] 제3군, 제4군, 제5군은 중앙 TTE가 각각 47.9일, 59.1일 및 74.0일이었다. 제3군 및 제4군은 로그랭크 결과가 유의하지 않았고, 제5군은 로그랭크 시험에서 유의성 경계선 (P = 0.058)에 도달하였다. 이러한 처치에서 퇴행

의 수는 용량-의존적이었으나, 퇴행 반응의 유형 (PR vs. CR) 및 군 당 74일 생존동물의 수는 용량과 상관관계가 없었다. 중앙 종양 성장 곡선은 연구 초반 (제29일까지)에는 3가지 용량 수준에서 유사한 활성을 나타내다가 이후에는 종양 재성장에서 용량-의존적 지연을 나타냈다. 제6군에서는 3개의 TR 사망이 발생했고, 제6일 이후로는 투여를 중단하였다. 따라서, 200 mg/kg 처치는 MTD를 초과한다고 여겨졌고 TGD를 평가할 수 없었다.

[1695] 화합물 A는 Colo205 결장 암종 이종이식편에 대하여 용량-의존적 활성을 나타냈다. 25 mg/kg으로 투여된 경우, 화합물 A는 3%의 TGD를 나타냈다. 50 mg/kg에서는 화합물 A가 46%의 TGD를 나타냈다. 100 mg/kg 처치는 허용가능하게 관용되었고, 실험에서 최대 가능한 TGD와 유사한 퇴행 반응의 수가 파클리탁셀 처치와 유사하였다. 200 mg/kg 처치시에는 3/9 TR 사망이 발생하였고 MTD를 초과하였다. 종양 부하에 있어서는 파클리탁셀의 경우와 비교하여 화합물 A에 의해 보다 두드러진 초기 감소가 관찰되었으나, 효과의 지속기간은 더 짧았다. 25 및 50 mg/kg 군에서의 종양 재성장은 초기에는 대조군보다 더 신속한 속도로 진행되었고, 연구 종료시에는 MTV가 대조군의 값에 근접하였다. 100 mg/kg 처치는 이러한 신속한 재성장을 나타내지는 않았으나 파클리탁셀의 경우에 비해 보다 신속한 종양 성장을 나타냈다.

[1696] 실시예 119: 인간 임상 실험

[1697] 화학요법을 받지 않은 진행성 또는 전이성 췌장암을 갖는 환자에서 화합물 A vs. 위약을 사용하여 무작위화, 이중 맹검, 공개, 과거병력을 갖는(historical) 대조군, 단일 군 할당, 안전성/효능의 인간 제I상 임상 실험을 수행할 것이다.

[1698] 본 연구의 첫번째 목적은 화합물 A의 안전성 및 관용성을 평가하는 것이다. 2번째 결과로는 화합물 A 처치 후의 반응 속도, 임상적 이익, 및 종양 수축을 평가할 것이다. 추가로, 질환 진행까지의 시간 및 췌장암 환자의 전체 생존율을 평가하도록 연구를 디자인할 것이다. 또한, 종양 혈관 파라미터에서의 약동학적 변화를 DCE-MRI로 평가할 것이다 (예를 들어, 혈류, 혈액 부피, 최고 ROC (수용자 조작 특성 (Receiver Operator Characteristics) 곡선까지의 시간).

[1699] 추가로, 생물학적 마커, 예컨대 MEK1 및 MEK2 유전자 다형성 및 혈청 프로테오믹스(proteomics)를 사용하여 결과의 상관관계를 규명할 것이다. 이는 또한 처치 후에 종양의 절제율을 평가할 수 있게 하고, 또한 화합물 A에 대한 MTD도 평가할 수 있게 할 것이다.

[1700] 연구 동안에, 화합물 A를 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4.0 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 6.5 mg, 약 7 mg, 약 7.5 mg, 약 8 mg, 약 8.5 mg, 약 9 mg, 약 9.5 mg, 약 10 mg, 약 10.5 mg, 약 11 mg, 약 11.5 mg, 약 12 mg, 약 12.5 mg, 약 13 mg, 약 13.5 mg, 약 14 mg, 약 14.5 mg 또는 약 15 mg의 다양한 용량으로 투여할 것이다.

[1701] 연구에 포함시킨 기준은 다음 인자를 기준으로 할 것이다:

[1702] ● 조직학/병리학적으로 국소 진행형의 절제불가능하거나 경계선 절제불가능한 췌장암으로 확인되었고, 전이성 질환의 증거가 없음.

[1703] ● 이중-상 CT 스캔 및/또는 내시경 초음파 (EUS) (EUS는 첨부물 F에 기재되어 있음)에 의한 평가를 기준으로 할 때 국소 진행형의 절제불가능한 췌장암으로 진단됨.

[1704] ● 프로토콜 요법 시행 전 14일 이내에 RECIST에 따라 측정가능하고 이중-상 CT 스캔에 의해 확인되는 질환임.

[1705] ● 이중-상 전산화 단층촬영 스캔에서 종양 크기가 2 cm 이상임.

[1706] ● 하기에 의해 명백한 바와 같이, 시행 14일 이내에 적절한 장기 기능이 확인됨: 절대 호중구 수 > 1500개/mm^3, 혈소판 수 100,000개/mm^3, 헤모글로빈 ³ 9 g/dL (이전의 4주 동안 수혈이 필요 없음), 총 빌리루빈 ≤ 정상치 상한 (ULN)의 1.5배, 트랜스아미나제 (AST 및/또는 ALT) ≤ 2.5×ULN, PT (또는 INR) ≤ 1.5×ULN 및 정상적인 한계치 내의 aPTT (와르파린 또는 헤파린과 같은 작용제로 항-응고제 처치를 받은 환자는 참여가 허용됨. 와르파린 처치를 받은 환자의 경우에는, 국부 주의 기준에 의해 정의되는 바와 같이 사전투여시의 측정치를 기준으로 INR이 안정적이 될 때까지 적어도 매주 평가하는 근접 모니터링을 수행함), 콕크로프트-골트 (Cockcroft-Gault) 식으로 계산한 크레아티닌 청소율 > 60 mL/분.

[1707] 제외 기준은 다음을 포함할 것이다: 시행 전 6개월 이내에 화합물 A를 사전 처치한 경우, 종양에 의한 십이지장 점막 침윤 (내시경 또는 내시경 초음파로 확인됨)의 임상적 증거가 있는 경우, 연구 시행 14일 이내에 소수술 절차 (예를 들어, 미세 바늘 흡입 또는 바늘 생검)를 행한 경우, 연구 시행 14일 이내에 대수술 절차, 유의한

외상성 상해, 또는 심각한 비-치유 창상, 궤양 또는 골절이 있는 경우, 연구 약물 투여 전 6개월 이내에 임의의 하기 증상이 나타난 경우: 중증/불안정형 협심증 (휴식시의 협심증 증상), 새로 발병한 협심증 (최근 3개월 이내에 시작됨) 또는 심근경색, 울혈성 심부전, 항-부정맥제 요법이 요구되는 심장 심실 부정맥, 과거 6개월 이내에 혈전성 또는 색전성 사건, 예컨대 뇌혈관 사고 또는 일시적 허혈 발작의 병력이 있는 경우, 동맥류 또는 동정맥 기형의 병력이 있는 경우, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염 또는 만성 간염 B 또는 C 감염이 있다고 알려진 경우, CTCAE 등급 2 초과의 임상적으로 심각한 활성 감염이 있는 경우, 연구 시행 4주 이내에 임의의 연구 작용제를 투여받은 적이 있는 경우, 수축기 혈압 150 mmHg 초과 또는 확장기 혈압 90 mmHg 초과로 정의되는 제어되지 않는 고혈압이 있는 경우 (최적의 의학적 관리 여부와 관계 없음), 연구 시행 4주 이내에 CTCAE 등급 2 초과의 폐 출혈(hemorrhage/bleeding) 사건이 있는 경우, 연구 시행 4주 이내에 CTCAE 등급 3 초과의 임의의 다른 출혈 사건이 있는 경우, 출혈 체질 또는 응고장애의 증거 또는 병력이 있는 경우, 아스피린 또는 다른 비-스테로이드성 소염 약제를 만성적으로 매일 처치받은 경우, 세인트 존스 워트(St. John's Wort), 리팜핀 (리팜피신), 케토코나졸, 이타코나졸, 리토나비르 또는 그레이프프루트액을 사용한 경우, 화합물 A에 대한 알러지가 있다고 알려졌거나 그렇게 의심되는 경우, 환자가 온전한 환제를 삼키는 능력에 문제가 있는 임의의 상태, 임의의 흡수장애 문제, 기타 중증, 급성 또는 만성의 의학적 또는 정신의학 상태, 또는 연구 참여 또는 연구 약물 투여와 관련이 있는 위험도를 증가시킬 수 있거나 연구 결과의 해석을 저해할 수 있는 실험적 비정상성이 있고, 연구자가 본 연구에 참여하는데 부적절한 환자라고 판단한 경우, 콜라겐 혈관 질환의 병력이 있는 경우, 자기 공명 화상형성 시행과 관련한 임의의 금기사항에 해당되는 경우.

[1708] 실시예 120: 인간 임상 실험

[1709] 화학요법을 받지 않은 진행성 또는 전이성 위암을 갖는 환자에서 화합물 A을 사용하여 무작위화, 이중 맹검, 공개, 과거병력을 갖는 대조군, 단일 군 할당, 안전성/효능의 인간 제I상 임상 실험을 실시예 117에서 앞서 기재한 것과 동일한 방식으로 수행하되, 림프종, 위 간질 종양, 또는 위의 카르시노이드 종양으로 진단을 받은 환자는 제외시킨다.

[1710] 실시예 121: 래트에서 카라게난-유도된 발 부종 (CPE)

[1711] 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트 (처치군 당 N = 6)에게 화합물 A (6, 20 및 60 mg/kg) 또는 인도메타신 (3 mg/kg)을 경구 투여하고 2시간 후에 카라게난의 1% 현탁액을 오른쪽 뒷발바닥에 주사하였다. 3시간 후에 혈량측정법으로 발 부피를 평가하여 뒷발 부종을 측정하였다. 30% 이상의 뒷발 부종 감소는 유의한 급성 소염 활성을 나타낸다. 인도메타신 (인도(Indo))을 양성 대조군 약물로서 사용하였다. 도 22는 각 처치군의 발 부피 증가를 보여주며, 화합물 A의 경구 투여가 래트 카라게난 발 부종 모델의 모든 용량 군에서 유의한 소염 활성을 생성함을 입증한다.

[1712] 실시예 122: 래트 아쥬반트 관절염 염증 검정

[1713] 래트 아쥬반트-유도된 관절염 모델에서, 완전 프로인트 아쥬반트 (CFA (Complete Freund's Adjuvant))를 래트의 오른쪽 뒷발에 주사하여 인간에서의 류마티스성 관절염과 유사한 병리를 유도하였다. 화합물 A를 연속 5일 동안 2, 6 및 20 mg/kg으로 경구 투여하였다. 또한, 덱사메타손을 5 mg/kg으로 5일 동안 경구 투여하였다. 엔브렐을 10 mg/kg으로 제1일 및 제4일에 피하 주사로 투여하였다. CFA를 제1일의 첫번째 투여 1시간 후에 오른쪽 뒷발에 주사하였다. 제1일 및 제5일에 비히클 처치한 대조군에 대한 오른쪽 뒷발 종창의 억제율(%)을 결정하여 급성기로 하고, 제14일 및 제18일에 비히클 처치한 대조군에 대한 왼쪽 뒷발 종창의 억제율(%)을 결정하여 지연기로 하였다. 앞발, 꼬리, 코 또는 귀에서 종창이 존재하는 것으로서 다발성관절염을 스코어링하였다.

[1714] 도 23A 및 도 23B는 상이한 처치군에 대하여 대조군에 대한 종창의 억제율(%)을 보여준다. 20 mg/kg의 화합물 A는 급성기 및 지연기 둘다에서 종창의 유의한 감소를 나타냈다. 다발성관절염 스코어링의 경우에, 비히클 처치군의 모든 6마리 동물은 앞발과 꼬리에 종창이 있었다. 20 mg/kg의 화합물 A 처치군은 6마리 중 2마리에서 앞발 종창이 없었고, 6마리 중 4마리는 꼬리에 종창이 없었다. 엔브렐 군의 경우에는 앞발 종창으로부터 보호된 동물은 없었고, 6마리 동물 중 3마리가 꼬리에 종창이 없었다.

[1715] 실시예 123: 마우스에서 콜라겐-항체 유도된 관절염 (CAIA)의 억제

[1716] 수컷 Balb/c 마우스 (처치군 당 N = 8)에게 제0일에 콜라겐 항체 칵테일 (콘드렉스(Chondrex)) 2 mg을 정맥내 (꼬리 정맥) 주사하였다. RDEA119 (1, 3 및 10 mg/kg QD) 또는 덱사메타손 (1 mg/kg QD)은 제0일 내지 제4일에 경구 투여하였고, 엔브렐은 제1일 및 제3일에 피하 주사하였다. LPS (50 μg)의 복막내 주사는 미처치 동물을 제외한 모든 마우스에게 제3일에 수행되었다. 모든 사지에서 관절염 스코어를 결정하고, 도 24에 나타냈다

(최대 스코어 16). 모든 시험물 및 참조 약물에서 유의한 소염 활성이 있었다. 엔브렐 및 덱사메타손은 양성 대조군으로 사용되었다.

[1717] 실시예 124: 생체내 세포 증식 검정

[1718] MEK 단백질 키나제 억제제를 처치한 암성 세포에서 세포 증식의 수를 결정하는 방법은 당업계에서 이해되고 있으며 문헌 [Kenny, L.M. et al., Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Cell Proliferation in Oncology, Clinical Oncology, 16:176-185 (2004)] (상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. MEK 단백질 키나제 억제제 (예를 들어 화합물 A)를 생체내 조사하여 암성 세포의 증식에 미치는 효과를 결정하였다. 50명의 환자가 본 연구에 자발적으로 참여하였고, 이들 모두가 유사한 암 발병 단계의 췌장암을 앓고 있었다. 25명의 환자에게는 화합물 A의 조합물을 투여하였다. 나머지 25명의 환자에게는 위약을 투여하였다. 각각의 환자에게 방사선 표지된 추적자, 예를 들어 표지된 플루오로-2-데옥시-DF-글루코스 (FDG)의 1일 용량을 14일 동안 투여하였다.

[1719] 처치 14일 후, 숙련된 전문의가 비-침습적 양전자 방출 단층촬영 (PET) 화상형성 장치를 사용하여 종양 세포 증식을 검출하였다. 추가로, 숙련된 전문의가 화합물 A 및 위약 처치 환자의 종양 및 정상 세포 조직 둘다에서 세포 증식 수를 결정하였다. 이 결과는 MEK 단백질 키나제 억제제 (예를 들어 화합물 A) 및 위약 사이에 세포 증식 수에서 감소가 있음을 나타냈다. 표지된 추적자 및 PET 화상형성을 사용하여 세포 증식 수를 결정하는 이러한 검정법을 본원에서는 "생체내 세포 증식 방법"이라 지칭한다. 다른 생체내 세포 증식 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[1720] 유사한 분석을 이용하여 종양 크기에 있어서의 감소를 결정할 수 있다.

[1721] 실시예 125: 생체내 세포자멸 검정

[1722] MEK 억제제, 예를 들어 화합물 A를 생체내 조사하여 암 세포의 세포자멸에 미치는 효과를 결정하였다. 40명의 환자가 본 연구에 자발적으로 참여하였고, 이들 모두가 유사한 암 발병 단계의 췌장암을 앓고 있었다. 20명의 환자에게는 화합물 A를 투여하였고, 20명의 환자에게는 위약을 투여하였다. 각각의 환자에게 1일 용량을 14일 동안 투여하였다.

[1723] 14일 후, 각각의 환자에게 표지와 커플링된 검출가능한 지다당류 결합 단백질 (LBP) 시약을 사용하였다. WO 2006/054068 (그 전문이 본원에 참고로 포함됨)에 따라, 이후에는 각 환자를 스캐닝 장치의 영역에 두고, 상기 스캐닝 장치가 사멸한 세포에 결합된 상기 사용된 시약을 검출하게 하였다. 사멸한 세포의 수는 각 환자의 세포자멸 수준과 상관관계가 있을 수 있다. 조합물을 투여한 환자와 단일 작용제를 투여한 환자에서의 세포자멸 수준을 서로 비교하고, 위약을 투여한 코호트 군에 대하여도 비교할 수 있다. 지다당류 결합 단백질 및 스캐닝 장치를 사용하여 세포자멸 수준을 검출하는 이러한 검정법을 본원에서는 "생체내 세포자멸 방법"이라 지칭한다.

[1724] 실시예 126: 용해 연구

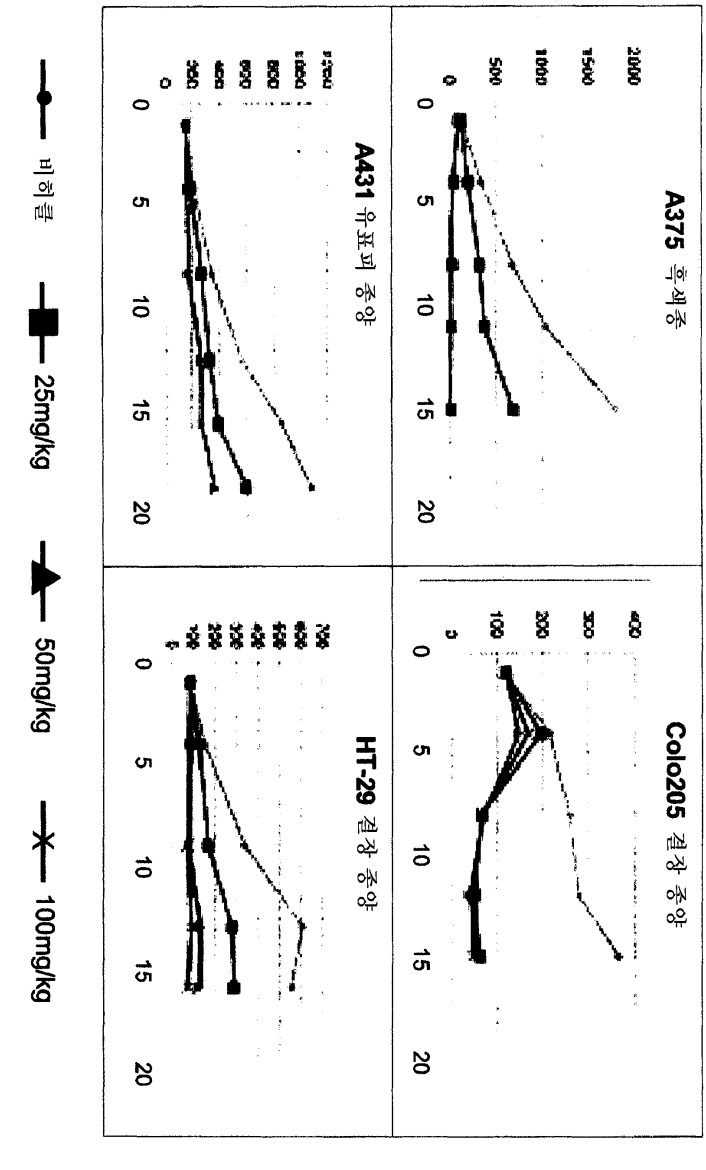
[1725] 화합물 A를 함유하는 캡슐제를 상기 실시예에 기재한 바와 같이 하여 제조하였다. 하기하는 용해 데이타는 용해에 관한 USP<711> 방법으로 얻었다:

[1726]

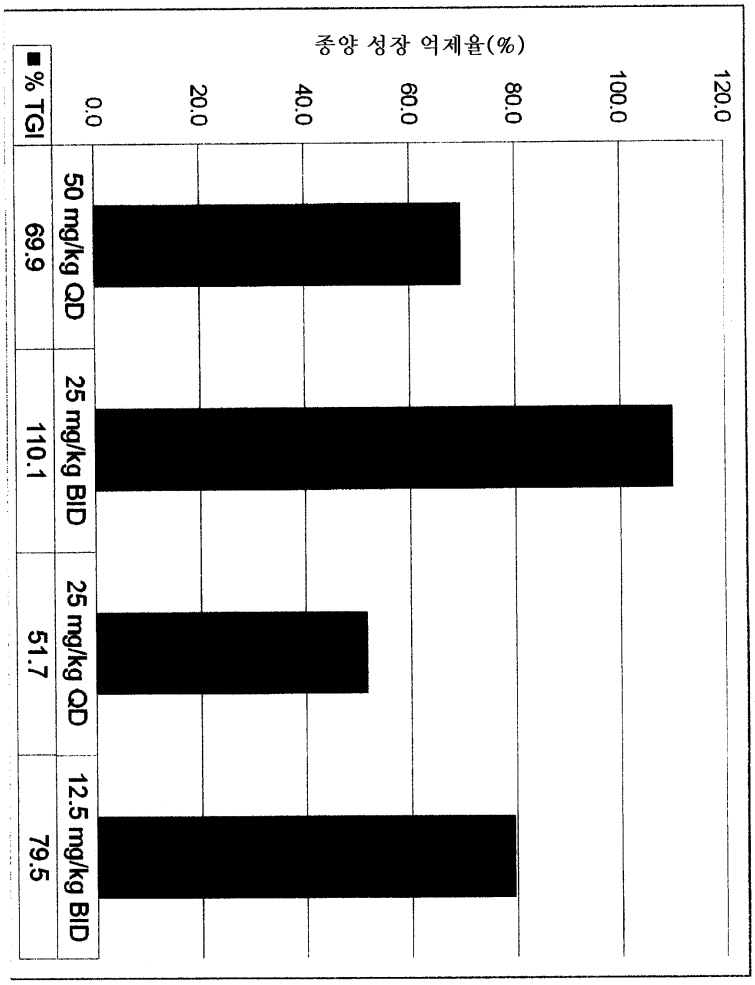
	1mg 형태	10mg 형태
시간 (분)	방출률(%) (%RSD)	방출률(%) (%RSD)
15	78 (8.3)	80 (7.3)
30	82 (7.1)	87 (9.2)
45	82 (6.7)	92 (9.6)
60	88 (6.3)	92 (7.2)
70	86 (5.7)	95 (5.4)

도면

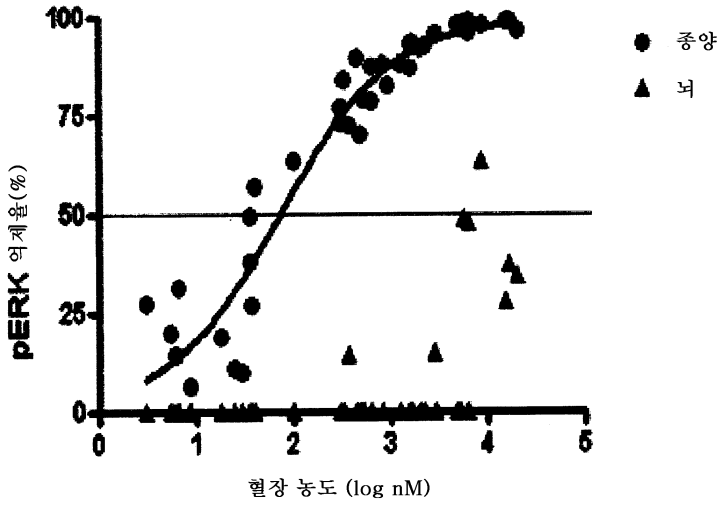
도면1


A375 흑색종
Colo205 결장 종양
A431 유표피 종양
HT-29 결장 종양
비히클
25mg/kg
50mg/kg
100mg/kg

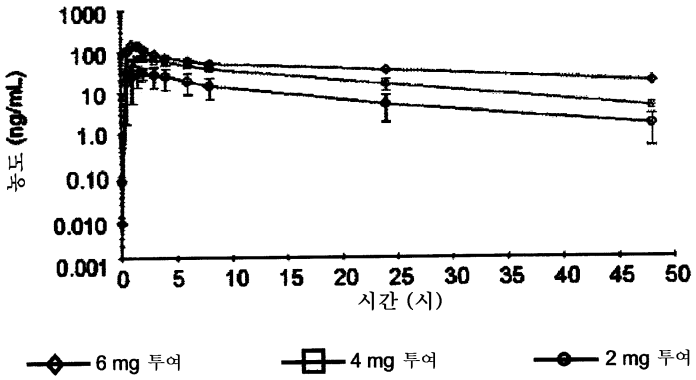
도면2


종양 성장 억제율(%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
■ % TGI
50 mg/kg QD
69.9
25 mg/kg BID
110.1
25 mg/kg QD
51.7
12.5 mg/kg BID
79.5

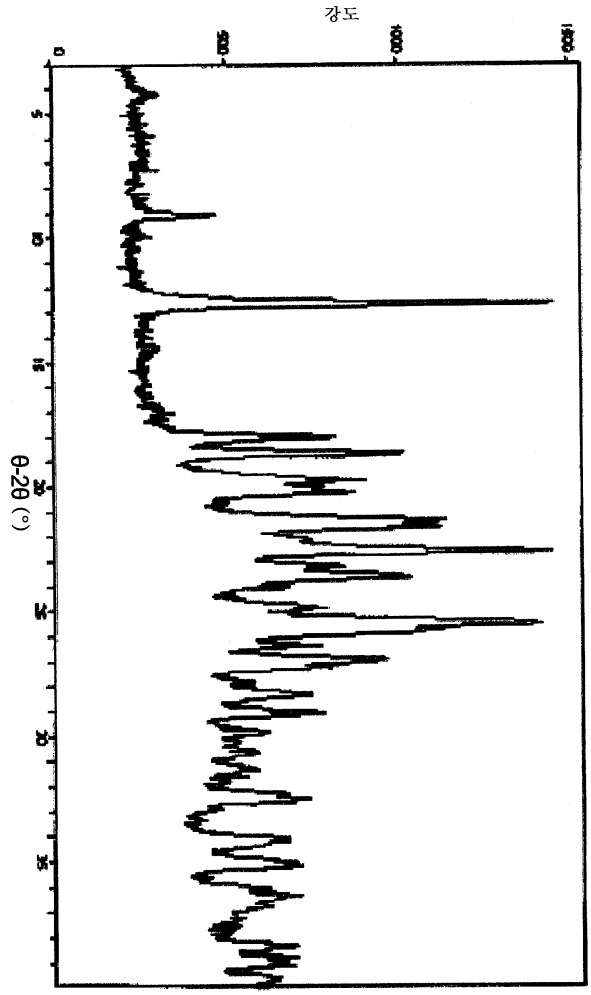
도면3


100
75
50
25
0
pERK 억제율(%)
0
1
2
3
4
5
혈장 농도 (log nM)
종양
뇌

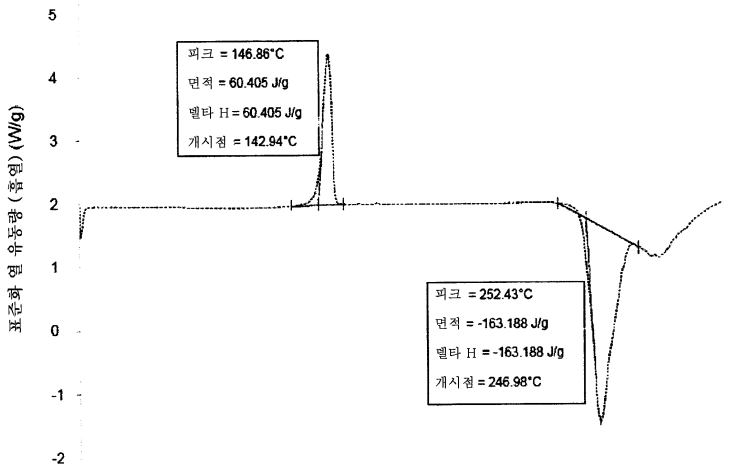
도면4


1000
100
10
1.0
0.10
0.010
0.001
농도 (ng/mL)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
시간 (시)
6 mg 투여
4 mg 투여
2 mg 투여

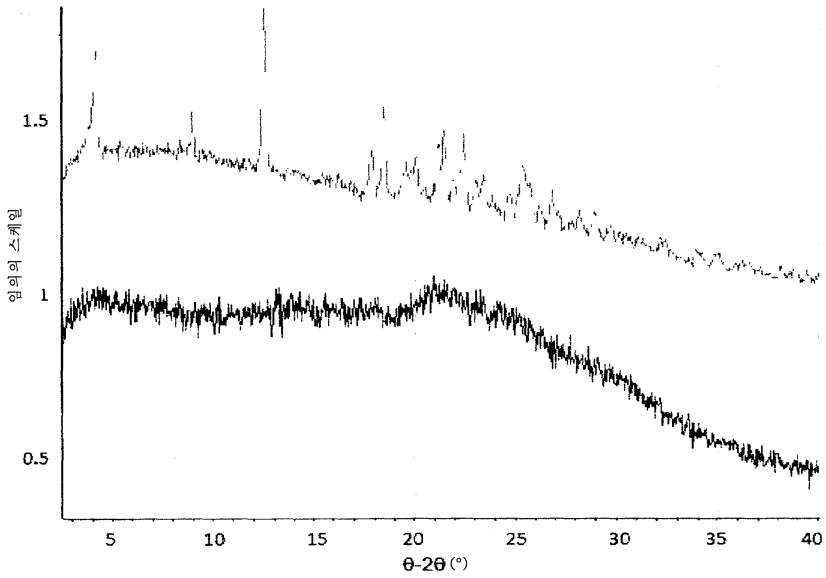
도면5


강도
θ-2θ (°)

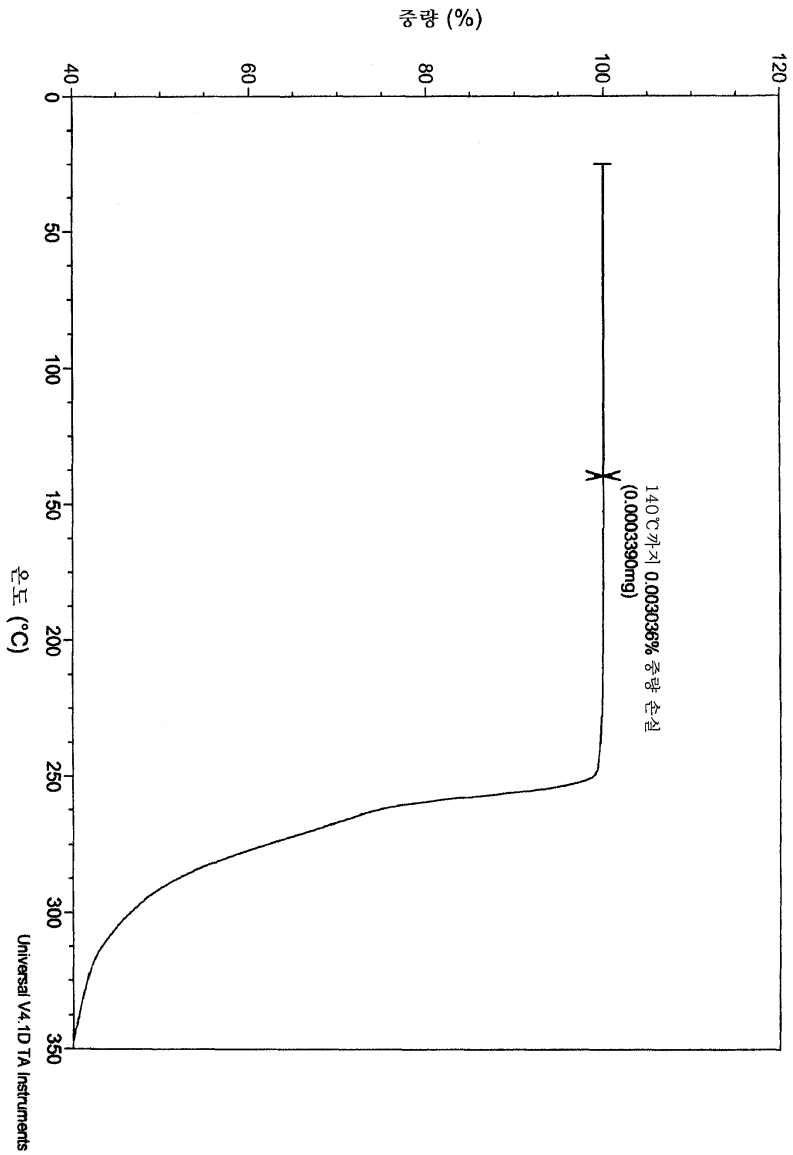
도면6


피크 = 146.86°C
면적 = 60.405 J/g
델타 H = 60.405 J/g
개시점 = 142.94°C
피크 = 252.43°C
면적 = -163.188 J/g
델타 H = -163.188 J/g
개시점 = 246.98°C
표준화 열 유동량 (흡열) (W/g)
5
4
3
2
1
0
-1
-2

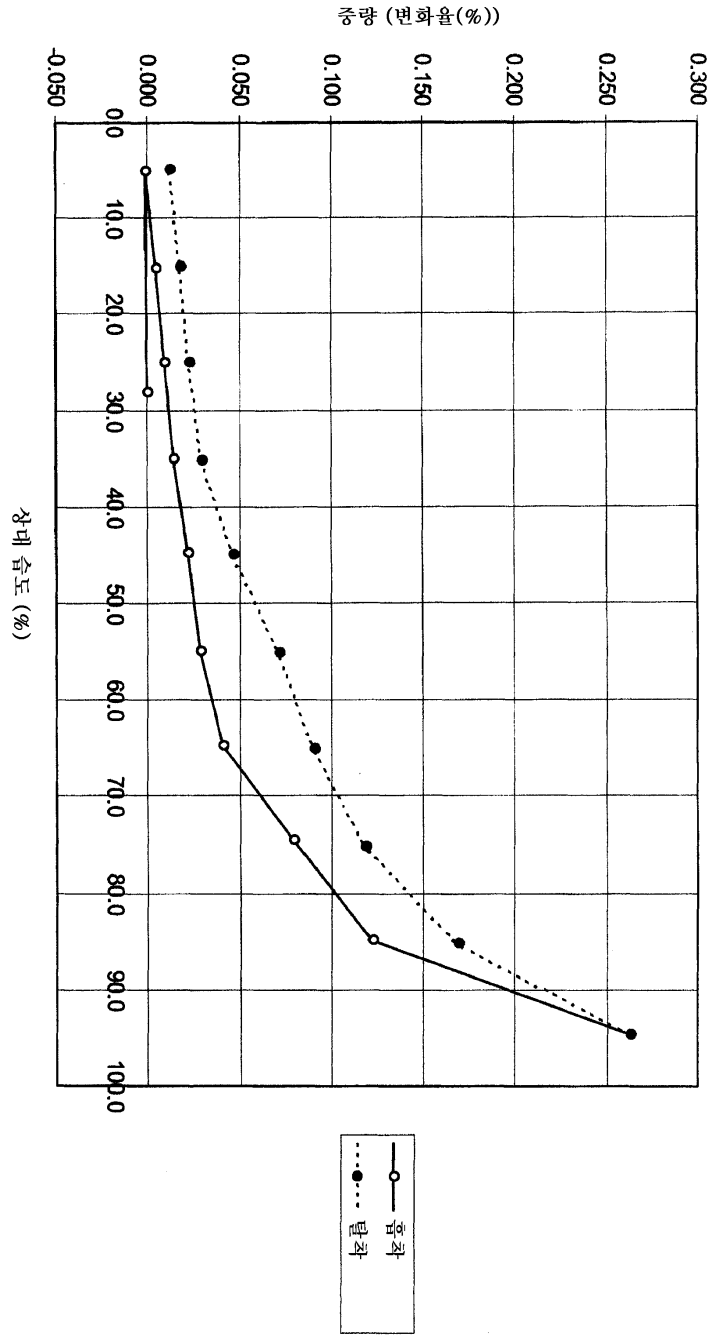
도면7


임의의 스케일
1.5
1
0.5
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (°)

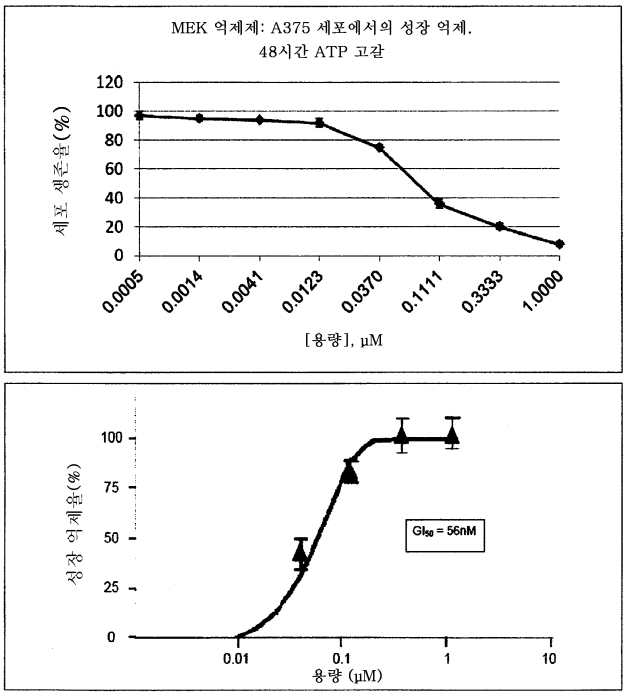
도면8


중량 (%)
40
60
80
100
120
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
140℃까지 0.003036% 중량 손실
(0.0003390mg)
Universal V4.1D TA Instruments

도면9


중량 (변화율(%))
-0.050
0.000
0.050
0.100
0.150
0.200
0.250
0.300
0.0
10.0
20.0
30.0
40.0
50.0
60.0
70.0
80.0
90.0
100.0
챔버 습도 (%)
흡착
탈착

도면10

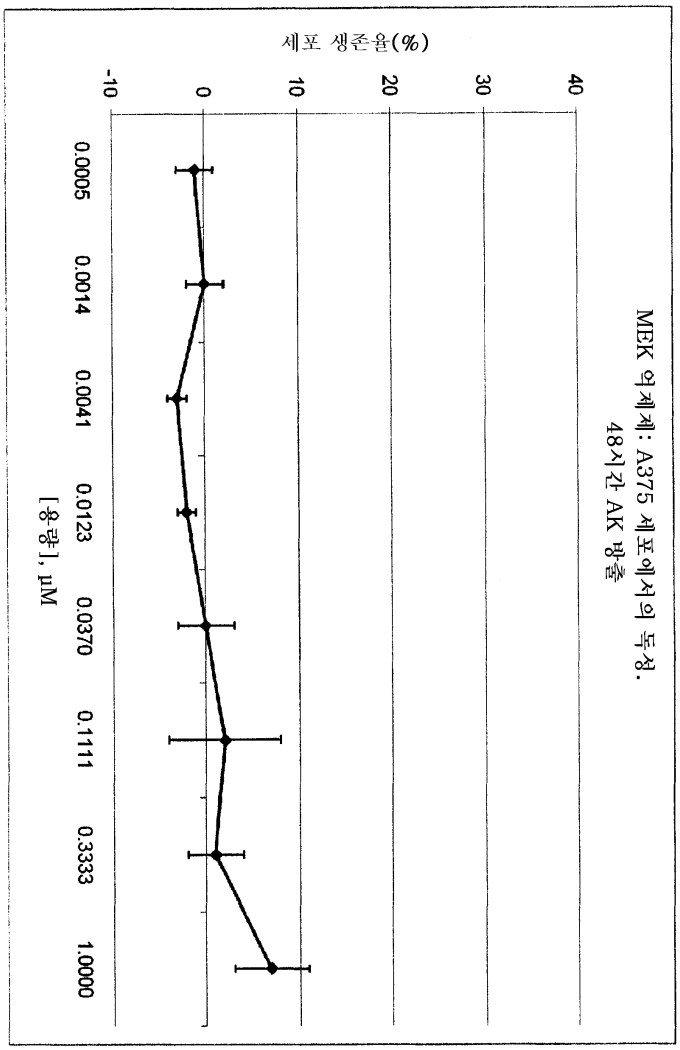

MEK 억제제: A375 세포에서의 성장 억제.
48시간 ATP 고갈
세포 생존율(%)
120
100
80
60
40
20
0
0.0005
0.0014
0.0041
0.0123
0.0370
0.1111
0.3333
1.0000
[용량], μM

A

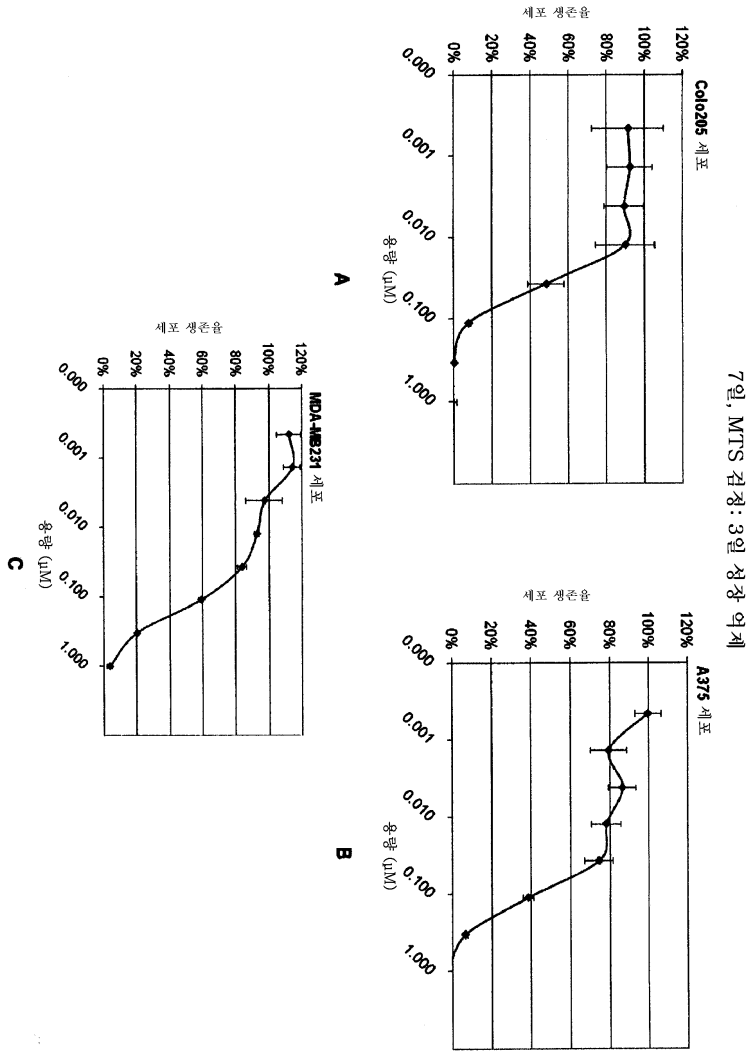
성장 억제율(%)
100
75
50
25
0
GI50 = 56nM
0.01
0.1
1
10
용량 (μM)

B

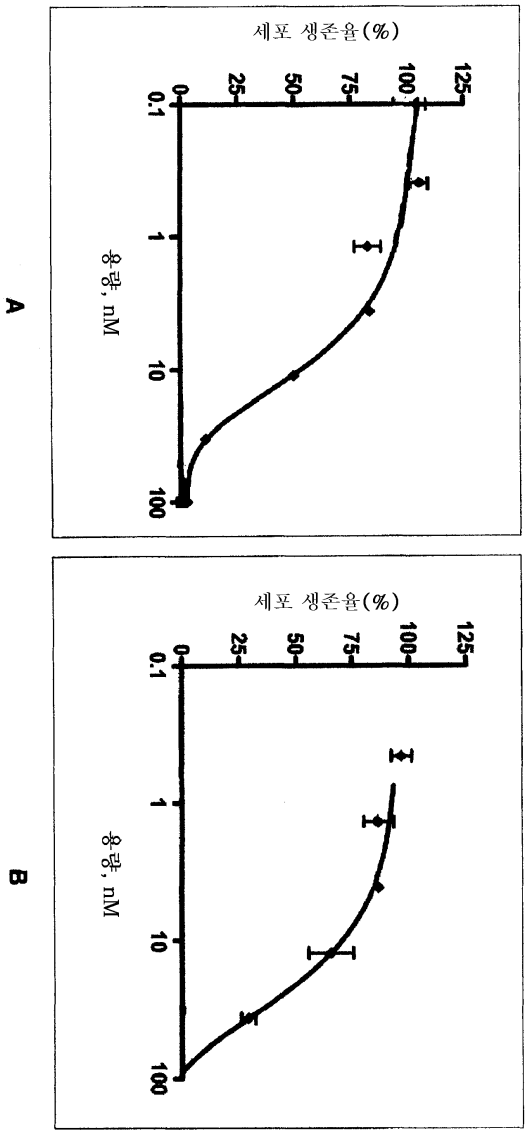
도면11


MEK 억제제: A375 세포에서의 독성.
48시간 AK 방출
세포 생존율(%)
-10
0
10
20
30
40
0.0005
0.0014
0.0041
0.0123
0.0370
0.1111
0.3333
1.0000
[용량], μM

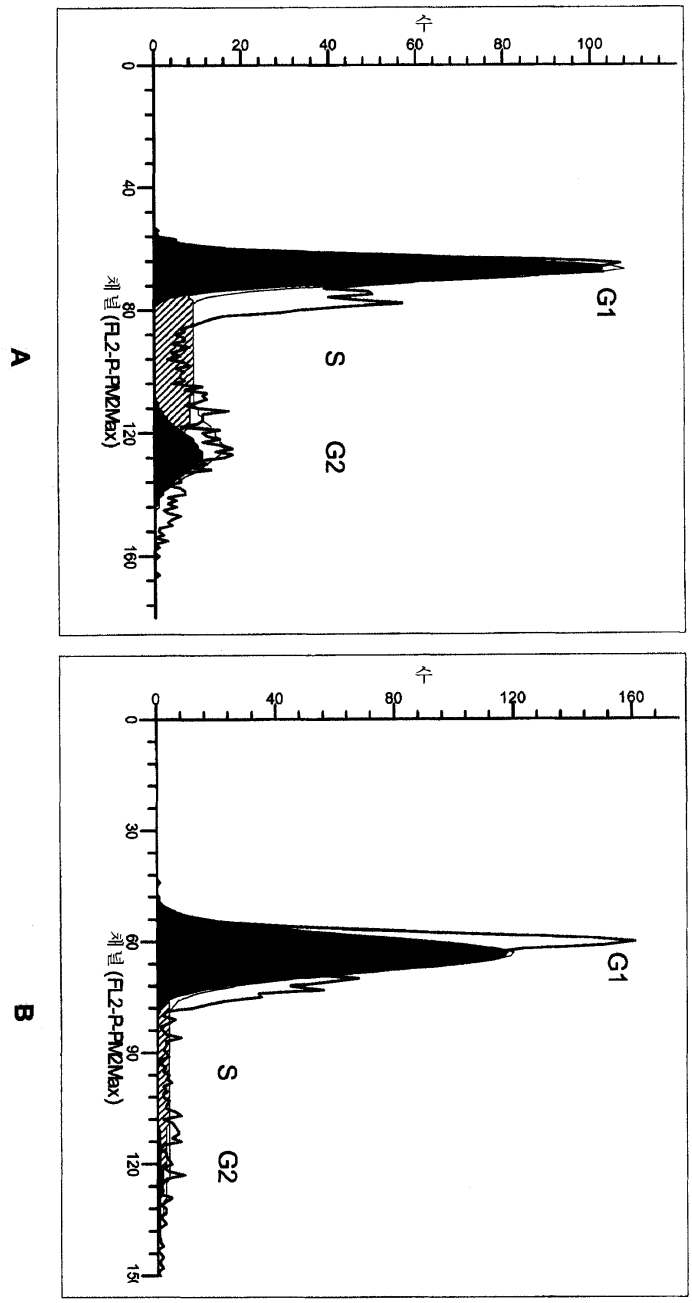
도면12


7일, MTS 검정: 3일 성장 억제
A
Colo205 세포
세포 생존율
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0.000
0.001
0.010
0.100
1.000
용량 (μM)
B
A375 세포
C
MDA-MB231 세포

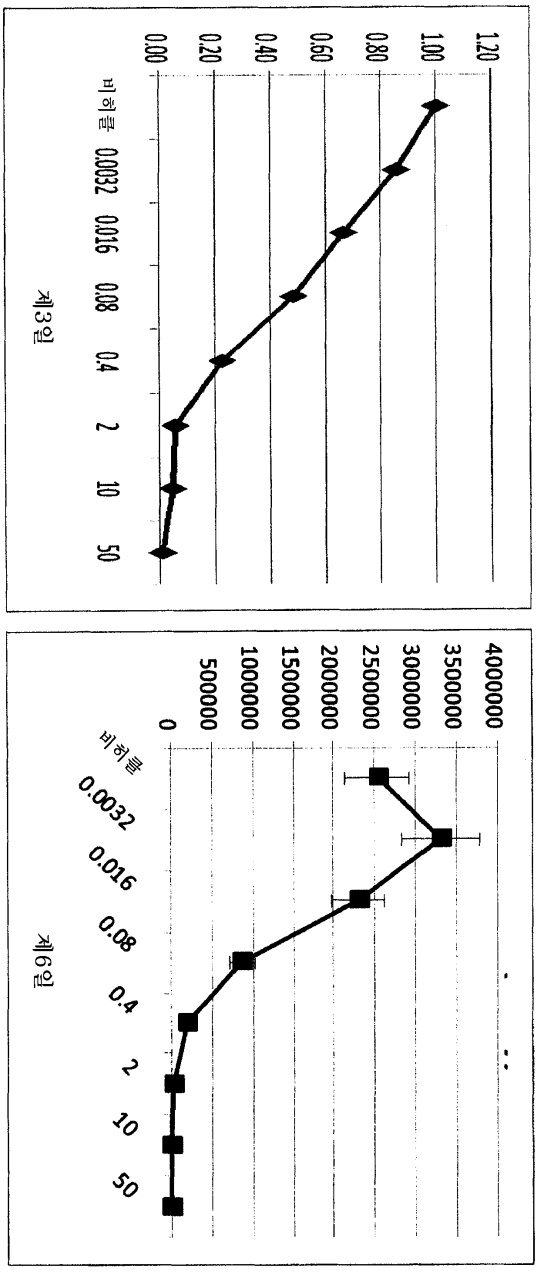
도면13


A
세포 생존율(%)
0
25
50
75
100
125
0.1
1
10
100
용량, nM
B
세포 생존율(%)
0
25
50
75
100
125
0.1
1
10
100
용량, nM

도면14

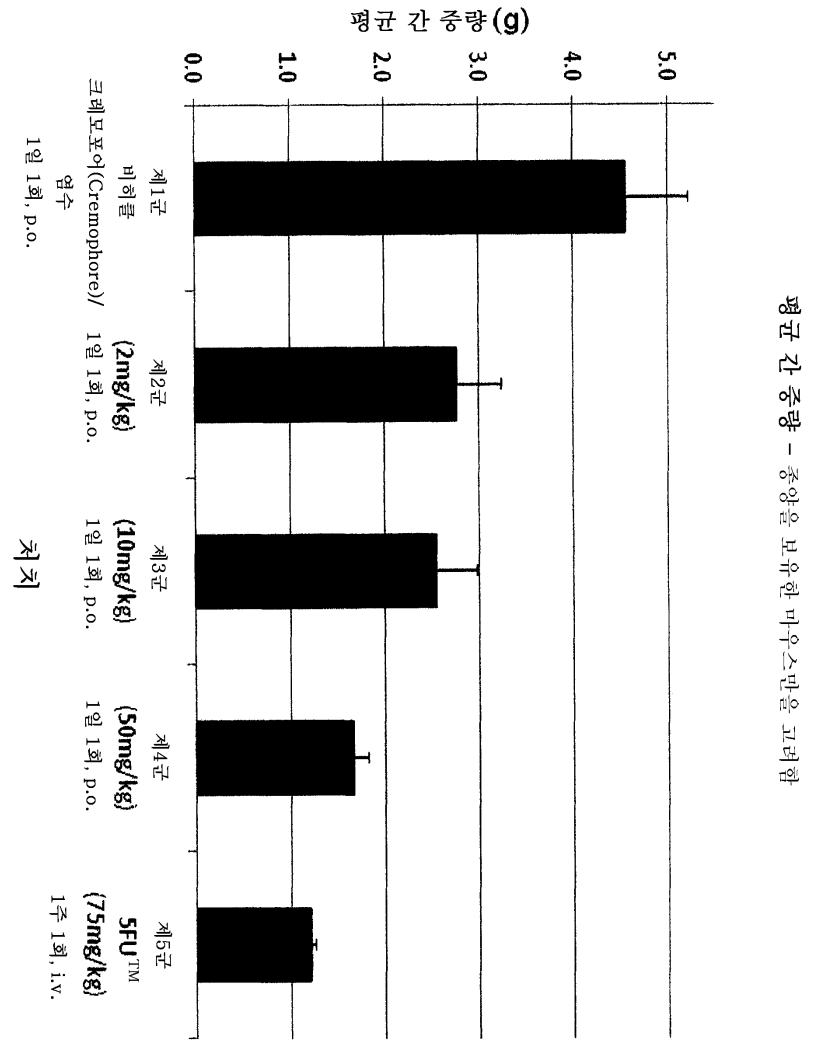

A
수
0
20
40
60
80
100
0
40
80
120
160
체널 (FL2-P-PM2Max)
G1
S
G2
B
수
0
40
80
120
160
0
30
60
90
120
15
체널 (FL2-P-PM2Max)
G1
S
G2

도면15

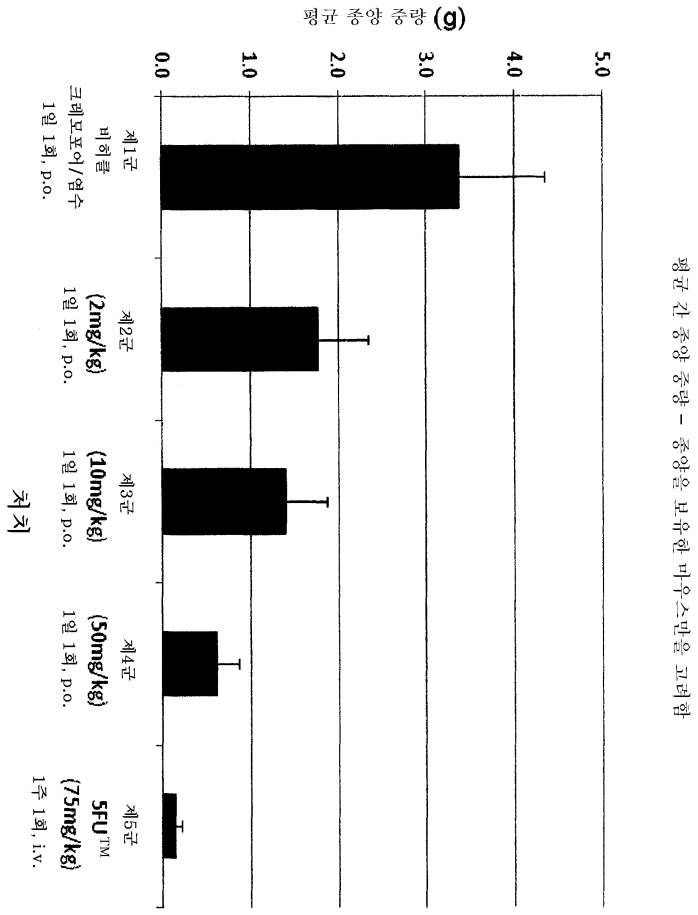


AGS 세포 증식의 억제

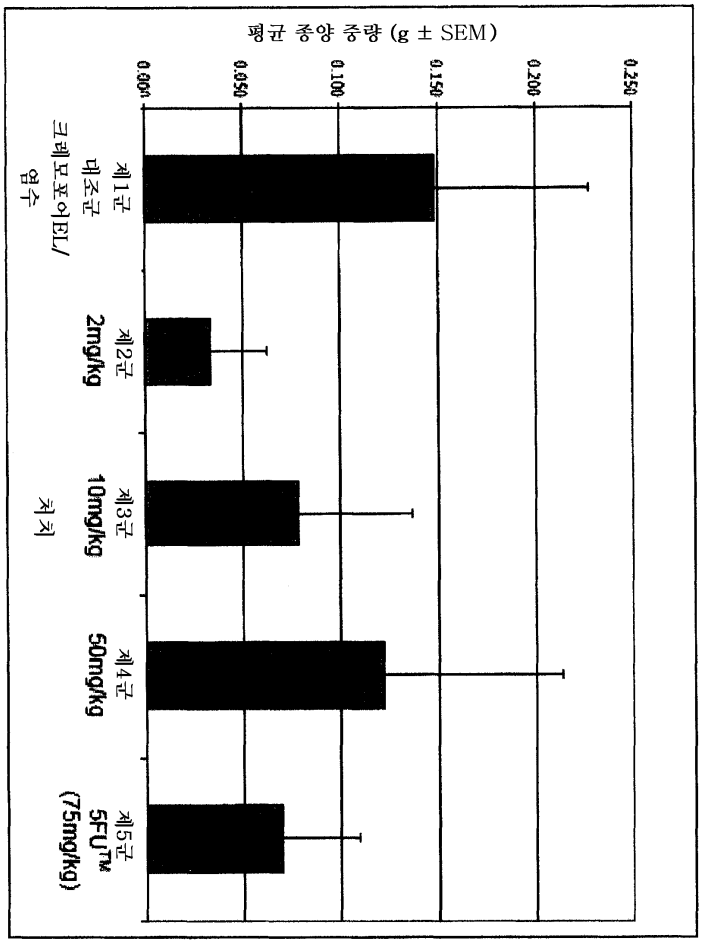
도면16


평균 간 중량 - 종양을 보유한 마우스만을 고려함
평균 간 중량(g)
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
제1군
비히클
크레모포어(Cremophore)/
엽수
1일 1회, p.o.
제2군
(2mg/kg)
1일 1회, p.o.
제3군
(10mg/kg)
1일 1회, p.o.
제4군
(50mg/kg)
1일 1회, p.o.
제5군
5FU™
(75mg/kg)
1주 1회, i.v.
처치

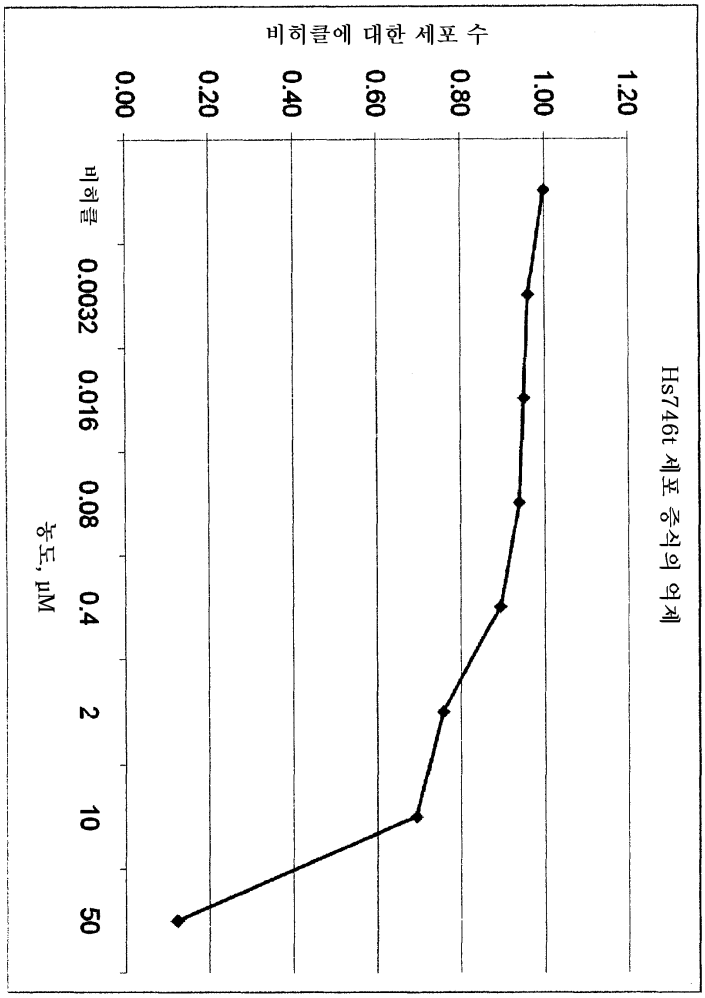
도면17


평균 종양 중량 (g)
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
제1군
비히클
크레모포어/염수
1일 1회, p.o.
제2군
(2mg/kg)
1일 1회, p.o.
제3군
(10mg/kg)
1일 1회, p.o.
제4군
(50mg/kg)
1일 1회, p.o.
제5군
5FU™
(75mg/kg)
1주 1회, i.v.
처치
평균 간 종양 중량 - 종양을 보유한 마우스만을 고려함

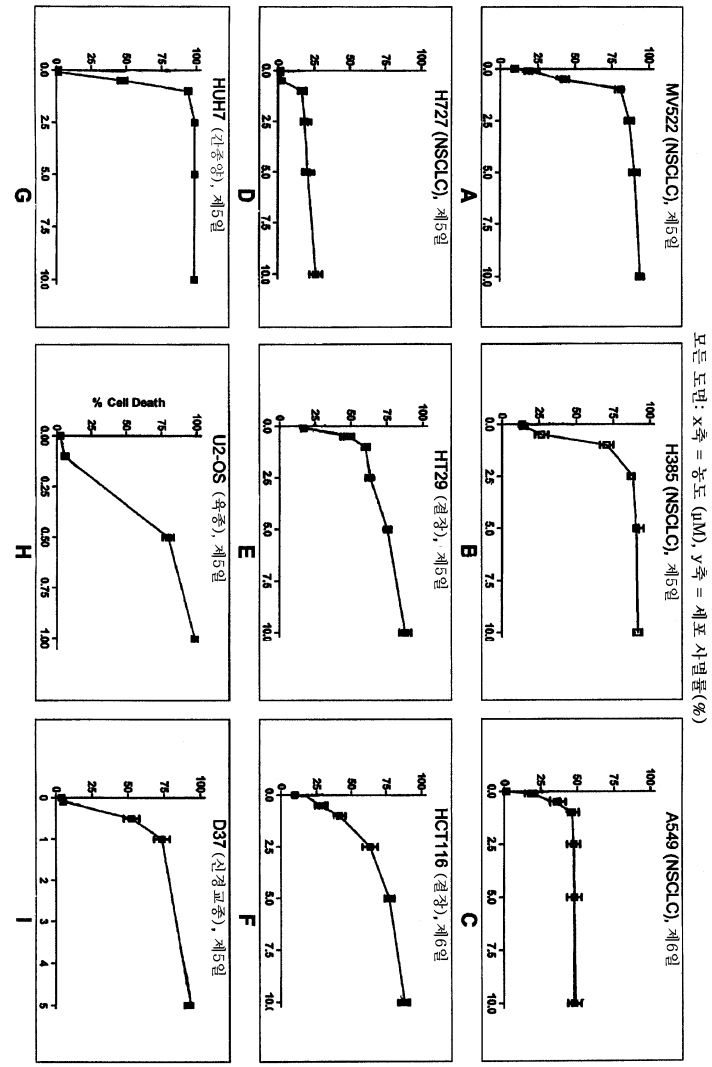
도면18


평균 종양 중량 (g ± SEM)
0.000
0.050
0.100
0.150
0.200
0.250
제1군
대조군
크레모포어EL/
염수
제2군
2mg/kg
제3군
10mg/kg
제4군
50mg/kg
제5군
5-FU™
(75mg/kg)
처치

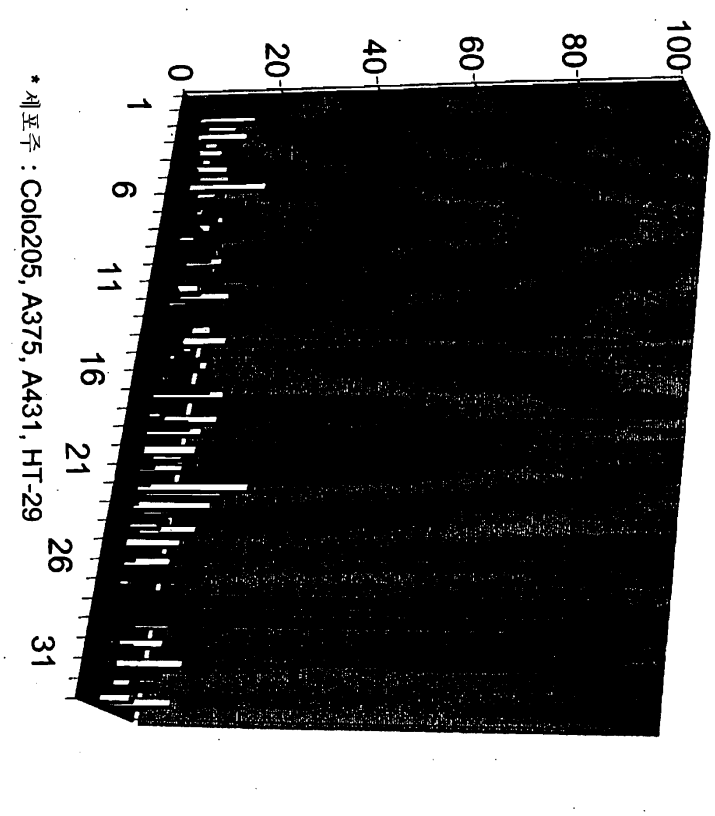
도면19


Hs746t 세포 증식의 억제
비히클에 대한 세포 수
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00
1.20
비히클
0.0032
0.016
0.08
0.4
2
10
50
농도, μM

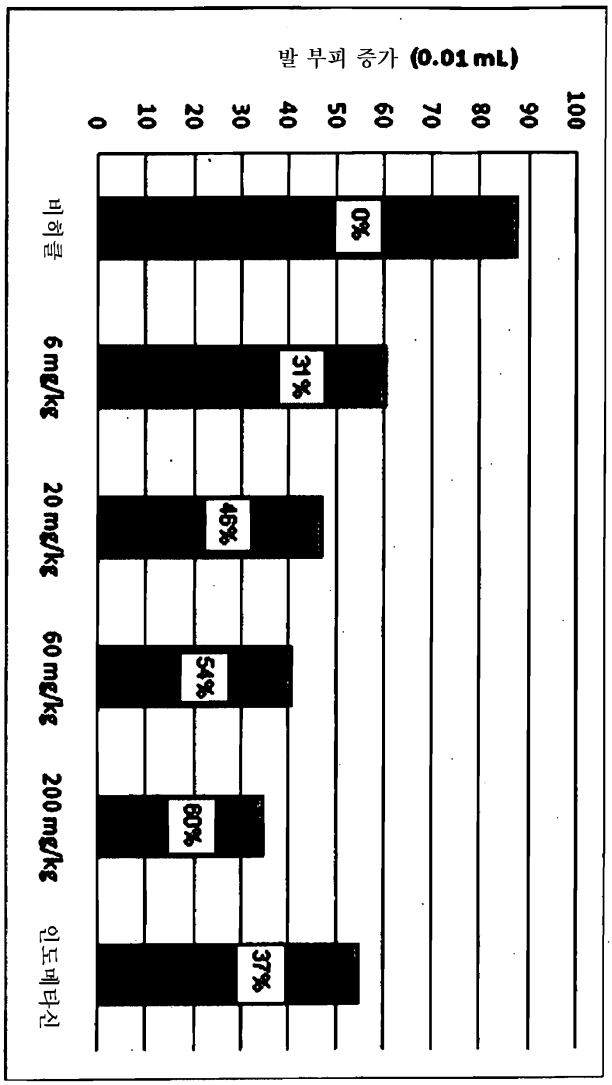
도면20


A
MV522 (NSCLC), 제5일
B
H385 (NSCLC), 제5일
C
A549 (NSCLC), 제6일
D
H727 (NSCLC), 제5일
E
HT29 (결장), 제5일
F
HCT116 (결장), 제6일
G
HUH7 (간종양), 제5일
H
U2-OS (육종), 제5일
I
D37 (신경교종), 제5일
% Cell Death
모든 도면: x축 = 농도 (μM), y축 = 세포 사멸률(%)

도면21

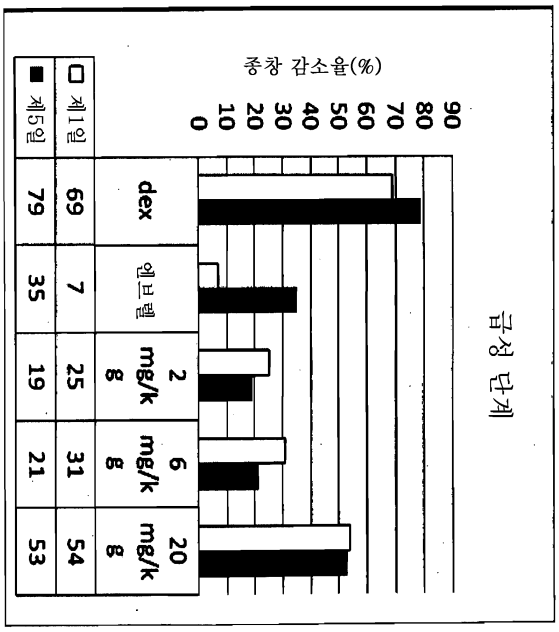


도면22

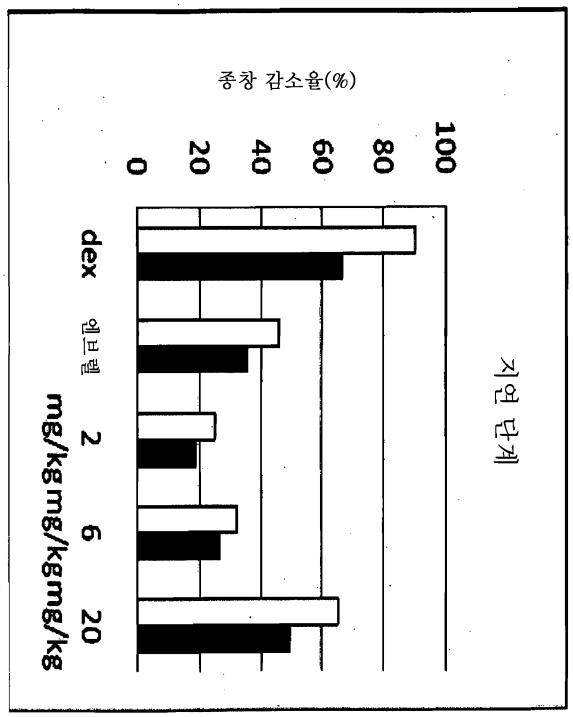

발 부피 증가 (0.01 mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
비히클
6 mg/kg
20 mg/kg
60 mg/kg
200 mg/kg
인도메타신
0%
31%
46%
54%
60%
37%

도면23

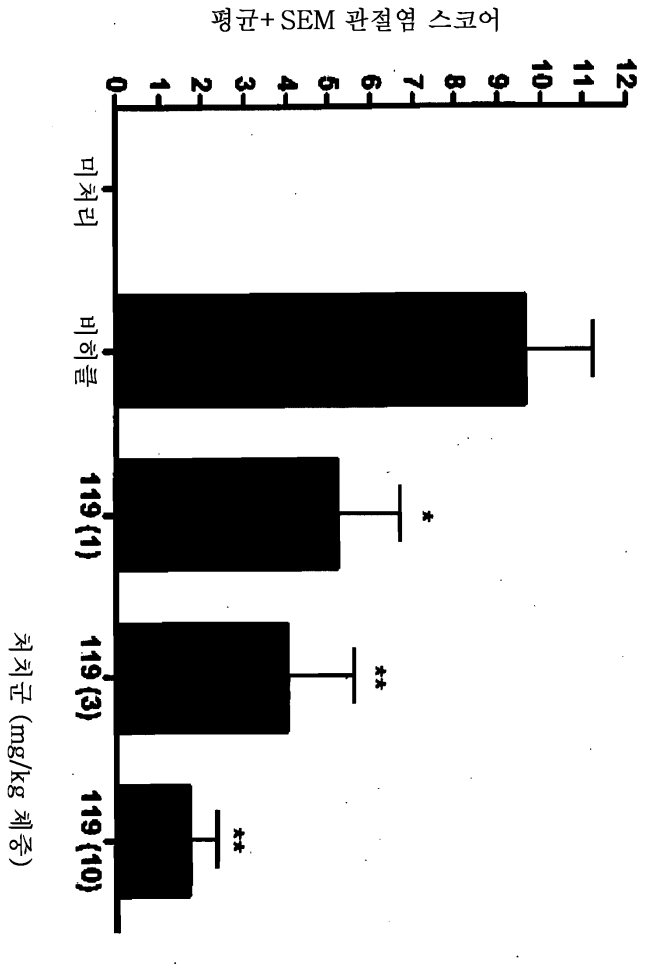
A


급성 단계
종창 감소율(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
dex
엔브렐
2 mg/kg
6 mg/kg
20 mg/kg
□ 제1일
■ 제5일
79
69
35
7
19
25
21
31
53
54

B


지연 단계
종창 감소율(%)
0
20
40
60
80
100
dex
엔브렐
2 mg/kg
6 mg/kg
20 mg/kg

도면24


평균+SEM 관절염 스코어
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
미처리
비히클
119 (1)
119 (3)
119 (10)
*
**
**
처치군 (mg/kg 체중)