



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월24일

(11) 등록번호 10-2435145

(24) 등록일자 2022년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07F 9/576* (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)  
*C07F 9/58* (2006.01) *C07F 9/59* (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
*C07F 9/576* (2013.01)  
*A61K 31/685* (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2016-7018800  
 (22) 출원일자(국제) 2014년12월12일  
 심사청구일자 2019년12월12일  
 (85) 번역문제출일자 2016년07월12일  
 (65) 공개번호 10-2016-0098380  
 (43) 공개일자 2016년08월18일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/069916  
 (87) 국제공개번호 WO 2015/089361  
 국제공개일자 2015년06월18일  
 (30) 우선권주장  
 61/915,937 2013년12월13일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W02009049181 A1  
 W02009049183 A1

(73) 특허권자  
 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드  
 미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노  
 던 애비뉴 50  
 (72) 발명자  
 앤더슨 코리  
 미국 캘리포니아주 92122 샌 디에이고 유닛 502  
 샤먼트 드라이브 7565  
 하디다-루아 사라 사비나  
 미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 #16 토레이 파  
 인스 로드 2356  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 장훈

전체 청구항 수 : 총 75 항

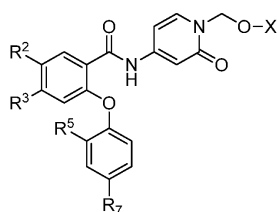
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 나트륨 채널의 조절제로서의 피리돈 아미드의 프로드럭

## (57) 요약

본 발명은 프로드럭 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 으로 허용되는 조성물, 및 통증을 포함하는 각종 장애들의 치료에서의 상기 조성물의 사용 방법을 제공한다. 화 학식 I의 화합물은 유리한 용해도 및 물리화학적 특성을 갖는다.

화학식 I



여기서,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  및 X는 본원에서 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

**C07F 9/58** (2018.08)

**C07F 9/59** (2018.08)

(72) 발명자

**고렉 줄리안 마리안 찰스**

영국 옥스퍼드셔 에스엔7 7큐아이 애빙던 밀턴 파크

**창 베일리**

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에코 쇼어포앵트 웨이 4505

**리틀러 벤자민 조셉**

미국 캘리포니아주 92011 칼스버드 아이비 스트리트 7016

**케샤바르즈-쇼크리 알리**

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에이고 코르테 랑고스티노 4285

**알카시오 팀 에드워드**

미국 캘리포니아주 92115 샌 디에이고 루셀 드라이브 4708

**벨몬트 다니엘 티.**

미국 매사추세츠주 01536 그래프턴 게르숨 드라이브 1

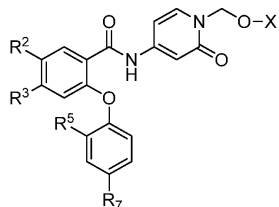
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 I의 화합물.

화학식 I



상기 화학식 I에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

$R^5$ 는 수소, 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

$R^7$ 은 수소, 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이고;

단,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , 및  $R^7$ 은 동시에 수소가 아니다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 수소, Cl 또는  $CF_3$ 인, 화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 수소, Cl,  $CF_3$  또는  $CF_2CF_3$ 인, 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,  $R^5$ 가 수소, Cl, F,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  또는  $OCF_3$ 인, 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^7$ 이 수소, 불소 또는  $OCF_3$ 인, 화합물.

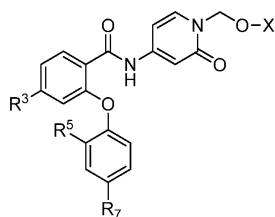
#### 청구항 6

제1항에 있어서, X가  $-PO(OH)_2$ 인, 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I-B를 갖는, 화합물.

화학식 I-B



상기 화학식 I-B에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^3$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

$R^5$ 는 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

$R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

## 청구항 8

제7항에 있어서,  $R^3$ 이  $CF_3$ , Cl 또는  $CF_2CF_3$ 인, 화합물.

## 청구항 9

제7항에 있어서,  $R^5$ 가 F,  $CH_3$  또는  $OCH_3$ 인, 화합물.

## 청구항 10

제7항에 있어서,  $R^7$ 이 F인, 화합물.

## 청구항 11

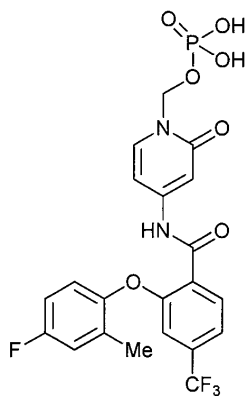
제7항에 있어서, X가  $-PO(OH)_2$ 인, 화합물.

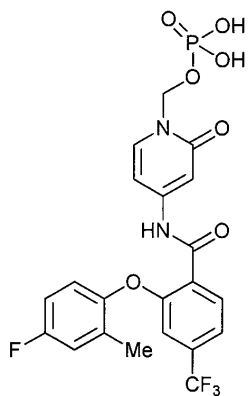
## 청구항 12

제7항에 있어서, X가  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 이  $Li^+$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$ 이고  $D^{2+}$ 가  $Mg^{2+}$  또는  $Ca^{2+}$ 인, 화합물.

## 청구항 13

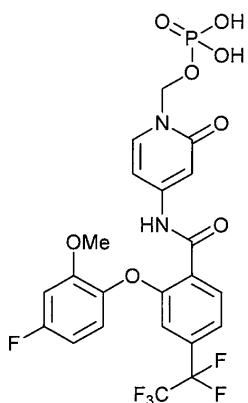
제7항에 있어서, 상기 화합물이

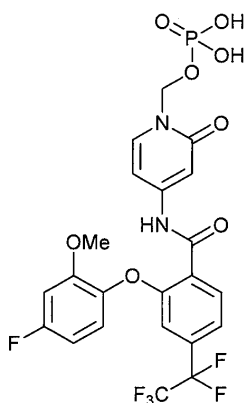


화학식  의 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인, 화합물.

#### 청구항 14

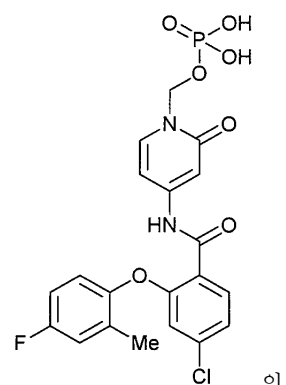
제7항에 있어서, 상기 화합물이

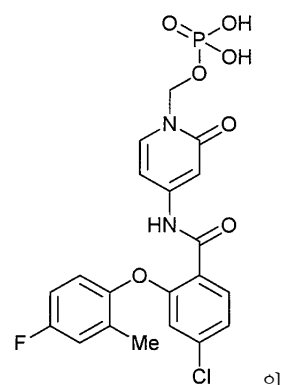


화학식  의 (4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인, 화합물.

#### 청구항 15

제7항에 있어서, 상기 화합물이

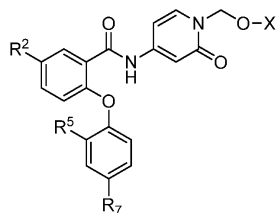


화학식  의 (4-(4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 포스페이트인, 화합물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I-A를 갖는, 화합물.

화학식 I-A



상기 화학식 I-A에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^2$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

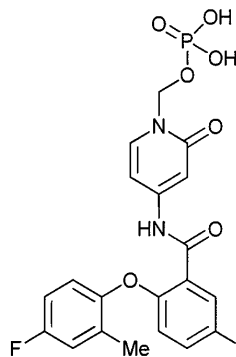
$R^5$ 는 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

$R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 화합물이

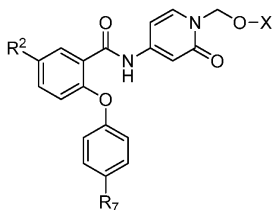


화학식  $F$ 의 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인, 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I-C를 갖는, 화합물.

화학식 I-C



상기 화학식 I-C에서, 각각의 경우, 독립적으로,

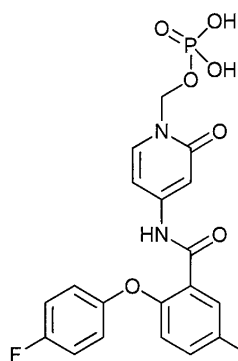
$R^2$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

$R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 화합물이

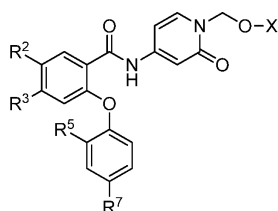


화학식  $(4-(2-(4\text{-플루오로페녹시})-5-(\text{트리플루오로메틸})\text{벤즈아미도})-2\text{-옥소피리딘}-1(2H)\text{-일})\text{메틸 디하이드로젠 포스페이트인}$ , 화합물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I-G를 갖는, 화합물.

화학식 I-G



상기 화학식 I-G에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

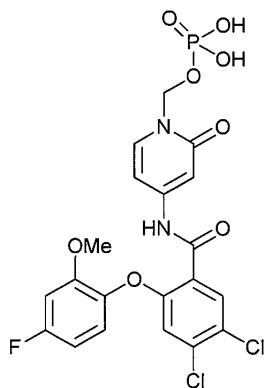
$R^5$ 은 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

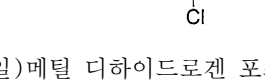
$R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

청구항 21

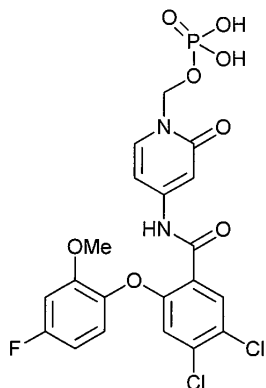
제20항에 있어서, 상기 화합물이



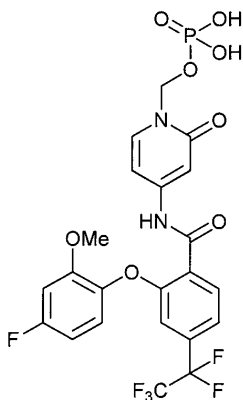
화학식  의 (4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인, 화합물.

청구항 22

하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물:

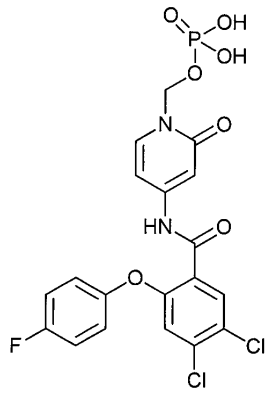


(4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

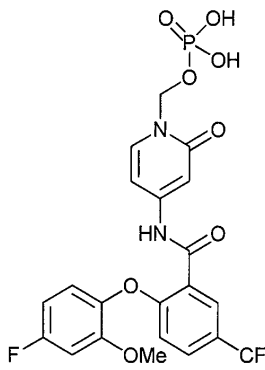


(4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;

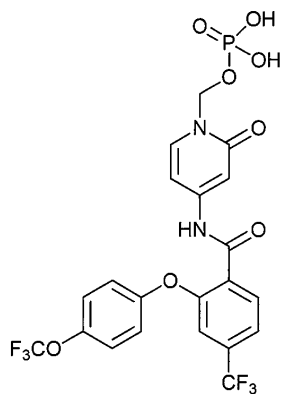




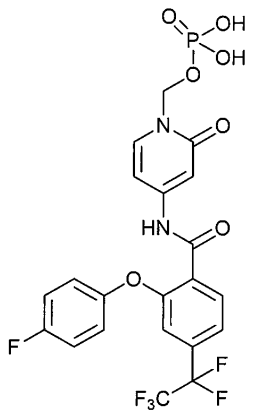
(4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



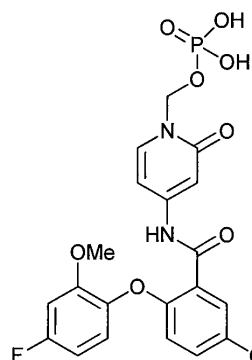
(4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



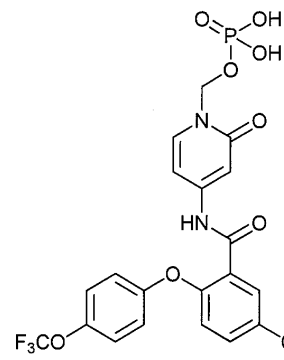
(2-옥소-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



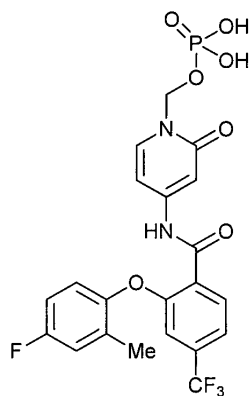
(4-(2-(4-플루오로페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



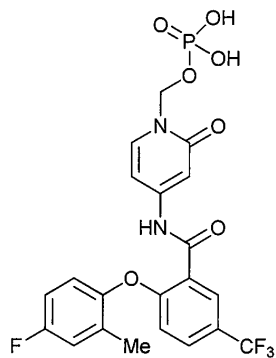
(4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



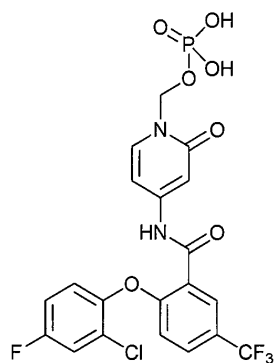
(2-옥소-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



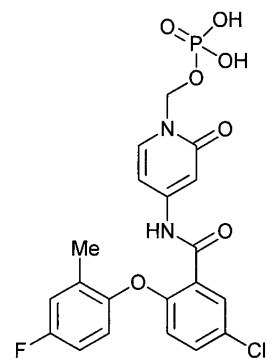
(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



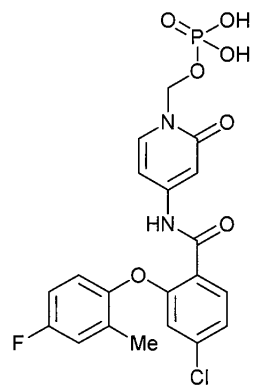
(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



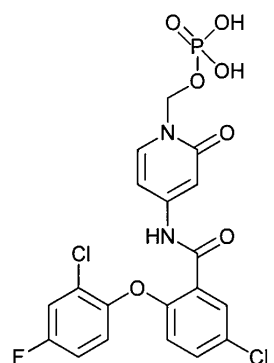
(4-(2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



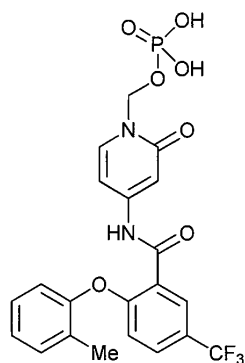
(4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



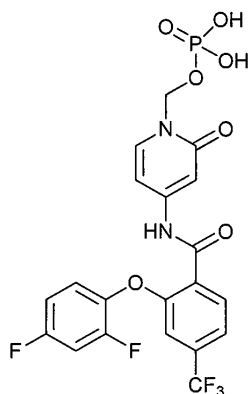
(4-(4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



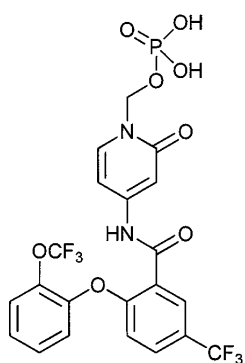
(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



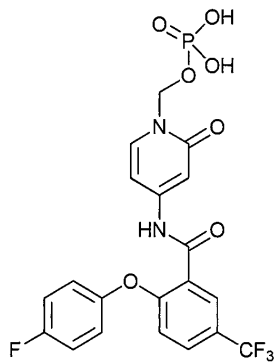
(2-옥소-4-(2-(o-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



(4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



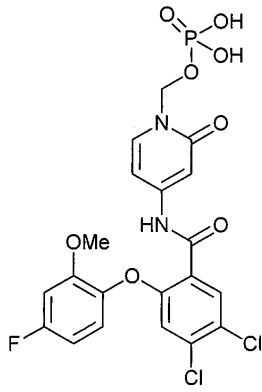
(2-옥소-4-(2-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트; 및



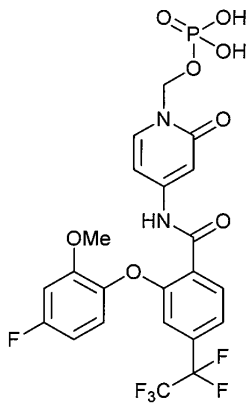
(4-(2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트.

### 청구항 23

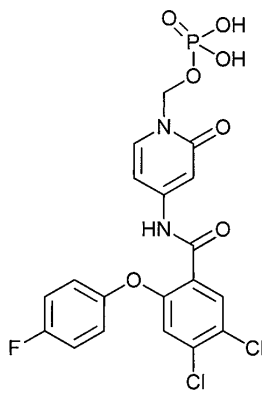
하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:



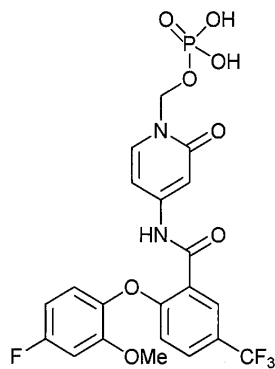
(4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



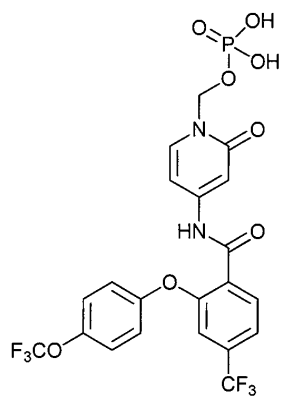
(4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



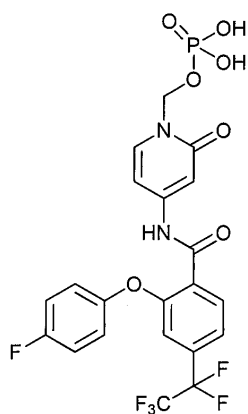
(4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



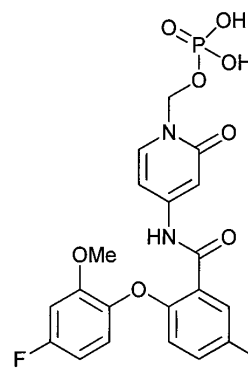
(4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



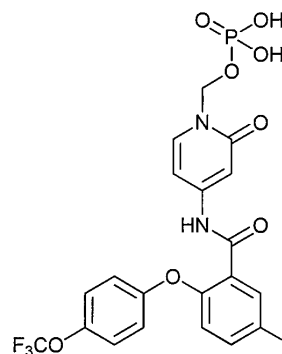
(2-옥소-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



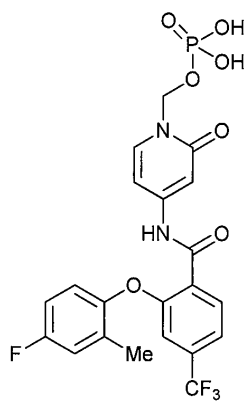
(4-(2-(4-플루오로페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



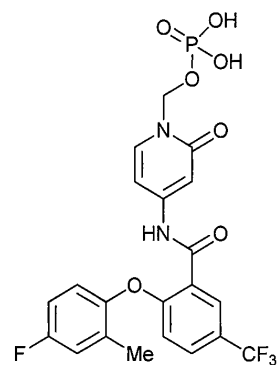
(4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



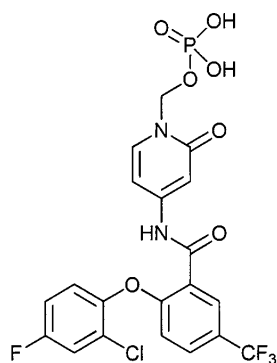
(2-옥소-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



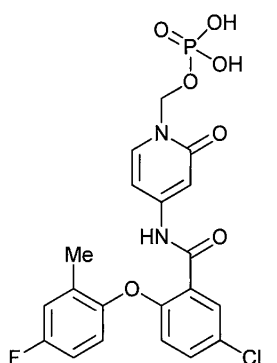
(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



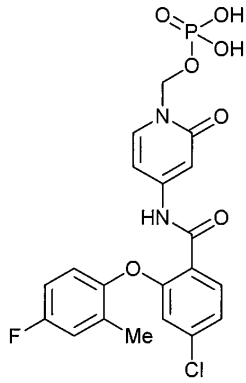
(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



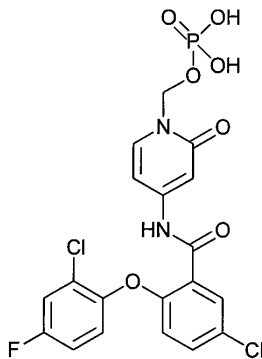
(4-(2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



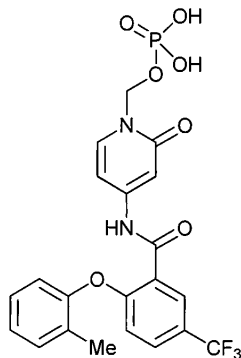
(4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트;



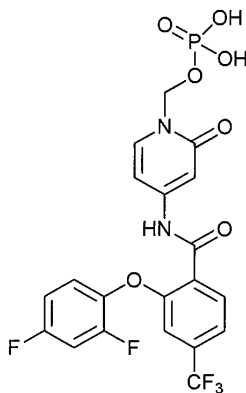
(4-(4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;

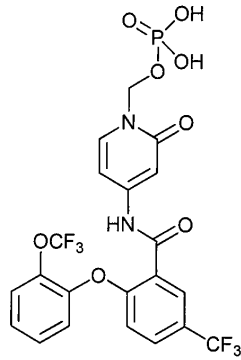


(2-옥소-4-(2-(*o*-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;

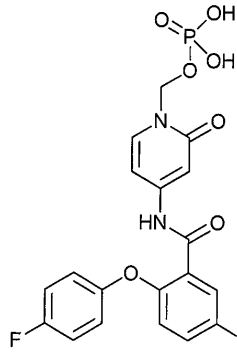


(4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트;



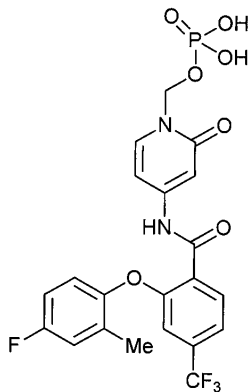


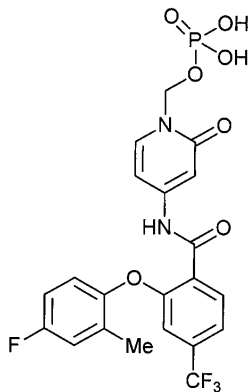
(2-옥소-4-(2-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트; 및



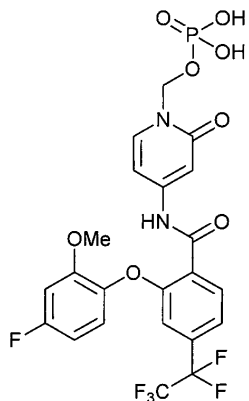
(4-(2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트.

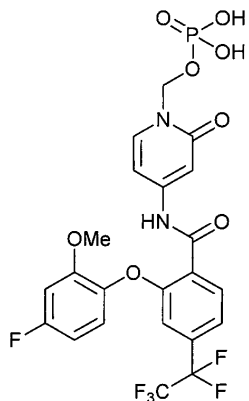
#### 청구항 24



화학식  의 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

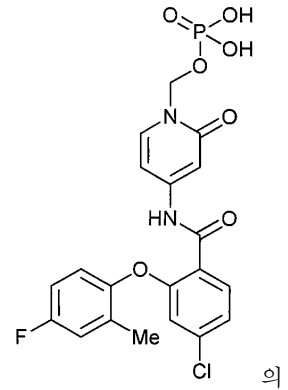
#### 청구항 25



화학식  의 (4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(퍼플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

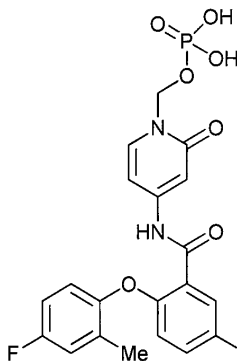
청구항 26



화학식

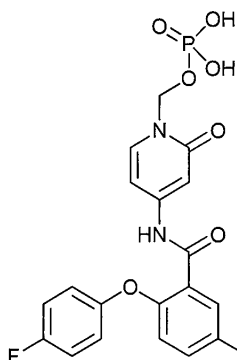
(4-(4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 27



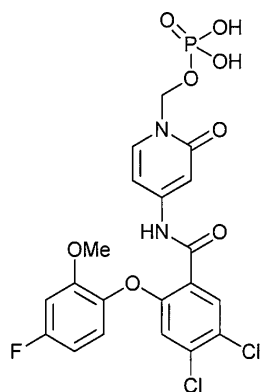
화학식 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 28



화학식 (4-(2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 29



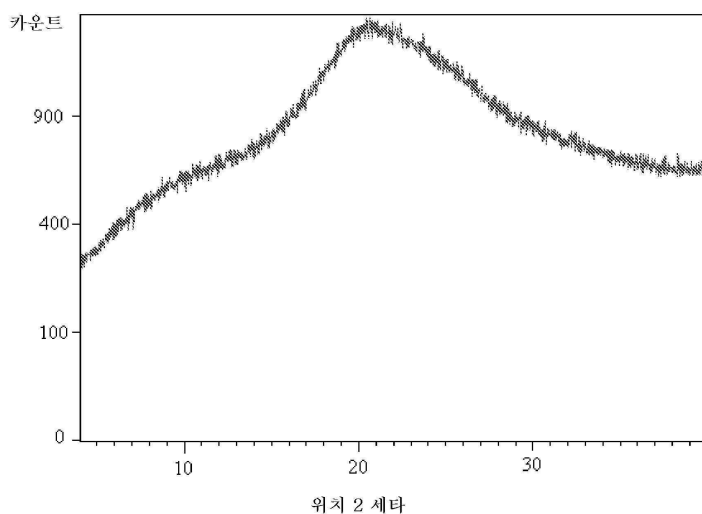
화학식 의 (4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

### 청구항 30

(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 비결정질 형태 C.

### 청구항 31

제30항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 측정된 X-선 분말 회절 패턴이 하기 도면에 도시된 것에 상응함을 특징으로 하는, 비결정질 형태 C:



### 청구항 32

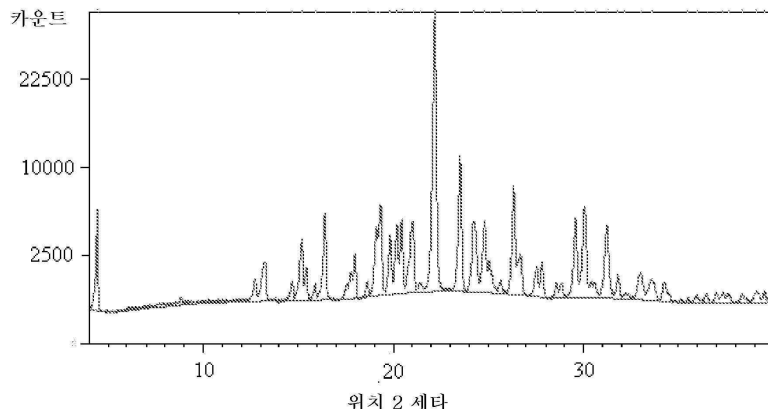
X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 4 내지 40° 2세타(2 $\theta$ )에서 수집되는 경우 4.4, 15.2, 16.4, 18.0, 19.1, 19.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.0, 22.2, 23.5, 24.2, 24.8, 26.3, 29.6, 30.1 및 31.3으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 적어도 5개의 근사 피크 위치들(° 2세타 $\pm$ 0.2)을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 하는, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B.

### 청구항 33

X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 4 내지 40° 2세타(2 $\theta$ )에서 수집되는 경우 19.3, 22.2, 23.5, 26.3 및 30.1로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 5개의 근사 피크 위치들(° 2세타 $\pm$ 0.2)을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 하는, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B.

#### 청구항 34

Cu K<sub>α</sub> 방사선을 사용하여 측정된 X-선 분말 회절 패턴이 하기 도면에 도시된 것에 상응함을 특징으로 하는, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B:



#### 청구항 35

제32항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 있어서, 온도가 1분당 10℃에서 스캔되는 시차 주사 열량계에 의해 측정된 210℃의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열 피크를 추가로 특징으로 하는, 결정질 형태 B.

#### 청구항 36

(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트를 물, 유기 용매, 유기 용매들의 혼합물 또는 유기 용매와 물의 혼합물과 접촉시키고, 4주 이하 동안 교반하고, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체를 단리시킴을 포함하는, 제32항의 결정질 형태 B를 제조하는 방법.

#### 청구항 37

제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항의 화합물, 제23항 내지 제29항 중의 어느 한 항의 화합물 또는 염, 제30항 또는 제31항의 비결정질 형태 C, 또는 제32항 내지 제34항 중의 어느 한 항의 결정질 형태 B를 포함하는, 대상체에서 전압-의존성(voltage-gated) 나트륨 채널을 억제함으로써, 대상체에서 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 전압-의존성 나트륨 채널이 Na<sub>v</sub>1.8인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 39

제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항의 화합물, 제23항 내지 제29항 중의 어느 한 항의 화합물 또는 염, 제30항 또는 제31항의 비결정질 형태 C, 또는 제32항 내지 제34항 중의 어느 한 항의 결정질 형태 B를 포함하는, 대상체에서 만성 통증, 창자 통증(gut pain), 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 수술후 통증, 내장성 통증(visceral pain), 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군(Charcot-Marie-Tooth syndrome), 실금, 병리적 기침(pathological cough), 또는 심부정맥을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 40

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 창자 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것으로서, 상기 창자 통증이 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증 또는 간질성 방광염 통증을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 41

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 신경병성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것으로서, 상기 신경병성 통증이 포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 통증성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 통증성 신경종, 외상성 신경종, 모르톤 신경종, 신경 포착 손상, 척추관 협착증, 수근관 증후군, 신경근 통증, 좌골 신경통 통증, 신경 결찰 손상, 상완 신경총 결찰 손상, 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유발성 신경통, 항암 화학요법 유발성 신경통, 항레트로바이러스 요법 유발성 신경통, 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율신경 두통을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 신경병성 통증이 특발성 소섬유 신경병증을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 43

제41항에 있어서, 신경병성 통증이 포진후 신경통을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 44

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 신경병성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것으로서, 상기 신경병성 통증이 삼차 신경통을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 45

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 근골격성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것으로서, 상기 근골격성 통증이 골관절염 통증, 요통, 냉 통증, 작열성 통증 또는 치통을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 근골격성 통증이 골관절염 통증을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 47

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 염증성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것으로서, 상기 염증성 통증이 류머티스성 관절염 통증을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 48

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 특발성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것으로서, 상기 특발성 통증이 근섬유 통증을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 49

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 급성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 50

제49항에 있어서, 급성 통증이 급성 수술후 통증을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 51

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 수술후 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 52

제39항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 대상체에서 내장성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기 위

한 것인, 약제학적 조성물.

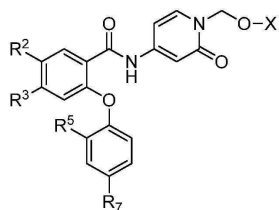
### 청구항 53

제39항에 있어서, 상기 대상체가, 상기 약제학적 조성물에 의한 치료와 동시에, 상기 치료 전에, 또는 상기 치료 후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제로 치료되는, 약제학적 조성물.

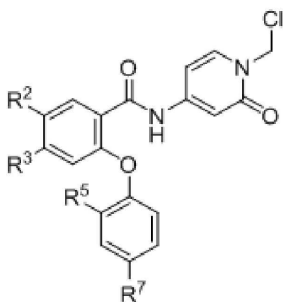
### 청구항 54

화학식 B의 화합물을 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법:

화학식 I



화학식 B



상기 화학식에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

$R^5$ 는 수소, 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

$R^7$ 은 수소, 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

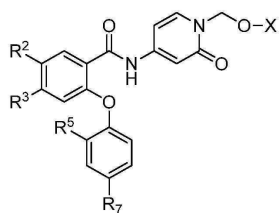
X는  $P(O)(OH)_2$  이고;

단,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , 및  $R^7$ 은 동시에 수소가 아니다.

### 청구항 55

제54항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물을  $M^+OH^-$  또는  $D^{2+}(OH^-)_2$ 로 처리하여, 하기의 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

# 화학식 I



상기 화학식에서,

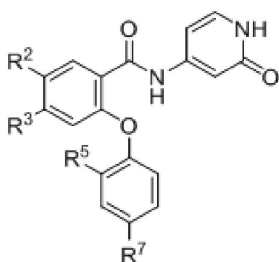
$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , 및  $R^7$ 은 제54항에서 정의한 바와 같고,

X는  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

## 청구항 56

제54항에 있어서, 화학식 A의 화합물을 클로로메틸 클로로포르메이트로 처리하여, 화학식 B의 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

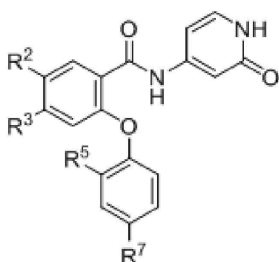
화학식 A



## 청구항 57

제55항에 있어서, 화학식 A의 화합물을 클로로메틸 클로로포르메이트로 처리하여, 화학식 B의 화합물을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

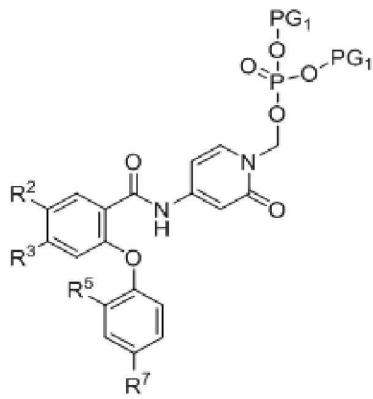
화학식 A



## 청구항 58

제54항에 있어서, 화학식 B의 화합물을 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계는 화학식 B의 화합물을  $K(PG_1)_2PO_4$  (여기서,  $PG_1$ 은 *tert*-부틸이다)로 처리하여 화학식 C의 화합물을 수득하는 단계 및 화학식 C의 화합물을 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

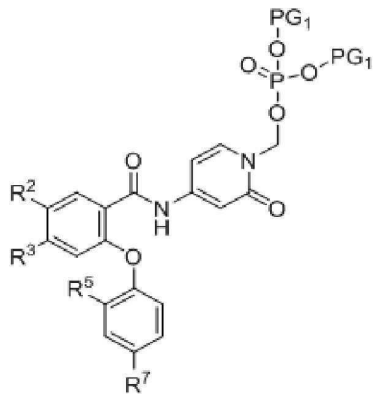
화학식 C



#### 청구항 59

제55항에 있어서, 화학식 B의 화합물을 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계는 화학식 B의 화합물을  $K(PG_1)_2PO_4$  (여기서, PG<sub>1</sub>은 *tert*-부틸이다)로 처리하여 화학식 C의 화합물을 수득하는 단계 및 화학식 C의 화합물을 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

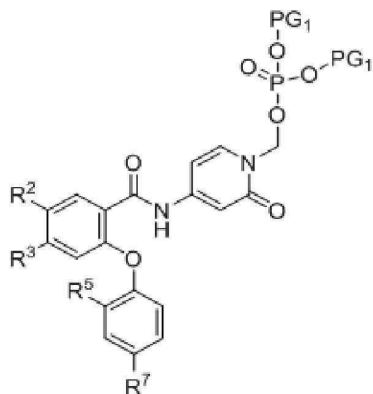
화학식 C



#### 청구항 60

제56항에 있어서, 화학식 B의 화합물을 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계는 화학식 B의 화합물을  $K(PG_1)_2PO_4$  (여기서, PG<sub>1</sub>은 *tert*-부틸이다)로 처리하여 화학식 C의 화합물을 수득하는 단계 및 화학식 C의 화합물을 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

화학식 C

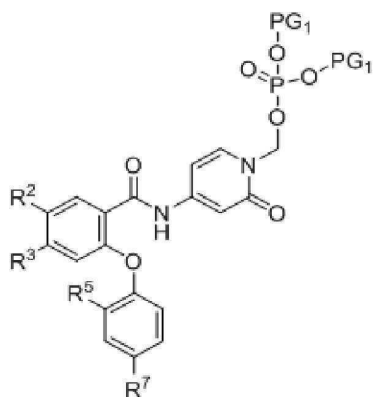


#### 청구항 61



제57항에 있어서, 화학식 B의 화합물을 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계는 화학식 B의 화합물을  $K(PG_1)_2PO_4$  (여기서,  $PG_1$ 은 *tert*-부틸이다)로 처리하여 화학식 C의 화합물을 수득하는 단계 및 화학식 C의 화합물을 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

화학식 C



#### 청구항 62

제54항 내지 제61항 중의 어느 한 항에 있어서

$R^2$ 는 H이고;

$R^3$ 은  $CF_3$ 이고;

$R^5$ 는  $CH_3$ 이고;

$R^7$ 은 F인, 방법.

#### 청구항 63

제54항 내지 제61항 중의 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 H이고;

$R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이고;

$R^5$ 는  $OCH_3$ 이고;

$R^7$ 은 F인, 방법.

#### 청구항 64

제54항 내지 제61항 중의 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 H이고;

$R^3$ 은 Cl이고;

$R^5$ 는  $CH_3$ 이고;

$R^7$ 은 F인, 방법.

#### 청구항 65

제54항 내지 제61항 중의 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는  $CF_3$ 이고;

$R^3$ 은 H이고;

$R^5$ 는  $CH_3$ 이고;

$R^7$ 은 F인, 방법.

#### 청구항 66

제54항 내지 제61항 중의 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는  $CF_3$ 이고;

$R^3$ 은 H이고;

$R^5$ 는 H이고;

$R^7$ 은 F인, 방법.

#### 청구항 67

제54항 내지 제61항 중의 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 Cl이고;

$R^3$ 은 Cl이고;

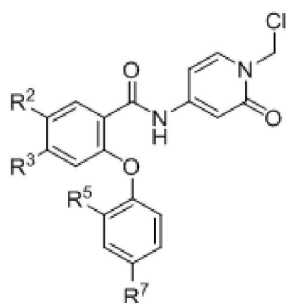
$R^5$ 는  $OCH_3$ 이고;

$R^7$ 은 F인, 방법.

#### 청구항 68

화학식 B의 화합물:

화학식 B



상기 화학식에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

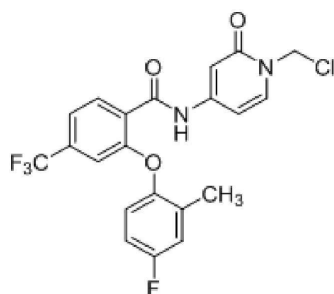
$R^5$ 는 수소, 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

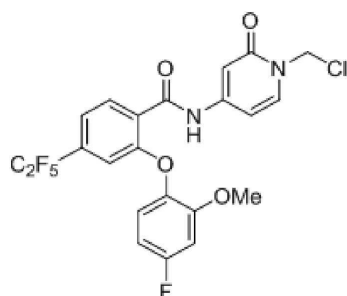
R<sup>7</sup>은 수소, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있다.

#### 청구항 69

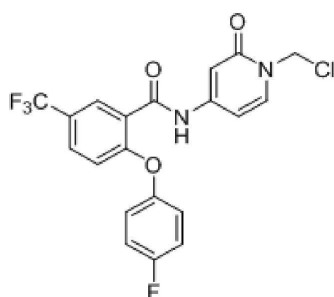
제68항에 있어서, 상기 화합물이,



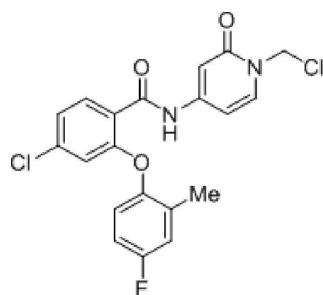
N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;



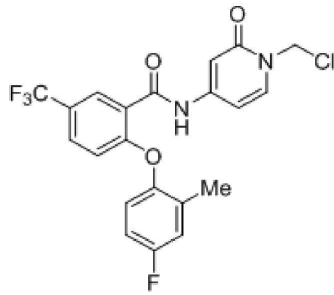
N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드;



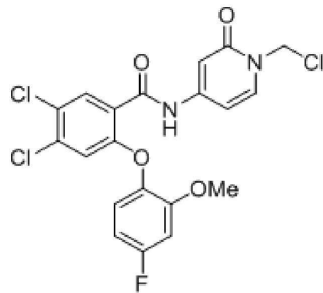
N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;



4-클로로-N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미드;



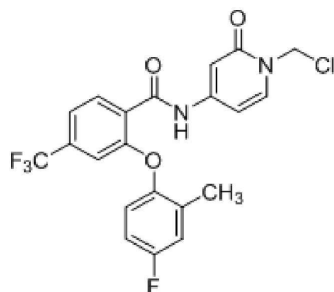
N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드; 및



4,5-디클로로-N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미드 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

#### 청구항 70

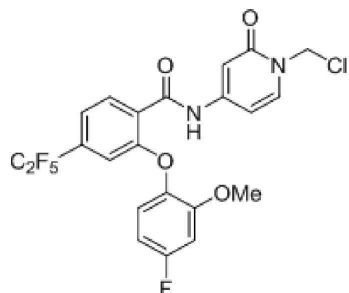
제68항에 있어서, 상기 화합물이,



N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드인, 화합물.

#### 청구항 71

제68항에 있어서, 상기 화합물이,



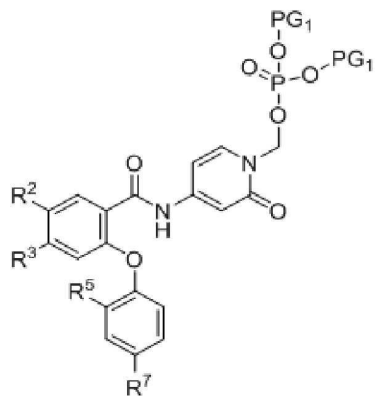
N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-yl)-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤

즈아미드인, 화합물.

## 청구항 72

화학식 C의 화합물:

화학식 C



상기 화학식에서, 각각의 경우, 독립적으로,

$R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1$ - $C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

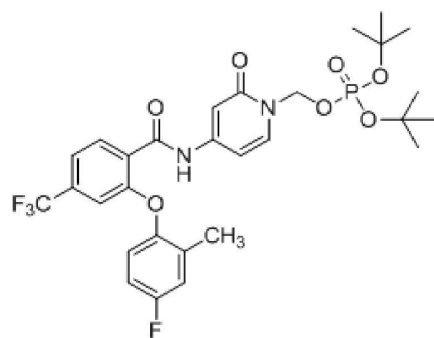
R<sup>5</sup>는 수소, 할로젠, OH, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

R<sup>7</sup>은 수소, 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

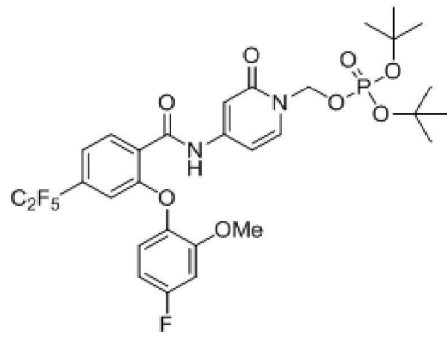
PG<sub>1</sub>은 *tert*-부틸이다.

## 청구항 73

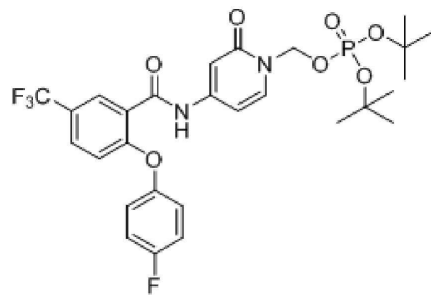
제72항에 있어서, 상기 화합물이,



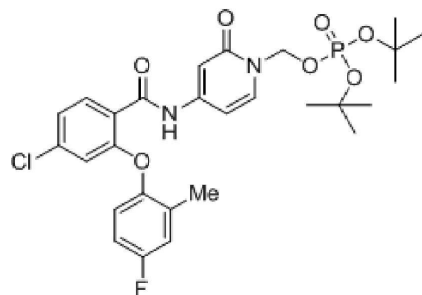
디-*tert*-부틸[4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트;



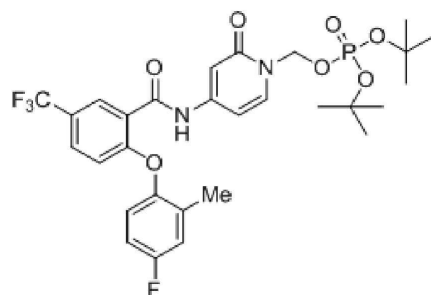
디-*tert*-부틸[4-[[2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트;



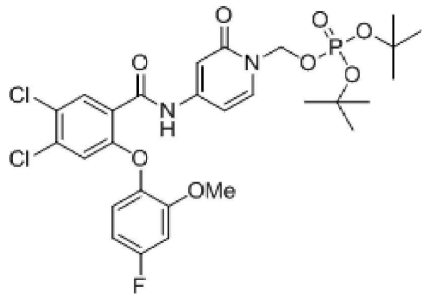
디-*tert*-부틸[4-[[2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트;



디-*tert*-부틸[4-[[4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트;



디-*tert*-부틸[4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트; 및

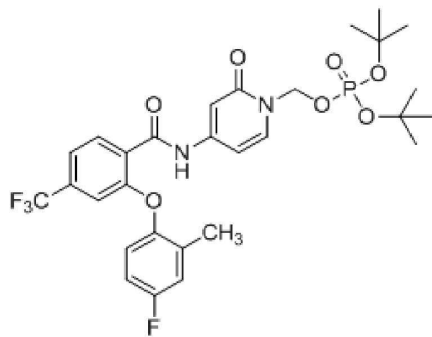


디-*tert*-부틸[4-[[4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

#### 청구항 74

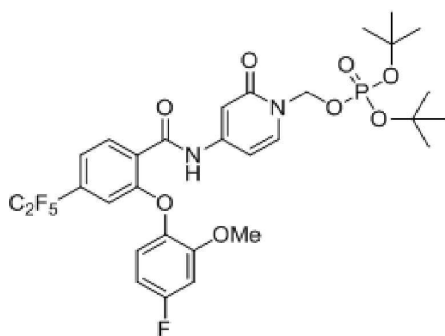
제72항에 있어서, 상기 화합물이,



디-*tert*-부틸[4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트인, 화합물.

#### 청구항 75

제72항에 있어서, 상기 화합물이,



디-*tert*-부틸[4-[[2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸포스페이트인, 화합물.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 특허들에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2013년 12월 13일자로 출원된 미국 가특허원 제61/915,937호에 대한 35 U.S.C. § 119하의 이익을 주장하며, 당해 문헌의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

### 배경 기술

[0003] 통증은 건강한 동물이 조직 손상을 회피하게 하고 손상을 입은 조직에 대한 추가의 손상을 방지하게 하는 보호 기전이다. 그럼에도, 통증이 이의 유용성을 넘어서 지속되거나, 또는 환자가 통증의 억제로부터 이익을 얻게 되는, 다수의 병태들이 존재한다. 신경병성 통증은 감각 신경의 손상에 의해 야기되는 만성 통증의 한 가지 형태이다(Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): p. 681-8). 신경병성 통증은 전신적인 대사성 신경 손상에 의해 야기되는 통증과 개별 신경 손상에 의해 야기되는 통증의 2가지 카테고리로 나뉠 수 있다. 대사성 신경병증은 포진후 신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 약물-유발성 신경병증을 포함한다. 개별 신경 손상 징후는 절단후 통증, 수술후 신경 손상 통증 및 신경 포착 손상, 예를 들면 신경병성 요통을 포함한다.

[0004] 전압-의존성(voltage-gated) 나트륨 채널( $\text{Na}_v$ )은 통증 신호전달에 있어서 매우 중요한 역할을 한다.  $\text{Na}_v$ 은 전기적 신호전달의 주요한 생물학적 매개자인데, 그 이유는, 이는 다수의 흥분성 세포 타입(예를 들면, 뉴런, 골격근세포, 심근세포)들의 활동 전위의 급속 상행각(upstroke)의 일차적인 매개자이기 때문이다. 정상적인 생리학적인 현상에서의 이들 채널의 역할에 대한 증거, 나트륨 채널 유전자의 돌연변이로부터 발생하는 병리학적인 상태, 동물 모델에서의 임상전 연구, 및 공지된 나트륨 채널 조절제의 임상 약학은 모두, 통각에 있어서의  $\text{Na}_v$ 의 중심적인 역할을 강조한다(Rush, A.M. and T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets  $\text{Na}_v1.8$  Sodium Channels*. *Mol Interv*, 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 8 (1), p. 50-56 (2008)).  $\text{Na}_v$ 은 다수의 흥분성 세포 타입(예를 들면, 뉴런, 골격근세포, 심근세포)들의 활동 전위의 급속 상행각의 일차적인 매개자이며, 따라서 이들 세포 내 신호전달의 개시에 매우 중요하다(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). 뉴런 신호의 개시 및 전달에 있어서의  $\text{Na}_v$ 의 역할로 인해,  $\text{Na}_v$  전류를 감소시키는 길항제는 신경 신호전달을 방지하거나 감소시킬 수 있어, 오래전부터  $\text{Na}_v$  채널은 과흥분이 관찰되는 병태에서 통증을 감소시키기 위한 유망한 표적으로서 간주되어 왔다(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). 여러 임상적으로 유용한 진통제들이  $\text{Na}_v$  채널의 억제제로서 확인되었다. 리도카인과 같은 국소 마취제는  $\text{Na}_v$  채널을 억제하여 통증을 차단하고, 통증 감소에 효과적인 것으로 밝혀진 기타 화합물, 예를 들면, 카바마제핀, 라모트리진 및 트리사이클릭 항우울제가 또한 나트륨 채널 억제에 의해 작용한다는 것이 제안되었다(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late  $\text{Na}^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222 (2), p. 79-90 (2008)).

[0005]  $\text{Na}_v$ 는 전압-의존성 이온 채널 상과(super-family)의 하위군(subfamily)을 형성하고,  $\text{Nav1.1}$  내지  $\text{Nav1.9}$ 로 표시되는 9개의 아형(isoform)들을 포함한다. 상기 9개의 아형들의 조직 국소화는 크게 차이가 난다.  $\text{Nav1.4}$ 는 골격근의 주요 나트륨 채널이고,  $\text{Nav1.5}$ 는 심근의 주요 나트륨 채널이며,  $\text{Na}_v$  1.7, 1.8 및 1.9는 주로 말초 신경계에 국소화되어 있고, 한편  $\text{Na}_v$  1.1, 1.2, 1.3 및 1.6은 중추 신경계와 말초 신경계 둘 다에서 발견되는 뉴런 채널이다. 상기 9개의 아형의 기능적 거동(functional behavior)은 유사하지만 이들의 전압-의존적이고 동역학적인 거동의 세부사항에 있어서는 차이가 있다(Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 (4), p. 397 (2005)).

[0006]  $\text{Na}_v1.8$  채널은, 발견 즉시, 무통각을 위한 유망한 표적으로서 확인되었다(Akopian, A.N., L. Sivilotti, and



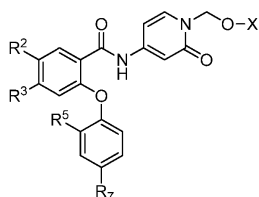
J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). 이어서,  $\text{Na}_v1.8$ 은 작은 DRG 뉴런에서 활동 전위 발화를 유지하는 나트륨 전류의 가장 중요한 담체인 것으로 밝혀졌다(Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin(TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90).  $\text{Na}_v1.8$ 은 손상된 뉴런에서의 자발적 발화에 필수적이며, 이는 신경병성 통증을 유도하는 사례에서와 같다(Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_v1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective  $\text{Na}_v1.8$  sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel  $\text{Na}_v1.8$  in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,  $\text{Na}_v1.8$ . *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of  $\text{Na}_v1.8$  tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and  $\text{Na}_v1.8$  sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ( $\text{Na}_v1.8$ ) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*. 286(46): p. 39836-47).  $\text{Na}_v1.8$ 이 발현되는 작은 DRG 뉴런은 통증 신호전달에 매우 중요한 통각수용기(nociceptor)를 포함한다.  $\text{Na}_v1.8$ 은 배근 신경절의 작은 뉴런에서 대역 진폭의 활동 전위를 매개하는 주요 채널이다(Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90).  $\text{Na}_v1.8$ 은 통각수용기에서의 급속 반복 활동 전위에 필수적이고, 손상된 뉴런의 자발적 활성화에 필수적이다(Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between  $\text{Na}_v1.7$  and  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol*. 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_v1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). 탈분극되거나 손상된 DRG 뉴런 내에서,  $\text{Na}_v1.8$ 은 과흥분의 일차적인 유도자인 것으로 보인다(Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(21): p. 8245-50). 몇몇 동물 통증 모델에서,  $\text{Na}_v1.8$  mRNA 발현 수준이 DRG 내에서 증가한 것으로 밝혀졌다(Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of  $\text{Na}_v1.7$ ,  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett*. 512(2): p. 61-6).

[0007] 공지된  $\text{Na}_v$  억제제들의 주된 결점은 이들의 불량한 치료 윈도우(therapeutic window)이며, 이는 상기 억제제들의 아형 선택성이 결여된 결과일 가능성이 있다.  $\text{Na}_v1.8$ 은 주로 통증을 느끼는 뉴런에 한정되기 때문에, 선택적  $\text{Na}_v1.8$  차단제는 비선택적  $\text{Na}_v$  차단제에서 흔히 나타나는 유해 사건을 유발할 가능성이 없다. 따라서, 추가의  $\text{Na}_v$  채널 길항제, 바람직하게는  $\text{Na}_v1.8$ 에 대한 선택성이 더 높고, 증가된 대사 안정성, 증가된 용해도 및 더 적은 부작용과 함께 더 효능 있는 추가의  $\text{Na}_v$  채널 길항제의 개발에 대한 필요성이 존재한다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물이 전압-의존성 나트륨 채널의 억제제로서 유용한 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물은 화학식 I의 화합물이다.

[0009] 화학식 I



[0010]

[0011] 상기 화학식 I에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0012]  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0013]  $\text{R}^5$ 는 수소, 할로젠, OH, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $\text{CH}_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0014]  $\text{R}^7$ 은 수소, 할로젠, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $\text{CH}_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0015] X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ , 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $\text{D}^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이고;

[0016] 단,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ , 및  $\text{R}^7$ 은 동시에 수소가 아니다.

[0017] 또한 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트("화합물 9")의 신규한 고체 형태에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은, X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 약 4 내지 약  $40^\circ$  2세타( $2\theta$ )에서 수집되는 경우 4.4, 12.7, 13.3, 14.7, 15.2, 16.4, 18.0, 19.1, 19.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.0, 22.2, 23.5, 24.2, 24.8, 26.3, 29.6, 30.1 및 31.3으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu  $\text{K}_\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 적어도 3개의 근사 피크 위치들( $^\circ$  2세타 [ $2\theta$ ]  $\pm 0.2$ )을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 하는 화합물 9의 고체 형태 B를 제공한다. 또한 고체 형태 B는, Cu  $\text{K}_\alpha$  방사선을 사용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 도 2와 실질적으로 유사함을 특징으로 하고, 온도가 1분당 약  $10^\circ\text{C}$ 에서 스캔되는 시차 주사 열량계에 의해 측정된 약  $210^\circ\text{C}$ 의 개시 온도(onset temperature)를 갖는 흡열 피크를 특징으로 할 수 있다. 또한 본 발명은, 물, 유기 용매 또는 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 용매 시스템에 유리(free) 화합물 9의 고체 물질을 현탁시키고 상기 고체를 단리시킴으로써 화합물 9의 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 X선 분말 회절(XRPD)이 도 5와 실질적으로 유사함을 특징으로 하는 화합물 9의 비결정질 형태 C를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 X선 분말 회절(XRPD)이 도 6과 실질적으로 유사함을 특징으로 하는 화합물 9의 비결정질 형태 C의 분무 건조 분산물을 제공한다.

- [0018] 본 명세서에 제공된 화합물 이외에도, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 추가로 제공한다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물; 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클; 및 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 통증, 창자 통증(gut pain), 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군(Charcot-Marie-Tooth syndrome), 실금, 병리적 기침(pathological cough), 또는 심부정맥을 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상체의 각종 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나 또는 이들의 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 만성 통증, 창자 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병리적 기침, 또는 심부정맥을 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상체의 각종 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나 또는 이들의 증증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B의 하나의 대칭 독립 분자의 열 타원체 플롯(thermal ellipsoid plot)이다.
- 도 2는 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 3은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체 형태 B의 DSC(시차 주사 열량계) 서모그램을 보여준다.
- 도 4는 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체 형태 B의 TGA(열 중량 분석) 서모그램을 보여준다.
- 도 5는 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체의 순수(neat) 비결정질 형태 C의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 6은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 분무 건조 분산으로부터의 비결정질 형태 C의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 이의 각각의 모 화합물(parent compound)들의 프로드럭(prodrug)이다. 따라서, 상기 프로드럭의 투여시 나타나는 활성은, 주로, 상기 프로드럭의 개열(cleavage)로부터 초래된 모 화합물의 존재로 인한 것이다.
- [0024] 또한 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트("화합물 9")의 신규한 고체 형태에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 유리(free) 결정질 형태(형태 B)를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 고체 형태 B의 제조 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 비결정질 형태(형태 C)를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 비결정질 형태 C의 제조 방법을 제공한다.
- [0025] 용어 "프로드럭"은, 투여 및 흡수에 따라 약물을 몇몇 대사 공정을 통해 체내 방출하는, 약물 전구체인 화합물에 관한 것이다. 일반적으로, 프로드럭은 이의 모 약물보다 더 적은 생물학적 활성을 갖는다. 또한 프로드럭은 상기 모 약물의 물리적 특성을 개선시킬 수 있으며/있거나, 예를 들면 약물의 흡수(absorption), 혈액 수준(blood level), 대사 분포 및 세포 흡수(cellular uptake)를 제어함으로써 약물의 독성 및 원치않는 효과를 감소시킴으로써 전체 약물 효능을 개선시킬 수도 있다.
- [0026] 용어 "모 화합물" 또는 "모 약물"은, 대사 또는 이화 공정의 효소 작용을 통하여 또는 상기 프로드럭의 투여에 따른 화학 공정을 통하여 방출되는 생물학적 활성체(biologically active entity)에 관한 것이다. 또한 상기

모 화합물은 이의 상응하는 프로드럭의 제제를 위한 출발 물질일 수 있다.

- [0027]  $M^+$ 에 의해 정의된 1가 양이온은 암모늄(예를 들면,  $N(R^9)_4$ , 여기서  $R^9$ 는 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이다), 나트륨, 리튬 및 칼륨 이온과 같은 알칼리 금속 이온, 디사이클로헥실아민 이온, 및 N-메틸-D-글루카민 이온을 포함한다.  $D^{2+}$ 에 의해 정의된 2가 양이온은 칼슘 및 마그네슘 이온과 같은 알칼리 토금속 이온, 및 2가 암모늄 이온을 포함한다. 또한, 아르기닌, 리신, 오르니틴, 등의 1가 또는 2가 이온과 같은 아미노산 양이온이 포함된다.  $M^+$ 이 1가 양이온인 경우, 상기 정의  $2M^+$ 가 존재하는 경우 각각의  $M^+$ 은 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 인지된다. 또한, 상기  $2M^+$ 가 존재하는 경우, 2가 양이온  $D^{2+}$ 가 대신 존재할 수 있는 것으로 유사하게 인지된다. 또한, 상기 염기성 질소 함유 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 저급 알킬 할라이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 디아밀 설페이트와 같은 디알킬 설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 장쇄 할라이드; 벤질 브로마이드와 같은 아르알킬 할라이드 등과 같은 제제에 의해 4급화될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 프로드럭 및 고체 형태는 이례적으로 높은 수용해도를 특징으로 한다. 이러한 용해도는 더 많은 투여량의 프로드럭의 투여를 용이하게 하여, 단위 투여(unit dosage)당 더 많은 약물을 초래한다.
- [0029] 본 발명의 목적상, 화학 원소들은 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed)에 따라 확인된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0030] 당해 기술분야의 숙련가가 인지하는 바와 같이, 본 발명에 의해 고려되는 치환체들의 조합은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 초래하는 조합이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "안정한"은, 화합물의 제조, 검출, 및 바람직하게는 화합물의 회수, 정제, 및 본 명세서에 기재된 목적들 중의 하나 이상을 위한 사용을 허용하는 조건에 적용될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물을 나타낸다. 몇몇 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은, 습기의 부재하에 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건하에 40°C 이하의 온도에서 적어도 1주일 동안 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.
- [0031] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지쇄) 또는 분지쇄의 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇄를 의미한다. 적합한 알킬 그룹은 직쇄 또는 분지쇄의 치환되거나 치환되지 않은 알킬을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0033] 본 명세서에서 사용된 용어 "이하"는 0을 나타내거나, 또는 앞에 붙은 숫자와 같거나 그보다 더 적은 임의의 정수를 나타낸다. 예를 들면, "4 이하"는 0, 1, 2, 3 및 4 중의 어느 하나를 의미한다.
- [0034] 예를 들면,  $R^7$ 과 같은 용어의 정의 내에서,  $CH_2$  단위 또는, 교체가 가능하게, 메틸렌 단위가 -O-에 의해 대체될 수 있는 경우, 이는, 말단 메틸 그룹 내에  $CH_2$ 를 포함하는 임의의  $CH_2$  단위를 포함함을 의미한다. 예를 들면,  $CH_2CH_2CH_2OH$ 는  $C_1-C_6$  알킬의 정의 내에 존재하며, 여기서, 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은, 상기 말단 메틸 그룹의  $CH_2$  단위가 -O-에 의해 대체되기 때문에, -O-에 의해 대체될 수 있다.
- [0035] 별도의 언급이 없는 한, 본 명세서에 나타난 구조는 또한 해당 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 형태이성체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성체 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하이성체(또는 형태이성체) 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 별도의 언급이 없는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 호변이성체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 구조는 또한, 적합한 경우, 화학식 I의 화합물 또는 염의 쯔비터이온 형태를 포함한다.
- [0036] 추가로, 별도의 언급이 없는 한, 본 명세서에 나타난 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자 또는 하나

이상의 동위원소-표지된 원자의 존재에서만 차이가 나는 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 동위원소-표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체될 수 있다. 화학식 I의 화합물 내에 존재하는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소들, 예를 들면,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$  및  $^{18}\text{F}$ 가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 특정한 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은, 치료제로서 유용할 뿐만 아니라, 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서, 분석 도구로서도 또는 기타 생물학적 검정에서의 프로브로서도 유용하다. 본 발명의 하나의 측면에서, 삼중수소(예를 들면,  $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14(예를 들면,  $^{14}\text{C}$ ) 동위원소는 검출이 용이하기 때문에 유용하다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 하나 이상의 수소 원자가 이보다 더 무거운 동위원소, 예를 들면 중수소(예를 들면,  $^2\text{H}$ )로 대체되는 것은 몇몇 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0037] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 H이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $\text{CF}_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는 H, Cl 또는  $\text{CF}_3$ 이다.

[0038] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은 H이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $\text{CF}_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 이다.

[0039] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^5$ 는 H이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬의 하나의  $\text{CH}_2$  단위는 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{OCH}_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 OH이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{OCF}_3$ 이다.

[0040] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^7$ 은 H이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬의 2개의 인접하지 않은  $\text{CH}_2$  단위들은 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $\text{OCH}_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $\text{OCF}_3$ 이다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ; 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Na}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는  $\text{CH}_3$  그룹이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로

하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.

[0043] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ba^{2+}$ 이다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 Cl이고,  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 Cl이고,  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 는  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.

[0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 Cl이고,  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고,  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고,  $M^+$ 는  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.

[0048] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0049] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 는  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.

[0050] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고,  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고,  $M^+$ 는  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.

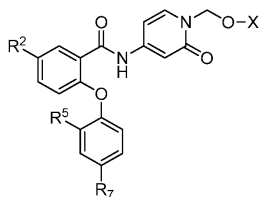
[0051] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0052] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 는  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다.



- [0053] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다.
- [0054] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0055] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Li^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Na^+$ 이다.
- [0056] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다.
- [0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0058] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.
- [0059] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.
- [0060] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0061] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Li^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Na^+$ 이다.
- [0062] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다.
- [0063] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물을 제공한다.

[0064] 화학식 I-A



[0065]

[0066] 상기 화학식에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0067]  $R^2$ 는 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0068]  $R^5$ 는 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0069]  $R^7$ 는 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0070] X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 은 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 은 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 은  $CF_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 은 Cl 또는  $CF_3$ 이다.

[0072] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^5$ 는 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 하나의  $CH_2$  단위는 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 OH이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $OCF_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 F, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , OH 또는  $OCF_3$ 이다.

[0073] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^7$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $OCH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $OCF_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은 F,  $OCH_3$  또는  $OCF_3$ 이다.

[0074] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$  또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고; 여기서  $M^+$ 는  $Li^+$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$  또는  $Ca^{2+}$ 이다.

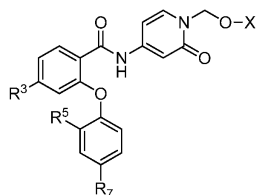


- [0075] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $Cl$ ,  $OCH_3$  또는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이다. 하나의 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $Cl$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이다.
- [0076] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $Cl$ ,  $OCH_3$  또는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다. 하나의 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $Cl$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0077] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ; 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로  $H$  또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다.
- [0078] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서,  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로  $H$  또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.
- [0079] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로  $H$  또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.
- [0080] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ba^{2+}$ 이다.
- [0081] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0082] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이고,  $X$ 는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0083] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은  $F$ 이고,  $X$ 는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Li^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Na^+$ 이다.

[0084] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다.

[0085] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물을 제공한다.

[0086] 화학식 I-B



[0087]

[0088] 상기 화학식 I-B에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0089]  $R^3$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0090]  $R^5$ 는 할로젠, OH, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0091]  $R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0092] X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

[0093] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $CF_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이다.

[0094] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^5$ 는 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 하나의  $CH_2$  단위는 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 OH이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $OCF_3$ 이다.

[0095] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^7$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $OCH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $OCF_3$ 이다.

[0096] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ;  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$  또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고; 여기서  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$  또는

$\text{Ca}^{2+}$ 이다.

[0097] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는 F 또는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이다. 하나의 양태에서,  $\text{R}^3$ 은 Cl이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 는 F이다. 또 다른 양태에서,  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{OCH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이다.

[0098] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는 F 또는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다. 하나의 양태에서,  $\text{R}^3$ 은 Cl이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다. 또 다른 양태에서,  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{OCH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0099] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ; 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다.

[0100] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Na}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는  $\text{CH}_3$  그룹이다.

[0101] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Na}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는  $\text{CH}_3$  그룹이다.

[0102] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Ca}^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다.

[0103] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0104] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{OCH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 는 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0105] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{OCH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고,  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고, 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다.

[0106] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은

$\text{CF}_2\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{OCH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고,  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고, 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다.

[0107] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0108] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고,  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $\text{M}^+$ 은  $\text{Na}^+$ 이다.

[0109] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은  $\text{CF}_3$ 이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Ca}^{2+}$ 이다.

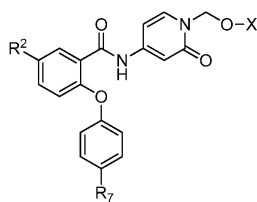
[0110] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은 Cl이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0111] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은 Cl이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고,  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고, 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다.

[0112] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은 Cl이고,  $\text{R}^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고,  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고, 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬 그룹이다.

[0113] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물을 제공한다.

[0114] 화학식 I-C



[0115]

[0116] 상기 화학식 I-C에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0117]  $\text{R}^2$ 은 할로젠, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0118]  $\text{R}^7$ 은 할로젠, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $\text{CH}_2$  단위들은  $-\text{O}-$ 으로 대체될 수 있고;

[0119] X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ , 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $\text{D}^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

- [0120] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1$ - $C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $CF_3$ 이다.
- [0121] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^7$ 은 할로젠이다. 하나의 양태에서,  $R^7$ 은 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1$ - $C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1$ - $C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있다. 하나의 양태에서,  $R^7$ 은  $OCF_3$ 이다.
- [0122] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O\bar{M}^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$  또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고; 여기서  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$  또는  $Ca^{2+}$ 이다.
- [0123] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고  $R^7$ 은 F 또는  $OCF_3$ 이다.
- [0124] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^7$ 은 F 또는  $OCF_3$ 이고 X는  $-PO(OH)_2$ 이다.
- [0125] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)O\bar{M}^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ; 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬 그룹이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다.
- [0126] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)O\bar{M}^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O\bar{M}^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O\bar{M}^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O\bar{M}^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.
- [0127] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.
- [0128] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ba^{2+}$ 이다.
- [0129] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

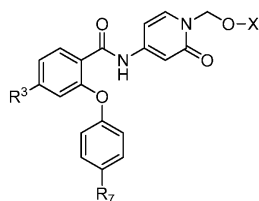
[0130] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^5$ 은  $CH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0131] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Li^+$ 이다. 또 다른 양태에서,  $M^+$ 은  $Na^+$ 이다.

[0132] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-C의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $CF_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다.

[0133] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물을 제공한다.

[0134] 화학식 I-D



[0135]

[0136] 상기 화학식 I-D에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0137]  $R^3$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0138]  $R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은  $-O-$ 으로 대체될 수 있고;

[0139] X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ , 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $D^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

[0140] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $CF_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이다.

[0141] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^7$ 은 할로젠이다. 하나의 양태에서,  $R^7$ 은 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^7$ 은  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $CH_2$  단위들은  $-O-$ 으로 대체될 수 있다. 하나의 양태에서,  $R^7$ 은  $OCF_3$ 이다.

[0142] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ;  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$  또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고; 여기서  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$  또는  $Ca^{2+}$ 이다.

[0143] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_3$ 이고  $R^7$ 은  $CF_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이고  $R^7$ 은 F이다.

[0144] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^3$ 은  $CF_3$ 이고,  $R^7$ 은  $CF_3$ 이고 X는  $-PO(OH)_2$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^3$ 은  $CF_2CF_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0145] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ; 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다.

[0146] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.

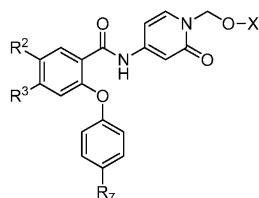
[0147] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.

[0148] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ba^{2+}$ 이다.

[0149] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-D의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0150] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물을 제공한다.

[0151] 화학식 I-E



[0152]

[0153] 상기 화학식 I-E에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0154]  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0155]  $R^7$ 은 할로젠, 또는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬



의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

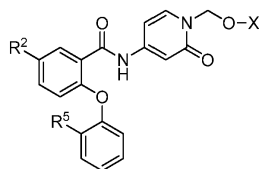
- [0156] X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ , 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $\text{D}^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.
- [0157] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^2$ 는 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $\text{R}^2$ 는 Cl이다.
- [0158] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^3$ 은 할로젠이다. 또 다른 양태에서,  $\text{R}^3$ 은 Cl이다.
- [0159] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^7$ 은 할로젠이다. 하나의 양태에서,  $\text{R}^7$ 은 F이다.
- [0160] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ;  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$  또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고; 여기서  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  또는  $\text{K}^+$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$  또는  $\text{Ca}^{2+}$ 이다.
- [0161] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 Cl이고  $\text{R}^7$ 은 F이다.
- [0162] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 Cl이고,  $\text{R}^7$ 은 F이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.
- [0163] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ; 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 은  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 그룹이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다.
- [0164] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Na}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 CH<sub>3</sub> 그룹이다.
- [0165] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Na}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 CH<sub>3</sub> 그룹이다.
- [0166] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Ca}^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다.



[0167] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-E의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0168] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물을 제공한다.

[0169] 화학식 I-F



[0170]

[0171] 상기 화학식 I-F에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0172]  $R^2$ 는 할로젠, 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0173]  $R^5$ 는 할로젠, OH, 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $\text{CH}_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0174] X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ , 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고;  $\text{D}^{2+}$ 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

[0175] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환된다. 또 다른 양태에서,  $R^2$ 는  $\text{CF}_3$ 이다.

[0176] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^5$ 는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬이고, 여기서 상기  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬의 2개 이하의 인접하지 않은  $\text{CH}_2$  단위들은 -O-으로 대체될 수 있다. 하나의 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{CH}_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $\text{OCF}_3$ 이다.

[0177] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$  또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고; 여기서  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  또는  $\text{K}^+$ 이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$  또는  $\text{Ca}^{2+}$ 이다.

[0178] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는  $\text{CF}_3$ 이고,  $R^5$ 는  $\text{CH}_3$  또는  $\text{OCF}_3$ 이고, X는  $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 이다.

[0179] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ ,  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ; 또는  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ 이고;  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  또는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  알킬 그룹이고  $\text{D}^{2+}$ 는  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  또는  $\text{Ba}^{2+}$ 이다.

[0180] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Li}^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{Na}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{K}^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$ 이고  $\text{M}^+$ 는  $\text{N}(\text{R}^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $\text{R}^9$ 는 독

립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는 -PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고 M<sup>+</sup>는 N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>이고; 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 CH<sub>3</sub> 그룹이다.

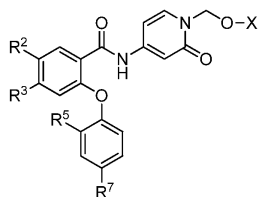
[0181] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>이고 M<sup>+</sup>는 Li<sup>+</sup>이다. 하나의 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>이고 M<sup>+</sup>는 Na<sup>+</sup>이다. 또 다른 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>이고 M<sup>+</sup>는 K<sup>+</sup>이다. 또 다른 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>이고 M<sup>+</sup>는 N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>이고; 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>이고 M<sup>+</sup>는 N(R<sup>9</sup>)<sub>4</sub><sup>+</sup>이고; 여기서 각각의 R<sup>9</sup>는 CH<sub>3</sub> 그룹이다.

[0182] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>이고 D<sup>2+</sup>는 Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> 또는 Ba<sup>2+</sup>이다. 하나의 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>이고 D<sup>2+</sup>는 Mg<sup>2+</sup>이다. 또 다른 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>이고 D<sup>2+</sup>는 Ca<sup>2+</sup>이다. 또 다른 양태에서, X는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>이고 D<sup>2+</sup>는 Ba<sup>2+</sup>이다.

[0183] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-F의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는 -PO(OH)<sub>2</sub>이다.

[0184] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물을 제공한다.

[0185] 화학식 I-G



[0186]

[0187] 상기 화학식 I-G에서, 각각의 경우, 독립적으로,

[0188] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고;

[0189] R<sup>5</sup>는 할로젠, OH, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0190] R<sup>7</sup>은 할로젠, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 2개 이하의 인접하지 않은 CH<sub>2</sub> 단위들은 -O-으로 대체될 수 있고;

[0191] X는 -PO(OH)<sub>2</sub>, -PO(OH)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · 2M<sup>+</sup>, 또는 -PO(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · D<sup>2+</sup>이고; M<sup>+</sup>는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고; D<sup>2+</sup>는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

[0192] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 R<sup>2</sup>는 할로젠이다. 또 다른 양태에서, R<sup>2</sup>는 Cl이다.

[0193] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 R<sup>3</sup>은 할로젠이다. 또 다른 양태에서, R<sup>3</sup>은 Cl이다.

[0194] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 R<sup>5</sup>는 할

로젠이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 Cl이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 F이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $C_1-C_6$  알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_6$  알킬은 0 내지 6개 할로젠으로 치환되고 상기  $C_1-C_6$  알킬의 하나의  $CH_2$  단위는 -O-로 대체된다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 OH이다. 또 다른 양태에서,  $R^5$ 는  $OCF_3$ 이다.

[0195] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^7$ 은 할로젠이다. 하나의 양태에서,  $R^7$ 은 F이다.

[0196] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ ,  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$  또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고; 여기서  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$  또는  $Ca^{2+}$ 이다.

[0197] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$  및  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 은 F이다.

[0198] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$  및  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^7$ 은 F이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0199] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)O^-M^+$ ,  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ; 또는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고;  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다.

[0200] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.

[0201] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Li^+$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $Na^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $K^+$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고  $M^+$ 는  $N(R^9)_4^+$ 이고; 여기서 각각의  $R^9$ 는  $CH_3$  그룹이다.

[0202] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는  $Ba^{2+}$ 이다. 하나의 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Mg^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ca^{2+}$ 이다. 또 다른 양태에서, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고  $D^{2+}$ 는  $Ba^{2+}$ 이다.

[0203] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서 X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0204] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 Cl

이고,  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고, X는  $-PO(OH)_2$ 이다.

[0205] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 Cl이고,  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고, X는  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.

[0206] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I-G의 화합물 및 이에 수반되는 정의들을 특징으로 하고, 여기서  $R^2$ 는 Cl이고,  $R^3$ 은 Cl이고,  $R^5$ 는  $OCH_3$ 이고,  $R^7$ 는 F이고, X는  $-PO(OH)O^-M^+$ 이고,  $M^+$ 은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  또는  $N(R^9)_4^+$ 이고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬 그룹이다.

[0207] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체 형태를 특징으로 한다.

[0208] 하나의 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 유리 결정질 형태 B를 제공한다.

[0209] 하나의 양태에서, 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 제공한다.

[0210] 또 다른 양태에서, 본 발명은, X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 약 4 내지 약  $40^\circ$  2세타( $2\theta$ )에서 수집되는 경우 4.4, 15.2, 16.4, 18.0, 19.1, 19.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.0, 22.2, 23.5, 24.2, 24.8, 26.3, 29.6, 30.1 및 31.3으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu  $K_\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 적어도 3개의 근사 피크 위치들( $^\circ$  2세타 $\pm 0.2$ )을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 하는, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 제공한다.

[0211] 또 다른 양태에서, 본 발명은, X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 약 4 내지 약  $40^\circ$  2세타( $2\theta$ )에서 수집되는 경우 19.3, 22.2, 23.5, 26.3 및 30.1로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu  $K_\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 적어도 3개의 근사 피크 위치들( $^\circ$  2세타 $\pm 0.2$ )을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 하는, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 제공한다.

[0212] 또 다른 양태에서, 본 발명은 Cu  $K_\alpha$  방사선을 사용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 도 2와 실질적으로 유사함을 특징으로 하는 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 제공한다.

[0213] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 온도가 1분당 약  $10^\circ C$ 에서 스캔되는 시차 주사 열량계에 의해 측정된 약  $210^\circ C$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 추가로 특징으로 하는, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 제공한다.

[0214] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 고체 형태 B의 제조 방법을 제공한다.

[0215] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 결정질 형태 B의 제조 방법을 제공한다.

[0216] 본 방법의 하나의 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 적합한 온도에서 유기 용매, 유기 용매들의 혼합물 또는 유기 용매와 물의 혼합물과 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.

[0217] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 적합한 온도에서 물과 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.

[0218] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 실온에서 알코올 용매와 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터

제조될 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 알코올 용매는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올을 포함한다.

- [0219] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 실온에서 유기 에스테르 용매와 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 에스테르 용매는 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트를 포함한다.
- [0220] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 실온에서 유기 용매와 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매는 아세토니트릴, 아세톤, 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸 테트라하이드로푸란 또는 메틸 에틸 케톤을 포함한다.
- [0221] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 실온에서 유기 용매와 물의 혼합물과 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 THF/물, 아세톤/물 또는 알코올/물을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 알코올 또는 상기 알코올/물 혼합물은 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올을 포함한다.
- [0222] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 실온에서 유기 용매와 물의 혼합물과 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.
- [0223] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 승온에서 유기 용매와 물의 혼합물과 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매와 물의 혼합물과 환류하에 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 THF/물, 아세톤/물 또는 알코올/물을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 아세톤/물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 THF/물을 포함한다.
- [0224] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 고체 형태 B는, 상기 화합물을 대기 조건에 4주 이하 동안 노출시키고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.
- [0225] 본 방법의 하나의 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매, 유기 용매들의 혼합물 또는 유기 용매와 물의 혼합물과 적합한 온도에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.
- [0226] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 적합한 온도에서 물과 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.
- [0227] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 알코올 용매와 실온에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 알코올 용매는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올을 포함한다.
- [0228] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 에스테르 용매와 실온에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 에스테르 용매는 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트를 포함한다.
- [0229] 당해 공정의 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매와 실온에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매는 아세토니트릴, 아세톤, 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸 테트라하이드로푸란 또는 메틸 에틸 케톤을 포함한다.
- [0230] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매와 물의 혼합물과 실온에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합



물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 THF/물, 아세톤/물 또는 알코올/물을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 알코올 또는 상기 알코올/물 혼합물은 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올을 포함한다.

[0231] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매와 물의 혼합물과 실온에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.

[0232] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매와 물의 혼합물과 승온에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 유기 용매와 물의 혼합물과 환류하에 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 결정질 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 THF/물, 아세톤/물 또는 알코올/물을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 아세톤/물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 유기 용매/물 혼합물은 THF/물을 포함한다.

[0233] 또 다른 양태에서, 화합물 9의 실질적으로 순수한 결정질 형태 B는, 상기 화합물을 대기 조건에 4주 이하 노출시키고 상기 고체를 단리시킴으로써, 비결정질 또는 결정질 화합물 9로부터 제조될 수 있다.

[0234] 화합물 9의 결정질 형태 B는 약 214°C에서의 넓은 흡열 및 이어서 약 217°C에서의 발열 피크에 의해 식별될 수 있다. 상기 흡열 피크는 210°C의 개시 온도를 갖는다. 당해 기술분야의 숙련가는 흡열 및 발열의 피크 개시 온도는 실험 조건에 따라 가변적일 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 화합물 9의 결정질 형태 B는 표 1 및 도 2에 필수적으로 나타난 X-선 분말 회절 패턴에 의해 식별될 수도 있으며 여기서 XRPD 패턴은 Cu X-선 튜브 공급원(tube source)이 장착된 분말 회절계를 사용하여 측정되었다. 상기 시료는 Cu K<sub>α1</sub> 방사선을 사용하여 조사되어(illuminated) XRPD 데이터가 약 4 내지 약 40° 2세타(2θ)에서 수집되었다. 당해 기술분야의 숙련가는, XRPD 피크들의 상대 강도가 실험 중인 시료의 배향 및 사용되는 기기의 타입 및 설정에 따라 상당히 가변적일 수 있어서, 본 명세서에 포함된 XRPD 트레이스(trace)들의 강도는 예시적인 것이며 절대 비교를 위해 사용되는 것으로 의도되지 않는다는 것을 인지할 것이다.

[0235] 도 2는 약 4 내지 약 40° 2θ에서 수집된, 화합물 9의 결정질 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴이다. 5% 이상의 상대 강도를 갖는 X-선 분말 회절 패턴에 상응하는 피크들이 표 1에 열거되어 있다.

[0236] 도 3은 약 214°C에서 넓은 흡열 피크를 나타내고 이어서 약 217°C에서 발열 피크를 나타내는 화합물 9의 결정질 형태 B의 DSC 서모그램을 보여준다. 흡열 피크는 210°C의 개시 온도를 갖는다. 당해 기술분야의 숙련가는, 상기 흡열의 피크 및 개시 온도가 실험 조건에 따라 가변적일 수 있다는 것을 인지할 것이다. 도 3의 데이터는 다음과 같이 수집하였다: 대략 1 내지 2mg의 시료를, 1개 핀-홀(pin-hole) 리드(lid)를 갖는 리드(lid)들을 사용하여 크립된(crimped) 알루미늄 팬에서 칭량하였다. 상기 DSC 시료를 25°C로부터 플랫들에 표시된 온도까지 50mL/min 질소 유동하에 10°C/min의 가열 속도로 스캔하였다. 조절된 DSC(modulated DSC)(MDSC)하에 운전하는 상기 시료를 2 또는 3°C/min의 램프 속도(ramp rate)로 60초마다 +/-1°C 조절하였다. 데이터를 수집하여 TRIOS(TA 인스트루먼트(TA Instruments), 미국 델라웨어주 뉴 캐슬)로 분석하였다.

[0237] 도 4는, 약 218°C에서의 시작 중량 손실을 나타내고 10°C/min의 가열 속도로 실온에서부터 약 300°C까지 스캔되는 화학식 9의 결정질 형태 B의 TGA(열 중량 분석) 서모그램을 나타낸다.

[0238] 하나의 양태에서, 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 고체 형태 B를 제공한다.

[0239] 하나의 양태에서, 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 제공한다.

[0240] 또 다른 양태에서, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B는, X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 약 4 내지 약 40° 2세타(2θ)에서 수집되는 경우 4.4, 12.7, 13.3, 14.7, 15.2, 16.4, 18.0, 19.1, 19.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.0, 22.2, 23.5, 24.2, 24.8, 26.3, 29.6, 30.1 및 31.3으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu K<sub>α</sub> 방사선을 사용하여 측정되는 적어도 3개의 근사 피크 위치들(° 2세타[2θ]±0.2)을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 한다.

- [0241] 또 다른 양태에서, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B는, X-선 분말 회절 패턴(XRPD)이 약 4 내지 약 40° 2세타(2θ)에서 수집되는 경우 4.4, 16.4, 19.3, 22.2, 23.5, 26.3, 29.6 및 30.1로 이루어진 그룹으로부터 선택된, Cu K<sub>α</sub> 방사선을 사용하여 측정되는 적어도 3개의 근사 피크 위치들(° 2세타±0.2)을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 한다.
- [0242] 또 다른 양태에서, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B는 CuK<sub>α</sub> 방사선을 사용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 도 2와 실질적으로 유사함을 특징으로 한다.
- [0243] 또 다른 양태에서, (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B는, 온도가 1분당 약 2 내지 3°C에서 스캔되는 시차 주사 열량계에 의해 측정된 약 210°C의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 추가로 특징으로 한다.
- [0244] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 하나 이상의 유기 용매 또는 하나 이상의 유기 용매와 물의 혼합물을 포함하는 용매 시스템 중에 유리 형태의 고체 물질을 현탁시키고 상기 고체를 단리시킴을 포함하는, 화합물 9의 결정질 형태 B의 제조 방법을 제공한다.
- [0245] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 화합물 9를 물, 유기 용매, 유기 용매들의 혼합물 또는 유기 용매와 물의 혼합물과 적합한 온도에서 접촉시키고 4주 이하 동안 교반하고 상기 고체를 단리시킴을 포함하는, 화합물 9의 고체 형태 B의 제조 방법을 제공한다.
- [0246] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 형태 B로의 시딩(seeding)에 의해 또는 시딩 없이 반응 혼합물로부터 직접 결정화시킴을 포함하는, 화합물 9의 결정질 형태 B의 제조 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 상기 직접 결정화는 최종 탈보호 단계(deprotection step)로부터 비롯되며 여기서 화합물 20은 적합한 용매 혼합물 중에서 적합한 산성 시약과 함께 적합한 시간 기간 동안 적합한 온도로 가열된다. 하나의 양태에서, 상기 적합한 유기 용매 혼합물은 물 및 아세트니트릴이고, 상기 적합한 산성 시약은 아세트산이고, 상기 적합한 온도는 50°C 내지 100°C이고, 상기 적합한 시간은 10 내지 240분이다.
- [0247] 하나의 양태에서, 직접 결정화 공정은, 3리터 플라스크 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 포스페이트(123.2g, 196mmol)를 아세트니트릴(1.23L), 아세트산(616mL), 물(616mL)로 처리하고 교반하에 70°C에서 1.1시간 동안 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 형태 B의 몇몇 씨드 결정으로 처리하고, 상기 혼합물을 탁해질 때까지 70°C에서 교반하고, 이어서 상기 가열을 중단하고 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키는 것을 포함한다. 밤새 교반한 후에, 결정질 고체들을 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 일정 중량으로까지 건조시켜 4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2*H*)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트의 결정질 형태 B를 84.0그램 수득하였다.
- [0248] 또 다른 양태에서, 결정질 형태 B는 5°C/무수, 40°C/무수, 60% 이하의 상대 습도에서 25°C, 및 75% 이하의 상대 습도에서 40°C에서 적어도 1개월 동안 화학적 물리적으로 안정하다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태 B는, 40°C에서의 열린 디쉬(open dish), 75% 이하의 상대 습도에서 40°C, 60% 이하의 상대 습도에서 25°C 및 데시케이터를 갖는 5°C에서의 닫힌 디쉬(closed dish)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 조건에서 적어도 3개월 동안 화학적 물리적으로 안정하다. 화학적 물리적으로 안정하다는 것은, X선 분말 회절 및 HPLC 불순물 프로파일(예를 들면, 0.2% 미만의 변화율(variation))에서 변화가 관찰되지 않았으며 상기 시료들의 물리적 외관의 변화가 관찰되지 않았음을 의미한다.

표 1

4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-  
일)메틸 디하이드로겐 포스페이트의 결정질 형태 B에 대한 XRPD 패턴 피크

| 피크 번호 | 위치<br>[°2θ] | 상대 강도<br>[%] |
|-------|-------------|--------------|
| 1     | 4.43        | 13.6         |
| 2     | 12.74       | 2.3          |
| 3     | 13.29       | 4.5          |
| 4     | 14.70       | 1.9          |
| 5     | 15.19       | 8.6          |
| 6     | 16.42       | 13.9         |
| 7     | 17.99       | 5.3          |
| 8     | 19.12       | 10.4         |
| 9     | 19.34       | 15.8         |
| 10    | 19.85       | 8.8          |
| 11    | 20.19       | 11.1         |
| 12    | 20.45       | 12.3         |
| 13    | 21.03       | 11.2         |
| 14    | 22.20       | 100.0        |
| 15    | 23.52       | 30.6         |
| 16    | 24.21       | 11.5         |
| 17    | 24.81       | 11.7         |
| 18    | 26.33       | 21.2         |
| 19    | 29.59       | 13.1         |
| 20    | 30.05       | 15.8         |
| 21    | 31.28       | 10.5         |

[0249]

[0250]

하나의 양태에서, 본 발명은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트의 비결정질 형태 C를 제공한다.

[0251]

또 다른 양태에서, 화합물 9의 비결정질 형태 C는, 식별가능한 회절 피크가 없는 넓은 할로를 특징으로 하는, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하는 X-선 분말 회절 패턴(XPRD)을 특징으로 한다.

[0252]

또 다른 양태에서, 본 발명은, 공중합체에 의해 또는 공중합체 없이 화합물 9를 분무 건조시키는 것을 포함하는, 화합물 9의 비결정질 형태 C의 제조 방법을 제공한다.

[0253]

하나의 양태에서, 본 발명은 화합물 9의 고체 형태 C의 제조 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 상기 비결정질 물질은, 용매의 일부를 예를 들면 회전 증발기를 사용하여 증발시킴으로써 용액을 농축시킨 후에 용액으로부터 또는 용매로부터 침강된 후에, 수집한다. 또는, 제2 용매를 상기 혼합물에 첨가하여 형태 C를 침강시킬 수 있다.

[0254]

화합물 9는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 비결정질 고체 형태 C로 전환될 수 있다. 비결정질 화합물 9는, 결정질 형태의 회절 패턴 특성이 부재하다는 것을 특징으로 할 수 있다. 부분적 비결정질 형태 C의 X선 분말 회절은 결정질 형태의 특징이 여전히 약할 수 있는데, 그 이유는, 상기 시료의 결정질 부분으로부터의 회절 피크가, 노이즈를 넘어서 관찰가능하기에는 지나치게 약하기 때문이다. 도 5는 화합물 9의 비결정질 형태 X의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0255]

하나의 양태에서, 화합물 9의 비결정질 형태 C는, 적절한 용매 중의 화합물의 용액을 분무 건조시킴으로써 제조될 수 있다. 분무 건조는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며 약제학적 약물과 같은 감온성 물질을 건조시키는 데 종종 사용된다. 분무 건조는 또한 일관된 입자 분포를 제공하며 이는 매우 잘 재생산될 수 있다. 공기가 일반적으로 사용되는 하지만, 상기 분말의 건조를 위해 임의의 기체가 사용될 수 있다. 상기 물질이 공기에 민감한 경우, 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체가 사용될 수 있다. 상기 화합물의 용액, 슬러리, 현탁액 또는 에멀전을 전환시켜 고체 분말을 제조하는 임의의 방법은, 화합물 9의 비결정질 형태 C에 적합할 수 있다.

[0256]

하나의 양태에서, 극성 용매 중의 화합물 9의 용액은 컨테서가 장착된 나노스프레이 건조기(nanospray dryer)를 사용하여 분무될 수 있다. 상기 유입구 온도는 70 내지 120°C로 유지될 수 있다.

[0257]

XRPD, DSC, TGA 및 본 명세서에 기재된 기타 특징들을 갖는, 화합물 9의 결정질 형태 B 및 화합물 9의 비결정질 고체 형태 C는, 또한, 물 또는 하나 이상의 용매 분자들의 존재와 같지만 이에 한정되지 않는 기타 특징들을 가

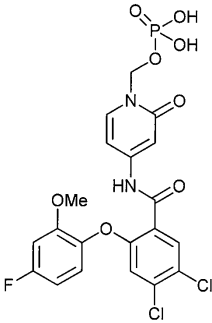
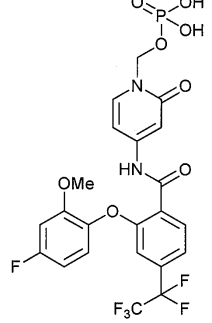
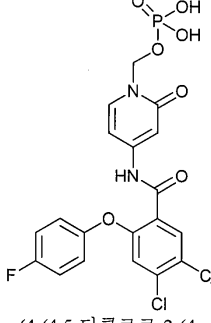
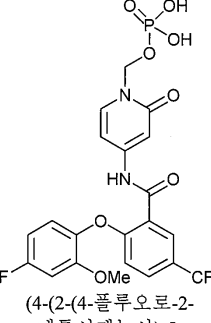


질 수도 있는 것으로 이해되어야 한다.

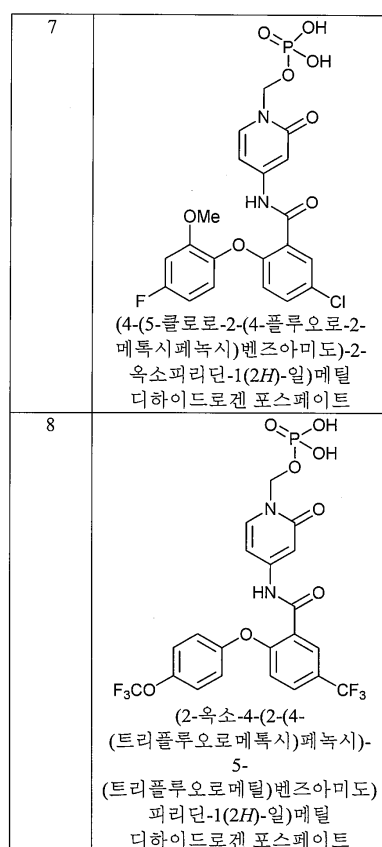
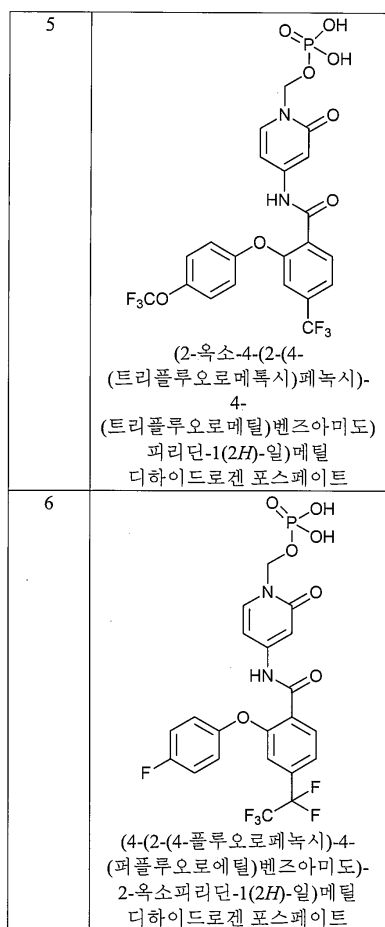
- [0258] **X선 분말 회절(XRPD):** 분말 X선 회절 측정은 PANalytical의 X-pert Pro 회절계를 사용하여 실온에서 구리 조사(radiation)(1.54060 Å)하에 수행하였다. 입사 빔 광은 각종 분기 슬릿(divergence slit)으로 구성되어, 상기 시료 및 회절된 빔 측면 상의 일정한 발광 길이(illuminated length)를 보장하였으며; 급속 선형 고체 상 검출기(fast linear solid state detector)는, 스캔 모드에서 측정된 2.12° 2세타의 유효 길이(active length)로 사용되었다. 상기 분말 시료는 제로 백그라운드 실리콘 홀더(zero background silicon holder)의 굴곡진 영역(indented area)에 충전되었으며 스피닝(spinning)이 수행되어 더 우수한 통계치를 달성하였다. 대칭 스캔(symmetrical scan)이, 4 내지 40° 2세타 (2 $\theta$ )로, 0.017°의 스텝 크기 및 15.5초의 스캔 스텝 시간에서 측정되었다.
- [0259] **시차 주사 열량계 (DSC):**
- [0260] DSC는 디스커버리 DSC(Discovery DSC) 시차 주사 열량계(TA 인스트루먼트, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬)를 사용하여 물질의 시료에서 수행하였다. 상기 기기는 인덱스로 보정하였다. 대략 1 내지 2mg의 시료를, 1개 핀-홀 리드를 갖는 리드들을 사용하여 크립프된 알루미늄 펜에서 칭량하였다. 상기 DSC 시료를 25°C로부터 플롯들에 표시된 온도까지 50mL/min 질소 유동하에 10°C/min의 가열 속도로 스캔하였다. 조절된 DSC(MDSC)하에 운전하는 상기 시료를 2 또는 3°C/min의 램프 속도로 60초마다 +/-1°C 조절하였다. 데이터를 수집하여 TRIOS(TA 인스트루먼트, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬)로 분석하였다.
- [0261] **열중량 분석 (TGA):**
- [0262] 모델 디스커버리 TGA, 열중량 분석기(TA 인스트루먼트, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬)를 TGA 측정에 사용하였다. 대략 2 내지 5mg의 중량을 갖는 시료를 실온으로부터 플롯들에 표시된 온도까지 10°C/min의 가열 속도로 스캔하였다. 데이터를 수집하여 TRIOS 소프트웨어(TA 인스트루먼트, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬)로 분석하였다.
- [0263] 본 발명에서 화합물 명칭은 캠브리지 소프트/캠 오피스 2010(Cambridge Soft/Chem Office 2010)으로부터의 ChemBioDrawUltra 버전 12.0을 이용하여 생성하였다.

표 2

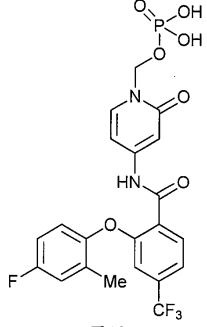
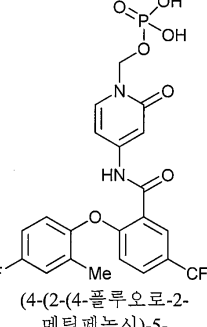
화합물 번호, 구조 및 화학명

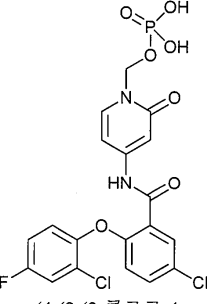
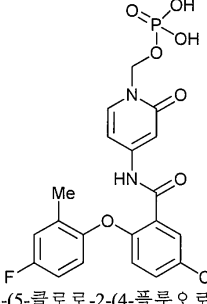
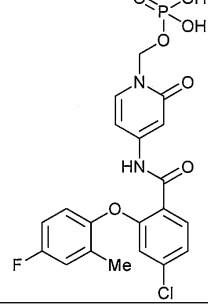
|   |   |
|---|---|
| 1 |  <p>(4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p>       |
| 2 |  <p>(4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p>   |
| 3 |  <p>(4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p>            |
| 4 |  <p>(4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p> |

[0264]

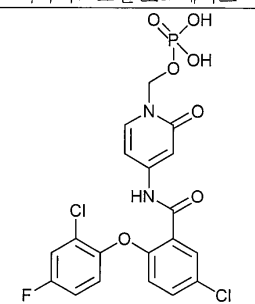
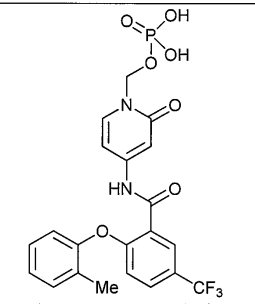


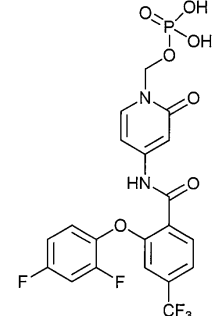
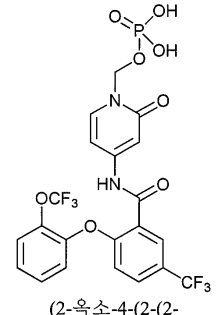
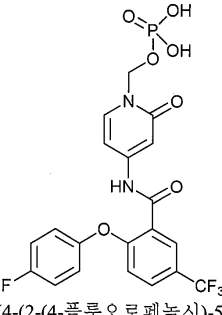
[0265]

|    |  |
|----|--|
| 9  |  <p>(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p> |
| 10 |  <p>(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p> |

|    |   |
|----|---|
| 11 |  <p>(4-(2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p> |
| 12 |  <p>(4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트</p>         |
| 13 |    |

[0266]

|    |  |
|----|--|
|    | (4-(4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트   |
| 14 |  <p>(4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트</p> |
| 15 |  <p>(2-옥소-4-(2-(o-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트</p>   |

|    |  |
|----|--|
| 16 |  <p>(4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트</p>     |
| 17 |  <p>(2-옥소-4-(2-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트</p> |
| 18 |  <p>(4-(2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트</p>      |

[0267]

[0268] 하나의 양태에서, 상기 화합물은 (4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0269] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0270] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0271] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0272] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (2-옥소-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0273] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(4-플루오로페녹시)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

- [0274] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0275] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (2-옥소-4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0276] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0277] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0278] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0279] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0280] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0281] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0282] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (2-옥소-4-(2-(*o*-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0283] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(2,4-디플루오로페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0284] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (2-옥소-4-(2-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0285] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 (4-(2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0286] 조성물, 용도, 제형화, 투여 및 추가의 치료제
- [0287] 약제학적으로 허용되는 조성물
- [0288] 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 본 발명은 전압-의존성 나트륨 채널의 억제제인 화합물을 제공하며, 따라서 본 발명의 화합물은 만성 통증, 창자 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병리적 기침 또는 심부정맥을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환, 장애 및 병태의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공되며, 이들 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물들 중의 어느 것을 포함하고, 임의로는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함한다. 특정 양태에서, 이들 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 임의로 추가로 포함한다.
- [0289] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 사람 및 하위 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 나타낸다. "약제학적으로 허용되는 염"은 수용자에게 투여될 때 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 임의의 비독성 염을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "이의 억제 활성 대사산물 또는 잔류물"은 이의 대사산물 또는 잔류물도 또한 전압-의존성 나트륨 채널의 억제제임을 의미한다.
- [0290] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, S. M. 버지(S. M. Berge) 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기술하였으며, 상기 문헌은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 산, 유기 산, 무기 염기, 및 유기 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가

염의 예는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성되거나, 당해 기술분야에서 사용되는 다른 방법들, 예를 들어 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 그룹의 염이다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유도되는 염에는 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염, 암모늄 염 및  $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$  염이 포함된다. 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 염기성 질소-함유 그룹의 4급화를 고려한다. 수용성 또는 수분산성 또는 유용성 또는 유분산성 제품이 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다. 대표적인 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짝이온을 사용하여 형성된, 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0291] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함하며, 이는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 원하는 특정 투여형(dosage form)에 적합한 임의의 그리고 모든 용매, 희석액 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 조성물의 제형화에 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에 기재되어 있다. 임의의 통상적인 담체 매질이 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 등에 의해 본 발명의 화합물과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는, 임의의 통상적인 담체 매질의 사용은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇몇 예에는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트, 식물성 포화 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면 황산프로타민, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 양모지, 당류, 예를 들면 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예를 들면 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예를 들면 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열성 물질 제거수(pyrogen-free water); 등장 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충액이 포함되지만 이에 한정되지 않으며, 뿐만 아니라 기타 비독성의 상용성 윤활제, 예를 들면 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 향미제, 보존제 및 산화방지제도 제형업자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0292] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0293] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0294] 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도

[0295] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 전압-의존성 나트륨 채널을 억제하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다. 또 다른 측면에서,



전압-의존성 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

- [0296] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 만성 통증, 창자 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병리적 기침 또는 심부정맥을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0297] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 창자 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 상기 창자 통증은 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증 또는 간질성 방광염 통증을 포함하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0298] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 신경병성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 상기 신경병성 통증은 포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 통증성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 통증성 신경종, 외상성 신경종, 모르튼 신경종(Morton's neuroma), 신경 포착 손상, 척주관 협착증, 수근관 증후군, 신경근 통증, 좌골 신경통 통증; 신경 결찰 손상, 상완 신경총 결찰 손상, 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유발성 신경통, 항암 화학요법 유발성 신경통, 항레트로바이러스 요법 유발성 신경통, 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율신경 두통을 포함하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0299] 추가의 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 근골격성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 근골격성 통증은 골관절염 통증, 요통, 냉 통증, 작열성 통증 또는 치통을 포함하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0300] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 염증성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 염증성 통증은 류머티스성 관절염 통증 또는 외음부통을 포함하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0301] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 염증성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 염증성 통증은 류머티스성 관절염 통증을 포함하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0302] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 특발성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 특발성 통증은 근섬유 통증을 포함하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0303] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 병리적 기침을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.
- [0304] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 사용하는 치료와 동시에, 또는 상기 치료 전에, 또는 상기 치료 후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제로 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0305] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 전압-의존성 나트륨 채널을 억제하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다. 또 다른 측면에서, 전압-의존성 나트륨 채널은 Nav1.8이다.
- [0306] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 생물학적 시료에서 전압-의존성 나트륨 채널을 억제하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량과 접촉시킴을 포함한다. 또 다른 측면에서, 전압-의존성 나트륨 채널은 Nav1.8이다.
- [0307] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질, 간질 병태, 신경퇴행성 장애, 정신 장애, 불안, 우울증, 양극성 장애, 근긴장, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 운동실조, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 실금, 병리적 기침, 내장성 통증(visceral pain), 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근 통증, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부통, 중증 통증, 난치성 통증, 통각수용성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 암성 통증, 뇌졸중, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 근위축성 측색 경화증, 스트레스 유발성 협심증,



운동 유발성 협심증, 심계항진, 고혈압, 또는 위장 운동 이상을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.

[0308] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 대퇴골 암성 통증, 비-악성 만성 골 통증, 류머티스성 관절염, 골관절염, 척추관 협착증, 신경병성 하부 요통, 근막 통증 증후군; 근섬유 통증, 측두하악 관절 통증, 만성 내장성 통증, 복부 통증, 췌장 통증, IBS 통증, 만성 및 급성 두통, 편두통, 긴장성 두통, 군발성 두통, 만성 및 급성 신경병성 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 삼차 신경통, 샤르코-마리 투쓰 신경병증, 유전성 감각 신경병증, 말초 신경 손상, 통증성 신경종, 이소성 근위부 및 원위부 방전, 신경근증, 화학요법 유발성 신경병성 통증, 방사선요법-유발성 신경병성 통증, 유방절제술후 통증, 중추성 통증, 척수 손상 통증, 뇌졸중후 통증, 시상 통증, 복합 부위 통증 증후군, 환상 통증, 난치성 통증, 급성 통증, 급성 수술후 통증, 급성 근골격성 통증, 관절 통증, 기계적 하부 요통, 경부통, 건염, 손상 통증, 운동 통증, 급성 내장성 통증, 신우신염, 맹장염, 담낭염, 장 폐색, 탈장, 흉통, 심장통, 골반통, 신산통, 급성 산과적 통증, 분만 통증; 제왕절개술후 통증, 급성 염증성 통증, 작열성 통증, 외상성 통증, 급성 간헐성 통증, 자궁내막증; 급성 대상포진 통증, 검상 적혈구 빈혈, 급성 췌장염, 돌발성 통증, 안면 통증, 부비강염 통증, 치통, 다발성 경화증(MS) 통증; 우울증을 갖는 통증, 나병 통증, 베체트병 통증, 동통성 지방; 정맥염 통증, 길랑-바레(Guillain-Barre) 통증, 다리 통증 및 발가락 운동 장애; 하그룬트 증후군(Haglund syndrome), 피부홍통 통증, 파브리병(Fabry's disease) 통증, 방광 및 비뇨생식기 질환, 요실금, 병리적 기침, 과민성 방광, 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염(IC), 전립선염, I형 복합 부위 통증 증후군(CRPS), II형 복합 부위 통증 증후군(CRPS), 전신 통증, 발작성의 극한 통증, 소양증, 이명 또는 협심증 유발성 통증을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다.

[0309] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 신경병성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함한다. 하나의 측면에서, 신경병성 통증은, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 통증성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 통증성 신경종, 외상성 신경종, 모르톤 신경종, 신경 포착 손상, 척추관 협착증, 수근관 증후군, 신경근 통증, 좌골 신경통 통증, 신경 결출 손상, 상완 신경총 결출, 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유발성 신경통, 항암 화학요법 유발성 신경통, 항레트로바이러스 요법 유발성 신경통, 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율 신경 두통으로부터 선택된다.

[0310] 약제의 제조

[0311] 하나의 측면에서, 본 발명은 전압-의존성 나트륨 채널의 억제에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 또 다른 측면에서, 전압-의존성 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0312] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 만성 통증, 창자 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병리적 기침 또는 심부정맥을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0313] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 창자 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 창자 통증은 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증 또는 간질성 방광염 통증을 포함한다.

[0314] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 신경병성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 신경병성 통증은 포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 통증성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 통증성 신경종, 외상성 신경종, 모르톤 신경종, 신경 포착 손상, 척추관 협착증, 수근관 증후군, 신경근 통증, 좌골 신경통 통증 신경 결출 손상, 상완 신경총 결출 손상, 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유발성 신경통, 항암 화학요법 유발성 신경통, 항레트로바이러스 요법 유발성 신경통, 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율 신경통을 포함한다.

- [0315] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 근골격성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 근골격성 통증은 골관절염 통증, 요통, 냉 통증, 작열성 통증 또는 치통을 포함한다.
- [0316] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 염증성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 염증성 통증은 류머티스성 관절염 통증 또는 외음부통을 포함한다.
- [0317] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 염증성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 염증성 통증은 류머티스성 관절염 통증을 포함한다.
- [0318] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 특발성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 특발성 통증은 근섬유 통증을 포함한다.
- [0319] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체에서 병리적 기침을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0320] 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적 조성물을, 상기 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하는 치료와 동시에, 또는 상기 치료 전에, 또는 상기 치료 이후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제와 병용하여 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0321] 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진 신경통, 일반 신경통, 간질, 간질 병태, 신경퇴행성 장애, 정신 장애, 불안, 우울증, 양극성 장애, 근긴장, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 운동실조, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 실금, 병리적 기침, 내장성 통증, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 신경근 통증, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부통, 중증 통증, 난치성 통증, 통각수용성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 암성 통증, 뇌졸중, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 근위축성 측색 경화증, 스트레스 유발성 협심증, 운동 유발성 협심증, 심계항진, 고혈압, 또는 위장 운동 이상을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0322] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대퇴골 암성 통증, 비-악성 만성 골 통증, 류머티스성 관절염, 골관절염, 척추관 협착증, 신경병성 하부 요통, 근막 통증 증후군, 근섬유 통증, 측두하악 관절 통증, 만성 내장성 통증, 복부 통증, 췌장 통증, IBS 통증, 만성 및 급성 두통, 편두통, 군발성 두통을 포함하는, 긴장성 두통, 만성 및 급성 신경병성 통증, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, HIV-관련 신경병증, 삼차 신경통, 샤르코-마리 투쓰 신경병증, 유전성 감각 신경병증, 말초 신경 손상, 통증성 신경종, 이소성 근위부 및 원위부 방전, 신경근증, 화학요법 유발성 신경병성 통증, 방사선요법-유발성 신경병성 통증, 유방절제술후 통증, 중추성 통증, 척수 손상 통증, 뇌졸중후 통증, 시상 통증, 복합 부위 통증 증후군, 환상 통증, 난치성 통증, 급성 통증, 급성 수술후 통증, 급성 근골격성 통증, 관절 통증, 기계적 하부 요통, 경부통, 건염, 손상 통증, 운동 통증, 급성 내장성 통증, 신우신염, 맹장염, 담낭염, 장 폐색, 탈장, 흉통, 심장통, 골반통, 신산통, 급성 산과적 통증, 분만 통증, 제왕절개술후 통증, 급성 염증성, 작열성 및 외상성 통증, 급성 간헐성 통증, 자궁내막증, 급성 대상포진 통증, 겸상 적혈구 빈혈, 급성 췌장염, 돌발성 통증, 부비강염 통증, 치통을 포함하는 안면 통증, 다발성 경화증(MS) 통증, 우울증을 갖는 통증, 나병 통증, 베체트병 통증, 동통성 지방, 정맥염 통증, 길랑-바레 통증, 다리 통증 및 발가락 운동 장애, 하그룬트 증후군, 피부홍통 통증, 파브리병 통증, 방광 및 비뇨생식기 질환, 요실금, 병리적 기침, 과민성 방광, 통증성 방광 증후군, 간질성 방광염(IC), 전립선염, I형 복합 부위 통증 증후군(CRPS), II형 복합 부위 통증 증후군(CRPS), 전신 통증, 발작성의 극한 통증, 소양증, 이명, 또는 협심증 유발성 통증을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0323] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경병성 통증을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 하나의 측면에서, 신경병성 통증은, 포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 통증성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작

열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 통증성 신경종, 외상성 신경종, 모르톤 신경종, 신경 포착 손상, 척추관 협착증, 수근관 증후군, 신경근 통증, 좌골 신경통 통증, 신경 결출 손상, 상완 신경총 결출, 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유발성 신경통, 항암 화학요법 유발성 신경통, 항레트로바이러스 요법 유발성 신경통, 척추 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율신경 두통으로부터 선택된다.

[0324] 약제학적으로 허용되는 조성물의 투여

[0325] 본 발명의 특정 양태에서, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 만성 통증, 창자 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 특발성 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병리적 기침 또는 심부정맥 중의 하나 이상의 질환을 치료하거나 이들의 중증도를 감소시키는 데 효과적인 양이다.

[0326] 당해 화합물 및 조성물은, 본 발명의 방법에 따라, 본 명세서에 언급된 통증 또는 비-통증 질환들 중의 하나 이상을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 데 효과적인 임의의 투여량 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 요구되는 정확한 양은 대상체의 중, 연령 및 전반적 건강상태, 감염의 중증도, 특정 치료제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화된다. 본 명세서에서 사용된 표현 "투여 단위 형태(dosage unit form)"는 치료될 대상체들에게 적합한 물리적으로 분리된 단위의 치료제를 나타낸다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정된다는 것을 이해할 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 유기체를 위한 특정 유효 용량 수준은, 치료될 장애 및 상기 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료의 지속 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 약물 등 의학 분야에 익히 공지된 인자들을 포함한 각종 인자들에 따라 달라질 것이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0327] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 치료될 감염의 중증도에 따라, 사람 및 기타 동물에게 경구로, 직장내로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소로(예를 들면 산제, 연고 또는 점적제에 의해), 구강내로, 경구 또는 비내 스프레이 등으로서 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 대상체의 체중 1kg당 1일 약 0.01mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg의 투여량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0328] 경구 투여용 액체 투여형에는 약제학적으로 허용되는 유화액, 미세유화액, 용액, 현탁액, 시럽제 및 엘릭시르제가 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 액체 투여형은, 활성 화합물 이외에도, 당해 기술분야에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 경구 조성물은, 불활성 희석제 이외에도, 또한, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향미제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0329] 주사 가능 제제, 예를 들면, 멸균 주사 가능 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능 용액, 현탁액 또는 유화액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 연화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균성 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제제에 사용된다.

[0330] 주사 가능 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통해 여과시킴으로써 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0331] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해서는, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 서행시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용해도가 불량한 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그러면 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 상기 용해 속도는 다시 결정 크기 및

결정형에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는, 상기 화합물을 오일 비히클에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 내에 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 화합물의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도를 조절할 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 주사 가능 데포 제형은 또한 체조직에 적합한 리포솜 또는 미세유화액에 화합물을 포집시킴으로써 제조된다.

[0332] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합하여 제조될 수 있는 좌제이다.

[0333] 경구 투여용 고체 투여형에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 적어도 하나의 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체 및/또는 a) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 몇몇 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, 및 i) 활성, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 윤활제, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0334] 유사한 타입의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 코팅 및 셀, 예를 들면 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이는 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 이는 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 임의로 지연 방식으로 방출시키는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 매립(embedding) 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질-충전형 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0335] 활성 화합물은 또한 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 코팅 및 셀, 예를 들면 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 통상의 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외에 추가의 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 이들은 또한 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 임의로 지연 방식으로 방출시키는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.

[0336] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 산제, 용액제, 분무제, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과 제형, 점안액 및 점안액이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물의 신체로의 조절된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여형은 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 또한 흡수 향상제가 사용될 수 있다. 상기 속도는, 속도 조절막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

[0337] 위에서 일반적으로 설명한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압-의존성 나트륨 채널의 억제제로서 유용하다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은  $Na_v1.8$ 의 억제제이며, 따라서, 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 상기 화합물 및 조성물은,  $Na_v1.8$ 의 활성화 또는 과활성이 질환, 병태 또는 장애에 연루되어 있는 질환, 병태 또는 장애를 치료하거나 상기 질환, 병태 또는 장애의 중증도를 감소시키는 데 특히 유용하다.  $Na_v1.8$ 의 활성화 또는 과활성이 특정 질환, 병태 또는 장애에 연루된 경우, 상기 질환, 병태 또는 장애를



"Na<sub>v</sub>1.8-매개된 질환, 병태 또는 장애"라고도 할 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 Na<sub>v</sub>1.8의 활성화 또는 과활성이 질환 상태에 연루되어 있는 질환, 병태 또는 장애를 치료하거나 상기 질환, 병태 또는 장애의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0338] 본 발명에서 Na<sub>v</sub>1.8의 억제제로서 사용되는 화합물의 활성화는 본 명세서의 실시예에 일반적으로 설명된 방법에 따라 또는 당해 기술분야의 통상의 숙련가에 의해 이용가능한 방법에 따라 분석될 수 있다.

[0339] *추가 치료제*

[0340] 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 병용 요법에서 사용될 수 있다는 것, 즉 상기 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 다른 원하는 치료법 또는 의료 절차와 동시에, 상기 치료법 또는 의료 절차 전에, 또는 상기 치료법 또는 의료 절차 후에 투여될 수 있다는 것을 또한 인지될 것이다. 병용 용법으로 사용하기 위한 요법(치료법 또는 절차)들의 특정 병용은, 원하는 치료법 및/또는 절차의 적합성 및 달성하려는 원하는 치료 효과를 고려할 것이다. 또한 사용되는 요법들은 동일 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있거나(예를 들면, 본 발명의 화합물을 동일 장애를 치료하는데 사용되는 또 다른 치료제와 동시에 투여할 수 있거나), 이들은 상이한 효과(예를 들면, 임의의 유해 효과의 제어)를 달성할 수 있음을 이해할 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위해 통상 투여되는 추가의 치료제는 "치료될 질환 또는 병태에 적절한" 것으로 공지되어 있다. 예를 들면, 예시적인 추가의 치료제는 비오피오이드(nonopioid) 진통제(인돌, 예를 들면 에토돌락, 인도메타신, 설린당, 톨메틴; 나프틸알카논, 예를 들면 나부메톤; 옥시캄, 예를 들면 피록시캄; 파라-아미노페놀 유도체, 예를 들면 아세트아미노펜; 프로피온산, 예를 들면 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨, 옥사프로진; 살리실레이트, 예를 들면 아스피린, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 디플루니살; 페나메이트, 예를 들면 메클로페남산, 메페남산; 및 피라졸, 예를 들면 페닐부타존); 또는 오피오이드(마약성) 작용제(예를 들면, 코데인, 펜타닐, 하이드로모르폰, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 프로폭시펜, 부프레노르핀, 부토르파놀, 데조신, 날부핀 및 펜타조신)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가로, 비약물 진통 접근법을 하나 이상의 본 발명의 화합물의 투여와 공동으로 이용할 수도 있다. 예를 들면, 마취의학(척수내 주입, 신경 차단), 신경외과술(CNS 통로의 신경 조직 붕괴), 신경자극(경피 전기 신경 자극, 척주 자극), 물리 요법 의학(물리 요법, 교정 장치, 투열 요법) 또는 정신과(인지 방법 - 최면, 바이오피드백 또는 행동 방법) 접근법을 또한 이용할 수 있다. 추가의 적절한 치료제 또는 접근법은 문헌[The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011] 및 미국식품의약국 웹사이트 [www.fda.gov](http://www.fda.gov)에 일반적으로 기재되어 있으며, 이의 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0341] 또 다른 양태에서, 추가의 적절한 치료제는 다음의 화합물들로부터 선택된다:

[0342] (1) 오피오이드 진통제, 예를 들면, 모르핀, 헤로인, 하이드로모르폰, 옥시모르폰, 레보르파놀, 레발로르판, 메타돈, 메페리딘, 펜타닐, 코카인, 코데인, 디하이드로코데인, 옥시코돈, 하이드로코돈, 프로폭시펜, 날메펜, 날로르핀, 날록손, 날트렉손, 부프레노르핀, 부토르파놀, 날부핀 또는 펜타조신;

[0343] (2) 비스테로이드 항염증 약물(NSAID), 예를 들면, 아스피린, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페니살, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토폴락, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드, 니트로플루르비프로펜, 울살라진, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시캄, 설파살라진, 설린당, 톨메틴 또는 조메피락;

[0344] (3) 바르비투레이트 진정제, 예를 들면, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부타비탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 테아밀랄 또는 티오펜탈;

[0345] (4) 진정 작용을 갖는 벤조디아제핀, 예를 들면, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜 또는 트리아졸람;

[0346] (5) 진정 작용을 갖는 히스타민(H<sub>1</sub>) 길항제, 예를 들면, 디펜하이드라민, 피릴아민, 프로메타진, 클로르페니라민 또는 클로르사이클리진;

[0347] (6) 진정제, 예를 들면, 글루테티미드, 메프로바메이트, 메타쿠알론 또는 디클로랄페나존;

- [0348] (7) 골격근 이완제, 예를 들면, 바클로펜, 카리소프로돌, 클로르족사존, 사이클로벤자프린, 메토카르바몰 또는 오르페나드린;
- [0349] (8) NMDA 수용체 길항제, 예를 들면, 텍스트로메토르판((+)-3-하이드록시-N- 메틸모르피난) 또는 이의 대사산물 텍스트로판((+)-3-하이드록시-N-메틸모르피난), 케타민, 메만틴, 피롤로퀴놀린 퀴닌, 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카복실산, 부디펜, EN-3231(MorphiDex®), 모르핀과 텍스트로메토르판의 병용 제형), 토피라메이트, 네라맥산 또는 페르진포텔(NR2B 길항제, 예를 들면, 이펜프로딜, 트락소프로딜 또는 (-)-(R)-6-{2-[4-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-피페리딘일]-1-하이드록시에틸}-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀리논을 포함함);
- [0350] (9) 알파-아드레날린제, 예를 들면, 독사조신, 탐솔로신, 클로니딘, 구안파신, 텍스메타토미딘, 모다피닐 또는 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄-설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀-2-일)-5-(2-피리딜)퀴나졸린;
- [0351] (10) 트리아이클릭 항우울제, 예를 들면, 데시프라민, 이미프라민, 아미트립틸린 또는 노르트립틸린;
- [0352] (11) 항경련제, 예를 들면, 카바마제핀(Tegretol®), 라모트리진, 토피라메이트, 라코사미드(Vimpat®) 또는 발프로에이트;
- [0353] (12) 타키키닌(NK) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제, 예를 들면, (알파R,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라하이드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노[2,1-g][1,7]-나프티리딘-6-13-디온(TAK-637), 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리닐]-메틸]-1,2-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온(MK-869), 아프레피탄트, 라네피탄트, 다피탄트 또는 3-[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘(2S,3S);
- [0354] (13) 무스카린성 길항제, 예를 들면, 옥시부티딘, 톨테로딘, 프로피베린, 트롭시움 클로라이드(tropium chloride), 다리페나신, 솔리페나신, 테미베린 및 이프라트로피움;
- [0355] (14) COX-2 선택적 억제제, 예를 들면, 셀레콕시브, 로페콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브, 데라콕시브, 에토리콕시브, 또는 루미라콕시브;
- [0356] (15) 콜타르 진통제, 특히 파라세타몰;
- [0357] (16) 신경이완제, 예를 들면, 드로페리돌, 클로르프로마진, 할로페리돌, 페르페나진, 티오리다진, 메소리다진, 트리플루오페라진, 플루페나진, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 퀘티아핀, 세르틴돌, 아리피프라졸, 소네피프라졸, 블로난세린, 일로페리돈, 페로스피론, 라클로프리드, 조테핀, 비페프루녹스, 아세나핀, 루라시돈, 아미선프리드, 발라페리돈, 팔린도레, 에플리반세린, 오사네탄트, 리모나반트, 메클리네르탄트, Miraxion® 또는 사리조탄;
- [0358] (17) 바닐로이드 수용체 작용제(예를 들면, 레신페라톡신 또는 시바미드) 또는 길항제(예를 들면, 캡사제핀, GRC-15300);
- [0359] (18) 베타-아드레날린제, 예를 들면 프로프라놀롤;
- [0360] (19) 국소 마취제, 예를 들면 맥실레틴;
- [0361] (20) 코르티코스테로이드, 예를 들면 텍사메타손;
- [0362] (21) 5-HT 수용체 작용제 또는 길항제, 특히 5-HT<sub>1B/1D</sub> 작용제, 예를 들면 엘레트립탄, 수마트립탄, 나라트립탄, 줄미트립탄 또는 리자트립탄;
- [0363] (22) 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 길항제, 예를 들면 R(+)-알파-(2,3-디메톡시-페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐에틸)]-4-피페리딘 메탄올(MDL-100907);
- [0364] (23) 콜린성(니코틴성) 진통제, 예를 들면 이스포노니클린(TC-1734), (E)-N-메틸-4-(3-피리디닐)-3-부텐-1-아민(RJR-2403), (R)-5-(2-아제티디닐메톡시)-2-클로로피리딘(ABT-594) 또는 니코틴;
- [0365] (24) 트라마돌(Tramadol®), 트라마돌 ER(Ultram ER®), 타펜타돌 ER(Nucynta®);
- [0366] (25) PDE5 억제제, 예를 들면 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐-설폰)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(실데나필), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피라지노[2',1':6,1]-피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온(IC-351 또는 타달라필), 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-설폰)페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온(바르데나필),

5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]-N-(피리미딘-2-일메틸)피리미딘-5-카복사아미드, 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-디하이드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠설포나미드;

[0367] (26) 알파-2-델타 리간드, 예를 들면 가바펜틴(Neurontin®), 가바펜틴 GR(Gralise®), 가바펜틴, 에나카르빌(Horizant®), 프레가발린(Lyrica®), 3-메틸 가바펜틴, (1[알파],3[알파],5[알파])(3-아미노-메틸-바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)-프롤린, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)바이사이클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-사이클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-사이클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-사이클로헵틸)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-헵탄산 및 (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-옥탄산;

[0368] (27) 칸나비노이드, 예를 들면 KHK-6188;

[0369] (28) 대사성 글루타메이트 아형 1 수용체(mGluR1) 길항제;

[0370] (29) 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들면 세르트랄린, 세르트랄린 대사산물 데메틸세르트랄린, 플루옥세틴, 노르플루옥세틴(플루옥세틴 데스메틸 대사산물), 플루복사민, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람 대사산물 데스메틸시탈로프람, 에스시탈로프람, d,l-펜플루라민, 페록세틴, 이록세틴, 시아노도티에핀, 리록세틴, 다록세틴, 네파조돈, 세리클라민 및 트라조돈;

[0371] (30) 노르아드레날린(노르에피네프린) 재흡수 억제제, 예를 들면 마프로틸린, 로페프라민, 미르타제핀, 옥사프로틸린, 페졸라민, 토목세틴, 미안세린, 부프로피온 대사산물 하이드록시부프로피온, 노미펜신 및 빌록사진(Vivalan®), 특히 선택적 노르아드레날린 재흡수 억제제, 예를 들면 레복세틴, 특히 (S,S)-레복세틴;

[0372] (31) 이중 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제, 예를 들면 벤라팍신, 벤라팍신 대사산물 O-데스메틸벤라팍신, 클로미프라민, 클로미프라민 대사산물 데스메틸클로미프라민, 돌록세틴(Cymbalta®), 밀나시프란 및 이미프라민;

[0373] (32) 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 억제제, 예를 들면 S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)-아미노]에틸]-4,4-디옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S,5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-이미노에틸)아미노]-5-헵탄산, 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)-부틸]티오]-S-클로로-3-피리딘카보니트릴; 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-4-클로로벤조니트릴, (2S,4R)-2-아미노-4-[[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]티오]-5-티아졸부탄올, 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카보니트릴, 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-5-클로로벤조니트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜-2-카복사아미드, NXN-462, 또는 구아니디노에틸디설파이드;

[0374] (33) 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예를 들면 도네페질;

[0375] (34) 프로스타글란딘 E2 아형 4(EP4) 길항제, 예를 들면 N-[(2-[4-(2-에틸-4,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)페닐]에틸)아미노]-카보닐]-4-메틸벤젠설포나미드 또는 4-[(15)-1-([5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일]카보닐)아미노]에틸]벤조산;

[0376] (35) 류코트리엔 B4 길항제; 예를 들면 1-(3-바이페닐-4-일메틸-4-하이드록시-크로만-7-일)-사이클로펜탄카복실산(CP-105696), 5-[2-(2-카복시에틸)-3-[6-(4-메톡시페닐)-5E-헥세닐]옥시페녹시]-발레르산(ONO-4057) 또는 DPC-11870;

[0377] (36) 5-리폭시게나제 억제제, 예를 들면 질류톤, 6-[(3-플루오로-5-[4-메톡시-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-4-일])페녹시-메틸]-1-메틸-2-퀴놀론(ZD-2138), 또는 2,3,5-트리메틸-6-(3-피리딜메틸)-1,4-벤조퀴논(CV-6504);

- [0378] (37) 나트륨 채널 차단제, 예를 들면 리도카인, 리도카인 + 테트라카인 크림(ZRS-201) 또는 에슬리카바제핀 아세테이트;
- [0379] (38) Na<sub>v</sub>1.7 차단제, 예를 들면 XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 및 예를 들면 제WO 2011/140425호; 제WO 2012/106499호; 제WO 2012/112743호; 제WO 2012/125613호, 제WO 2012/116440호, 제WO 2011026240호, 제US 8883840호, 제US 8466188호, 또는 제PCT/US2013/21535호(각각의 상기 출원의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다)에 기재된 것들;
- [0380] (38a) Na<sub>v</sub>1.7 차단제, 예를 들면 (2-벤질스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일)-(4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(3-메톡시-4-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]벤조일]-2,4-디메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-(4-이소부톡시-3-메톡시-페닐)메타논, 1-(4-벤즈하이드릴피페라진-1-일)-3-[2-(3,4-디메틸페녹시)에톡시]프로판-2-올, (4-부톡시-3-메톡시-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-(5-이소프로폭시-6-메틸-2-피리딘)메타논, (4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)-[2-메틸-6-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, 5-[2-메틸-4-[2-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로아세틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-카보닐]페닐]피리딘-2-카보닐, (4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)-[6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로-2H-피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(3-메톡시-4-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소프로폭시-6-메틸-피리딘-2-카보닐)-3,3-디메틸-스피로[2,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소펜틸옥시피리딘-2-카보닐)-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, (4-이소프로폭시-3-메톡시-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소펜틸옥시피리딘-2-카보닐)-2,4-디메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 1-[(3S)-2,3-디메틸-1'-[4-(3,3-트리플루오로프로폭시메틸)벤조일]스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-[3-메톡시-4-[(1R)-1-메틸프로폭시]페닐]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-(5-이소프로폭시-6-메틸-피리딘-2-카보닐)-2,4-디메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]에타논, 1-[1'-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-6-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올, (4-이소프로폭시-3-메틸-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논, [2-메틸-6-(1-메틸사이클로프로판카보닐)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]-[4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시메틸)페닐]메타논, 4-브로모-N-(4-브로모페닐)-3-[(1-메틸-2-옥소-4-피페리딘)설파모일]벤즈아미드 또는 (3-클로로-4-이소프로폭시-페닐)-[2-메틸-6-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)스피로[3,4-디하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논;
- [0381] (39) Na<sub>v</sub>1.8 차단제, 예를 들면 PF-04531083, PF-06372865 및 예를 들면 제WO 2008/135826호, 제WO 2006/011050호, 제WO 2013/061205, 제US 20130303535호, 제WO 2013131018호, 제US 8466188호, 제WO 2013114250호, 제WO 2014/1280808호, 제WO 2014/120815호 및 제WO 2014/120820호(각각의 상기 출원의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다)에 기재된 것들;
- [0382] (39a) Na<sub>v</sub>1.8 차단제, 예를 들면 4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드,



N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드, 4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드, 5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드, 2-((5-플루오로-2-하이드록시벤질)옥시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(o-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 하나의 양태에서, 상기 화합물은 3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-(메틸설포닐)페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-클로로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 4-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드)피콜린산, 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴놀린-3-카복스아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴놀린-3-카복스아미드, 3-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, N-(3-설파모일페닐)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴놀린-3-카복스아미드, N-(3-설파모일페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-클로로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 5-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드)피콜린산, 3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(피리딘-4-일)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, N-(3-시아노페닐)-3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, N-(4-카바모일페닐)-3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, 4-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드)벤조산, N-(4-시아노페닐)-3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, 5-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 5-(2-(2,4-디메톡시페녹시)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드)피콜린산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미드)벤조산, 5-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드)피콜린산, 4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드)벤조산, 5-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드)피콜린산, 4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드)벤조산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 4-(2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드)벤조산, 4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드)벤조산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)벤즈아미드)벤조산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-클로로-2-메틸페녹시)벤즈아미드)벤조산, 5-(4-(tert-부틸)-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미드)벤조산, 5-(4,5-디클로로-2-(2,4-디메톡시페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 5-(4,5-디클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)벤즈아미드)벤조산, 5-(4,5-디클로로-2-(2,4-디플루오로페녹시)벤즈아미드)피콜린산, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-6-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(디플루오로메틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-4-(피플루오로에틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)-4-(피플루오로에틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2,4-디클로로-6-(4-클로로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2,4-디클로로-6-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(피플루오로에틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드

닐)벤즈아미드, 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설펜모일페닐)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-4-시아노-N-(3-설펜모일페닐)벤즈아미드 또는 N-(3-설펜모일페닐)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드.

[0383] (40)  $\text{Na}_v1.7$  및  $\text{Na}_v1.8$  차단제의 병용물, 예를 들면 DSP-2230 또는 BL-1021;

[0384] (41) 5-HT3 길항제, 예를 들면 온단세트론;

[0385] (42) TPRV 1 수용체 작용제, 예를 들면 갑사이신(NeurogesX®, Qutenza®); 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물;

[0386] (43) 니코틴성 수용체 길항제, 예를 들면 바레니클린;

[0387] (44) N-타입 칼슘 채널 길항제, 예를 들면 Z-160;

[0388] (45) 신경 성장 인자 길항제, 예를 들면 타네주맙;

[0389] (46) 엔도펩티다제 자극제, 예를 들면 셀레보타세;

[0390] (47) 안지오텐신 II 길항제, 예를 들면 EMA-401;

[0391] 하나의 양태에서, 추가의 적절한 치료제는 V-116517, 프레그발린(Pregbalin), 조절 방출 프레그발린, 예조가빈(Potiga®), 케타민/아미트립틸린 국소 크림(Amiket®), AVP-923, 페람파넬(E-2007), 말피나미드, 경피 용적바카인(Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094(카리스바메이트), BMS-954561 또는 ARC-4558로부터 선택된다.

[0392] 또 다른 양태에서, 추가의 적절한 치료제는 N-(6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로페닐)피리딘-2-일)아세트아미드; N-(6-아미노-5-(2-클로로-5-메톡시페닐)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복사미드; 또는 3-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)메틸)옥세탄-3-아민으로부터 선택된다.

[0393] 본 발명의 조성물 중에 존재하는 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양을 초과하지 않을 것이다. 본 명세서에 기재된 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물 중에 통상 존재하는 양의 약 10% 내지 100% 범위일 것이다.

[0394] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 이식가능 의료 장치, 예를 들면, 보철물, 인공 밸브, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위한 조성물 내에 혼입될 수 있다. 따라서, 본 발명은, 또 다른 측면에서, 상기에 일반적으로 그리고 본 발명의 부류 및 하위부류에서 설명된 본 발명의 화합물 및 상기 이식가능 장치의 코팅에 적합한 담체를 포함하는, 이식가능 장치를 코팅하기 위한 조성물을 포함한다. 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에 일반적으로 그리고 본 발명의 부류 및 하위부류에서 설명된 본 발명의 화합물 및 상기 이식가능 장치의 코팅에 적합한 담체를 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능 장치를 포함한다. 적합한 코팅 및 코팅된 이식가능 장치의 일반적 제조는 미국 특허 제6,099,562호; 제5,886,026호; 및 제5,304,121호에 기재되어 있다. 상기 코팅은 전형적으로 생체적합성 중합체성 물질, 예를 들면, 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 및 이들의 혼합물이다. 상기 코팅을 임의로 플루오로실리콘, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 조합물의 적합한 탑코트에 의해 추가로 피복하여, 상기 조성물에 조절 방출 특성을 부여할 수 있다.

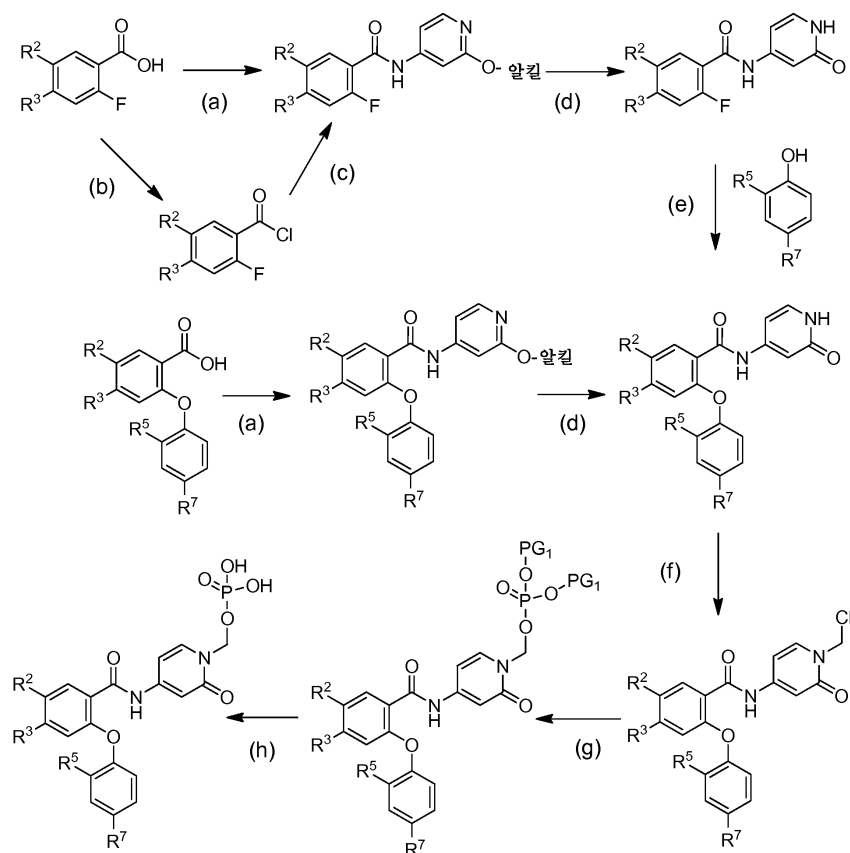
[0395] 본 발명의 또 다른 측면은, 대상체에서  $\text{Na}_v1.8$  활성을 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여함을 포함한다. 본 발명의 또 다른 측면은, 생물학적 시료에서  $\text{Na}_v1.8$  활성을 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 생물학적 시료를 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "생물학적 시료"는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 얻은 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 누액, 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0396] 생물학적 시료에서의  $\text{Na}_v1.8$  활성의 억제는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 각종 목적을 위해 유용하다. 이러한 목적의 예에는 생물학적 및 병리학적 현상에서의 나트륨 채널의 연구; 및 신규 나트륨 채널 억제제의 비교 평가가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.

[0397] 반응식 및 실시예

[0398] 본 발명의 화합물은 하기 방법들을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 일반적 제조 방법이 하기 반응식 1에 예시된다.

[0399] 반응식 1: X가 P(O)(OH)<sub>2</sub>인 화학식 I의 화합물의 제조

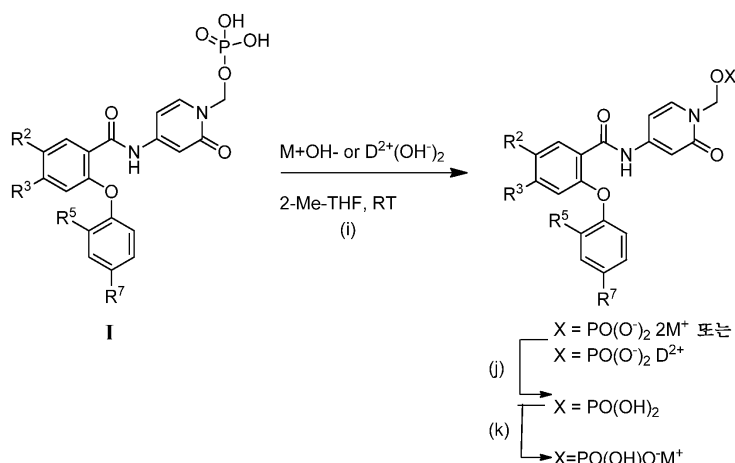


[0400]

[0401] a) 알콕시 피리딘-4-아민(즉, 2-메톡시피리딘-4-아민), 커플링제(즉, HATU, EDCI, HOBT), 염기(즉, N-메틸모르폴린, Et<sub>3</sub>N), 용매(즉, DMF, 디클로로메탄); (b) 용매(즉, 디클로로메탄) 중의 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF; (c) 2-메톡시피리딘-4-아민, 염기(즉, 피리딘), 용매(즉, 디클로로메탄, DMF); (d) TMSI 또는 HBr, 용매(즉, 아세트ونی트릴 또는 아세트산); (e) 염기(즉, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>), 용매(즉, DMF, NMP, 디옥산), 가열; (f) ClCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 용매(즉, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF); (g) 인산화 시약(즉, K(*t*-Bu)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 등을 포함하는 K(PG<sub>1</sub>)<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), (*n*-Bu)<sub>4</sub>NI, 용매(즉, DMF), 염기(예를 들면, DIPEA), 가열(즉, 70℃); (h) HOAc, H<sub>2</sub>O, 용매(즉, CH<sub>3</sub>CN), 가열(즉, 70℃).

[0402] 당해 기술분야의 숙련가는, 상기 반응식 1의 단계 (f) 및 (g)는 중간체 염화물의 단리 없이 단일 단계로 조합될 수 있음을 인지할 것이다.

[0403] 반응식 1A: X가  $P(O)(O^-)_2 2M^+$  이거나 X가  $P(O)(O^-)_2 D^{2+}$  이거나 X가  $P(O)(OH)O^- M^+$  인 화학식 I의 화합물의 제조



[0404]

[0405] (i)  $M^+OH^-$  또는  $D^{2+}(OH^-)_2$ , 2-MeTHF; (j) 수성  $H^+$ ; (k) 수성  $M^+OH^-$

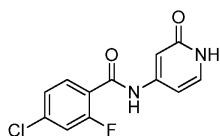
[0406] 화학식 I의 화합물의 염은 반응식 1A에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 단계 (i)에서,  $M^+OH^-$  또는  $D^{2+}(OH^-)_2$ 로 처리된 화학식 I의 용액은 상기 화합물의 이음이온 형태(dianionic form)( $X = -PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$  또는  $-PO(O^-)_2 D^{2+}$ )를 제공한다. 상기 화합물의 자유 산 형태( $X = PO(OH)_2$ )는, 상기 이음이온 형태를 수성 산으로 처리함으로써 수득할 수 있다. 상기 화합물의 일음이온 형태(monoanionic form( $X = PO(OH)O^- M^+$ ))는, 상기 산 형태를 1당량의  $M^+OH^-$ 로 처리함으로써 제조할 수 있다.

#### [0407] 실시예

[0408] **일반적 방법.**  $^1H$  NMR (400MHz) 및  $^{31}P$  NMR (162MHz) 스펙트럼은 적절한 중수소화 용매, 예를 들면 디메틸 설펡 사이드- $d_6$ (DMSO) 중의 용액으로서 수득되었다. 질량 스펙트럼(MS)은 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) API EX LC/MS 시스템을 사용하여 수득되었다. 화합물 순도 및 체류 시간은 페노메넥스(Phenomenex)로부터의 키네틱스(Kinetix) C18 컬럼(50×2.1mm, 1.7 $\mu$ m 입자)(pn: 00B-4475-AN) 및 1 내지 99% 이동 상 B의 3분에 걸친 이중 구배 실행을 이용하는 역상 HPLC에 의해 측정되었다. 이동 상 A =  $H_2O$ (0.05%  $CF_3CO_2H$ ). 이동 상 B =  $CH_3CN$ (0.05%  $CF_3CO_2H$ ). 유속 = 2ml/분, 주입 용적 = 3 $\mu$ l, 및 컬럼 온도 = 50 $^{\circ}C$ . 실리카 겔 크로마토그래피는 230 내지 400메쉬의 입자 크기를 갖는 실리카 겔-60을 사용하여 수행되었다. 피리딘, 디클로로메탄( $CH_2Cl_2$ ), 테트라하이드로푸란(THF), 디메틸포름아미드(DMF), 아세토니트릴(ACN), 메탄올(MeOH), 및 1,4-디옥산은 베이커(Baker) 또는 알드리치(Aldrich)로부터의 것이며, 몇몇 경우 상기 시약들은 무수 질소하에 알드리치 슈어-셀(Aldrich Sure-Seal) 병에 보관되었다. 별도의 언급이 없는 한, 모든 반응들은 자기 교반되었다. HATU는 (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트)를 나타낸다.

[0409] 실시예 1

[0410] 4-클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드의 제조



[0411]

[0412] 디클로로메탄(63.0ml) 중의 4-클로로-2-플루오로-벤조산(7.0g, 40.10mmol), HATU(15.25g, 40.10mmol), 2-메톡시피리딘-4-아민(4.98g, 40.10mmol) 및  $Et_3N$ (22.4ml, 160.4mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. hexan 중

에서 에틸 아세테이트 구배(0-50%)로 용리되는 컬럼 크로마토그래피로 상기 조악한 혼합물을 정제하여 4-클로로-2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈아미드(4.35g, 39%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 280.04, 실측치 281.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.31분(3분 실행).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

10.80 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

[0413]

아세토니트릴(145.0ml) 중의 4-클로로-2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈아미드(4.35g, 15.50mmol)에 TMSI(8.8ml, 62.0mmol)를 가하였다. 상기 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 상기 아세토니트릴을 증발시키고, 상기 조악한 고체를 에틸 아세테이트로 연화(triturating)시켰다. 상기 고체를 여과로 단리시키고, 에틸 아세테이트로 세척하여 4-클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)벤즈아미드(3.8g, 92%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 266.02, 실측치 267.1(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.23분(3분 실행).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.86 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H),

7.68 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H) ppm.

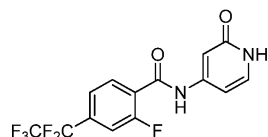
[0415]

실시예 2

[0416]

2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(퍼플루오로에틸)벤즈아미드의 제조

[0417]



[0418]

디클로로메탄(10.0ml) 중의 4-브로모-2-플루오로-벤조일 클로라이드(2g, 8.42mmol)의 용액을 2-메톡시피리딘-4-아민(1.0g, 8.42mmol), 피리딘(2.0ml, 25.27mmol) 및 디클로로메탄(40.0ml)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하는 것을 허용하고, 해당 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 1N HCl(200 ml) 및 디클로로메탄(200ml)에 부었다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 4-브로모-2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈아미드(1.2g, 44%)를 황백색(off-white) 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 323.99, 실측치 325.1(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.37분(3분 실행).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 8.11 -

8.06 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

[0420]

압력 용기에서 DMSO(15ml) 중의 4-브로모-2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딜)벤즈아미드(800mg, 2.46mmol) 및 구리(1.6g, 24.61mmol)의 교반된 용액에 1,1,1,2,2-펜타플루오로-2-요오도-에탄(4.1g, 16.47mmol)를 발포(bubbling)하였다. 상기 용기를 밀봉하고, 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, 실리카 플러그를 통해 여과시킨 다음, 에틸 아세테이트(4×)로 추출하였다. 상기 유기물들을 합하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 조악한 혼합물을 수득하고, 이를 헥산 중에서 에틸 아세테이트 구배(0-40%)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딜)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤즈아미드(200mg, 22%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 364.06, 실측치 365.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.39분(3분 실행).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H),

8.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

[0422]

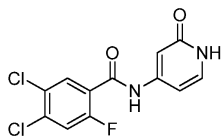
아세트산 중의 HBr(33%w/v의 1.3ml, 5.49mmol) 중의 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딜)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤즈아미드(200mg, 0.55mmol)를 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 이때 아세트산 중의 HBr(33%w/v) 1ml를 가하고, 상기 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, 침전물이 형성되었다. 상기 침전물을 여과시키고, 물(2×) 및 차가운 메틸-tert-부틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2-플루오로-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤즈아미드

[0423]

(138mg, 72%)를 담회색 고체로서 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 350.05, 실측치 351.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.3분(3분 실행).

[0424] 실시예 3

[0425] 4,5-디클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드의 제조

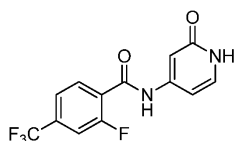


[0426]

[0427] DMF(3mℓ) 중의 2-메톡시피리딘-4-아민(186.2mg, 1.5mmol), 4,5-디클로로-2-플루오로-벤조산(285.1mg, 1.36mmol), HATU(622.4mg, 1.64mmol) 및 N-메틸모르폴린(299.9μℓ, 2.73mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 상기 유기물들을 합하고, 물(3×), 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 실리카의 숏 플러그(short plug)로 여과시키고, 증발 건조시켰다. 상기 물질을 HBr(아세트산 중의)(33%w/v의 6.689mℓ, 27.28mmol) 중에 용해시키고, 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 고체 생성물을 물(2×)로 세척한 다음, 에테르(2×)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 4,5-디클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)벤즈아미드(250mg, 61%)를 황백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 299.99, 실측치 301.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.16분(3분 실행).

[0428] 실시예 4

[0429] 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(19)의 제조



[0430]

[0431] 디클로로메탄(125.0mℓ) 중의 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드(25.0g, 110.3mmol)의 용액을 2-메톡시피리딘-4-아민(13.7g, 110.3mmol), 피리딘(26.8mℓ, 330.9mmol) 및 디클로로메탄(500.0mℓ)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하는 것을 허용하고, 해당 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 1N HCl(200mℓ) 및 디클로로메탄(200mℓ)에 부었다. 상기 층들을 분리하고, 상기 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 생성물을 헥산 중에 슬러리화시키고, 상기 헥산을 옮겨 붓고(decanting), 상기 생성물을 감압하에 건조시켜 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딘)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(25.7g, 74%)를 크림색 고체로서 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 314.07, 실측치 315.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.49분(3분 실행).

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26

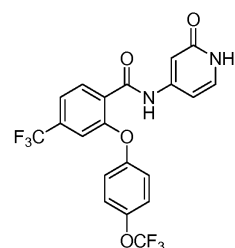
- 7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

[0432]

[0433] 아세트산(6.0mℓ) 중의 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-피리딘)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(1.00g, 3.18mmol)에 HBr(아세트산 중의 33%)(33%w/v의 3.9mℓ, 15.91mmol)를 가하고, 상기 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 추가의 HBr(2mℓ, 아세트산 중의 33%)을 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열한 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분할시켰다. 상기 층들을 분리하고, 상기 수성 층을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 상기 합한 유기물을 물 및 염수(2×)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 상기 고체를 메틸-tert-부틸 에테르 중에서 슬러리화시키고, 여과시켜 2-플루오로-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(19)(731mg, 76%)를 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 301.05, 실측치 301.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.35분(3분 실행).



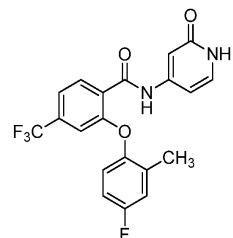
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm.



Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (651.6mg, 2mmol)을 DMF (1ml) 중의 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (60.0mg, 0.2mmol) 및 4-(트리플루오로메톡시)페놀 (259.1μl, 2mmol)의 용액에 가하고, 상기 반응물을 100℃ 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 여과시키고, 물 중에서 아세토니트릴 구배 (10-99%) 및 개질제로서 HCl을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (5a) (25.7mg, 28%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 458.07, 실측치 459.5(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.80분 (3분 실행)

실시예 6

2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (9a)의 제조

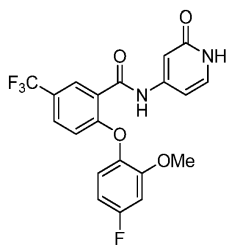


2-플루오로-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-벤즈아미드 (13.6g, 45.30mmol), 4-플루오로-2-메틸-페놀 (17.1g, 135.9mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44.28g, 135.9mmol) 및 DMF (340.0ml)의 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (500ml)에 부었다. 상기 혼합물을 30분 동안 힘차게 교반한 후, 이를 여과시켰다. 상기 고체를 물 (250ml)로 세척하고, 메틸 tert-부틸 에테르 (200ml)로 슬러리화시켰다. 상기 혼합물을 여과시키고, 상기 고체를 헥산 (2×400ml)로 슬러리화시키고, 상기 여과액을 진공하에 건조시켜 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (9a) (13.1g, 70%)를 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 406.09, 실측치 407.5(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.73분 (3분 실행).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.

실시예 7

2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (4a)의 제조



[0446]

[0447]

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(651.6mg, 2.0mmol)을 DMF(1ml) 중의 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(60.0mg, 0.2mmol) 및 4-플루오로-3-메톡시페놀(228μl, 2.0mmol)의 용액에 가하고, 상기 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 여과시키고, 물 중에서 아세토니트릴 구배(10-99%) 및 개질제로서 HCl을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(4a)(67.9mg, 80%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 422.09, 실측치 423.2(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.56분(3분 실행).

[0448]

모 화합물(4a)에 대해 상기 기재된 바와 유사한 과정에 따라, 하기 화합물을 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 및 하기 알코올로부터 제조하였다.

| 화합물 번호     | 생성물  | 알코올             |
|------------|--|-----------------|
| <b>18a</b> | 2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드        | 4-플루오로페놀        |
| <b>15a</b> | N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(o-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드           | 2-메틸페놀          |
| <b>11a</b> | 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드  | 2-클로로-4-플루오로-페놀 |
| <b>10a</b> | 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드   | 4-플루오로-2-메틸-페놀  |
| <b>8a</b>  | N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 | 4-(트리플루오로메톡시)페놀 |
| <b>17a</b> | N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 | 2-(트리플루오로메톡시)페놀 |

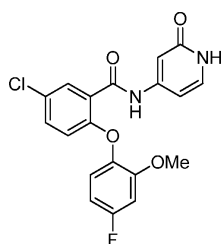
[0449]

[0450]

실시예 8

[0451]

5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(7a)의 제조



[0452]

[0453]

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(879.9mg, 2.7mmol)을 DMF(1ml) 중의 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-5-클로로벤즈아미드(72.0mg, 0.27mmol) 및 4-플루오로-3-메톡시페놀(307.7μl, 2.7mmol)의 용액에 가하고, 상기 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 여과시키고, 물 중에서 아세토니트릴 구배(10-99%) 및 개질제로서 HCl을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(7a)(31.8mg, 30%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 388.06, 실측치 389.10(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.52분(3분 실행).

[0454]

화합물 7a에 대해 상기 기재된 바와 유사한 과정에 따라, 하기 화합물을 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 및 하기 알코올로부터 제조하였다.



| 화합물<br>번호  | 생성물  | 알코올             |
|------------|--|-----------------|
| <b>12a</b> | 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드  | 4-플루오로-2-메틸-페놀  |
| <b>14a</b> | 5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 | 2-클로로-4-플루오로-페놀 |

[0455]

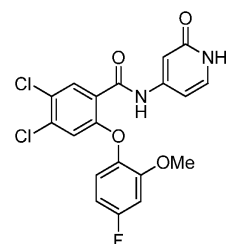
[0456]

실시예 9

[0457]

4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(1a)의 제조

[0458]



[0459]

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97.7mg, 0.3mmol)을 NMP(0.5ml) 중의 4,5-디클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(30.1mg, 0.1mmol) 및 4-플루오로-3-메톡시페놀(42.6mg, 0.3mmol)의 용액에 가하고, 상기 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 여과시키고, 물 중에서 아세토니트릴 구배(1-99%) 및 개질제로서 HCl을 사용하는 역상 HPLC로 정제하여 4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(1a)(13.2mg, 30%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 422.02, 실측치 423.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.57분(3분 실행).

[0460]

화합물 1a에 대해 상기 기재된 바와 유사한 과정에 따라, 하기 화합물을 4,5-디클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 및 하기 알코올로부터 제조하였다.

[0461]

| 화합물<br>번호 | 생성물   | 알코올      |
|-----------|---|----------|
| <b>3a</b> | 4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 | 4-플루오로페놀 |

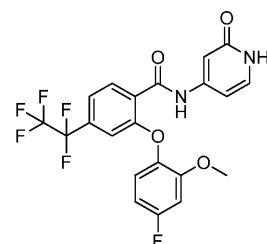
[0462]

실시예 10

[0463]

2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드(2a)의 제조

[0464]



[0465]

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69.8mg, 0.21mmol)을 NMP(0.3ml) 중의 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(피플루오로에틸)벤즈아미드(25mg, 0.07mmol) 및 4-플루오로-2-메톡시페놀(24.4μl, 0.2mmol)의 용액에 가하고, 상기 반응물을 100℃에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물물을 물:에틸 아세테이트(9:1)에 부었다. 상기 혼합물을 진탕하고, 상기 고체를 여과시키고, 에테르로 세척한 다음, 에틸 아세테이트로 연화시키고, 건조시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. 상기 모액을 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하여 물질의 두번째 수득물을 수득하였다. 두 고체들을 모두 합하고, 진공하에 건조시켜 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤즈아미드(2a)(15.4mg, 45%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 472.08, 실측치 473.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.62분.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J$  = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm.

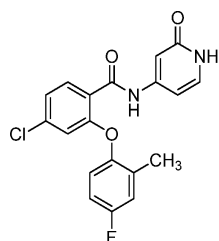
[0466]

실시예 11

[0467]

4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(13a)의 제조

[0468]



[0469]

NMP(5mℓ) 중의 4-클로로-2-플루오로-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)벤즈아미드(500mg, 1.87mmol)의 용액에 4-플루오로-2-메틸-페놀(709.5mg, 5.62mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.83g, 5.62mmol)을 가하고, 상기 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 상기 유기물들을 합하고, 3N NaOH(3×), 물, 염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 중발 건조시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)벤즈아미드(13a)(300mg, 43%)를 황갈색 고체로서 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 372.07, 실측치 373.1( $M+1$ )<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.5분(3분 실행).

[0470]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 6.75 (dd,  $J$  = 5.1, 1.8 Hz, 2H), 6.38 (dd,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.

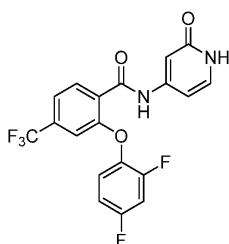
[0471]

실시예 12

[0472]

2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(16a)의 제조

[0473]



[0474]

DMF(1mℓ) 중의 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(30mg, 0.1mmol)의 용액에 2,4-디플루오로페놀(130mg, 1.0mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (325.8mg, 1.0mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 25℃로 냉각시키고, 여과시키고, 물 중에서 아세토니트릴 구배(10-99%) 및 개질제로서 HCl를 사용하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(16)를 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 410.07, 실측치 411.2( $M+1$ )<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.55분(3분 실행).

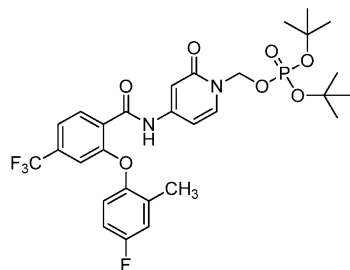
[0475]

실시예 13

[0476]

N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(20)의 제조

[0477]



[0478]

[0479]

디클로로메탄(3.5ml) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.3ml) 중의 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(9a)(406.3mg, 1.0mmol) 및 클로로메틸 클로로포스페이트(106.7 $\mu$ l, 1.2mmol)를 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS *m/z* 계산치 454.07, 실측치 455(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 0.73분(1분 실행).

[0480]

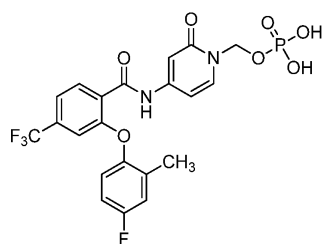
이전 단계로부터의 상기 조약한 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드를 N,N-디메틸포름아미드(5ml) 중에 용해시켰다. 디-*tert*-부톡시포스포릴옥시칼륨(496.6mg, 2.0mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(36.94mg, 0.10mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켰다. 상기 물질을 컬럼 크로마토그래피(40g 실리카, 헥산 중의 50-100% EtOAc)로 정제하고, 생성물이 있는 분획들을 수집하고, 증발시켜 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(20)(280mg, 45%)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ESI-MS *m/z* 계산치 628.20, 실측치 629(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 0.76분(1분 실행).

[0481]

실시예 14

[0482]

[4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(9)의 제조



[0483]

[0484]

아세트오니트릴(1ml), H<sub>2</sub>O(1ml), 및 아세트산(1ml) 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(20)(50mg, 0.080mmol)의 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 이어서, 상기 물질을 아세트오니트릴(3×)로 동시증발(co-evaporating)시키고, 아세트오니트릴로 연화시키고, 여과시키고, 아세트오니트릴로 세척하고, 건조시켜 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(9)(20mg, 49%)를 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.49 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> - 내부 표준으로서 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 수성 - 0 ppm)  $\delta$  -1.76 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H).

[0485]

[0486]

상기 물질을 하기 과정에 따라 추가로 정제하였다. 이소프로판올(600.0 $\mu$ l) 중의 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(9)(30.00mg,

0.05810mmol)의 교반된 현탁액에 메탄올(300.0 $\mu$ l)을 가하고, 이는 상기 물질이 용액으로 들어가는 것을 야기하였다. NaOH(4M의 14.52 $\mu$ l, 0.058mmol)를 가하고, 이는 백색 침전물을 초래하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 여과시키고, 냉각된 이소프로판올로 세척하고, 진공하에 건조시켜 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 디하이드로겐 포스페이트(9)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 516.07, 실측치 517.0(M+1)+; 체류 시간: 0.57분(1분 UPLC 실행).

[0487] 실시예 15

[0488] [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 디하이드로겐 포스페이트(9)의 대안적인 제조

[0489] 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 모노하이드레이트(9a)(6.0g, 14.7mmol)의 시료를 진공하에 65℃에서 탈수시켰다. 디클로로메탄(50.0ml) 중의 무수 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(9a)(5.0g, 12.31mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(10.0ml)의 용액을 실온에서 교반시키고, 클로로메틸 클로로포르메이트(1.64ml, 18.46mmol)를 가하고, 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켰다. 상기 수득된 오일을 컬럼 크로마토그래피(40g 실리카, 헥산 중의 20-100% EtOAc)로 정제하고, 생성물 분획을 수집하고, 증발시켜 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딘]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(3.26g, 7.168mmol)를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm.

[0490]

[0491] 아세트니트릴(10.0ml) 중의 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딘]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(500mg, 1.1mmol), 디-tert-부톡시포스포릴옥시 칼륨(409.2mg, 1.65mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드(20.3mg, 0.05mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(191.4 $\mu$ l, 1.1mmol)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 상기 유기 층을 증발 건조시켰다. 상기 조악한 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 4g, 헥산 중의 25-100% EtOAc)로 정제하고, 생성물 분획을 수집하고, 증발시켜 디-tert-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 포스페이트(20)(390mg, 56%)를 얻은 호박색(amber) 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.83 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm.

[0492]

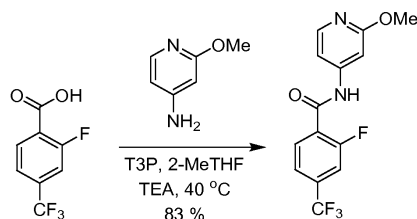
[0493] 아세트니트릴(7ml), 아세트산(7ml), 및 H<sub>2</sub>O(7ml) 중의 디-tert-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 포스페이트(20)(350mg, 0.557mmol)의 용액을 70℃에서 교반한 다음, HPLC로 탈보호화 반응을 수행하였다. 탈보호화는 1.5시간 후 완료되었다. 상기 반응 혼합물을 부분적으로 농축시켜 아세트니트릴의 덩어리를 제거한 다음, 톨루엔(100ml)을 가하고, 상기 혼합물을 증발시켜 물 및 아세트산을 공비적으로 제거하였다. 상기 수득된 현탁액에 헵탄(10ml)을 가하고, 상기 현탁액을 2 내지 3용적(1ml)으로 증류시켰다. 헵탄(2ml)을 가하고, 상기 현탁액을 실온에서 추가로 교반하고, 여과하였다. 상기 수집된 고체를 진공하에 건조시켜 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 디하이드로겐 포스페이트(9)(254mg, 88.4%)를 황백색 결정질 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.52 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 10.9, 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -2.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H) ppm.

[0494]

[0495] 실시예 15A

[0496] 2-플루오로-N-(2-메톡시피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조



[0497]

[0498]

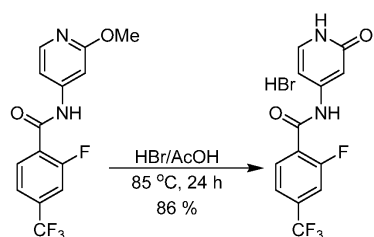
50리터 자켓형 유리 반응기에 N<sub>2</sub> 유입구, 기계적 교반기, 및 콘덴서를 장착하였다. 상기 교반기를 150rpm으로 설정하고, 상기 자켓 온도를 40℃로 설정하고, 2-Me-THF(6.000 ℓ, 3.0용적), 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조산(2000g, 9.610mol), 2-메톡시피리딘-4-아민(1.278kg, 10.09mol), 및 TEA(2.917kg, 4.018 ℓ, 28.83mol)를 상기 반응기에 가하고, 약간 흐린 옅은 호박색 용액을 수득하였다. 상기 반응기를 반응 제어로 전환시키고, 35℃로 가열하였다. 상기 용액에 2-Me-THF 중의 T3P(9.176kg, 50%w/w의 9.176 ℓ, 14.42mol)를 30 내지 45분 동안 가하고, 옅은 호박색 용액을 수득하였다. 2시간 후, HPLC 분석에 의하여 상기 반응은 완료된 것으로 판단되었다(화합물 1의 <2%가 잔류함). 상기 반응물을 물(1.000 ℓ, 0.5용적)로 켄칭하고, 이는 발열성 켄칭 반응을 제어하기 위하여 10분의 기간 동안 첨가 깔대기를 통해 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 2-Me-THF(8.000 ℓ, 4.0용적) 및 물(8.000 ℓ, 4.0용적)로 희석하고, 30분 동안 30-40℃에서 교반하였다. 교반을 중단한 후, 상기 층들이 분리되는 것을 허용하고, 상기 수성 층을 제거하였다. 상기 유기 층을 10% 수성 NaOH(6.000 ℓ, 3.0용적)로 세척하고, 교반하여 에멀전을 수득하였다. 염수(500.0ml, 0.25용적)를 가하고, 상기 혼합물을 약 5분 동안 교반하였다. 상기 층들을 분리하고, 상기 수성 층을 제거하였다. 상기 유기 층을 염수(10.00 ℓ, 5.0용적)로 다시 세척하고, 상기 수성 층을 따라냈다. 상기 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 규조토(셀라이트(Celite))를 통해 여과시켰다. 상기 여과 케이크를 2-Me-THF(4.000 ℓ, 2.0용적)로 세척하고, 건조 풀링(dry pulling)하였다. 상기 여과액을 로토랩(rotovap)으로 옮기고, 용매의 부분 증류를 옥조 온도 40℃ 및 압력 150mbar에서 시작하고, 상기 혼합물 중에서 고체 형성을 야기하였다. 상기 부분 증류 동안 사이클로헥산(10.00 ℓ, 5.0용적)을 나누어(portionwise) 가하였다. 증류를 중단하고, 상기 반응 혼합물(~8 ℓ)을 상기 로토랩에서 슬러리화시키고, 상기 옥조 온도를 실온으로 감소시켰다. 상기 혼합물을 여과시키고, 상기 여과 케이크를 사이클로헥산(2.000 ℓ, 1.0용적)으로 세척하고, 질소 블랭킷(blanket)하에 건조 풀링하여 담황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 상기 깔대기에서 꺼내고, 진공하에 건조시켜(40℃, <30mbar, 로토랩) 2-플루오로-N-(2-메톡시피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(2,501g, 7.959mol, 83%)를 미세한, 황백색 고체로서 수득하였다.

[0499]

실시예 15B

[0500]

2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 하이드로브로마이드의 제조



[0501]

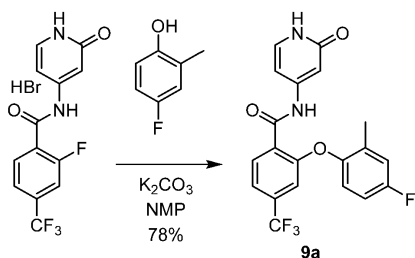
[0502]

N<sub>2</sub> 유입구 및 기계적 교반기 세트가 장착된 50리터 자켓형 유리 반응기에 AcOH(17.50 ℓ, 7.0용적) 및 2-플루오로-N-(2-메톡시피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(2500g, 7.956mol)를 가하고, 상기 수득된 혼합물을 교반하였다. HOAc 중의 HBr(5.853kg, 33%w/w의 3.928 ℓ, 23.87mol)의 용액을 가하고, 약간 옅은 호박색 용액을 수득하였다. HBr를 가할수록 상기 용액은 더 진한 호박색이 되었다. 상기 반응 혼합물의 온도를 ~30분 동안 약간 환류하에 증가시켰고(내부 70℃), 상당한 양의 기체(MeBr, HBr) 발생이 초래되었다. 이어서, 상기 반응 혼합물의 상기 내부 온도를 1.5시간 동안 85℃로 증가시키고, 밤새 온도 85℃에서 계속 교반하였다. 상기 반응의 진행을 HPLC 분석으로 완료까지 모니터링하고, 이는 약 16시간 후 달성되었다(상기 생성물 2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 하이드로브로마이드에 대해 상대적으로 2-플루오로-N-(2-메톡시피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 <1%가 잔류함). 상기 반응

혼합물의 내부 온도를 30분 동안 85에서 50℃로 감소시킨 다음, 톨루엔(7.500 ℓ, 3.0용적)을 가하였다. 10 내지 15분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물의 내부 온도를 20℃로 감소시키고, 상기 혼합물을 당해 온도에서 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 여과시키고, 상기 습윤 필터 케이크를 톨루엔(7.500 ℓ, 3.0용적)으로 세척하고, 건조 폴링하였다. 상기 고체 물질을 상기 필터로부터 꺼내고, 진공하에 건조시켜(40℃, 10 내지 25mbar, 로토랩) 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 하이드로브로마이드(2609g, 6.846mol, 86%)를 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0503] 실시예 15C

[0504] 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(9a)의 제조

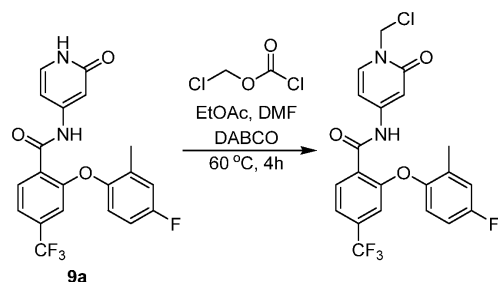


[0505]

[0506] N<sub>2</sub> 유입구 및 기계적 교반기가 장착된 50리터 자켓형 유리 반응기에 1-메틸-2-피롤리돈(NMP)(3.75 ℓ)을 가하였다. 상기 용액을 교반하고, 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 하이드로브로마이드 염(1500.2g, 3.94몰, 1.0 당량)을 가하고, NMP(1 ℓ)로 추적하고, 상기 자켓 온도를 35℃로 조절하였다. 이어서, 탄산칼륨(1631.9g, 11.8몰, 3.0 당량, 325 메쉬)를 10분 동안 나누어 가하고, 이 시간 동안 상기 반응 온도를 40℃로 증가시켰다. 상기 수득된 현탁액을 교반하에 NMP(2.25 ℓ) 중의 4-플루오로-2-메틸페놀(5, 546.1g, 4.33몰, 1.1 당량, 에이케이 사이언티픽(AK Scientific))의 용액으로 처리한 다음, 상기 첨가 깔대기를 NMP(0.75 ℓ)로 행구어 오렌지색 현탁액을 수득하였다. 상기 자켓 온도를 61℃로 30분 동안 증가시키고, 상기 현탁액을 밤새 질소하에 교반하고, 이때 HPLC 분석에 의하여 상기 반응은 완료된 것으로 판단되었다. 상기 반응 혼합물에 2-메틸테트라하이드로퓨란(15 ℓ) 및 물(15 ℓ)을 가하고, 상기 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 교반을 중단한 후, 상기 오렌지색 수성 층을 따라내고, 교반하에 자켓 온도 ~52℃에서 상기 유기 층을 물(7.5 ℓ)로 세척하였다. 상기 수성 세척 과정을 4회 반복하였다(3×7.5 ℓ 물 세척, 이어서 1×4.5 ℓ 물 세척). 상기 수득된 유기 슬러리를 자켓 온도 50.8℃에서 교반하고, 이소프로필 아세테이트(6 ℓ, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich))를 가하였다. 상기 자켓 온도를 30분 동안 20℃로 감소시키고, 상기 슬러리를 밤새 교반한 후, 상기 침전된 고체를 여과로 수집하였다. 상기 수집된 고체를 상기 반응기로 되돌려보내고, 약 2시간 동안 교반하에 이소프로필 아세테이트로 슬러리화시킨 다음, 여과시키고, 이소프로필 아세테이트(1.5 ℓ)로 행구고, 진공하에 65℃에서 건조시켜 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(9a) 1253.1g(78%)을 황백색 고체로서 수득하였다.

[0507] 실시예 15D

[0508] N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드의 제조



[0509]

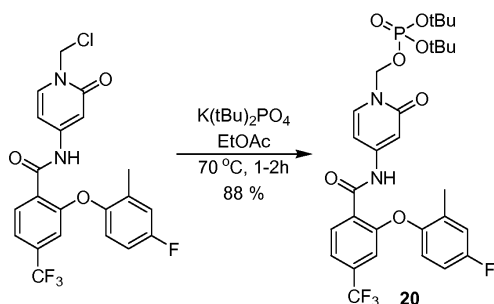
[0510] N<sub>2</sub> 유입구 및 기계적 교반기가 장착되고 자켓 온도가 20℃로 설정된 50리터 자켓형 유리 반응기에 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(9a, 2482.0g,



6.11몰, 1.0 당량)를 질소하에 가하였다. 에틸 아세테이트(25 ℓ)를 100rpm으로 교반하에 가한 후, 1,4-디아자 비사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO)(342.6g, 3.05몰, 0.5 당량) 및 DMF(1.25 ℓ, 시그마-알드리치)를 가하였다. 이어서, 클로로메틸 클로로포르메이트(815ml, 9.16몰, 1.5 당량)를 30분 동안 가하였다. 클로로메틸 클로로포르메이트의 첨가 완료시, 상기 자켓 온도를 30분 동안 60℃로 증가시켰다. 상기 수득된 황색 슬러리를 3시간 동안 약 60℃에서 교반하고, 이때 HPLC 분석에 의하여 상기 반응은 완료된 것으로 판단되었다. 상기 자켓 온도를 20분 동안 15℃로 감소시킨 후, 10분 동안 물(500ml)을 천천히 첨가하여 상기 반응을 쉼시켰다. 추가의 물을 가하고, 상기 혼합물을 115rpm에서 15분 동안 교반하였다. 교반을 중단하고, 상기 수성 층을 제거하고, 상기 유기 층을 물(5 ℓ)로 세척한 후, 물(620ml) 중의 NaHCO<sub>3</sub>(137g)의 포화 용액으로 세척하였다. 상기 유기 층에 N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7) 5g을 시딩(seeding)하고, 상기 수득된 슬러리를 로토랩(40℃, 진공)에서 부분적으로 농축시켰다(유기물 18.5 ℓ를 제거하였다). 상기 수득된 현탁액을 질소 대기하에 밤새 저장하고, 이 시간 동안 추가의 물질이 용액 중에서 결정화되었다. 상기 용적을 10 ℓ로 유지하는데 필요한 만큼 헵탄을 추가로 가하면서 상기 잔여 용매를 헵탄으로 추적하였다. 상기 걸쭉한 현탁액을 로토랩에서 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 상기 고체를 여과로 수집하였다. 상기 황백색 고체를 헵탄(2.5 ℓ)으로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜(40℃, 폴 하우스 진공) N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 2409g(87%)을 황백색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0511] 실시예 15E

[0512] 디-*tert*-부틸((4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)포스페이트(20)의 제조

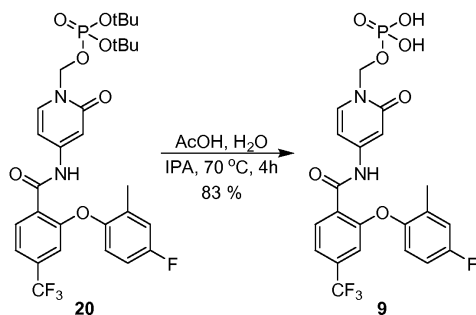


[0513]

[0514] N<sub>2</sub> 유입구 및 기계적 교반기가 장착되고 자켓 온도가 41℃로 설정된 50리터 자켓형 유리 반응기에 N-(1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(1199.5g, 2.64몰, 1.0 당량)를 질소하에 가하였다. 에틸 아세테이트(12 ℓ)를 교반하에 가하여 현탁액을 제조하였다. 상기 혼합물에 칼륨 디-*tert*-부틸포스페이트(순도 95%의 792.7g, 3.03몰, 1.15 당량)를 가한 다음, TBAI(9.7g, 0.026몰, 0.01 당량)를 가하고, 상기 자켓 온도를 20분 동안 71℃로 증가시켰다. 상기 수득된 젤라틴성 현탁액을 4.5시간 동안 교반하고, 이 시점에서 HPLC 분석은 상기 반응이 완료되었음을 나타냈다. 상기 자켓 온도를 15분 동안 30℃로 증가시킨 다음, 물(6 ℓ)을 교반하에 가하였다. 상기 수성 층을 따라낸 다음, 상기 유기 층을 물로 2회(1×3.6 ℓ, 이어서 1×2.4 ℓ) 세척하였다. 상기 유기 층을 40℃에서 로토랩을 사용하여 3.0-3.5용적으로 농축시켰다. 헵탄(1.8 ℓ)을 안티솔벤트로서 가한 다음, 상기 로토랩의 욕조 히터를 끄고, 상기 혼합물을 실온으로 냉각하는 것을 허용하고, 40rpm으로 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과로 수집하고, 헵탄(1.2 ℓ)으로 행군 다음, 진공하에 45℃에서 건조시켜 디-*tert*-부틸((4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸)포스페이트(20) 1417.7g(88%)을 결정질, 옅은 호박색 고체로서 수득하였다.

[0515] 실시예 15F

[0516] (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트(9)의 제조



[0517]

[0518]

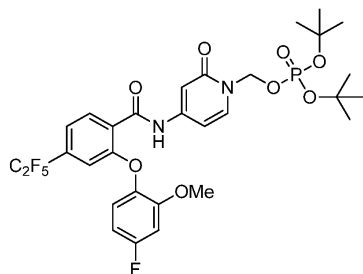
N<sub>2</sub> 유입구 및 기계적 교반기가 장착되고 자켓 온도가 40℃로 설정된 72리터 자켓형 유리 반응기에 디-*tert*-부틸 ((4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시))-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 포스페이트 (20, 2820.9g, 4.49몰, 1.0 당량) 및 이소프로필 알코올(25.4ℓ, 9.0용적)을 가하였다. 상기 혼합물을 200rpm으로 교반하고, 아세트산(14.1ℓ, 5.0용적)을 가하여 투명 용액을 수득하였다. 상기 투명 용액을 폴리쉬(polish) 여과시키고, 100rpm으로 교반하에 50리터 자켓형 유리 반응기 시스템에 옮겼다. 물(5.6ℓ)을 가하고, 상기 자켓 온도를 20분 동안 71℃로 증가시켰다. 교반 및 가열 4.5시간 후, HPLC 분석은 상기 반응이 완료되었음을 나타냈다. 상기 자켓 온도를 3시간 동안 19℃로 감소시키고, 상기 생성물은 용액 중에서 결정화되기 시작하였다. 상기 고체를 여과로 수집하고, 아세톤(5ℓ)으로 행구었다. 상기 고체를 다시 상기 반응기 용기에 가하고, 아세톤을 가하고(8.5ℓ), 상기 자켓 온도를 10분 동안 45℃로 증가시키고, 상기 현탁액을 교반하였다. 40분 후, 상기 자켓 온도를 30분 동안 20℃로 감소시키고, 상기 결정질 고체를 여과로 수집하고, 아세톤(5ℓ)으로 행구고, 진공하에 50℃에서 건조시켜 (4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시))-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(9) 1917.7g(83%)을 결정질 백색 고체로서 수득하였다.

[0519]

실시예 15G

[0520]

N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(21)의 제조



[0521]

[0522]

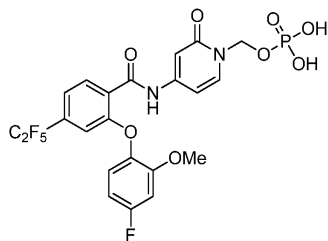
DCM(900μℓ) 및 DMF(100μℓ) 중의 2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤즈아미드(2a)(99.9mg, 0.2115mmol) 및 클로로메틸 클로로포르메이트(32.73mg, 22.04μℓ, 0.2538mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다(기체 발생). 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 상기 유기 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 상기 잔여물을 DMF(999μℓ) 중에 용해시키고, 디-*tert*-부톡시포스포릴옥시칼륨(105.0mg, 0.4230mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(7.81mg, 0.021mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 유기물들을 합하고, 물과 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카 4g; 헥산 중의 0-100% EtOAc)로 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(21)(35mg, 0.05039mmol, 23.8%)를 투명 오일로서 수득하였다. ESI-MS *m/z* 계산치 694.18787, 실측치 695.4(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 0.78.

[0523]

실시예 15H



[0524] N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-4-피리딜]-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(2)의 제조



[0525]

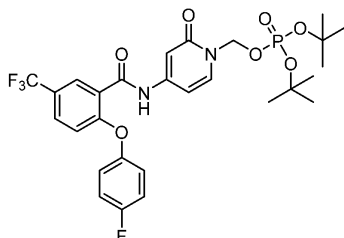
[0526]  $\text{CH}_3\text{CN}$ (700.0 $\mu\text{l}$ ), 물(700.0 $\mu\text{l}$ ) 및  $\text{AcOH}$ (700.0 $\mu\text{l}$ ) 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(21)(35mg, 0.05039mmol)의 용액을 1시간 동안 환류시킨 다음, 증발 건조시켰다. 이어서, 상기 물질을  $\text{CH}_3\text{CN}$ (3 $\times$ )로 동시증발시키고,  $\text{CH}_3\text{CN}$ 로 연화시키고, 여과시키고,  $\text{CH}_3\text{CN}$ 로 세척하고, 건조시켜 [4-[[2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-4-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(2)(13mg, 0.02210mmol, 43.9%)를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.72 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J$  = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd,  $J$  = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ - 내부 표준으로서 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  수성 - 0 ppm)  $\delta$  -1.93 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1H) ppm.

[0527]

[0528] 실시예 15I

[0529] 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(22)

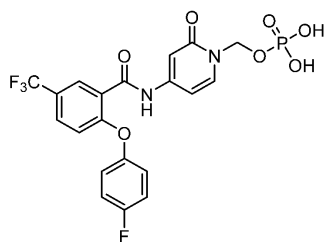


[0530]

[0531]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1ml) 및  $\text{DMF}$ (100 $\mu\text{l}$ ) 중의 2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(18a)(98mg, 0.2498mmol) 및 클로로메틸 클로로포르메이트(38.66mg, 26.39 $\mu\text{l}$ , 0.2998mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다(기체 발생). 상기 반응 혼합물을  $\text{EtOAc}$ 로 희석하고, 상기 유기 상을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ , 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 상기 잔여물을  $\text{DMF}$ (1ml) 중에 용해시키고, 디-*tert*-부톡시포스포릴옥시칼륨(124.0mg, 0.4996mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(9.227mg, 0.02498mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70 $^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물을 희석하고,  $\text{EtOAc}$ (3 $\times$ )로 추출하였다. 상기 유기 층들을 합하고, 물과 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카 4g; Hx 중의 0-100%  $\text{EtOAc}$ )로 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(22)(67mg, 0.1090mmol, 43.7%)를 투명 오일로서 수득하였다. ESI-MS  $m/z$  계산치 614.1805, 실측치 615.5(M+1)+; 체류 시간: 0.73분.

[0532] 실시예 15J

[0533] [4-[[2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(18)



[0534]

[0535]

CH<sub>3</sub>CN(1.340mℓ), 물(1.340mℓ) 및 AcOH(1.340mℓ) 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(22)(67mg, 0.1090mmol)의 용액을 1시간 동안 환류시킨 다음, 증발 건조시켰다. 이어서, 상기 물질을 CH<sub>3</sub>CN(3×)로 동시증발시키고, CH<sub>3</sub>CN로 연화시키고, 여과시키고, CH<sub>3</sub>CN로 세척하고, 건조시켜 [4-[[2-(4-플루오로페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(18)(32mg, 0.06052mmol, 55.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 502.0553, 실측치 503.4(M+1)+; 체류 시간: 1.39분.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 내부 표준으로서 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 수성 - 0 ppm) δ -2.11 (t, J = 9.6 Hz) ppm.

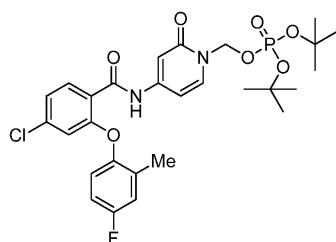
[0536]

[0537]

실시예 15K

[0538]

디-*tert*-부틸 [4-[[4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트 (23)



[0539]

[0540]

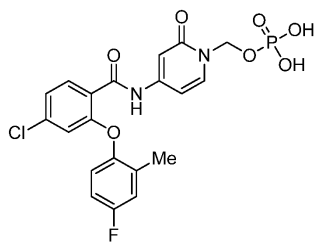
THF(2mℓ) 중의 4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)벤즈아미드(13a)(99mg, 0.2656mmol) 및 클로로메틸 클로로포르메이트(82.19mg, 55.35μℓ, 0.6374mmol)의 용액에 DMF(0.2mℓ) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5mℓ)를 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 상기 유기 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 상기 잔여물을 DMF(1mℓ) 중 에 용해시키고, 디-*tert*-부톡시포스포릴옥시칼륨(263.7mg, 1.062mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(9.810mg, 0.02656mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 유기 상들을 합하고, 물과 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카 12g; Hx 중의 0-100% EtOAc)로 디-*tert*-부틸 [4-[[4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트 (23)(35mg, 0.05882mmol, 22.2%)를 투명 발포체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 594.1698, 실측치 595.5(M+1)+; 체류 시간: 0.77분.

[0541]

실시예 15L

[0542]

[4-[[4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트 (13)



[0543]

[0544]

CH<sub>3</sub>CN(700.0μl), 물(700.0μl) 및 AcOH(0.7ml, 12.31mmol) 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 포스페이트(23)(35mg, 0.05882mmol)의 용액을 90℃에서 20 분 동안 가열한 다음, 증발시키고, CH<sub>3</sub>CN(3×)로 동시증발시켰다. 상기 물질을 CH<sub>3</sub>CN으로 연화시키고, 여과시키고, CH<sub>3</sub>CN로 세척하고, 건조시켜 [4-[[4-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 디하이드로젠 포스페이트 (13)(13mg, 0.02558mmol, 43.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 482.0446, 실측치 483.4(M+1)+; 체류 시간: 1.41분.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>- 내부 표준으로서 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 수성 - 0 ppm) δ -2.15 (t, J = 9.7 Hz) ppm.

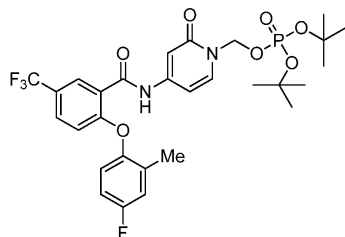
[0545]

[0546]

실시예 15M

[0547]

디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 포스페이트(24)



[0548]

[0549]

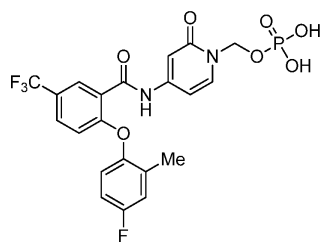
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중의 2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (10a)(102mg, 0.2510mmol) 및 클로로메틸 클로로포르메이트(77.67mg, 52.30μl, 0.6024mmol)의 용액에 DMF(200 μl)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이때, 추가의 클로로메틸 클로로포르메이트(77.67mg, 52.30μl, 0.6024mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 25분 동안 70℃로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 상기 유기 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 상기 잔여물을 DMF(3ml) 중에 용해시키고, 디-*tert*-부톡시포스포릴옥시칼륨(249.3mg, 1.004mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(9.271mg, 0.02510mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 유기 층들을 합하고, 물과 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카 12g; Hx 중의 0-100% EtOAc)로 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 포스페이트(24)(23mg, 0.03659mmol, 14.6%)를 투명 유리로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 628.19617, 실측치 629.5(M+1)+; 체류 시간: 0.78분

[0550]

실시예 15N

[0551]

[4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딘]메틸 디하이드로젠 포스페이트(10)



[0552]

[0553]

CH<sub>3</sub>CN(460.0μl), 물(460.0μl) 및 AcOH(460.0μl) 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(24)(23mg, 0.03659mmol)의 용액을 90℃에서 15분 동안 가열한 다음, 증발시키고, CH<sub>3</sub>CN(3×)로 동시증발시켰다. 상기 물질을 CH<sub>3</sub>CN로 연화시키고, 여과시키고, CH<sub>3</sub>CN로 세척하고, 건조시켜 [4-[[2-(4-플루오로-2-메틸-페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(10)(6mg, 0.01104mmol, 30.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 516.0709, 실측치 517.4(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 1.45분.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm.

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>- 내부 표준으로서 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 수성- 0 ppm) δ -2.17 (t, J = 9.7 Hz) ppm.

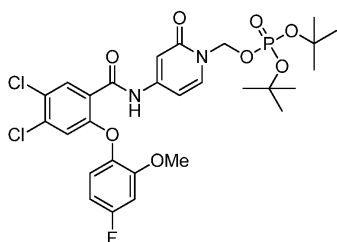
[0554]

[0555]

실시예 150

[0556]

디-*tert*-부틸 [4-[[4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(25)



[0557]

[0558]

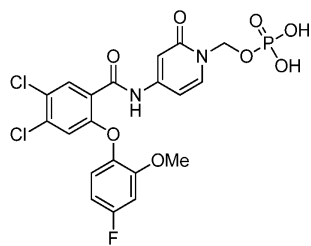
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml) 중의 4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-N-(2-옥소-1H-피리딘-4-일)벤즈아미드 (1a)(101mg, 0.2386mmol) 및 클로로메틸 클로로포르메이트(36.92mg, 24.86μl, 0.2863mmol)의 용액에 DMF(200μl)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이때, THF(1ml)를 가한 후, 추가의 클로로메틸 클로로포르메이트(36.92mg, 24.86μl, 0.2863mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 DMF(1ml) 및 클로로메틸 클로로포르메이트(36.92mg, 24.86μl, 0.2863mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70℃로 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 상기 유기 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 상기 잔여물을 DMF(1.010ml) 중에 용해시키고, 디-*tert*-부톡시포스포릴옥시칼륨(118.5mg, 0.4772mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(8.813mg, 0.02386mmol)를 가하고, 상기 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc(3×)로 추출하였다. 상기 유기 층들을 합하고, 물과 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카 12g; Hx 중의 0-100% EtOAc)로 디-*tert*-부틸 [4-[[4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(25)(40mg, 0.06197mmol, 26.0%)를 투명 유리로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 644.12573, 실측치 647.3(M+1)<sup>+</sup>; 체류 시간: 0.81분

[0559]

실시예 15P

[0560]

[4-[[4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(1)



[0561]

[0562]

CH<sub>3</sub>CN(800.0μl), 물(800.0μl) 및 AcOH(800μl, 14.07mmol) 중의 디-*tert*-부틸 [4-[[4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 포스페이트(40mg, 0.06197mmol)의 용액을 90℃에서 15분 동안 가열한 다음, 증발시키고, CH<sub>3</sub>CN(3×)로 동시증발시켰다. 상기 물질을 CH<sub>3</sub>CN으로 연화시키고, 여과시키고, CH<sub>3</sub>CN로 세척하고, 건조시켜 [4-[[4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)벤조일]아미노]-2-옥소-1-피리딜]메틸 디하이드로젠 포스페이트(1)(19mg, 0.03385mmol, 54.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 532.00055, 실측치 533.3(M+1)+; 체류 시간: 1.5분.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>- 내부 표준으로서 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 수성 - 0 ppm) δ -2.12 (t, J = 9.4 Hz) ppm.

[0563]

[0564]

화합물 1, 2, 9, 10, 13 및 18의 제조에 대해 상기 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 화합물 3 내지 8, 11, 12 및 14 내지 17을 제조할 수 있다.

[0565]

실시에 15Q

[0566]

50% HPMCAS를 함유하는 화합물 9의 분무 건조 분산액을 하기와 같이 제조하였다. 화합물 9(14g)를 비이커(1000 ml)에 가한 다음, THF/H<sub>2</sub>O(95:5) 400ml 및 MeOH 100ml를 가하였다. 상기 물질을 1시간 동안 교반하여 약간 흐릿한(hazy) 용액을 수득하였다. 분리된 컨테이너에서, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 HF 등급(HPMCAS-HF) 14g을 THF 100ml 중에 용해시키고, 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 상기 두 용액들을 합하고, 하기 파라미터를 갖는 부히 미니 스프레이 드라이어(Buchi Mini Spray Dryer)를 사용하여 분무 건조시키면서 계속 교반하였다:

[0567]

T 유입구(설정값) 78℃

[0568]

T 배출구(개시) 38℃

[0569]

T 배출구(종료) 35℃

[0570]

질소 압력 75psi

[0571]

흡인기 100%

[0572]

펌프 20%

[0573]

로토미터(Rotometer) 60mm

[0574]

필터 압력 -50mbar

[0575]

콘덴서 온도 -5℃

[0576]

실행 시간 3시간

[0577]

비결정질 형태 C의 화합물 9 약 18.2g을 분무 건조 분산액(수율 65%)으로서 회수하였다. 상기 분무 건조 분산액 중의 상기 화합물 9의 비결정질 형태 C는 XRPD(도 5) 및 DSC로 확인하였고, 유리 전이 온도 96℃를 나타냈다.

[0578]

HPMCAS 중합체가 첨가되지 않는 것을 제외하고 상기 논의된 조건에 따라 분무 건조 분산으로 화합물 9의 순수 비결정질 형태 C를 제조하였다. 상기 분무 건조 분산액 중의 상기 화합물 9의 순수 비결정질 형태 C는 XRPD(도

6)로 확인하였다.

- [0579] 화합물 9의 결정질 형태 B의 상기 구조는 단결정 x선 회절 분석(도 1)으로 확인하였다. 단결정 회절 데이터는 밀봉된 튜브 Cu K-알파 공급(Cu K( $\alpha$ )) 방사선,  $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$  및 아펙스(Apex) II CCD 검출기가 장착된 브루커 아펙스(Bruker Apex) II 회절계로 획득하였다.  $0.01 \times 0.05 \times 0.05 \text{ mm}$ 의 수치를 갖는 무색 판형 결정을 데이터 수집을 위해 선택하였다. 역격자 공간에서 분리된 40 프레임의 배치 3개를 획득하여 배향 매트릭스 및 초기 셀 파라미터를 제공하였다. 최종 셀 파라미터를 획득하고, 데이터 수집 후 정밀화를, 전체 데이터 설정을 기반으로 완료하였다.
- [0580] 역격자 공간의 회절 데이터로 각각의 저각도 프레임에 대해 60초 노출 및 각각의 고각도 프레임에 대해 120초를 사용하는  $1.0^\circ$  단계를 사용하여  $0.84 \text{ \AA}$ 의 분해능(resolution)을 획득하였다. 데이터 수집 후 상기 결정의 관찰은, 분해의 징후를 나타내지 않았다.
- [0581] 상기 데이터를 수집하고, 정밀화하고, 상기 브루커 아펙스 소프트웨어를 사용하여 환산하였다. SHELXS97(셸드릭(Sheldrick), 1990) 프로그램(들)을 사용하여 상기 구조를 구하고, SHELXL97(셸드릭, 1997) 프로그램을 사용하여 상기 구조를 정밀화하였다. 상기 결정은  $P2_1/c$  공간 그룹을 갖는 단사정계 셀을 나타낸다. 격자 파라미터는  $a = 20.194(9) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.205(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.956(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 95.213(8)^\circ$  이다. 용적 =  $2213.4(17) \text{ \AA}^3$ . 고각도 반사는 약하고, 높은 R 인자 9.8%를 야기하였다. 그러나, 상기 구조는 질서가 있고, 상기 구조에서 하나의 대칭 독립 분자가 존재하였다.

표 3

화합물 및 중간체에 대한 분석 데이터

| 화합물<br>번호 | LCMS<br>체류시간<br>(분) | MS<br>(M+1) | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)   |
|-----------|---------------------|-------------|--|
| 1         | 1.50                | 533.3       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.58 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm                                       |
| 1a        | 1.57                | 423.3       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm   |
| 2         | 1.54                | 583.4       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H) ppm |
| 2a        | 1.62                | 473.3       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.32 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm   |
| 3a        | 1.53                | 393.1       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.32 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ppm  |
| 4a        | 1.56                | 423.2       |  |
| 5a        | 1.8                 | 459.5       |  |
| 6a        | 1.59                | 443.5       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H) ppm  |
| 7a        | 1.52                | 389.1       |  |
| 8a        | 1.93                | 459.3       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm  |
| 9         | 1.79                | 407.1       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm  |
| 9a        | 1.79                | 407.1       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.27 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm  |
| 10        | 1.45                | 517.4       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H) ppm                |

[0582]



| 화합물<br>번호 | LCMS<br>체류시간<br>(분) | MS<br>(M+1) | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)   |
|-----------|---------------------|-------------|--|
| 10a       | 1.6                 | 407.2       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.77 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm              |
| 11a       | 1.57                | 427.2       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm               |
| 12a       | 1.57                | 373.1       |  |
| 13        | 1.41                | 483.4       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.59 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm. |
| 13a       | 1.57                | 373.2       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.48 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm                    |
| 14a       | 1.64                | 393.1       |  |
| 15a       | 1.48                | 359.2       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.25 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm  |
| 16a       | 1.55                | 411.17      |  |
| 17a       | 1.83                | 459.3       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm                |
| 18        | 1.39                | 503.4       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm  |
| 18a       | 1.72                | 393.1       | (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.40 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (tdd, J = 6.9, 5.9, 3.4 Hz, 5H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H) ppm  |

[0583]

실시예 16

[0584]

[0585]

화합물의 Nav<sub>v</sub> 억제 특성의 검출 및 측정을 위한 검정

[0586]

**전기 자극을 이용하는 E-VIPR 광학 막 전위 검정 방법**

[0587]

나트륨 채널은 전기장 인가에 의한 막 전압 변화 유도에 의해 활성화될 수 있는 전압-의존성 단백질이다. 전기 자극 장치 및 이의 사용 방법이 이온 채널 검정 방법 PCT/US01/21652호에 기재되어 있으며, 상기 특허문헌은 인용에 의해 본 명세서에 포함되고, 상기 장치를 E-VIPR이라 한다. 상기 장치는 마이크로타이터 플레이트 핸들러, 쿠마린 염료를 여기시키고 그동안 쿠마린 및 옥소놀 방출을 동시에 기록하기 위한 광학 시스템, 파형 발생기, 전류- 또는 전압-조절식 증폭기, 및 웰 내로의 전극 삽입용 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에, 상기 장치는 사용자-프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 마이크로타이터 플레이트의 웰 내에서 세포에 통과시킨다. E-VIPR 검정은 (시약 및 용액, 검정 프로토콜, 및 데이터 분석을 포함하는) 다음의 과정에 따라 수행한다. 단순하게 하기 위해, 상기 과정은 과거형으로 기재하지만, 당해 과정은 (존재하는 경우) 종래 수행된 이러한 검정에 그리고 (존재하는 경우) 향후 수행될 이러한 검정에 적용한다는 것이 이해될 것이다.

[0588]

E-VIPR 상에서 검정하기 24시간 전에, 사람 Nav1.8을 발현하는 HEK 세포를 384-웰 폴리-리신 코팅된 플레이트에 웰당 15,000 내지 20,000개의 세포로 시딩하였다. HEK 세포를 10% FBS(소 태아 혈청, 정량화됨; GibcoBRL #16140-071) 및 1% Pen-Strep(페니실린-스트렙토마이신; GibcoBRL #15140-122)으로 보강된 배지(정확한 조성은 각각의 세포 타입 및 Nav 아형에 특성화됨)에서 성장시켰다. 세포를 90% 습도 및 5% CO<sub>2</sub>에서 통기된 캡 플라스크(vented cap flask) 중에 성장시켰다.

[0589]

시약 및 용액:



- [0590] 무수 DMSO 중의 100mg/mL 플루로닉(Pluronic) F-127(시그마(Sigma) #P2443)
- [0591] 화합물 플레이트: 384-웰 환저 플레이트, 예를 들면, 코닝(Corning) 384-웰 폴리프로필렌 라운드 바텀 (Polypropylene Round Bottom) #3656
- [0592] 세포 플레이트: 384-웰 조직 배양물 처리된 플레이트, 예를 들면, 그라이너(Greiner) #781091-1B
- [0593] 무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC<sub>6</sub>(3)(오로라(Aurora) #00-100-010)
- [0594] 무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE(오로라 #00-100-008)
- [0595] H<sub>2</sub>O 중의 200mM ABSC1
- [0596] 배쓰(Bath)1 완충액: 글루코스 10mM (1.8g/L), 염화마그네슘(무수), 1mM (0.095g/L), 염화칼슘, 2mM (0.222g/L), HEPES 10mM (2.38g/L), 염화칼륨, 4.5mM (0.335g/L), 염화나트륨 160mM (9.35g/L).
- [0597] 핵심 염료 용액: 배쓰1 완충액 + 0.5% β-사이클로텍스트린(사용 전 제조됨, 시그마 #C4767), 8 μM CC2-DMPE + 2.5 μM DiSBAC<sub>6</sub>(3). 상기 용액을 제조하기 위해 10% 플루로닉 F127 스톡(stock)을 CC2-DMPE + DiSBAC<sub>6</sub>(3)의 용적과 동등한 용적으로 첨가하였다. 제조 순서는 먼저 플루로닉과 CC2-DMPE를 혼합한 다음, DiSBAC<sub>6</sub>(3)을 와동(vortexing)하에 첨가하고, 이어서 배쓰1 + β-사이클로텍스트린을 첨가하는 것이었다.
- [0598] 검정 프로토콜:
- [0599] 1) (순수한 DMSO 중의) 화합물을 화합물 플레이트 내에서 프리-스팟팅(pre-spotting)하였다. 비히클 대조물(순수한 DMSO), 양성 대조물(20mM DMSO 스톡 테트라카인, 검정 시 최종 125 μM) 및 시험 화합물을 순수한 DMSO 중의 원하는 최종의 160배로 각각의 웰에 첨가하였다. 최종 화합물 플레이트 용적은 80 μL였다(1 μL DMSO 스톡으로부터 80배의 중간 희석; 세포 플레이트로 이동 후 160배의 최종 희석). 검정에서 모든 웰에 대해 최종 DMSO 농도는 0.625%였다.
- [0600] 2) 핵심 염료 용액을 제조하였다.
- [0601] 3) 세포 플레이트를 제조하였다. 검정일에, 배지를 흡출하고(aspirated) 세포를 100 μL의 배쓰1 용액으로 3회 세척하고, 각각의 웰에서 25 μL의 잔류 용적을 유지하였다.
- [0602] 4) 웰당 25 μL의 핵심 염료 용액을 세포 플레이트 내에 분배하였다. 실온 또는 주위 조건에서 20 내지 35분 동안 항온배양하였다.
- [0603] 5) 웰당 80 μL의 배쓰1을 화합물 플레이트 내에 분배하였다. 애시드 옐로우-17(Acid Yellow-17)(1mM)을 첨가하고, 염화칼륨을 NaV 아형 및 검정 감도에 따라 4.5mM로부터 20mM로 변경하였다.
- [0604] 6) 세포 플레이트를 웰당 100 μL의 배쓰1로 3회 세척하고, 25 μL의 잔류 용적을 남겨두었다. 이어서, 웰당 25 μL를 화합물 플레이트로부터 세포 플레이트로 옮겼다. 실온/주위 조건에서 20 내지 35분 동안 항온배양하였다.
- [0605] 7) E-VIPR 상에서 플레이트를 판독하였다. 전류-조절식 증폭기를 사용하여 자극 펄스파를 10초 동안 200Hz의 주사 속도로 전송하였다. 자극 전 기록을 0.5초 동안 수행하여 비자극된 강도 기저선을 획득하였다. 자극 파형에 이어, 자극 후 기록을 0.5초 동안 수행하여 휴지 상태로의 이완을 조사하였다.
- [0606] 데이터 분석
- [0607] 데이터는 460nm 채널에서 측정된 방출 강도와 580nm 채널에서 측정된 방출 강도의 정규화된 비로서 분석 및 보고되었다. 시간의 함수로서의 반응은 하기 수학적식을 이용하여 얻은 비로서 보고되었다:
- $$R(t) = \frac{(\text{강도 } 460 \text{ nm} - \text{백그라운드 } 460 \text{ nm})}{(\text{강도 } 580 \text{ nm} - \text{백그라운드 } 580 \text{ nm})}$$
- [0608]
- [0609] 초기(R<sub>i</sub>) 및 최종(R<sub>f</sub>) 비를 산출하여 데이터를 추가로 환산하였다. 이들은 일부 또는 전부의 자극 전 기간 동안의, 그리고 자극 기간 내내 시료점 때의 평균 비의 값이었다. 이어서, 자극에 대한 반응 R = R<sub>f</sub>/R<sub>i</sub>를 산출하고 시간의 함수로서 보고하였다.

[0610] 대조 반응은 원하는 특성을 갖는 화합물, 예를 들면 테트라카인의 존재하에(양성 대조군) 그리고 약리제의 부재하에(음성 대조군) 검정을 수행하여 수득하였다. 음성 대조군(N) 및 양성 대조군(P)에 대한 반응을 상기와 같이 산출하였다. 화합물의 길항제 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

[0612] 여기서, R은 시험 화합물의 반응 비이다.

[0613] 실시예 17

[0614] 시험 화합물의  $Na_v$  활성 및 억제에 대한 전기생리학적 검정

[0615] 패치 클램프 전기생리학(patch clamp electrophysiology)을 이용하여 후근 신경절 뉴런에서의 나트륨 채널 차단제의 효능 및 선택성을 평가하였다. 래트 뉴런을 후근 신경절로부터 분리하고 배지 내에서 NGF(50ng/ml)의 존재하에 2 내지 10일 동안 유지시켰다(배양 배지는 B27, 글루타민 및 항생제로 보강된 NeurobasalA로 구성된다). 작은 직경의 뉴런(통각수용기, 직경 8 내지 12 $\mu$ m)를 육안으로 확인하고 증폭기(액손 인스트루먼트(Axon Instruments))에 접속된 미세 팁 유리 전극으로 프로빙하였다. "전압 클램프(voltage clamp)" 모드를 사용하여 세포를 -60mV로 유지하면서 화합물의 IC<sub>50</sub>을 평가하였다. 추가로, "전류 클램프(current clamp)" 모드를 사용하여 전류 주입에 반응하여 활동 전위 발생을 차단하는 화합물의 효능을 시험하였다. 이들 실험 결과가 화합물의 효능 프로파일의 정의에 기여하였다.

[0616] 본 명세서에 기재된 검정을 사용하여 측정되고 하기 표 4에 제시된 바와 같이, 본 발명의 선택된 화합물 및 중간체는  $Na_v1.8$  나트륨 채널에 대해 활성이다.

#### 표 4

$Na_v1.8$  IC<sub>50</sub> 활성

| 화합물 번호 | $Na_v1.8$ IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|--------|--|
| 1      | 0.004                                    |
| 1a     | 0.001                                    |
| 2      | 0.028                                    |
| 2a     | 0.003                                    |
| 3a     | 0.006                                    |
| 4a     | 0.011                                    |
| 5a     | 0.011                                    |
| 6a     | 0.012                                    |
| 7a     | 0.013                                    |
| 8a     | 0.013                                    |
| 9      | 0.33                                     |
| 9a     | 0.014                                    |
| 10     | 0.086                                    |
| 10a    | 0.017                                    |
| 11a    | 0.028                                    |
| 12a    | 0.03                                     |
| 13     | 0.329                                    |
| 13a    | 0.03                                     |
| 14a    | 0.037                                    |
| 15a    | 0.044                                    |
| 16a    | 0.05                                     |
| 17a    | 0.051                                    |
| 18     | 0.457                                    |
| 18a    | 0.054                                    |

[0617]

[0618] 실시예 18

[0619] 이온웍스(IonWorks) 검정 당해 검정은  $Na_v1.8$  채널이 아닌 채널에 대하여 본 발명의 화합물의 활성을 측정하기 위해 수행한다. 당해 검정은 다음의 과정에 따라 수행한다. 단순히 하기 위해, 상기 과정은 과거형으로 기재하지만, 당해 과정은 (존재하는 경우) 종래 수행된 이러한 검정에 그리고 (존재하는 경우) 향후 수행될 이러한 검정에 적용한다는 것이 이해될 것이다. 자동화된 패치 클램프 시스템인 이온웍스(IonWorks)(분자클러 디바

이시스 코포레이션, 인코포레이티드(Molecular Devices Corporation, Inc.))를 사용하여 나트륨 전류를 기록하였다.  $\text{Na}_v$  아형을 발현하는 세포를 조직 배지로부터 수확하고, 배쓰 1 ml당 50만개 내지 400만개의 세포로 현탁액 중에 넣었다. 상기 이온웍스 장치는 384-웰 포맷인 것을 제외하고는 전통적인 패치 클램프 검정과 유사하게, 적용된 전압 클램프에 반응하여 나트륨 전류의 변화를 측정하였다. 시험 화합물을 첨가하기 전 및 시험 화합물을 첨가한 후, 이온웍스를 사용하여 실험 특성적 고정 전위로부터 약 0mV의 시험 전위로 세포를 탈분극시켜 전압 클램프 모드에서 용량-반응 관계를 결정하였다. 전류에 대한 화합물의 영향을 시험 전위에서 측정하였다.

[0620] 실시예 19

[0621] 수용해도 연구

[0622] 화합물 9 및 9a의 수용해도는 다음의 과정에 따라 측정하였다. 용해도 테이터는, 상기 화합물을 진탕층(shaking bed)에서 24시간 동안 물로 평형화시키고 이어서 상기 포화 용액을 원심분리 및 분리시킴으로써 주위 조건에서 측정하였다. 원심분리 이전에 각각의 매질의 pH 값을 측정하고, 상기 포화 용액을 HPLC로 검정하였다. 물 중에서의 화합물 9a의 수용해도는 낮았고(pH 6.0에서 < 0.001mg/ml) 물 중에서의 화합물 9의 수용해도는 대략 0.3mg/ml이었다.

## 표 5

화합물 9 및 9a의 수용해도

| 화합물 | 고체 형태 | pH  | 용해도 (mg/mL) |
|-----|-------|-----|-------------|
| 9a  | 결정질   | 6.0 | < 0.001     |
| 9a  | 결정질   | 1.2 | < 0.001     |
| 9   | 결정질   | 1   | 0.002       |
| 9   | 결정질   | 3   | 0.11        |
| 9   | 결정질   | 3.3 | 0.24        |
| 9   | 결정질   | 5   | 0.42        |
| 9   | 결정질   | 7   | 0.50        |
| 9   | 결정질   | 8   | 2.24        |

[0623]

[0624] 실시예 20

[0625] 약동학적 연구

[0626] 본 발명의 선택된 화합물들의 약동학적 파라미터를 아래에 기재된 실험에서 측정하였다. 일반적인 분석 과정 및 특정 실험 프로토콜이 다음과 같이 사용되었다:

[0627] 일반적인 분석 과정

[0628] 아래에 기재된 약동학적 실험에서 다음의 일반적인 분석 과정을 사용하였다:

[0629] **시료 분석.** 혈장 내의 화합물 9 및 화합물 9a의 농도를 고성능 크로마토그래피/이중 질량 분석법(HPLC/MS/MS)을 사용하여 측정하였다. 추출 전에, 혈장 시료들을, 필요한 경우, 투여 수준에 따라 적절한 희석 인자에서 블랭크 혈장(blank plasma)을 사용하여 희석하였다. 내부 표준(IS)과 함께 화합물 9a 및 화합물 9를, 아세토니트릴에 의한 단백질 직접 침강(direct protein precipitation)에 의해(혈장/아세토니트릴의 비 1:25), (희석된) 혈장에서부터 각각 20 $\mu$ l 추출하였다. 원심분리 이후에, 상청액 추출물(10 $\mu$ l)을 상기 LC/MS/MS 시스템으로 주입하였다. 상기 HPLC 시스템은 페노메닉스 시너지 키네틱스 C8(Phenomenex Synergy Kinetix C8) 컬럼(2.6마이크론, 2.0mm 직경×75mm 길이)을 포함하며, 이는 물 또는 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산으로 이루어진 구배 이동상(gradient mobile phase)으로 용출된다.

[0630] 상기 분석물은 다중 반응 감지(multiple reaction monitoring)(MRM) 모드에서 전자분무 이온화(ESI)에 의한 MS/MS로 검출되었다. 최저 정량 한계(lower limit of quantitation)(LLOQ)는 화합물 9a가 1 내지 10ng/mL이고 화합물 9가 2.5 내지 25ng/mL이었다. 상기 검정의 선형 범위(linear range)는 화합물 9a가 1 또는 10 내지 10000ng/mL이고 화합물 9가 2.5 또는 25 내지 10000ng/mL이었다. 하루중(intra-day) 및 하루동안(inter-day) 검정 정확도는 공칭값의 20% 이내였다. 하루중 및 하루동안 분석 분산도(variability)는 ≤20%이었다.

[0631] **약동학적 데이터 분석.** 화합물 9a 및 화합물 9의 혈장 농도-시간 프로파일을, Watson LIMS 버전 7.4 SP3((써모피셔 사이언티픽, 인코포레이티드(Thermo Fisher Scientific, Inc.), 미국 펜실베이니아주 필라델피아)을 사용

하여 비구획 약동학적 방법에 의해 분석하였다.

[0632]  $AUC_{0-12}$ ,  $AUC_{extra}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $Cl$ ,  $V_{ss}$  및  $t_{1/2}$ 와 같은 중요한 약동학적 파라미터를 측정하였다.

[0633] **통계 데이터 분석.** Watson LIMS 버전 7.4 SP3 또는 마이크로소프트 엑셀 2000을 사용하여 평균, 표준 편차(SD)를 포함하는 약동학적 파라미터의 기술 통계 데이터를 계산하였다.

[0634] **원숭이 구강 연구**

[0635] 수컷 또는 암컷 사이노몰거스 원숭이(cynomolgus monkey)(투여 그룹당 n=3)에, 위관(gavage)에 의해 10, 40, 100, 300, 500, 750 및 1000mg/kg의 화합물 9의 단일 명목(nominal) PO 용량을 투여하였다. 화합물 9를 물 중에서 30% PEG400 및 10% TPGS로 제형화하거나 50mM 시트레이트(pH 5) 중에서 5% TPGS, 5% PVP-K30으로 제형화하였다. 투여 전에 동물들을 밤새 금식시키고, 투여 후 2시간 먹이를 주었다. 투여 전후로 물을 섭취할 수 있었다.

[0636] 투여 전에 그리고 투여 후 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간 및 72시간 이 지나고 혈액 시료들(각각 대략 0.25mL)을 경동맥 카테터를 통해 수집하였다. 각각의 혈액 시료는, 젖은 얼음에 보관되고 항응고제로서 칼륨 EDTA를 함유한 튜브내에 수집하였다. 혈액을 분리하여 분석시까지 대략 -70 °C에서 저장하였다.

[0637] 혈장 시료들을 액체 크로마토그래피/이중 질량 분석법(LC/MS/MS)을 사용하여 분석하여 화합물 9a 및 화합물 9의 농도를 측정하였으며 최저 정량 한계(LLOQ)는 화합물 9a가 1.00 내지 10.0ng/mL이고 화합물 9가 10.0 내지 25.0ng/mL이었다. 화합물 9a의 혈장 농도 대 시간 데이터를 비구획적 약동학적(PK) 분석하였다. 당해 분석의 결과는 표 7에 제공된다. 화합물 9에 있어서, 혈장 농도는 상기 시료의 대부분에 있어서 LLOQ 미만이었으며, PK 분석은 수행될 수 없었다.

## 표 7

원숭이 구강 연구로부터의 약동학적 데이터

| 명목<br>투여량<br>(mg/kg) | 제형                                   | 분석물       | $AUC_{extra}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | $T_{max}$<br>(hr) | $T_{1/2}$<br>(hr) |
|----------------------|--------------------------------------|-----------|--|--|-------------------|-------------------|
| 10                   | 30%PEG400/10%TPGS/60%물               | 화합물<br>9a | $21.5 \pm 13.7$  | $1.13 \pm 0.187$                         | $4.67 \pm 3.06$   | $8.57 \pm 2.75$   |
| 40                   | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM<br>시트레이트 pH 5 | 화합물<br>9a | $62.4 \pm 23.8$  | $4.50 \pm 0.51$                          | $3.33 \pm 1.15$   | $9.58 \pm 3.91$   |
| 100                  | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM<br>시트레이트 pH 5 | 화합물<br>9a | $49.6 \pm 10.7$  | $3.34 \pm 0.34$                          | $4.00 \pm 0.00$   | $7.04 \pm 0.36$   |
| 300                  | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM<br>시트레이트 pH 5 | 화합물<br>9a | $93.4 \pm 22.7$  | $5.77 \pm 1.46$                          | $2.67 \pm 1.15$   | $11.6 \pm 2.3$    |
| 500                  | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM<br>시트레이트 pH 5 | 화합물<br>9a | $124 \pm 6.0$  | $5.76 \pm 1.69$                          | $6.00 \pm 3.46$   | $9.80 \pm 1.08$   |
| 750                  | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM<br>시트레이트 pH 5 | 화합물<br>9a | $138 \pm 47.3$   | $7.49 \pm 3.13$                          | $6.67 \pm 4.62$   | $13.1 \pm 3.1$    |
| 1000                 | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM<br>시트레이트 pH 5 | 화합물<br>9a | $176 \pm 20.7$   | $7.88 \pm 0.80$                          | $4.00 \pm 0.00$   | $13.5 \pm 3.1$    |

N = 투여 수준당 원숭이 3 마리, 평균 $\pm$ 표준 편차

[0638]

[0639] **랫 구강 연구**

[0640] 수컷 또는 암컷 스프래그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)(투여 그룹당 n=3)들의 그룹에, 위관에 의해 10, 100, 400, 640, 1000mg/kg(수컷) 및 30, 100, 300, 640, 1000mg/kg(암컷)의 화합물 9의 단일 명목 경구 용량을 투여하였다. 화합물 9를 물 중에서 30% PEG400 및 10% TPGS로 제형화하거나 50mM 시트레이트(pH 5) 중에서 5% TPGS, 5% PVP-K30으로 제형화하였다. 투여 전후로 동물들이 음식과 물에 자유롭게 접근하였다. 투여 전에 그

리고 투여 후 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간 및 72시간이 지나고 혈액 시료들(각각 대략 0.25mL)을 경동맥 카테터를 통해 수집하였다. 각각의 혈액 시료는, 젖은 얼음에 보관되고 항응고제로서 칼륨 EDTA를 함유한 튜브내에 수집하였다. 혈장을 분리하여 분석시까지 대략 -70℃에서 저장하였다.

[0641] 혈장 시료들을 액체 크로마토그래피/이중 질량 분석법(LC/MS/MS)을 사용하여 분석하여 화합물 9a 및 화합물 9의 농도를 측정하였으며 최저 정량 한계(LLOQ)는 화합물 9a가 1 내지 25ng/mL이고 화합물 9가 2.5 내지 25ng/mL이었다. 화합물 9a의 혈장 농도 대 시간 데이터를 비구획적 약동학적(PK) 분석하였다. 당해 분석의 결과는 표 8에 제공된다. 화합물 9에 있어서, 혈장 농도는 상기 시료의 대부분에 있어서 LLOQ 미만이었으며, PK 분석은 수행될 수 없었다.

표 8

랫트 구강 연구로부터의 약동학적 데이터

| 성별 | 명목 투여량 (mg/kg) | 제형                                | 분석물    | AUC <sub>extra</sub> (μg·hr/mL) | C <sub>max</sub> (μg/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | T <sub>1/2</sub> (hr) |
|----|----------------|-----------------------------------|--------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 수  | 10             | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 3.6 ± 0.24                      | 0.29 ± 0.05              | 5.33 ± 2.31           | 3.80 ± 0.73           |
|    | 100            | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 24.8 ± 4.6                      | 1.67 ± 0.19              | 8.00 ± 0.00           | 5.36 ± 2.37           |
|    | 400            | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 68.6 ± 25.7                     | 3.74 ± 1.25              | 5.67 ± 4.04           | 5.20 ± 1.96           |
|    | 640            | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 74.9 ± 24.1                     | 4.76 ± 0.98              | 6.00 ± 3.46           | 6.91 ± 1.84           |
|    | 1000           | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 88.5 ± 41.0                     | 4.54 ± 0.91              | 6.67 ± 2.31           | 7.95 ± 2.24           |
| 암  | 30             | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 99.2 ± 6.88                     | 3.33 ± 0.43              | 6.67 ± 2.31           | 10.8 ± 1.60           |
|    | 100            | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 187 ± 17.5                      | 5.82 ± 0.58              | 12.0 ± 0.00           | 9.15 ± 0.44           |
|    | 300            | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 282 ± 74.2                      | 7.90 ± 1.30              | 10.7 ± 2.31           | 13.1 ± 2.65           |
|    | 640            | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 324 ± 32.8                      | 10.0 ± 1.45              | 9.33 ± 2.31           | 7.51 ± 1.86           |
|    | 1000           | 5% TPGS/5%PVP-K30/50mM 시트레이트 pH 5 | 화합물 9a | 345 ± 69.6                      | 10.6 ± 3.58              | 13.3 ± 9.24           | 7.90 ± 3.37           |

N = 투여 수준당 랫트 3 마리, 평균±표준 편차

[0642]

#### [0643] 랫트 IV 연구

[0644] 수컷 스프래그 돌리 랫트(n=3)에, 경부 정맥 캐놀라를 통해 1mg/kg의 화합물 9의 단일 명목 IV 볼루스 용량을 투여하였다. 화합물 9는, DMI 35% PEG400, 15% 에탄올, 10% 디메틸 이소소르비드 및 40% (물 중의 5% 텍스트란)으로 이루어진 DMI 비히클 중에서 제형화하였다. 투여 전후로 동물들이 음식과 물에 자유롭게 접근하였다. 투여 전에 그리고 투여 후 5분, 10분, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간이 지나고 혈액 시료들(각각 대략 0.25mL)을 경동맥 카테터를 통해 수집하였다. 각각의 혈액 시료는, 젖은 얼음에 보관되고 항응고제로서 칼륨 EDTA를 함유한 튜브내에 수집하였다. 혈장을 분리하여 분석시까지 대략 -70℃에서 저장하였다.

[0645] 혈장 시료들을 액체 크로마토그래피/이중 질량 분석법(LC/MS/MS)을 사용하여 분석하여 화합물 9a 및 화합물 9의 농도를 측정하였으며 최저 정량 한계(LLOQ)는 화합물 9a가 1ng/mL이고 화합물 9가 2.5ng/mL이었다. 혈장 농도

대 시간 데이터를 비구획적 약동학적(PK) 분석하였다. 당해 분석의 결과는 표 9에 제공된다. 화합물 9에 있어서, 혈장 농도는 상기 시료의 대부분에 있어서 LLOQ 미만이었으며, PK 분석은 수행될 수 없었다.

표 9

랫 IV 연구로부터의 약동학적 데이터

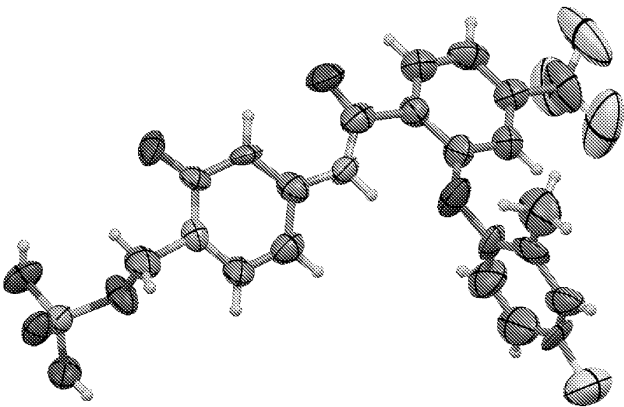
| 투여량<br>(mg/ kg) | 제형  | 분석물    | C0<br>(µg/ml) | AUC <sub>all</sub><br>(µg*hr/ml) | AUC <sub>extra</sub><br>(µg*hr/mL) | t1/2<br>(hr) | Cl<br>(ml/min/kg) | Vss<br>(L/kg) |
|-----------------|-----|--------|---------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------|-------------------|---------------|
| 1               | DMI | 화합물 9a | 0.259         | 0.592                            | 0.611                              | 2.43         | 18.7              | 3.77          |

위에 기재된 연구들은, 적어도 랫 및 원숭이에 있어서 화합물 9가 화합물 9a로 체내 전환됨을 입증한다.

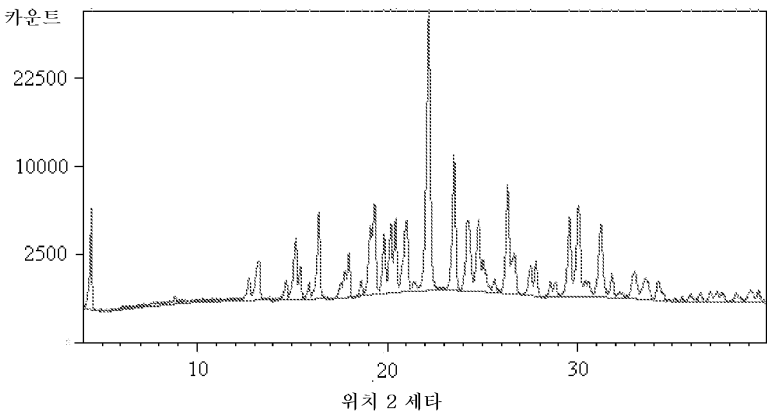
본 명세서에 기재된 양태들의 다수의 수정 및 변형이, 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않고 수행될 수 있다. 본 명세서에 기재된 특정 양태들은 오직 예시로서만 제공된다.

도면

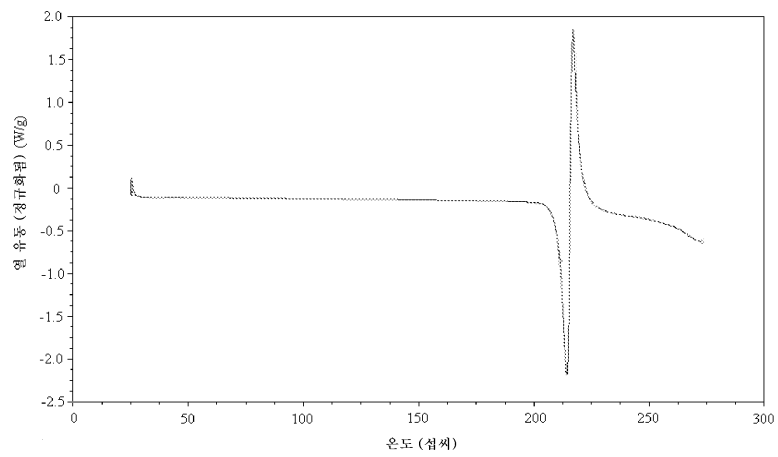
도면1



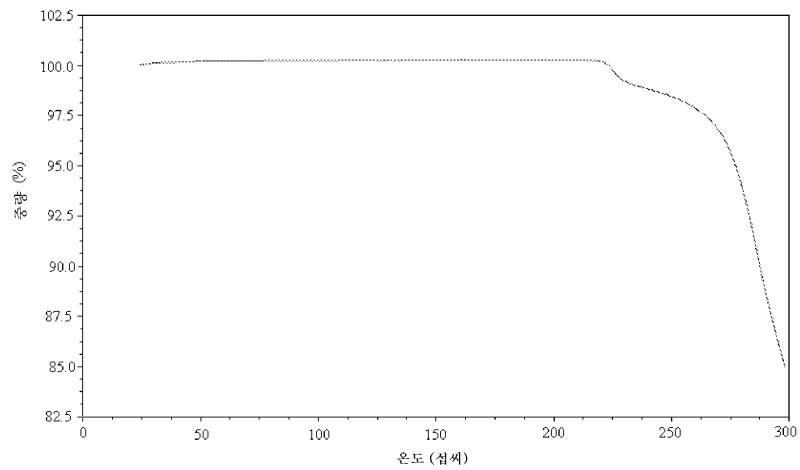
도면2



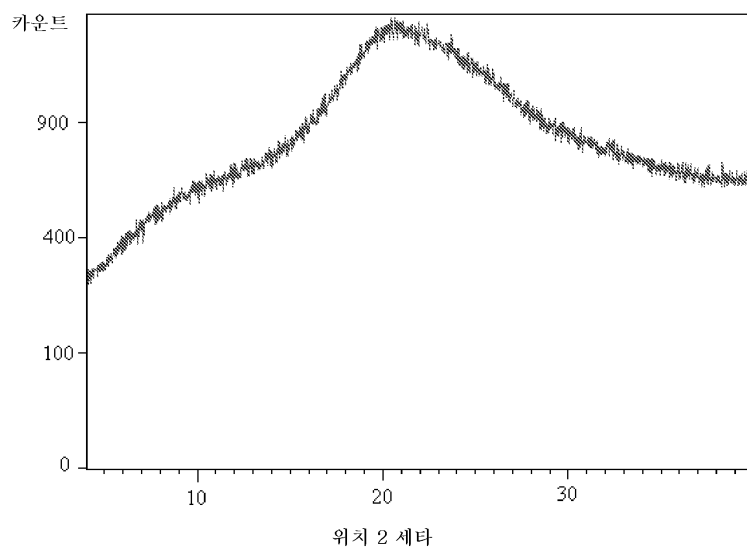
도면3



도면4



도면5



도면6

