

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0094165 (43) 공개일자 2012년08월23일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 291/08</i> (2006.01) <i>C07C 311/21</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7012271 (22) 출원일자(국제) 2010년10월13일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년05월11일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/052514 (87) 국제공개번호 WO 2011/047055 국제공개일자 2011년04월21일 (30) 우선권주장 61/250,936 2009년10월13일 미국(US)	(71) 출원인 알로스팀 테라퓨틱스 엘엘씨 미국, 코네티컷 06477, 오렌지, 411 리지 로드 (72) 발명자 카이어, 유데이 알. 미국, 코네티컷 06477, 오렌지, 411 리지 로드 코디아, 마헨드라 데비찬드 미국, 버지니아 22902, 샬로테스빌, 1697 스톤 크릭 드라이브 (74) 대리인 허용록

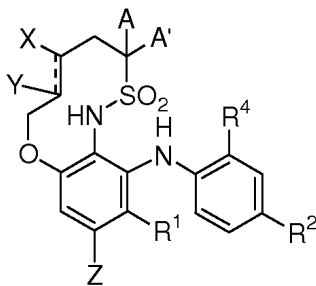
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **질병의 치료에 유용한 신규 MEK 억제제**

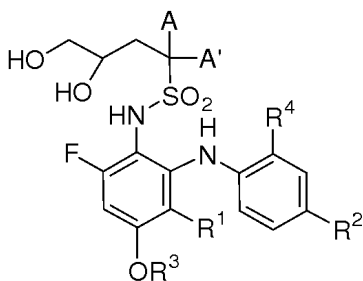
(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이며, 하기 식에서 X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, A 및 A'는 상기 기술한 바와 같다. 화학식 I 및 II 화합물은 질환의 치료에 유용한 약제학적 조성물에 사용될 수 있다.

[화학식 I]



[화학식 II]

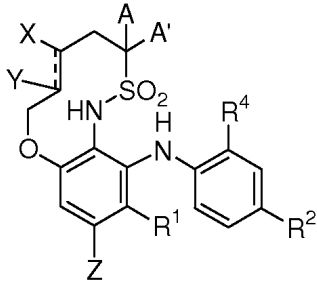


특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체:

[화학식 I]



상기 식에서

R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 Br 또는 I이며;

R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

----- 는 이중 또는 단일 결합을 나타내며;

X 및 Y는

H,

OH,

OR³ 또는

NH₂로부터 독립적으로 선택되고,

단, ----- 이 이중 결합을 나타낼 때, X 및 Y는 H이며;

Z는 H, F 또는 OR³이고;

상기 식에서 R³은 C₁-C₆알킬이며;

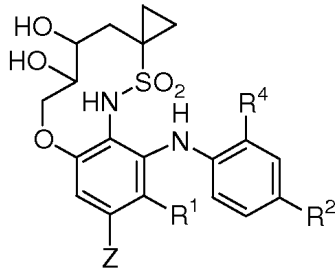
A 및 A'는 독립적으로 H 또는 C₁-C₆알킬이거나; 또는

A 및 A'는 그것들이 부착된 C 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 환을 형성한다.

청구항 2

화학식 Ia의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체:

[화학식 Ia]



상기 식에서

R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 Br 또는 I이며;

R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

Z는 H, F, 또는 MeO이다.

청구항 3

제2항에 있어서,

R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 Br 또는 I이며;

R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

Z는 H, F, 또는 OR^3 이며;

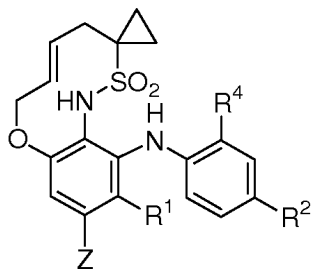
상기 식에서 R^3 은 C_1 - C_6 알킬인,

화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체.

청구항 4

화학식 Ic의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체:

[화학식 Ic]



상기 식에서

R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 Br 또는 I이며;

R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

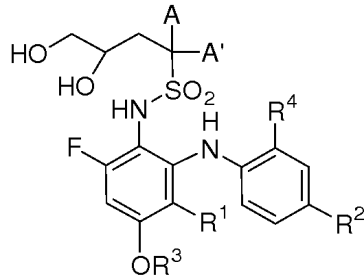
Z는 H, F, 또는 OR^3 이며;

상기 식에서 R^3 은 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 5

화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체:

[화학식 II]



상기 식에서

R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 Br 또는 I이며;

R^3 은 C_1-C_6 알킬이고;

R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이며;

A 및 A'는 독립적으로 H, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

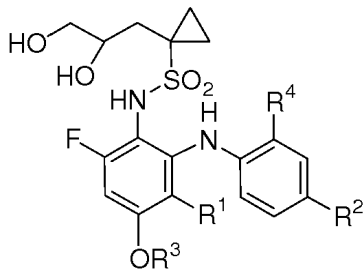
또는

A 및 A'는 그것들이 부착된 C 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 환을 형성한다.

청구항 6

화학식 IIa의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체:

[화학식 IIa]



상기 식에서

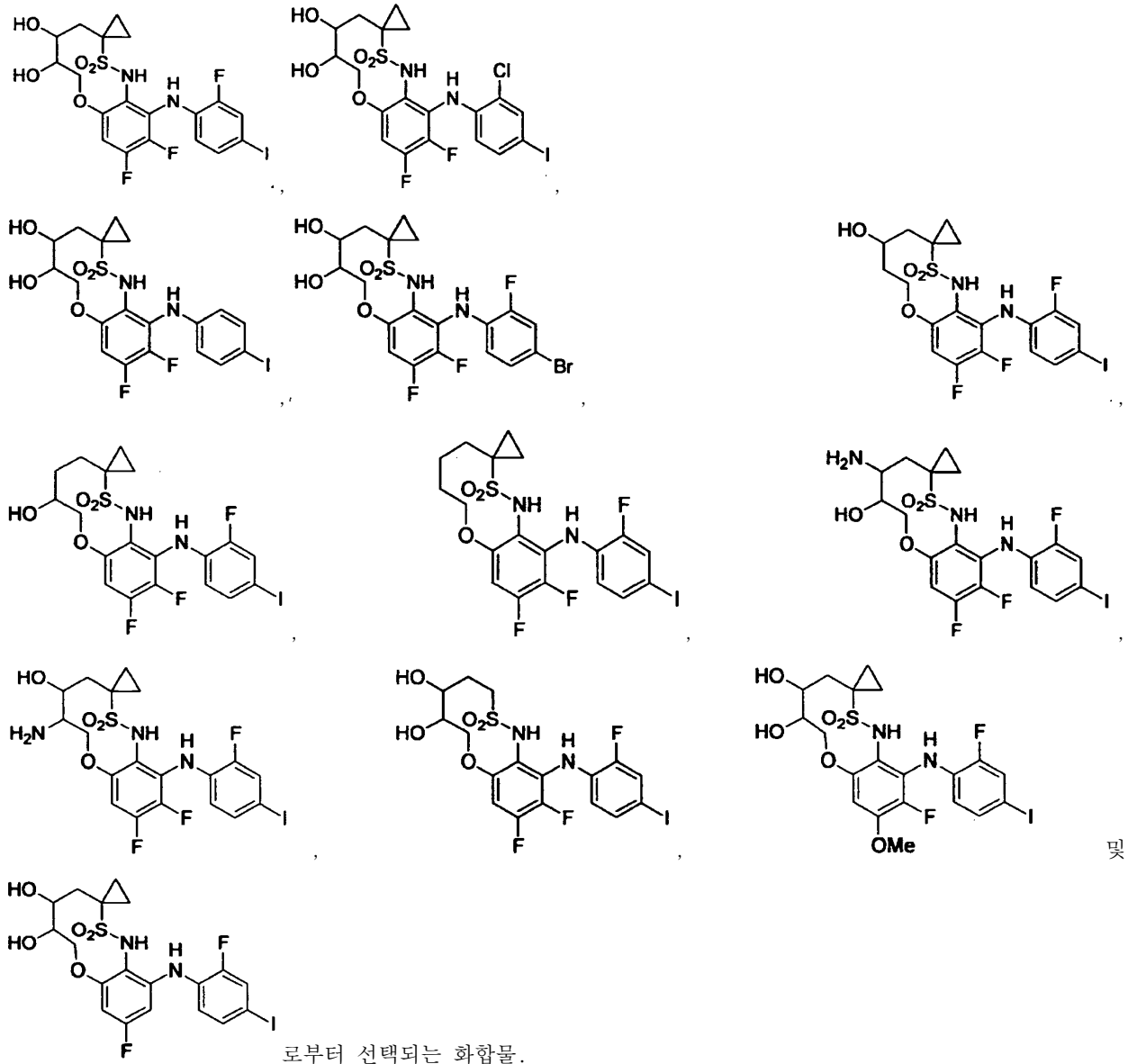
R^1 은 H 또는 F이고;

R^2 는 Br 또는 I이며;

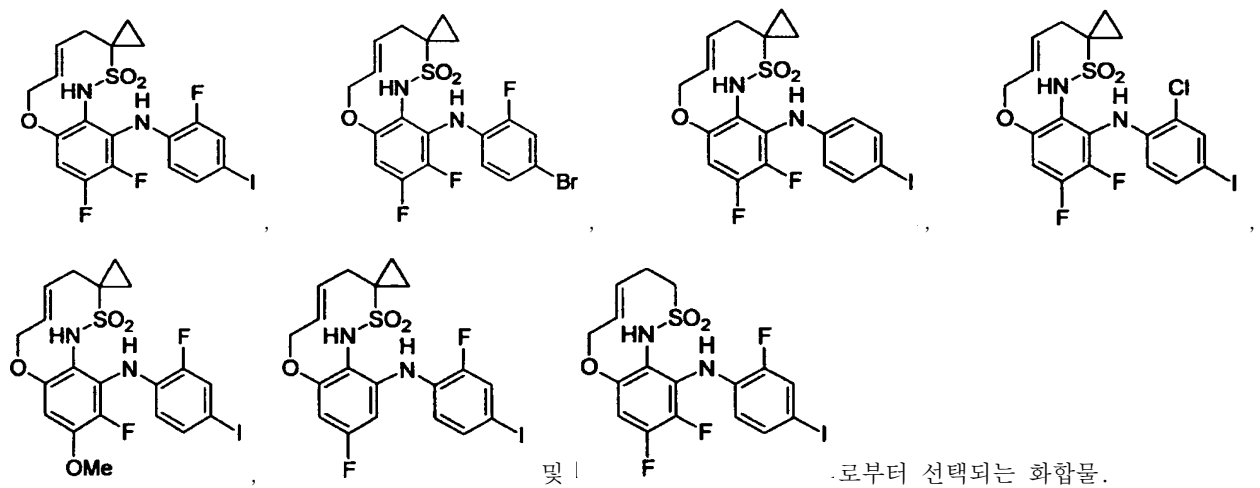
R^3 은 C_1-C_6 알킬이고;

R⁴는 H, F, Cl 또는 Br이다.

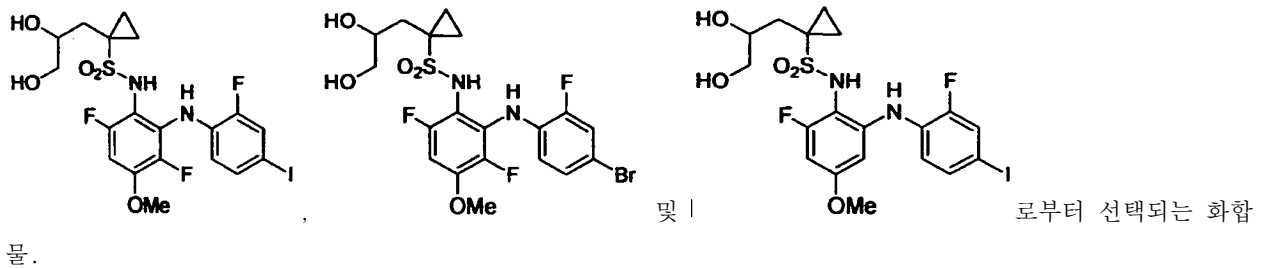
청구항 7



청구항 8



청구항 9



청구항 10

인간을 포함한 포유류에서 과증식성 장애의 치료 방법으로서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 치료적 유효량을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11

인간을 포함한 포유류에서 염증성 질환, 이상 또는 장애의 치료 방법으로서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 치료적 유효량을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 12

인간을 포함한 포유류에서 MEK 캐스케이드에 의해 조절되는 장애 또는 이상의 치료 방법으로서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 양을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 13

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유효량을 이것이 필요한 피험자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 또는 예방방법.

청구항 14

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유효한 억제량과 효소를 접촉하는 것을 포함하는, MEK 효소의 억제방법.

명세서

기술분야

관련 출원과의 상호 참조

본 출원은 2009년 10월 13일에 출원된 미국 가출원 제61/250,936호의 이익을 주장한다.

본 발명의 분야

본 발명은 미토겐 활성화된 단백질(MAP) 키나아제, 구체적으로 MEK1 및 MEK2의 신규 억제제, 및 RAF/MEK/ERK 경로를 억제하는 효과를 통해 이러한 억제와 관련된 질환 상태의 치료에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] 미토겐 활성화된 단백질 키나아제(MAPK)는 다수의 암과 관련되어 있다. MAPK는 구체적으로 단백질의 세린/트레오닌 잔기를 인산화하며, 다양한 외부 자극(예를 들어, 미토겐 및 성장인자)에 의해 활성화되어 그것의 액틴을 세포 내부로 드러낸다. MAPK의 활성화는 세포 성장, 생존, 아포토시스, 분화, 증식 및 유전자 발현과 같은 생리적 영향을 가지는 세포의 많은 기능들을 조절한다(1).
- [0006] MEK1 및 2는 상류에 RAS-RAF를 수반하고 하류에 ERK를 수반하는 고전적인 MAPK-캐스케이드 중간의 2가지 인간 키나아제이다. ERK의 인산화를 초래하는 이러한 신호 전달 캐스케이드는 암 병리학에서 광범위하게 연구된다. 핵으로 전좌시 인산화된 ERK는 몇몇 전사 인자를 활성화하여 세포 생존과 증식에 필요한 다수 유전자의 발현을 유도한다(2). ERK1 및 ERK2 만을 인산화하는 MEK에 부여된 매우 높은 선택성 때문에, 그것의 억제를 표적화하는 것은 항암 약물 발견을 위한 매력적인 전략을 제공한다(3).
- [0007] 게다가, PD98059 및 U0126와 같은 알려진 MEK 억제제의 작동 메커니즘은 비 ATP 경쟁적이고(알로스테릭 자리에 결합함), 따라서 임상에서 최소한의 부작용을 가질 수 있다. 현재 임상 연구 중인 소수의 MEK 억제제는(4,5) AZD-6244(Array Biopharma, Astra Zeneca), RDEA-119(Ardea Biosciences, Bayer; 미국 특허 제7,759,518호(A. Maderna et al.) 참조)(소라페닙과 조합하여 포함되며, 소라페닙 내성 간종양세포에서 유의한 반응을 나타냄), 및 고형 종양에 대한 XL-518(Exelixis)을 포함한다.
- [0008] 미토겐 활성화된 단백질(MAP) 단백질 키나아제의 억제제, 특히 MEK1 및/또는 MEK2 억제제의 확인은 제약 연구에서 대단히 활발한 영역인데, 이는 약물로서 이러한 억제제의 잠재적 사용이 이러한 억제에 의해 영향받는 다양한 질환 상태를 치료하기 때문이다. 이 분야에서 기술 상태의 포괄적 검토는 문헌[S. Price, *Expert Opin. Ther. Patents* (2008) **18** (6), 603-627; 및 C. Fremin, S. Meloche, *Journal of Hematology and Oncology* 2010, 3:8]에서 발견된다.
- [0009] 현재 MEK 억제제 연구의 진보에도 불구하고, 다양한 종류의 암 치료를 위한 효능, 경구 생체이용가능성, 반감기 및 낮은 CNS 침투와 같은 개선된 약리학적 특성을 가지는 부가적인 MEK 억제제를 발견하는 것은 매우 유리할 것이다. 이러한 특성을 가지는 화합물은 더 효과적으로 암을 치료하게 되는 한편 원치않는 부작용을 최소화한다.
- [0010] 더 나아가, 항종양제로서 MEK 억제제의 가능성에 더하여, MEK 억제제는 항염증 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 심장-얼굴-피부 증후군(cardio-facio-cutaneous syndrome) 및 인플루엔자의 치료를 위한 잠재적 용도를 가지는 것으로 당업계에 설명되어 있다. MEK 활성을 가지는 것으로 알려진 다양한 화합물을 기술하는 패밀리 특허가 50개를 훨씬 초과하여 존재한다.

선행기술문헌

특허문헌

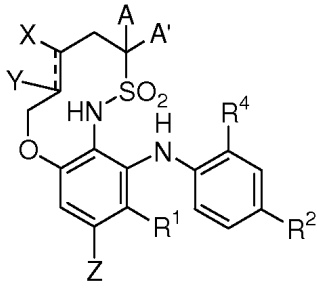
- [0011] (특허문헌 0001) G. Pearson, et al., *Endocr. Rev.*, 2001, 153-183.
- (특허문헌 0002) J.S. Sebolt 및 R. Herrera, *Nature Rev. Can.* 2004, 937-947.
- (특허문헌 0003) C. Fremin 및 S. Meloche, *J. Hemato & onco.*, 2010, 3-8.
- (특허문헌 0004) C. Iverson, et al. *Can. Res.*, 2009, 6839-6847.
- (특허문헌 0005) C. Montagut and J. Settleman, *Cancer Lett.*, 2009, 125-134.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체에 관한 것이며,

[0013] [화학식 I]



[0014]

[0015] 상기 식에서

[0016] R^1 은 H 또는 F이고;

[0017] R^2 는 Br 또는 I이며;

[0018] R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

[0019] ----- 는 이중 또는 단일 결합을 나타내며;

[0020] X 및 Y는

[0021] H,

[0022] OH,

[0023] OR^3 또는

[0024] NH_2 로부터 독립적으로 선택되고,

[0025] 단, ----- 이 이중 결합을 나타낼 때, X 및 Y는 H이며;

[0026] Z는 H, F 또는 OR^3 이고;

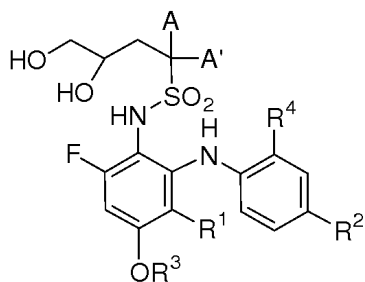
[0027] 상기 식에서 R^3 은 C_1 - C_6 알킬이며;

[0028] A 및 A'는 독립적으로 H 또는 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는

[0029] A 및 A'는 그것들이 부착된 C 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 환을 형성한다.

[0030] 추가로, 본 발명은 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체에 관한 것이며,

[0031] [화학식 II]



[0032]

[0033] 상기 식에서

[0034] R^1 은 H 또는 F이고;

- [0035] R^2 는 Br 또는 I이며;
- [0036] R^3 은 C_1-C_6 알킬이며;
- [0037] R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;
- [0038] A 및 A'는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는
- [0039] A 및 A'는 그것들이 부착된 C 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 환을 형성한다.
- [0040] 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 MEK 효소의 억제제이며, 이의 생물학적 활성은 이러한 억제가 유리한 질환의 치료에 유용하다. 이러한 질환은 이에 제한되는 것은 아니지만, 과증식성 장애, 암, 염증, 관절염 및 COPD를 포함한다.
- [0041] 본 발명은 또한 인간을 포함한 포유류에서 과증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 포유류에 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0042] 본 발명은 또한 인간을 포함한 포유류에서 염증성 질환, 이상 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 포유류에 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0043] 본 발명은 또한 인간을 포함한 포유류에서 MEK 캐스케이드에 의해 조절되는 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 포유류에 상기 캐스케이드를 조절하는데 효과적인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 양을 투여하는 것을 포함한다. 특정 환자에 대해 적절한 투약량은 알려진 방법에 따라서 담당자에 의해 결정될 수 있다.
- [0044] 본 발명은 또한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 이러한 조성물은 애주버트, 부형제, 보존제, 흡착 지연제, 충전제, 바인더, 흡착제, 완충제, 붕해제, 가용화제, 다른 담체 및 다른 불활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 조성물의 형성 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0045] 항증식성 활성에 더하여, 본 발명의 화합물은 유리한 약리학적 특성, 예컨대 높은 경구 생체이용가능성, 더 긴 반감기 및 낮은 뇌 장벽 침투를 나타낸다. 이러한 특성들은 제약에 대해 바람직한데, 이는 이러한 특성들이 더 효과적이고 부작용이 거의 없는 약제와 관련되기 때문이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 상기 확인한 용어는 전체를 통해 하기 의미를 가진다.
- [0047] 용어 "선택적으로 치환된"은 그렇게 변형된 모이어티가 0 내지 적어도 가장 큰 개수까지의 가능한 치환체를 가질 수 있다는 것을 의미한다. 치환이 화학적으로 가능하고 화학적으로 안정하다면, 치환체는 그렇게 변형된 모이어티에서 임의의 H 원자를 대신할 수 있다. 임의의 모이어티 상에 2개 이상의 치환체가 있을 때, 각각의 치환체는 임의의 다른 치환체에서 독립적으로 선택되며, 따라서 동일 또는 상이할 수 있다.
- [0048] 용어 "할로"는 Cl, Br, F 및 I로부터 선택되는 원자를 의미한다.
- [0049] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 상대적으로 비독성인, 무기 또는 유기산 부가염을 말한다(예를 들어, 문헌[Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 66:1-19, 1977] 참조).
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "MEK 억제제"는 본원에서 일반적으로 기술되는 MEK 효소 억제 분석으로 측정될 때, MEK 활성에 대해 약 $100\ \mu\text{M}$ 이하 또는 약 $50\ \mu\text{M}$ 이하의 IC_{50} 을 나타내는 화합물을 말한다. " IC_{50} "은 효소(예를 들어, MEK)의 활성을 최대의 절반 수준으로 감소시키는 억제제의 농도이다. 본원에 기술된 화합물은 MEK에 대해 억제를 나타내는 것으로 발견되었다.
- [0051] 장애 등을 겪는 것들에 대해 본원에서 사용되는 용어 "피험자", "환자" 또는 "개체"는 포유류 및 비포유류를 포

함한다. 포유류의 예는 이에 제한되는 것은 아니지만, 인간, 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종과 같은 비인간 연장류, 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물, 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축 동물; 래트, 마우스 및 기니아 피그 등과 같은 설치류를 포함하는 실험 동물과 같은 포유류 부류의 임의의 구성원을 포함한다. 비포유류의 예는 이에 제한되는 것은 아니지만, 새, 어류 등을 포함한다. 본원에 제공된 방법 및 조성물의 하나의 구체예에서, 포유류는 인간이다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료", 및 본원에서 사용되는 다른 문법적 동등물은 질환 또는 이상 증상을 완화하고, 약화시키거나 개선하는 것, 추가적인 증상을 방지하는 것, 증상의 근본적인 대사 원인을 개선시키거나 방지하는 것, 질환 또는 이상을 억제하는 것, 예를 들어 질환 또는 이상의 발병을 막는 것, 질환 또는 이상을 완화하는 것, 질환 또는 이상의 경감을 야기하는 것, 질환 또는 이상에 의해 야기된 상태를 완화하는 것 또는 질환 또는 이상의 증상을 멈추는 것을 포함하며, 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 이 용어들은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 달성하는 것을 포함한다. 치료적 이점은 치료될 근본적인 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 이점은 근본적인 장애와 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 개선에 의해 달성되어, 환자가 여전히 근본적인 장애로 괴로워할 수는 있지만 환자에서 개선이 관찰된다. 예방적 이점을 위해, 이러한 질환의 진단이 이루어지지 않았을 수도 있지만, 본 조성물은 특정 질환이 발병할 위험에 있는 환자에게, 또는 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0053] 본원에서 사용된 용어 "유효량", "치료적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 치료될 질환 또는 이상 중 하나 이상의 증상을 어느 정도로 경감시키도록 투여되는 적어도 하나의 약제 또는 화합물의 충분한 양을 말한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 질환에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 필요한 것으로 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개개의 경우에 적절한 "유효"량은 용량 점증 연구와 같은 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 "투여하다", "투여하는", "투여"는 화합물 또는 조성물을 생물학적 작용의 원하는 자리에 전달할 수 있도록 사용될 수 있는 방법을 말한다. 이러한 방법은 이에 제한되는 것은 아니지만, 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함함), 국소 및 직장 투여를 포함한다. 당업자는 예를 들어, 문헌[Goodman 및 Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton Pa]에서 논의되는 것과 같이, 본원에 기술된 화합물 및 방법을 이용할 수 있는 투여 기술에 익숙하다.

[0055] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 동일계 내에서, 또는 정제된 화합물을 그것의 유리 염기 형태로 적당한 유기 또는 무기산과 개별적으로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물이 카르복실산 모이어티를 함유할 때, 화학식 I 또는 화학식 II의 상기 화합물의 염은 그것을 적당한 무기 또는 유기 염기와 개별적으로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다.

[0056] 화학식 I의 화합물의 대표적인 염은, 예를 들어 당업계에 잘 알려진 수단에 의해 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 형성되는 통상적인 비독성 염 및 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 신나메이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄설포네이트, 이타코네이트, 락테이트, 말리에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

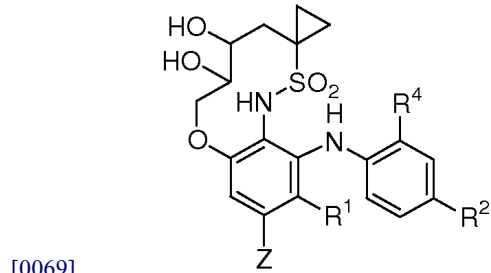
[0057] 염기 염은, 예를 들어 칼륨 및 나트륨 염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리토금속염, 디사이클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과 같은 유기염기를 가지는 암모늄 염을 포함한다. 추가적으로, 컨쥬게이트 염기 중의 염기성 질소 함유 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드와 같은 저급 알킬 할로겐화물; 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 설페이트와 같은 디알킬 설페이트; 및 디아민 설페이트, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드와 같은 장쇄 할로겐화물; 벤질 및 펜에틸 브로마이드와 같은 아릴할로겐화물 등으로서 이러한 제제로 4차화될 수 있다.

- [0058] 용어 "용매화합물"은 용매의 화학양론적 또는 비화학양론적 양을 말하며, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매에 의한 결정화의 과정 동안 형성될 수 있다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올일 때 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기술된 화합물의 용매화합물은 본원에 기술된 공정 동안 편리하게 제조되거나 또는 형성될 수 있다. 단지 예로써, 본원에 기술된 화합물의 수화물은 이에 제한되는 것은 아니지만, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하는 유기 용매를 사용하여, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 추가로, 본원에서 제공되는 화합물은 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에서 제공되는 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등한 것으로 고려된다.
- [0059] 용어 "에스테르"는 분자 내 존재하는 하나 이상의 히드록실 작용기의 에스테르화에 의해 제조될 수 있는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 유도체를 말한다. 에스테르화 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 이 방법은 이에 제한되는 것은 아니지만, 화학식의 히드록실 함유 화합물이 무기산(예를 들어, HCl, H₂SO₄ 등)과 같은 산의 촉매적 양의 존재하에서 적당한 카르복실산과 반응할 수 있게 하고, 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 함유하는 히드록실이 카르복실산 유도체, 예를 들어 산 염화물 또는 무수물과, 선택적으로 피리딘, 트리에틸아민 등과 같은 약한 염기의 존재하에서 반응할 수 있게 한다. 이러한 에스테르 유도체는 그 자체의 능력으로 약제학적으로 활성일 수 있고, 또는 프로드러그로서 작용하여 생체내에서 약제학적으로 활성인 모이어티의 안정성 또는 전달을 용이하게 할 수 있다.
- [0060] 용어 "호변체"는 분자 내 호변체 기 또는 기들의 존재에 기인하여 용액 중에서 단독으로 또는 서로 평형상태로 존재할 수 있는 화합물의 모든 이성질체 형태를 말한다. 이러한 이성질체화는 호변체화로 불리고, 분자 내 수소 원자의 형식적 이동이며, 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 방향전환에 의해 달성된다. 호변체 쌍인 기는, 제한되는 것은 아니지만, 케토-엔올, 이민-엔아민, 락탐-락탐 및 아미드-이미드 산을 포함한다.
- [0061] 용어 "프로드러그"는 피험자에게 투여 및 이후의 흡수 후, 대사경로에 의한 변환과 같은 일부 과정을 통해 활성 또는 더 활성인 종으로 변환되는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 약물 전구체를 말한다. 일부 프로드러그는 약제학적으로 덜 활성으로 만들고/만들거나 분자에 대해 안정성 또는 다른 유리한 특성, 예컨대 가용성을 부여하도록 존재하는 화학기를 가진다. 화학기가 분해되고/분해되거나 프로드러그로부터 변형되면, 활성 약물이 생성된다. 프로드러그는, 일부 경우에 모 약물보다 더 용이하게 투여될 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어 프로드러그는 경구 투여에 의해 생체이용가능한 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모 약물 이상으로 약제학적 조성물 내 개선된 용해도를 가질 수 있다. 프로드러그 및 그것의 제조는 문헌[Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1085]에 기술된 것과 같이 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0062] 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물은 원하는 다양한 치환체의 위치 및 특성에 의존하여 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 비대칭 탄소 원자는 (*R*) 또는 (*S*) 배치로 존재할 수 있다. 바람직한 이성질체는 더 바람직한 생물학적 활성을 가지는 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물을 생성하는 절대적 배치를 가지는 것들이다. 특정 예에서, 비대칭은 또한 주어진 결합, 예를 들어 특정된 화합물의 2개의 방향족 환과 접하는 중심 결합에 대한 제한된 로테이션에 기인하여 존재할 수 있다.
- [0063] 환 상의 치환체는 또한 시스 또는 트랜스 형태 중 하나로 존재할 수 있고, 이중 결합 상의 치환체는 *Z* 또는 *E* 형태로 존재할 수 있다.
- [0064] 페닐 환이 하나 이상의 치환체로 치환될 때, 치환체(들)는 임의의 이용가능한 C 원자에서 페닐 환에 부착될 수 있다. 페닐 환 상에 둘 이상의 치환체가 있을 때, 각각의 치환체는 다른 것과 독립적으로 선택되며, 그것들은 동일할 수도 있고 상이할 수도 있다.
- [0065] 순수하거나 또는 부분적으로 정제된 이성질체 또는 그것의 라세미 혼합물을 분리한다면, 상기 기술된 바와 같은 비대칭 중심의 특성에 의해 또는 제한된 로테이션에 의해 모든 이성질체(거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함함)는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 상기 이성질체의 정제 및 상기 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 알려진 표준 기술에 의해 달성될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 화합물의 제조에 이용되는 특정 공정은 원하는 특정 화합물에 따라 다르다. 구체적인 X, Y, Z, A, A' 및 R¹⁻⁴ 모이어티의 선택, 및 분자 상 다양한 위치에서 가능한 특정 치환체로서 이러한 인자는 모두 본 발명의 특정 화합물의 제조에서 따라야하는 경로에서 한 역할을 한다. 이러한 인자들은 당업자에 의해 용이하게 인식된

다.

[0067] 본 발명의 제1 구체예는 화학식 Ia의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체이며,

[0068] [화학식 Ia]



[0070] 상기 식에서

[0071] R^1 은 H 또는 F이고;

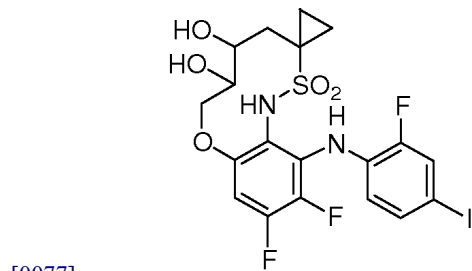
[0072] R^2 는 Br 또는 I이며;

[0073] R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

[0074] Z는 H, F 또는 MeO이다.

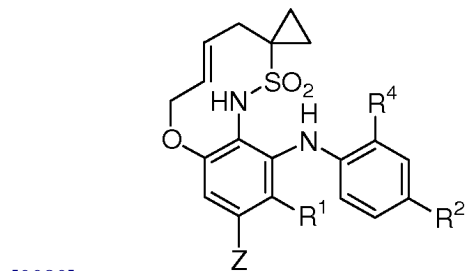
[0075] 본 발명의 제2 구체예는 화학식 Ib의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체이다.

[0076] [화학식 Ib]



[0078] 본 발명의 제3 구체예는 화학식 Ic의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체이며,

[0079] [화학식 Ic]



[0081] 상기 식에서

[0082] R^1 은 H 또는 F이고;

[0083] R^2 는 Br 또는 I이며;

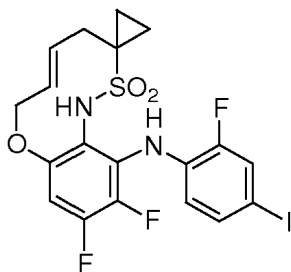
[0084] R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이고;

[0085] Z는 H, F 또는 OR^3 이며;

[0086] 상기 식에서 R^3 은 C_1-C_6 알킬이다.

[0087] 본 발명의 제4 구체예는 화학식 Id의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체이다.

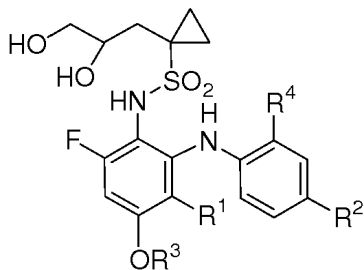
[0088] [화학식 Id]



[0089]

[0090] 본 발명의 제5 구체예는 화학식 IIa의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체이며,

[0091] [화학식 IIa]



[0092]

[0093] 상기 식에서

[0094] R^1 은 H 또는 F이고;

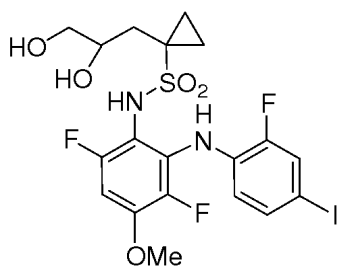
[0095] R^2 는 Br 또는 I이며;

[0096] R^3 은 C_1-C_6 알킬이고;

[0097] R^4 는 H, F, Cl 또는 Br이다.

[0098] 본 발명의 제6 구체예는 화학식 IIb의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체이다.

[0099] [화학식 IIb]

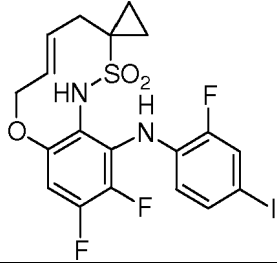
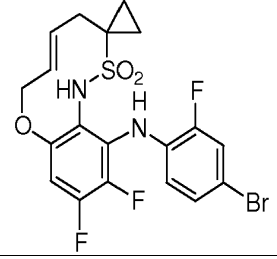
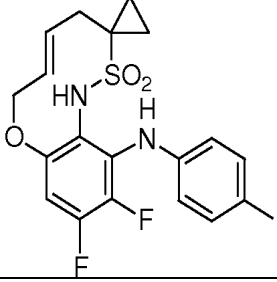
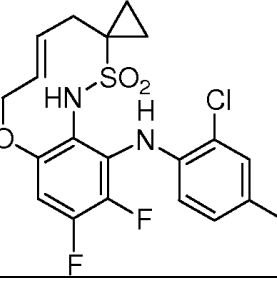
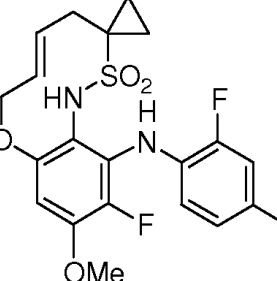
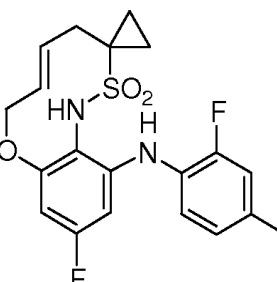


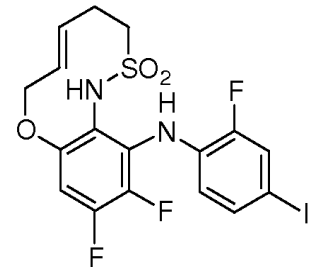
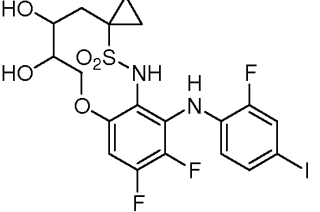
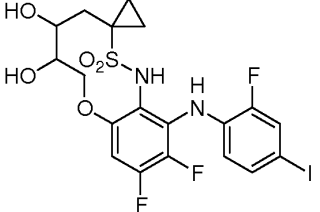
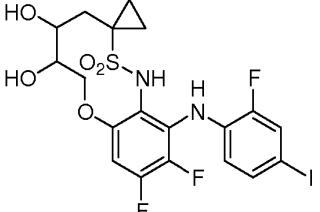
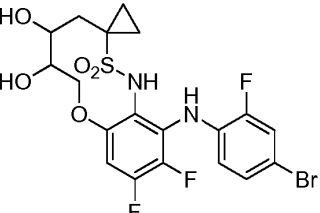
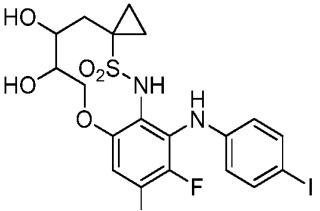
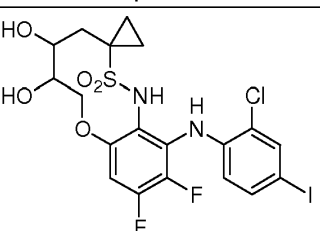
[0100]

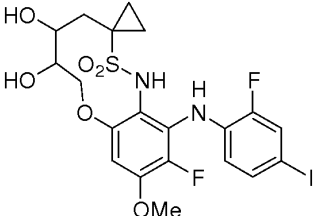
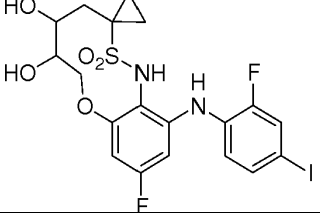
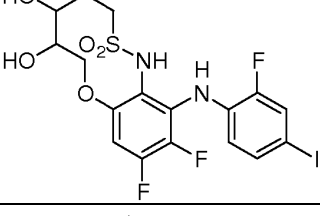
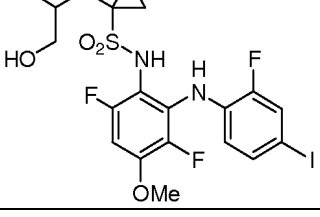
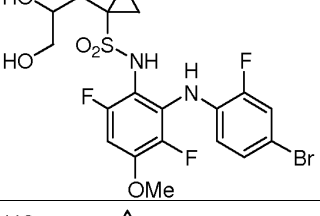
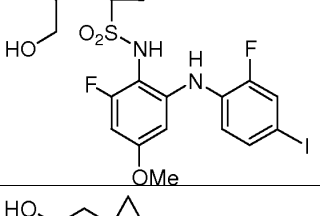
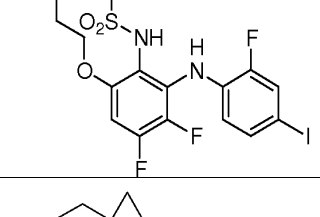
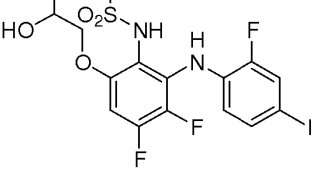
[0101] 본 발명의 다른 구체예는 하기 표 1에서 열거한다.

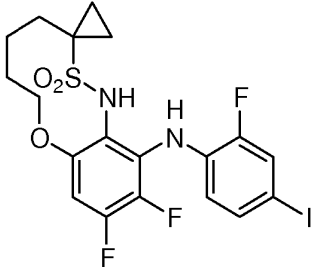
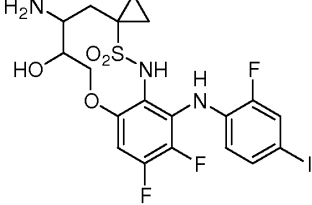
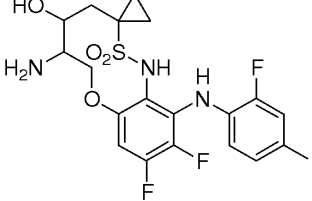
표 1

[0102]

실시예 번호	화합물
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
8a (역상 HPLC에서 빠르게 용리하는 이성질체)*	
8b (역상 HPLC에서 느리게 용리하는 이성질체)*	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18a	
18b	

19	
20a	
20b	

[0103] 화합물의 제조

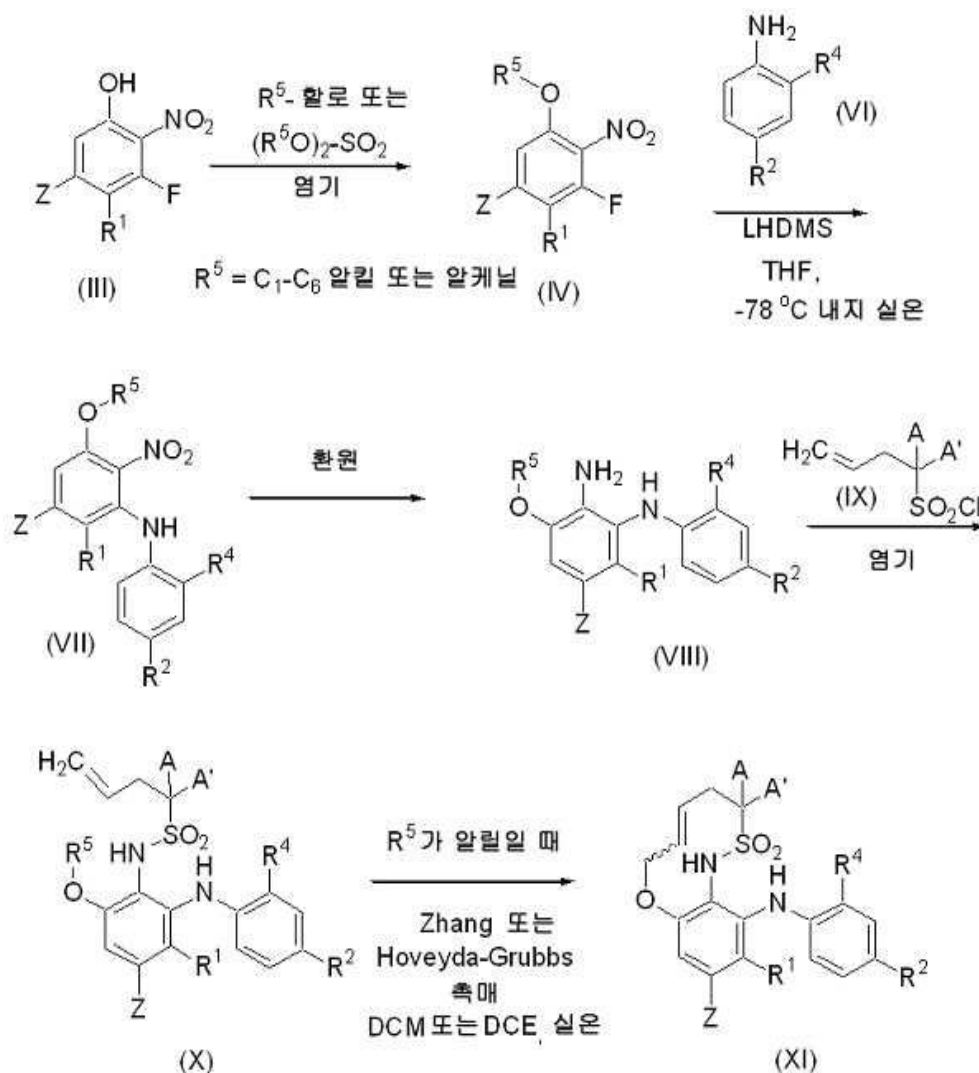
[0104] 본 발명의 화합물의 제조에 이용되는 특정 공정은 원하는 특정 화합물에 따라 다르다. 분자 상의 다양한 위치에서 가능한 특정 치환체로서 이러한 인자는 모두 본 발명의 특정 화합물의 제조에서 따라야 하는 경로에서 한 역할을 한다. 이러한 인자들은 당업자에 의해 용이하게 인식된다.

[0105] 임의의 중간체 화합물 상에서 민감한 또는 반응성인 기는 에스테르를 형성하는 임의의 상기 방법 동안 보호되고 탈보호될 필요가 있을 수 있다. 일반적으로 보호 기는 당업계에 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 첨가되고 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[T. W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley: New York, 1999] 참조).

[0106] 본 발명의 화합물은 하기 반응식에 따라서 만들어질 수 있다. 이 반응식에서, 달리 언급되지 않는다면, X, Y, Z, R¹, R², R³, RA 및 A'기는, 상기 기술된 것과 같은 동일한 정의를 가진다.

[0107] 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 일반적 방법은 하기 반응식 1에서 보여준다.

[0108] 반응식 1



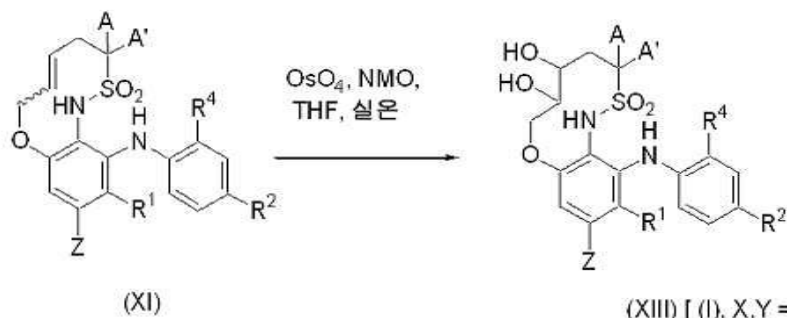
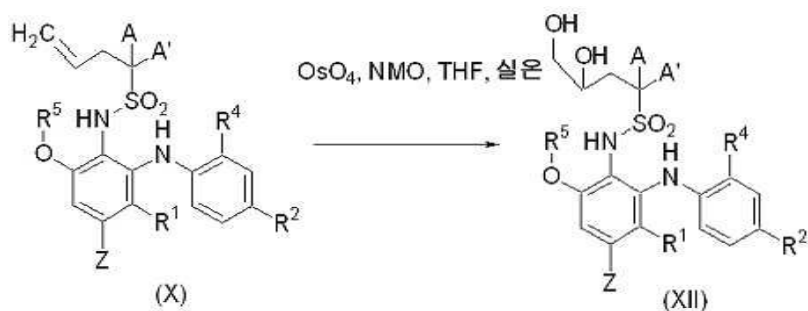
[0109]

[0110] 이 반응식에서, 적절한 페놀 전구체의 질화에 의해 상업적으로 이용가능하거나 또는 제조되는 화학식 III의 니트로페놀은 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에서 알킬 또는 알케닐 할로겐화물 또는 설페이트(예를 들어, R^5 -할로)와 같은 적당한 알킬화제를 사용하여 O-알킬화되어 화학식 IV의 화합물을 생성한다. 이 화합물은 그 다음에 LHDMS와 같은 강한 비친핵성 염기의 존재하에서, 화학식 VI의 아닐린과 친핵성 방향족 치환 반응하여 화학식 VII의 화합물을 제공할 수 있게 한다. 그 다음에 소듐 히드로설파이드(디티오나이트)와 같은 환원제를 사용하여 화학식 VII 화합물의 니트로기의 환원이 수행되어 화학식 VIII의 화합물을 제공한다. 피리딘과 같은 염기의 존재하에서 화학식 IX의 설폰일 클로라이드를 사용하는 화학식 VIII 화합물의 설폰닐화는 화학식 X의 중간체를 제공한다. 화학식 IX의 설폰일 클로라이드는 세덤(sedum) 설파이트와 할로알켄의 반응에 의해 제조되어 옥살릴 클로라이드와 같은 적당한 시약으로의 처리에 의해 설폰일 클로라이드로 전환될 수 있는 알켄 설폰산을 형성할 수 있다.

[0111] R^5 가 알릴일 때, 복분해 조건 하에서, 즉 Zhang 또는 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매의 존재 하에서, 화학식 X 화합물의 반응은 화학식 XI의 화합물을 제공한다.

[0112] 화학식 X 및 화학식 XI 중간체의 추가적인 변형은 하기 반응식 2 내지 4에 나타낸다.

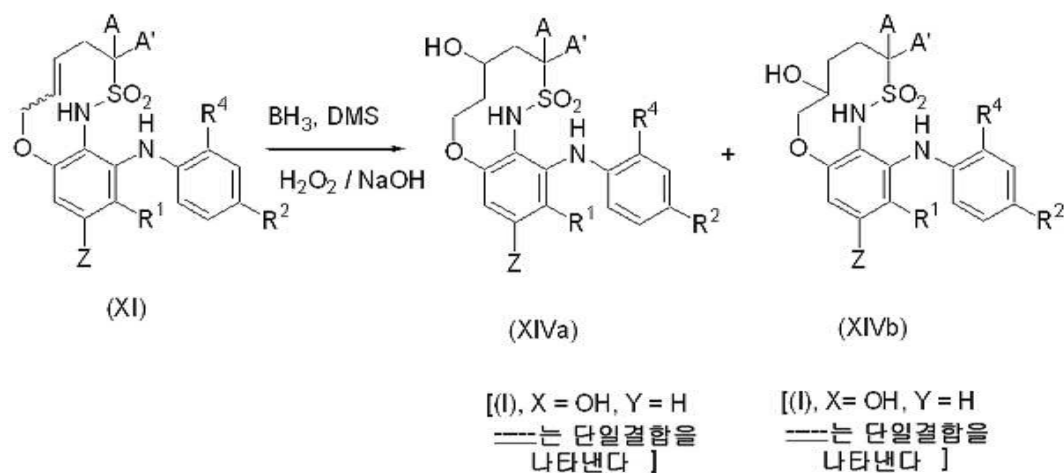
[0113] 반응식 2



[0114]

[0115] 반응식 2는 오스뮴 테트록사이드를 이용한 화학식 X 화합물의 이후의 산화가 화학식 XII의 화합물을 제공하는 것을 보여준다. 화학식 XI 중간체의 반응은 화학식 XIII의 화합물을 제공한다[화학식 I에서, X, Y = OH이고 ----는 단일 결합을 나타낸다].

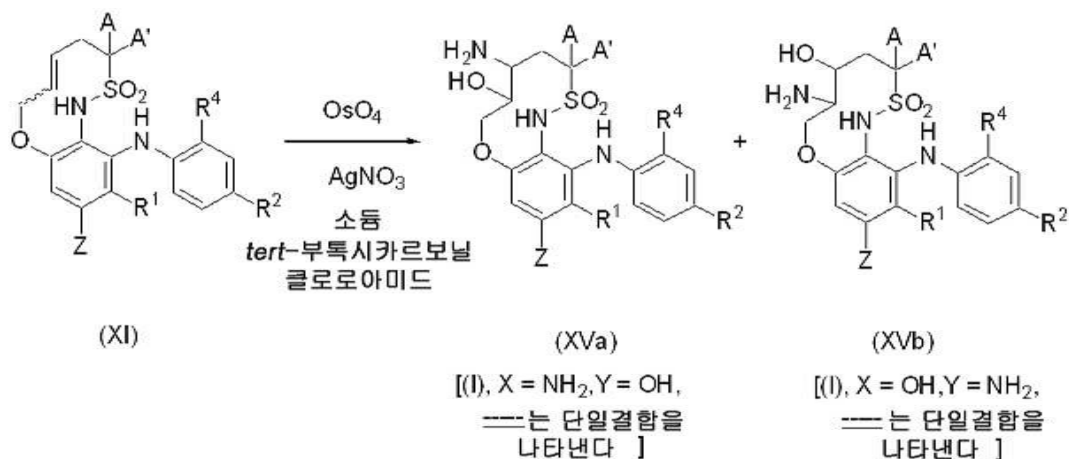
[0116] 반응식 3



[0117]

[0118] 반응식 3은 X 및 Y 중 하나가 OH이고, X 및 Y의 나머지는 H인 화학식 I 화합물의 제조를 보여준다. 이것은 화학식 XI의 화합물과 BH₃-DMS 복합체의 반응 그리고 이후의 H₂O₂/NaOH로 워크업(workup)에 의해 달성된다. 레지오이성질체, 즉 화학식 XIVa와 화학식 XIVb 둘 다 이 반응에서 생성된다.

[0119] 반응식 4

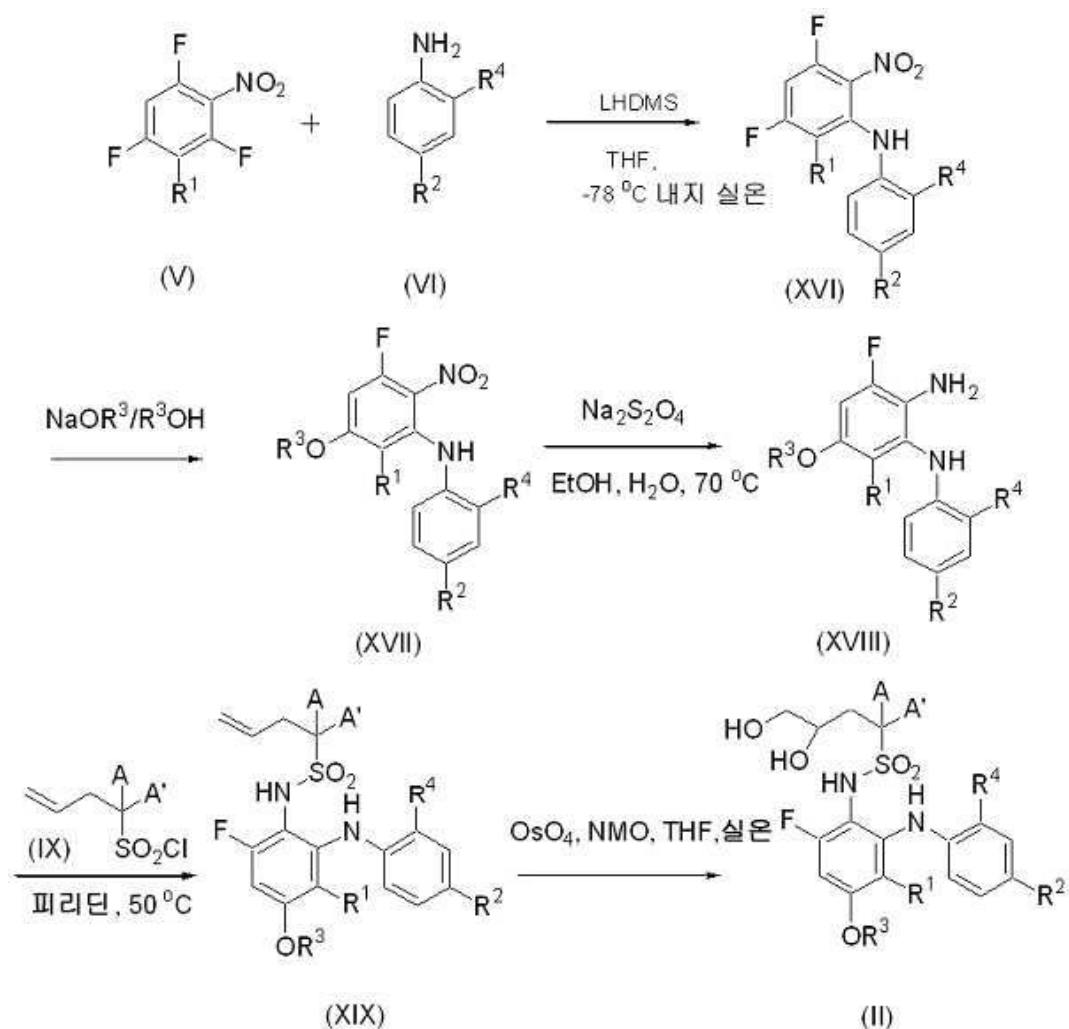


[0120]

[0121] 반응식 4는 X 및 Y 중 하나가 OH이고, X 및 Y의 나머지는 NH₂인 화학식 I 화합물의 제조를 보여준다. 이것은 화학식 XI의 화합물을 소듐 *tert*-부톡시카르보닐클로로아미드의 존재 하에서 OsO₄ 및 질산은과 반응시킴으로써 수행된다. 레지오이성질체, 즉 화학식 XVa와 화학식 XVb 둘 다 이 반응에서 생성된다.

[0122] 화학식 II의 화합물은 반응식 5에서 보여지는 방법에 의해 나타내는 바와 같이 제조된다:

[0123] 반응식 5



[0124]

[0125] 이 반응식에서, 화학식 V의 테트라플루오로니트로벤젠은 LHDMS와 같은 강한 비친핵성 염기의 존재하에서 친핵성

방향족 치환 반응 중의 화학식 VI의 아닐린과 반응시켜 화학식 XVI의 비아릴 아닐린을 생성할 수 있게 한다. 알콕사이드(R^3O^-)에 의한 두번째 친핵성 치환이 수행되어 다른 이성질체가 형성되지 않는 화학식 XVII의 화합물을 제공한다. 화학식 XVII의 화합물 중의 니트로기의 환원은 화학식 XVIII의 화합물을 제공하며, 화학식 IX의 설폰일 클로라이드를 사용하는 설폰닐화는 화학식 XIX의 중간체를 제공한다. 반응식 2에 기술된 것과 유사한 방식의 산화로 화학식 II의 화합물을 제공한다.

[0126] 따라서, 화학식 II[여기서 R^1 은 F이고, R^2 는 F이며, R^3 은 Me이고, R^4 는 F이다] 및 화학식 XII[여기서 R^1 은 F이고, R^2 는 I이며, Z는 F이고, R^4 는 F이며, R^5 는 메틸이다]의 이성질체 화합물은 이용된 반응 서열에 따라서 구체적으로 분명하게 제조될 수 있다.

[0127] 약제학적 조성물

[0128] 약제학적 조성물이 본원에 기술된다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 유효량을 포함한다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물의 유효량 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 장애의 치료를 위한 것이다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 포유류에서 장애의 치료를 위한 것이다.

[0129] MEK 조절

[0130] MEK 활성을 조절하기에 충분한 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물의 양으로 MEK와 접촉함으로써 MEK 활성을 조절하는 방법이 또한 본원에 기술된다. 조절은 MEK 활성을 억제하거나 또는 활성화하는 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명은 MEK 활성을 억제하기에 충분한 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물의 양으로 MEK와 접촉함으로써 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 용액 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물의 양으로 상기 용액과 접촉함으로써 상기 용액 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 세포 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양으로 상기 세포와 접촉함으로써 상기 세포 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 조직 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양으로 상기 조직과 접촉함으로써 상기 조직 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 유기체 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양으로 상기 유기체와 접촉함으로써 상기 유기체 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 동물 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양으로 상기 동물과 접촉함으로써 상기 동물 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 포유류 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양으로 상기 포유류와 접촉함으로써 상기 포유류 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 중에서 MEK 활성을 억제하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양으로 상기 인간과 접촉함으로써 상기 인간 중에서 MEK 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0131] 비정상 세포 성장

[0132] 비정상 세포 성장을 억제하기 위한 화합물, 약제학적 조성물 및 방법이 또한 본원에 기술된다. 일부 구체예에서, 비정상 세포 성장은 포유류 중에서 일어난다. 비정상 세포 성장을 억제하는 방법은 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 이때 비정상 세포 성장이 억제된다. 포유류 중의 비정상 세포 성장을 억제하는 방법은 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체를 포유류에 투여하는 것을 포함하며, 이때 화합물, 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 양은 포유류 중의 비정상 세포 성장을 억제하는데 효과적이다.

[0133] 일부 구체예에서, 본 방법은 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 유효량을 화학치료제의 양과 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 화합물, 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 양 및 화학치료제의 양은 비정상 세포 성장을 억제하는데 함께 효과적이다. 많은 화학치료제들이 현재 당업계에 알려져 있고, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사산물, 끼어들기(intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변경제, 항호르몬, 신생혈관형성 억제제 및 항안드로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

- [0134] 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체를 방사선 치료와 조합하여 포유류에게 투여하는 것을 포함하는 포유류에서 비정상 세포 성장을 억제하는 방법이 기술되며, 화합물, 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 양은 포유류에서 비정상 세포 성장을 억제하거나 또는 과증식성 장애를 치료하는데 효과적인 방사선치료와 조합된다. 방사선 치료를 투여하는 기법은 당업계에 알려져 있고, 이 기법들은 본원에 기술된 조합 치료에서 사용될 수 있다. 이 조합 치료에서 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물의 투여는 본원에 기술되는 바와 같이 결정될 수 있다.
- [0135] 본 발명은 또한 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화합물, 수화물 또는 유도체, 또는 그것의 동위원소 표지된 유도체의 양, 및 항혈관생성제, 신호전달 억제제 및 항증식제로부터 선택되는 하나 이상의 물질의 양을 포함하는 포유류에서 비정상 세포 성장을 억제하는 방법 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0136] 항혈관생성제, 예컨대 MMP-2(매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-2(사이클로옥시게나제 2) 억제제가 본 발명의 화합물 및 본원에 기술되는 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다. 유용한 COX-2 억제제의 예는 CELEBREXTM (알레콕시), 발데콕시 및 로페콕시를 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 제96133172호(1996년 10월 24일 공개), WO 제96127583호(1996년 3월 7일 공개), 유럽 특허출원 제97304971.1호(1997년 7월 8일 출원), 유럽 특허출원 제99308617.2호(1999년 10월 29일 출원), WO 제98107697호(1998년 2월 26일 공개), WO 제98103516호(1998년 1월 29일 공개), WO 제98134918호(1998년 8월 13일 공개), WO 제98134915호(1998년 8월 13일 공개), WO 제98133768호(1998년 8월 6일 공개), WO 제98130566호(1998년 7월 16일 공개), 유럽 특허출원 제606,046호(1994년 7월 13일 공개), 유럽 특허공개 제931,788호(1999년 7월 28일 공개), WO 제90105719호(1990년 5월 31일 공개), WO 제99152910호(1999년 10월 21일 공개), WO 제99152889호(1999년 10월 21일 공개), WO 제99129667호(1999년 1월 17일 공개), PCT 국제특허출원 PCT/IB98/01113호(1998년 7월 21일 출원), 유럽 특허출원 제99302232.1호(1999년 3월 25일 출원), 영국 특허출원 제9912961.1호(1999년 6월 3일 출원), 미국 가출원 제601148,464호(1999년 8월 12일 출원), 미국 특허 제5,863,949호(1999년 1월 26일 발행), 미국 특허 제5,861,510호(1999년 1월 19일 발행), 및 유럽 특허 공개제780,386호(1997년 6월 25일 공개)에 기술되며, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제하는 활성이 거의 없거나 없는 것이다. 다른 매트릭스-메탈로프로테이나제(즉, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 MMP-9를 선택적으로 억제하는 것이 보다 바람직하다. 본 발명에서 유용한 MMP 억제제의 일부 특이적 예는 AG-3340, RO 32-3555 및 RS 13-0830이다.
- [0137] 투여 방식
- [0138] 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변체, 또는 프로드러그가 본원에 기술된다. 또한 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체를 포함하는 약제학적 조성물이 기술된다. 본원에 기술되는 화합물 및 조성물은 표준 약제학적 실행에 따라서 약제학적 조성물 중에서 단독으로 또는 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0139] 본원에 기술된 화합물 및 조성물의 투여는 작동 자리에 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 이 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함함), 국소 및 직장 투여를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 치료가 필요한 영역에 국소적으로 투여될 수 있다. 이것은 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 수술 동안 국부 주입, 국소 도포, 예를 들어 크립, 연고, 주사, 카테터 또는 임플란트에 의해 달성될 수 있으며, 상기 임플란트는, 예를 들어 기공성, 비기공성, 또는 교상 물질로 만들어지며, 실라스틱(silastic) 막과 같은 막 또는 섬유를 포함한다. 또한 투여는 종양 또는 신생물 또는 종양전 조직의 부위(또는 이전의 부위)에 직접 주사에 의할 수 있다. 당업자는 예컨대 문헌[Goodman 및 Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa]에서 논의되는 바와 같이 본 발명의 화합물 및 방법과 함께 이용될 수 있는 조제물 및 투여 기법에 익숙하다.
- [0140] 대부분의 적당한 경로가, 예를 들어 수용자의 이상 및 장애에 따라 다를 수 있지만, 조제물은 경구 경로, 비경구(피하, 피부내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 척수내를 포함함), 복강내, 경점막, 경피, 직장 및 국소(피부, 경구, 혀 및 안내를 포함함) 투여를 포함한다. 조제물은 단위 제형으로 편리하게 제공할 수 있고, 제약 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 본 대상 발명의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로

허용가능한 염 또는 용매화합물("활성 성분")을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 함께 결합하는 것을 포함한다. 일반적으로, 조제물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 함께 균일하고 직접적으로 결합함으로써 제조되며, 필요하다면 생성물을 원하는 조제물로 성형한다.

[0141] 경구 투여에 적당한 조제물은 각각 사전결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사체 또는 정제와 같은 별개의 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

[0142] 경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 정제, 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 만들어질 수 있다. 압축 정제는 선택적으로 바인더, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적당한 기계 내에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 수분을 함유한 분말 화합물과 불활성 액체 희석물의 혼합물을 적당한 기계 내에서 몰딩함으로써 만들어질 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 그 안의 활성 성분의 서방출 또는 제어방출을 제공하도록 조제될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 조제물은 이러한 투여에 적당한 투약량이어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 바인더, 및/또는 활성 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 선택적으로 안정제와 혼합한 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적당한 액체 중에서 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 추가로, 안정제가 부가될 수 있다. 드라제 코어는 적당한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 농축당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 선택적으로 아라비아 고무, 활성, 폴리비닐 피롤리돈, 카르복시 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 식별을 위해 또는 다른 조합의 활성 화합물 용량을 특징화하기 위해 정제 또는 드라제 코팅에 염료 또는 색소가 부가될 수 있다.

[0143] 약제학적 제제는 주사에 의해, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속적 주입에 의해 비경구 투여로 조제될 수 있다. 주사용 조제물은 단위 제형, 예를 들어 앰플 또는 다수회 용량 용기로 부가된 보존제와 함께 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중에서 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 이러한 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 조제 약제를 함유할 수 있다. 조제물은 단위 용량 또는 다수회 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 분말 형태로 또는 냉동 건조된(동결건조된) 상태로 저장되어 사용 바로 전, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 식염수 또는 멸균의 발열성 물질이 없는 물의 부가가 필요할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액이 앞서 기술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0144] 비경구 투여를 위한 조제물은 항산화제, 완충제, 세균 발육 저지제 및 의도된 수용인의 혈액과 등장성인 조제물을 제공하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적당한 친유성 용매 또는 비히클은 참깨 오일과 같은 지방유, 또는 합성 지방산 에스테르, 에센테 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점성을 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 매우 농축된 용액을 제조할 수 있는 적당한 안정제 또는 약제를 함유할 수 있다.

[0145] 약제학적 제제는 또한 데포(depot) 제제로서 조제될 수 있다. 이러한 지효성 조제물은 이식(예를 들어 피하 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적당한 폴리머 또는 소수성 재료(예를 들어 허용가능한 오일 중에서 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지로 또는 난용성 유도제, 예를 들어 난용성 염으로서 조제될 수 있다.

[0146] 경구 또는 혀 밑 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 조제된 정제, 로젠지, 패스틸(pastille) 또는 젤의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 가향된 베이스 중에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0147] 약제학적 제제는 또한, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 정제 관장(retention enemas)과 같은 직장 조성물 중에서 조제될 수 있다.

[0148] 약제학적 제제는 국소로, 즉 비전신성 투여에 의해 투여될 수 있다. 이것은 표피의 외부에 또는 구강에 본 발명의 화합물의 도포, 그리고 귀, 눈 및 코에 이러한 화합물의 점적을 포함하며, 본 화합물은 혈류에 유의하게 들

어가지 않는다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 말한다.

[0149] 국소 투여에 적당한 약제학적 제제는 겔, 도포제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트와 같이 염증 부위로 피부를 통한 침투에 적당한 액체 또는 반액체 제제, 및 눈, 귀 또는 코에 대한 투여에 적당한 점적약을 포함한다. 활성 성분은 국소 투여를 위해 조제물의 0.001% w/w 내지 10% w/w, 예를 들어 1 중량% 내지 2 중량%를 포함할 수 있다. 그러나 10% w/w만큼을 포함할 수도 있지만, 바람직하게는 조제물의 5% w/w 미만, 더 바람직하게는 0.1% 내지 1% w/w를 포함할 것이다.

[0150] 흡입에 의한 투여를 위한 약제학적 제제는 취입기, 네블라이저 가압 팩 또는 다른 편리한 전달 수단 및 에어로졸 스프레이로부터 편리하게 전달된다. 가압 팩은 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적당한 기체와 같은 적당한 분사제를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 제형은 정량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공하는 것에 의해 결정될 수 있다. 대안으로, 흡입 또는 흡입제에 의한 투여를 위해, 약제학적 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적당한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들어 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있으며, 이것의 분말은 흡입기 또는 취입기의 도움으로 투여될 수 있다.

[0151] 상기 구체적으로 언급한 성분에 더하여, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 당해 조제물의 형태에 대해 당업계에서 통상적인 다른 약제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적당한 것은 향미제를 포함할 수 있다.

[0152] 조제물

[0153] 본원에 기술된 화합물 또는 조성물은 비히클, 예를 들어 리포솜으로 전달될 수 있다(예를 들어, 문헌[Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Bemstein 및 Fidler, Ed., Liss, N.Y., pp. 353-365, 1989] 참조). 본원에 기술된 화합물 및 약제학적 조성물은 또한 제어방출 시스템으로 전달될 수 있다. 하나의 구체예에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald et al. *Surgery*, 1980 88, 507; Saudek et al. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, (574)] 참조). 추가적으로, 제어방출 시스템은 치료적 표적의 근처에 위치될 수 있다(문헌[Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, Vol. 2, pp. 115-138] 참조). 본원에 기술된 약제학적 조성물은 또한, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서 경구 용도에 적당한 형태로 활성 성분을 함유할 수 있다. 경구 용도로 의도되는 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라서 제조될 수 있으며, 약제학적으로 명확하고 맛 좋은 제제를 제공하기 위해서 이러한 조성물은 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적당한 비독성의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이 부형제들은, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 회석제; 미정질 셀룰로스, 소듐 크로스카멜로스, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 과립제 및 붕해제; 결합제 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 또는 아카시아, 및 윤활제 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고, 알려진 기술에 의해 코팅되어 약물의 맛을 가리거나 또는 위장관에서 붕괴 및 흡수를 지연시키며, 그것에 의해서 긴 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공할 수도 있다. 예를 들어 히드록시프로필메틸-셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스와 같은 수용성 맛 은폐(taste masking) 재료 또는 에틸 셀룰로스, 또는 셀룰로스 아세테이트 부티레이트와 같은 시간 지연 재료가 적절하게 이용될 수 있다. 경구 용도를 위한 조제물은 또한 활성 성분이 불활성 고체 회석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 폴리에틸렌 글리콜과 같은 수용성 담체 또는 유성 매질, 예를 들어 낙화생 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공할 수 있다.

[0154] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적당한 부형제와 혼합하여 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 트래거캔스 겔 및 아카시아겔이며; 분산 또는 습윤제는 자연적으로 발생하는 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 한 가지 이상의 보존제, 예를

들어 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록세벤조에이트, 한 가지 이상의 착색제, 한 가지 이상의 향미제, 및 한 가지 이상의 감미제, 예컨대 수크로스, 사카린 또는 아스파탐을 함유할 수 있다.

[0155] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 광유 중의 활성 성분을 현탁함으로써 조제될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 설명한 것과 같은 감미제 및 향미제가 부가되어 맛 좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이 조성물들은 부틸화된 히드록시아니솔 또는 알파-토코페롤과 같은 항산화제의 부가에 의해 보존될 수 있다.

[0156] 물의 부가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적당한 분산가능한 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 한 가지 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기 언급한 것에 의해 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다. 이 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 부가에 의해 보존될 수 있다.

[0157] 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태로 있을 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 땅콩 오일 또는 광유, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이것들의 혼합물일 수 있다. 적당한 에멀전화제는 자연적으로 발생하는 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분적 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트, 및 상기 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및 항산화제를 함유할 수 있다.

[0158] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 조제될 수 있다. 이러한 조제물은 또한 완화제, 보존제, 향미제 및 착색제 및 항산화제를 함유할 수 있다.

[0159] 약제학적 조성물은 멸균의 주사가 가능한 수용액 형태일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 멸균의 주사가 가능한 제제는 또한 활성 성분이 유성상에 용해되는 경우 멸균의 주사가 가능한 수중유 마이크로에멀전일 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 대두 오일과 레시틴의 혼합물 중에 우선 용해될 수 있다. 그 다음에 오일 용액은 물 및 글리세롤 혼합물에 도입되고 처리되어 마이크로에멀전을 형성한다. 주사가 가능한 용액 또는 마이크로에멀전은 국소 볼루스 주사에 의하여 환자의 혈류로 도입될 수 있다. 대안적으로, 본 화합물의 일정한 농도를 유지하기 위한 방식으로 용액 또는 마이크로에멀전을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해서, 지속적인 정맥내 전달 장치가 이용될 수 있다. 이러한 장치의 예는 Deltec CADD-PLUSTM 모델 5400 정맥내 펌프이다. 약제학적 조성물은 근육내 및 피하 투여에 대해 멸균의 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급한 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 알려진 기술에 따라서 조제될 수 있다. 멸균의 주사가 가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄 디올 중의 용액으로서 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 게다가, 멸균의 고정 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 이용된다. 이 목적을 위해, 임의의 완하성 지방유가 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하여 이용될 수 있다. 게다가, 올레산과 같은 지방산은 주사가 가능한 제제에서의 용도를 발견한다.

[0160] 약제학적 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이 조성물은 억제제를 보통 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이며, 따라서 직장 내에서 녹아서 약물을 방출하는 적당한 비자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 재료는 코코아 버터, 글리세린 처리된 젤라틴, 수소화된 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜과 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함한다.

[0161] 국소 용도를 위해, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 국소 용도는 마우스 위시 및 가글액을 포함할 수 있다.

[0162] 약제학적 조성물은 적당한 비강내 비히클 및 전달 장치의 국소 사용을 통해, 또는 당업자에게 잘 알려진 경피 피부 패치의 형태를 사용하여 경피 경로를 통해 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서, 물론 투약 투여는 투약 섭생을 통해서 간헐적이기보다 지속적인 것이다.

[0163] 용량

[0164] 투여되는 약제학적 조성물의 양은 우선적으로 치료될 포유류에 따라 달라질 것이다. 약제학적 조성물이 인간 피험자에게 투여되는 예에서, 1일 투약량은 보통 처방하는 의사에 의해 결정될 것이며, 투약량은 일반적으로 개개 환자의 연령, 성별, 식이, 체중, 일반적 건강상태 및 반응, 환자 증상의 중증도, 치료될 정확한 증상 또는

상태, 치료될 증상 또는 상태의 중증도, 투여 시간, 투여 경로, 조성물의 성질, 배설 속도, 약물 조합 및 처방하는 의사의 제량에 따라서 다를 것이다. 또한 투여 경로는 상태 및 그것의 중증도에 따라서 다를 수 있다. 바람직하게, 약제학적 조성물은 단위 제형이다. 이러한 형태에서, 제제는 활성 성분의 적절한 양, 예를 들어 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 단위 용량으로 나누어진다. 특정 상황에 대한 적절한 투약의 결정은 당업자에게 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 미만인 더 적은 투약량으로 시작된다. 그 후에, 상황에 따라 최적 효과에 이를 때까지 투약량은 소량으로 증가된다. 편의를 위해, 총 1일 투약량은 원한다면 하루 동안 부분적으로 나뉘어지고 투여될 수 있다. 본원에 기술된 화합물의 투여량 및 투여빈도는, 다른 치료제 및/또는 치료법이 적용가능하다면, 상기 기술한 것과 같은 인자를 고려하여 주치의(내과의)의 판단에 따라서 조절될 것이다. 따라서 투여되는 약제학적 조성물의 양은 크게 다를 수 있다. 투여는 1일 당 약 0.001mg/kg체중 내지 약 100mg/kg체중의 양으로(1회 용량 또는 분할량으로 투여됨), 더 바람직하게는 적어도 1일 당 약 0.1mg/kg 체중의 양으로 일어날 수 있다. 구체적 치료적 투약량은 예를 들어 약 0.01mg 내지 약 7000mg의 화합물을 포함할 수 있고, 바람직하게는 예를 들어 약 0.05mg 내지 약 2500mg을 포함한다. 제제의 단위 용량에서 활성 화합물의 양은 구체적 적용에 따라서 약 0.1mg 내지 1000mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 300mg, 더 바람직하게는 10mg 내지 200mg으로 다를 수 있거나 또는 조절될 수 있다. 일부 예에서, 상기 언급한 범위의 하한 미만의 투약량 수준은 매우 적합한 한편, 다른 경우에 훨씬 더 큰 용량이 임의의 해로운 부작용을 야기하지 않고, 예를 들어 하루종일의 투여를 위해 이러한 대용량을 몇번의 소용량으로 나누는 것에 의해 이용될 수 있다. 투여되는 양은 사용된 화합물의 특정 IC_{50} 값에 따라서 다를 것이다. 화합물이 단독 치료가 아닌 조합 적용에서, 더 적은 양의 화합물을 투여하는 것이 가능할 수 있고, 여전히 치료적 또는 예방적 효과를 가질 수 있다.

[0165] 제형

[0166] 약제학적 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 알약, 분말, 서방성 조제물, 용액, 현탁액으로서 경구 투여에 적당한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적당한 형태, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적당한 형태, 또는 좌약으로서 직장 투여에 적당한 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 정확한 투약량의 1회 투여에 적당한 단위 제형일 수 있다. 약제학적 조성물은 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제와 활성 성분으로서 본 발명에 따르는 화합물을 포함할 것이다. 추가로, 다른 의학적 또는 약리학적 약제, 담체, 애쥬번트 등을 포함할 수 있다.

[0167] 예시적인 비경구 투여 형태는 용액 또는 멸균 수용액 중에서 활성 화합물의 현탁액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로오스 용액을 포함한다. 이러한 제형은 원한다면 적절하게 완충될 수 있다.

[0168] 적당한 약제학적 담체는 불활성 희석제 또는 충전제, 물 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 약제학적 조성물은, 원한다면 향미제, 바인더, 부형제 등과 같은 추가적인 성분들을 함유할 수 있다. 따라서 경구 투여를 위해, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제는 전분, 알긴산 및 특정 복합체 실리케이트와 같은 다양한 붕해제 및 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 이용될 수 있다. 추가적으로 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제는 종종 정제 목적에 유용하다. 유사한 형태의 고체 조성물이 또한 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 내에 이용될 수 있다. 따라서 바람직한 재료는 락토오스 또는 유당 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 경구 투여를 위해 수성 현탁액 또는 엘릭시르가 바람직할 때, 그 안의 활성 화합물은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 그것의 조합과 같은 희석제와 함께, 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 원한다면 에멀전화제 또는 현탁제와 조합될 수 있다.

[0169] 특정 양의 활성 화합물을 가지는 다양한 약제학적 조성물의 제조방법은 알려져 있거나, 또는 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18th Edition (1990)]을 참조한다.

[0170] 조합 치료

[0171] 본원에 기술된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체는 단독제로서 투여될 수 있다. 본원에 기술된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체는 또한 다른 치료 또는 치료들과 조합하여 투여될 수 있다.

[0172] 단지 예로써, 본원에 기술된 화합물 중 하나를 수용시 환자에 의해 경험되는 부작용 중 하나가 고혈압이라면, 항고혈압제를 본 화합물과 조합하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는 단지 예로써, 본원에 기술된 화합물 중 하나의 치료적 유효성은 애쥬번트의 투여에 의해 향상될 수 있다(즉, 애쥬번트 단독으로는 단지 최소의 치료적 이점만을 가질 수 있지만, 다른 치료제와 조합하여, 환자에 대한 전반적인 치료적 이점이 향상된다). 또는

단지 예로써, 환자에 의해 경험되는 이점은 또한 치료적 이점을 가지는 (또한 치료적 섭생을 포함하는) 다른 치료제와 함께 본원에 기술된 화합물 중 하나를 투여함으로써 증가될 수 있다. 단지 예로써, 본원에 기술된 화합물 중 하나의 투여를 수반하는 당뇨병 치료에서, 증가된 치료적 이점은 또한 당뇨병에 대해 다른 치료제를 환자에게 제공함으로써 야기될 수 있다. 임의의 경우에, 치료될 질환, 장애 또는 이상에 상관없이, 환자에 의해 경험되는 전반적인 이점은 단순히 2가지 치료제에 부가적일 수 있고 또는 환자는 상승적인 이점을 경험할 수 있다.

[0173] 다른 치료는 이에 제한되는 것은 아니지만, 다른 치료제의 투여, 방사선 치료 또는 둘 다를 포함한다. 본원에 기술된 화합물이 다른 치료제와 함께 투여되는 예에서, 본원에 기술된 화합물은 동일한 약제학적 조성물 중에 다른 치료제로서 투여될 필요는 없고, 다른 물리적 및 화학적 특성 때문에 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물/조성물은 경구로 투여되어 그것의 양호한 혈액 수준을 만들고 유지할 수 있는 한편, 다른 치료제는 정맥내로 투여될 수 있다. 동일 약제학적 조성물로 가능하다면 투여방식 및 투여의 타당성 결정은 숙련된 임상의의 지식 내에서 수월하다. 초기 투여는 당업계에 알려진 확립된 프로토콜에 따라서 만들어질 수 있고, 그 다음에 관찰된 효과, 투약량, 투여 방식 및 투여 시간을 기준으로 숙련된 임상의에 의해 변형될 수 있다. 화합물의 특정 선택(적절한 경우 다른 치료제 및/또는 방사선)은 주치의의 진단 및 그들의 환자 상태의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 다를 것이다. 다른 치료제는 항종양 물질과 같은 화학치료제, 예를 들어 유사분열 억제제로부터 선택되는 것, 예를 들어 빈블라스틴; 알킬화제, 예를 들어 시스-플라틴, 카르보플라틴 및 사이클로포스파미드; 항대사물질, 예를 들어 5-플루오로우라실, 시토신 아라빈사이드 및 히드록시우레아, 또는 예를 들어 유럽 특허출원 제0239362호에서 개시된 바람직한 항대사물질 중 하나, 예컨대 *N*-(*p*-[*N*-(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-*N*-메틸아미노-2-테노일)-*L*-글루탐산; 성장 인자 억제제; 세포 주기 억제제; 끼어들기 항생제, 예를 들어 아드리아마이신 및 블레오마이신; 효소, 예를 들어 인터페론; 및 항호르몬, 예를 들어 항에스트로겐, 예컨대 NolvadexTM (타목시펜) 또는, 예를 들어 항안드로겐, 예컨대 CasodexTM (4'-시아노-3-(4-플루오로페닐설폰)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐리드)를 포함할 수 있다. 이러한 공동 치료(conjoint therapy)는 개개의 치료 성분의 동시, 순차적 또는 별개 투여의 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0174] 본원에 기술된 화합물 및 조성물(적절한 경우 화학치료제 및/또는 방사선)은 질병의 특징, 환자의 상태, 및 화합물/조성물과 함께 투여되는 화학치료제 및/또는 방사선의 실제 선택(즉, 단일 치료 프로토콜에서)에 따라서 함께(예를 들어, 동시에, 필수적으로 동시 또는 동일한 치료 프로토콜 내) 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0175] 조합 적용 및 용도에서, 화합물/조성물 및 화학치료제 및/또는 방사선은 동시에 또는 필수적으로 동시에 투여될 필요는 없고, 화합물/조성물 및 화학치료제 및/또는 방사선의 초기 투여 순서는 중요하지 않다. 따라서 본 발명의 화합물/조성물은 우선 투여된 후 화학치료제 및/또는 방사선이 투여될 수 있고; 또는 화학치료제 및/또는 방사선은 우선 투여된 후 본 발명의 화합물/조성물이 투여될 수 있다. 이러한 대안의 투여는 단일 치료 프로토콜 동안 반복될 수 있다. 치료 프로토콜 동안 각 치료제의 투여 순서 및 투여 반복회수의 결정은 치료될 질환 및 환자 상태의 평가 후 숙련된 내과의의 지식 내에서 수월하다. 예를 들어, 화학치료제 및/또는 방사선이 우선 투여될 수 있고, 특히 그것이 세포독성 약제라면, 치료는 본 발명의 화합물/조성물의 투여와 함께 계속된 후 유리하게 결정되는 경우 치료 프로토콜이 완료될 때까지 화학치료제 및/또는 방사선 등을 투여한다. 따라서 경험 및 지식에 따라서, 활동중인 의사는 개개의 환자의 필요에 따라서 치료를 진행함에 따라 치료를 위한 화합물/조성물의 투여를 위한 각 프로토콜을 변경할 수 있다. 투여되는 투약량으로 치료가 유효한지 여부를 판단하는 주치의는 환자의 일반적 웰빙(well-being)뿐만 아니라, 질환 관련 증상의 경감, 종양 성장의 억제, 종양의 실제 수축, 또는 전이의 억제와 같은 더 분명한 징후를 고려할 것이다. 종양 크기는 방사선적 연구, 예를 들어 CAT 또는 MRI 스캔과 같은 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 종양의 성장이 지연되거나 또는 심지어 반전되는지 아닌지를 판단하기 위해 연속적인 측정이 사용될 수 있다. 통증과 같은 질환 관련 증상의 경감, 및 전반적인 상태의 개선은 또한 치료의 유효성을 판단하는 것을 돕기 위해 사용될 수 있다.

[0176] 가능한 조합 치료의 특이적, 비제한적 예는 이하에서 나타내는 바와 같은 다음의 약물치료학적 분류에서 발견되는 약제와 함께 본 발명의 화합물의 사용을 포함한다. 이 열거는 폐쇄적인 것으로 해석되지 않아야 하지만, 현재 관련있는 치료 영역에서 일반적인 설명을 위한 실시예로서 대신 역할을 하여야 한다. 게다가, 조합 섭생은 투여의 다양한 경로를 포함할 수 있고, 경구, 정맥내, 안내, 피하, 피부 및 흡입 국소를 포함하여야 한다.

[0177] 종양 질환, 증식성 장애 및 암의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 아로마타제 억제제, 항에스트로겐, 항안드로겐, 코르티코스테로이드, 고나도레린(gonadorelin) 작용제, 토포이소머라제 1 및 2 억제제, 미세소관 활성제, 알킬화제, 니트로소우레아, 항종양성 항대사성물질, 백금 함유 화합물, 지질 또는 단백질 키나아제 표

적화제, IMiDs, 단백질 또는 지질 포스파타제 억제제, IGF-I 억제제, FGF3 조절제, mTOR 억제제, Smac 모방체, HDAC 억제제, 세포 분화를 유도하는 약제, 브래디키닌 1 수용체 길항제, 엔지오텐신-II 길항제, 사이클로옥시게나제 억제제, 헤파라나제 억제제, 림포카인 억제제, 사이토카인 억제제, IKK 억제제, P38MAPK 억제제, HSP90 억제제, 멀티키나아제 억제제, 비스포스파네이트, 라파마이신 유도제, 항아포토시스 경로 억제제, 아포토시스 경로 작용제, PPAR 작용제, Ras 이소형의 억제제, 텔로머라제 억제제, 프로테아제 억제제, 메탈로프로테이나제 억제제 및 아미노펩티다제 억제제를 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0178] 종양 질병, 증식성 장애 및 암의 치료를 위해 본 발명에 따르는 화합물은 다카르바진(DTIC), 악티노마이신C, D 및 F, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 에스트라무스틴, 메이탄시놀, 리파마이신, 스트렙토바리신, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 데토루비신, 카르미노마이신, 이다루비신, 에피루비신, 에소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신 A, A₂, 및 B, 캠포테신, Irinotecan[®]

, Topotecan[®]

, 9-아미노캠포테신, 10,11-메틸렌디옥시캠포테신, 9-니트로캠포테신, 보르테조미드, 테모졸로마이드, TAS103, NPI0052, 콤브레타스타틴, 콤브레타스타틴 A-2, 콤브레타스타틴 A-4, 칼리케아미신, 네오키르시노스타틴, 에포틸론 A, B, C 및 반합성 변이체, Herceptin[®]

, Rituxan[®]

, CD40 항체, 아스파라기나제, 인터류킨, 인터페론, 류프롤라이드 및 페가스파르가제, 5-플루오로우라실, 플루오로데옥시우리딘, 프로라푸르, 5'-데옥시플루오로우리딘, UFT, MITC, S-1 카페시타빈, 디에틸stil베스트롤, 타목시펜, 토레메핀, 톨무텍스, 티미태그, 플루타미드, 플루옥시메스테론, 비칼루타미드, 피나스테라이드, 에스트라디올, 트리옥시펜, 텍사메타손, 류프로엘린 아세테이트, 에스트라무스틴, 드롤록시펜, 메드록시프로게스테론, 메게스테롤 아세테이트, 아미노글루테티미드, 테스톨락톤, 테스토스테론, 디에틸stil베스트롤, 히드록시프로게스테론, 미토마이신 A, B 및 C, 포르피로마이신, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 테트라플라틴, 백금-DACH, 오르마플라틴, 탈리도마이드, 레날리도마이드, CI-973, 텔로메스타틴, CHIR258, Rad 001, SAHA, Tubacin, 17-AAG, 소라페닙, JM-216, 포도필로톡신, 에피포도필로톡신, 에토포사이드, 테니포사이드, Tarceva[®]

, Iressa[®]

, Imatinib[®]

, Miltefosine[®]

, Perifosine[®]

, 아미노프테린, 메토티렉세이트, 메토프테린, 디클로로-메토티렉세이트, 6-머캅토피린, 티오구아닌, 아자티오프린, 알로푸리놀, 클라드리빈, 플루다라빈, 펜토스타틴, 2-클로로아테노신, 데옥시사이티딘, 사이토신 아라비노사이드, 사이타라빈, 아자시티딘, 5-아자사이토신, 켄시타빈, 5-아자사이토신-아라비노사이드, 빈크리스틴, 빈블라стин, 비노렐빈, 류로신, 류로시딘 및 빈데신, 파클리탁셀, 탁소테르 및 도세탁셀을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0179] 염증 질환 및 통증 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 코르티코스테로이드, 비스테로이드 항염증제, 근이완제 및 다른 약제와 그것의 조합, 마취제 및 다른 약제와 그것의 조합, 거담제 및 다른 약제와 그것의 조합, 항우울제, 항경련제 및 그것의 조합; 항고혈압제, 오피오이드, 국소 카나비노이드 및 기타 약제, 예컨대 캅사이신을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0180] 염증 질환 및 통증 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 베타메타손 디프로피오네이트(증가 및 비증가), 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 프레드니솔론, 디플로라손 디아세테이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 암시노나이드, 텍사메타손, 텍소시메타손, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 할로시노나이드, 클로코르탈론 피발레이트, 텍소시메타손, 플루란도레날라이드, 살리실레이트, 이부프로펜, 케토프로펜, 에토돌락, 디클로페낙, 메클로페나메이트 소듐, 나프록센, 피록시김, 셀레콕싯, 사이클로벤자프린, 바클로펜, 사이클로벤자프린/리도카인, 바클로펜/사이클로벤자프린, 사이클로벤자프린/리도카인/케토프로펜, 리도카인, 리도카인/데옥시-D-글루코스, 프틸로카인, EMLA Cream(Eutectic mixture of Local Anesthetics)(리도카인 2.5%

및 프릴로카인 2.5%), 구아이페네신, 구아이페네신/케토프로페드사이클로벤즈아프린, 아미트립틸린, 독세핀, 데시프라민, 이미프라민, 암목사핀, 클로미프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 돌록세틴, 미르타제핀, 니속세틴, 마프로틸린, 레복세틴, 플루옥세틴, 플루복사민, 카르바마제핀, 펠바메이트, 라모트리진, 토피라메이트, 티아가바인, 옥카르바제핀, 카르바메지핀, 조니사미드, 맥실레틴, 가바펜티드클로니딘, 가바펜틴/카르바마제핀, 카르바마제핀사이클로벤즈아프린, 클로니딘을 포함하는 항고혈압제, 코데인, 로페르아미드, 트람돌, 모르핀, 펜타닐, 옥시코돈, 히드로코돈, 레보르판올, 부토르판올, 멘톨, 동록유, 캄퍼, 유칼립투스 오일, 터펜틴 오일; CB1/CB2 리간드, 아세트아미노펜, 인플릭시맵; 산화질소 신타제 억제제, 특히 유도성 산화질소 신타제 억제제; 및 다른 약제, 예컨대 캡사이신을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0181] 눈의 안과적 장애 및 질환의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 베타-차단제, 탄산 탈수 효소 억제제, α_1 -아드레날린성 길항제를 포함하는 알파-아드레날린성 길항제 및 베타-아드레날린성 길항제, 알파 2 작용제, 동공축소제, 프로스타글란딘 유사체, 코르티코스테로이드 및 면역억제제 다음을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0182] 눈의 안과적 장애 및 질환의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 티몰롤, 베타솔롤, 레보베타솔롤, 카르테올롤, 레보부놀롤, 프로프라놀롤, 브린졸라미드, 도르졸라미드, 니프라딜롤, 이오피딘, 브리모니딘, 필로카르필, 에피네프린, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 우노프로스톤, 텍사메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 사이클로스포린 및 면역글로불린을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0183] 자가면역 장애의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 코르티코스테로이드, 면역억제제, 프로스타글란딘 유사체 및 항대사물질을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0184] 자가면역 장애의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 텍사메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 아자티오프린, 사이클로스포린, 면역글로불린, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 우노프로스톤, 인플릭시맵, 루텍시맵 및 메토타렉세이트를 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0185] 대사 장애의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체, 인슐린 분비촉진제, 인슐린 증감제, 비구아니드 약제, 알파-글루코시다제 억제제, 인슐리노트로픽 설폰닐우레아 수용체 리간드, 단백질 티로신 포스포타제-1B(PTP-1B) 억제제, GSK3(글리코젠 신타제 키나아제-3) 억제제, GLP-1(글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, DPPIV(디펩티딜 펩티다제IV) 억제제, RXR 리간드 소듐-의존성 글루코스 코트랜스포터 억제제, 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, AGE 브레이커, PPAR 조절제 및 비-글리타존형 PPAR 작용제를 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0186] 대사이상의 치료를 위해, 본 발명에 따르는 화합물은 인슐린, 메트포르민, 글리피지드, 글리부리드, 아마릴, 메글리티니드, 나테글리니드, 레파글리니드, PT-112, SB-517955, SB4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, GW-0791, AGN-.sup.194.sup.204, T-1095, BAY R3401, 아카르보스 엑센딘-4, DPP728, LAF237, 빌다글립틴, MK-043 1, 삭사글립틴, GSK23A, 피오글리타존, 로시글리타존, 실시예 4, 및 GI-262570의 화합물 19와 같은 특허 WO 031043985에서 설명되는 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술폰닐}2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산을 포함하는 군으로부터 선택되는 약제와 함께 투여될 수 있다.

[0187] 질환

[0188] 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 호변체를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환에 걸린 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법이 본원에 기술된다.

[0189] 본 발명은 또한 이에 제한되지 않고, 종양, 혈액, 염증, 안과, 신경, 면역, 심혈관, 및 피부 질환 뿐만 아니라, 예를 들어 인간 또는 다른 포유류에서 과량의 또는 비조절 TNF, IL-1, IL-6 및 IL-8 생성을 포함하는 과량의 또는 비조절 전염증 사이토카인 생성에 의해 야기되는 질환을 포함하는 MEK 키나아제가 한 역할을 하는 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료로 확장된다. 본 발명은 이러한 사이토카인 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 그러한 사용 및 용도로 확장한다. 더 나아가, 본 발명은 임의의 이러한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 MEK 억제제의 유효량을 인간에게 투여하는 것으로 확장된다.

[0190] MEK 키나아제가 직접적으로 또는 사이토카인 TNF, IL-1, IL-6 및 IL-8을 포함하는 전염증 사이토카인을 통해 한 역할을 하는 질환 또는 장애는 제한없이, 건조성 각막염, 녹내장, 자가면역 질환, 염증성 질환, 뼈 파괴 장애, 증식성 장애, 신경퇴행성 장애, 바이러스 질환, 알레르기, 전염성 질환, 심장마비, 혈관생성 장애, 뇌졸중 등의

재관류/허혈, 혈관 과다형성, 기관 저산소, 심장비대, 트롬빈-유도 혈소판 응집 및 프로스타글란딘 엔도퍼옥시 다제 합성효소-2(COX-2)와 관련된 이상을 포함한다.

[0191] 본 발명의 특정 양태에서, 질환은 이에 제한되는 것은 아니지만, 암, 과대형성, 재협착, 염증, 면역 장애, 심장 비대, 아테롬성 동맥경화증, 통증, 편두통, 혈관형성관련 이상 또는 장애, 제한되는 것은 아니지만, 수술, 혈관 형성술 또는 다른 상태를 포함하는 의학적 상태 후 증식 유도를 포함하는 인간 또는 동물의 과증식성 질환이다.

[0192] 추가 구체예에서, 상기 과증식성 질환은 혈액 및 비혈액 암으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또 추가 구체예에서, 상기 혈액 암은 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또한 추가 구체예에서, 상기 백혈병은 급성 및 만성 백혈병으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또한 추가 구체예에서, 상기 급성 백혈병은 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 급성 비림프구성 백혈병(ANLL)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또한 추가 구체예에서, 상기 만성 백혈병은 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 만성 골수성 백혈병(CML)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 상기 림프종은 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 상기 혈액암은 다발성 골수종이다. 다른 구체예에서, 상기 혈액암은 낮은, 중간, 또는 높은 등급을 가진다. 다른 구체예에서, 상기 비혈액암은 뇌암, 두경부암, 폐암, 유방암, 생식계 암, 소화계 암, 췌장암 및 비뇨기계 암으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 상기 소화계 암은 상부소화관 또는 결장직장암이다. 추가 구체예에서, 상기 비뇨기계 암은 방광암 또는 신세포암이다. 추가 구체예에서, 상기 생식계 암은 전립선암이다.

[0193] 본원에 기술된 화합물 및 방법을 사용하여 처리될 수 있는 암의 추가적인 유형은 구강암 및 인두암, 호흡계 암, 뼈암 및 관절 암, 연부조직암, 피부암, 생식기계암, 눈 및 안와암, 신경계 암, 림프계암 및 내분비계암을 포함한다. 특정 구체예에서, 이들 암은 실암, 구강암(mouth cancer), 인두암 또는 다른 구강암; 식도암, 위암 또는 소장암; 결장암 또는 직장암, 항문암 또는 항문직장암; 간암, 간내담관암, 담낭암, 췌장암 또는 다른 담즙 또는 소화기관의 암; 후두암, 기관지암 및 기타 호흡기관의 암; 심장암, 흑색종, 기저세포암, 편평세포암, 기타 비상피성 피부암; 자궁암 또는 자궁경부암; 자궁체부암; 난소암, 외음부암, 질암 또는 다른 여성 생식기 암; 전립선암, 고환암, 음경암 또는 다른 남성 생식기 암; 방광암; 신장암; 신세포, 골반 또는 요도암 또는 비뇨생식기관의 다른 암; 갑상선암 또는 다른 내분비계암; 만성 림프구성 백혈병; 및 피부 T-세포 림프종, 과립구와 단구 둘 다의 암으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0194] 본원에 기술된 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암의 또 다른 유형은 선암, 혈관육종, 성상세포종, 청신경종, 악성 뇌교종, 기저세포암, 배반 신경야교종, 연골육종, 용모암, 척색종, 두개인두종, 피부 악성흑색종, 낭선암, 내피종, 태생성 암종, 상의세포종, 유원종양, 상피성 암종, 섬유육종, 위암, 비뇨생식기암, 교모세포종, 혈관아세포종, 간암, 간세포암, 카포시 육종, 거대세포암종, 평활근육종, 지방육종, 림프관 육종, 림프관 내피육종, 수질 갑상선 암종, 수모세포종, 뇌수막종, 중피종, 골수종, 점액육종, 신경모세포종, 신경섬유육종, 핍지교종, 골원성육종, 상피성 난소암, 유두갑상선암, 유두선암, 부갑상선 종양, 크롬친화성 세포종, 송과체종, 형질구종, 망막모세포종, 횡문근육종, 피지샘암, 정상피종, 피부암, 흑색종, 소세포 폐암, 편평세포암, 땀샘 암종, 활막종, 갑상선암, 포도막흑색종 및 율름종양을 포함한다.

[0195] 또한 화학식 I 내지 화학식 II의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 수화물 또는 유도체의 치료적으로 유효량을 항종양제와 조합하여 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서 과증식성 장애를 치료하는 방법이 기술된다. 일부 구체예에서, 항종양제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사산물, 끼어들기 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소 억제제, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변경제, 항-호르몬, 신생혈관형성 억제제 및 항안드로겐으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0196] 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법을 사용하여 치료되는 질환은 혈액 장애일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 혈액 장애는 겸상적혈구빈혈증, 골수이형성성 장애(MDS) 및 골수증식성 장애로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 상기 골수증식성 장애는 진성다혈구증, 골수섬유증 및 진성혈소판증가증으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0197] 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 상당히 덜 해로운 부작용을 가지는 추가적인 이점이 있는 항염증제로서 유용할 수 있다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 이에 제한되는 것은 아니지만, 류마티스 관절염, 척추관절염, 통풍성 관절염, 골 관절염, 전신 홍반성 낭창, 소아 관절염, 급성 류마티스 관절염, 장병증성 관절염, 신경병변성 관절염, 건선성 관절염 및 화농성 관절염을 포함하여 관절염을 치료하는데 유용하다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 또한 골다공증 및 기타 관련 뼈 장애를 치료하는데 유용하다. 본원에 기술된 이들 화합물, 조성물 및 방법은 또한 역류성 식도염, 설사, 염증성 장질환, 크론병, 위염, 과민성 대장 증후군

및 케양성 대장염과 같은 위장관 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 또한 바이러스 감염 및 낭포성 섬유증과 관련된 것과 같은 폐 염증의 치료에 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 또한 단독으로 또는 통상적인 면역조절제와 조합하여 장기 이식 환자에서 유용하다. 또한 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 피부염 및 바이탈리고(vitaligo)의 치료에 유용하다. 특히 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 염증성 질환, 류마티스 관절염의 치료에 유용하다.

[0198] 예방되거나 또는 치료될 수 있는 추가 염증성 질환은 이에 제한되는 것은 아니지만, 천식, 알레르기, 호흡 장애 증후군 또는 급성 또는 만성 췌장염을 포함한다. 더 나아가서, 호흡계 질병은 이에 제한되는 것은 아니지만, 만성 폐쇄성 폐질환 및 폐섬유화증을 포함하는 호흡계 질환이 예방되거나 또는 치료될 수 있다. 추가로, 본원에 기술된 MEK 키나아제 억제제는 또한 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 합성효소-2(COX-2) 생성과 관련된다. 프로스타글란딘과 같은 아라키돈산으로부터 유래된 사이클로옥시게나제 경로의 전염증 매개자는 유도가능한 COX-2 효소에 의해 생성된다. COX-2의 조절은 매우 다양한 세포에 영향을 미치는 이들 전염증 매개자들을 조절할 것이며, 매우 다양한 질환 상태 및 이상의 중요하고 결정적인 염증 매개자이다. 특히, 이들 염증 매개자는 통증 수용체 및 부종의 민감화에서와 같은 통증과 관련되어 있다. 따라서 예방되거나 또는 치료될 수 있는 추가적인 MEK 키나아제 매개 이상은 부종, 무통각, 발열 및 통증, 예컨대 신경근 통증, 두통, 치통, 관절염 통증 및 압에 의해 야기되는 통증을 포함한다.

[0199] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 안과적 장애일 수 있다. 혈관생성이 발병기전에 한 역할을 하는 안과 질환 및 다른 질환은 치료되거나 예방될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 건조성 각막염(쇼그렌 증후군을 포함), 황반변성, 폐쇄각 녹내장 및 광각 녹내장, 망막 신경절 변성, 눈 허혈, 망막염, 망막병증, 포도막염, 안성 눈부심 및 눈 조직의 급성 손상과 관련된 염증 및 통증을 포함한다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 녹내장성 망막병증 및/또는 당뇨망막병증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 또한 백내장 수술 및 굴절수술과 같은 눈 수술로부터의 수술후 염증 또는 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 추가 구체예에서, 상기 안과 장애는 건조성 각막염, 폐쇄각 녹내장 및 광각 녹내장으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0200] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 질환은 자가면역 질환일 수 있다. 예방되거나 또는 치료될 수 있는 자가면역 질환은 이에 제한되는 것은 아니지만, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 염증성 통증, 케양성 대장염, 크론병, 치주질환, 측두하악관절 병, 다발성 경화증, 당뇨병, 사구체신염, 전신 홍반성 낭창, 강피증, 만성 갑상선염, 그레이브씨병, 용혈성 빈혈, 자가면역성 위염, 자가면역성 호중구감소증, 혈소판 감소증, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 아토피 피부염, 이식편대숙주질환 및 건선을 포함한다. 예방되거나 또는 치료될 수 있는 염증성 질환은 이에 제한되는 것은 아니지만, 천식, 알레르기, 호흡 장애 증후군 또는 급성 또는 만성 췌장염을 포함한다. 특히 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 류마티스 관절염 및 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

[0201] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 피부 장애일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 피부 장애는 이에 제한되는 것은 아니지만, 흑색종, 기저세포암, 편평세포암, 기타 비상피성 피부암뿐만 아니라 건선 및 지속적 가려움증, 및 피부 및 피부 구조와 관련된 다른 질환을 포함하는 군으로부터 선택되며, 본 발명의 MEK 키나아제 억제제로 치료되거나 또는 예방될 수 있다.

[0202] 치료되거나 또는 예방될 수 있는 대사질환은 이에 제한되는 것은 아니지만, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 및 1형 및 2형 당뇨병을 포함한다. 추가로, 본원에 기술된 조성물은 인슐린 저항성 및 통상적으로 과장된 염증 신호와 관련된 아테롬성 동맥경화증과 같은 다른 대사 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0203] 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 또한 혈관 질병, 편두통, 결절성동맥주위염, 갑상선염, 재생불량성 빈혈, 호지킨 질병, 부종성경화증, 류마티즘열, 1형 당뇨병, 중증 근무력증을 포함하는 근신경계 질환, 다발성 경화증과 같은 백질 질환, 유육종증, 사구체 신염, 신증후군, 베체트병, 다발성 근염, 치은염, 치주병, 과민성, 손상 후 발생하는 종창, 심근허혈을 포함하는 허혈, 심혈관 허혈 및 심장마비에 대한 2차 허혈 등과 같은 질환에서 조직 손상을 치료하는데 유용하다. 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 또한 알레르기 비염, 호흡곤란 증후군, 내독소 쇼크 증후군 및 아테롬성 동맥경화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0204] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 심혈관이상일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 심혈관이상은 아테롬성 동맥경화증, 심장비대, 특발성 심근증, 심부전, 혈관생성 관련 이상 또는 장애, 및 이에 제한되는 것은 아니지만, 수술 및 혈관형성술로부터 생기는 재협착을 포함하는 의학적 이상 후 유도된 증식으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

- [0205] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 신경 장애일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 신경 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 알츠하이머성 치매 및 뇌졸중, 허혈 및 외상으로부터 초래되는 중추신경계 손상으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 상기 신경 장애는 간질, 신경성 동통, 우울 및 조울증으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0206] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 급성 골수성 백혈병, 흉선암, 뇌암, 폐암, 편평세포암, 피부암, 안암, 망막모세포종, 안내 흑색종, 구강암 및 구강인두암, 방광암, 위장관암, 위암, 췌장암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 두경부암, 신세포암, 신장암, 간암, 난소암, 전립선암, 결장직장암, 식도암, 고환암, 부인과암, 갑상샘암, CNS, PNS, AIDS 관련(예를 들어, 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스 유발암과 같은 암일 수 있다. 일부 구체예에서, 본 화합물 및 조성물은 피부의 양성 과다형성(예를 들어 건선), 재협착, 또는 전립선의 양성 과다형성(예를 들어, 양성 전립선 비대증(BPH))과 같은 비암성 과증식성 장애의 치료를 위한 것이다.
- [0207] 추가로, 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 포유류의 췌장염, 신장병(증식성 사구체신염 및 당뇨병-유발된 신세포 질병), 통증, 맥관형성 또는 혈관생성과 관련된 질환, 종양 신생혈관형성, 만성 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 아테롬성 동맥경화증, 피부병, 예컨대 건선, 습진 및 강피증, 당뇨병, 당뇨병망막병증, 미숙아 망막병증, 노인성 황반변성, 혈관종, 신경교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소암, 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암 및 표피양암일 수 있다.
- [0208] 추가로 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료되는 질환은 포유류에서 미분화세포 이식의 방지일 수 있다.
- [0209] 본 발명의 방법에 따르는 상기 화합물의 화합물 에스테르, 프로드러그, 용매화합물, 수화물 또는 유도체 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로 치료될 수 있는 환자는, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같이, 건선; 재협착; 아테롬성 동맥경화증; BPH; 유방암, 예컨대 젖샘 관 조직 내 관상피암, 수질 암종, 콜로이드 암종, 관형 암종, 및 염증성 유방암; 난소 내 선암과 같은 상피 난소 종양 및 난소로부터 복강으로 이동한 선암을 포함하는 난소암; 자궁암; 편평세포 암종 및 선암을 포함하는 자궁 경부 상피 내 선암과 같은 자궁경부암; 전립선암, 예컨대 뼈로 이동한 선암 또는 위선암으로부터 선택되는 전립선암; 췌장암, 예컨대 췌장 관조직 내 상피 암종 및 췌장관 내 선암; 방광암, 예컨대 방광 내 이행상피암종, 요로 상피세포 암종(이행상피암종); 방광을 따라 늘어선 요로 상피세포 내 종양, 편평세포암, 선암 및 소세포암; 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모양 세포성 백혈병, 척수형성부전증 및 골수증식성 장애; 뼈암; 폐암, 예컨대 편평세포암으로 나뉘어지는 비소세포폐암(NSCLC), 선암, 및 거대세포 미분화 암종, 및 소세포 폐암; 피부암, 예컨대 기저세포암, 흑색종, 편평세포암 및 때때로 편평세포암으로 진행되는 피부 이상인 광선각화증; 눈 망막모세포종; 피부 또는 안내(눈) 흑색종; 원발성 간암(간에서 시작되는 암); 신장암; 갑상선암, 예컨대 유두, 여포, 수질 및 역형성; AIDS-관련 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, B-세포 면역아세포 림프종 및 작은 비분리세포 림프종; 카포시 육종; B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV)를 포함하는 바이러스 유발 암, 및 간세포암; 인간 림프친화 바이러스-1형(HTLV-1) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 파필로마바이러스(HPV) 및 자궁경부암; 중추신경계 암(CNS), 예컨대 신경교종(성상세포종, 악성뇌교종, 또는 교모세포종), 핍지교종, 상의세포종, 뇌수막종, 림프종, 신경초종, 및 수모세포종을 포함하는 원발성 뇌종양; 말초신경계(PNS) 암, 예컨대 청신경초종 및 신경섬유종 및 신경초종을 포함하는 악성 말초 신경초종(MPNST), 악성 섬유성 세포종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 수막종, 악성 중피종 및 악성 혼합 물러리안 종양; 구강 및 구강인두암, 예컨대 하인두암, 후두암, 비인두암 및 구인두암; 위암, 예컨대 림프종, 위기질암 및 카르시노이드 종양; 정상피종 및 비정상피종을 포함하는 생식세포 종양(GCT)과 같은 고환암, 및 라이디히 세포 종양 및 세르톨리 세포 종양을 포함하는 성선간질성 종양; 흉선종, 흉선암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종 카르시노이드 또는 카르시노이드 종양과 같은 흉선암; 직장암; 및 결장암으로 진단된 환자를 포함한다.
- [0210] 키트
- [0211] 본원에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 본원에 기술된 것과 같은 장애의 치료를 위한 키트를 제공한다. 이들 키트는 용기 내에 본원에 기술된 화합물, 화합물들 또는 조성물들을 포함하며, 선택적으로 과학적 참고문헌, 포장 삽입재료, 임상시험 결과 및/또는 이것들의 요약 등과 같은 다양한 방법 및 접근법에 따라서 키트의 용도를 교시하는 설명서를 포함하는데, 이것은 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 확고히 하고/하거나 용량, 투여, 부작용, 약물 상호작용, 또는 의료인에게 유용한 다른 정보를 기술한다. 이러한 정보는 다양한 연구들, 예를 들어 생체내 모델을 수반하는 실험동물물을 사용하는 연구 및 인간 임상 시험을 기반으로 한 연구들의 결과를

기반으로 할 수 있다. 본원에 기술된 키트는 의사, 간호사, 약사, 처방사 등을 포함하는 의료인에게 제공되고, 시판되고/시판되거나 촉진될 수 있다. 키트는 또한, 일부 구체예에서 소비자에게 직접 시판될 수 있다.

[0212] 본원에 기술된 화합물은 진단을 위해 그리고 연구 시약으로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여 차별분석 및/또는 조합론에서 도구로서 사용되어 세포 및 조직 내에서 발현된 유전자의 발현 패턴을 설명할 수 있다. 하나의 비제한적 예로서, 하나 이상의 화합물로 처리된 세포 또는 조직 내의 발현 패턴은 화합물로 처리되지 않은 대조군 세포 또는 조직과 비교되며, 생성된 패턴이, 예를 들어 시험된 유전자의 질병 연관성, 신호처리 경로, 세포 편재화, 발현 수준, 크기, 구조 또는 기능과 관련되기 때문에, 생성된 패턴은 유전자 발현의 차별적 수준에 대해 분석된다. 이들 분석은 자극된 세포 또는 비자극된 세포 상에서, 발현 패턴에 영향을 미치는 다른 화합물의 존재 또는 부재하에서 수행될 수 있다.

[0213] 인간 치료에 유용한 것 외에, 본 발명의 화합물 및 조제물은 또한 포유류, 설치류 등을 포함하는 반려동물, 이국적 동물 및 농장 동물의 수의과 치료에 유용하다. 더 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

[0214] 일반적으로, 본 발명에 사용된 화합물은 당업계에 알려진 표준 기법에 의해, 그것과 유사한 공지된 공정에 의해 및/또는 본원에 기술된 공정에 의해, 상업적으로 이용가능한 또는 생산가능한 출발 물질을 사용하여 일상적이고, 통상적인 화학적 방법에 따라서 제조될 수 있다. 하기 제조 방법은 본 발명의 화합물의 합성에서 독자에게 도움을 주기 위해 나타낸다.

[0215] 실험적 실시예

[0216] 일반적 실험 방법

[0217] 공기 및 수분 민감성 액체 및 용액을 주사기 또는 캐놀라를 통해 옮겼고, 고무젺타를 통해 반응 용기로 도입하였다. 상업적 등급의 시약 및 용매를 추가 정제 없이 사용하였다. 용어 "감압 하 농도" 또는 "진공에서"는 대략 15mmHg에서 부치(Buchi) 회전 증발기의 사용을 말한다. 모든 온도는 섭씨(°C)에서 교정되지 않은 것으로 보고한다.

[0218] 용액의 탈기를 수행하였을 때, 용액을 통한 질소 기체 버블링에 의해 달성하였다.

[0219] 박막 크로마토그래피(TLC)를 EM 사이언스(EM Science)의 사전코팅된 유리 충전 실리카겔 60 A F-254 250pm 플레이트 상에서 수행하였다. 컬럼 크로마토그래피(플래쉬 크로마토그래피)를 32마이크론 내지 63마이크론, 60Å, 실리카겔을 사전충진한 카트리지를 사용하여 콤비플래쉬 시스템(Combiflash system) 상에서 수행하였다. Gilson 215 시스템을 사용하고, YMC Pro-C18 AS-342(150 x 20mm I.D.) 컬럼을 사용하여, 조제용 역상 HPLC 크로마토그래피를 사용하는 정제를 달성하였다. 통상적으로, 사용한 이동층은 H₂O(A)와 MeCN (B)의 혼합물이었다. 물을 0.1% TFA와 혼합할 수 있다. 통상적인 구배는 이하에 기술한다:

[0220] HPLC 방법(방법 H): 페노메넥스(Phenomenex) C18(150 X 30mm) 5μ 컬럼, 20분에 걸쳐 5% 아세트오니트릴 내지 90% 아세트오니트릴, 유속 20mL/분

[0221] LC-MS/MS 방법 : Zorbax C18(15 cm X 2.1mm) 컬럼, 용매 A: 0.1% 포름산이 있는 아세트오니트릴, 용매 B: 0.1% 포름산이 있는 물, 15분에 걸쳐 5% A 내지 85% A 구배.

[0222] 루틴(Routine) 1차원 NMR 분광법을 400MHz 또는 500MHz 베리안 머큐리-플러스(Varian Mercury-plus) 분광기 상에서 수행하였다. 샘플을 캠브릿지 아이소토프 랩(Cambridge Isotope Labs)에서 얻은 중수소화한 용매 중에 용해하였고, 5mm ID 윌매드(Wilmad) NMR 튜브로 옮겼다. 293° K에서 스펙트럼을 얻었다. 화학적 이동을 ppm 스케일로 기록하였고, 적절한 잔여 용매 신호에 대해, 예컨대 ¹H 스펙트럼으로는 DMSO-d₆에 대해 2.49ppm, CD₃CN에 대해 1.93ppm, CD₃OD에 대해 3.30ppm, CD₂Cl₂에 대해 5.32ppm, 및 CDCl₃에 대해 7.26ppm, ¹³C 스펙트럼으로는 DMSO-d₆에 대해 39.5ppm, CD₃CN에 대해 1.3ppm, CD₃OD에 대해 49.0ppm, CD₂Cl₂에 대해 53.8ppm 및 CDCl₃에 대해 77.0ppm를 언급하였다.

[0223] 일반적 조제 방법을 반응식에서, 그리고 다음의 특정 조제 예에 의해 설명한다.

[0224] 약어 및 두문자어

[0225] 다음의 약어를 본원에서 사용할 때, 그것들은 다음의 의미를 가진다:

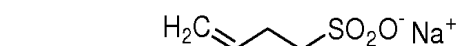
[0226]	AcOH	아세트산
[0227]	anhy	무수물
[0228]	Bu	부틸
[0229]	n-BuOH	<i>n</i> -부탄올
[0230]	t-BuOH	<i>tert</i> -부탄올
[0231]	t-BuOK	포타슘- <i>tert</i> -부톡사이드
[0232]	CBS	코리-백시-시바타(Corey-Bakshi-Shibata) 촉매
[0233]	CD ₃ OD	메탄올- <i>d</i> ₄
[0234]	CI-MS	화학 이온화 질량 분석법
[0235]	conc	농축
[0236]	DCC	디사이클로헥실카르보디이미드
[0237]	DCM	디클로로메탄
[0238]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[0239]	DME	1,2-디메톡시에탄
[0240]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0241]	DMSO	디메틸설폭사이드
[0242]	ee	거울상이성질체 잉여
[0243]	EI-MS	전자충격 질량분석법
[0244]	ES-MS	전자분사 질량분석법
[0245]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0246]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0247]	EtOH	에탄올
[0248]	Et ₂ O	에틸 에테르
[0249]	GC-MS	기체 크로마토그래피-질량분석법
[0250]	h	시간(들)
[0251]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0252]	IL-1(2,3,4,n)	인터류킨-1(2,3,4,n) 단백질
[0253]	LC-MS	액체 크로마토그래피-질량 분석법
[0254]	LG	이탈기
[0255]	LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0256]	Me	메틸
[0257]	MeOH	메탄올
[0258]	mg	밀리그램
[0259]	min	분(들)
[0260]	mL	밀리리터

[0261]	mmol	밀리몰
[0262]	NMR	핵자기공명
[0263]	NMO	<i>N</i> -메틸 모르폴린- <i>N</i> -옥사이드
[0264]	ppm	백만분율
[0265]	R_f	체류인자
[0266]	t_R	체류시간
[0267]	rt	실온
[0268]	THF	테트라히드로푸란
[0269]	TFA	트리플루오로아세트산
[0270]	TLC	박층 크로마토그래피
[0271]	UV	자외선
[0272]	하기 구체적 실시예는 본원에 기술된 발명을 설명하기 위해 제공되지만, 그것들은 임의의 방식으로 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.	

[0273] 실험적 실시예

[0274] 중간체 1

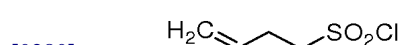
[0275] 부트-3-엔-1-설폰산의 나트륨 염의 제조



[0277] 물(7mL) 중에서 4-브로모-1-부텐(1.0g, 7.4mmol)와 소듐 설파이트(1.12g, 8.88mmol)의 용액을 16시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였고, 수층을 농축하여 부트-3-엔-1-설폰산(2.13g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 나트륨 염): δ 2.30-2.36 (2H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 4.91 (1H, dd, $J=10$, 1.2), 5.00 (1H, dd, $J=17.2$, 1.6), 5.72-5.79 (1H, m).

[0278] 중간체 2

[0279] 부트-3-엔-1-설폰산 나트륨 염의 설폰닐 클로라이드의 제조



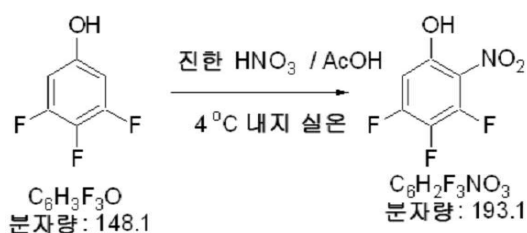
[0281] 소듐 부트-3-엔-1-설포네이트(중간체 1, 7.0g)을 0°C에서 차가운 염화옥살릴(70mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하였고, DMF(1mL)를 10분의 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 과량의 염화옥살릴을 감압하에 제거하였고, 잔여물을 디에틸에테르 중에 용해하였다. 에테르층을 분리하였고, 농축하여 부트-3-엔-1-설폰닐 클로라이드(4.5g)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.76-2.82 (2H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 5.19-5.24 (2H, m), 5.78-5.83 (1H, m).

[0282] 중간체 3

[0283] 3,5-디플루오로-2-니트로페놀의 제조

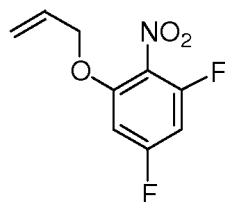
[0284]

[0285] 빙초산(12mL) 중의 3,5-디플루오로페놀(2.0g, 13.5mmol)의 빙냉 교반 용액에 진한 질산(2.0mL, 70%)을 적가하였다. 첨가 완료시, 반응 혼합물을 실온까지 가온하였고, 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 얼음물에 부었고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 2회 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 농축하여 3,5-디플루오로-2-니트로페놀과 3,5-디플루오로-4-니트로페놀의 혼합물(3.5g)을 수득하여서, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0286] 중간체 4[0287] 3,4,5-트리플루오로-1-니트로페놀의 제조

[0288]

[0289] 3,4,5-트리플루오로페놀(14.81g, 0.1mol)을 빙초산(50mL) 중에 용해하였고, 4°C로 냉각시키는 한편, 혼합물의 색이 황색으로 되는 시간 동안 진한 질산(5mL, 70%)을 15분에 걸쳐 적가하였다. HNO_3 의 첨가 완료시, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 추가 30분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 분액의 TLC 분석은 새로운 비극성 스팟이 형성된 것과, 출발 물질의 완전한 소모를 나타낸다. 그 다음에 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하였고, 분별 깔대기로 옮겼으며, 방대한 양의 물로 세척하였다(3 x 100mL). 마지막으로 유기층을 브라인으로 세척하였고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시켰으며, 감압하에 증발시켜 노르스름한 오일로서 미정제 생성물을 얻었다(17.3g, 90%). 이러한 미정제 물질을 중간체 6에 기술되는 이후의 단계에서 직접 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.84 (m, 1H, ArH), 10.28 (brs, 1H, OH).

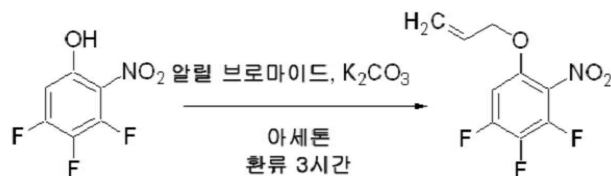
[0290] 중간체 5[0291] 3,5-디플루오로-2-니트로페놀의 알릴에테르의 합성

[0292]

[0293] 아세톤(50mL) 중에서 3,5-디플루오로-2-니트로페놀과 3,5-디플루오로-4-니트로페놀(3.54g, 20mmol), 알릴 브로마이드(2.9g, 24mmol) 및 탄산칼륨(8.3g, 60mmol)의 용액을 2시간 동안 환류하였다. 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 25°C에서 농축하였다. 잔여물을 물로 희석하였고 에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰으며, 25°C에서 감압하에 농축하였다. 얻은 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0% 내지 1% 에틸 아세테이트-헥산)에 의해 정제하여 1-(알릴옥시)-3,5-디플루오로-2-니트로벤젠(934mg)을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.72 (2H, d, $J=10.8$), 5.32 (1H, d, $J=17.2$), 5.42 (1H, d, $J=17.2$), 5.98-6.02 (1H, m), 6.85 (1H, dt), 6.96 (1H, d).

[0294] **중간체 6**

[0295] **3,4,5-트리플루오로-2-니트로-페닐 알릴 에테르의 제조**

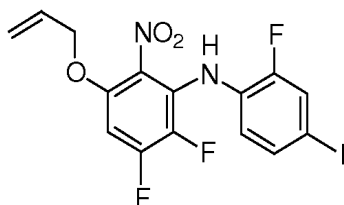


[0296]

[0297] 아세톤(25mL) 중의 미정제 3,4,5-트리플루오로-2-니트로페놀(중간체 4, 4.8g, 25mmol)의 용액에 K₂CO₃(50mmol) 및 알릴 브로마이드(3.6g, 30mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하였다. 이 시간에 반응 혼합물(25% EtOAc:헥산)의 TLC 분석은 모든 출발 물질이 소모되었다는 것과 비극성 스팟의 존재를 나타낸다. 가열을 중단하였고, 반응 혼합물을 냉각시켰다. 대부분의 아세톤을 진공하에서 증발시켰고, 남은 잔여물을 에테르(50mL)로 희석하였으며, 물로 연속적으로 세척하였다. 유기 에테르층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발에 의해 진공하에서 농축하였다. 미정제 황색-오렌지 오일을 헥산 대 15% 헥산:에틸 아세테이트 구배를 사용하여 실리카겔을 거쳐서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하였다. TLC로부터 균질한 분획을 수집하고, 합치며, 감압하에 증발시켜 알릴 에테르 생성물(5.5g, 95%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 4.65 (dt, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 2H, OCH₂), 5.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.45 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.98 (m, 1H, =CH), 6.72 (m, 1H, ArH).

[0298] **중간체 7**

[0299] **(3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민의 합성**

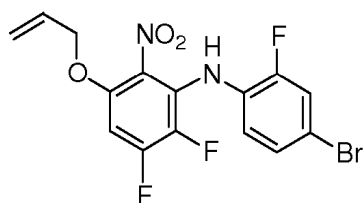


[0300]

[0301] THF(50mL) 중의 2-플루오로-4-요오도-페닐아민(1.1g, 4.6mmol)의 용액에 LHMDs 용액(6.0mL, 6.0mmol, THF 중에서 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(10mL) 중의 1-알릴옥시-3,4,5-트리플루오로-2-니트로벤젠(1.2g, 5.1mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 추가 1시간 동안 교반하였고, 실온이 되도록 하였으며, 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 ¹H NMR에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 얻은 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였으며, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 헥산과 함께 분쇄하여 황색 고체로서 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민(900mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.62 (2H, d, *J*=4.8), 5.33-5.36 (1H, d, *J*=10), 5.48 (1H, d, *J*=17.2), 5.98-6.02 (1H, m), 6.22 (1H, dd, *J*=2.4, 9.6), 6.36 (1H, dd, *J*=2, 10.4), 7.04-7.08 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.79 (1H, s).

[0302] **중간체 8**

[0303] **(3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-아민의 합성**



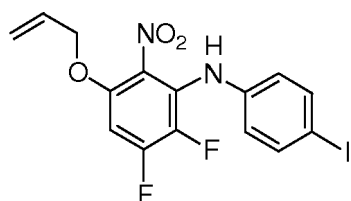
[0304]

[0305] THF(50mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-페닐아민(0.815g, 4.3mmol)의 용액에 LHMDs 용액(5.6mL, 5.6mmol, THF 중

의 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(10mL) 중의 1-알릴옥시-3,4,5-트리플루오로-2-니트로벤젠(1.1g, 4.7mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 1시간 동안 -78℃에서 그리고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 ^1H NMR에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였으며, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 얻은 잔여물을 헥산과 함께 분쇄하여 황색 고체로서 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-아민(724mg)을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.55 (2H, d, $J=5.6$), 5.32-5.36 (2H, m), 5.42 (1H, d), 6.02-6.08 (1H, m), 6.35 (1H, t, $J=8.8$), 6.60-6.65 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4$), 7.23 (1H, dd, $J=2.0, 10.4$).

[0306] 중간체 9

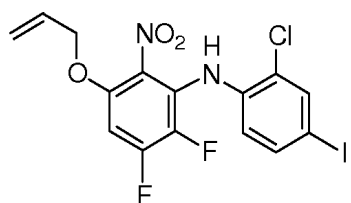
[0307] (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(4-요오도-페닐)-아민의 합성



THF(50mL) 중의 4-요오도페닐아민(0.940g, 4.3mmol)의 용액에 LHMS 용액(5.6mL, 5.6mmol, THF 중의 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(10mL) 중의 1-알릴옥시-3,4,5-트리플루오로-2-니트로벤젠(1.1g, 4.7mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 1시간 동안 -78℃에서 그리고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 ^1H NMR에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 시키고, 농축하였다. 얻은 잔여물을 헥산과 함께 분쇄하여 오렌지색 고체로서 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(4-요오도-페닐)-아민(1.1g)을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.54 (2H, d, $J=4.8$), 5.24 (1H, s), 5.32 (1H, d, $J=10.8$), 5.42 (1H, d, $J=17.2$), 6.06-6.02 (1H, m), 6.45 (2H, d, $J=8.4$), 6.57-6.62 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.4$).

[0310] 중간체 10

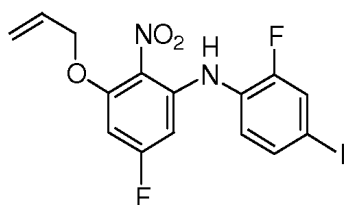
[0311] (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-클로로-4-요오도-페닐)-아민의 합성



THF(50mL) 중의 2-클로로-4-요오도-페닐아민(1.09g, 4.3mmol)의 용액에 LHMS 용액(5.6mL, 5.6mmol, THF 중의 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(10mL) 중의 1-알릴옥시-3,4,5-트리플루오로-2-니트로벤젠(1.1g, 4.7mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 1시간 동안 -78℃에서 그리고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 ^1H NMR에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였으며, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 얻은 잔여물을 헥산 중에서 재결정화하여 오렌지색 고체로서 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-클로로-4-요오도-페닐)-아민(843mg)을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.63 (2H, d, $J=5.2$), 5.37 (1H, d, $J=10.4$), 5.46 (1H, d, $J=17.2$), 5.96-6.00 (1H, m), 6.50-6.54 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=8$), 7.68 (1H, d, $J=2$).

[0314] 중간체 11

[0315] N-(3-(알릴옥시)-5-플루오로-2-니트로페닐)-2-플루오로-4-요오도벤젠아민의 합성

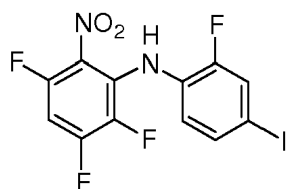


[0316]

[0317] THF(10mL) 중의 2-플루오로-4-요오도아닐린(933mg, 3.94mmol)의 용액에 LHMS 용액(5.1mL, 5.1mmol, THF 중의 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 30분 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(5mL) 중의 2-니트로-3,5-디플루오르페닐알릴 에테르(934mg, 4.3mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 서서히 실온까지 가온하였으며, 16시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC에 의해 표시됨), 반응 혼합물을 물로 킁칭하였고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 얻은 잔여물을 헥산 중에서 재결정화하여, N-(3-(알릴옥시)-5-플루오로-2-니트로페닐)-2-플루오로-4-요오도벤젠아민(1.56g)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.62 (2H, d, J=4.8), 5.33-5.36 (1H, d, J=10), 5.48 (1H, d, J=17.2), 5.98-6.02 (1H, m), 6.22 (1H, dd, J=2.4, 9.6), 6.36 (1H, dd, J=2, 10.4), 7.04-7.08 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m).

[0318] 중간체 12

[0319] 2,3,5-트리플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-6-니트로벤젠아민의 합성

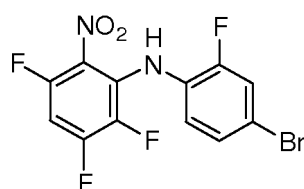


[0320]

[0321] THF(20mL) 중의 2-플루오로-4-요오도아닐린(1.0g, 4.21mmol)의 용액에 LHMS 용액(5.1mL, 5.1mmol, THF 중의 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 30분 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(5mL) 중의 2,3,4,6-테트라플루오로니트로벤젠(0.823g, 4.21mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 서서히 실온까지 가온하였으며, 16시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC에 의해 표시됨), 반응 혼합물을 물로 킁칭하였고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하였다. 미정제 잔여물을 헥산과 함께 분쇄하여, 2,3,5-트리플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-6-니트로벤젠아민(0.748g)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.71-6.76 (2H, m), 7.40 (1H, d, J= 8.8), 7.46 (1H, d, J=10), 7.69 (1H, s).

[0322] 중간체 13

[0323] (4-브로모-2-플루오로-페닐)-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민의 합성



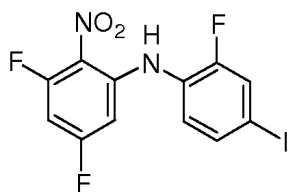
[0324]

[0325] THF(80mL) 중의 4-브로모-2-플루오로-페닐아민(2.0g, 10.5mmol)의 용액에 LHMS 용액(12.6mL, 12.6mmol, THF 중의 1M)을 -78℃에서 적가하였다. 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(20mL) 중의 1,2,3,5-테트라플루오로-4-니트로-벤젠(2.05g, 10.5mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 1시간 동안 -78℃에서 그리고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 ¹H NMR에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였으며, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 얻은 잔여물을 헥산 중에서 재결정화하여 황색 고체로서 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-

(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민(1.6g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.73-6.75 (1H, m), 6.86-6.87 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.4$), 7.30 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 10.8), 7.71 (1H, s).

중간체 14

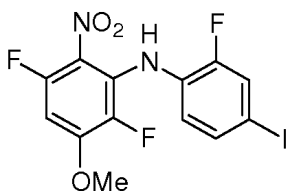
2-플루오로-*N*-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민의 합성



THF(20mL) 중의 2-플루오로-4-요오도아닐린(1.0g, 4.21mmol)의 용액에 LHMDs 용액(5.1mL, 5.1mmol, THF 중의 1M)을 -78°C 에서 적가하였다. 30분 동안 -78°C 에서 교반한 후, THF(5mL) 중의 2,4,6-트리플루오로니트로벤젠 (0.747g, 4.21mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였고, 이것을 서서히 실온까지 가온하였으며, 16시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC에 의해 표시됨), 반응 혼합물을 물로 킁칭하였고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔여물을 헥산과 함께 분쇄하여, 2-플루오로-*N*-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(1.1g)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.42-6.47 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 8.60 (1H, s).

중간체 15

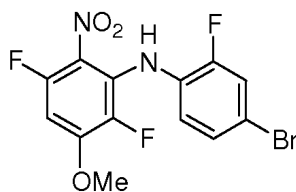
2,5-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시-6-니트로벤젠아민



THF(20mL) 중의 2,3,5-트리플루오로-*N*-(2-플루오로-4-요오도페닐)-6-니트로벤젠아민(중간체 12, 700mg, 1.7mmol)의 용액에 NaOMe 용액(Na 금속(39mg, 1.7mmol)을 4mL의 메탄올 중에 용해함으로써 제조함)을 -78°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하였고, 1시간 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 킁칭하였고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황색 고체로서 2,5-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시-6-니트로벤젠아민(597mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.95 (3H, s), 6.51-6.56 (1H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.8$), 7.42 (1H, dd, $J=1.6, 10$), 7.7 (1H, s).

중간체 16

(4-브로모-2-플루오로-페닐)-(2,5-디플루오로-3-메톡시-6-니트로-페닐)-아민



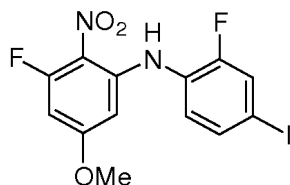
THF(10mL) 중의 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로-페닐)-아민(중간체 13, 1.5g, 4.1mmol)의 용액에 NaOMe 용액[Na 금속(100mg, 4.1mmol)을 메탄올(10mL) 중에 용해함으로써 제조함]을 -78°C 에서 적가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하였고, 1시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 얻은 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그

래피에 의해 정제하여, 황색 고체로서 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-(2,5-디플루오로-3-메톡시-6-니트로-페닐)-아민(912mg)을 수득하였다.

[0338] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.95 (3H, s), 6.50-6.55 (1H, m), 6.77 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.8$), 7.25-7.28 (1H, m), 7.71 (1H, s).

[0339] **중간체 17**

[0340] **2-플루오로-N-(3-플루오로-5-메톡시-2-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민**

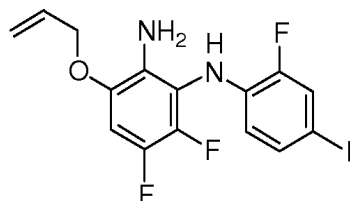


[0341]

[0342] THF(25mL) 중의 2-플루오로-N-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(중간체 14, 1.05g, 2.7 mmol)의 용액에 NaOMe 용액(Na 금속(61mg, 2.7mmol)을 6mL의 메탄올 중에 용해함으로써 제조함)을 -78°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하였고, 1시간 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물로 킁칭하였고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황색 고체로서 2-플루오로-N-(3-플루오로-5-메톡시-2-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(584mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.91 (3H, s), 6.23 (1H, d, $J=10.4$), 6.35 (1H, d, $J=10.8$), 7.04-7.08 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.83 (1H, s).

[0343] **중간체 18**

[0344] **6-알릴옥시-3,4-디플루오로-N2-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-벤젠-1,2-디아민**

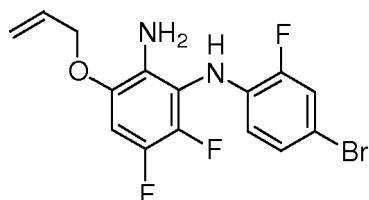


[0345]

[0346] 에탄올(12mL) 중의 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민(중간체 7, 0.9g, 2mmol)의 현탁액을 70°C 에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(2.5mL) 중의 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.04g, 6mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물로 세척하였으며, 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 갈색 고체로서 6-알릴옥시-3,4-디플루오로-N2-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-벤젠-1,2-디아민(730mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (2H, bs), 4.54 (2H, d, $J=5.2$), 5.34 (1H, d, $J=10.8$), 5.42 (1H, d, $J=17.2$), 5.66 (1H, bs), 6.02-6.09 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J=8.4$), 6.62-6.66 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J=2, 8.4$), 7.63 (1H, d, $J=2$).

[0347] **중간체 19**

[0348] 6-알릴옥시- Λ^2 -(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3,4-디플루오로-벤젠-1,2-디아민

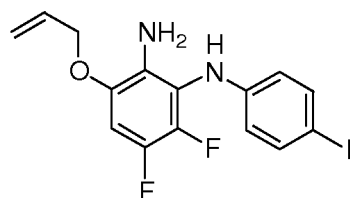


[0349]

[0350] 에탄올(12mL) 중의 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-아민(중간체 8, 0.7g, 1.7mmol)의 현탁액을 70℃에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(1.9mL) 중의 Na₂S₂O₄(0.9g, 5.2mmol)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물로 세척하였으며, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 황색 고체로서 6-알릴옥시- Λ^2 -(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3,4-디플루오로-벤젠-1,2-디아민(630mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.55 (2H, d, *J*= 5.6), 5.32-5.36 (2H, m), 5.42 (1H, d), 6.02-6.08 (1H, m), 6.35 (1H, t, *J*= 8.8), 6.60-6.65 (1H, m), 7.06 (1H, d, *J*= 8.4), 7.23 (1H, dd, *J*= 2.0, 10.4).

[0351] 중간체 20

[0352] 6-알릴옥시-3,4-디플루오로- Λ^2 -(4-요오도-페닐)-벤젠-1,2-디아민

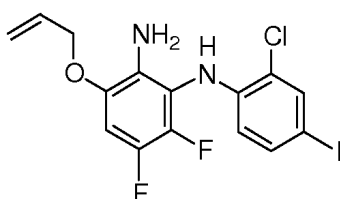


[0353]

[0354] 에탄올(15mL) 중의 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(4-요오도-페닐)-아민(중간체 9, 1.1g, 2.5mmol)의 현탁액을 70℃에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(3.1mL) 중의 Na₂S₂O₄(1.3g, 7.6mmol)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였으며, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 갈색 고체로서 6-알릴옥시-3,4-디플루오로- Λ^2 -(4-요오도-페닐)-벤젠-1,2-디아민(620mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.54 (2H, d, *J*=4.8), 5.24 (1H, s), 5.32 (1H, d, *J*=10.8), 5.42 (1H, d, *J*=17.2), 6.06-6.02 (1H, m), 6.45 (2H, d, *J*=8.4), 6.57-6.62 (1H, m), 7.47 (2H, d, *J*=8.4).

[0355] 중간체 21

[0356] 6-알릴옥시- Λ^2 -(2-클로로-4-요오도-페닐)-3,4-디플루오로-벤젠-1,2-디아민



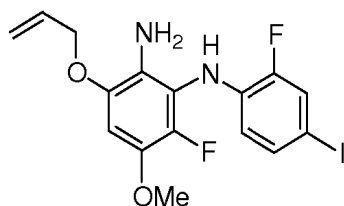
[0357]

[0358] 에탄올(12mL) 중의 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-클로로-4-요오도-페닐)-아민(중간체 10, 0.823g, 1.8mmol)의 현탁액을 70℃에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(2.4mL) 중의 Na₂S₂O₄(0.920g, 5.3mmol)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하였으며, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 황백색 고체로서 6-알릴옥시-

*N*2-(2-클로로-4-요오도-페닐)-3,4-디플루오로-벤젠-1,2-디아민(570mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (2H, bs), 4.54 (2H, d, $J=5.2$), 5.34 (1H, d, $J=10.8$), 5.42 (1H, d, $J=17.2$), 5.66 (1H, bs), 6.02-6.09 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J=8.4$), 6.62-6.66 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J=2, 8.4$), 7.63 (1H, d, $J=2$).

[0359] **중간체 22**

[0360] **6-알릴옥시-3-플루오로-*N*2-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-4-메톡시-벤젠-1,2-디아민**

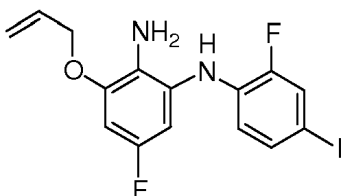


[0361]

[0362] THF(8mL) 중의 (3-알릴옥시-5,6-디플루오로-2-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민(중간체 7, 1.0g, 2.22mmol)의 용액에 NaOMe 용액[Na 금속(51mg, 2.2mmol)을 메탄올(5mL) 중에 용해함으로써 제조함]을 -78°C 에서 적가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하였고, 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 물 중에 용해하였고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(20mL x 3). 합한 유기층을 물로 세척하였고(20mL x 2), 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 농축하여 3-알릴옥시-6-플루오로-5-메톡시-2-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민(820mg)을 수득하였다. 에탄올(10mL) 중의 (3-알릴옥시-6-플루오로-5-메톡시-2-니트로-페닐)-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-아민(800mg, 1.73mmol)의 현탁액을 70°C 에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(1.8mL) 중의 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (900mg, 5.2mmol) 용액을 적가하였고, 반응 혼합물을 90°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물 및 브라인으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 6-알릴옥시-3-플루오로-*N*2-(2-플루오로-4-요오도-페닐)-4-메톡시-벤젠-1,2-디아민(720mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (2H, bs), 3.83 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J=5.6$), 5.32 (1H, d, $J=10.8$), 5.40-5.45 (2H, m), 6.04-6.09 (1H, m), 6.24 (1H, t), 6.52 (1H, d, $J=7.6$), 7.21 (1H, d, $J=8.4$), 7.36 (1H, d, $J=10.4$).

[0363] **중간체 23**

[0364] **3-(알릴옥시)-5-플루오로-*N*1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민**

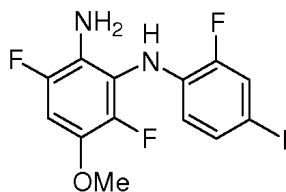


[0365]

[0366] 에탄올(20mL) 중의 *N*-(3-(알릴옥시)-5-플루오로-2-니트로페닐)-2-플루오로-4-요오도벤젠아민(중간체 11, 1.56g, 3.73mmol)의 현탁액을 70°C 에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(3.5mL) 중의 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.94g, 11.19mmol)의 용액을 적가하였고, 반응 혼합물을 90°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였고, 물로 세척하며, 농축하여 3-(알릴옥시)-5-플루오로-*N*1-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민(600mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.65 (2H, bs), 4.57 (2H, d, $J=5.6$), 5.32 (1H, d), 5.40 (1H, s), 5.46 (1H, d), 6.03-6.10 (1H, m), 6.45 (1H, dd, $J=10.4, 2.8$), 6.52 (1H, dd), 6.59 (1H, t), 7.27 (1H, d, $J=9.2$), 7.38 (1H, dd, $J=10.4, 2$).

[0367] **중간체 24**

[0368] 3,6-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민

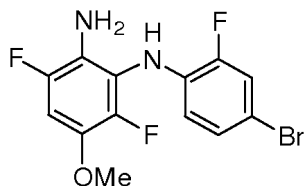


[0369]

[0370] 에탄올(12mL) 중의 2,5-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-3-메톡시-6-니트로벤젠아민(중간체 15, 565mg, 1.3mmol)의 현탁액을 70℃에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(2mL) 중의 Na₂S₂O₄(695mg, 3.9mmol)의 용액을 적가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였고, 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 농축하여 3,6-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민(320mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (2H, bs), 3.82 (3H, s), 5.41(1H, bs), 6.23-6.27 (1H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=10.8).

[0371] 중간체 25

[0372] N-2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3,6-디플루오로-4-메톡시-벤젠-1,2-디아민

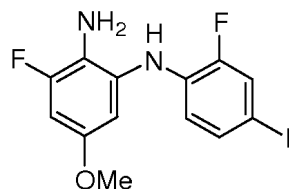


[0373]

[0374] 에탄올(13mL) 중의 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-(2,5-디플루오로-3-메톡시-6-니트로-페닐)-아민(중간체 16, 0.850g, 2.2mmol)의 현탁액을 70℃에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(2.4mL) 중의 Na₂S₂O₄(1.2g, 6.7mmol)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물로 세척하며, 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 갈색 고체로서 N-2-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3,6-디플루오로-4-메톡시-벤젠-1,2-디아민(600mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.61 (2H, bs), 3.82 (3H, s), 5.40 (1H, bs), 6.37 (1H, t), 6.68-6.73 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4), 7.24 (1H, d, J=14).

[0375] 중간체 26

[0376] 3-플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민

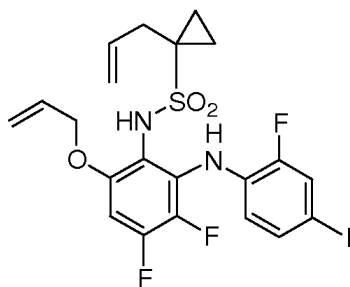


[0377]

[0378] 에탄올(12mL) 중의 2-플루오로-N-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(중간체 17, 550mg, 1.35mmol)의 현탁액을 70℃에서 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 이 가열 용액에, 갓 제조한 물(2mL) 중의 Na₂S₂O₄(707mg, 4.0mmol)의 용액을 적가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였고, 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해하였다. 유기층을 물로 세척하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 3-플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민(448mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (3H, s), 6.43-6.50

(2H, m), 6.56-6.61 (1H, m), 7.26-7.27 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=10.0$).

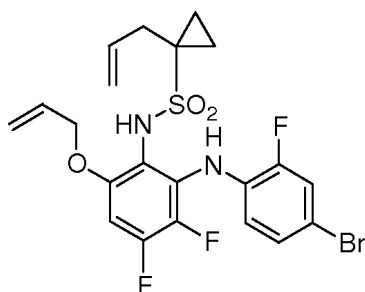
[0379] **중간체 27**



[0380]

[0381] 피리딘(30mL) 중의 3-(알릴옥시)-5,6-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민(중간체 18, 3.0g, 7.1mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드(5.1g, 28.6mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 휘발물질을 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(1.4g)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (2H, m), 1.24 (2H, m), 2.70 (2H, d, $J=7.2$), 4.59 (2H, d, $J=5.6$), 5.03-5.11 (2H, m), 5.39-5.48 (2H, m), 5.62-5.70 (1H, m), 6.02-6.15 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.39-6.45 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.35-7.39 (2H, m).

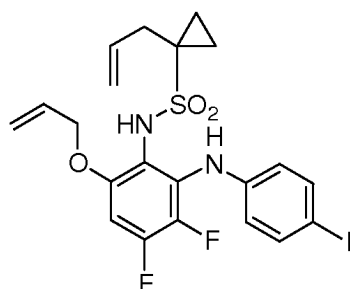
[0382] **중간체 28**



[0383]

[0384] 피리딘(10mL) 중의 3-(알릴옥시)-N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-5,6-디플루오로벤젠-1,2-디아민(중간체 19, 500g, 1.3mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드(968mg, 5.4mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 105mg의 원하는 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (2H, m), 1.24 (2H, m), 2.71 (2H, d, $J=7.2$), 4.59 (2H, d, $J=5.6$), 5.06 (1H, d, $J=18$), 5.11 (1H, d, $J=10$), 5.41 (1H, d, $J=10$), 5.47 (1H, d, $J=17.2$), 5.66-5.68 (1H, m), 6.05-6.08 (2H, m), 6.51-6.56 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.8$), 7.21-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, s).

[0385] **중간체 29**

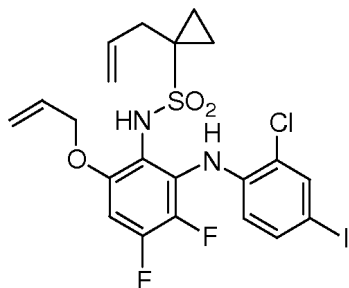


[0386]

[0387] 피리딘(10mL) 중의 3-(알릴옥시)-5,6-디플루오로-N-(4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민(중간체 20, 500g,

1.2mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설폰일 클로라이드(898mg, 4.9mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 115mg의 원하는 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.79-0.76 (2H, m), 1.24-1.21 (2H, m), 2.69 (2H, d, J=7.2), 4.59 (2H, d, J=5.6), 5.05 (1H, d, J=17.2), 5.11 (1H, d, J=9.6), 5.41 (1H, d, J=10.8), 5.46 (1H, d, J=17.2), 5.65-5.67 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.48-6.56 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4).

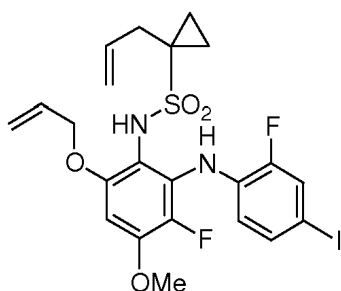
[0388] **중간체 30**



[0389]

[0390] 피리딘(10mL) 중의 3-(알릴옥시)-N1-(2-클로로-4-요오도페닐)-5,6-디플루오로벤젠-1,2-디아민(중간체 **21**, 500g, 1.1mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설폰일 클로라이드(827mg, 4.6mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(90mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (2H, m), 1.23 (2H, m), 2.71 (2H, d, J=7.6), 4.60 (2H, d, J=5.6), 5.04-5.11 (2H, m), 5.41 (1H, d, J=10.4), 5.47 (1H, d, J=17.2), 5.64-5.68 (1H, m), 6.03-6.15 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.31-6.34 (1H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.8), 7.56 (1H, s), 7.63(1H, d, J=5.2).

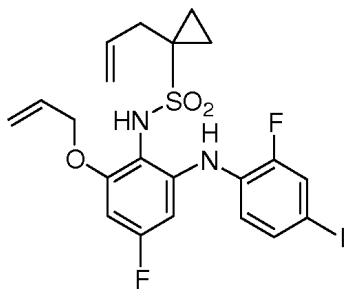
[0391] **중간체 31**



[0392]

[0393] 피리딘(20mL) 중의 3-(알릴옥시)-6-플루오로-N1-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민(중간체 **22**, 800mg, 1.85 mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설폰일 클로라이드(669mg, 3.7mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(400mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (2H, m), 1.22 (2H, m), 2.71 (2H, d, J=7.2), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, d, J=5.2), 5.03-5.10 (2H, m), 5.39 (1H, d, J=10.4), 5.46 (1H, d, J=17.2), 5.63-5.68 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.05-6.09 (1H, m), 6.35-6.40 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, dd, J= 2, 10.8).

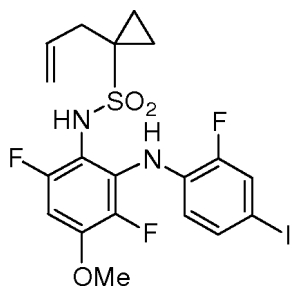
[0394] 중간체 32



[0395]

[0396] 피리딘(20mL) 중의 3-(알릴옥시)-5-플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)벤젠-1,2-디아민(중간체 **23**, 600mg, 1.5mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드(1.1g, 6.0mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(289mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (2H, m), 1.24 (2H, m), 2.73 (2H, d, *J*=7.6), 4.58 (2H, d), 5.03-5.11 (2H, m), 5.34-5.47 (2H, m), 5.65-5.69 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.04 (1H, m), 6.52 (1H, t, *J*=10.4), 7.32-7.36 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m).

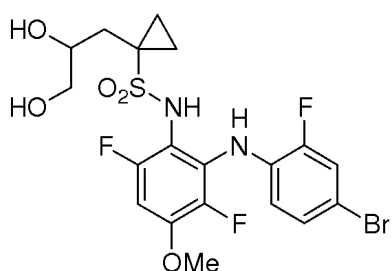
[0397] 중간체 33



[0398]

[0399] 피리딘(15mL) 중의 3,6-디플루오로-N-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민(중간체 **24**, 320mg, 0.81mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드(880mg, 4.87mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(33mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.89 (2H, m), 1.20-1.29 (2H, m), 2.76 (2H, d, *J*=7.2), 3.87-3.92 (3H, m), 5.15 (2H, d, *J*=11.6), 5.71-5.78 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.37-6.43 (1H, m), 6.53-6.58 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.25 (1H, d, *J*=7.2), 7.37 (1H, dd, *J*=10.8, 1.6).

[0400] 중간체 34

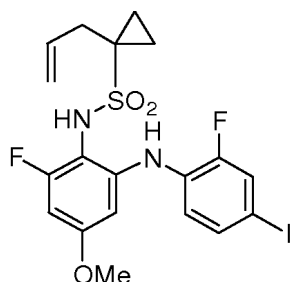


[0401]

[0402] 피리딘(10mL) 중의 N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-3,6-디플루오로-4-메톡시벤젠-1,2-디아민(중간체 **25**, 500mg, 1.44mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설포닐 클로라이드(1.04g, 5.76mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하

였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(35mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (2H, m), 1.20 (2H, m), 2.76 (2H, d, *J*= 6.8), 3.90 (3H, s), 5.14 (2H, d, *J*=12.8 Hz), 5.70-5.74 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.54 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.07 (1H, d, *J*=8.0), 7.21 (1H, d, *J*=10.4).

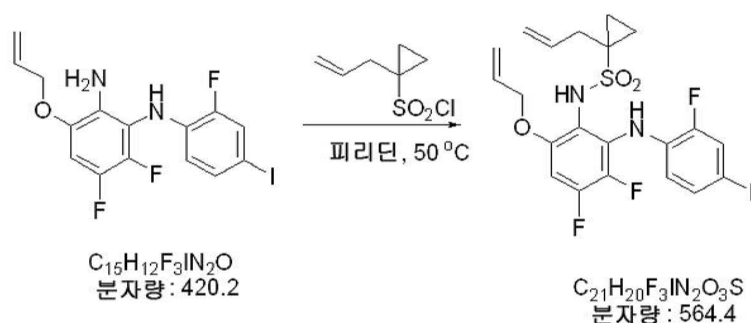
[0403] 중간체 35



피리딘(20mL) 중의 3-플루오로- *N*-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민(중간체 **26**, 488mg, 1.3mmol)의 용액에 1-알릴사이클로프로판-1-설폰일 클로라이드(1.0g, 5.2mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해하였고, 0.5N 수성 HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(60mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (2H, m), 1.23 (2H, m), 2.77 (2H, d, *J*= 7.6), 3.88 (3H, s), 5.06-5.13 (2H, m), 5.67-5.71 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.23 (1H, dd, *J*=2.4, 9.6), 6.50 (1H, dd, *J*=2.8, 10.8), 7.01 (1H, t), 7.35 (1H, d, *J*=8.8), 7.40-7.44 (2H, m).

[0406] 중간체 36

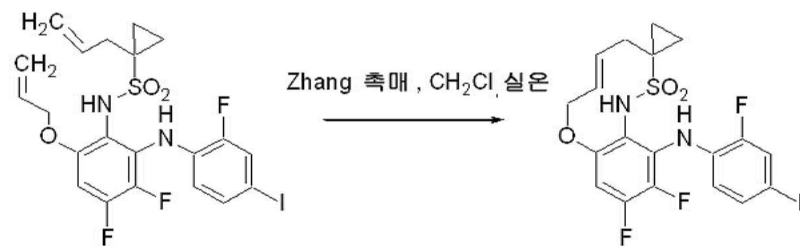
1-알릴-*N*-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-6-알릴옥시페닐) 사이클로프로판-1-설폰아미드의 제조



3-(알릴옥시)-5,6-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-요오도페닐) 벤젠-1,2-디아민 (중간체 **18**, 420.2mg, 1.0mmol)을 무수 피리딘(1.0mL) 중에 용해하였고, 실온에서 이 용액에 1-아릴-사이클로프로필-1-설폰일 클로라이드 (250.0mg, 1.38mmol, 갓 제조함)를 용해하였다. 혼합물을 48시간 동안 질소 하에 오일 욕 중에서 가열하였다. 혼합물의 TLC 분석은 출발 물질과 비교할 때 새로운 극성 스팟이 형성된다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.01M HCl, 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 30% 내지 40% 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔을 거쳐서 미정제 물질의 플래쉬 크로마토그래피로 순수한 화합물(375mg, 66%)을 얻었다. MS 분석: [M+H]⁺565; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 사이클로프로필-CH₂), 1.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 사이클로프로필-CH₂), 2.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, -CH₂), 4.62 (dt, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 2H, OCH₂), 5.08 (dd, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.13 (dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.44 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.51 (dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.69 (m, 1H, =CH), 6.07 (m, 1H, =CH), 6.12 (1H, s, NH), 6.44 (m, 1H, ArH), 6.56 (dd, *J* = 4.0, 12.0 Hz,

1H, ArH), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 2H, ArH).

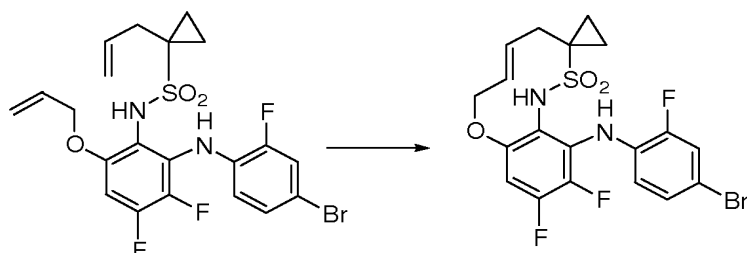
[0410] 실시예 1



방법 A. CH_2Cl_2 중에서 Zhang 촉매(문헌 [*Tetrahedron Letters* **46** (2005) 7225-7228, 화합물 8]에 기술된 바와 같이 제조함)(1.5mg/mL, 50 μL)의 희석 용액을 실온에서 중간체 **27**(6.3mg, 0.011mmol)의 CH_2Cl_2 용액(1.0mL)에 첨가하였고, 혼합물을 추가 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 농축하였고, 헥산:에틸 아세테이트로 전개하는 조제 TLC(실리카겔)에 의해 정제하였으며, 새로운 화합물에 대응하는 밴드를 수집하였고, 아세톤으로 용리하였다. TLC-균질 순수 실시예 1을 고체(4.8mg, 80%)로서 분리하였다. MS 분석: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.74 (brs s, CH_2), 1.14 (brs, CH_2), 3.14 (m, 2H, CH_2), 4.92 (s, 2H, OCH_2), 5.46 (dd, $J = 12.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 5.72 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6.27 (s, 1H, NH), 6.51 (m, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, NH), 7.29 (d, $J = 8.0$, 1H, ArH), 7.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, ArH).

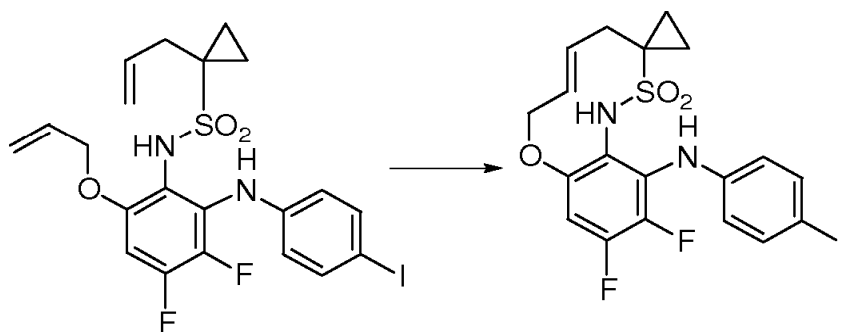
방법 B. 디클로로에탄(60mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **27**, 930mg, 1.64mmol)의 탈기 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(120mg, 0.19mmol, 10mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(225mg)을 수득하였다.

[0414] 실시예 2



디클로로에탄(15mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **28**, 100mg, 0.204mmol)의 탈기 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매[(1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(o-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄, CAS# 301224-40-8, 13mg, 0.02mmol, 10mol%]를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(30mg)을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72 (2H, m), 1.12 (2H, m), 3.13 (2H, d), 4.89 (2H, d), 5.41-5.44 (1H, m), 5.68-5.71 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.47-6.51 (1H, m), 6.58-6.62 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m).

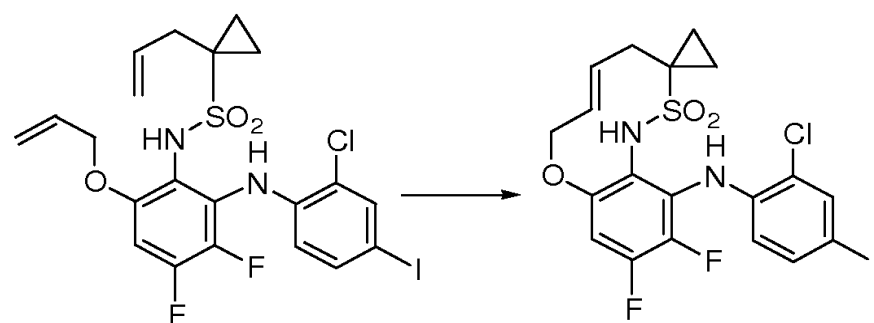
[0417] 실시예 3



[0418]

[0419] 디클로로에탄(20mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **29**, 110mg, 0.212mmol)의 탈기 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(14mg, 0.02mmol, 10mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(35mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72 (2H, m), 1.11 (2H, m), 3.13 (2H, d, $J=7.2$), 4.88 (2H, s), 5.41-5.46 (1H, m), 5.68-5.72 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.44-6.48 (1H, m), 6.59 (2H, dd, $J=2.8, 8.4$), 7.07 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.8$).

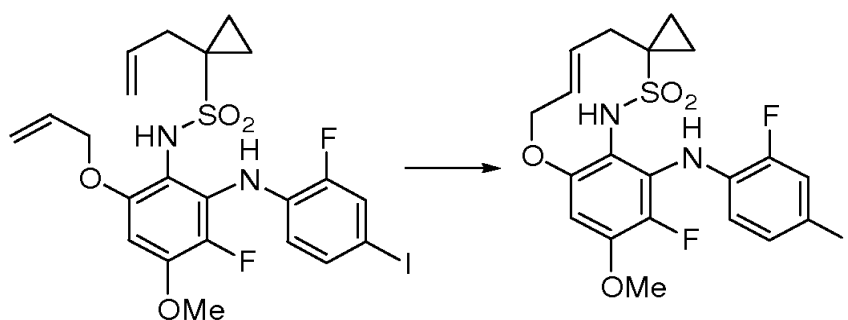
[0420] 실시예 4



[0421]

[0422] 디클로로에탄(40mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **30**, 170mg, 0.29mmol)의 탈기 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(40mg, 0.058mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(70mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72 (2H, m), 1.13 (2H, m), 3.14 (2H, d), 4.90 (2H, s), 5.43-5.45 (1H, m), 5.68-5.71 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.37-6.40 (1H, m), 6.54-6.57 (1H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.64 (1H, s).

[0423] 실시예 5

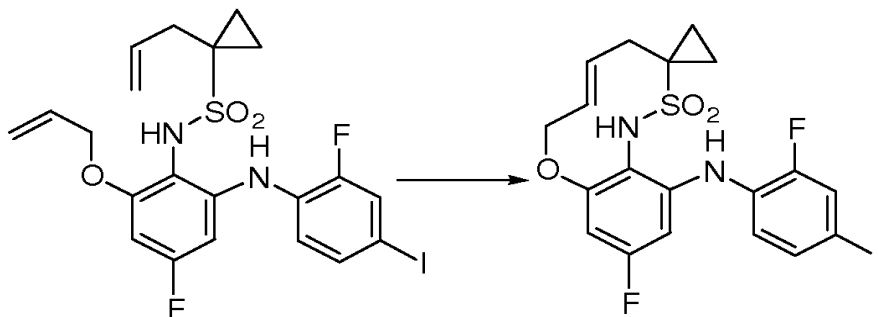


[0424]

[0425] 디클로로에탄(50mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **31**, 515mg, 0.89mmol)의 탈기 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(90mg, 0.14mmol, 16mol%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피

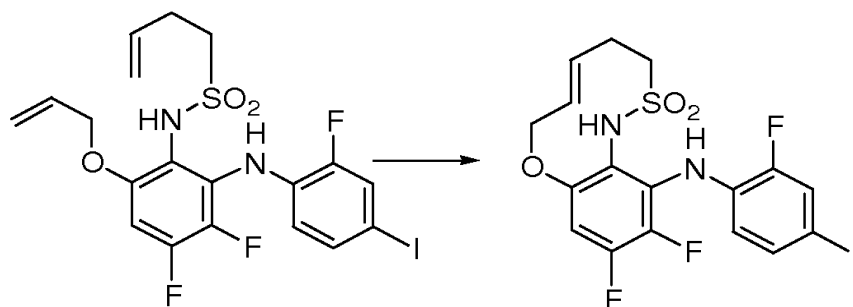
에 의해 정제하여 원하는 화합물(100mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.70 (2H, m), 1.12(2H, m), 3.13 (2H, d, $J=7.2$), 3.92 (3H, s), 4.91 (2H, s), 5.42-5.45 (1H, m), 5.68-5.70 (1H, m), 6.16 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=7.2$), 6.42-6.44 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=10.8$).

[0426] 실시예 6



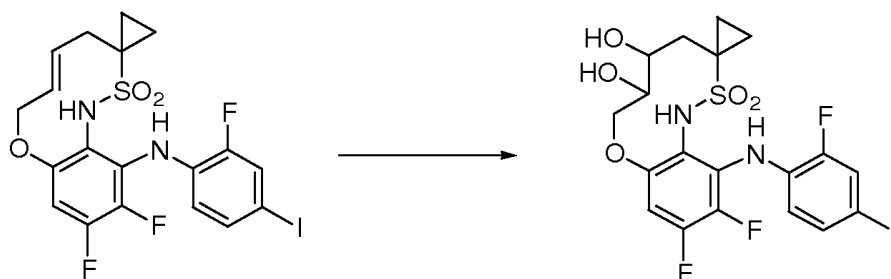
디클로로에탄(40mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **32**, 290mg, 0.53mmol)의 탈기 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(40mg, 0.064mmol, 12mol%)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(50mg)을 수득하였다.

[0429] 실시예 7



디클로로에탄(40mL) 중에서 비스-올레핀(중간체 **36**, 650mg, 1.20mmol)의 용액에 Hoveyda-Grubbs 2세대 촉매(100mg, 0.15mmol, 13mol%)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였고, 잔여물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 화합물(60mg)을 수득하였다.

[0432] 실시예 8



실시예 1에서 제조한 화합물(4.8mg, 0.009mmol)의 THF 용액(0.5mL)에 NMO(5.0mg)를 첨가한 후, 실온에서 주사기를 통해 용액(5.0 μL , 물 중에서 4중량%)으로서 OsO_4 를 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새(14시간) 교반하였다. 출발 물질은 TLC 분석에 의해 완전히 소모되어 높은 극성 생성물을 형성하였다(50% 헥산:에틸 아세테이트). 혼합물을 에틸 아세테이트(5.0mL)로 희석하고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1% 용액, 2.0mL), 물로 세척하며, 최종적으로 브라인으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 미정제 화합물을 조제 TLC에 의해 정제

하고, 에틸 아세테이트에 의해 이동된 가장 극성인 밴드를 수집하였다. 아세톤에 의해 수집한 실리카 밴드의 추출로 라세미 디올 생성물을 수득하였다(3.8mg, 74%). MS 분석: $[M+H]^+$ 571; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.68 (brs s, 2H, CH_2), 0.75 (m, 1H), 1.17 (brs, 1H, CH_2), 2.07 (s, 2H, CH_2), 2.12 (s, 2H, CH_2), 3.10-2.50 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.04 (brs, 1H), 4.42 (brt, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.88 (s, 1H, ArH), 7.28 (d, 1H, ArH), 7.30 (d, $J = 8.0$, 1H, ArH).

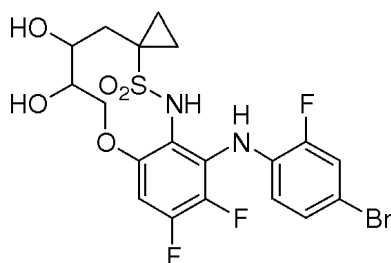
[0435] 실시예 8a

키랄 HPLC 분리에 의해 입체이성질체 8의 혼합물로부터 **8a**를 얻어서 단일 입체이성질체 **8a**를 제공하였다. **8a**와 **8b**를 분리하기 위한 HPLC 조건: 헥산:에탄올(90:10 v/v); 컬럼:키랄셀(Chiralcel) OD-H (250 X 4.6mm) 5 μ M; 유속: 1.5ml/분, 온도: 주변; 농도: 1.0mg/ml, UV 검출: 220nm. 화합물**8a**는 15.4분에 용리하였다. MS 분석: $[M+H]^+$ 571.05.

[0437] 실시예 8b

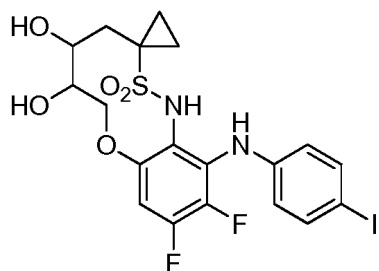
키랄 HPLC 분리에 의해 입체이성질체 8의 혼합물로부터 **8b**를 얻어서 단일 입체이성질체 **8b**를 제공하였다. **8a**와 **8b**를 분리하기 위한 HPLC 조건: 헥산:에탄올(90:10 v/v); 컬럼:키랄셀(Chiralcel) OD-H (250 X 4.6mm) 5 μ M; 유속: 1.5ml/분, 온도: 주변; 농도: 1.0mg/ml, UV 검출: 220nm. 화합물**8a**는 19.5분에 용리하였다. MS 분석: $[M+H]^+$ 571.00.

[0439] 실시예 9



THF(2mL) 중에서 실시예 2에서 제조한 복분해 생성물(37mg, 0.075mmol)의 용액에 실온에서 NMO(11mg, 0.094mmol) 및 OsO_4 용액(0.05mL, 0.0075mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(4mg)을 수득하였다. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.5 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.68 (bs, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.22 (bs, 1H), 2.5 (bs, 2H), 2.3 (bs, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 0.75 (m, 2H). MS: m/z 523.2 및 525.2 (1:1) $[M+H]^+$.

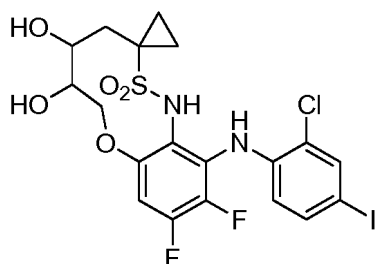
[0442] 실시예 10



THF(2mL) 중에서 실시예 3에서 제조한 복분해 생성물(35mg, 0.068mmol)의 용액에 실온에서 NMO(11mg, 0.089mmol) 및 OsO_4 용액(0.05mL, 0.0068mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 회백색(off-white) 고체로서 원하는 화합물(13mg)을 수득하였다. 1H -NMR (400

MHz, CDCl_3): δ 7.5 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.42 (bs, 1H), 4.1 (bs, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 2.58 (bs, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.18 (d, 1H), 0.65-0.82 (m, 3H). MS: m/z 553.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

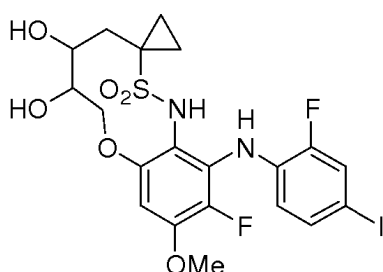
[0445] **실시예 11**



[0446]

[0447] THF(4mL) 중에서 실시예 4(70mg, 0.13mmol)에서 제조한 복분해 생성물의 용액에 실온에서 NMO(60mg, 0.5mmol) 및 OsO_4 용액(0.1mL, 0.013mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(25mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 4.4 (bt, 2H), 4.08 (d, 1H), 4.0 (bs, 1H), 2.8 (bs, 4H), 1.8-2.07 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 0.78 (m, 2H).

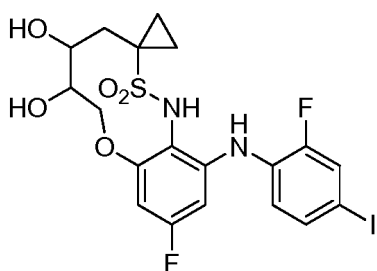
[0448] **실시예 12**



[0449]

[0450] THF(4mL) 중에서 실시예 5(43mg, 0.078mmol)에서 제조한 복분해 생성물의 용액에 실온에서 NMO(40mg, 0.34mmol) 및 OsO_4 용액(0.06mL, 0.0078mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(15mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 4.5 (bs, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (bs, 2H), 3.1 (bs, 1H), 2.75 (bs, 1H), 2.18 (d, 2H), 0.9 (bs, 2H), 0.75 (bs, 2H).

[0451] **실시예 13**

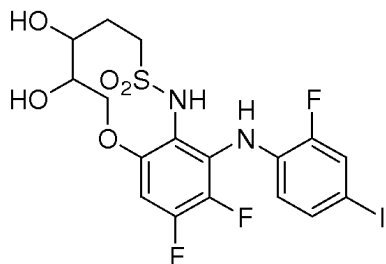


[0452]

[0453] THF(3mL) 중에서 실시예 6(50mg, 0.1mmol)에서 제조한 복분해 생성물의 용액에 실온에서 NMO(50mg, 0.4mmol) 및 OsO_4 용액(0.06mL, 0.01mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물

을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(2mg)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.4 (bs, 1H), 4.0 (m, 2H), 1.9-2.03 (d, 2H), 0.96 (bs, 2H), 0.7 (bs, 2H). MS: m/z 553.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0454] 실시예 14

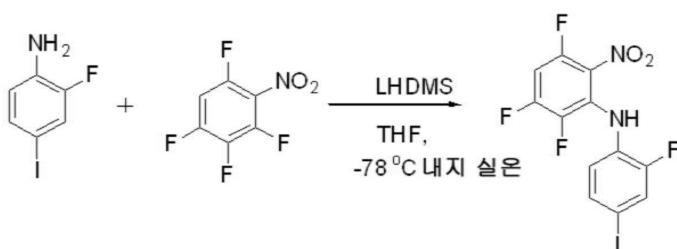


THF(3mL) 중에서 실시예 7(60mg, 0.1mmol)에서 제조한 복분해 생성물의 용액에 NMO(60mg, 0.5mmol) 및 OsO_4 용액(0.07mL, 0.01mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물을 수득하였다(6mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.41 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.4 (bs, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.5 (bs, 1H), 2.1 (bs, 1H). MS: m/z 545.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0457] 실시예 15

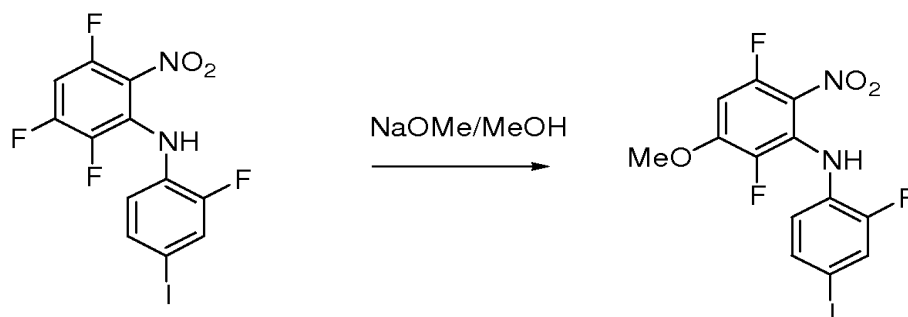
[0458] N-(3,6-디플루오로-2-(2-(플루오로-4-요오도페닐아미노)-4-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)사이클로프로판-1-설폰아미드의 제조

[0459] 단계 1: 2-플루오로-N-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민의 합성



건조 THF(100mL) 중의 4-요오도-2-플루오로 아닐린(3.64g, 15.37mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 드라이아이스-아세톤 욕 중에서 -78°C 로 냉각시켰다. 이 용액에 주사기를 통해 THF(15.4mL) 중의 LHDMS 1M 용액을 적가하였다. 첨가 동안 용액은 녹색으로 변하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 그 다음에 그것에 건조 THF(10.0mL) 중의 1,2,3,5-테트라플루오로-4-니트로벤젠 (3g, 15.37mmol)의 용액을 주사기를 통해 적가하였다. 첨가 동안 혼합물의 색은 진한 보라색으로 변하였다. 그 다음에 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반시키고, 실온까지 가온하고, 밤새 교반하였다(12시간). 그 다음에 혼합물을 진공하에서 농축하여 THF의 2/3를 제거하였고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였으며, 물로 세척하였고(2 x 50mL), 최종적으로 브라인으로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 1% 내지 5% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 사용하여 실리카겔을 거쳐서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 조심스럽게 정제하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다(4.4g, 70%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.85 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.78 (s, 1H).

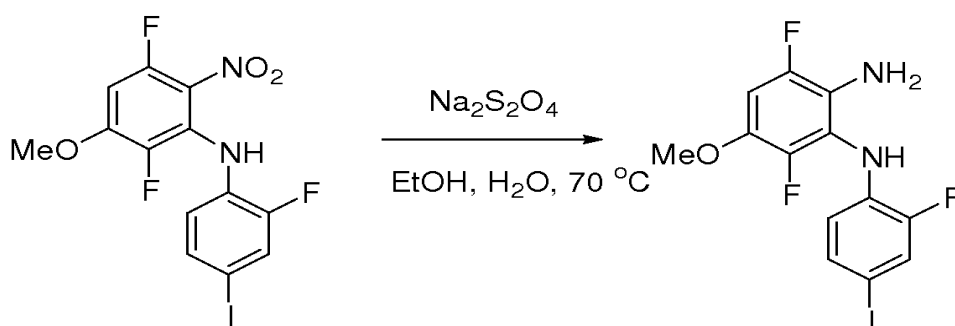
[0462] 단계 2: 2-플루오로-N-(2,5-디플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민의 합성



[0463]

[0464] THF(40mL) 중의 2-플루오로-N-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(2.55g, 6.16mmol)의 용액에 -78℃에서 NaOMe 용액(MeOH 중에서 25%, 1.4mL, 0.62mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물은 즉시 어두운 색으로 되었다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하였고, 밤새 교반하였다. 그 다음에 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물, 브라인으로 세척한 다음 건조시켰다. 휘발물의 제거 후, 미정제 생성물을 용리액으로서 2% 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 플래쉬 컬럼에 의해 정제하였고 황색 분말로서 원하는 생성물을 생성하였다(1.2g, 48%). 또한 비반응 출발 물질 2-플루오로-N-(2,3,5-트리플루오로-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(1g)을 회수하였다.

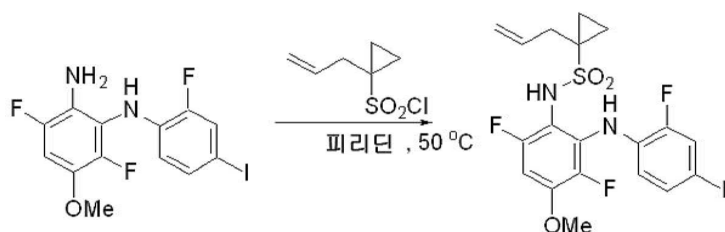
[0465] 단계 3: 3,6-디플루오로-N¹-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민의 합성



[0466]

[0467] EtOH(200mL) 중의 2-플루오로-N-(2,5-디플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)-4-요오도벤젠아민(12.5g, 29.5mmol)의 현탁액을 70℃에서 가열하여 맑고 투명한 용액을 형성하였고 이 가열 용액에 갓 제조한 물 중의 Na₂S₂O₄(15g, 86mmol, 30mL 중에서)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 더 가열하였다. 실온까지 냉각 시, 혼합물을 농축하여 감압하에 에탄올을 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트(25mL)로 희석하였고, 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, MgSO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압하에 농축하여 회백색 고체를 수득하였다(10.2g, 88%). 고체를 정제없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0468] 단계 4: 1-알릴-N-(3,6-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-4-메톡시페닐)사이클로프로판-1-설폰아미드의 합성



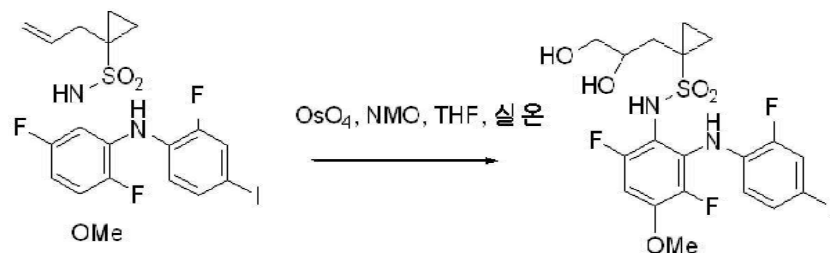
[0469]

[0470] 3,6-디플루오로-N¹-(2-플루오로-4-요오도페닐)-5-메톡시벤젠-1,2-디아민 (10g, 25.3mmol)을 무수 피리딘(50mL) 중에 용해하였고, 이 용액에 설폰닐 클로라이드(6.5g, 50.6mmol, 갓 정제됨)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 72시간 동안 45℃에서 오일 욕 중에서 가열하였다. 혼합물의 TLC 분석은 새로운 극성 스팟의 형성 및 출발 물질의 사라짐을 나타낸다. 용매를 증발시켰고, 원하는 생성물을 용리액으로서 10% 에틸 아세테이트/헥

산을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 후 미정제 혼합물로부터 얻었다. 수율(6.5g, 48%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.81 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (d, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.4 (t, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.33 (m, 1H).

[0471]

단계 5: *N*-(3,6-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-4-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)사이클로프로판-1-설폰아미드의 합성



[0472]

[0473]

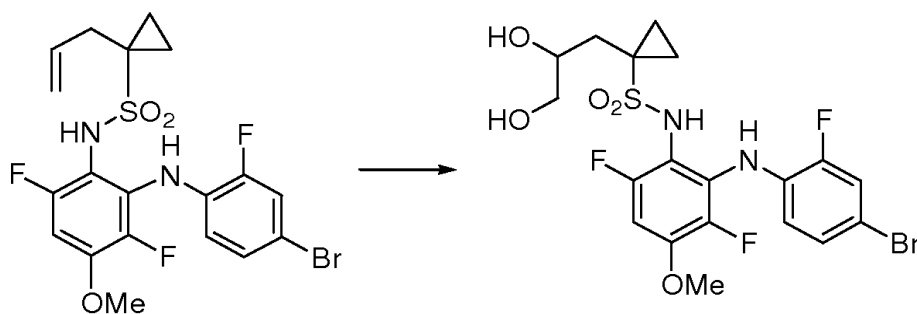
방법 A. THF(100mL) 중의 1-알릴-*N*-(3,6-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)-4-메톡시페닐) 사이클로프로판-1-설폰아미드(3.4g, 6.3mmol) 용액에 *N*-메틸 모르폴린(0.85g, 6.3mmol)을 첨가한 후 용액으로서 OsO_4 (4mL, 물 중에서 4중량%, 0.63mmol)를 주사기에 의해 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다(14시간). TLC 분석에 의해 표시되는 것처럼 출발 물질을 완전히 소모하였고, 더 극성의 생성물이 형성되었다(50% 헥산:에틸 아세테이트에서 기준치). 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1% 용액), 물로 세척하였으며, 최종적으로 브라인으로 세척하였다. 유기층을 분리하였고, MgSO_4 상에서 건조시켰으며, 증발시켰다. 미정제 화합물을 8% 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율(2.5g, 69%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.90 (br s, 2H), 1.20-1.22 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.50-6.52 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (s, 1H).

[0474]

방법B. THF(2mL) 중의 올레핀(중간체 33mg, 0.061mmol)의 용액에 실온에서 NMO(10mg, 0.079mmol) 및 OsO_4 용액(0.04mL, 0.0061mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(19mg)을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 4.1 (bs, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.8-0.9 (m, 4H). MS: m/z 573.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0475]

실시예 16



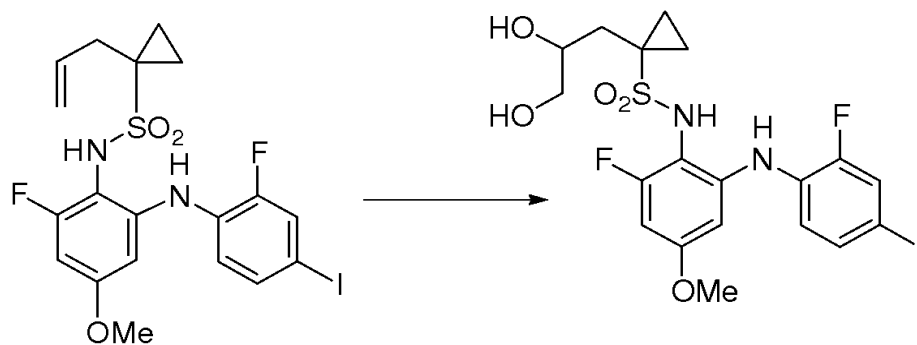
[0476]

[0477]

THF(1mL) 중의 올레핀(35mg, 0.065mmol)의 용액에 실온에서 NMO(10mg, 0.08mmol) 및 OsO_4 용액(0.04mL, 0.0065mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 5mg의 원하는 화합물을 수득하였다. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.2 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.58

(m, 1H), 4.1 (bs, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.62 (d, 2H), 0.79-0.95 (m, 4H). MS: m/z 525 및 527 (1:1) [M+H]⁺.

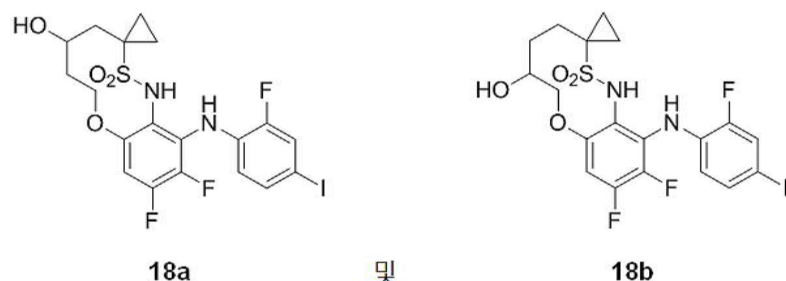
[0478] **실시예 17**



[0479]

[0480] THF(5mL) 중의 올레핀(60mg, 0.11mmol)의 용액에 실온에서 NMO(18mg, 0.15mmol) 및 OsO₄ 용액(0.07mL, 0.011mmol, 물 중에서 4%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축하였고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(30mg)을 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 4.1 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (t, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.5 (bs, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.8 (d, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.8 (m, 2H). MS: m/z 555.1 [M+H]⁺.

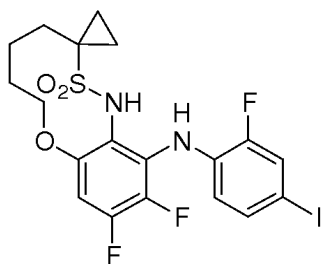
[0481] **실시예 18**



[0482]

[0483] 건조 THF(2mL) 중에서 실시예 1로부터의 복분해 생성물(100mg, 0.19mmol)의 용액에 실온에서 질소 분위기 하에 BH₃-DMS 용액(0.3mL, 0.6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 2M 수성 NaOH(2mL)로 퀀칭하였다. 30% H₂O₂ 용액(2mL)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 이것을 실온에서 30분 동안 교반하였으며, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 이성질체 혼합물, **18a**와 **18b**(10mg)를 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.6 (t, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.8 (bs, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.5 (bs, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 0.82 (m, 2H). MS: m/z 555.1 [M+H]⁺.

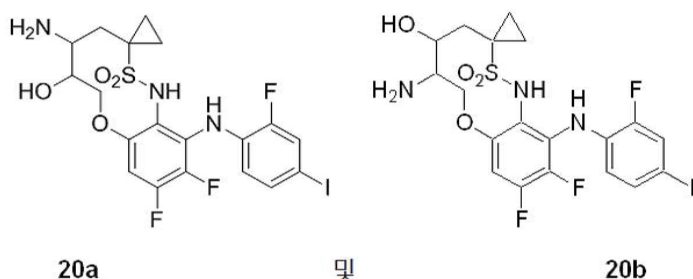
[0484] 실시예 19



[0485]

[0486] 건조 THF(1mL) 중에서 실시예 1에서 제조된 복분해 생성물(30mg, 0.056mmol)의 용액에 실온에서 질소 분위기 하에 BH₃-DMS 용액(0.1mL, 0.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 2M 수성 NaOH(0.6mL)로 킁쳤다. 30% H₂O₂ 용액(0.6mL)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 이것을 실온에서 30분 동안 교반하였으며, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(4mg)을 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.8 (s, 2H).

[0487] 실시예 20

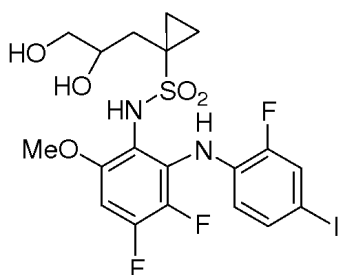


[0488]

[0489] 아세토니트릴(1mL) 중에서 소듐 *tert*-부톡시카르보닐 클로로아미드(E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2710-2713)(26mg, 0.15mmol) 및 질산은(27mg, 0.16mmol)의 교반된 현탁액에 실시예 1의 복분해 생성물(53.6mg, 0.1mmol) 및 OsO₄ 용액(0.01mL, 0.01mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 여과하였고 감압하에 여과액을 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 Boc 유도체(10mg)를 수득하였고, 30% TFA-DCM 용액 중에서 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 7mg의 원하는 이성질체 혼합물, **20a**와 **20b**를 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, TFA): δ 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.5 (d, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.46 (bs, 1H), 3.1 (bs, 1H), 1.97 (d, 2H), 0.81-0.97 (bs, 2H), 0.65 (bs, 2H). MS: m/z 570.3 [M+H]⁺.

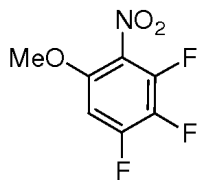
[0490] 실시예 21

[0491] *N*-(3,4-디플루오로-6-메톡시)-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐-1-(2,3-디히드록시)사이클로프로판-1-설폰아미드



[0492]

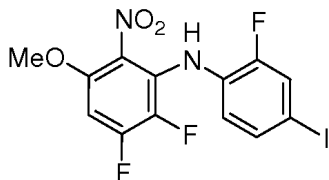
[0493] 단계 1. 3,4,5-트리플루오로-2-니트로-페닐 메틸 에테르의 제조



[0494]

[0495] 알릴 브로마이드 대신 3,4,5-트리플루오로-2-니트로페놀과 디메틸 설페이트로부터 출발하고, 중간체 6을 제조하는데 사용한 것과 유사한 절차를 사용하여, 3,4,5-트리플루오로-2-니트로-페닐 메틸 에테르를 제조하였다.

[0496] 단계 2. *N*-(3,4-디플루오로-5-메틸-6-니트로페닐)-2-플루오로-4-요오도페닐)아민의 제조



[0497]

[0498] 중간체 7의 제조를 위해 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여, 4-요오도-2-플루오로 아닐린과 이전 단계의 생성물의 반응으로 *N*-(3,4-디플루오로-5-메톡시-6-니트로페닐)-2-플루오로-4-요오도페닐)아민을 제공하였다.

[0499] 단계 3 및 4. *N*-(3,4-디플루오로-6-메톡시)-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)페닐-1-(2,3-디히드록시)사이클로프로판-1-설폰아미드의 제조.

[0500] 실시예 15의 단계 4 및 5에 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여, 원하는 화합물을 얻었다. MS 분석: m/z 572 ($M+1$), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.86 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.75 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.38 (m, 1H).

[0501] 실시예 22

[0502] MEK 억제 활성에 대한 평가

[0503] 화합물을 이하에서 설명하는 분석을 사용하여 시험하였다.

[0504] ERK 실시예 8을 다음과 같은 다양한 표준 시험관내 분석 중에서 그것의 MEK 매개 항암 활성에 대해 평가하였다.

[0505] RAS/RAF 유전자에서 일반적인 돌연변이를 갖는 다양한 종양 세포주의 시험관내 연구를 항증식성 활성에 대해 수행하였다(기능 분석). 이것을 선택성에 대해 야생형 세포주와 비교하였다. MEK 키나아제 분석을 ATP의 존재 및 부재하에서 수행하여 그것의 알로스테릭 억제 방식 작용을 정하였고; ERK 인산화반응에서 효과를 연구하여 그것의 세포 작용 메커니즘을 확립하였다.

표 2

[0506] RAF/RAS 돌연변이를 갖는 다양한 암 세포주에서 시험관내 세포 생존 분석의 비교

세포주	RDEA 119 (기준) IC ₅₀ (nM)	실시예 8 IC ₅₀ (nM)	발현된 돌연변이
HT29	20	21	BRAF
Colo205	20	17	BRAF
HepG2	17	15	N-Ras
HCT116	461	544	K-Ras
Caki	> 1000	> 1000	WT
나타낸 IC ₅₀ 값은 두 실험의 평균이다.			

[0507] 본 발명의 화합물을 HT29 증식 세포주에서 시험하였고 활성을 가진다는 것을 발견하였다; 이 화합물에 대한 결

과들을 표 3에 나타낸다.

표 3

[0508]

실시에 번호	HT29 IC ₅₀ a: 100nM 미만 b: 100nM 내지 500nM c: 500nm 초과
1	b
8	a
8a	a
8b	b
9	c
10	b
11	b
13	a
15	b
16	c
17	a
18a + 18b	a
19	c
20a + 20b	a

[0509]

MEK 효소 억제 분석

[0510]

물질 및 시약의 제조: 정제한 재조합 전장 인간 GST-MEK1을 Cell Signaling Technology 사(社)(Beverly, MA, USA)로부터 구입하였다. MAP 키나아제 기질 Erk1/Erk2 펩티드를 Enzo Life Sciences(Plymouth Meeting, PA, USA)로부터 구입하였다.

[0511]

효소 활성의 결정: 화합물을 1mM 내지 1.37 μ M 농도의 범위에 있는 디메틸설폭시드(DMSO) 중에서 3배 희석하였다. 통상적 20마이크로리터 분석은 5mM MOPS, pH 7.2, 2.5mM β -글리세로포스페이트, 1mM EGTA, 0.4mM EDTA, 5mM MgCl₂, 0.05mM DTT를 함유하는 1X 완충제 중에서 80ng MEK1, 4 μ g Erk1/Erk2 펩티드, 100 μ M 또는 1mM ATP, 1 μ M 내지 1.37nM 시험 화합물을 함유하였다. 효소 반응을 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 키나아제 반응의 마지막에, 20 μ L의 ADP-Glo 시약(Promega, Madison, WI, USA)을 첨가하였고, 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 40 μ L의 키나아제 검출 시약(Promega)을 첨가하였고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 화학발광을 판독하였고, IC₅₀을 SoftMax 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0512]

실시에 8의 화합물에 대한 MEK 효소 활성 결과: IC₅₀ = 21 nM

[0513]

시험관내 암 스크린

[0514]

Colo205, Caki-1, HepG2, HCT116 및 HT29 세포를 ATCC(American Type Culture Collection)로부터 얻었다. Colo205, Caki-1, HepG2 세포를 L-글루타민(Invitrogen) 및 10% 소 태아 혈청(Hyclone)으로 보충한 RPMI 1640 배지 중에서 습기가 있는 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 성장시켰다. HCT116 및 HT29 세포를 L-글루타민(Invitrogen) 및 10% 소 태아 혈청(Hyclone)으로 보충한 DMEM 배지 중에서 습기가 있는 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 성장시켰다.

[0515]

증식 분석을 96-웰 플레이트 내 100 μ L의 DMEM/10%FBS 또는 RPMI/10% 배지 중에서 2,000 세포/웰을 플레이트링 함으로써 행하였고, 습기가 있는 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 배지를 다양한 농도의 화합물을 함유하는 것 만든 100 μ L의 RPMI/10% FBS 배지 또는 DMEM/10% FBS 배지로 대신하였다. 화합물을 3배 희석으로 첨가하였고, 농도는 3.3 μ M 내지 4.5nM의 범위에 있다. 습기가 있는 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 화합물과 함께 72시간 인큐베이션 후, 세포 생존도를 100 μ L/웰 CellTiterGlo 시약(Promega)을 첨가한 후에 광도계에서 측정하였다. IC₅₀을 SoftMax 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

- [0516] 실시예 8의 화합물에 대한 증식 결과: HT29: 21nM, Colo205: 17nM, HepG2: 15nM, HCT116: 544nM, Caki-1: 1000nM 초과
- [0517] 상기 데이터는 일반적으로 MEK 조절 질환을 치료하는 화합물의 유용성, 특히 항종양제로서 유용성을 나타낸다.
- [0518] 동물
- [0519] 특정 구체예가 본원에서 상세하게 개시되었다고 해도, 이것은 단지 설명의 목적을 위한 예로써 행해지는 것이며, 개시된 발명의 정확한 형태에 대하여 제한하는 것으로 의도하지 않으며 또는 다음의 첨부된 특허청구범위에 대해 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 특히, 특허청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 정신과 범주로부터 벗어나지 않고 다양한 치환, 변경 및 변형이 본 발명에 대해 일어질 수 있다는 것이 본 발명자들에 의해 고려된다. 본 발명의 다양한 변경 및 변형은 본원에서 개시된 구체예의 지식을 가지는 당업자에 대해 일상적인 것으로 여겨진다. 다른 양태, 이점 및 변형이 다음의 특허청구범위의 범주 내인 것으로 고려된다.