



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년11월28일

(11) 등록번호 10-1923250

(24) 등록일자 2018년11월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61K 31/17* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7005617
- (22) 출원일자(국제) 2012년07월27일
 심사청구일자 2017년07월18일
- (85) 번역문제출일자 2014년02월28일
- (65) 공개번호 10-2014-0107174
- (43) 공개일자 2014년09월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/048471
- (87) 국제공개번호 WO 2013/066440
 국제공개일자 2013년05월10일
- (30) 우선권주장
 61/513,361 2011년07월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
 US20070004753 A1
 (뒷면에 계속)

- (73) 특허권자
메디베이션 프로스테이트 테라퓨틱스 엘엘씨
 미국 캘리포니아 94105 샌프란시스코 마켓 스트리트 525 36 플로어
더 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 콜로라도, 어바디 코퍼레이트
 미국 콜로라도주 80203 텐버 8번 플로어 그랜트 스트리트 1800
- (72) 발명자
프로터, 앤드류 에이.
 미국 94105 캘리포니아주 샌프란시스코 스피어 스트리트 201 메디베이션 프로스테이트 테라퓨틱스, 인크. 내
리처, 제니퍼
 미국 80045 콜로라도주 오로라 스위트 350 이. 몬트류 불러바드 12635 유니버시티 오브 씨오 테크놀로지 트랜스퍼 오피스 내
코크린, 돈
 미국 80045 콜로라도주 오로라 스위트 350 이. 몬트류 불러바드 12635 유니버시티 오브 씨오 테크놀로지 트랜스퍼 오피스 내
- (74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 유방암의 치료

(57) 요약

본 개시내용은 유방암을 치료하는데 유용한 화합물을 기재한다.

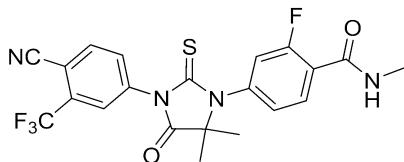
(56) 선행기술조사문현
US20110130296 A1
US20110003839 A1
WO2010118354 A1
WO2011044327 A1
WO2010099238 A1

명세서

청구범위

청구항 1

치료 유효량의 엔잘루타미드:



또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 삼중 음성 유방암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 삼중 음성 유방암이 기저-유사 제1형 (BL1), 기저-유사 제2형 (BL2), 면역조절 (IM), 중간엽 (M), 중간엽 줄기-유사 (MSL) 및 내강 안드로겐 수용체 (LAR) 하위유형으로 이루어진 군으로부터 선택된 하위유형인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 삼중 음성 유방암의 세포가 BRCA1 돌연변이를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 삼중 음성 유방암이 검출가능한 안드로겐 수용체를 발현하지 않는 세포를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 삼중 음성 유방암이 안드로겐 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

발명의 설명**기술 분야****배경 기술**

- [0001] 본 출원은 2011년 7월 29일에 제출된 일련번호 61/513,361의 이익을 주장하고 참조로 포함한다.
- [0002] 본 발명은 육군 의학 연구 물자 및 사령부(Army Medical Research Material and Command)에 의해 수여된 승인 번호 W81XWM-08-1-0311하에 정부 지원으로 만들어졌다. 정부는 본 발명에 관한 특정 권리를 갖는다.
- [0003] 본 개시내용에 인용된 모든 문현은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0004] **기술 분야**
- [0005] 기술 분야는 유방암의 치료이다.

발명의 내용

- [0006] **도면의 간단한 설명**
- [0007] 도 1. RD162'가 MCF7 세포에서 DHT-매개된 성장을 차단함을 입증하는 도표. 오차 막대는 각 시점에서 6개 웰(wells)에 대한 평균의 표준 오차를 나타낸다. 실시예 1을 참조한다.
- [0008] 도 2. RD162'가 BCK4 세포에서 DHT-매개된 성장을 차단함을 입증하는 도표.
- [0009] 도 3a-b. 도 3a, RD162'가 MCF7 세포에서 에스트라디올 (E2)-매개된 성장을 차단함을 입증하는 도표. 오차 막대는 각 시점에서 6개 웰에 대한 평균의 표준 오차를 나타낸다. 실시예 3을 참조한다. 도 3b, 다양한 조건 하에 48 시간 동안 처리된 에스트로겐 수용체 알파 및 α 투불린 (부하 대조군)의 발현을 입증하는 웨스턴 블롯.
- [0010] 도 4. RD162'가 SDF-1, E2-유도된 증식과 관련된 유전자, 프로게스테론 수용체, 및 안드로겐 수용체의 E2-매개된 상향조절을 차단함을 입증하는 도표.
- [0011] 도 5a-d. RD162'가 실시예 5에 기재된 바와 같이 생체내 DHT-매개된 종양 성장을 억제함을 입증하는 도표. 도 5a, 시간에 따른 종양 크기의 캘리퍼 측정. 도 5b, 시간에 따른 전신 생체내 발광 (IVIS) 영상화. 도 5c, 연구의 마지막에 개별 종양 크기의 캘리퍼 측정. 도 5d, 연구의 마지막에 개별 종양 크기의 IVIS 측정.
- [0012] 도 6a-c. 도 6a, 안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체 및 투불린 (부하 대조군으로서)에 대한 4가지 내강 (luminal) (ER+, PR+) 및 4가지 삼중 음성 (ER-, PR-, Her2-) 유방암 세포주의 웨스턴 블롯. 도 6b, RD162'가 삼중 음성 유방암 세포주 BT20에서 세포 성장을 억제하고 실제로 세포 생존율을 감소시킴을 입증하는 도표. 도 6c, RD162'가 삼중 음성 유방암 세포주 MDA468에서 세포 성장을 억제하고 실제로 세포 생존율을 감소시킴을 입증하는 도표.
- [0013] 도 7a-e. 도 7a, MDA-MB-453 세포 (AR+, ER-, HER2+, PR-)를 사용한 MTS 시험관내 증식 검정의 결과를 나타내는 도표로, 10 μM RD162'가 10 nM DHT에 의해 유도된 증식을 억제함을 나타냄. 도 7b, MDA-kb2 세포를 사용

한 루시페라제 검정의 결과를 나타내는 도표로, RD162'가 DHT에 의해 유도된 증식을 용량 의존성 방식으로 억제함을 입증함. 도 7c, 실시예 7에 기재된 바와 같이 처리된 MDA-kb2 세포에서 전체 AR에 대한 핵의 비를 나타내는 도표. 도 7d 및 도 7e, RD162'가 DHT에 의해 유도된 종양 성장을 억제함을 입증하는 도표.

[0014] 도 8. RD162'가 삼중 음성 유방암 세포의 성장을 억제함을 입증하는 도표.

[0015] 도 9. RD162'가 헤르셉틴[®]과 함께 Her2+ 유방암 세포의 성장을 억제함을 입증하는 도표.

[0016] 도 10a. 종양 부피의 주간 측정을 나타내는 도표.

[0017] 도 10b. 실시예 10에 기재된 실험의 마지막에 종양의 중량을 나타내는 도표.

[0018] 도 10c. 절단된 카스파제 3에 대해 염색된 대표적인 종양 색션.

[0019] 도 10d. 핵 AR 염색의 영상.

[0020] 도 11a. 각 처리군에서 모든 마우스의 평균 총 플럭스(flux)를 나타내는 도표.

[0021] 도 11b. 매칭일 (-3일) 및 최종 영상화 일 (11일)에 모든 개별 마우스에 대한 총 발광 플럭스를 나타낸 것임을 나타내는 도표.

[0022] 도 11c. 매칭일 (-2일) 및 최종 영상화 일 (11일)의 2가지 처리군에서의 발광 신호의 영상.

[0023] 도 11d. BrdU 염색의 대표적인 영상 (좌측, 400X 배율) 및 정량화 (우측).

상세한 설명

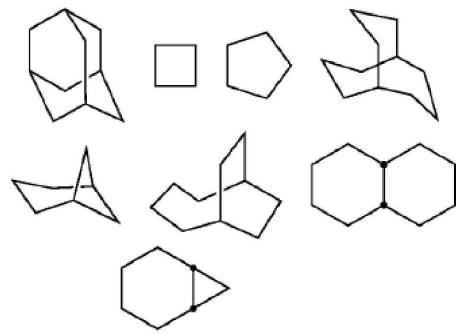
[0025] 본 개시내용은 하나 이상의 구조 화학식 I, II, III, IV, V, 또는 VI의 범위에 포함되는 하나 이상의 화합물의 유방암을 치료하기 위한 용도를 기재한다. 유방암을 치료하는데 유용한 화합물은 유방암 세포의 증식을 억제하고/거나 유방암 세포의 사망을 유도하는 화학식 I, II, III, IV, V, 또는 VI의 그러한 화합물을 포함한다.

1. 화학식 I 및 II에 대한 정의

[0027] 하기 정의는 화학식 I 및 II에 적용된다.

[0028] 용어 "알킬"은, 일부 실시양태에서 약 1 내지 약 8개의 탄소를 갖는, 분지형 또는 비분지형 탄화수소 쇄, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 2-메틸펜틸 펜틸, 헥실, 이소헥실, 햅틸, 4,4-디메틸 펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸 등을 지칭한다. "치환된 알킬"은 알킬 쇄에 부착될 수 있는 1개 이상의 관능기, 예컨대, 히드록실, 브로모, 플루오로, 클로로, 아이오도, 메르캅토 또는 티오, 시아노, 알킬티오, 헤테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 카르복실, 카르발코일, 알킬, 알케닐, 니트로, 아미노, 알콕실, 아미도 등으로 임의로 치환되어 트리플루오로 메틸, 3-히드록시헥실, 2-카르복시프로필, 2-플루오로에틸, 카르복시메틸, 시아노부틸 등과 같은 알킬 기를 형성하는 알킬 기를 포함한다.

[0029] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 고리를 형성하는 총 3 내지 20개의 탄소, 일부 실시양태에서는 고리를 형성하는 3 내지 10개의 탄소를 함유하는, 1 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 (하나 이상의 이중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소 기, 예컨대 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬을 포함하고, 이들은 아릴에 대해 기재된 바와 같은 1 또는 2 개의 방향족 고리에 융합될 수 있고, 이들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐을 포함한다. "치환된 시클로알킬"은 임의로 1개 이상의 치환기, 예컨대 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미도, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오 및/또는 상기



"치환된 알킬"의 정의에 포함된 임의의 치환기; 예를 들어 치환된 시클로알킬 기를 포함한다.

등으로

[0030]

달리 나타내지 않는 한, 본원에 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알케닐"은 노르말 쇄에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 노르말 쇄 중 2 내지 20개의 탄소, 일부 실시양태에서는 2 내지 12개의 탄소, 및 일부 실시양태에서는 2 내지 8개의 탄소의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예컨대 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐, 4,8,12-테트라데카트리에닐 등을 지칭한다. "치환된 알케닐"은 임의로 1개 이상의 치환기, 예컨대 상기 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에 포함된 치환기로 치환된 알케닐 기를 포함한다.

[0031]

달리 나타내지 않는 한, 본원에 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알키닐"은 노르말 쇄에 1개 이상의 삼중 결합을 포함하는 노르말 쇄 중 2 내지 20개의 탄소, 일부 실시양태에서는 2 내지 12개의 탄소 및 일부 실시양태에서는 2 내지 8개의 탄소의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예컨대 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐, 4-도데시닐 등을 지칭한다. "치환된 알키닐"은 임의로 1개 이상의 치환기, 예컨대 상기 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에 포함된 치환기로 치환된 알키닐 기를 포함한다.

[0032]

단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴알킬", "아릴알케닐" 및 "아릴알키닐"은 아릴 치환기를 갖는 상기 기재한 바와 같은 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 지칭한다. 아릴알킬의 대표적인 예는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 페네틸, 벤즈히드릴 및 나프틸메틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "치환된 아릴알킬"은 아릴 부분이 임의로 1개 이상의 치환기, 예컨대 상기 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에 포함된 치환기로 치환된 아릴알킬 기를 포함한다.

[0033]

본원에 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 플루오르, 및 요오드를 지칭한다.

[0034]

본원에 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "할로겐화 알킬", "할로겐화 알케닐" 및 "알키닐"은 플루오르, 염소, 브롬, 플루오르, 및 요오드로부터 선택된 1개 이상의 원자로 치환된 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"을 지칭한다.

[0035]

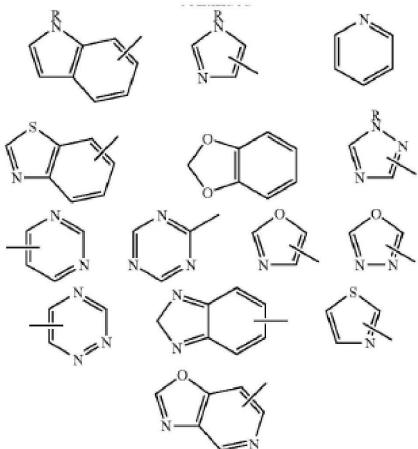
달리 나타내지 않는 한, 본원에 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴" 또는 "Ar"은 고리 부문에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 기 (예컨대 폐닐 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함하는 나프틸)를 지칭하고 임의로 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 1 내지 3개의 추가의 고리 (예컨대 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리)를 포함할 수 있다.

[0036]

"치환된 아릴"은 임의로 1개 이상의 관능기, 예컨대 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬-알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴슬피닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 상기 아미노가 1 또는 2개의 치환기 (알킬, 아릴 또는 본 정의에 언급된 또 다른 아릴 화합물 중 임의의 것임)를 포함하는 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴슬피닐, 아릴슬피닐알킬, 아릴슬포닐아미노 또는 아릴슬폰아미노카르보닐 및/또는 본원에 명시된 알킬 치환기 중 임의의 것으로 치환된 아릴 기를 포함한다.

[0037]

달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용되는 용어 "헥테로시클릭" 또는 "헥테로사이클"은 포화 또는 불포화될 수 있는 비치환된 또는 치환된 안정한 5- 내지 10-원 모노시클릭 고리계를 나타내고, 이는 탄소 원자 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헥테로원자로 이루어지고, 여기서 질소 및 황 헥테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헥테로원자는 임의로 쿼터나이즈(quaternized)될 수 있다. 헥테로시클릭 고리는 임의의 헥테로원자 또는 탄소 원자에 부착되어 안정한 구조를 형성할 수 있다. 그러한 헥테로시클릭 기의 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술록시드, 티아모르폴리닐 술폰, 및 옥사디아졸릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헥테로시클릭 방향족"은 1, 2, 3 또는 4개의 헥테로 원자, 예컨대 질소, 산소 또는 황을 포함하는 5- 또는 7-원 방향족 고리 및 아릴, 시클로알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로시클로알킬 고리에 융합된 그러한 고리 (예컨대 벤조티오페닐, 인돌릴)를 지칭하고, 가능한 N-옥시드를 포함한다. "치환된 헥테로아릴"은 임의로 1 내지 4개의 치환기, 예컨대 상기 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에 포함된 치환기로 치환된 헥테로아릴 기를 포함한다. 헥테로아릴 기의 예는



등을 포함한다.

[0038]

2. 화학식 III, IV, 및 V에 대한 정의

[0039]

하기 정의는 화학식 III, IV, 및 V에 적용된다.

[0040]

"알킬"은 포화 선형, 분지형, 또는 시클릭 탄화수소 구조 및 그의 조합을 지칭하고 포함한다. 특정한 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 기("C₁-C₁₂ 알킬")이다. 더 특정한 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 기("C₁-C₈ 알킬")이다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬기가 지명된 경우, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 포함되고 기재된 것으로 의도되며; 따라서, 예를 들어, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 및 시클로부틸을 포함할 것이고; "프로필"은 n-프로필, 이소-프로필 및 시클로프로필을 포함한다. 상기 용어는 메틸, t-부틸, n-헵틸, 옥틸, 시클로헥실메틸, 시클로프로필 등과 같은 기에 의해 예시된다. 시클로알킬은 알킬의 하위세트이고 시클로헥실과 같이 1개의 고리로 이루어질 수 있고, 또는 아다만틸과 같이 다중 고리로 이루어질 수 있다. 1개 초파의 고리를 포함하는 시클로알킬은 융합, 스패로(spiro) 또는 브릿지(bridged)되거나, 또는 그의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 12개의 환상 탄소 원자를 갖는다 ("C₃-C₁₂ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 7개의 환상 탄소 원자를 갖는다 ("C₃-C₇ 시클로알킬"). 시클로알킬 기의 예는 아다만틸, 데카히드로나프탈레닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 등을 포함한다.

[0041]

"알케닐"은 하나 이상의 부위의 올레핀 불포화 (즉, 화학식 C=C의 하나 이상의 모이어티를 가짐)를 갖는 불포화 선형, 분지형, 또는 시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 일부 실시양태에서 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 더

옥 일부 실시양태에서 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 알케닐 기의 예는 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 여기서 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 시클로헥세닐의 에틸 기는 시클로헥세닐 모이어티에 고리 상의 임의의 이용가능한 위치에 부착될 수 있다.

[0042] "알키닐"은 하나 이상의 부위의 아세틸렌계 불포화 (즉, 화학식 $\text{C}\equiv\text{C}$ 의 하나 이상의 모이어티를 가짐)를 갖는 불포화 선형, 분지형, 또는 시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 일부 실시양태에서 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 더욱 일부 실시양태에서 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다.

[0043] "치환된 알킬"은 치환기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 알키닐, 치환되거나 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노술포닐, 술포닐아미노, 술포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 1 내지 5개의 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다.

[0044] "치환된 알케닐"은 치환기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노술포닐, 술포닐아미노, 술포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 1 내지 5개의 치환기를 갖는 알케닐 기를 지칭한다.

[0045] "치환된 알키닐"은 기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노술포닐, 술포닐아미노, 술포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 1 내지 5개의 치환기를 갖는 알키닐 기를 지칭한다.

[0046] "아릴," "아렌" 또는 "Ar"은 단일 고리 (예를 들면, 페닐) 또는 다중 축합된 고리 (예를 들면, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 불포화 방향족 카르보시클릭 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6 내지 14개의 환상 탄소 원자를 함유한다.

[0047] "헤테로아릴," "헤테로아렌" 또는 "HetAr"은 2 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 헤테로원자, 예를 들면 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 환상 헤테로원자를 갖는 불포화 방향족 카르보시클릭 기를 지칭한다. 헤�테로아릴 기는 단일 고리 (예를 들면, 피리딜, 푸릴) 또는 다중 축합된 고리 (예를 들면, 인돌리지닐, 벤조티에닐)를 가질 수 있다.

[0048] "치환된 아릴" 또는 "치환된 아렌"은 기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 알키닐, 치환되거나 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노술포닐, 술포닐아미노, 술포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 1 내지 5개의 치환기를 갖는 아릴 기를 지칭한다.

[0049] "치환된 헤테로아릴" 또는 "치환된 헤�테로아렌"은 기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 알키닐, 치환되거나 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노술포닐, 술포닐아미노, 술포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제

한되지 않는 1 내지 5개의 치환기를 갖는 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0050] "아르알킬"은 아릴 모이어티가 알킬 잔기에 부착되어 있는 잔기를 지칭하며, 여기서 아르알킬 기는 모 구조에 아릴 또는 알킬 잔기 중 하나에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아르알킬은 모 구조에 알킬 모이어티를 통해 연결된다.

[0051] "아르알케닐"은 아릴 모이어티가 알케닐 잔기에 부착되어 있는 잔기를 지칭하며, 여기서 아르알케닐 기는 모 구조에 아릴 또는 알케닐 잔기 중 하나에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아르알케닐은 모 구조에 알케닐 모이어티를 통해 연결된다.

[0052] "아르알키닐"은 아릴 모이어티가 알키닐 잔기에 부착되어 있는 잔기를 지칭하며, 여기서 아르알키닐 기는 모 구조에 아릴 또는 알키닐 잔기 중 하나에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아르알키닐은 모 구조에 알키닐 모이어티를 통해 연결된다.

[0053] "헤테로아르알킬"은 헤�테로아릴 모이어티가 알킬 잔기에 부착되어 있는 잔기를 지칭하며, 여기서 헤�테로아르알킬 기는 모 구조에 헤�테로아릴 또는 알킬 잔기 중 하나에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤�테로아르알킬은 모 구조에 알킬 모이어티를 통해 연결된다.

[0054] "헤테로사이클", "헤테로시클릭", 또는 "헤테로시클릴"은 단일 고리 또는 다중 축합된 고리를 가지며, 1 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 1 내지 4개의 환상 헤테로원자, 예를 들면 질소, 황 또는 산소를 갖는 포화 또는 불포화 비-방향족 기를 지칭하다. 하나 초과의 고리를 포함하는 헤�테로사이클은 융합, 스피로 또는 브릿지되거나, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다.

[0055] "치환된 헤�테로시클릭" 또는 "치환된 헤�테로시클릴"은 치환기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐아미노, 아미노카르보닐옥시, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 알키닐, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노슬포닐, 슬포닐아미노, 슬포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 헤�테로사이클 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치환된 헤�테로사이클은 추가의 고리로 치환된 헤�테로사이클이며, 여기서 추가의 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있다.

[0056] "할로" 또는 "할로겐"은 원자 번호 9 내지 85를 갖는 17족 시리즈의 원자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로 기는 플루오린, 염소, 브롬 및 요오드의 라디칼을 포함한다. 잔기가 하나 초과의 할로겐으로 치환된 경우, 부착되어 있는 할로겐 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함으로써 지칭될 수 있으며, 예를 들면 디할로아릴, 디할로알킬, 트리할로아릴 등은 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하며, 이는 동일한 할로겐일 수 있으나, 반드시 동일하지는 않다; 따라서 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴의 범주 내에 있다. 유사하게, "할로알케닐" 또는 "할로알키닐"은 각각 하나 이상의 H가 할로 기로 대체된 알케닐 또는 알키닐 모이어티를 나타낸다. 각각의 H가 할로 기로 대체된 알킬 기는 "퍼할로알킬"로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 퍼할로알킬 기는 트리플루오로메틸 (-CF₃)이다.

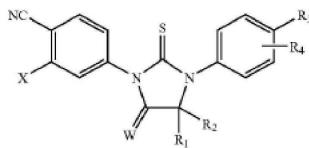
[0057] "치환된" 기는 유사하게 치환기, 예를 들면 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보닐알콕시, 아실아미노, 치환되거나 또는 비치환된 아미노, 아미노아실, 치환되거나 또는 비치환된 카르바모일, 아미노카르보닐옥시, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 카르복실, 티올, 티오알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 알케닐, 치환되거나 또는 비치환된 알키닐, 치환되거나 또는 비치환된 아르알킬, 아미노슬포닐, 슬포닐, 옥소, 카르보닐알킬렌알콕시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 1 내지 5개의 치환기로 치환된 기를 지칭한다.

3. 디아릴히단토인 화합물

[0059] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물은 디아릴히단토인 화합물이다. 유용한 디아릴히단토인 화합물 및 그의 합성은, 예를 들어 미국 특허 7,709,517에 개시되어 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이다.

[0061] <화학식 I>



[0062] 상기 식에서,

[0064] X는 트리플루오로메틸 및 아이오도로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0065] W는 O 및 NR₅로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R₅는 H, 메틸 및

[0066] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0067] 여기서 D는 S 또는 O이고, E는 N 또는 O이고, G는 알킬, 아릴, 치환된 알킬 또는 치환된 아릴이거나; 또는 D는 S 또는 O이고, E-G는 함께 C1-C4 저급 알킬이고,

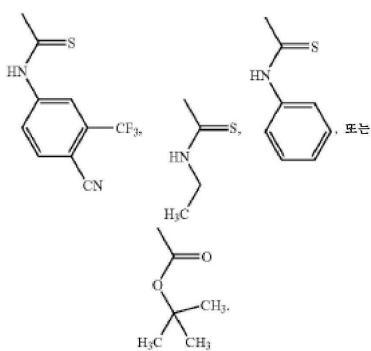
[0068] R1 및 R2는 함께 8개 이하의 탄소 원자를 포함하고, 알킬, 할로알킬을 포함하는 치환된 알킬, 및 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 형성한 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0069] R3은 수소, 할로겐, 메틸, C1-C4 알콕시, 포르밀, 할로아세톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록실, 폐닐, 아미노, 메틸카르바모일, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미노, 메탄술포닐, 4-메탄술포닐-1-피페라지닐, 피페라지닐, 및 히드록실, 메톡시카르보닐, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로, 카르바모일, 또는 치환된 카르바모일, 예컨대 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일 및 히드록시에틸카르바모일로 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0070] R4는 수소, 할로겐, 알킬 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0071] R3은 메틸아미노메틸 또는 디메틸아미노메틸이 아니다.

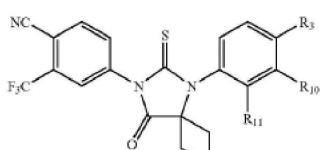
[0072] 일부 실시양태에서, R5는



[0073] 이다.

[0074] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 I-A의 화합물이다.

[0075] <화학식 I-A>



[0076]

[0077] 상기 식에서,

[0078] R3은 히드록시, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일프로필, 메틸카르바모일에틸, 메틸카르바모일메틸, 메틸술폰카

르바모일프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸솔포닐옥시메틸, 카르바모일메틸, 카르바모일에틸, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄솔포닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일프로필, 카르복시프로필, 4-메坦솔포닐-1-피페라지닐, 피페라지닐, 메톡시카르보닐, 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일, 히드록시에틸카르바모일에틸 및 히드록시에톡시카르보닐에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

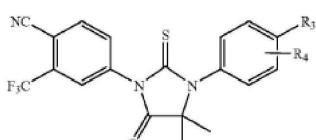
R10 및 R11은 둘 다 H이거나, 또는 각각 F 및 H이거나, 또는 H 및 F이다. 일부 실시양태에서, R10 및 R11은 둘 다 H일 수 있거나, 또는 각각 F 및 H일 수 있고, R3은 메틸카르바모일일 수 있다.

일부 실시양태에서, R1 및 R2는 독립적으로 메틸, 또는 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 4 내지 5개 탄소 원자의 시클로알킬 기이고, R3은 카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬 및 알킬카르바모일알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R4는 H 또는 F이거나, 또는 R4는 3-플루오로이다.

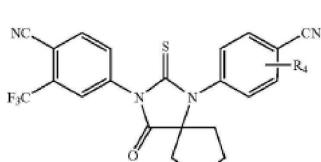
일부 실시양태에서, R1 및 R2는 독립적으로 메틸, 또는 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 4 내지 5개 탄소 원자의 시클로알킬 기이고, R3은 시아노, 히드록시, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일-치환된 알킬, 메틸술폰카르바모일-치환된 알킬, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸술포닐옥시메틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미도, 카르바모일-치환된 알킬, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄술포닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일-치환된 알킬, 카르복시-치환된 알킬, 4-(1,1-디메틸에톡시)카르보닐)-1-피페라지닐, 4-메탄술포닐-1-피페라지닐, 피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬, 히드록시에톡시카르보닐-치환된 알킬 및 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일로 이루어진 것으로부터 선택되고, R4는 F이다.

일부 실시양태에서 화합물은 하기 화학식 I-B의 화합물이다.

<화학식 I-B>

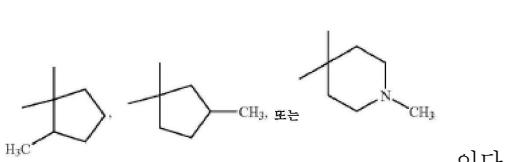


23-24



8-1-101,

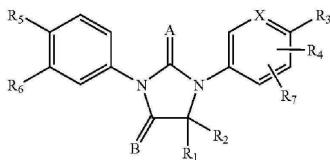
THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARIES



일부 실시양태에서 화합물을 하기 화학식 [-J]의 화합물이다.

[0096]

<화학식 I-D>



[0097]

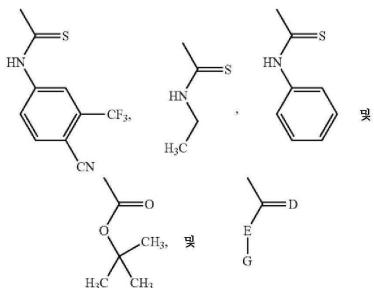
상기 식에서,

R5는 CN 또는 NO₂ 또는 SO₂R11이고,

R6은 CF₃, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐이고.

A는 황 (S) 또는 산소 (O)이고,

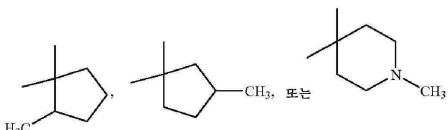
B는 O 또는 S 또는 NR8이고, 여기서 R8은 H, 메틸, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, $\text{SO}_2\text{R11}$, NR11R12, (CO)OR11, (CO)NR11R12, (CO)R11, (CS)R11, (CS)NR11R12, (CS)OR11,



[0103]

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 D는 S 또는 0이고, E는 N 또는 0이고, G는 알킬, 아릴, 치환된 알킬 또는 치환된 아릴이거나; 또는 D는 S 또는 0이고, E-G는 함께 C1-C4 저급 알킬이고,

R1 및 R2는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 수소, 아릴, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로젠헤 알케닐, 할로젠헤 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬이거나, 또는 R1 및 R2는 연결되어 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬,



[0106]

일 수 있는 사이클을 형성하고.

X는 탄소 또는 질소이고 고리 내의 임의의 위치에 있을 수 있고.

R3, R4 및 R7은 수소, 할로젠, 메틸, 메톡시, 포르밀, 할로아세톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록실, 폐닐, 아미노, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일-치환된 알킬, 디메틸카르바모일-치환된 알킬, 메톡시 카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미노, 카르바모일-치환된 알킬, 메탄술포닐, 4-메탄술포닐-1-페라지닐, 피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬, 히드록실-치환된 알킬, 히드록실-치환된 알케닐, 카르바모일-

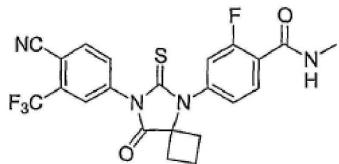


치환된 알케닐, 메톡시카르보닐-치환된 알킬, 시아노-치환된 알킬, CH_3 , 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, $\text{SO}_2\text{R}11$, $\text{NR}11\text{R}12$, $\text{NR}12(\text{CO})\text{OR}11$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}11\text{R}12$, $\text{NR}12(\text{CO})\text{R}11$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}11$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}11$, $\text{O}(\text{CS})\text{R}11$, $\text{NR}12(\text{CS})\text{R}11$, $\text{NH}(\text{CS})\text{NR}11\text{R}12$, $\text{NR}12(\text{CS})\text{OR}11$, 아릴 알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭

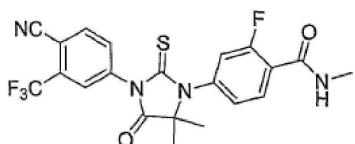
방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로알킬, 메틸술폰카르바모일-치환된 알킬, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸술포닐옥시메틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미도, 카르바모일-치환된 알킬, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄 술포닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일-치환된 알킬, 카르복시-치환된 알킬, 4-(1,1-디메틸에톡시)카르보닐)-1-피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬, 히드록시에톡시카르보닐-치환된 알킬, 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

[0109] R11 및 R12는 독립적으로 수소, 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴 알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬이거나, 또는 R11 및 R12는 연결되어 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다.

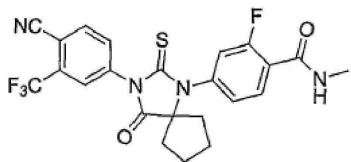
[0110] 일부 실시양태에서, 화합물은



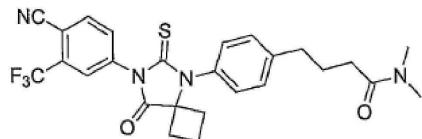
[RD162]



[RD162']

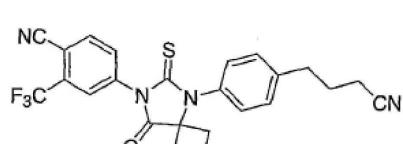


[RD162'']



[RD169]

및

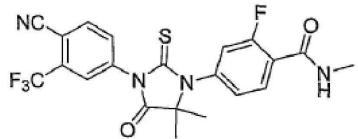


[RD170]

[0113]로부터 선택된 화합물이다.

[0114]

일부 실시양태에서, 화합물은 RD162' (엔잘루타미드):



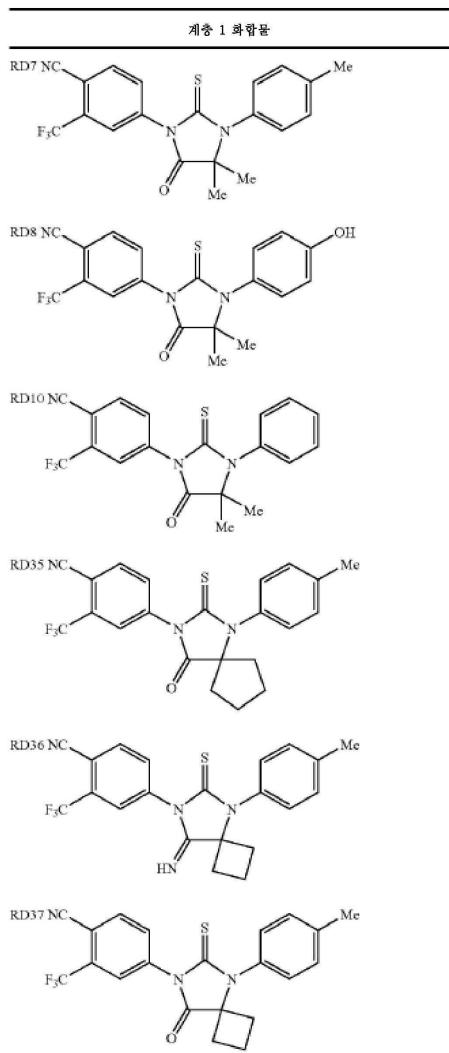
[RD162']

[0115]

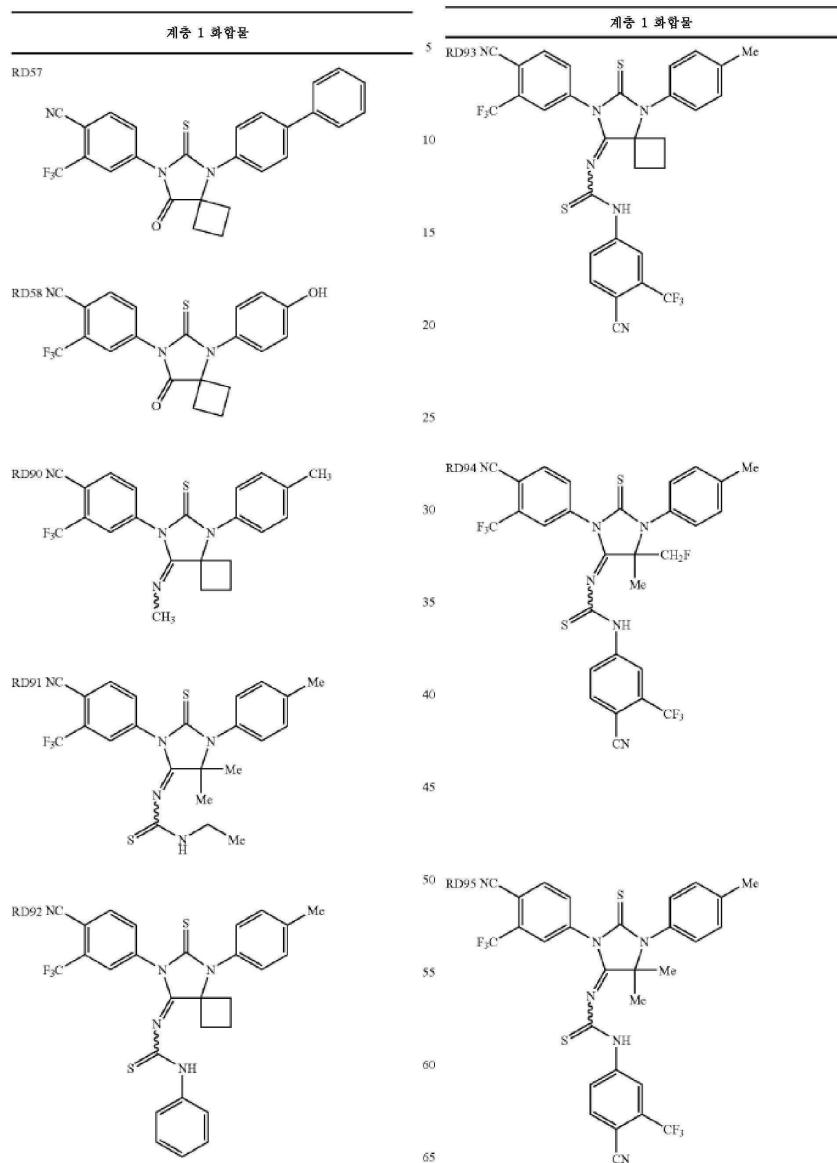
이다.

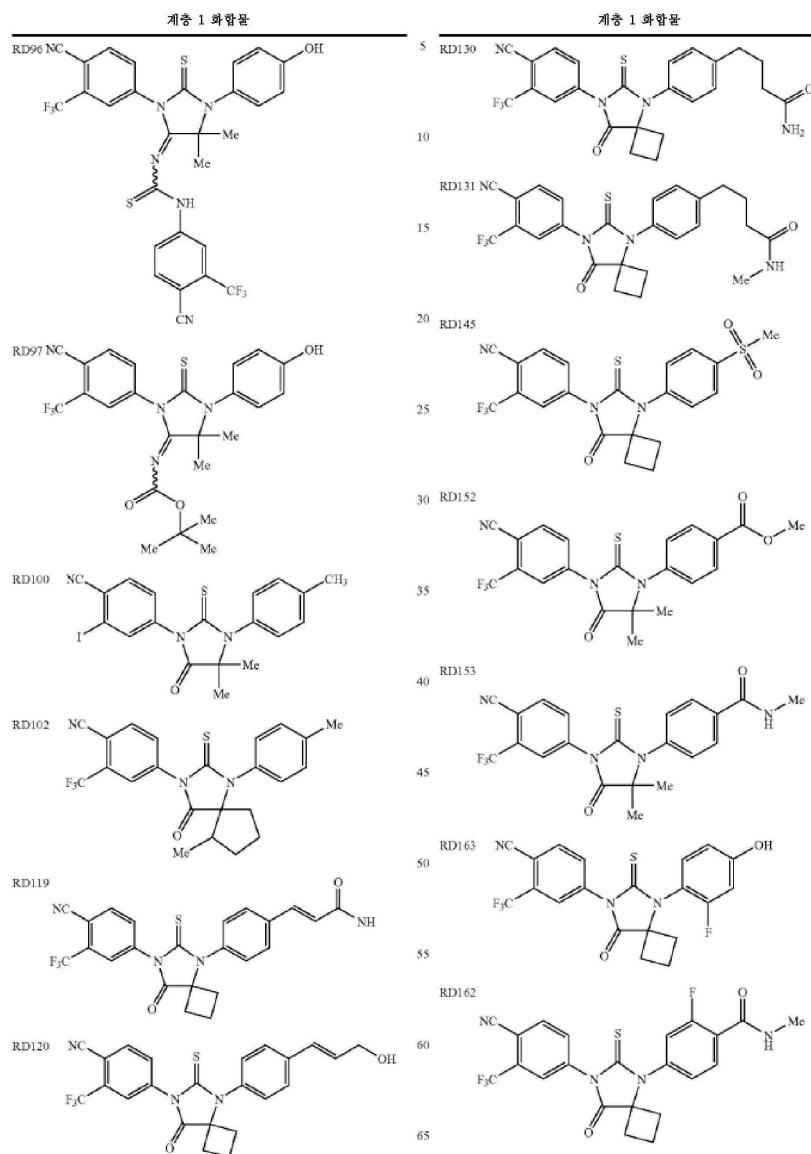
[0116]

일부 실시양태에서, 화합물은 미국 특허 7,709,517에 개시된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하기에 복사되어 있는 미국 특허 7,709,517의 계층 1, 계층 2, 계층 3 및/또는 계층 4에 열거된 화합물이다.

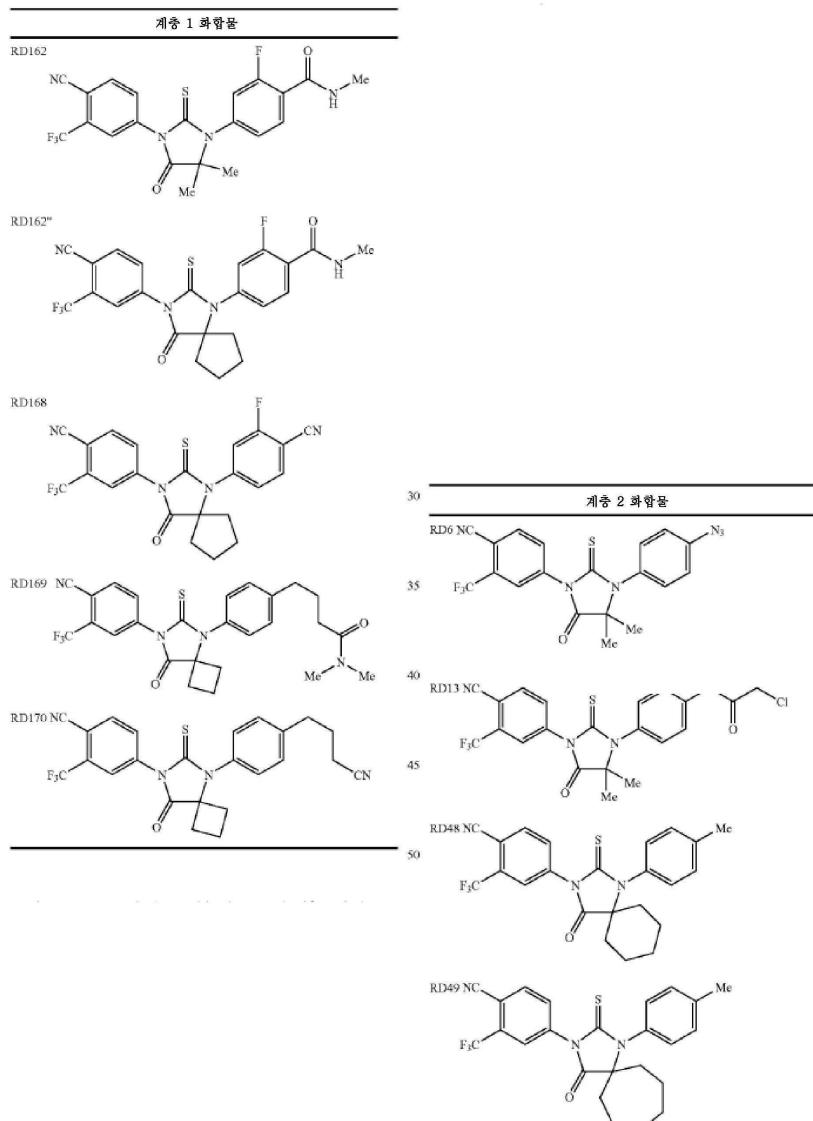


[0118]

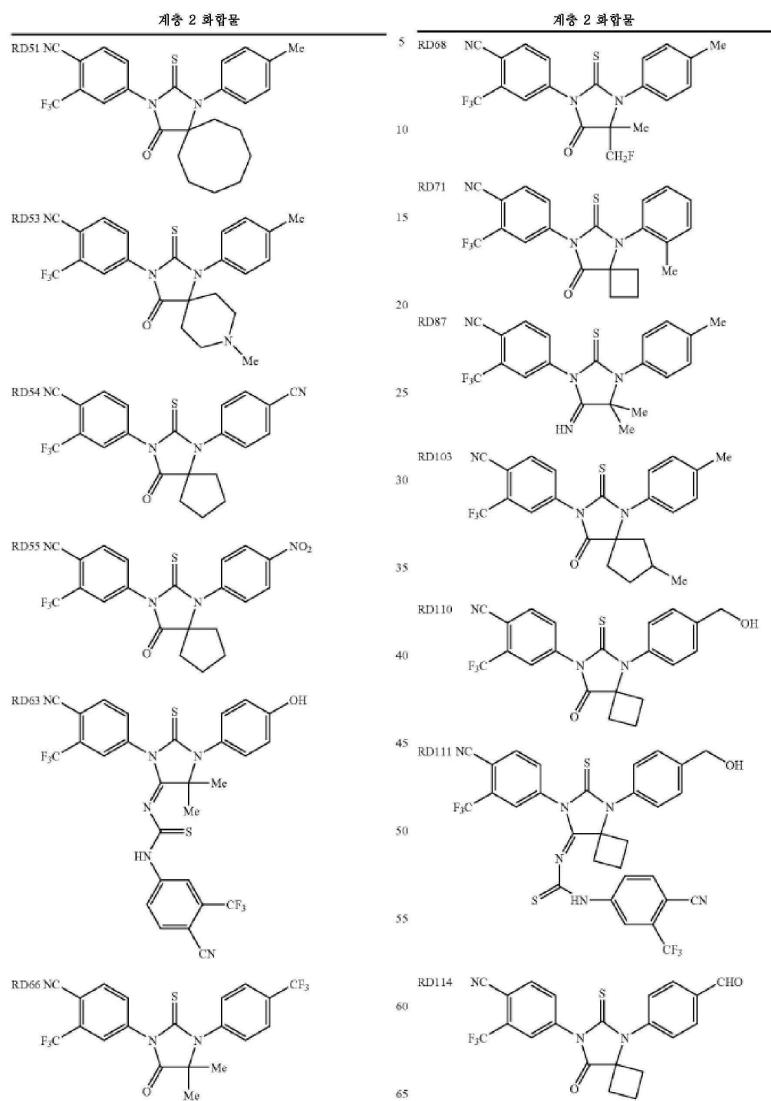




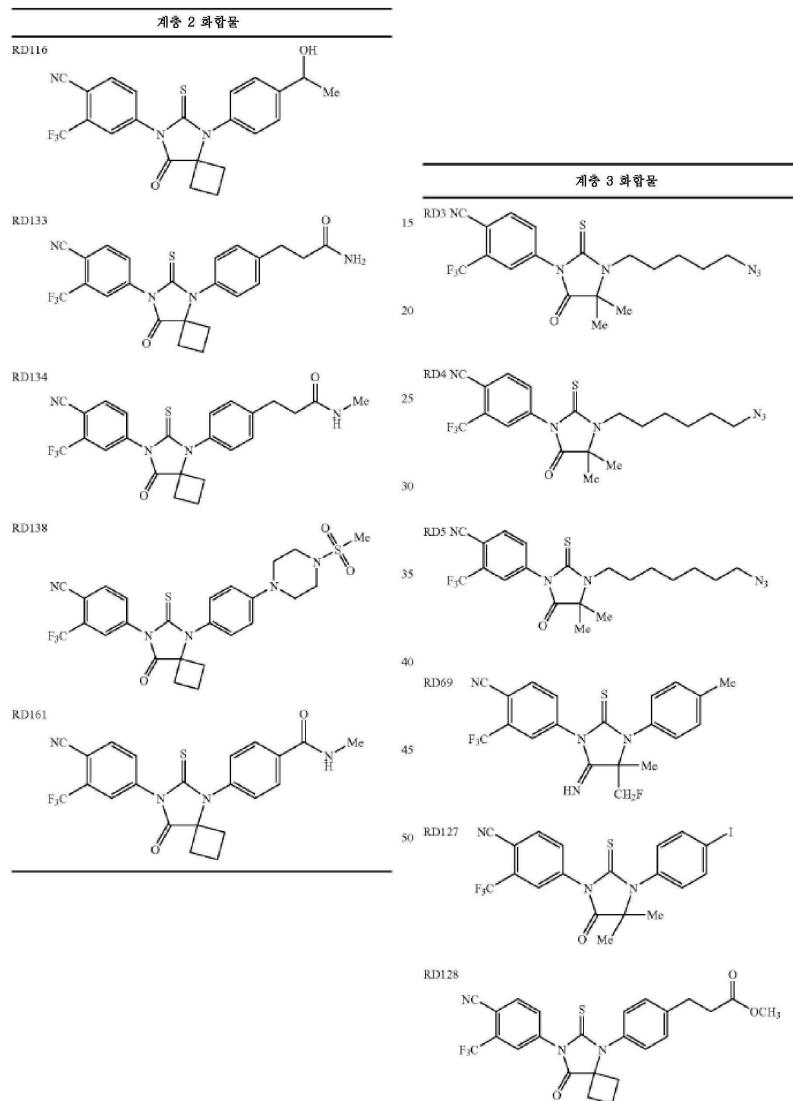
[0120]



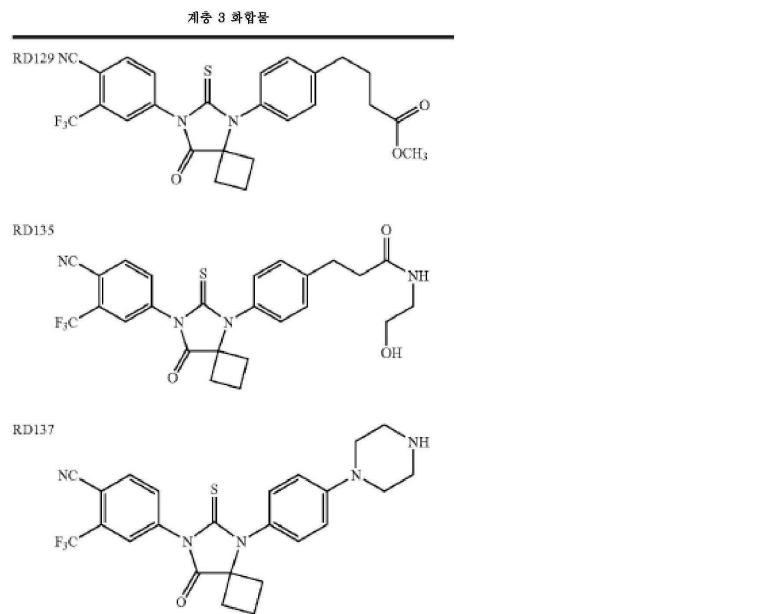
[0121]



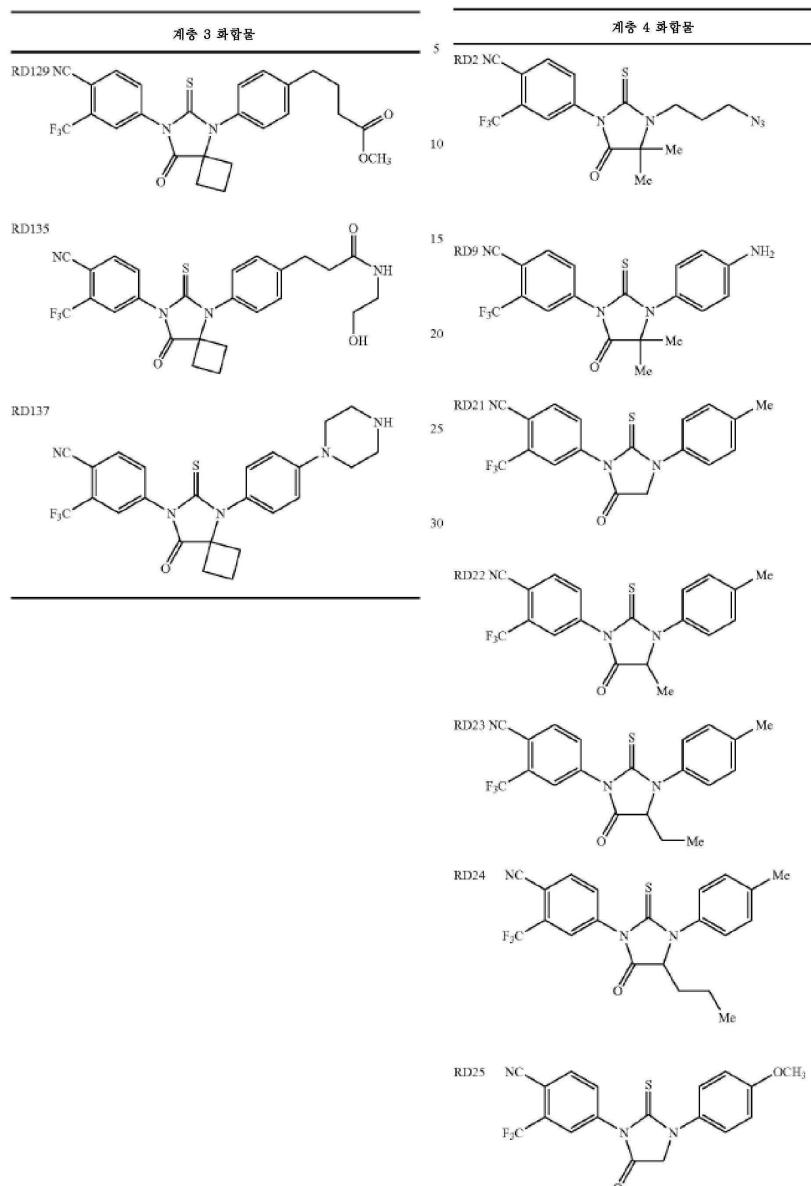
[0122]



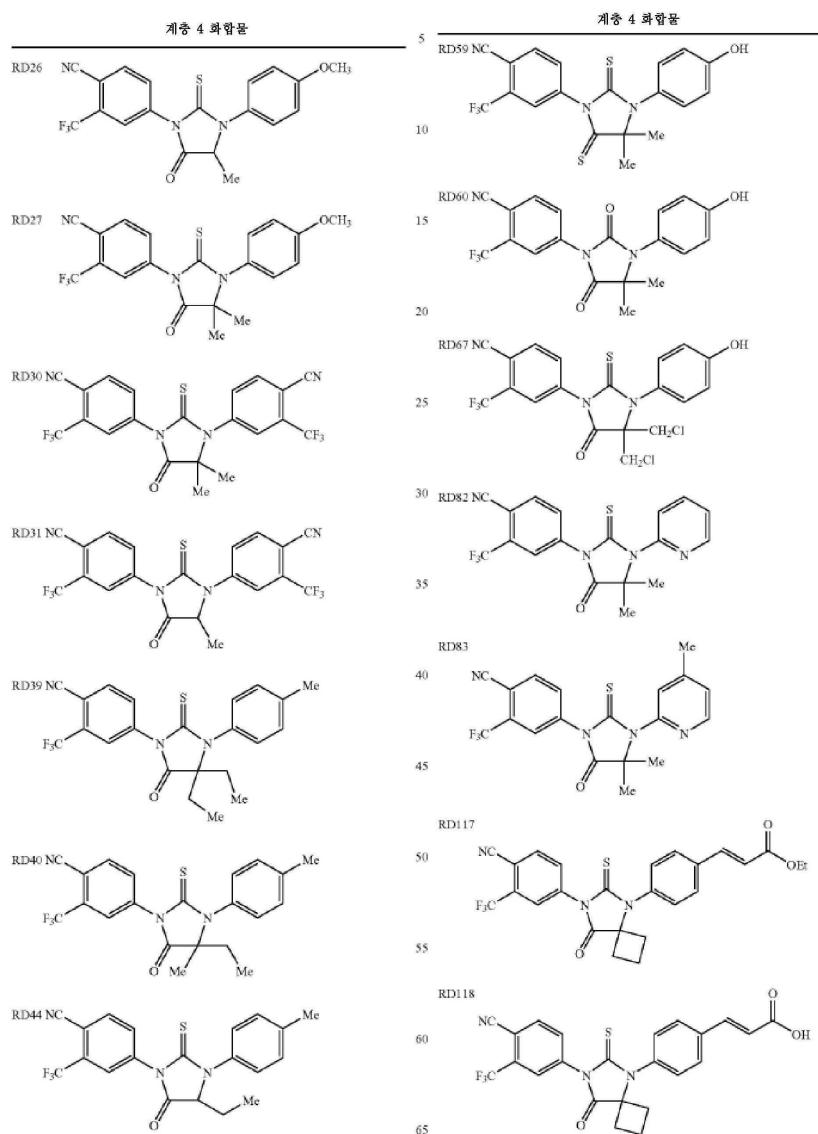
[0123]



[0124]

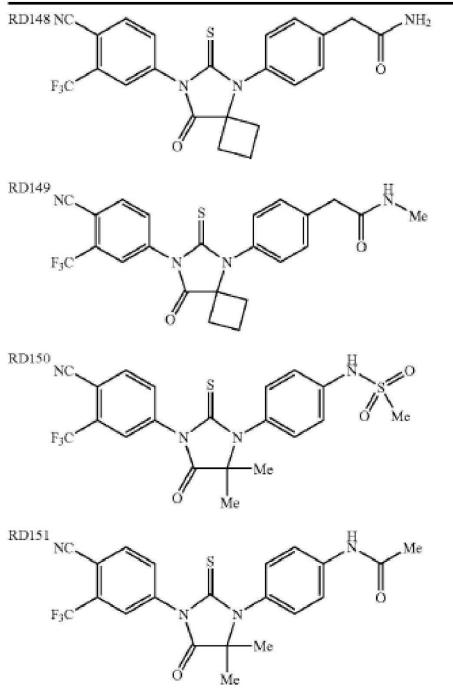


[0125]



[0126]

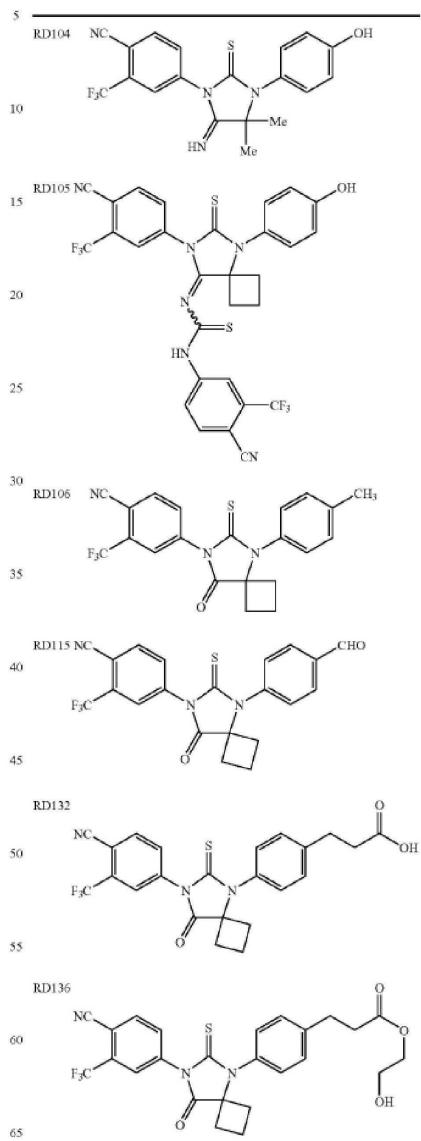
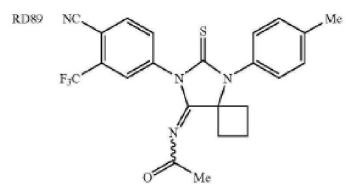
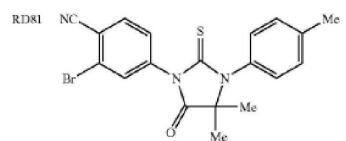
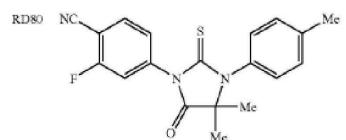
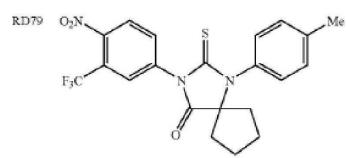
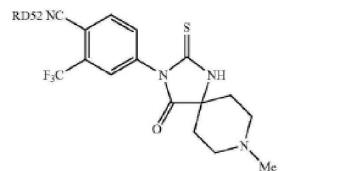
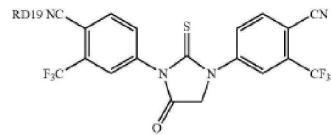
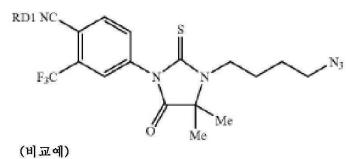
제공 4 화합물



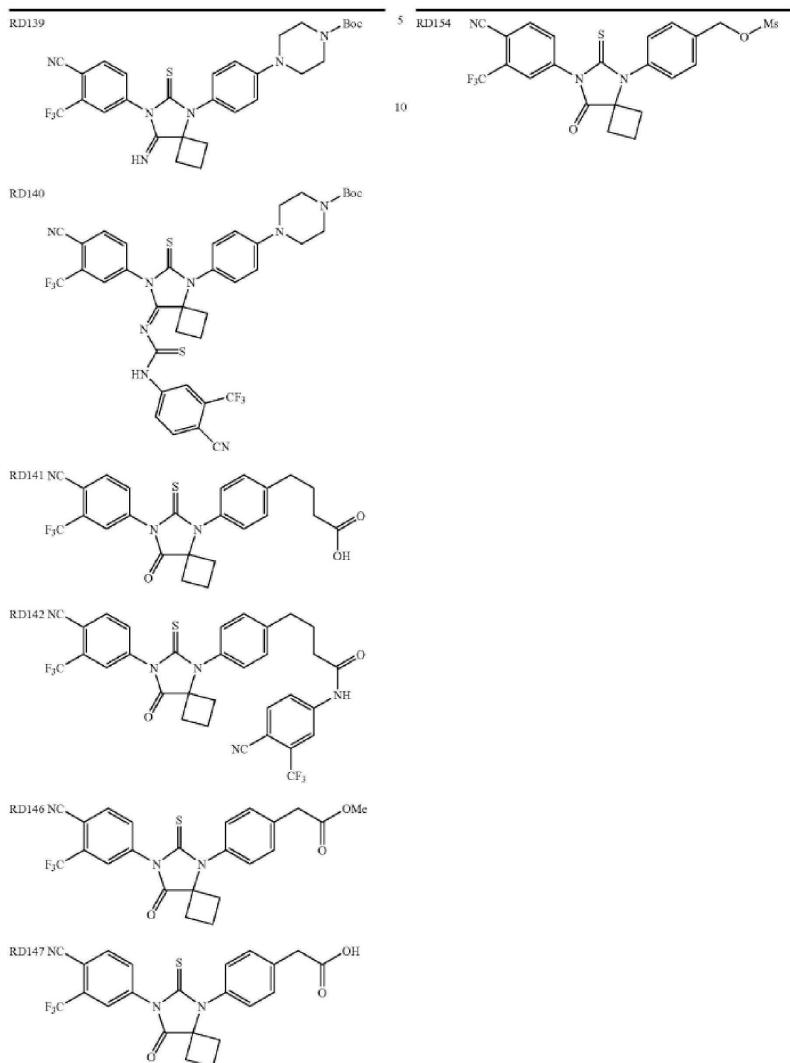
[0127]

[0128]

일부 실시양태에서, 화합물은



[0129]



[0130]

로부터 선택된 화합물이다.

[0131]

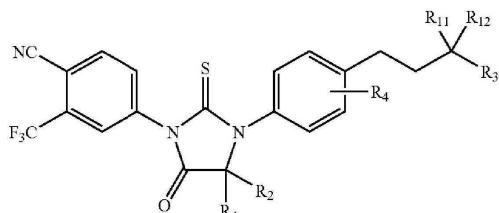
다른 유용한 디아릴히단토인 화합물 및 그의 합성은, 예를 들어 U.S. 2009/0111864에 개시되어 있다.

[0132]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 I-E의 화합물이다.

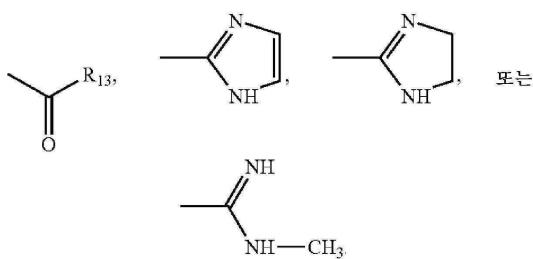
[0133]

<화학식 I-E>



[0134]

상기 식에서, R₁ 및 R₂는 함께 8개 이하의 탄소 원자를 포함하고, 알킬, 치환된 알킬, 및 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 형성한 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택된다. R₃은 수소, 시아노, 포르밀,

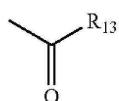


[0137]

이다. R_4 는 수소, F, Cl, Br 또는 I이다. R_{11} 및 R_{12} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 메틸이다. R_{13} 은 수소 또는 $-NR_{14}R_{15}$ 이다. R_{14} 및 R_{15} 는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 메틸이다.

[0138]

일부 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 메틸, 또는 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 시클로부틸 또는 시클로펜틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R_{11} 및 R_{12} 는 둘 다 수소일 수 있거나, 또는 둘 다 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R_{13} 은 $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, R_4 , R_{11} 및 R_{12} 가 각각 수소이고 R_1 및 R_2 가 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 시클로부틸인 경우, R_3 은 시아노 및

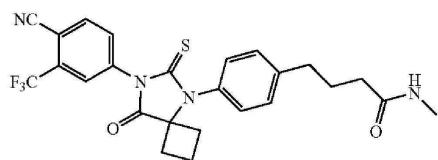
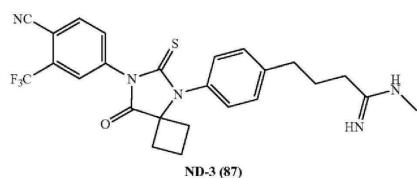
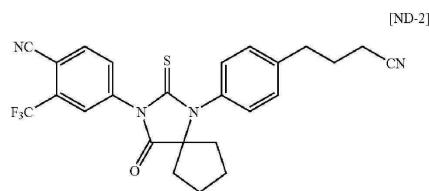
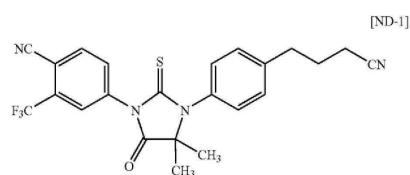


[0139]

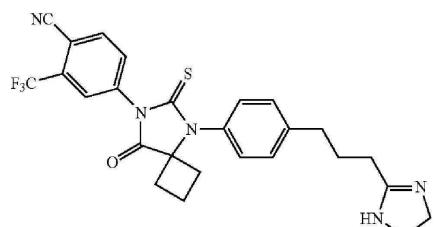
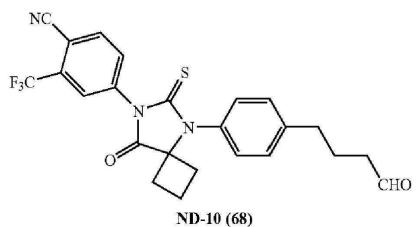
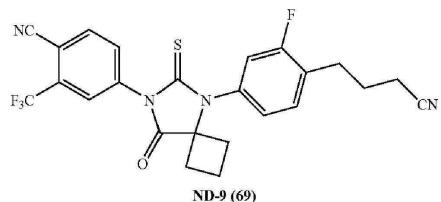
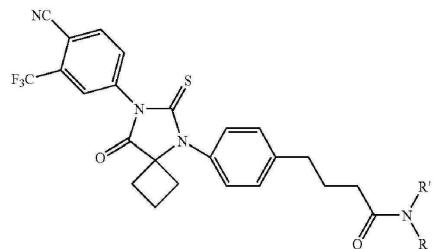
이외의 것일 수 있고, 여기서 R_{13} 은 수소, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다.

[0140]

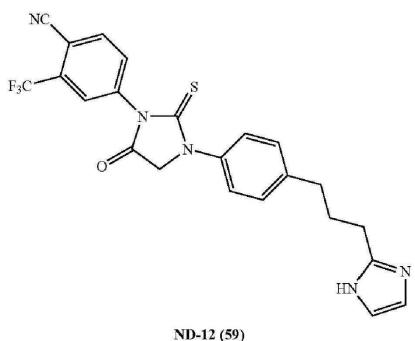
대표적인 화학식 I-E의 화합물을



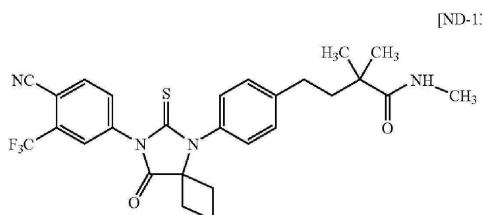
[0141]



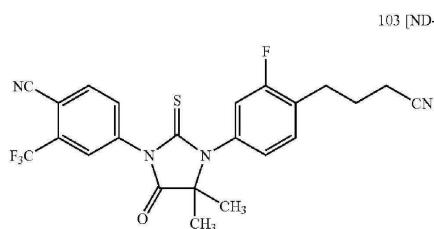
[0142]



ND-12 (59)



[ND-13]



103 [ND-14]

[0143]

[0144] 를 포함한다.

[0145]

4. 히단토인 화합물

[0146]

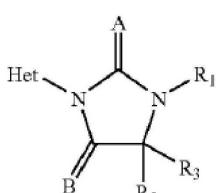
일부 실시양태에서, 화합물은 히단토인 화합물이다. 유용한 히단토인 화합물 및 그의 합성은, 예를 들어 US 2011/0003839에 개시되어 있다.

[0147]

일부 실시양태에서, 히단토인 화합물은 하기 화학식 II의 화합물이다.

[0148]

<화학식 II>



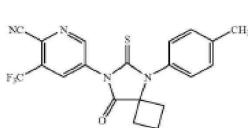
[0149]

화학식 II에서, Het는 5 또는 6개 원자의 혼테로시클릭 단위를 나타낸다. A 및 B는 산소, 황 및 N-R₉로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R₉는 수소, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 혼테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 혼테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO₂R₁₁, NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CO)OR₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂ 또는 NR₁₂(CS)OR₁₁로부터 선택된다. R₁₁ 및 R₁₂는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 혼테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 또는 치환된 혼테로시클릭 방향족 또는 비-방향족으로부터 독립적으로 선택된다. R₁은 수소, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 혼테로시클릭

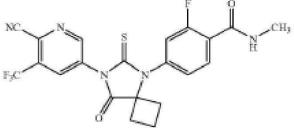
방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO_2R_{11} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{12}(\text{CO})\text{OR}_{11}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{12}(\text{CO})\text{R}_{11}$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}_{11}$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}_{11}$, $\text{O}(\text{CS})\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{R}_{11}$, $\text{NH}(\text{CS})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 또는 $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{OR}_{11}$ 로부터 선택된다. R_2 및 R_3 은 수소, 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 이들이 연결되어 있는 탄소와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족일 수 있는 사이클을 형성한다.

[0151] R_2 및 R_3 은 연결되어 헤�테로시클릭 방향족 또는 비 방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족 또는 비 방향족일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다. R_{11} 및 R_{12} 는 연결되어 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다.

[0152] 예를 들어, 화합물은

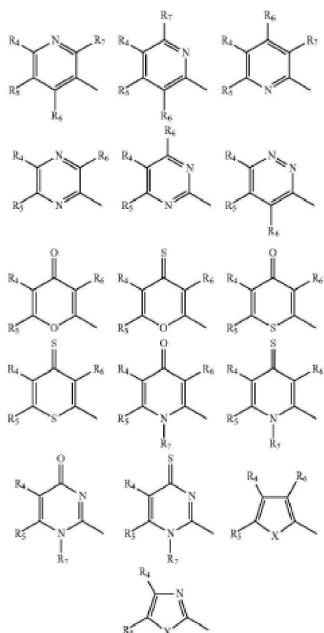


또는



일 수 있다.

[0154] 일부 실시양태에서, 헤�테로시클릭 단위는 하기 구조



[0155]

[0156] 등으로 표시되는 화합물로부터 선택된다. 그러나, 하단托인이 이들 구조를 갖는 화합물로만 제한되는 것을 의도하지는 않는다.

[0157] R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, CN , NO_2 , OR_{11} , SR_{11} , $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}_{11}$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{12}(\text{CO})\text{R}_{11}$, $\text{O}(\text{CO})\text{R}_{11}$, $\text{O}(\text{CO})\text{OR}_{11}$, $\text{O}(\text{CS})\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{R}_{11}$, $\text{NH}(\text{CS})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{12}(\text{CS})\text{OR}_{11}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R_4 는 CN 또는 NO_2 이다. R_5 는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 및 할로겐이다. R_6 및 R_7 은 수소, 알킬 또는 할로겐이다. R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 연결되어 방향족, 치환된 방향족, 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다. X는 황 (S), 산소 (O), NR_8 로부터 선택되고, 여기서 N은 질소이고, 수소, 알킬,

치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, (CO)R₁₁, (CO)OR₁₁, (CS)R₁₁, (CS)OR₁₁로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0158] R₁은 수소, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO₂R₁₁, NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CO)OR₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CS)OR₁₁로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R₁은 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐이다.

[0159] R₂ 및 R₃은 수소, 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다. R₂ 및 R₃은 연결되어 헤테로시클릭 방향족 또는 비 방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비 방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다. R₁ 및 R₂는 연결되어 헤테로시클릭 방향족 또는 비 방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비 방향족일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다.

[0160] A 및 B는 산소 (O), 황 (S) 및 N-R₉로부터 독립적으로 선택된다. R₉는 수소, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO₂R₁₁, NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CS)OR₁₁로부터 선택된다.

[0161] R₁₁ 및 R₁₂는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족으로부터 독립적으로 선택된다. R₁₁ 및 R₁₂는 연결되어 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다.

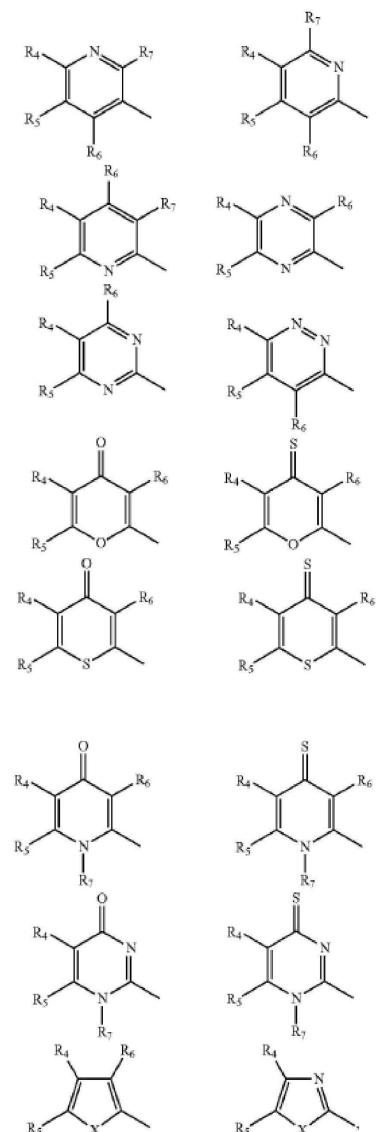
[0162] 일부 실시양태에서, R₁은 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 또는 치환된 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R₁은 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R₁은 1개 이상의 플루오린 원자에 의해 치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R₁은 5- 내지 8-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비 방향족 고리이다. 일부 실시양태에서, R₂ 및 R₃은 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 플루오로메틸, 클로로메틸 또는 브로모메틸이다.

[0163] 일부 실시양태에서, A 및 B는 독립적으로 산소 또는 황이다.

[0164] 일부 실시양태에서, Het는 6개 원자의 헤테로시클릭 단위를 포함하고, 여기서 1 또는 2개의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, Het는 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된, 헤테로시클릭 단위 상의 0 또는 1개의 이중-결합된 치환기를 포함한다. 일부 실시양태에서, Het는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₁R₁₂, NH(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CO)OR₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂ 및 NR₁₂(CS)OR₁₁로부터 선택된, 헤테로시클릭 단위 상의 3 내지 4개의 단일-결합된 치환기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단일-결합된 치환기는 또 다른 단일-결합된 치환기와 연결되어 방향족, 치환된 방향족, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬인 사이클을 형성할 수 있다.

[0165]

일부 실시양태에서, Het는



[0166]

[0167]

이고, R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, CN , NO_2 , OR_{11} , SR_{11} , $NR_{11}R_{12}$, $NH(CO)OR_{11}$, $NH(CO)NR_{11}R_{12}$, $NR_{12}(CO)R_{11}$, $O(CO)R_{11}$, $O(CO)OR_{11}$, $O(CS)R_{11}$, $NR_{12}(CS)R_{11}$, $NH(CS)NR_{11}R_{12}$, $NR_{12}(CS)OR_{11}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 임의의 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 과 연결되어 방향족, 치환된 방향족, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있다.

[0168]

일부 실시양태에서, R_6 및 R_7 은 수소, 알킬 및/또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R_4 는 CN 및 NO_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_5 는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이를 실시양태 중 일부에서, R_6 및 R_7 은 수소, 알킬 및/또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0169]

일부 실시양태에서, R_4 는 CN 또는 NO_2 이다. 일부 실시양태에서, R_5 는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 또는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 알킬 및/또는 할로겐이다.

[0170] 일부 실시양태에서, R₄는 CN 또는 NO₂이고, R₅는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 또는 할로겐이다.

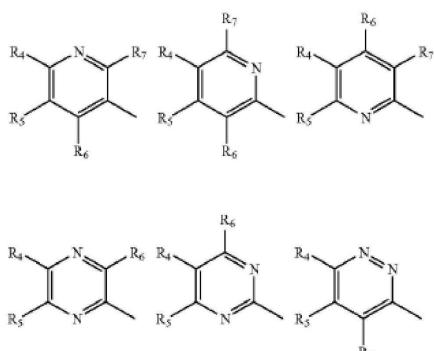
[0171] 일부 실시양태에서, R₄는 CN 또는 NO₂이고, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 알킬 및/또는 할로겐이다.

[0172] 일부 실시양태에서, R₄는 CN 또는 NO₂이고, R₅는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 또는 할로겐이고, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 알킬 및/또는 할로겐이다.

[0173] 일부 실시양태에서, R₅는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 또는 할로겐이고, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 알킬 및/또는 할로겐이다.

[0174] 일부 실시양태에서, R₅는 트리플루오로메틸 또는 아이오다이드이고, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 할로겐이다.

[0175] 일부 실시양태에서, Het는

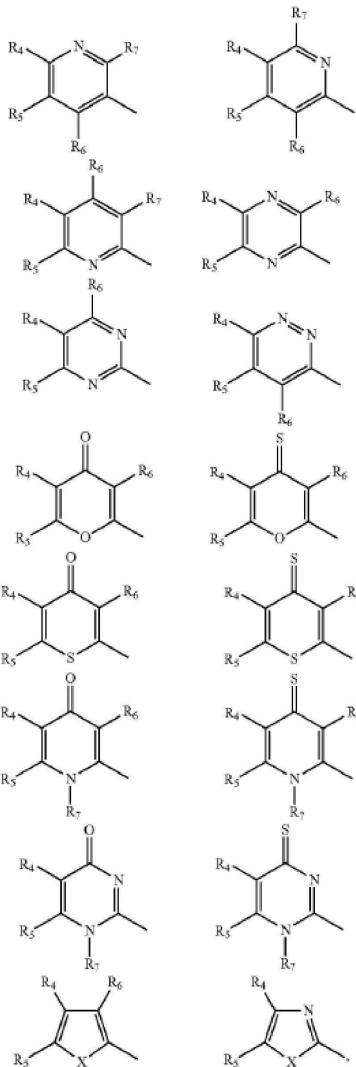


[0176]

[0177] 중 하나이다.

[0178] 일부 실시양태에서, Het는 5개 원자의 혼테로시클릭 단위를 포함하고, 여기서 혼테로시클릭 단위는 황, 산소, 질소 및 NR₈로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 혼테로원자를 포함하고, 여기서 R₈은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, (CO)R₁₁, (CO)OR₁₁, (CS)R₁₁, (CS)OR₁₁로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 Het는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₁R₁₂, NH(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CO)OR₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CS)OR₁₁로 이루어진 군으로부터 선택된, 혼테로시클릭 단위 상의 2 내지 3개의 단일-결합된 치환기를 포함하고, 여기서 단일-결합된 치환기는 또 다른 단일-결합된 치환기와 연결되어 방향족, 치환된 방향족, 혼테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 혼테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬인 사이클을 형성할 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, Het는 하기 화합물



[0180]

[0181] 의 5-원 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₄, R₅ 및 R₆은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₁R₁₂, NH(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CO)OR₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CS)OR₁₁로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 R₄, R₅ 및 R₆은 임의의 R₄, R₅ 및 R₆과 연결되어 방향족, 치환된 방향족, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤�테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성할 수 있고, X는 황, 산소 및 NR₈로부터 선택되고, 여기서 R₈은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐, 할로겐, (CO)R₁₁, (CO)OR₁₁, (CS)R₁₁ 및 (CS)OR₁₁로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0182]

일부 실시양태에서, R₄는 CN 및 NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₅는 트리플루오로메틸, 할로겐화 알킬, 할로겐화 알케닐, 할로겐화 알키닐 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R⁶은 수소, 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0183]

5. 치환된 디-아릴히단토인 및 디-아릴티오히단토인 화합물

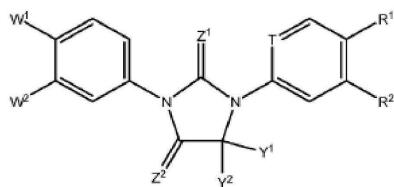
[0184]

일부 실시양태에서, 화합물은 치환된 디-아릴히단토인 또는 치환된 디-아릴티오히단토인 화합물이다. 유용한

화합물 및 그의 합성은, 예를 들어 WO 2010/118354에 개시되어 있다.

[0185] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III의 화합물이다.

[0186] <화학식 III>



[0187]

[0188] 상기 식에서,

[0189] W¹은 CN, NO₂ 또는 SO₂R⁴이고;

[0190] W²는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 또는 할로겐이고;

[0191] Z¹은 S 또는 O이고,

[0192] Z²는 S, O 또는 NR⁴이고;

[0193] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴이거나, 또는 Y¹ 및 Y²는 연결되어 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성하고;

[0194] T는 탄소 또는 질소이고 고리 내의 임의의 위치에 있을 수 있고;

[0195] R¹은 -C₁-C₈알킬-NR²R³, -O-C₁-C₈알킬-NR⁴R⁵ 또는 -C(O)NR⁶R⁷이고, 여기서,

[0196] R²는 C₂-C₁₂알킬이고, R³는 H 또는 C₁-C₁₂알킬이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0197] R⁶는 C₁-C₁₂알킬이고, R⁷는 H 또는 C₁-C₁₂알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0198] R¹은 C₂-C₁₂알킬이고, R²는 H 또는 C₁-C₁₂알킬이거나, 또는

[0199] R⁶는 C₁-C₁₂알킬이고, R⁷는 C₁-C₁₂알킬이거나, 또는

[0200] R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0201] R¹는 수소, 할로겐, 니트로, 알킬 및 치환된 알킬이고;

[0202] R⁴는 독립적으로 H, 알킬 또는 아릴이다.

[0203] 일부 실시양태에서, W¹은 CN이다. 일부 실시양태에서, W²는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 일부 실시양태에서, W²는 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐이며, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 할로겐으로 치환된다. W²는 일부 실시양태에서 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐 또는 퍼할로알킬이다. W²는 일부 실시양태에서 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서 W²는 치환된 알킬이며, 여기서 알킬은 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서 W²는 할로알킬 또는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에

서 W^2 는 퍼할로알킬이다. 퍼할로알킬은 일부 실시양태에서 C_1-C_8 퍼할로알킬, 예를 들면 트리할로메틸이다. 일부 실시양태에서 W^2 는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서 W_1 은 CN이며, W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서 W^1 은 CN이며, W^2 는 CF_3 이다.

[0204] 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이고, 예를 들면 Y^1 및 Y^2 둘 다가 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이거나 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_4-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서 Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 알킬이며, 여기서 알킬은 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 치환된 알킬이며, 여기서 치환된 알킬은 치환된 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나 또는 이들 둘 다는 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐이며, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 할로알킬, 할로알케닐 또는 할로알키닐이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 둘 다는 할로알킬, 할로알케닐 또는 할로알키닐이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_4-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 함께 시클로부틸 모이어티를 형성한다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며, W^1 은 CN이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며, W^2 는 퍼할로알킬, 예를 들면 CF_3 이다. 일부 실시양태에서 Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며, W^1 은 CN이며, W^2 는 퍼할로알킬, 예를 들면 CF_3 이다.

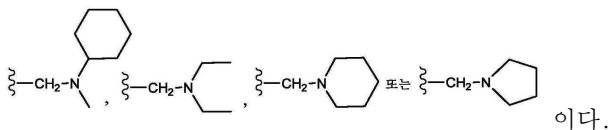
[0205] 일부 실시양태에서, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 S 또는 O이다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 S이고, Z^2 는 O이다. 일부 실시양태에서, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 S 또는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 S이고, Z^2 는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 S 또는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이거나 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_4-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 S이고, Z^2 는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이고; (ii) W^1 은 CN이고; (iii) W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, Z^1 은 S이고, Z^2 는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다.

[0206] 일부 실시양태에서, T는 C이다. 일부 실시양태에서, T는 N이다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 T가 C인 것에 의해 추가로 정의될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 N이 T인 것에 의해 추가로 정의될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 화합물은 T가 C인 것에 의해 또는 T가 N인 것에 의해 추가로 정의될 수 있다.

[0207] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C_1-C_8$ 알킬- NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 는 C_2-C_{12} 알킬이고, R^b 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b 는 함께 이들이 부착되어 있는 N과 함께 선택되어 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, $-C_1-C_8$ 알킬- NR^aR^b 의 $-C_1-C_8$ 알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n은 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 4 미만이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_2-C_{12} 알킬이고, R^b 는 H이다. 예를 들어, R^a 는 일부 실시양태에서 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이고, R^b 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_2-C_8 알킬이고, R^b 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_3-C_6 알킬이고, R^b 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_2-C_{12} 알킬이고, R^b 는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_3-C_{12} 시클로알킬이고, R^b 는 C_1-

C_{12} 알킬 (예를 들면, 메틸)이다. 일부 실시양태에서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_2-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에 서, R^a 및 R^b 는 동일한 C_2-C_{12} 알킬이고, 예를 들면 R^a 및 R^b 둘 다가 에틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_3-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 선택되어 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 고리는 C_4-C_7 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^a , R^b 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성된 헤테로시 클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R^a 및 R^b 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 이 들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다.

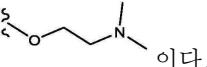
[0208] 적용가능한 경우에, R^1 이 $-C_1-C_8$ 알킬-NR a R b 인 본원에 상술된 임의의 것에 대해, $-C_1-C_8$ 알킬-NR a R b 의 C_1-C_8 알킬 모 이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이며, 여기서 n은 1이다. 따라서, R^1 은 일부 실시양태에서 $-CH_2NR^aR^b$ 이며, 여기서 R^a 및 R^b 는 본원에 정의된 바와 같을 수 있다. 일부 실시양태에서 R^1 은



[0209] 이들 실시양태 중 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 페할로알킬 (예를 들면, CF₃)이고; (iii) Z 1 은 S이고; (iv) Z 2 는 O이고; (v) Y 1 및 Y 2 는 둘 다 메틸이고; (vi) T는 C이다.

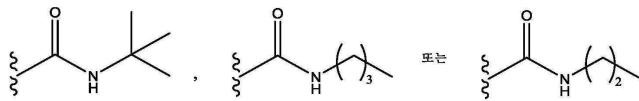
[0210] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-O-C_1-C_8$ 알킬-NR c R d 이고, 여기서 R c 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R d 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나, 또는 R c 및 R d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 선택되어 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, $-O-C_1-C_8$ 알킬-NR c R d 의 $-C_1-C_8$ 알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이며, 여기서 n은 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 4 미만이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, R c 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R d 는 H이다. 예를 들어, R c 는 일부 실시양태에서 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이고, R d 는 H이다. 일부 실시 양태에서, R c 는 C_1-C_8 알킬이고, R d 는 H이다. 일부 실시양태에서, R c 는 C_1-C_4 알킬이고, R d 는 H이다.

[0211] 일부 실시양태에서, R c 및 R d 는 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬이다. 이들 실시양태 중 일부에서, R c 및 R d 는 동일한 C_1-C_{12} 알킬이고, 예를 들면 R c 및 R d 둘 다가 메틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R c 및 R d 는 독립적으로 C_1-C_8 알 킬이다. 일부 실시양태에서, R c 및 R d 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R c 및 R d 는 이들이 부 착되어 있는 N과 함께 선택되어 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R c 및 R d 가 함께 선택되어 헤테로시클릭 고리를 형성하는 경우, 고리는 C_4-C_7 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R c , R d 및 이들 이 부착되어 있는 N에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에 서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R c 및 R d 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, R c 및 R d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 적용가능한 경우에, R 1 이 $-O-C_1-C_8$ 알킬-NR c R d 인 본원에 상술된 임의의 것에 대해, $-O-C_1-C_8$ 알킬- NR c R d 의 C_1-C_8 알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이며, 여기서 n은 2이다. 따라서, R 1 은 일부 실시양태에서

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 이며, 여기서 R^c 및 R^d 는 본원에 정의된 바와 같을 수 있다. 일부 실시양태에서 R^1 은 이다.

[0212] 이들 실시양태 중 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN 이고; (ii) W^2 는 폐할로알킬 (예를 들면, CF_3)이고; (iii) Z^1 은 S 이고; (iv) Z^2 는 O 이고; (v) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고; (vi) R^2 는 H 이며; (vii) T 는 C 이다.

[0213] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 하기 조항 (i) 또는 (ii) 또는 (iii)에서 정의된 바와 같다: (i) R^e 는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^f 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나; (ii) R^e 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^f 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나; 또는 (iii) R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N 과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, R^e 는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^f 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N 과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^e 는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^f 는 H 이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^e 는 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실이고, R^f 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 시클로알킬 (예컨대, 시클로펜틸)이고, R^f 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 분지형 알킬 (예컨대, tert-부틸)이고, R^f 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알킬이고, R^f 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 알킬이고, R^f 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^f 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이다 (예컨대, R^e 는 에틸이고 R^f 는 메틸이다). 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이다 (예컨대, R^e 및 R^f 가 둘 다 메틸이다). 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 중 적어도 하나는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N 과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 가 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^e , R^f 및 이들이 부착되어 있는 N 에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N 만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C , 및 R^e 및 R^f 가 이들이 부착되어 있는 N 과 함께인 경우에 제공되는 N 만을 함유한다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N 과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다.



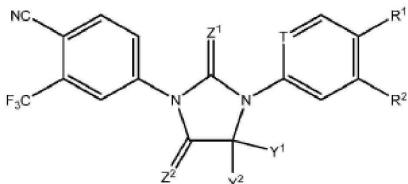
[0214] 일부 실시양태에서, R^1 은 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN 이고; (ii) W^2 는 폐할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z^1 은 S 이고; (iv) Z^2 는 O 이고; (v) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고; (vi) T 는 C 이다.

[0215] 일부 실시양태에서, R^2 는 할로 (예컨대, F)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 할로이고 여기서 R^1 은 $-\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬- NR^aR^b 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H 이고 여기서 R^1 은 $-0\text{-C}_1\text{-}$

C_8 알킬- NR^cR^d 이다.

[0216] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-A의 화합물이다.

[0217] <화학식 III-A>

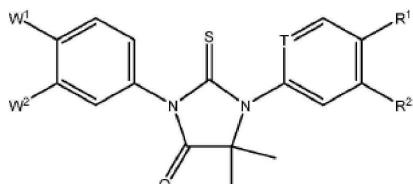


[0218]

[0219] 상기 식에서, Z^1 , Z^2 , Y^1 , Y^2 , T, R^1 및 R^2 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0220] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-B의 화합물이다.

[0221] <화학식 III-B>

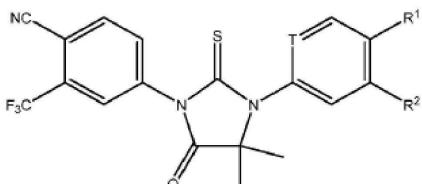


[0222]

[0223] 상기 식에서, W^1 , W^2 , T, R^1 및 R^2 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0224] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-C의 화합물이다.

[0225] <화학식 III-C>



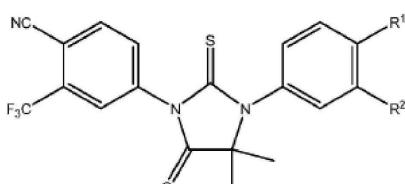
[0226]

[0227] 상기 식에서, T, R^1 및 R^2 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0228]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-D의 화합물이다.

[0229] <화학식 III-D>



[0230]

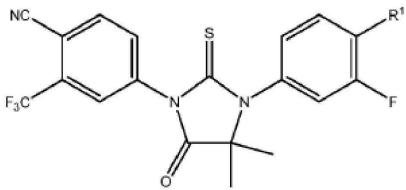
[0231] 상기 식에서, R^1 및 R^2 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0232]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-E의 화합물이다.

[0233]

<화학식 III-E>



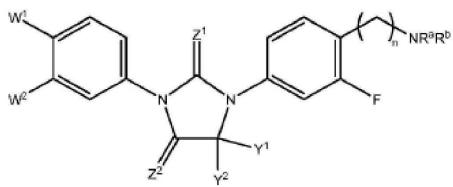
[0234]

[0235] 상기 식에서, R^1 은 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0236] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-F의 화합물이다.

[0237]

<화학식 III-F>



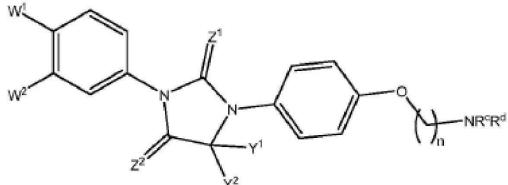
[0238]

[0239] 상기 식에서, n 은 1 내지 8의 정수이고, W^1 , W^2 , Z^1 , Z^2 , Y^1 , Y^2 , R^a 및 R^b 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0240] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-G의 화합물이다.

[0241]

<화학식 III-G>



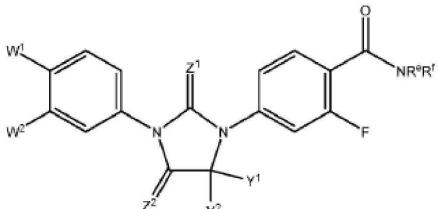
[0242]

[0243] 상기 식에서, n 은 1 내지 8의 정수이고, W^1 , W^2 , Z^1 , Z^2 , Y^1 , Y^2 , R^c 및 R^d 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0244] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 III-H의 화합물이다.

[0245]

<화학식 III-H>



[0246]

[0247] 상기 식에서, W^1 , W^2 , Z^1 , Z^2 , Y^1 , Y^2 , R^e 및 R^f 는 화학식 III 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0248]

화학식 III에 따른 화합물의 예를 하기 표 1에 명시한다. 명시된 화합물은 염이 명시되지 않았더라도 염으로서 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 본원에 명시된 화합물의 모든 염 및 용매화물 뿐만 아니라, 화합물의 비-염 및 비-용매화물 형태도 포함하는 것으로 이해되고, 이는 당업자에 의해 널리 이해된다. 따라서, 화합물의 제약상 허용되는 염이 의도되는 것으로 이해된다.

[0249]

<표 1>

[0250]

대표적인 화학식 III의 화합물.

구조	화합물 번호
	1
	2
	3
	4
	5
	6

[0251]

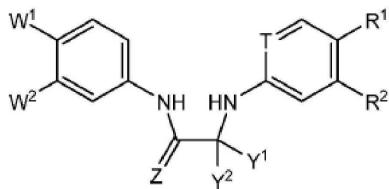
	7
	8

[0252]

6. 치환된 페닐카르바모일 알킬아미노 아렌 및 N,N'-비스-아릴우레아 화합물

일부 실시양태에서, 화합물은 치환된 페닐카르바모일 알킬아미노 아렌 또는 N,N'-비스-아릴우레아 화합물이다. 다른 유용한 화합물 및 그의 합성이 WO 2011/044327에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물이다.

[0255] <화학식 IV>



[0256]

[0257] 상기 식에서,

[0258] W^1 은 CN , NO_2 또는 SO_2R^4 이고;[0259] W^2 는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 또는 할로겐이고;[0260] Z 는 S , O 또는 NR^5 이고;[0261] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴이거나 또는 Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성하고;[0262] T 는 탄소 또는 질소이고 고리 내의 임의의 위치에 있을 수 있고;[0263] R^1 은 $-\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬- NR^aR^b , $-\text{O-C}_1\text{-C}_8$ 알킬- NR^cR^d 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 이고,

[0264] 여기서,

[0265] R^a 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고 R^b 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;[0266] R^c 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고 R^d 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나, 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;[0267] R^e 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고 R^f 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나, 또는 R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;[0268] R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 알킬 또는 치환된 알킬이고;[0269] R^4 는 H , 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이고;[0270] R^5 는 H , 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다.

[0271] 일부 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 염이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물이고 여기서 W^1 은 CN 이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐이고 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서, W^2 는 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐 또는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 치환된 알킬이고 여기서 알킬은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서, W^2 는 할로알킬 또는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 트리플루오로메틸

이다. 특정한 실시양태에서, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다.

[0273] 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘다 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이고, 예컨대 Y^1 및 Y^2 가 둘 다 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이거나 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나는 수소이고, Y^1 및 Y^2 중 다른 하나는 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나는 수소이고, Y^1 및 Y^2 중 다른 하나는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 알킬이고, 여기서 알킬은 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 치환된 알킬이고, 여기서 치환된 알킬은 치환된 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나 또는 둘 다는 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐이고, 여기서 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 할로알킬, 할로알케닐 또는 할로알키닐이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 할로알킬, 할로알케닐 또는 할로알키닐이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸 모이티를 형성한다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고, W^1 은 CN이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고, W^1 은 CN이고 W^2 는 CF_3 과 같은 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다. 특정한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, W^1 은 CN이다. 화학식 IV의 또 다른 특정한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다.

[0274] 일부 실시양태에서, Z는 치환된 N(예컨대, NR^5), S 또는 O이다. 일부 실시양태에서, Z는 O이다. 특정한 실시양태에서, Z는 S 또는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 S 또는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이거나 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, Z는 O이고, 화합물은 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이고; (ii) W^1 은 CN이고; (iii) W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다. 한 특정한 이러한 실시양태에서, Z는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 각각 메틸이고, W^1 은 CN이고 W^2 는 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물이 제공되고, 여기서 Z는 O이고, 화합물은 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하고; (ii) W^1 은 CN이고; (iii) W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 O이고, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다. 한 특정한 실시양태에서 Z는 O이고, Y^1 및 Y^2 는

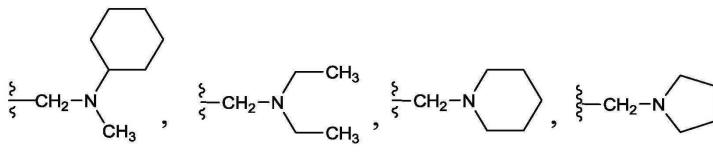
이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다.

[0275] 일부 실시양태에서, T는 C이다. 일부 실시양태에서, T는 N이다. 적용가능한 경우에, 화합물은 C인 T에 의해 추가로 정의될 수 있는 것으로 이해된다. 적용가능한 경우에, 화합물은 N인 T에 의해 추가로 정의될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 본원에 기재된 실시양태는 일부 경우에 C인 T에 의하거나 또는 N인 T에 의해 추가로 정의될 수 있다.

[0276] 화학식 IV의 화합물이 제공되고, 여기서 R^1 은 $-\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬- NR^aR^b 이고, 여기서 R^a 는 C_1C_{12} 알킬이고, R^b 는 H 또는 C_1C_{12} 알킬이거나 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, $-\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬- NR^aR^b 의 $-\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬 모이어티는 $-(\text{CH}_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n은 1 내지 8의 정수이다.

일부 실시양태에서, n은 4 미만이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_1C_{12} 알킬이고, R^b 는 H이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^a 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이고, R^b 는 H이다.

일부 실시양태에서, R^a 는 C_1C_8 알킬이고, R^b 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_3C_6 알킬이고, R^b 는 H이다. 또한 화학식 IV의 화합물도 제공되고, 여기서 R^a 는 C_1C_{12} 알킬이고, R^b 는 C_1C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_3C_{12} 시클로알킬이고, R^b 는 C_1C_{12} 알킬 (예컨대, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_1C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 동일한 C_1C_{12} 알킬이고, 예컨대, R^a 및 R^b 는 둘 다 에틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_3C_6 알킬이다. 다른 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤�테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b 가 함께 헤�테로시클릭 고리를 형성하는 경우에, 고리는 4- 내지 7-원 헤�테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^a , R^b 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성된 헤�테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R^a 및 R^b 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 특정한 실시양태에서, R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 적용가능한 경우에, R^1 은 $-\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬- NR^aR^b 인 본원에 상술된 임의의 것에 대해, 일부 실시양태에서 $-\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬- NR^aR^b 의 C_1C_8 알킬 모이어티는 $-(\text{CH}_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n은 1이다. 따라서, 일부 실시양태에서 R^1 은 $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 은

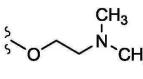


이다.

[0277] 이들 실시양태 중 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 O이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며; (v) T는 C이다. 일부 실시양태에서 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 O이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고; (v) R^2 는 할로겐 (예컨대, F)이며; (vi) T는 C이다.

[0278] R^1 이 $-0\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬- NR^cR^d 이고, 여기서 R^c 가 C_1C_{12} 알킬이고, R^d 가 H 또는 C_1C_{12} 알킬이거나, 또는 R^c 및 R^d 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤�테로시클릭 고리를 형성하는 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, $-0\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬- NR^cR^d 의 $-\text{C}_1\text{C}_8$ 알킬 모이어티는 $-(\text{CH}_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n은 1 내지 8의 정수이다. 일

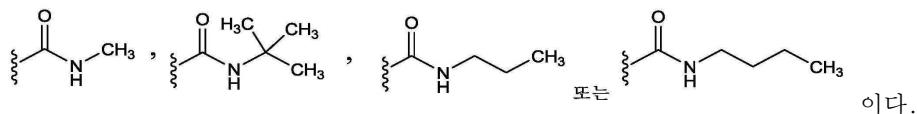
부 실시양태에서, n 은 4 미만이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, R^c 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^d 는 H이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^c 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이고, R^d 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^c 는 C_1-C_8 알킬이고, R^d 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^c 는 C_1-C_4 알킬이고, R^d 는 H이다. 또한, R^c 및 R^d 가 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬인 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 동일한 C_1-C_{12} 알킬이고, 예컨대 R^c 및 R^d 가 둘 다 메틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 가 함께 헤�테로시클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 4- 내지 7-원 헤�테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^c , R^d , 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성된 헤�테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R^c 및 R^d 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 특정한 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 적용가능한 경우에, R^1 이 $-O-C_1-C_8$ 알킬-NR c R d 인 본원에 상술된 임의의 것에 대해, 일부 실시양태에서 $-O-C_1-C_8$ 알킬-NR c R d 의 C_1-C_8 알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n 은 2이다. 따라서, 일부 실시양태에서 R^1 은 $-OCH_2CH_2NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다.

[0279] 일부 실시양태에서, R^1 은  이다.

[0280] 이들 실시양태의 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 O이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고; (v) R^2 는 H이며; (vi) T는 C이다.

[0281] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 하기 조항 (i) 또는 (ii) 또는 (iii) 또는 (iv)에서 정의된 바와 같다: (i) R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나; (ii) R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나; (iii) R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 C_1-C_{12} 알킬이거나; 또는 (iv) R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤�테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤�테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 H이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, R^e 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실이고, R^f 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_3-C_{12} 시클로알킬 (예컨대, 시클로펜틸)이고, R^f 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_3-C_{12} 분지형 알킬 (예컨대, tert-부틸)이고, R^f 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_8 알킬이고, R^f 는 H이다 (예컨대, R^e 가 메틸이고, R^f 가 H인 경우). 일부 실시양태에서, R^e 는 C_3-C_6 알킬이고, R^f 는 H이다 (예컨대, R^e 가 프로필 또는 부틸이고, R^f 가 H인 경우). 일부 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 C_1-C_{12} 알킬이다 (예컨대, R^e 가 에틸이고, R^f 가 메틸인 경우). 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬이다 (예컨대, R^e 및 R^f 가 둘 다 메틸인 경우). 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는

독립적으로 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 동일한 C_1-C_{12} 알킬이고, 예컨대 R^e 및 R^f 가 둘 다 에틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_3-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 중 적어도 하나는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 가 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 4- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^e , R^f , 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성된 헤테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R^e 및 R^f 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께 인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 특정한 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 은

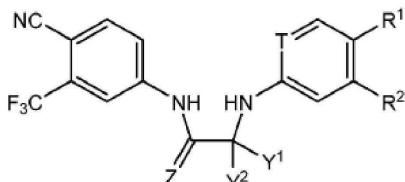


[0282] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 폐할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 O이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며; (vi) T는 C이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 상기 정의된 바와 같고, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 폐할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 O이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하며; (vi) T는 C이다.

[0283] 본원에 상술된 임의의 실시양태에서, 일부 실시양태에서의 R^2 는 할로 (예컨대, F)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^1 이 $-C_1-C_8$ 알킬- NR^aR^b 또는 $-C(O)NR^eR^f$ 인 경우에 R^2 는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1 이 $-O-C_1-C_8$ 알킬- NR^cR^d 인 경우에 R^2 는 H이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-A의 화합물이다.

[0285] <화학식 IV-A>

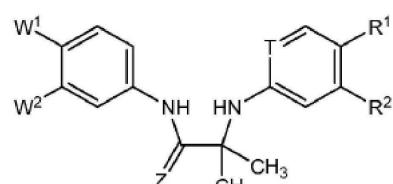


[0286]

[0287] 상기 식에서, Z, Y^1 , Y^2 , T, R^1 및 R^2 는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0288] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-B의 화합물이다.

[0289] <화학식 IV-B>



[0290]

[0291] 상기 식에서, W^1 , W^2 , T, R^1 및 R^2 는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0292] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-C의 화합물이다.

[0293] <화학식 IV-C>



[0294]

[0295] 상기 식에서, T, R^1 및 R^2 는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0296] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-D의 화합물이다.

[0297] <화학식 IV-D>



[0298]

[0299] 상기 식에서, R^1 및 R^2 는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0300] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-E의 화합물이다.

[0301] <화학식 IV-E>

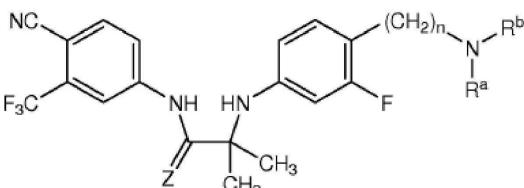


[0302]

[0303] 상기 식에서, R^1 은 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0304] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-F의 화합물이다.

[0305] <화학식 IV-F>



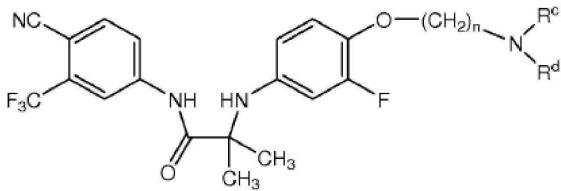
[0306]

[0307] 상기 식에서, n은 1 내지 8의 정수이고, R^a 및 R^b 는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0308] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-G의 화합물이다.

[0309]

<화학식 IV-G>



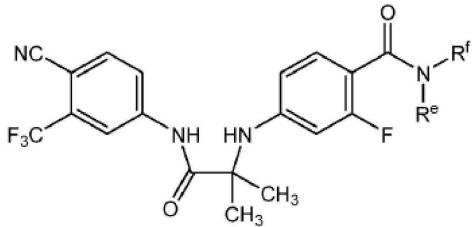
[0310]

[0311] 상기 식에서, n은 1 내지 8의 정수이고, R^c 및 R^d는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0312] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-H의 화합물이다.

[0313]

<화학식 IV-H>



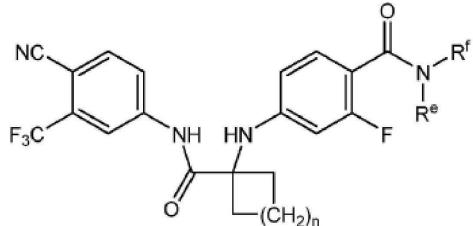
[0314]

[0315] 상기 식에서, n은 1 내지 8의 정수이고, R^c 및 R^d는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0316] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IV-J의 화합물이다.

[0317]

<화학식 IV-J>



[0318]

[0319] 상기 식에서, n은 0 내지 3의 정수이고, R^e 및 R^f는 화학식 IV 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0320]

화학식 IV에 따른 화합물의 예를 하기 표 2에 명시한다. 명시된 화합물은 염이 명시되지 않았더라도 염으로서 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 본원에 명시된 화합물의 모든 염 및 용매화물 뿐만 아니라, 화합물의 비-염 및 비-용매화물 형태도 포함하는 것으로 이해되고, 이는 당업자에 의해 널리 이해된다. 따라서, 화합물의 제약 상 허용되는 염이 의도되는 것으로 이해된다.

[0321]

<표 2>

[0322]

대표적인 화학식 IV의 화합물.

구조	화합물 번호
	1
	2
	3
	4
	5
	6

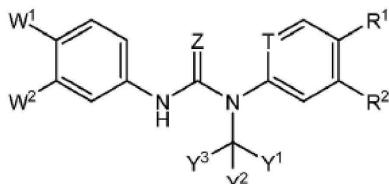
[0323]

구조	화합물 번호
	7
	8
	9
	10

[0324]

[0325] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V의 화합물이다.

[0326] <화학식 V>



[0327]

[0328] 상기 식에서,

[0329] W^1 은 CN , NO_2 또는 SO_2R^4 이고;

[0330] W^2 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 또는 할로겐이고;

[0331] Z 는 S , O 또는 NR^5 이고;

[0332] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 치환된 헤테로시클릴이거나, 또는 Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 사이클을 형성하고;

[0333] Y^3 은 카르복실, 포르밀, 알킬 카르보닐, 치환된 알킬 카르보닐, 알케닐 카르보닐, 치환된 알케닐 카르보닐, 알키닐 카르보닐, 치환된 알키닐 카르보닐, 아릴 카르보닐, 치환된 아릴 카르보닐, 헤테로아릴 카르보닐, 치환된 헤테로아릴 카르보닐, 아릴알킬 카르보닐, 아릴알케닐 카르보닐, 아릴알키닐 카르보닐, 헤테로아르알킬 카르보닐, 헤테로시클릴 카르보닐, 치환된 헤테로시클릴 카르보닐, 시아노, 아미노카르보닐, N-알킬 아미노카르보닐, N,N-디알킬 아미노카르보닐, N-치환된 알킬 아미노카르보닐, N,N-비스-치환된 알킬 아미노카르보닐, 알콕시 카르보닐, 치환된 알콕시 카르보닐, 할로카르보닐, 히드록시메틸, 알킬히드록시메틸, 치환된 알콕시메틸, 티오카르복실, 티오포르밀, 알킬 티오카르보닐, 치환된 알킬 티오카르보닐, 알케닐 티오카르보닐, 치환된 알케닐 티오카르보닐, 알키닐 티오카르보닐, 치환된 알키닐 티오카르보닐, 아릴 티오카르보닐, 치환된 아릴 티오카르보닐, 헤테로아릴 티오카르보닐, 치환된 헤테로아릴 티오카르보닐, 아릴알킬 티오카르보닐, 아릴알케닐 티오카르보닐, 헤테로아르알킬 티오카르보닐, 헤테로시클릴 티오카르보닐, 티오카르바밀, N-알킬 티오카르바밀, N,N-디알킬 티오카르바밀, N-치환된 알킬 티오카르바밀, N,N-비스-치환된 알킬 티오카르바밀, 알콕시 티오카르보닐, 치환된 알콕시 티오카르보닐, 할로티오카르보닐, 메르캅토 메틸, 치환된 알킬티오메틸; 헤테로아릴 카르보닐, 치환된 헤테로아릴 카르보닐, 아릴알킬 카르보닐, 아릴알케닐 카르보닐, 아릴알키닐 카르보닐, 헤테로아르알킬 카르보닐, 헤테로시클릴 카르보닐, 시아노, 아미노카르보닐, N-알킬 아미노카르보닐, N,N-디알킬 아미노카르보닐, N-치환된 알킬 아미노카르보닐, N,N-비스-치환된 알킬 아미노카르보닐, 알콕시 카르보닐, 치환된 알콕시 카르보닐, 할로카르보닐, 히드록시메틸, 치환된 알콕시메틸이고;

[0334] T 는 탄소 또는 질소이고 고리 내의 임의의 위치에 있을 수 있고;

[0335] R^1 은 수소, $-\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬- NR^aR^b , $-\text{O-C}_1\text{-C}_8$ 알킬- NR^cR^d , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 또는 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 이고, 여기서

[0336] R^a 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^b 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0337] R^c 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^d 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나, 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0338] R^e 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이고, R^f 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬이거나, 또는 R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께

혜테로시클릭 고리를 형성하고;

[0339] R^g 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^h 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나, 또는 R^g 및 R^h 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 혜테로시클릭 고리를 형성하고;

[0340] R^2 는 수소, 할로겐, 니트로, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0341] R^4 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이고;

[0342] R^5 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다.

[0343] 일부 실시양태에서, 화합물은 R^4 및 R^5 가 둘 다 수소인 경우에 T가 질소인 화학식 V의 화합물이다.

[0344] 일부 실시양태에서, 화합물은 W^1 이 CN인 화학식 V의 화합물이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서, W^2 는 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐 또는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 치환된 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 일부 실시양태에서, W^2 는 할로알킬 또는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 트리플루오로메틸이다. 특정한 실시양태에서, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, W^2 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, W^1 은 CN이고, W^2 는 수소이다.

[0345] 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬, 예컨대 Y^1 및 Y^2 가 둘 다 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이거나, 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 가 둘 다 메틸인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y^1 또는 Y^2 중 하나가 수소이고, Y^1 또는 Y^2 중 다른 하나가 C_1-C_8 알킬인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y^1 또는 Y^2 중 하나는 수소이고, Y^1 또는 Y^2 중 다른 하나는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나 이상이 알킬이고, 여기서 상기 알킬이 시클로알킬인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나 이상이 치환된 알킬이고, 여기서 상기 치환된 알킬이 치환된 시클로알킬인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 하나 또는 둘 모두가 치환된 알킬, 치환된 알케닐 또는 치환된 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐이 1개 이상의 할로겐으로 치환된 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 중 적어도 하나는 할로알킬, 할로알케닐 또는 할로알키닐이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 할로알킬, 할로알케닐 또는 할로알키닐이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 가 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하는 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸 모이어티를 형성한다. 특정한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고, W^1 은 CN이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, Y^1 은 이소프로필이고, Y^2 는 H이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다. 특정한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께

시클로프로필을 형성하고, W^1 은 CN이다. 화학식 V의 또 다른 특정한 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, W^1 은 CN이고, W^2 는 퍼할로알킬, 예컨대 CF_3 이다.

[0346] 한 실시양태에서, Y^3 은 카르복실, 카르보닐 또는 그의 유도체, 예컨대 카르복실, 포르밀, 알킬 카르보닐, 치환된 알킬 카르보닐, 알케닐 카르보닐, 치환된 알케닐 카르보닐, 알키닐 카르보닐, 치환된 알키닐 카르보닐, 아릴 카르보닐, 치환된 아릴 카르보닐, 헤테로아릴 카르보닐, 치환된 헤�테로아릴 카르보닐, 아릴알킬 카르보닐, 아릴알케닐 카르보닐, 아릴알키닐 카르보닐, 헤테로아르알킬 카르보닐, 헤테로시클릴 카르보닐, 시아노, 카르바밀, N-알킬 카르바밀, N,N-디알킬 카르바밀, N-치환된 알킬 카르바밀, N,N-비스-치환된 알킬 카르바밀, 알콕시 카르보닐, 치환된 알콕시 카르보닐, 할로카르보닐, 히드록시메틸, 알킬히드록시메틸 또는 치환된 알콕시메틸이다. 한 실시양태에서, Y^3 은 티오카르복실, 티오포르밀, 알킬 티오카르보닐, 치환된 알킬 티오카르보닐, 알케닐 티오카르보닐, 치환된 알케닐 티오카르보닐, 알키닐 티오카르보닐, 치환된 알키닐 티오카르보닐, 아릴 티오카르보닐, 치환된 아릴 티오카르보닐, 헤�테로아릴 티오카르보닐, 치환된 헤�테로아릴 티오카르보닐, 아릴알킬 티오카르보닐, 아릴알케닐 티오카르보닐, 아릴알키닐 티오카르보닐, 헤�테로아르알킬 티오카르보닐, 헤�테로시클릴 티오카르보닐, 치환된 헤�테로시클릴 티오카르보닐, 티오카르바밀, N-알킬 티오카르바밀, N,N-디알킬 티오카르바밀, N-치환된 알킬 티오카르바밀, N,N-비스-치환된 알킬 티오카르바밀, 알콕시 티오카르보닐, 할로티오카르보닐, 메르캅토메틸, 치환된 알킬티오메틸이다.

[0347] 특정한 실시양태에서, Y^3 은 티오카르복실 또는 카르복실이다. 특정한 실시양태에서, Y^3 은 카르복실이다.

[0348] 특정한 실시양태에서, Y^3 은 아미노카르보닐, N-알킬 아미노카르보닐, N,N-디알킬 아미노카르보닐이다. 특정한 실시양태에서, Y^3 은 아미노카르보닐이다.

[0349] 또 다른 특정한 실시양태에서, Y^3 은 포르밀, 알킬 카르보닐 또는 알콕시 카르보닐이다. 특정한 실시양태에서, Y^3 은 알콕시카르보닐이다.

[0350] 한 실시양태에서, Y^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤�테로아르알킬, 헤�테로시클릴, 치환된 헤�테로시클릴이다.

[0351] 일부 실시양태에서, Z가 치환된 N (예컨대, NR^5), S 또는 0인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, Z는 0이다. 일부 실시양태에서, Z는 S이다. 특정한 실시양태에서, Z는 S 또는 0이고, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 S 또는 0이고, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 S 또는 0이고, Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이거나, 또는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성한다.

[0352] 일부 실시양태에서, Z가 S이고, 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의되는 화학식 V의 화합물이 제공된다: (i) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 C_1-C_8 알킬이고; (ii) W^1 은 CN이고; (iii) W^2 는 퍼할로알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 S이고, Y^1 및 Y^2 는 동일한 C_1-C_8 알킬이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다. 한 특정한 이러한 실시양태에서, Z는 S이고, Y^1 및 Y^2 는 각각 메틸이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다. 한 특정한 이러한 실시양태에서, Z는 S이고, Y^1 및 Y^2 는 각각 메틸이고, Y^3 은 카르복실이고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF_3 이다. 일부 실시양태에서, Z가 S이고, 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의되는 화학식 V의 화합물이 제공된다: (i) Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5 시클로알킬을 형성하고; (ii) W^1 은 CN이고; (iii) W^2 는 퍼할로알킬이며; (iv) Y^3 은 카르복실이다. 일부 실시양태에서, Z는 S이고, Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C_3-C_5

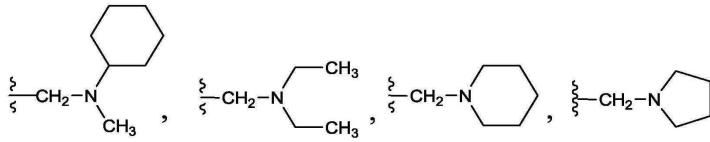
시클로알킬을 형성하고, W^1 은 CN이고, W^2 는 CF₃이다. 한 특정한 실시양태에서, Z는 0이고, Y¹ 및 Y²는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, Y³은 카르복실이고, W¹은 CN이고, W²는 CF₃이다.

[0353] 일부 실시양태에서, Z가 S이고, 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의되는 화학식 V의 화합물이 제공된다: (i) Y¹ 및 Y²는 둘 다 C₁-C₈ 알킬이고; (ii) W¹은 CN이고; (iii) W²는 퍼할로알킬이며; (iv) Y³은 티오카르복실, 아미노카르보닐, N-알킬 아미노카르보닐, N,N-디알킬 아미노카르보닐, 포르밀, 알킬 카르보닐 또는 알콕시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 특정한 이러한 실시양태에서, Y³은 알콕시카르보닐 또는 아미노카르보닐이다. 한 특정한 이러한 실시양태에서, Z는 S이고, Y¹ 및 Y²는 각각 메틸이고, Y³은 알콕시카르보닐 또는 아미노카르보닐이고, W¹은 CN이고, W²는 CF₃이다. 일부 실시양태에서, Z가 S이고, 하기 구조적 특징 중 하나 이상에 의해 추가로 정의되는 화학식 V의 화합물이 제공된다: (i) Y¹ 및 Y²는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C₃-C₅ 시클로알킬을 형성하고; (ii) W¹은 CN이고; (iii) W²는 퍼할로알킬이며; (iv) Y³은 알콕시카르보닐 또는 아미노카르보닐이다. 일부 실시양태에서, Z는 S이고, Y¹ 및 Y²는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 C₃-C₅ 시클로알킬을 형성하고, W¹은 CN이고, W²는 CF₃이다. 한 특정한 실시양태에서, Z는 0이고, Y¹ 및 Y²는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하고, Y³은 알콕시카르보닐 또는 아미노카르보닐이고, W¹은 CN이고, W²는 CF₃이다.

[0354] 일부 실시양태에서, T는 C이다. 일부 실시양태에서, T는 N이다. 적용가능한 경우에, 임의의 실시양태는 일부 실시양태에서 T가 C인 것으로 추가로 정의될 수 있는 것으로 이해된다. 적용가능한 경우에, 임의의 실시양태는 일부 실시양태에서 T가 N인 것으로 추가로 정의될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 본원에 기재된 실시양태는 일부 실시양태에서 T가 C인 것으로 추가로 정의될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 실시양태는 일부 실시양태에서 T가 N인 것으로 추가로 정의될 수 있는 것으로 이해된다.

[0355] R¹이 -C₁-C₈ 알킬-NR^aR^b인 화학식 V의 화합물이 제공되고, 여기서 R^a는 C₁-C₁₂ 알킬이고, R^b는 H 또는 C₁-C₁₂ 알킬이거나, 또는 R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 혜테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, -C₁-C₈ 알킬-NR^aR^b의 -C₁-C₈ 알킬 모이어티는 -(CH₂)_n 모이어티이고, 여기서 n은 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시양태에서, n은 4 이하이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, R^a는 C₁-C₁₂ 알킬이고, R^b는 H이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 R^a는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이고, R^b는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a는 C₁-C₈ 알킬이고, R^b는 H이다. 일부 실시양태에서, R^a는 C₃-C₆ 알킬이고, R^b는 H이다. 또한, R^a가 C₁-C₁₂ 알킬이고, R^b가 C₁-C₁₂ 알킬인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^a는 C₃-C₁₂ 시클로알킬이고, R^b는 C₁-C₁₂ 알킬(예컨대, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₁-C₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 동일한 C₁-C₁₂ 알킬이고, 예컨대 R^a 및 R^b는 둘 다 에틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 C₃-C₆ 알킬이다. 다른 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 혜테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^a 및 R^b가 함께 혜테로시클릭 고리를 형성하는 경우에, 고리는 4원 내지 7원 혜테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^a, R^b 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성되는 혜테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 혜테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R^a 및 R^b가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 특정한 실시양태에서, R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 적용가능한 경우에, R¹이 -C₁-C₈ 알킬-NR^aR^b인 본원에 상술된 임의의 것에 대해, 일부 실시양태에서 -C₁-C₈ 알킬-NR^aR^b의 C₁-C₈

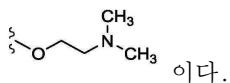
알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n 은 1이다. 따라서, 일부 실시양태에서 R^1 은 $-CH_2NR^aR^b$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 본원에서 정의된 것과 같을 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 은



이다.

[0356] 이들 실시양태 중 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 S이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며; (v) T는 C이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 상기 정의된 것과 같고, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 S이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고; (v) R^2 는 할로겐 (예컨대, F)이며; (vi) T는 C이다.

[0357] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-O-C_1-C_8$ 알킬- NR^cR^d 이고, 여기서 R^c 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^d 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나, 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, $-O-C_1-C_8$ 알킬- NR^cR^d 의 $-C_1-C_8$ 알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n 은 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시양태에서, n 은 4 이하이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이다. 일부 실시양태에서, R^c 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^d 는 H이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 R^c 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸이고, R^d 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^c 는 C_1-C_8 알킬이고, R^d 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^c 는 C_1-C_4 알킬이고, R^d 는 H이다. 또한, R^c 및 R^d 가 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 동일한 C_1-C_{12} 알킬이고, 예컨대 R^c 및 R^d 는 둘 다 메틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_1-C_4 알킬이다. 다른 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 가 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하는 경우에, 고리는 4원 내지 7원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^c , R^d 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성되는 헤테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C, 및 R^c 및 R^d 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 특정한 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 적용 가능한 경우에, R^1 이 $-O-C_1-C_8$ 알킬- NR^cR^d 인 본원에 상술된 임의의 것에 대해, 일부 실시양태에서 $-O-C_1-C_8$ 알킬- NR^cR^d 의 C_1-C_8 알킬 모이어티는 $-(CH_2)_n$ 모이어티이고, 여기서 n 은 2이다. 따라서, 일부 실시양태에서 R^1 은 $-OCH_2CH_2NR^cR^d$ 이고, 여기서 R^c 및 R^d 는 본원에서 정의된 것과 같을 수 있다. 일부 실시양태에서, R^1 은

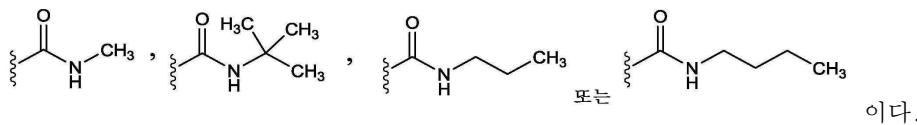


이다.

[0358] 이들 실시양태 중 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3)이고; (iii) Z는 S이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이고; (v) R^2 는 H이며; (vi) T는 C이다.

[0359] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 하기 조건 (i) 또는 (ii) 또는 (iii) 또는 (iv)에

서 정의된 것과 같다: (i) R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나; (ii) R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이거나; (iii) R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 C_1-C_{12} 알킬이거나; 또는 (iv) R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 V의 화합물이고, 여기서 R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 및 R^f 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 V의 화합물이고, 여기서 R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 V의 화합물이고, 여기서 R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 V의 화합물이고, 여기서 R^1 은 $-C(O)NR^eR^f$ 이고, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 H이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 R^e 는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 웬틸 또는 헥실이고, R^f 는 H이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, R^e 는 C_3-C_{12} 시클로알킬 (예컨대, 시클로펜틸)이고, R^f 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_3-C_{12} 분지형 알킬 (예컨대, tert-부틸)이고, R^f 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_8 알킬이고, R^f 는 H이다 (예컨대, R^e 는 메틸이고, R^f 는 H이다). 일부 실시양태에서, R^e 는 C_3-C_6 알킬이고, R^f 는 H이다 (예컨대, R^e 는 프로필 또는 부틸이고, R^f 는 H이다). 또 다른 특정한 실시양태에서, R^e 는 C_1-C_{12} 알킬이고, R^f 는 C_1-C_{12} 알킬이다 (예컨대, R^e 는 에틸이고, R^f 는 메틸이다). 또한, R^e 및 R^f 가 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬인 (예컨대, R^e 및 R^f 가 둘 다 메틸인) 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 가 독립적으로 C_1-C_{12} 알킬인 화학식 V의 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 동일한 C_1-C_{12} 알킬이고, 예컨대, R^e 및 R^f 는 둘 다 에틸인 경우이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_3-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 중 적어도 하나는 C_3-C_6 시클로알킬이다. 다른 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^e 및 R^f 가 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하는 경우에, 고리는 4원 내지 7원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 실시양태에서, R^e , R^f 및 이들이 부착되어 있는 N에 의해 형성되는 헤테로시클릭 고리는 환상 원자로서 C 및 N만을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 환상 원자로서 C 및 R^e 및 R^f 가 이들이 부착되어 있는 N과 함께인 경우에 제공되는 N만을 함유한다. 특정한 실시양태에서, R^e 및 R^f 는 이들이 부착되어 있는 N과 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^1 은



이다.

[0360] 이를 실시양태 중 일부에서, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3) 또는 수소이고; (iii) Z는 S이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 둘 다 메틸이며; (vi) T는 C이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 상기 정의된 것과 같으며, 화합물은 하기 구조적 특징 중 임의의 하나 이상에 의해 추가로 정의된다: (i) W^1 은 CN이고; (ii) W^2 는 퍼할로알킬 (예컨대, CF_3) 또는 수소이고; (iii) Z는 S이고; (iv) Y^1 및 Y^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클로프로필을 형성하며; (vi) T는 C이다.

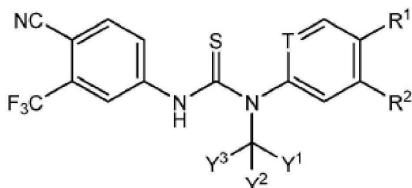
[0361] 본원에서 상술된 임의의 실시양태에서, 일부 실시양태에서 R^2 는 할로 (예컨대, F)이다. 일부 실시양태에서, R^2

는 H이다. 일부 실시양태에서, R^1 이 $-C_1-C_8$ 알킬-NR^aR^b 또는 $-C(O)NR^eR^f$ 인 경우에 R²는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^1 이 $-O-C_1-C_8$ 알킬-NR^cR^d인 경우에 R²는 H이다.

[0362] 본원에서 상술된 임의의 실시양태에서, Y³은 티오카르복실, 카르복실, 아미노카르보닐, N-알킬 아미노카르보닐, N,N-디알킬 아미노카르보닐, 포르밀, 알킬 카르보닐 또는 알콕시 카르보닐이다. 특정한 실시양태에서, Y³은 카르복실이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, Y³은 알콕시카르보닐이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, Y³은 아미노카르보닐이다.

[0363] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-A의 화합물이다.

[0364] <화학식 V-A>

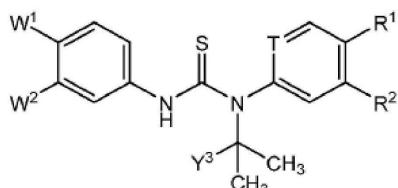


[0365]

[0366] 상기 식에서, Y¹, Y², Y³, T, R¹ 및 R²는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0367] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-B의 화합물이다.

[0368] <화학식 V-B>

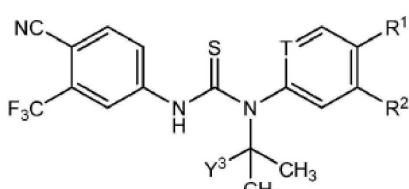


[0369]

[0370] 상기 식에서, W¹, W², Y³, T, R¹ 및 R²는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0371] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-C의 화합물이다.

[0372] <화학식 V-C>



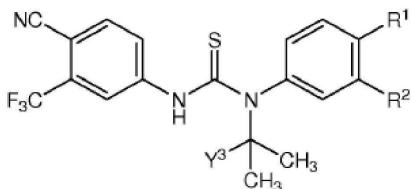
[0373]

[0374] 상기 식에서, Y³, T, R¹ 및 R²는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0375] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-D의 화합물이다.

[0376]

<화학식 V-D>



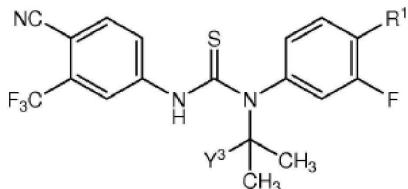
[0377]

[0378] 상기 식에서, Y³, R¹ 및 R²는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0379] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-E의 화합물이다.

[0380]

<화학식 V-E>



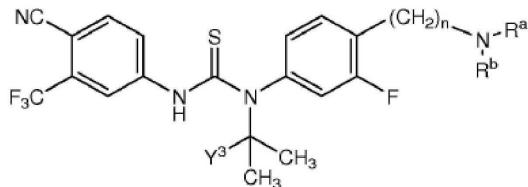
[0381]

[0382] 상기 식에서, Y³ 및 R¹은 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0383] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-F의 화합물이다.

[0384]

<화학식 V-F>



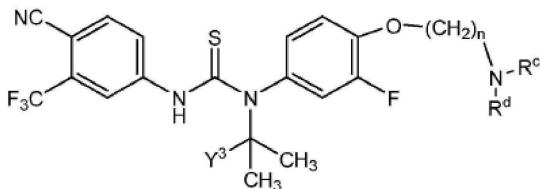
[0385]

[0386] 상기 식에서, n은 1 내지 8의 정수이고, Y³, R^a 및 R^b는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0387] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-G의 화합물이다.

[0388]

<화학식 V-G>



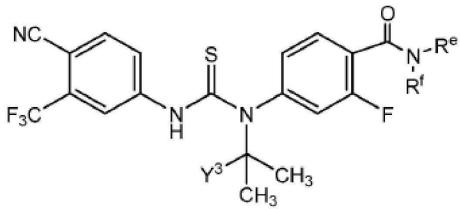
[0389]

[0390] 상기 식에서, n은 1 내지 8의 정수이고, Y³, R^c 및 R^d는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0391] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-H의 화합물이다.

[0392]

<화학식 V-H>



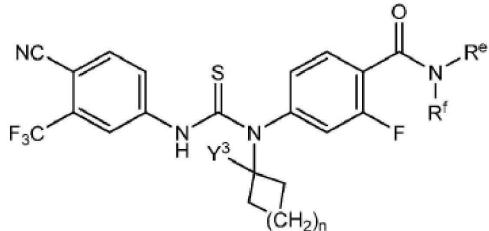
[0393]

[0394] 상기 식에서, Y^3 , R^e 및 R^f 는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0395] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 V-J의 화합물이다.

[0396]

<화학식 V-J>



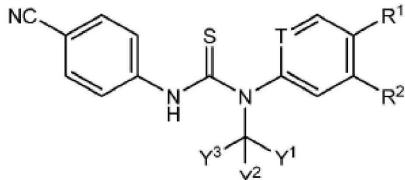
[0397]

[0398] 상기 식에서, n은 0 내지 3이고, Y^3 , R^e 및 R^f 는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0399] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-K의 화합물이다.

[0400]

<화학식 V-K>



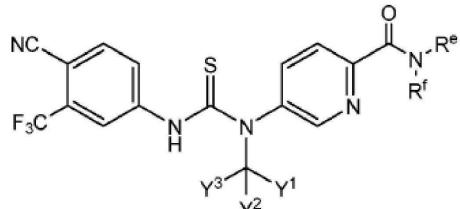
[0401]

[0402] 상기 식에서, Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 및 R^2 는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0403] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-L의 화합물이다.

[0404]

<화학식 V-L>



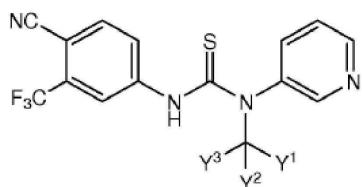
[0405]

[0406] 상기 식에서, n은 0 내지 3이고, Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^e 및 R^f 는 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0407] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 V-M의 화합물이다.

[0408]

<화학식 V-M>



[0409]

[0410] 상기 식에서, Y^1 , Y^2 및 Y^3 은 화학식 V 또는 그의 임의의 실시양태에서 정의된 것과 같다.

[0411]

본원에서 상술된 화학식 V-A, V-B, V-C, V-D, V-E, V-F, V-G, V-H, V-J, V-K, V-L 내지 V-M 중 어느 하나의 변형에서, 특정한 실시양태에서 Y^3 은 티오카르복실, 카르복실, 아미노카르보닐, N-알킬 아미노카르보닐, N,N-디알킬 아미노카르보닐, 포르밀, 알킬 카르보닐 또는 알콕시 카르보닐이다. 본원에서 상술된 화학식 V-A, V-B, V-C, V-D, V-E, V-F, V-G, V-H, V-J, V-K, V-L 내지 V-M 중 어느 하나의 특정한 변형에서, Y^3 은 카르복실이다. 본원에서 상술된 화학식 V-A, V-B, V-C, V-D, V-E, V-F, V-G, V-H, V-J, V-K, V-L 내지 V-M 중 어느 하나의 또 다른 특정한 변형에서, Y^3 은 알콕시 카르보닐이다. 본원에서 상술된 화학식 V-A, V-B, V-C, V-D, V-E, V-F, V-G, V-H, V-J, V-K, V-L 내지 V-M 중 어느 하나의 또 다른 특정한 변형에서, Y^3 은 아미노카르보닐이다.

[0412]

화학식 V에 따른 화합물의 예를 하기 표 3에 명시한다. 명시된 화합물은 염이 명시되지 않았더라도 염으로서 존재할 수 있으며, 본 개시내용은 본원에 명시된 화합물의 모든 염 및 용매화물 뿐만 아니라, 화합물의 비-염 및 비-용매화물 형태도 포함하는 것으로 이해되고, 이는 당업자에 의해 널리 이해된다. 따라서, 화합물의 제약상 허용되는 염이 의도되는 것으로 이해된다.

[0413]

<표 3>

[0414]

대표적인 화학식 V의 화합물.

구조	화합물 번호
	11
	12
	13
	14
	15
	16

[0415]

구조	화합물 번호
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24

[0416]

구조	화합물 번호
	25
	26
	27

[0417]

7. 대사물

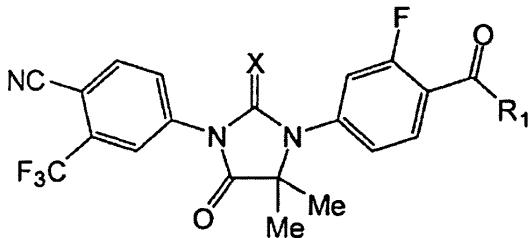
일부 실시양태에서, 화합물은 디아릴티오헤단토인 화합물의 대사물, 예를 들어 제WO 2010/099238호에 개시된 바와 같은 것이다.

[0420]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0421]

<화학식 VI>



[0422]

상기 식에서,

[0424]

X 는 S 또는 0 이고,

[0425]

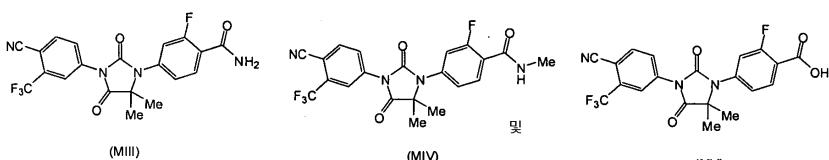
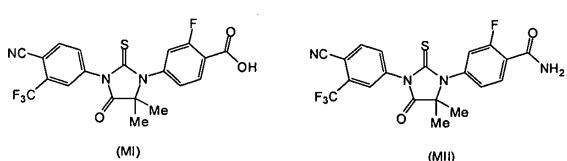
X가 S의 경우에 R^1 은 OH 또는 NH_2 이고

[0426]

X가 O인 경우에 R^1 은 OH, NH₂, 또는 NHMe이다.

[0427]

이부 식시약태에서 화학식 VI와 화학물 유



[0428]

8.

[0430]

상기 기재된 화합물의 염은 개시된 방법에 사용될 수 있다. 화합물이 예를 들어 1개 이상의 염기성 중심을 갖는 경우에, 이는 산 부가염을 형성할 수 있다. 이들은 예를 들어, 강한 무기 산, 예컨대 미네랄 산, 예를 들어 황산, 인산 또는 할로젠헤수소산, 강한 유기 카르복실산, 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자의 알칸카르복실산 (예를 들어 할로겐에 의해 치환되거나 비치환됨), 예를 들어 아세트산, 예컨대 포화 또는 불포화 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산, 예컨대 히드록시카르복실산, 예를 들어 아스코르브산, 글리콜산, 락트산, 밀산, 타르타르산 또는 시트르산 산, 예컨대 아미노산, (예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산 또는 리신 또는 아르기닌), 또는 벤조산, 또는 유기 술폰산, 예컨대 예를 들어 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 (C1-C4) 알킬 또는 아릴술폰산, 예를 들어 메틸- 또는 p-톨루엔-술폰산과 형성된다. 원하는 경우에, 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖는 상응하는 산 부가염이 또한 형성될 수 있다. 하나 이상의 산 기 (예를 들어 COOH)를 갖는 화합물은 또한 염기와 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기와의 염은 예를 들어, 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노, 디 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸, tert-부틸, 디에틸, 디이소프로필, 트리에틸, 트리부틸 또는 디메틸-프로필아민, 또는 모노, 디 또는 트리히드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노, 디 또는 트리에탄올아민과의 염이다. 상응하는 내부 염이 또한 형성될 수 있다. 제약 용도로는 부적합하나 예를 들어 유리 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단리 또는 정제를 위해 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다. 일부 실시양태에서, 염기성 기를 함유하는 화합물의 염은 모노히드로클로라이드, 히드로젠헤수소산, 메탄솔포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 산 기를 함유하는 화합물의 염은 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염 및 제약상 허용되는 유기 아민을 포함한다.

[0431]

일부 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 (예컨대, 비-독성, 생리학상 허용되는) 염이다. 제약상 허용되는 염은 유리 (비-염) 화합물의 생물학적 활성의 적어도 일부를 유지하고, 개인에게 약물 또는 약제로서 투여될 수 있다. 이러한 염은 예를 들어 (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성되거나;

또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 숙신산, 말레산, 타르타르산 등과 형성되는 산 부가염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체된 경우에 형성되는 염; 또는 유기 염기와의 배위물을 포함한다. 허용되는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 포함한다. 허용되는 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염의 추가의 예는 문헌 [Berge et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977 Jan;66(1):1-19]에 나열된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 제조 방법에서 계내에서 제조될 수 있거나, 또는 별도로 그의 유리 산 또는 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 각각 반응시키고 후속 정제 동안 그렇게 형성되는 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염에 대한 언급은 그의 용매 부가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 종종 결정화 공정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 음점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 다양한 인자, 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도는 단일 결정 형태가 우세하게 할 수 있다.

[0432] 치료 방법

하기 논의된 유방암 적응증 및 미국 특허 7,709,517; US 2011/0003839; WO 2010/118354; WO 2011/044327; 및 WO 2010/099238에 개시된 치료 적응증 이외에, 화학식 I, II, III, IV, V 및 VI의 화합물은 안드로겐 수용체 관련 질환 또는 상태, 예컨대 양성 전립선 비대증, 탈모 및 여드름을 치료하는데 사용될 수 있다. 이를 및 관련 화합물은 또한 다른 핵 수용체, 예컨대 글루코코르티코이드 수용체, 에스트로겐 수용체 및 퍼옥시솜 증식자-활성화 수용체의 조절제로서, 및 핵 수용체가 역할을 수행하는 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환을 위한 치료제로서 유용할 수 있다.

[0434] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료"는 증상으로부터의 완화, 증상의 경감, 및 치료될 질환과 관련된 증상의 악화의 방지를 포함하나 이에 제한되지 않는 유익한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 치료는 또한 생존 시간의 향상, 무진행 생존 시간의 향상, 및 종양 크기의 감소 중 임의의 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0435] 1. 유방암

[0436] 화합물은 다양한 형태의 유방암 (유방암이 안드로겐 수용체 또는 에스트로겐 수용체를 발현하든 발현하지 않든)을 치료하는데 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 유방암은 기저-유사 유방암, BRCA1-관련 유방암, 수질 유방암, 화생성 유방암, 특별한 조직학적 유형의 유방암, 삼중 음성 유방암, 및 내분비 요법에 대해 내성인 유방암을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0437] 일부 실시양태에서, 치료되는 환자는 폐경후이다. 다른 실시양태에서, 치료되는 환자는 폐경전이다. 다른 실시양태에서, 치료되는 환자는 폐경전후이다. 일부 실시양태에서, 치료되는 환자는 남성이다.

[0438] 일부 실시양태에서, 유방암은 ER+이다 (즉, 시험되는 세포의 1% 이상은 면역세포화학에 의해 검출가능한 ER을 발현함). 일부 실시양태에서, 유방암은 에스트라디올-매개된 성장을 나타내는 세포를 함유한다. 일부 실시양태에서, 치료되는 환자는 검출가능한 순환 수준의 에스트라디올을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 치료되는 환자는 10 pmol/L 초과의 에스트라디올 순환 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 치료되는 환자는 10 pmol/L 미만의 에스트라디올 순환 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 에스트라디올 수준은 문헌 [Cummings et al., JAMA 287, 216-20, 2002]에 기재된 바와 같은 이중-항체 절차에 의해 측정된다.

[0439] i. 삼중 음성 유방암

[0440] 일부 실시양태에서, 유방암은 하위유형의 삼중 음성 유방암, 예컨대 기저-유사 유형 1 (BL1), 기저-유사 유형 2 (BL2), 면역조절 (IM), 중간엽 (M), 중간엽 줄기-유사 (MSL) 및 내강 안드로겐 수용체 (LAR) 하위유형의 삼중 음성 유방암을 포함하나 이에 제한되지 않는 삼중 음성 유방암이다. 본원에서 사용되는 "삼중 음성 유방암"은 에스트로겐 수용체 (ER), 프로게스테론 수용체 (PR)의 결핍, 및 Her2neu의 과다발현 또는 증폭의 결핍을 특징으로 한다. 종양은 시험되는 세포의 1% 미만이 면역조직화학에 의해 측정시 ER 또는 PR에 대해 양성인 경우, 및 Her2 유전자가 발현되지 않는 경우 ER 또는 PR의 발현에 대해 음성이다 (예를 들어, 증폭이 FISH에 의해 검출되지 않음). 삼중 음성 유방암은 임상적으로 표준 치료에 대해 더 공격성이고 덜 반응성인 것을 특징으로 하고,

더 불량한 전반적 환자 예후와 관련된다. 이는 더 젊은 여성 및 BRCA1 돌연변이를 갖는 여성에서 보다 빈번하게 진단된다.

[0441] 일부 실시양태에서, 삼중 음성 유방암은 AR+이며; 즉, 이는 면역조직화학, 리간드 결합 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 검출시 검출가능한 안드로겐 수용체를 발현하는 세포를 함유한다. 다른 실시양태에서, 삼중 음성 유방암은 AR-이다.

ii. 내분비 요법에 내성이 ER+ 유방암

[0443] 대략 75%의 유방암이 에스트로겐 수용체 (ER)를 발현하고, 내분비 요법의 후보이다. 선택적 ER 조절제인 타목시펜이 가장 일반적으로 처방되는 내분비 요법제이지만, 에스트로겐 (ER)을 보유하는 종양의 대략 30%는 에스트로겐/ER에 대한 요법제, 예컨대 타목시펜 또는 아로마타제 억제제 (AI)에 반응하지 않고, 전이성 질환을 갖는 거의 모든 환자에서 내성이 발생한다. 이러한 환자에서는, 화합물이 치료적 개입을 제공할 수 있다.

[0444] 일부 실시양태에서, 유방암은 ER+, 즉 상기 기재된 바와 같이 측정할 때 검출가능한 수준의 에스트로겐 수용체를 함유하지만, 내분비 요법제에 내성이 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "내분비 요법"은 1종 이상의 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸)의 투여 및/또는 1종 이상의 에스트로겐 수용체 조절제 (예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 폴베스트란트)의 투여를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "내분비 요법에 내성이 있는"은 종양 (원발성 또는 전이물)이 1종 이상의 상기 처치에 대해 크기축소되어 반응하는 것이 아니라 동일 크기를 유지하거나 크기가 증가하는 것을 의미하거나, 또는 환자 수명 중 임의의 시점에서 이러한 처치에 대한 반응으로 재발하는 것을 의미한다.

[0445] 일부 실시양태에서, 유방암은 ER+/AR+이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 ER+/AR-이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 면역조직화학 또는 리간드 결합 검정 또는 임의의 다른 검출 방법으로 검출할 때 프로게스테론 수용체 양성 (PR+)인 세포를 함유한다. 일부 실시양태에서, 유방암은 프로게스테론 수용체를 갖는 것으로 검출가능한 세포를 함유하지 않으며, 예를 들어 유방암은 프로게스테론 수용체 음성 (PR-)이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 계내 혼성화 이후 관찰가능한 Her2 유전자 증폭으로 검출할 때 Her2 양성 (Her2+)인 세포를 함유한다. 일부 실시양태에서, 유방암은 Her2의 증폭 또는 발현 또는 과다발현을 갖는 것으로 검출가능한 세포를 함유하지 않으며, 예를 들어 유방암은 Her2 음성 (Her2-)이다. 프로게스테론 수용체 및 Her2는 동일하거나 상이한 집단의 세포상에 존재할 수 있고, 이는 ER 및/또는 AR을 발현하는 세포의 집단과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0446] 일부 실시양태에서, 유방암은 AR+, ER+ 및 Her2+로 확인된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 AR+, ER+ 및 PR+로 확인된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 AR+, ER+, Her2+ 및 PR+로 확인된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 AR-, ER+ 및 Her2+로 확인된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 AR-, ER+ 및 PR+로 확인된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 AR-, ER+, Her2+ 및 PR+로 확인된다. 일부 실시양태에서, 유방암은 AR+, ER-, HER2+ 및 PR-로 확인된다.

2. 제약 조성물

[0448] 화합물은 정제, 트로키제, 환제, 캡슐제, 시럽제, 엘릭시르제, 주사액제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당업계에 공지된 임의의 유형의 제약 조성물로 제제화될 수 있다.

[0449] 제약 조성물은 전형적으로 제약상 또는 약리학상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 허용되는"은 생물학적으로 또는 다른 측면에서 바람직하지 않은지는 않은 물질을 의미하고, 예를 들어 상기 물질은 임의의 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 또는 그것이 함유된 해당 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 독성학 및 제조 시험의 요구되는 기준치를 충족시키고/거나 미국 식품의약청(Food and Drug administration)에서 작성한 불활성 성분 가이드(Inactive Ingredient Guide)에 포함된 것이다.

[0450] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부형제"는 약물 또는 제약품, 예컨대 활성 성분으로서의 화합물을 함유하는 정제의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 용어 부형제에는 다양한 물질이 포함될 수 있고, 결합제, 봉해제, 코팅제, 압착/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여를 위한 용액, 씹을 수 있는 정제를 위한 물질, 감미제 또는 향미제, 혼탁화/겔화제, 또는 습식 과립화제로서 사용되는 임의의 물질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 결합제는 예를 들어 카르보머, 포비돈, 크산탄 겹 등을 포함하고; 코팅제는 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 젤란 겹, 말토덱스트린, 장용 코팅제 등을 포함하고; 압착/캡슐화 보조제는 예를 들어 탄산칼슘, 텍스트로스, 프룩토스 dc (dc = "직접 압착가능한"), 허

니 dc, 락토스 (무수물 또는 1수화물; 임의로는 아스파르탐, 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스와 조합됨), 전분 dc, 수크로스 등을 포함하고; 봉해제는 예를 들어 크로스카르멜로스 나트륨, 젤란 검, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하고; 크림 또는 로션은 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함하고; 윤활제는 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 등을 포함하고; 씹을 수 있는 정제를 위한 물질은 예를 들어 텍스트로스, 프룩토스 dc, 락토스 (1수화물, 임의로는 아스파르탐 또는 셀룰로스와 조합됨) 등을 포함하고; 혼탁화/겔화제는 예를 들어 카라기난, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크산탄 검 등을 포함하고; 감미제는 예를 들어 아스파르탐, 텍스트로스, 프룩토스 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함하며; 습식 과립화제는 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미세결정질 셀룰로스 등을 포함한다.

[0451] 정제, 트로키제, 환제, 캡슐제 등은 또한 다음을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 트라가칸트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 및 감미제, 예컨대 수크로스, 프룩토스, 락토스 또는 아스파르탐 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 원터그린 오일, 또는 체리 향미제가 첨가될 수 있다. 단위 투여 형태가 캡슐제인 경우, 이것은 상기 유형의 물질에 추가하여 액체 담체, 예컨대 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅제로서 존재할 수도 있고, 또는 고체 단위 투여 형태의 물리적 형태를 달리 변형시키기 위해 존재할 수도 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐제는 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 시럽제 또는 엘럭시르제는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로스 또는 프룩토스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예컨대 체리 또는 오렌지 향미제를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투여 형태의 제조에 사용되는 임의의 물질은 제약상 허용되고 사용되는 양에서 실질적으로 비-독성이어야 한다. 추가로, 디아릴히단토인 화합물이 지속 방출 제제 및 장치에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 시간 방출 (time release) 캡슐제, 시간 방출 정제, 및 시간 방출 환제에 혼입될 수 있다.

[0452] 주사 또는 주입에 적합한 제약 투여 형태는 화합물을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산액 또는 멸균 분말을 포함할 수 있고, 이것은 멸균 주사가능한 또는 주입가능한 용액 또는 분산액의 즉각투여용(extemporaneous) 제제에 적합하고 임의로는 리포좀 내에 포함된다. 궁극적인 투여 형태는 전형적으로 멸균된 유체이고, 제조 및 저장 조건에서 안정적이다. 액체 담체 또는 비히클은 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스테르, 및 이것들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 예를 들어 리포좀의 형성, 분산액의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지, 또는 계면활성제의 사용에 의해 적당한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물의 작용 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에서, 예를 들어 당, 완충제 또는 염화나트륨과 같은 등장화제가 포함된다. 주사가능한 조성물의 지연 흡수는 조성물 중에 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 달성될 수 있다.

[0453] 멸균 주사가능한 용액제는 필요량의 화합물을 적절한 용매 중에 상기 언급한 다양한 다른 성분과 함께 혼입시키고, 필요에 따라 이후에 멸균 여과하여 제조된다. 멸균 주사가능한 용액제의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에는, 상기 제조 방법이 진공 건조 및 동결 건조 기술을 포함하고, 이로써 활성 성분 및 이전의 멸균-여과된 용액 중에 존재하였던 임의의 추가의 원하는 성분의 분말이 수득된다.

[0454] 유용한 고체 담체는 미분 고체, 예컨대 활석, 점토, 미세결정질 셀룰로스, 실리카, 알루미나 등을 포함한다. 다른 고체 담체는 비독성 중합체 나노입자 또는 마이크로입자를 포함한다. 유용한 액체 담체는, 화합물이 임의로는 비-독성 계면활성제의 도움을 받아 유효 수준으로 용해 또는 분산될 수 있는 물, 알콜 또는 글리콜 또는 물/알콜/글리콜 블렌드를 포함한다. 보조제, 예컨대 향료 및 추가의 항미생물제가 첨가되어, 주어진 용도를 위한 특성을 최적화할 수 있다. 생성된 액체 조성물은 봉대 및 기타 드레싱을 함침시키는데 사용되는 흡수 패드로부터 적용될 수도 있고, 또는 펌프형 또는 에어로졸 분무기를 사용하여 이환 부위에 분무될 수도 있다.

[0455] 중점제, 예컨대 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스테르, 지방 알콜, 개질된 셀룰로스 또는 개질된 미네랄 물질 또한 액체 담체와 함께 사용되어 사용자의 피부에 직접 적용되는 바를 수 있는(spreadable) 페이스트제, 젤제, 연고제, 비누 등을 형성할 수 있다.

[0456] 화합물을 피부에 전달하는데 사용될 수 있는 유용한 피부과용 조성물의 예는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 재켓(Jacquet) 등의 문헌 (미국 특허 4,608,392), 게리아(Geria)의 문헌 (미국 특허 4,992,478), 스미스(Smith) 등의 문헌 (미국 특허 4,559,157) 및 워츠만(Wortzman)의 문헌 (미국 특허 4,820,508)을 참조한다.

[0457] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 단위 투여 형태이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "단위 투여 형태"는 소정

량의 활성 성분을 함유하는, 물리적으로 분리된 단위이다.

3. 투여량

[0458] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 효능 및 독성에 대한 파라미터와 조합하여 화합물이 유효한 양을 의미하고, 또한 실시 전문가의 지식을 기초로 할 때 주어진 치료 형태에서 효과적이어야 한다. 당업계에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있고, 즉 원하는 치료 종점 달성을 위해서 단일 용량 또는 다중 용량이 필요할 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제의 투여하는 것과 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우에는 유효량으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다. 임의의 공동 투여되는 화합물의 적합한 용량은 화합물의 조합 작용(예를 들어, 추가 또는 상승작용 효과)을 고려하여 임의로 감소시킬 수 있다.

[0459] [0460] 화합물의 유용한 투여량은 동물 모델에서 이것들의 시험관내 활성 및/또는 생체내 활성을 비교하여 결정될 수 있다. 마우스 및 기타 동물에서의 유효 투여량을 인간에게 적용하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 4,938,949를 참조한다. 예를 들어, 액체 조성물, 예컨대 로션제 중 화합물의 농도는 약 0.1-25 중량%, 또는 약 0.5-10 중량%일 수 있다. 반고체 또는 고체 조성물, 예컨대 젤제 또는 산제 중의 농도는 약 0.1-5 중량%, 또는 약 0.5-2.5 중량%일 수 있다.

[0461] 치료시 사용하기 위한 화합물의 필요량은 선택된 특정 염 뿐만이 아니라 또한 투여 경로, 치료할 상태의 특징 및 환자의 연령 및 상태에 따라서도 달라질 것이고, 궁극적으로는 담당 의사 또는 임상의의 판단에 따를 것이다.

[0462] 화합물의 유효 투여량 및 투여 경로는 통상적이다. 작용제의 정확한 양 (유효 용량)은 예를 들어 대상체의 종, 연령, 체중 및 전반적 또는 임상적 상태, 치료할 임의의 장애의 중증도 또는 메카니즘, 사용된 특정한 작용제 또는 비히클, 투여 방법 및 스케줄 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 치료 유효 용량은 당업자에게 공지된 통상의 절차에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., New York]을 참조하라. 예를 들어, 유효 용량은 먼저 세포 배양 검정에서 또는 적합한 동물 모델에서 추정될 수 있다. 상기 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 이용될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서의 투여에 유용한 용량 및 경로를 결정하는데 이용될 수 있다. 치료 용량은 또한 비슷한 치료제에 대한 투여량과 유사하게 선택될 수 있다.

[0463] 특정한 투여 방식 및 투여 요법은 사례의 특성들 (예컨대, 대상체, 질환, 관련된 질환 상태, 및 치료가 예방적 인지 여부)을 고려하여 임상의에 의해 선택될 것이다. 치료는 수일 내지 수개월 또는 심지어 수년 동안에 걸쳐 화합물(들)의 1일 또는 수일 용량을 포함할 수 있다.

[0464] 그러나, 일반적으로, 적합한 용량은 약 0.001 내지 약 100 mg/kg(체중)/일, 예컨대 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(체중)/일의 범위, 예컨대 약 0.1 mg/kg(수용자의 체중)/일 초과, 또는 약 1 내지 약 10 mg/kg(수용자의 체중)/일의 범위일 것이다. 예를 들어, 적합한 용량은 약 1 mg/kg(체중)/일, 10 mg/kg(체중)/일, 또는 50 mg/kg(체중)/일일 수 있다.

[0465] 화합물은 편리하게는 단위 투여 형태로 투여되고, 예를 들어 단위 투여 형태당 0.05 내지 10000 mg, 0.5 내지 10000 mg, 5 내지 1000 mg, 또는 약 100 mg의 활성 성분이 함유된다.

[0466] 화합물은 예를 들어 약 0.5 내지 약 75 μ M, 약 1 내지 50 μ M, 약 2 내지 약 30 μ M, 또는 약 5 내지 약 25 μ M의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여될 수 있다. 예시적인 바람직한 혈장 농도에는 0.25, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 μ M 이상 또는 이하가 포함된다. 예를 들어, 혈장 수준은 약 1 내지 100 마이크로몰 또는 약 10 내지 약 25 마이크로몰일 수 있다. 이는 예를 들어 임의로 염수 중의 디아릴히단토인 또는 히단토인 화합물의 0.05 내지 5% 용액의 정맥내 주사에 의해 달성될 수 있거나, 또는 약 1 내지 100 mg의 디아릴히단토인 또는 히단토인 화합물을 함유하는 볼루스로서 경구로 투여될 수 있다. 바람직한 혈액 수준은 약 0.00005 내지 5 mg/kg(체중)/시간, 예를 들어 0.00005, 0.0005, 0.005, 0.05, 0.5, 또는 5 mg/kg/hr 이상 또는 이하를 제공하도록 연속 주입에 의해 유지될 수 있다. 대안적으로, 이러한 수준은 약 0.0002 내지 20 mg/kg(체중), 예를 들어 0.0002, 0.002, 0.02, 0.2, 2, 20, 또는 50 mg(화합물)/kg(체중) 이상 또는 이하를 함유하는 간헐적인 주입에 의해 수득될 수 있다.

[0467] 화합물은 편리하게는 단일 용량으로서 또는 적당한 간격으로 투여되는 나누어진 용량으로, 예를 들어 1일당 2, 3, 4 또는 그 이상의 하위-용량으로서 제시될 수 있다. 하위-용량 자체는 예컨대 흡입기로부터의 다중 흡입과

같이 느슨한 간격으로 별개의 수많은 투여로 추가로 나누어질 수 있다.

4. 투여 방법

[0469] 화합물은 치료 유효량의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 선택된 투여 경로, 예를 들어 경구, 비축, 복강내, 또는 비경구, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로, 또는 조직으로의 주사에 적합한 다양한 형태의 제약 조성물을 이용하여 투여될 수 있다.

[0470] 화합물은 제약상 허용되는 비히클, 예컨대 불활성 희석제 또는 동화성 식용 담체와 조합되어 전신으로, 예컨대 경구로, 또는 흡입 또는 취입에 의해 투여될 수 있다. 이는 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐에 포함될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 또는 환자 식이용 식품으로 직접 도입될 수 있다. 경구 치료 투여의 경우, 화합물은 1종 이상의 부형제와 조합될 수 있고, 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 혼탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 이용될 수 있다. 화합물은 미세 불활성 분말상 담체와 조합될 수 있고, 대상체에 의해 흡입되거나 취입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1% 디아릴히단토인 또는 히단토인 화합물을 함유한다. 조성물 및 제제 중의 백분율은 물론 달라질 수 있으며, 편리하게는 주어진 단위 투여 형태의 약 2 중량% 내지 약 60 중량%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 디아릴히단토인 또는 히단토인 화합물의 양은 유효 투여량 수준이 달성되도록 한다.

[0471] 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 화합물의 용액은 임의로 비독성 계면활성제와 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 이들의 혼합물, 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다.

5. 조합 요법

[0473] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 화합물의 조합물이 사용된다. 화합물의 "조합물"은 동일한 제약 조성물 중에 있건 아니건 간에 실질적으로 동시에 투여되거나, 또는 순차적으로 투여되는 1종 이상의 화합물을 포함한다. 화합물은 화학적으로 유사할 수 있지만 (예컨대, 2종의 디아릴히단토인 화합물; 디아릴히단토인 화합물 및 디아릴티오히단토인 등), 반드시 그럴 필요는 없다.

[0474] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화합물은 다른 요법, 예컨대 내부 또는 외부 방사선, 수술, 및 하기와 같은 화학요법제와 조합된다:

[0475] 1. 안트라시클린, 예컨대 독소루비신 (예컨대, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN[®]), 독실(DOXIL[®])), 예컨대 리포솜 독소루비신, 에피루비신 (예컨대, 엘렌스(ELLENCE[®])), 및 다우노루비신 (예컨대, 세루비딘(CERUBIDINE[®]), 다우녹솜(DAUNOXOME[®]));

[0476] 2. 탁산, 예컨대 도세탁셀 (예컨대, 탁소테레(TAXOTERE[®])), 파클리탁셀 (예컨대, 탁솔(TAXOL[®]), 아브락산(ABRAXANE[®])), 및 단백질-결합된 파클리탁셀 (예컨대, 아브락산[®]);

[0477] 3. 에스트로겐 수용체 조절제, 예컨대 타목시펜 (예컨대, 놀바덱스(NOLVADEX[®]), 솔타목스(SOLTAMOX[®]), 이스투발(ISTUBAL[®]), 발로텍스(VALODEX[®]));

[0478] 4. 시클로포스파미드 (예컨대, 시톡산(CYTOXAN[®]));

[0479] 5. 카페시타빈 (예컨대, 젤로다(XELODA[®]))

[0480] 6. 5-플루오로우라실 또는 5 FU (예컨대, 아드루실(ADRUCIL[®]));

[0481] 7. 비노렐빈 (예컨대, 나벨빈(NAVELBINE[®]));

[0482] 8. 겨시타빈 (예컨대, 겨자르(GEMZAR[®]));

[0483] 9. 트拉斯투주맙 (예컨대, 헤르셉틴(HERCEPTIN[®]));

- [0484] 10. 카르보플라틴 (예컨대, 파라플라틴(PARAPLATIN[®]));
- [0485] 11. 에리불린 (예컨대, 할라벤(HALAVEN[®]));
- [0486] 12. 익사베필론 (예컨대, 익셈프라(IXEMPRA[®]));
- [0487] 13. 메토트렉세이트 (예컨대, 아메토프테린(AMETHOPTERIN[®]), 멕사테(MEXATE[®]), 폴렉스(FOLEX[®]));
- [0488] 14. 뮤타마이신 (예컨대, 미토마이신(MITOMYCIN[®]));
- [0489] 15. 미톡산트론 (예컨대, 노반트론(NOVANTRONE[®]));
- [0490] 16. 티오텐파 (예컨대, 티오플렉스(THIOPLEX[®]));
- [0491] 17. 빙크리스틴 (예컨대, 온코빈(ONCOVIN[®]), 빙카사르 페스(VINCASAR PES[®]), 빙크렉스(VINCREX[®]));
- [0492] 18. 아로마타제 억제제, 예컨대 아나스트로졸 (예컨대, 아리미덱스(ARIMIDEX)), 엑세메스탄 (아로마신(AROMASIN)), 및 레트로졸 (페마라(FEMARA));
- [0493] 19. 랄록시펜 (예컨대, 에비스타(EVISTA[®]));
- [0494] 20. 토레미펜 (예컨대, 파레스톤(FARESTON[®]));
- [0495] 21. 풀베스트란트 (예컨대, 파슬로덱스(FASLODEX[®]));
- [0496] 22. 라파티닙 (예컨대, 타이커브(TYKERB[®])); 및
- [0497] 23. 메트포르민.
- [0498] 1종 이상의 화합물은 또한 하기와 같은 화학요법제와 조합되어 사용될 수 있다:
- [0499] 1. 독소루비신 및 도세탁셀 (예컨대, "AT", 아드리아마이신[®] 및 탁소테레[®]);
- [0500] 2. 독소루비신 및 시클로포스파미드 (파클리탁셀 또는 도세탁셀 함유 또는 무함유) (예컨대, "AC ± T", 아드리아마이신[®] 및 시톡산[®] (탁솔[®] 또는 탁소테레[®] 함유 또는 무함유));
- [0501] 3. 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 및 플루오로우라실 (예컨대, "CMF", 시톡산[®], 메토트렉세이트, 및 플루오로우라실);
- [0502] 4. 시클로포스파미드, 에피루비신, 및 플루오로우라실 (예컨대, "CEF", 시톡산[®], 엘렌스[®] 및 플루오로우라실);
- [0503] 5. 플루오로우라실, 독소루비신, 및 시클로포스파미드 (예컨대, "FAC", 플루오로우라실, 아드리아마이신[®], 및 시톡산[®] 또는 "CAF", 시톡산[®], 아드리아마이신[®], 및 플루오로우라실);
- [0504] 6. 도세탁셀, 독소루비신, 및 시클로포스파미드 (예컨대, "TAC", 탁소테레[®], 아드리아마이신[®], 및 시톡산[®]); 및
- [0505] 7. 캡시타빈, 에피루비신, 및 파클리탁셀 (예컨대, "GET", 책자르[®], 엘렌스[®], 및 탁솔[®]).
- [0506] 본원에 개시된 화합물과 조합될 수 있는 다른 치료제는 다음과 같다:
- [0507] 1. PI3K/mTOR 억제제, 예컨대 에베롤리무스 (예컨대, 아피니토르(AFINITOR[®])); 템시롤리무스 (예컨대, 토리셀(TORISEL[®])); 라파마이신 (시롤리무스; 예컨대, 라파뮨(RAPAMMUNE[®])); 및 라다포롤리무스;
- [0508] 2. EGFR 억제제, 예컨대 트라스투주맙; 트라스투주맙 엔탄신 (TDM1); 페르투주맙 (예컨대, 페르젝타(PERFECTATM)); 게피티닙 (예컨대, 이레사(IRESSA[®])), 네라티닙 (HK1-272); 아파티닙; 애를로티닙 (예컨대, 타

르세라(TARCERA[®]));

[0509] 3. 혈관신생 억제제, 예컨대 베마시주맙 (예컨대, 아바스틴(AVASTIN[®])); 라무시루맙; 수니티닙 (예컨대, 수텐트(SUTENT[®])); 파조파닙 (예컨대, 보트리엔트(VOTRIENT[®])); 소라페닙 (예컨대, 넥사바르(NEXAVAR[®])); 반데타닙 (예컨대, 카프렐사(CAPRELSA[®])); 및 세디라닙 (예컨대, 레센틴(RECENTIN[®]));

[0510] 4. 세포독성, 예컨대 빈플루닌 (예컨대, 바브로르(JAVLOR[®])); 트라백테딘 (예컨대, 온델리스(YONDELIS[®])); 및 NKTR-102 (PEG-이리노테칸(PEG-IRINOTECAN[®]));

[0511] 5. 백신, 예컨대 뉴박스(NeuVaxTM) (면역 아주반트 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)와 조합된 HER2로부터 유래된 E75 펩티드);

[0512] 6. Bcr-Ab1 키나제 억제제, 예컨대 이마티닙 (예컨대, 글리벡(GLEEVEC[®])); 및 다사티닙 (예컨대, 스프리셀(SPRYCEL[®]));

[0513] 7. 골 표적화제, 예컨대 데노수맙 (예컨대, 프롤리아(PROLIA[®]), 제게바(XGEVA[®])); 및 콜레드론산 (예컨대, 조메타(ZOMETA[®]), 레클라스트(RECLAST[®]));

[0514] 8. GnRH 유사체, 예컨대 고세렐린 (예컨대, 졸라덱스(Zoladex[®])); 류프롤리드 (예컨대, 루프론(LUPRON[®])); 데가렐릭스 (예컨대, 피르마곤(FIRMAGON[®])); 나파렐린 (예컨대, 시나렐(SYNAREL[®]));

[0515] 9. 안트라시클린, 예컨대 이다루비신 (예컨대, 이다마이신(IDAMYCIN[®])); 인파립; 게피티닙 (예컨대, 이레사(IRESSA[®])); 세툭시맙 (예컨대, 에르비툭스(ERBITUX[®])); 이리노테칸 (에르비툭스(ERBITUX[®])); 메게스트롤 아세테이트 (예컨대, 메게이스(MEGACE[®]));

[0516] 10. PARP 억제제, 예컨대 올라파립; 벨라파립; MK4827;

[0517] 11. Akt 억제제, 예컨대 헥사테실포스포콜린 (예컨대, 밀테포신(MILTEFOSINE[®])); 및

[0518] 12. Her3 억제제, 예컨대 U3-1287.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0519] 본 명세서 중의 어느 것도 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다. 제시된 모든 실시예는 대표적이고 비제한적인 것이다. 상기 기재된 실시양태는 상기 교시에 비추어 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 변형 또는 변경될 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 실시양태는 청구항 및 그의 등가물의 범위 내에서 구체적으로 기재된 것과는 다르게 실시될 수 있음을 이해해야 한다.

실시예 1

[0521] RD162'는 MCF7 세포에서 DHT-매개된 증식을 차단한다

[0522] MCF7 세포는 높은 수준의 ER 및 일부 AR을 발현하는 발광 유방암 세포로 통상적으로 사용된다. MCF7 세포를 목탄 스트립드 혈청을 함유하는 폐놀 레드-무함유 배지에 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 비하를 단독 (에탄올, EtOH), 10 nM 디히드로테스토스테론(DHT), 10 μM RD162' (RD162'), 또는 DHT + RD162'의 조합으로 처리하였다. 테트라졸륨 염 MTT를 사용한 시험관내 증식 검정을 다양한 시점에서 수행하였다. 세포 밀도의 차이를 계수하여 플레이팅한 24시간 후 판독된 비처리된 플레이트로 값을 표준화하였다. 결과를 도 1에 나타낸다. 이 실험은 RD162'가 MCF7 세포의 DHT-매개된 성장을 차단함을 입증하였다.

실시예 2

[0524] RD162'는 BCK4 세포에서 DHT-매개된 성장을 차단한다

[0525] BCK4 세포는 ER보다 AR을 더 많이 발현하며 에스트로겐에 대해서보다 안드로겐에 대해서 보다 잘 반응하는 유방암 세포이다. BCK4 세포의 증식을 상기 기재된 바와 같이 DHT의 존재하 및 RD162' 및 DHT의 존재하에서 검정하

였다. 결과를 도 2에 나타낸다. 이 실험은 RD162'가 BCK4 세포의 DHT-매개된 성장을 차단함을 입증하였다.

[0526] 실시예 3

RD162'는 MCF7 세포에서 에스트라디올-매개된 성장을 차단한다

MCF7 세포를 목탄 스트립드 혈청을 함유하는 폐놀 레드-무함유 배지에 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 비히클 단독 (EtOH), 10 nM 에스트라디올 (E2), 10 μ M RD162', 또는 E2 및 RD162'의 조합으로 처리하였다. MTT 검정을 다양한 시점에서 수행하였다. 세포 밀도의 차이를 계수하여 플레이팅한 24시간 후 판독된 비처리된 플레이트로 값을 표준화하였다. 결과를 도 3에 나타낸다. 이 실험은 RD162'가 MCF7 세포의 에스트라디올-매개된 성장을 차단함을 입증한다.

[0529] 실시예 4

RD162'는 SDF-1 및 프로게스테론 수용체 유전자 발현의 E2-매개된 상향조절을 차단한다

에스트로겐 매개된 증식에 관련된 유전자인 SDF-1, 및 프로게스테론 수용체 유전자 (공지된 에스트로겐 조절된 유전자 및 ER α 활성의 마커를 에스트라디올 (E2)의 존재 또는 부재하에서 검정하였다. RD162'는 이를 E2/ER 조절된 유전자의 E2-매개된 상향조절을 차단하며, 이는 도 4에 나타낸 바와 같이 RD162'가 ER α 활성을 조절함을 나타낸다.

[0532] 실시예 5

RD162'가 nod-scid 마우스의 유선에서 성장된 MCF7 세포에서의 DHT-매개된 성장을 억제함을 입증하는 생체내 연구.

루시페라제를 발현하도록 유전자조작된 MCF7 세포 (1×10^6 세포)를 매트리겔 100 μ l와 혼합하고, 6 내지 8주령 난소절제된 nod/scid 마우스의 유선 지방 패드 내로 주입하였다. 2가지 종양을 마우스 당 각 측의 하나에 이식하였다. 마우스는 종양 세포의 주입시 피하로 이식된 DHT 펠럿을 가졌다. 종양 부담을 캘리퍼 또는 전신 생체내 발광 (IVIS) 영상화로 측정하였다. 22일에, 마우스를 IVIS 영상화에 의해 측정된 종양 부담에 기초하여 매칭하고, 2개의 군으로 분리하였다. 한 군은 대조 식사를 받았고, 다른 군은 50mg/kg RD162'를 함유하는 식사를 받았다. 결과를 도 5a 내지 d에 나타낸다. 도 5a 내지 b는 시간에 따른 종양 성장을 나타낸다. 도 5c 내지 d는 연구의 마지막에 개별 종양 크기를 나타낸다.

[0535] 실시예 6

RD162'는 삼중 음성 유방암 세포의 증식을 차단한다

안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체 및 튜불린 (부하 대조군으로서)에 대한 4가지 발광 (ER+, PR+) 및 4가지 삼중 음성 (ER-, PR-, Her2-) 유방암 세포주의 웨스턴 블로트를 제조하였다 (도 6a). 3가지 삼중 음성 세포주는 양호한 AR 발현을 갖는다.

MDA468 및 BT20 세포를 목탄 스트립드 혈청을 함유하는 폐놀 레드-무함유 배지에 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 비히클 단독 (EtOH), 10 nM 디히드로테스토스테론 (DHT), 10 μ M RD162', 또는 DHT 및 RD162'의 조합으로 처리하였다. MTT 검정을 다양한 시점에서 수행하였다. 세포 밀도의 차이를 계수하여 플레이팅한 24시간 후 판독된 비처리된 플레이트로 값을 표준화하였다. 결과를 도 6b 내지 c에 나타낸다. 이 실험은 RD162'가 삼중 음성 유방암 세포의 성장을 차단함을 입증한다.

[0539] 실시예 7

RD162'는 아포크린 유방암 세포 (AR+, ER-, HER2+, PR-)에서 DHT-유도된 증식을 억제하며, NOD SCID 마우스의 유선에서 이종이식편 모델에서 삼기 세포의 생체내 성장을 억제한다

아포크린 유방암 세포의 DHT-유도된 증식에 대한 RD162'의 효과를 AR+, ER-, HER2+, 및 PR-인 MDA-MB-453 세포에서 테트라졸륨 염 MTS ("MTS 검정") 및 루시페라제 검정을 이용한 비색 시험관내 증식 검정을 이용하여 평가하였다. MTS 검정의 결과를 도 7a에 나타낸다. 이 결과는 10 μ M RD162'가 10 nM DHT에 의해 유도된 증식을 억제함을 나타낸다.

MDA-MB-453 세포로부터 유도되었지만 안드로겐-의존성 루시페라제 리포터를 함유하는 MDA-kb2 세포로 수행된 루시페라제 검정은 RD162'가 DHT에 의해 유도된 증식을 용량 의존성 방식으로 억제함을 입증하였다. 결과를 도

7b에 나타낸다. 오차 막대는 독립적인 실험의 SEM을 반영하며, *는 $P<0.05$ 를 나타내고, **는 $P<0.01$ 을 나타내고, ***는 $P<0.001$ 을 나타낸다 (본페로니 (Bonferroni)의 다중 비교 시험 보정을 갖는 ANOVA).

[0543] 면역세포화학 검정을 AR에 대한 항체를 사용하여 MDA-kb2 세포에서 수행하였다. 세포를 비히클 (Vh), 1 nM DHT, 10 μM RD162', 또는 10 μM RD162' 및 DHT로 3시간 동안 처리하였다. 도 7c에 나타낸 그레프는 측정된 모든 세포에 대한 전체 AR에 대한 핵의 비를 나타낸다. 결과는 RD162'가 DHT에 의해 유도된 AR의 핵 전위를 억제함을 입증한다.

[0544] 아포크린 유방암 세포의 생체내 성장을 NOD SCID 마우스의 유선에서의 이종이식편 모델에서 조사하였다. MDA-MB-453 세포 (6×10^6)를 NOD-SCID-IL2Rgc-/- 암컷 마우스의 4번째 서해 유선 지방 패드 내로 주입하였다. 60일 방출 DHT 펠릿을 세포 주입시 3개의 군의 마우스 새로 피하로 이식하였다. 종양 크기를 캘리퍼를 사용하여 측정하였고, 종양이 100 mm^3 에 도달하면, 마우스는 10 mg/kg/d RD162', 25 mg/kg/d RD162' 또는 비히클을 경구 위관영양에 의해 받기 시작하였다.

[0545] 결과를 도 7d 및 도 7e에 나타낸다. 결과는 모든 용량에서의 RD162'가 DHT에 의해 유도된 종양 성장을 억제하였음을 입증한다 (도 7d). 종양을 부검에서 칭량하였고, 둘 다의 용량의 RD162'는 DHT 유도된 종양 성장을 유의하게 억제하였다 (도 7e). 오차 막대는 SEM을 반영하며, *는 $P<0.05$ 를 나타내고, ***는 $P<0.001$ 을 나타낸다 (만 휘트니 (Mann Whitney)).

실시예 8

[0547] RD162'는 삼중 음성 유방암 세포의 성장을 억제한다

[0548] TNBC 세포주인 Hs578T를 비히클 대조군, RD162' (10 μM), DHT (10nM), 및 RD162'+DHT로 9일 동안 처리하기 전 2일 동안 5% DCC를 함유하는 폐놀 레드 무함유 DMEM/F12에 플레이팅하였다. 생존 세포를 MTS 검정에 의해 검정하였다. 결과를 도 8에 나타낸다. 3회 데이터 점의 평균을 표준 편차로 나타낸다. *** $p<0.001$ (2-꼬리 t-시험). DHT 처리는 Hs578T 세포의 성장을 증가시키지 않음을 주목한다.

실시예 9

[0550] RD162'는 헤르셉틴과 함께 Her2+ 유방암 세포의 성장을 억제한다

[0551] Her2+ 유방암 세포주인 SKBR3을 각각 MTS 검정으로 생존 세포를 검정하기 전 8일 동안 비히클 대조군, 10 μM RD162', 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 헤르셉틴, 및 RD162'+헤르셉틴의 존재하에서 DMEM+1% FBS에서 성장시켰다. 결과를 도 9에 나타낸다. 3회 데이터 점의 평균을 표준 편차로 나타낸다. * $p<0.05$ 및 *** $p<0.001$ (2-꼬리 t-시험).

실시예 10

[0553] RD162'는 MDA-MB-453 종양의 안드로겐 자극된 성장을 억제한다

[0554] MDA-MB-453 세포를 암컷 NOD-SCID-IL2Rgc-/- 마우스의 유선에서 정위적으로 주입하였다. 3개의 군은 DHT 펠릿 이식된 SQ를 가졌고, 1개의 군은 펠릿을 갖지 않았다 (비히클). 종양이 100 mm^3 에 도달하면, 마우스는 RD162' (10 mg/kg) 또는 비히클 (비히클 및 DHT 군)을 일일 경구 위관영양에 의해 받았다. 종양이 400 mm^3 에 도달했을 때, 또 다른 군은 보다 높은 용량의 RD162' (25 mg/kg,)를 경구 위관영양에 의해 받았다. 결과를 도 10a 내지 d에 나타낸다.

[0555] 종양 부피를 캘리퍼에 의해 매주 측정하였다. 오차 막대는 SEM을 나타낸다. DHT 대 DHT + RD162' (10 mg/kg)에 대해 *는 $P<0.05$ 를 나타내고, **는 $P<0.01$ 을 나타내고, 윌콕슨 (Wilcoxon)은 합계를 랭크한다 (도 10a). DHT 대 DHT + RD162' (25 mg/kg)에 대한 임의의 시점에서 유의차는 없었다. 실험의 마지막에 종양을 잘라내고 칭량하였다 (도 10b). 절단된 카스파제 3에 대해 염색된 종양 색상을 정량하고, 대표적인 영상을 하기에 나타낸다 (200X 배율). 종양 중량 및 절단된 카스파제 3 염색에 대해, *는 $P<0.05$ 를 나타내고, **는 $P<0.01$ 을 나타내고, ***는 $P<0.001$ 을 나타내고, ANOVA는 본페로니 다중 비교 시험 보정을 갖는다 (도 10c). 핵 AR 염색을 정량하고, 대표적인 영상 (400X 배율)을 하기에 나타낸다. *는 $P<0.05$ 를 나타내고, ***는 $P<0.001$ 을 나타내고, 크

루스칼-월리스 (Kruskal-Wallis)는 둔 (Dunn) 다중 비교 시험 보정을 갖는다 (도 10d).

[0556]

실시예 11

[0557]

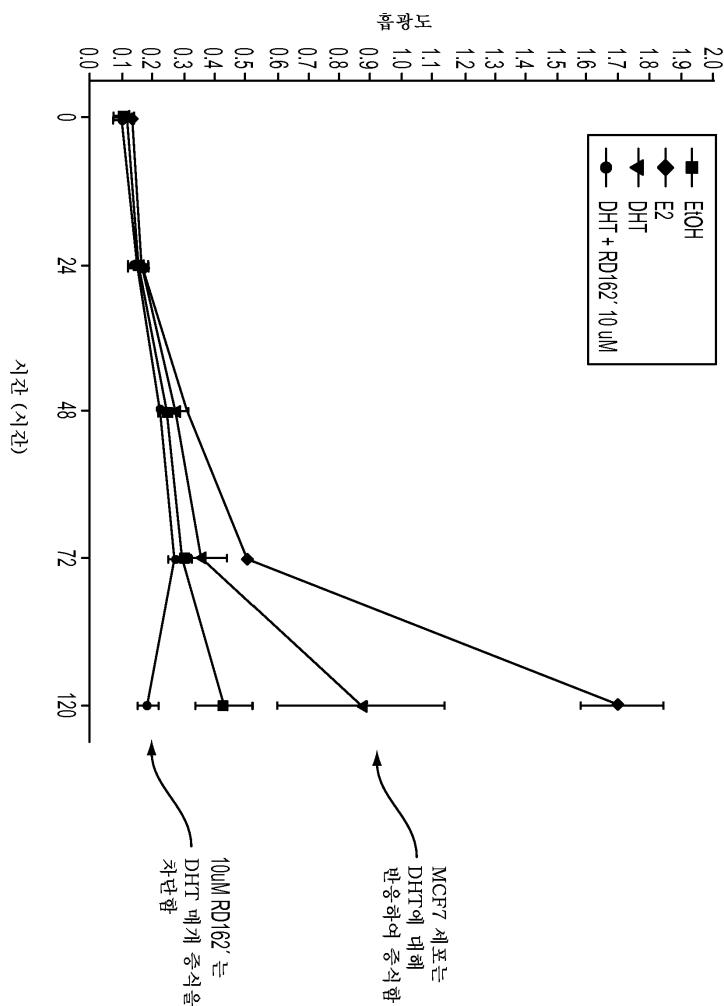
*RD162'*는 에스트로겐 자극된 종양 성장을 억제하는 데 타목시펜만큼 효과적이다

[0558]

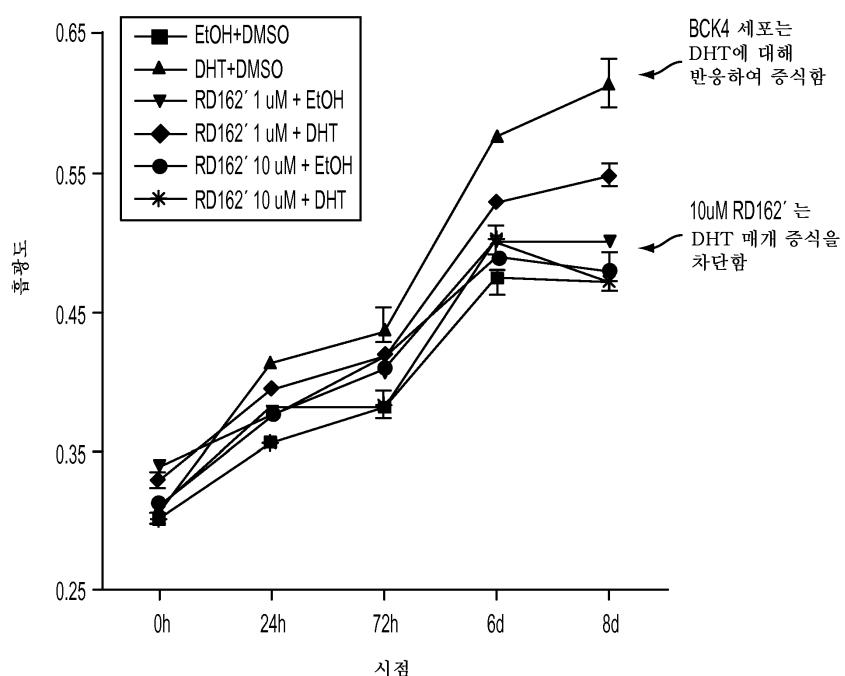
루시페라제를 안정하게 발현하는 MCF7-TGL 세포를 난소절제된 암컷 누드 마우스의 유선에서 정위적으로 이식하였다. 모든 마우스는 E2 펠릿 이식된 SQ를 가졌으며, 대조군 식사 (E2), 대조군 식사 + 타목시펜 펠릿 이식된 SQ (E2 + tam) 또는 50 mg/kg *RD162'* (E2 + *RD162'*)를 함유하는 식사 중 어느 하나를 받았다. 처리의 시작을 화살표로 나타낸다. 종양 부담을 전신 발광에 의해 측정하였다. 결과를 도 11a 내지 d에 나타낸다. 각각의 처리군에서의 모든 마우스의 평균 총 플럭스를 나타낸다. 마우스를 -3일에 매칭하고, 처리를 0일에 시작하였다. *는 $P<0.05$ 를 나타내고, ANOVA는 본페로니 다중 비교 시험 보정을 갖는다 (도 11a). 총 발광 플럭스를 매칭일 (-3일) 및 최종 영상화 일 (11일)에 모든 개별 마우스에 대해 나타낸다. *는 $P<0.05$ 를 나타내고, ANOVA는 본페로니 다중 비교 시험 보정을 갖는다 (도 11b). 매칭일 (-2일) 및 최종 영상화 일 (11일)의 2가지 처리군에서의 발광 신호의 영상을 나타낸다 (도 11c). 마우스를 희생시키기 2시간 전에 BrdU를 주입하였다. BrdU에 대한 면역조직화학을 종양 색선에 대해 수행하고, BrdU 염색 (좌측, 400X 배율)의 영상 J. 대표적인 영상을 이용하여 정량하고, 나타난 정량화 (우측)를 나타낸다. **는 E2 대 E2 + 타목시펜에 대해 $P<0.01$ 을 나타내고, ***는 E2 대 E2 + *RD162'*에 대해 $P<0.001$ 을 나타내고, ANOVA는 본페로니 다중 비교 시험 보정을 갖는다 (도 11d).

도면

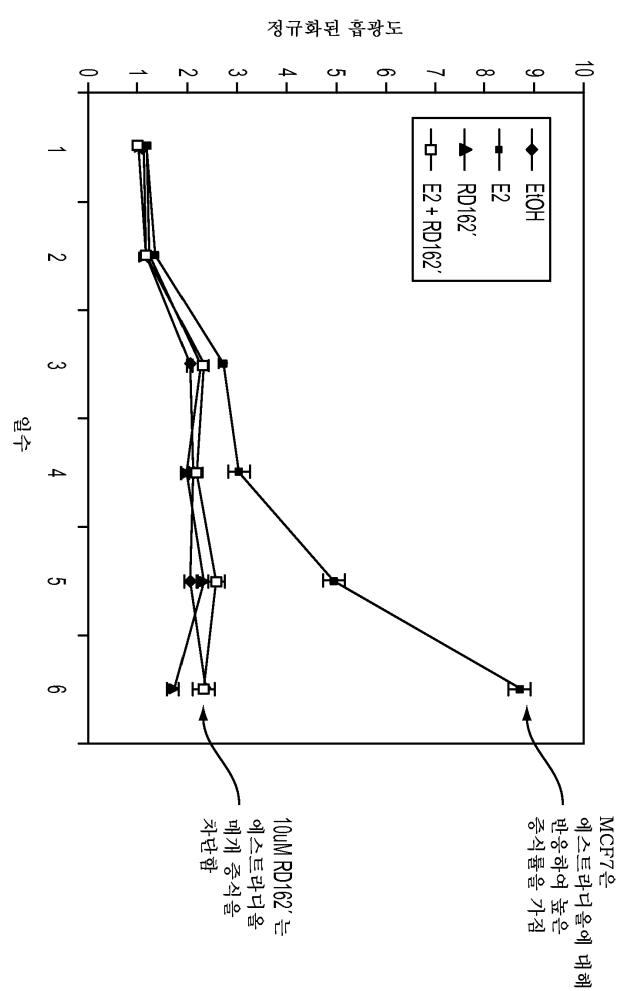
도면1



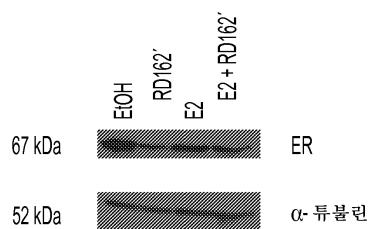
도면2



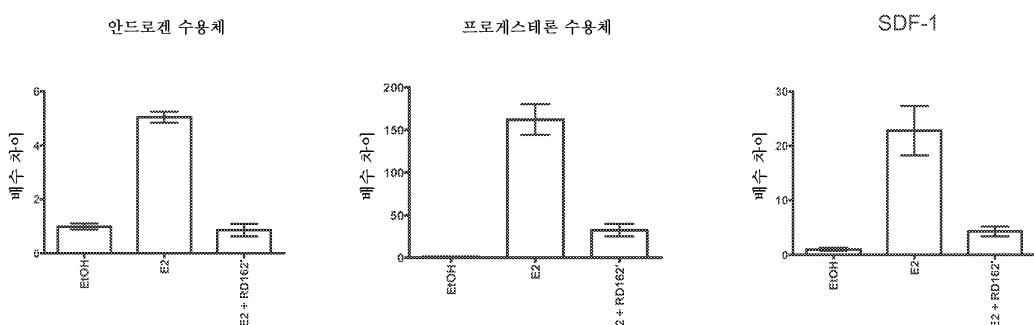
도면3a



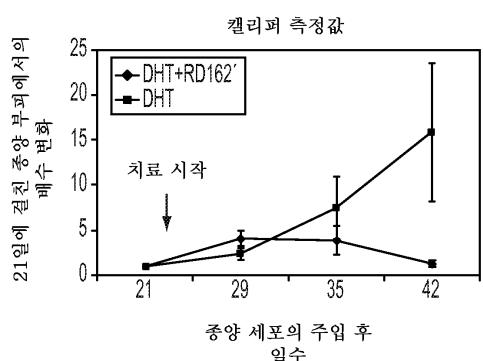
도면3b



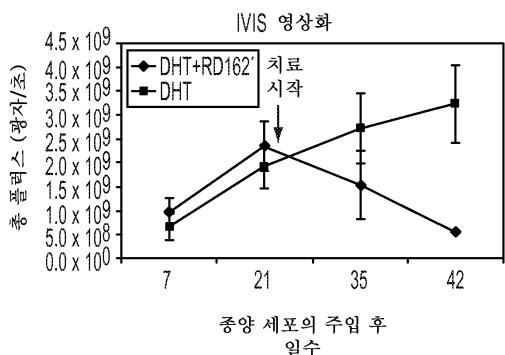
도면4



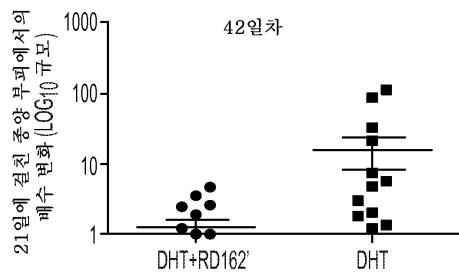
도면5a



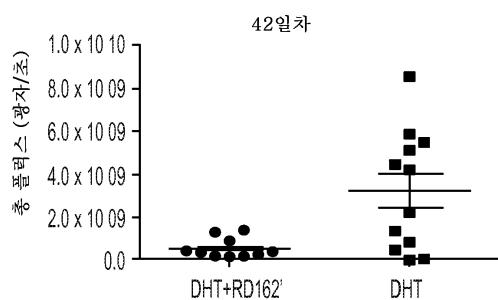
도면5b



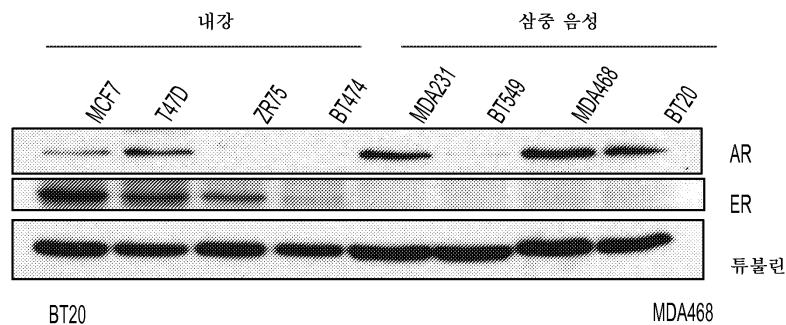
도면5c



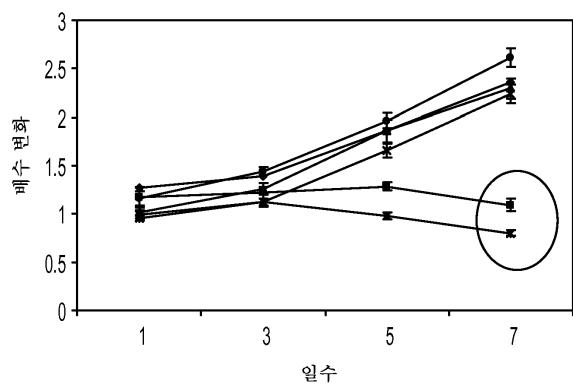
도면5d



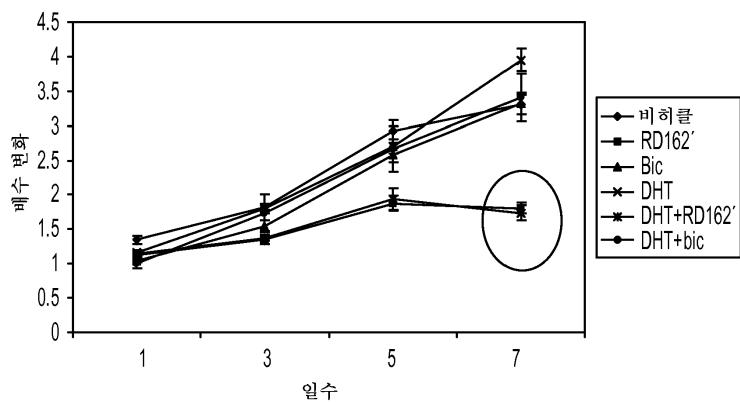
도면6a



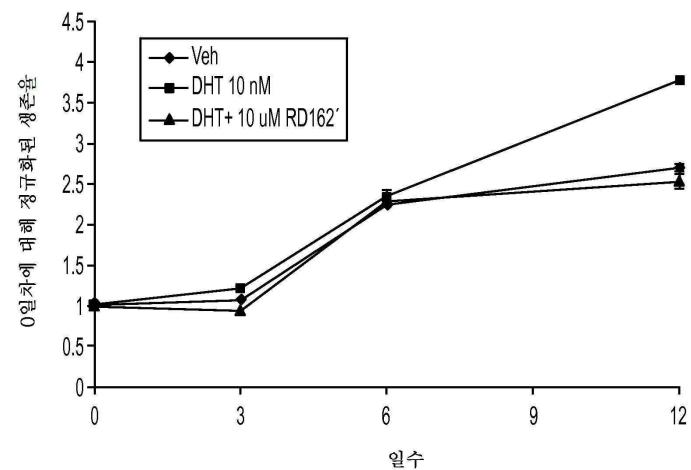
도면6b



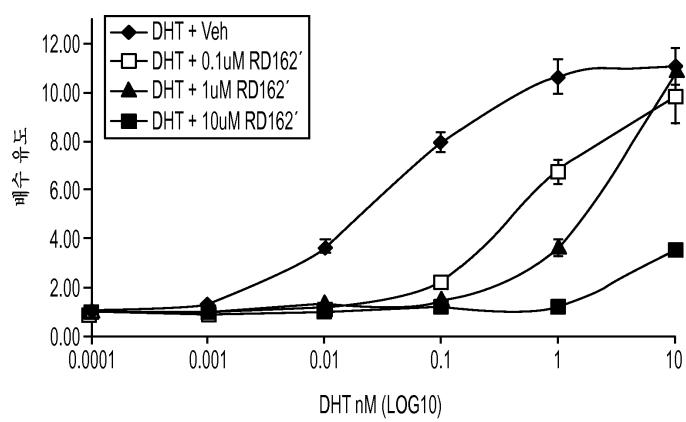
도면6c



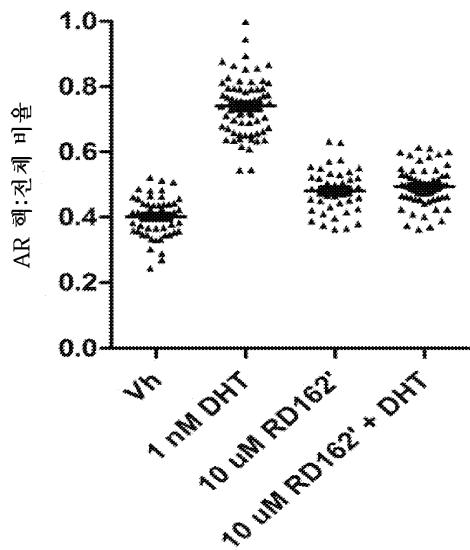
도면7a



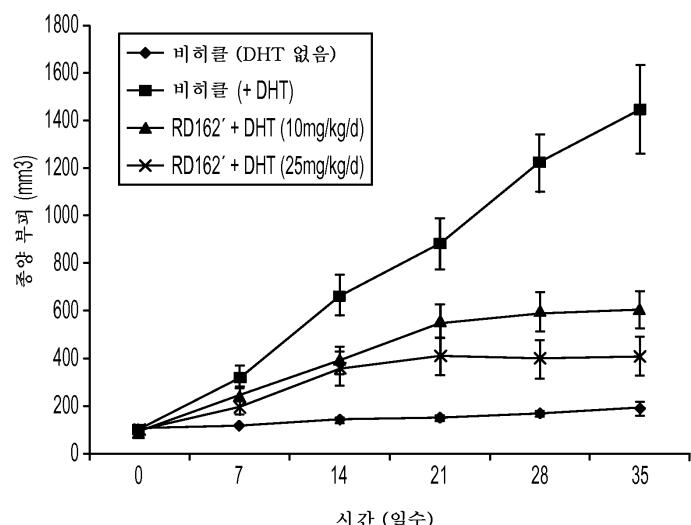
도면7b



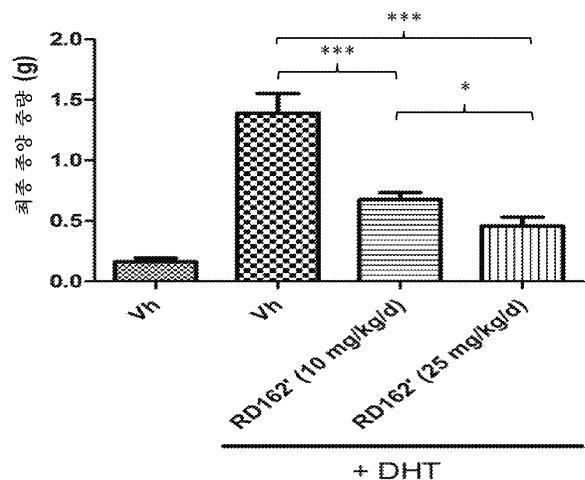
도면7c



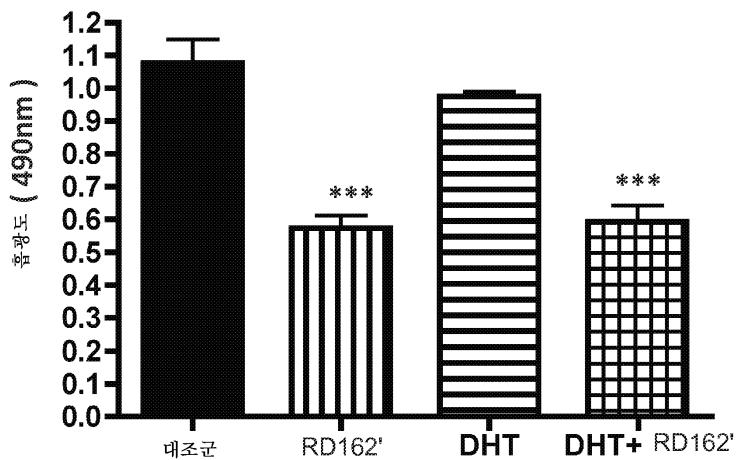
도면7d



도면7e

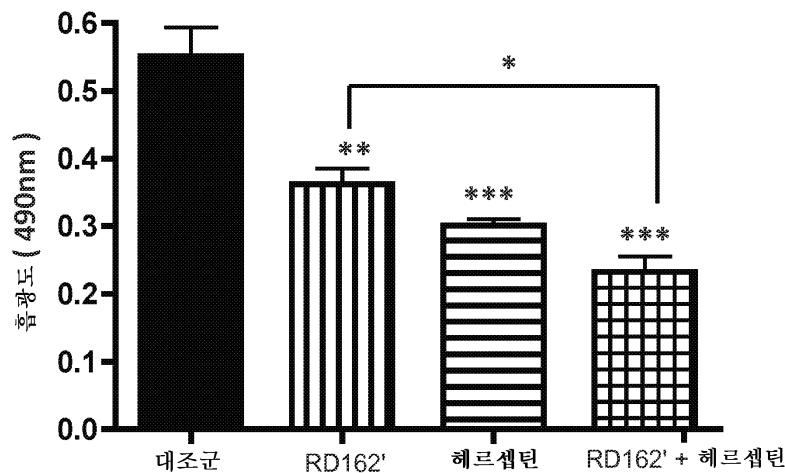


도면8



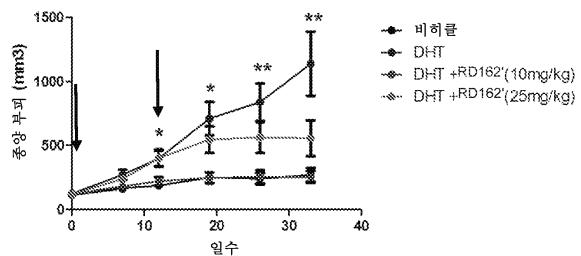
9일 동안 1500개 세포/웰, DMEM/F12 + 5% DCC

도면9

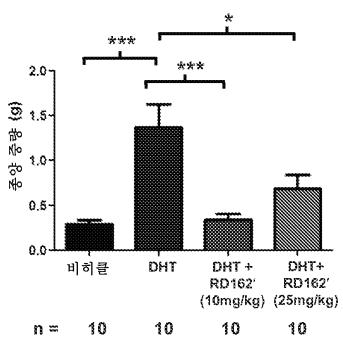


8일 동안 DMEM 중 1% FBS

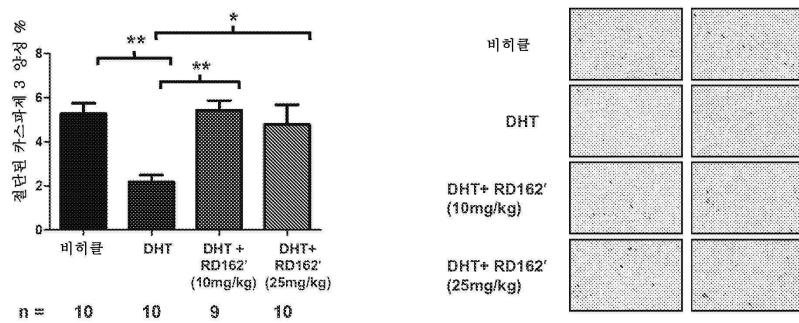
도면10a



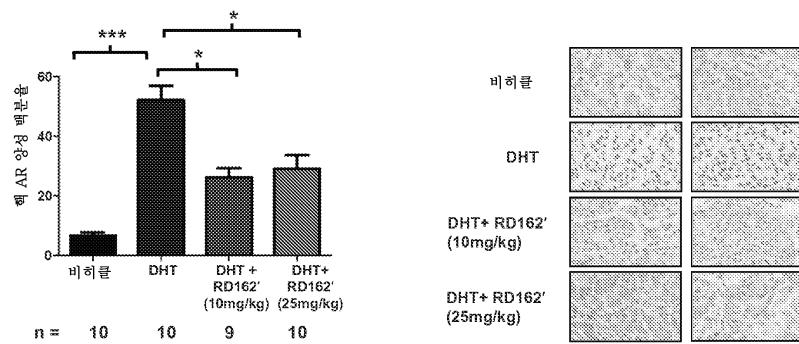
도면10b



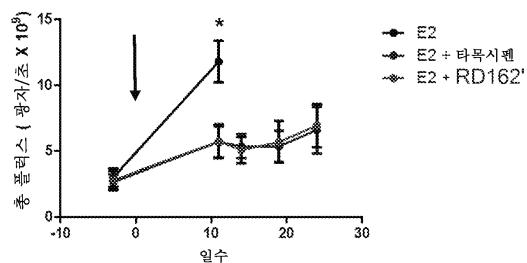
도면10c



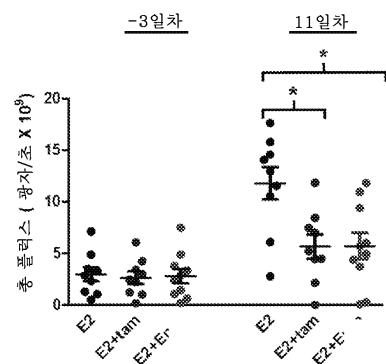
도면10d



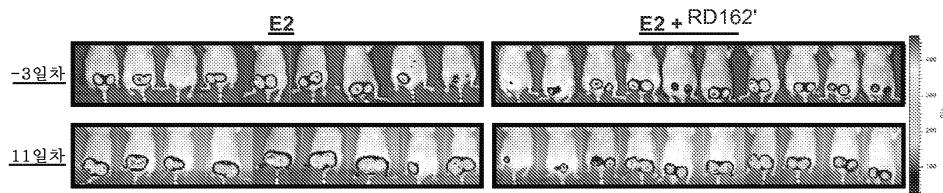
도면11a



도면11b



도면11c



도면11d

