

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/135 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년08월09일 10-0609800 2006년07월31일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7007502	(65) 공개번호	10-2001-0093840
(22) 출원일자	2001년06월15일	(43) 공개일자	2001년10월29일
번역문 제출일자	2001년06월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/029783	(87) 국제공개번호	WO 2000/35436
국제출원일자	1999년12월15일	국제공개일자	2000년06월22일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카, 모로코, 남아프리카, 그라나다, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 마다가스카르, 마케도니아공화국,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	60/112,544	1998년12월16일	미국(US)
	60/164,651	1999년11월10일	미국(US)

(73) 특허권자 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 듀들리, 데이빗, 토마스
미국48103미시건주앤아버워터스로드3700

플로리, 크래그, 메이슨
미국48130미시건주텍스터파인뷰드라이브웨스트3448

살티엘, 앨런, 로버트
미국48105미시건주앤아버밸리뷰드라이브2002

(74) 대리인 주성민
김영

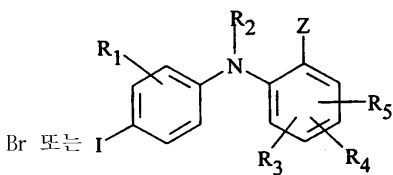
심사관 : 이민정

(54) MEK 저해제를 사용한 관절염 치료 방법

요약

관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에게 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 포함하는 MEK 저해제를 항관절염 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 관절염 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<화학식 I>



색인어

관절염, MEK 저해제, 페닐 아민

명세서

기술분야

본 발명은 MEK (MAP kinase 또는 ERK Kinase)로 공지된 키나제 효소의 저해제로서 특징되는 화합물을 투여하여 류마티스성 관절염 또는 골관절염을 예방 및 치료하는 방법에 관한 것이다. MEK는 MAP 키나제 (Erk로서도 공지됨)를 인산화 및 활성화시킨다. 이 방법은 페닐 아민 MEK 저해제를 투여하여 이상적으로 수행된다.

배경기술

관절염은 수백만의 사람들을 괴롭히고, 현재 그에 대한 치료법이 없는 쇠약성 질환이다. 여러가지 유형의 관절염이 공지되어 있다. 류마티스성 관절염은 만성 전신성 염증 질환으로, 주로 관절의 질환으로서 특징되고, 일반적으로 윤활막 및 관절 구조에서 염증 변화, 그리고 뼈의 위축 및 희박화가 두드러진다. 골관절염은 노인에게서 가장 자주 일어나는 비염증성 퇴행성 관절 질환이다. 관절 연골의 퇴행, 골연 비대증 및 윤활막의 변화로 특징되는 골관절염은 특히 오랜 신체 활동 후에 통증 및 뻣뻣함을 수반한다. 골관절염은 또한 퇴행성 관절염, 비대성 관절염 및 퇴행성 관절 질환으로 언급된다. 현재 치료법은 통증의 완화 및 증상의 감소를 위해 디자인된다. 대부분의 공지된 치료법은 항염제, 예를 들어 NSAID 및 시클로옥시게나제 저해제를 사용하는 것이다.

본 발명자들은 선택적 MEK 저해제로 지칭되는 화합물 시리즈가 관절염을 예방하고 치료하는데 유용하다는 것을 발견하였다. 많은 화합물이 패혈증성속을 치료하는데 유용한 것으로 WO 98/37881호에 기술되어 있다.

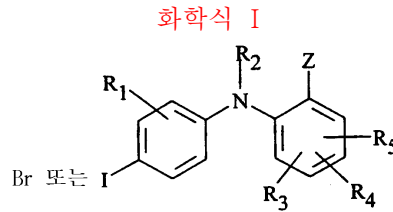
발명의 요약

본 발명은 관절염이 진행되고 있는 것으로 보이는 포유동물, 또는 그 치료가 필요한 포유동물에 유효량의 항-관절염 MEK 저해제, 바람직하게는 선택적 MEK 저해제를 투여하는 단계를 포함하는, 관절염의 예방 및 치료 방법을 제공한다. 선택적 MEK 저해제는 다른 관련 효소의 실질적인 억제없이 MEK 1 및 MEK 2 효소를 억제하는 화합물이다. 본 발명의 일면은 MEK 저해제를 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스성 관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 면에서, 본 발명

은 MEK 저해제를 환자에 투여함을 포함하는, 골관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 면의 또다른 실시양태에서, 본 발명은 US 제 5,525,625호에 기술되고, 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된, 치료 유효량의 선택적 MEK 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 관절염 치료 및(또는) 예방 방법을 제공한다. 선택적 MEK 저해제의 예로는 2-(2-아미노-3-메톡시페닐)-4-옥소-4H-[1]벤조피란이 있다.

MEK 저해제는 MAP 키나제 키나제로 공지된 포유동물 효소족 하나 이상을 억제하는 화합물이며, 이것은 MAP 키나제 또는 ERK (세포의 신호-조절 효소, 예를 들어 ERK1 및 ERK 2)로서 언급되는 효소의 MAP 키나제 하위족 (미토겐-관련 단백질 키나제 효소)을 인산화시킨다. 이들 효소는 포유동물 신체내의 다른 효소 및 단백질의 인산화를 조절한다. MEK 1 및 MEK 2는 모든 세포 유형에 존재하고, 미토겐과 광범위한 성장 인자 및 시토킨에 반응하여 세포 증식 및 분화 조절에서 중요한 역할을 하는 이중 특이성 키나제이다.

바람직한 실시양태에서, 투여하는 MEK 저해제는 화학식 I의 페닐 아민 유도체이다.



화학식 (I) 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 프로드러그에서, R₁은 수소, 히드록시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 CN이다. R₂는 수소이다. R₃, R₄ 및 R₅는 수소, 히드록시, 할로, 트리플루오로메틸, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 니트로, CN 및 -(O 또는 NH)_m-(CH₂)_n-R₉로부터 독립적으로 선택된다. R₉는 수소, 히드록시, COOH 또는 NR₁₀R₁₁이고; n은 0-4이고; m은 0 또는 1이다. 각각의 R₁₀ 및 R₁₁은 독립적으로 수소 및 C₁-C₈ 알킬로부터 선택되거나, 그들이 부착되는 질소와 함께, O, S, NH, 또는 N-(C₁-C₈ 알킬)로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 3-10원 환상 고리를 형성할 수 있다. Z는 COOR₇, 테트라졸릴, CONR₆R₇, CONHNR₁₀R₁₁, 또는 CH₂OR₇이다. R₆ 및 R₇는 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, (CO)-C₁-C₈알킬, 아릴, 헤테로아릴, O, S, NH, 또는 N 알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이거나; R₆ 및 R₇은 그들이 부착되는 질소와 함께 O, S, NH, 또는 N 알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 3-10원 환상 고리를 형성한다. 화학식 (I)에서, 상기 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 알키닐 기는 비치환되거나 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 니트로, C₁-C₄ 알킬아미노, 디(C₁-C₄)알킬아미노, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 페녹시, C₃-C₅ 헤테로아릴, 또는 C₃-C₅ 헤테로아릴옥시로 치환될 수 있다.

화학식 (I)의 바람직한 실시태양은: (a) R₁은 수소, 메틸, 메톡시, 플루오로, 클로로, 또는 브로모이고; (b) R₂는 수소이며; (c) R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 메톡시, 또는 니트로이고; (d) R₁₀ 및 R₁₁은 독립적으로 수소 또는 메틸이며; (e) Z는 COOR₇, 테트라졸릴, CONR₆R₇, CONHNR₁₀R₁₁, 또는 CH₂OR₇이고; R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, 헤테로아릴, 또는 O, S, 또는 NH로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 C₃-C₅ 시클로알킬이거나; R₆ 및 R₇은 그들이 부착되는 질소와 함께 O, NH, 또는 N-알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 5-6 원 환상 고리를 형성하며; 여기에서 상기 알킬 또는 아릴기는 비치환되거나 또는 할로, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 또는 헤테로아릴옥시에 의해 치환될 수 있고 (예컨대 합성 중간체 2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐); (f) Z는 COOR₇이며; (g) R₇은 H, 펜타플루오로페닐, 또는 테트라졸릴이고; (h) R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 플루오로, 또는 클로로이며; (i) R₄는 플루오로이고; (j) R₃, R₄ 및 R₅ 중 두개는 플루오로이고; 또는 (k) 상기한 바의 조합인 구조를 갖는다. 화학식 (I)의 바람직한 실시태양에서, R₁은 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.

바람직한 실시태양의 예는 하기 화학식 (I) 화합물 표로부터 선택된 MEK 저해제를 포함하는 방법들을 포함한다.

화학식 (I) 화합물 표

[4-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민
 (4-요오도-2-메틸-페닐)-[2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]아민
 [4-니트로-2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 3,4,5-트리플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 나트륨 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조에이트
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤조산
 4-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 2,3,5-트리플루오로-4-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 2-(4-요오도-페닐아미노)-5-메톡시-벤조산
 5-메틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤조산
 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-4-플루오로-벤조산
 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-니트로-벤조산
 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-벤조산
 5-클로로-N-(2-히드록시에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-벤즈아미드
 N-에틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-디메틸-벤즈아미드

- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)-벤즈아미드
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-디메틸-벤즈아미드
- [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조일아미노]-아세트산
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-프로필-벤즈아미드
- 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- N,N-디에틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 4-플루오로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- N,N-디에틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
- N-부틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-N,N-디에틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-디메틸-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- N-(2,3-디히드록시-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- N-(2,3-디히드록시-프로필)-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 4-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-2-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

- N-벤질-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티오펜-2-일-에틸)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-일메틸-페닐아미노)-N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페네틸-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-티오펜-2-일-에틸)-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-페네틸-벤즈아미드
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 5-클로로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-플루오로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-피리딘-4-일 메틸-벤즈아미드
- 5-브로모-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-N-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드

(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[5-니트로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-메타논
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
 5-브로모-N-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-에틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
 5-브로모-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(3-디에틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페라진-1-일-에틸)-벤즈아미드
 N-(2-디에틸아미노-에틸)-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드

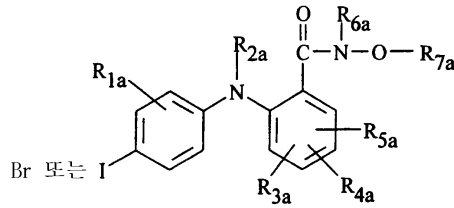
5-플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-(3-디에틸아미노-프로필)-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-(3-디에틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
 [5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-(2 또는 3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올
 5-브로모-N-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
 [5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메탄올
 N-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로필)-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-시클로프로필-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-벤질옥시-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-벤질옥시-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(4-술포모일-벤질)-벤즈아미드
 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-(2-히드록시-에틸)-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-5-니트로-N-페닐-벤즈아미드
 5-클로로-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 N-알릴-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-벤질옥시-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술포모일-벤질)-벤즈아미드
 N-알릴-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 5-브로모-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드
 N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드
 N-알릴-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드
 N-시클로프로필-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 N-벤질옥시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 N-시클로헥실-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-알릴-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-5-니트로-벤즈아미드
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 N-시클로헥실-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드
 5-브로모-N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드
 N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 N-벤질옥시-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-벤질옥시-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-5-니트로-N-페닐-벤즈아미드
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 N-(2-히드록시-에틸)-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-클로로-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-알릴-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 5-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-시클로프로필-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드
 N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 N-알릴-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-벤질옥시-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 N-알릴-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드
 N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤질 알콜
 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-메탄올
 [2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-페닐]-메탄올
 [5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-메탄올
N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드.

또다른 바람직한 실시태양에서, MEK 저해제는 하기 화학식 II의 화합물이다.

화학식 II



상기 화학식 (II)에서, R_{1a}는 수소, 히드록시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 CN 이다. R_{2a}는 수소이다. 각각의 R_{3a}, R_{4a}, 및 R_{5a}는 수소, 히드록시, 할로, 트리플루오로메틸, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 니트로, CN, 및 (O 또는 NH)_m-(CH₂)_n-R_{9a}로부터 독립적으로 선택된다. R_{9a}는 수소, 히드록시, CO₂H 또는 NR_{10a}R_{11a}이고; n은 0-4 이며; m은 0 또는 1이다. 각각의 R_{10a} 및 R_{11a}는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 그들이 부착되는 질소와 함께 O, S, NH, 또는 N-(C₁-C₈ 알킬)로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 3- 내지 10-원 환상 고리를 형성할 수 있다. R_{6a}는 수소, C₁-C₈ 알킬, (CO)-(C₁-C₈ 알킬), 아릴, 아르알킬, 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. R_{7a}는 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₁₀ (시클로알킬, 또는 O, S, 또는 NR_{9a}로부터 선택된 헤테로 원자를 임의로 함유하는 시클로알킬)이다. 화학식 (II)에서, 상기 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로시클릭 및 알키닐 기는 비치환되거나 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 니트로, C₁-C₄ 알킬아미노, 디(C₁-C₄)알킬아미노, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 페녹시, C₃-C₅ 헤테로아릴, 또는 C₃-C₅ 헤테로아릴옥시로 치환될 수 있고; 또는 R_{6a} 및 R_{7a}는 그들이 부착되는 N과 함께, O, S, 또는 NR_{10a}R_{11a}로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 5- 내지 10-원 환상 고리를 형성할 수 있다. 본 발명은 또한 교시된 화합물 각각의 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 프로드러그를 포함한다.

화학식 (II)의 바람직한 실시태양은: (a) R_{1a}는 H, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이고; (b) R_{2a}는 H이며; R_{3a}, R_{4a}, 및 R_{5a}는 각각 H, Cl, 니트로, 또는 F이고; (c) R_{6a}는 H이고; (d) R_{7a}는 메틸, 에틸, 2-프로페닐, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸, 또는 시클로프로필에틸이며; (e) 4' 위치는 Br 보다는 I이고; (f) R_{4a}는 CO-N-R_{6a}-OR_{7a}에 대하여는 파라 위치이고, 가교 질소에 대하여는 메타인 4위치의 F이며; (f) R_{3a} 또는 R_{5a}는 F이고; (g) 적어도 하나의 R_{3a}, R_{4a}, 및 R_{5a}는 F이며; (h) R_{1a}는 메틸 또는 클로로이고; 또는 (i) 상기한 바의 조합인 구조들이다.

보다 바람직한 실시태양에서 MEK 저해제는 하기 화학식 (II) 화합물 표에서 선택된 화합물이다.

화학식 (II) 화합물 표

- 4-플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(메톡시)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-페녹시에톡시)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티에닐메톡시)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로펜톡시)-벤즈아미드

- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-푸릴메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-에톡시-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(1-메틸프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-페닐프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-5-페닐펜트-2-엔-4-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로폭시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로부틸옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티에닐메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-메틸-프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-페녹시에톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-3-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로펜틸옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-(2-플루오로페닐)-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(n-프로폭시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-N-(푸란-3-일메톡시)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-N-(부트-2-에닐옥시)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-N-부톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-펜트-2-엔-4-이닐옥시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-벤질)-N-[5-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-펜트-2-엔-4-이닐옥시]-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드

- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-[3-(3-메톡시-페닐)-프로프-2-이닐옥시]-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(티오펜-2-일메톡시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(피리딘-3-일메톡시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-(2-플루오로페닐)-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(에톡시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(이소프로폭시)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-3-이닐옥시)-벤즈아미드
- 5-클로로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-벤즈아미드
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메톡시-벤즈아미드
- 4-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드
- 5-플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-페닐프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-푸릴메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티에닐메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-3-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-메틸-프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(에톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로부톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(이소프로폭시)-벤즈아미드

- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-페녹시에톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(n-프로폭시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(1-메틸-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-(3-플루오로페닐)-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(4,4-디메틸펜트-2-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로펜톡시)-벤즈아미드
- 3,4,5-트리플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-3,4-디플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드
- N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤즈아미드
- 3,4,5-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드
- 5-클로로-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드
- 5-브로모-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-4-니트로-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4,5-트리플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 5-클로로-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 5-브로모-2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-4-메틸-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-3,4,5-트리플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-클로로-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-4-니트로-벤즈아미드
- 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-4-플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-4-플루오로-N-히드록시-벤즈아미드

- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드
- N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드
- N-시클로프로필메톡시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤즈아미드
- N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드
- 5-브로모-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- N-시클로프로필메톡시-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-니트로-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-벤즈아미드
- 5-클로로-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- 5-브로모-2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-에톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-에톡시-4-니트로-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-니트로-벤즈아미드
- N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드
- N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-벤즈아미드
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-벤즈아미드
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드.

본 발명의 가장 바람직한 실시태양에 있어서, 하기에서 선택되는 화합물을 환자 (즉, 포유동물)에게 류마티스성 관절염 또는 골관절염을 예방 또는 치료하는데 유효한 양으로 투여한다:

- 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드 (PD184352); 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-4-플루오로벤즈아미드 (PD170611); 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드 (PD171984); 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드 (PD177168); 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로부틸메톡시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드 (PD180841); 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드 (PD 184161); 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드

(PD184386); 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로부틸메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드 (PD185625); 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-4-플루오로벤즈아미드 (PD185848); 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-3,4-디플루오로벤즈아미드 (PD188563); 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로벤즈아미드 (PD198306); 및 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로벤즈아미드 (PD 203311); 및 이의 벤조산 유도체. 예를 들면, PD 198306의 벤조산 유도체는 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-3,4,5-트리플루오로벤조산이다.

추가 바람직한 화합물은 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드 (PD297189), 2-(4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-5-클로로-3,4-디플루오로벤즈아미드 (PD 297190), 2-(4-요오도페닐아미노)-5-클로로-3,4-디플루오로벤조산(PD 296711), 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-5-클로로-3,4-디플루오로벤조산 (PD 296770), 5-클로로-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)-벤조산 (PD 296767); 및 5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)-벤즈아미드 (PD)을 포함한다.

본 발명은 또한 합성 방법 및 합성 중간체를 제공한다.

본 발명의 기타 특징 및 잇점은 하기 상세한 설명, 실시예 및 청구의 범위에 명백하다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요로 하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에게 MEK 저해제를 항관절염 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 관절염의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 류마티스성 관절염 및 골관절염 모두를 예방하고 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 바람직하게는 화학식 I 또는 화학식 II의 페닐 아민 MEK 저해제를 투여하여 수행한다. 이들 MEK-억제 페닐 아민 화합물 중 많은 것들이 특이적 또는 선택적 MEK 1 및 MEK 2 저해제이다.

선택적 MEK 1 또는 MEK 2 저해제는 MKK3, ERK, PKC, Cdk2A, 포스포릴라제 키나제, EGF, 및 PDGF 수용체 키나제, 및 C-src와 같은 기타 다른 효소를 실질적으로 저해하지 않고 MEK 1 또는 MEK 2 효소를 저해하는 화합물이다. 일반적으로 선택적 MEK 1 또는 MEK 2 저해제의 MEK 1 또는 MEK 2에 대한 IC₅₀은 상기 기타 효소 중 하나에 대한 IC₅₀의 적어도 1/50이다. 바람직하게, 선택적 저해제의 IC₅₀은 상기 하나 이상의 효소에 대한 IC₅₀의 적어도 1/100, 보다 바람직하게는 적어도 1/500, 및 보다 바람직하게는 적어도 1/1000, 1/5000 이하이다.

본 발명에 따라 치료되는 포유동물은 관절염이 진행중이고, 관절염과 관련하는 통증 및 외형으로 고생하거나 또는 질환 진행의 위험, 예를 들어 관절염 가족력이 있는 환자인 인간 뿐만 아니라 동물, 예를 들어 말 및 개이다. 의학 분야의 숙련인이 라면 질환이 진행되는 것으로 보이는 환자 뿐만 아니라 관절염을 앓고 있는 개개의 환자를 용이하게 판정할 수 있다.

용어 "환자"는 인간을 포함하는 모든 동물들을 의미한다. 환자의 예로서 인간, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 말 및 돼지가 있다.

폐혈증성속을 치료하는데 사용될 수 있는 본 발명의 화합물은 MEK 저해제이다. MEK 저해제는 미국 특허 제 5,525,625 호의 컬럼 6, 35 행에서부터 기재되어 있는 "Enzyme Assay"라는 표제의 분석에서 시험시 MEK 저해를 나타내는 화합물이다. 미국 특허 제 5,525,625 호의 전체 내용을 본 명세서에서 참고문헌으로 인용한다. MEK 저해제의 한 예는 2-(2-아미노-3-메톡시페닐)-4-옥소-4H-[1]벤조피란이다. 특히 화합물이 미국 특허 제 5,525,625 호의 컬럼 6, 36행에서부터 컬럼 7, 4행까지 기재되어 있는 "Cascade Assay for Inhibitors of the MAP Kinase Pathway"라는 표제의 분석에서 활성을 나타내고 및(또는) 상기 특허의 컬럼 7, 4행 내지 27행에 기재되어 있는 "In Vitro MEK Assay"이라는 표제의 분석에서 활성을 나타낸다면 그 화합물은 MEK 저해제이다.

A. 용어

본 명세서에서 사용되는 용어의 몇몇을 본 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 그의 용도와 함께 하기에 정의한다.

여기에서 사용되는 용어 "아릴"은 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 방향족 고리 부분을 의미한다. 전형적인 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 및 플루오레닐을 포함한다. 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오

도, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환될 수 있다. 전형적인 치환된 아릴기는 3-플루오로페닐, 3,5-디메톡시페닐, 4-니트로나프틸, 2-메틸-4-클로로-7-아미노플루오레닐 등을 포함한다.

용어 "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 결합된 아릴기, 예를 들면 페녹시, 3-브로모페녹시, 나프틸옥시, 및 4-메틸-1-플루오레닐옥시를 의미한다.

"헤테로아릴"은 4 내지 11개의 탄소 원자 및 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 방향족 고리 부분을 의미한다. 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 크산테닐, 피로닐, 인돌릴, 피리미딜, 나프티리딜, 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 및 트리아지닐을 포함한다. 헤테로아릴 기는 비치환되거나 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 치환될 수 있다. 치환된 헤테로아릴 기의 예는 클로로피라닐, 메틸티에닐, 플루오로피리딜, 아미노-1,4-벤즈이속사지닐, 니트로이소퀴놀리닐, 및 히드록시인돌릴을 포함한다.

헤테로아릴 기는 산소를 통해 결합하여 헤테로아릴옥시 기, 예를 들면 티에닐옥시, 이소티아졸릴옥시, 벤조푸라닐옥시, 피리딜옥시, 및 4-메틸이소퀴놀리닐옥시를 형성할 수 있다.

용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 지방족 기를 의미한다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 2,3-디메틸헥실 및 1,1-디메틸펜틸을 포함한다. 알킬 기는 비치환되거나 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴옥시에 의해 치환될 수 있으며, 이들 용어는 여기에서 정의되는 바와 같다. 전형적인 치환된 알킬 기는 클로로메틸, 3-히드록시프로필, 2-디메틸아미노부틸, 및 2-(히드록시메틸아미노)에틸을 포함한다. 아릴 및 아릴옥시 치환 알킬 기의 예는 페닐메틸, 2-페닐에틸, 3-클로로페닐메틸, 1,1-디메틸-3-(2-니트로페녹시)부틸, 및 3,4,5-트리플루오로나프틸메틸을 포함한다. 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시 기에 의해 치환된 알킬 기의 예는 티에닐메틸, 2-푸릴에틸, 6-푸릴옥시옥틸, 4-메틸퀴놀릴옥시메틸, 및 6-이소티아졸릴헥실을 포함한다. 시클로알킬 치환 알킬 기는 시클로프로필메틸, 2-시클로헥실에틸, 피페리딜-2-메틸, 2-(피페리딘-1-일)-에틸, 3-(모르폴린-4-일)프로필을 포함한다.

"알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 사슬을 의미한다. 예는 부트-2-에틸, 2-메틸-프로프-2-에닐, 1,1-디메틸-4-헥스-4-에닐, 3-에틸-4-메틸-펜트-2-에닐, 및 3-이소프로필-펜트-4-에닐을 포함한다. 알케닐 기는 할로, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 또는 헤테로일옥시에 의해 치환될 수 있으며, 예를 들면, 2-브로모에테닐, 3-히드록시-2-부테닐, 1-아미노에테닐, 3-페닐프로프-2-에닐, 6-티에틸-헥스-2-에닐, 2-푸릴옥시-부트-2-에닐, 및 4-나프틸옥시-헥스-2-에닐이다.

"알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 사슬을 의미한다. 전형적인 알키닐 기는 프로프-2-이닐, 2-메틸-헥스-5-이닐, 3,4-디메틸-헥스-5-이닐, 및 2-에틸-부트-3-이닐을 포함한다. 알키닐 기는 알킬 및 알케닐 기와 같이 예를 들면, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴옥시에 의해 치환될 수 있으며, 예를 들면 4-(2-플루오로페닐)-부트-3-이닐, 3-메틸-5-티에닐펜트-4-이닐, 3-페녹시-헥스-4-이닐, 및 2-푸릴옥시-3-메틸-헥스-4-이닐이다.

알케닐 및 알키닐 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 각각 가질 수 있거나, 이중 및 삼중 결합의 조합을 가질 수 있다. 예를 들면, 이중 결합 및 삼중 결합 모두를 갖는 전형적인 기는 헥스-2-엔-4-이닐, 3-메틸-5-페닐펜트-2-엔-4-이닐, 및 3-티에닐옥시-헥스-3-엔-5-이닐을 포함한다.

용어 "시클로알킬"은 비방향족 고리 또는 융합 고리를 의미한다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸, 바이시클로헥틸, 아다만틸, 및 시클로헥실을 포함한다. 고리는 임의적으로 O, S, 또는 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있다. 상기 기는 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피롤릴, 옥타히드로벤조푸라닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥타히드로인돌릴, 및 옥타히드로벤조티오프라닐을 포함한다. 시클로알킬 기는 알킬 및 알케닐 기와 동일한 치환기, 예를 들면 할로, 히드록시, 아릴, 및 헤테로아릴옥시로 치환될 수 있다. 예는 3-히드록시시클로헥실, 2-아미노시클로프로필, 2-페닐피롤리디닐, 및 3-티에닐모르폴린-1-일을 포함한다.

B. 투여 및 제제화

본 방법의 MEK 저해제는 환자에게 제약학적으로 허용되는 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 조성물은 인간 및 동물에게, 경구, 직장내, 비경구 (정맥내, 근육내, 또는 피하), 지막막하조내, 질내, 복강내, 방광내, 국소적 (분말, 연고, 또는 점적제)으로, 또는 구강 또는 비내 분무제로서 투여될 수 있다.

비경구 주사에 적절한 조성물은 생리학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 복원하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적절한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클의 예는, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리세롤, 등), 적절한 이의 혼합물, 식물성 오일 (예컨대 올리브 오일), 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅을 사용하여, 분산액의 경우에는 필요한 입자 크기를 유지하여, 그리고 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다.

이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존, 습윤, 유화 및 조제제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 여러 항균 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장제, 예를 들면, 당, 염화 나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직하다. 주사 가능한 제약학적 형태의 지연된 흡수는 흡수를 지연하는 약품, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 달성될 수 있다.

경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 상기 고체 투여 형태에 있어서, 활성 화합물은 적어도 하나의 통상의 비활성 부형제 (또는 담체), 예컨대 구연산 나트륨, 또는 인산 이칼슘, 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 및 실리산, (b) 결합제, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로오스, 및 아카시아, (c) 연석제, 예를 들면 글리세롤, (d) 붕해제, 예를 들면, 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 규산염, 탄산 나트륨, (e) 용액 응결 지연제, 예를 들면 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 사차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예를 들면 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예를 들면 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 윤활제, 예를 들면 탈크, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제, 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

유사한 형태의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 중에 충전제로서 사용될 수 있다.

정제, 당제, 캡슐, 환제, 및 과립과 같은 고체 투여 형태는 코팅 및 외피, 예컨대 장용피 및 기타 당업계에 공지되어 있는 것으로 제조될 수 있다. 이들은 유백제를 함유할 수 있고, 또한 장관 중의 특정 부분에서 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 붕매 조성물은 중합체 물질 및 왁스이다. 활성 화합물은 또한, 적절하다면 1종이상의 상기 부형제와의, 미소-캡슐화 형태일 수 있다.

경구 투여용의 액체 투여 형태는 제약학적으로 허용되는 유탁액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물에 첨가하여, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 비활성 희석제, 예컨대 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 싹 오일, 올리브 오일, 피마자 오일, 및 참깨 오일, 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

상기 비활성 희석제에 첨가하여, 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 향료를 포함할 수 있다.

현탁액은 활성 화합물에 첨가하여, 현탁화제, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미소결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

직장 투여용 조성물은 바람직하게는 좌약이며, 이는 본 발명의 화합물을 상온에서는 고체이나 체온에서는 액체여서, 항문 또는 직장에서 용해되어 활성 화합물을 방출시키는, 적절한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코넛 버터, 폴리에틸렌글리콜, 또는 좌약 왁스와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물의 국소 투여용 투여 형태는 연고, 분말, 분무제 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건하에서 생리학적으로 허용되는 담체와 혼합되고 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제를 필요로 할 수 있다. 안 제제, 안 연고, 분말 및 용액도 또한 본 발명의 영역내이다.

본 발명의 화합물은 환자에게 1일에 약 0.1 내지 1000mg의 범위의 투여 수준으로 투여될 수 있다. 체중 약 70kg의 보통 성인에 대하여, 1일에 체중 1kg에 대하여 0.01 내지 약 100mg의 범위의 투여량이 바람직하다. 그러나 사용되는 특정 투여량은 변화될 수 있다. 예를 들면, 투여량은 환자의 필요량, 치료될 증상의 정도, 및 사용되는 화합물의 약리학적 활성 등을 포함하는 여러 요인에 좌우될 수 있다. 특정 환자에 대한 최적 투여량의 결정은 당업계 숙련인에게 공지되어 있다.

본 방법의 화합물은 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 또는 프로드러그로서 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 및 프로드러그"는 타당한 의학 판정의 범위내이고, 부적절한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 환자의 조직과 접촉하기에 적절하고, 이익/위험 비율이 합당하고, 그들의 의도하는 용도에 유효한, 본 발명의 화합물의 카르복실레이트 염, 아미노산 부가 염, 에스테르, 아마이드, 및 프로드러그와, 적절하다면 본 발명의 화합물의 썬비티이온 형을 지칭한다. 용어 "염"은 본 발명의 화합물의 비교적 무독성인, 무기 및 유기 산 부가 염을 지칭한다. 이들 염은 본 발명의 최종 분리 및 정제 단계 도중에 동일계에서 제조될 수 있거나, 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기 또는 무기 산과 반응시킨 다음 이렇게 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 바이술페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 말레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락티오비오네이트 및 라우릴술포네이트 염 등을 포함한다. 이들은 알칼리 및 알칼리토금속, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 기재로하는 양이온, 및 이로 제한되는 것은 아니나 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하는 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함할 수 있다. (예를 들면, 에스. 엠. 버지 (S. M. Berge) 등의 문헌 ["Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977;66: 1-19]을 참조하며 이는 본 명세서 중에 참고문헌으로 인용된다.)

본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용가능한, 무독성의 에스테르의 예는 알킬기가 직쇄 또는 분지쇄인 C₁-C₆ 알킬 에스테르를 포함한다. 허용되는 에스테르는 또한 C₅-C₇ 시클로알킬 에스테르 및 아르알킬 에스테르, 예컨대 이로 제한되는 것은 아닌 벤질을 포함한다. C₁-C₄ 알킬 에스테르가 바람직하다. 본 발명의 화합물의 에스테르는 통상적인 방법에 따라서 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용되는, 무독성 아마이드의 예는 암모니아, 알킬기가 직쇄 또는 분지쇄인 1차 C₁-C₆ 알킬 아민 및 2차 C₁-C₆ 디알킬 아민으로부터 유도된 아마이드를 포함한다. 2차 아민의 경우에 아민은 또한 하나의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로사이클의 형태일 수 있다. 암모니아, C₁-C₃ 알킬 1차 아민 및 C₁-C₂ 디알킬 2차 아민으로부터 유도된 아마이드가 바람직하다. 본 발명의 화합물의 아마이드는 통상적인 방법에 따라서 제조될 수 있다.

용어 "프로드러그"는 생체내에서, 예를 들면 혈액 중의 가수분해에 의해 빠르게 변형되어 상기 화학식의 모 화합물을 형성하는 화합물을 지칭한다. 전체적인 설명이 티. 히구찌 (T. Higuchi) 및 브이. 스텔라 (V. Stella)의 문헌 ["Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series], 및 에드워드 비. 로췌 (Edward B. Roche) 편집의 문헌 [*Bioversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있으며, 이 두 문헌은 본 명세서 중에 참고 문헌으로 인용된다.

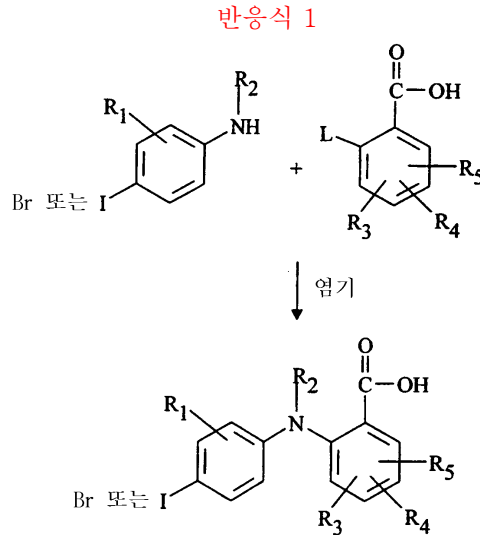
또한, 본 발명의 화합물은 비용매화 및 제약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로의 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 용매화 형태는 본 발명의 목적을 위하여 비용매화 형태와 동등한 것으로 여겨진다.

본 발명의 화합물의 약간은 키랄 중심의 존재에 의하여 여러 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 입체 이성질체 및 라세미 혼합물을 포함하는, 이의 혼합물도 본 발명의 일부인 것으로 여겨진다.

C. 합성

하기 예는 본 발명의 특정 실시태양을 설명하기 위한 것이지만 청구의 범위를 포함하는 본 명세서의 영역을 어떤 식으로도 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서의 우선권 주장일 이후에, 관련 합성법 및 MEK 저해 데이터가 또한 제 WO 99/01421 호 및 제 WO 99/01426 호에 공고되었으며, 이는 참고문헌으로 인용된다.

화학식 (I)의 2-(4-브로모 및 4-요오도 페닐아미노)-벤조산 유도체는 상업적으로 구입 가능한 출발 물질로부터 유기 화학 숙련인에게 공지된 합성 방법학을 이용하여 제조될 수 있다. 전형적인 합성은 4-브로모 또는 4-요오도 아닐린을 2-위치에 이탈기를 갖는 벤조산과 반응시킴으로써 수행되어 2-(페닐아미노)-벤조산이 수득된다. 이 반응을 반응식 1에 도시한다.



상기 반응식에서, L은 이탈기, 예를 들면 플루오로와 같은 할로이다.

아닐린 및 벤조산 유도체의 반응은 일반적으로 벤조산을 동몰량의 또는 과량의 아닐린과 비반응성 유기 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 톨루엔 중에서, 염기, 예컨대 리튬 디소프로필아미드, n-부틸 리튬, 나트륨 히드라이드, 트리에틸아민, 및 허니그의 염기 (Hunig's base) 존재하에 혼합함으로써 수행된다. 반응은 일반적으로 약 -78°C 내지 약 100°C의 온도에서 수행되며, 통상적으로 약 2시간 내지 약 4일 이내에 완결된다. 생성물은 용매를, 예를 들면 감압 증발에 의해 제거함으로써 분리되고, 원한다면 크로마토그래피, 결정화, 또는 증류와 같은 표준 방법에 의해 더 정제될 수 있다.

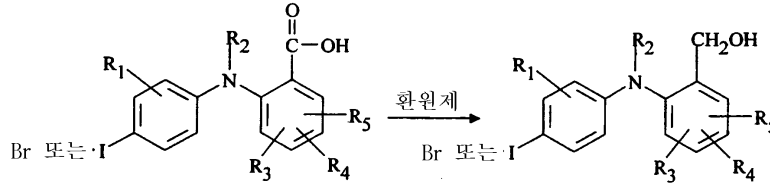
2-(페닐아미노)-벤조산 (예를 들면, R₇이 수소인 화학식 I)은 유기 또는 무기 염기, 예컨대 피리딘, 트리에틸아민, 탄산 칼슘, 또는 수산화 나트륨과 반응되어 제약학적으로 허용되는 염이 생성될 수 있다. 유리 산은 또한 화학식 HOR₇ (여기에서, R₇은 수소가외의 것, 예를 들면 메틸이다)의 알콜과 반응되어 상응하는 에스테르가 생성될 수 있다. 벤조산과 알콜의 반응은 커플링제의 존재하에 수행될 수 있다. 전형적인 커플링제는 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 (EEDQ), 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 브로모-트리스(피롤리디노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP), 및 (벤조트리아졸릴옥시)트리피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)를 포함한다. 페닐아미노 벤조산 및 알콜 유도체는 통상적으로 대략 동몰량으로 비반응성 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 또는 크실렌 중에서 혼합되고 동몰량의 커플링제가 첨가된다. 바람직하다면 트리에틸아민 또는 디소프로필 에틸아민과 같은 염기가 첨가되어 산 스캐빈저로서 작용할 수 있다. 커플링 반응은 일반적으로 약 10분 내지 2시간내에 완결되고, 생성물은 반응 용매를, 예를 들면 감압 증발에 의해 제거함으로써 용이하게 분리될 수 있고, 크로마토그래피 또는 아세톤, 디에틸 에테르, 또는 에탄올과 같은 용매로부터의 재결정화와 같은 표준 방법에 의해 생성물을 정제할 수 있다.

Z가 CONR₆R₇인 화학식 (I)의 본 발명의 벤즈아미드는 상기 벤조산을 화학식 HNR₆R₇의 아민과 반응시킴으로써 용이하게 제조된다. 반응은 대략 동몰량의 벤조산 및 아민을 비반응성 유기 용매 중에서 커플링제의 존재하에 반응시킴으로써 수행된다. 전형적인 용매는 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌이다. 전형적인 커플링제는 DCC, EEDQ, PyBrOP, 및 PyBOP를 포함한다. 반응은 약 0°C 내지 약 60°C의 온도에서 수행될 때 일반적으로 약 10분

내지 약 2 시간 후에 완결된다. 생성물 아미드는 반응 용매를, 예를 들면 증발에 의해 제거함으로써 용이하게 분리될 수 있고, 그 후의 정제는 통상적인 방법, 예컨대 크로마토그래피, 결정화, 또는 증류에 의해 수행될 수 있다. 히드라지드 (Z=CONHNR₁₀R₁₁)는 벤조산과 화학식 H₂HNR₁₀R₁₁의 히드라진과 유사하게 커플링함으로써 제조된다.

Z가 CH₂OR₆이고 R₆이 수소인 화학식 (I)의 화합물인, 본 발명의 벤질 알콜은 상응하는 벤조산을 하기 반응식 2에 따라서 환원함으로써 용이하게 제조된다.

반응식 2



통상적으로 사용되는 전형적인 환원제는 테트라히드로푸란 중의 보란을 포함한다. 환원은 통상적으로 비반응성 유기 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 수행되며, 약 0℃ 내지 약 40℃의 온도에서 수행될 때 일반적으로 약 2 시간 내지 약 24 시간 내에 완결된다.

하기 상세한 실시예는 본 발명에 의해 제공되는 특정 화합물을 기술한다.

실시예

실시예 1

4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)벤조산

5mL의 테트라히드로푸란 중에 3.16g (0.0133mol)의 2-아미노-5-요오도톨루엔을 포함하는 교반되는 용액에 -78℃에서 테트라히드로푸란/헵탄/에틸벤젠 (알드리치 (Aldrich)) 용액 중의 2.0M 리튬 디이소프로필아미드 10mL (0.020mol)를 첨가했다. 생성 녹색 현탁액을 15분간 강하게 교반한 후에, 10mL의 테트라히드로푸란 중의 1.00g (0.00632 mol)의 2,4-디플루오로벤조산의 용액을 첨가했다. 반응 온도를 실온까지 천천히 상승시킨다음, 이 온도에서 2일간 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축했다. 수성 HCl (10%)를 농축물에 첨가하고, 용액을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 상을 건조 (MgSO₄) 하고 증기욕 상에서 비등시켜 체적을 줄이고 실온으로 냉각했다. 회백색 섬유를 진공 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 진공-오븐 건조 (76℃; ca. 10mmHg)하여 1.10g (47%)의 목적 물질을 수득했다;

mp 224-229.5℃;

¹H NMR (400 MHz; DMSO): δ9.72 (s,1H), 7.97 (dd,1H,J=7.0, 8.7Hz), 7.70 (d, 1H,J=1.5Hz), 7.57 (dd, 1H, J=8.4, 1.9Hz), 7.17 (d,1H,J=8.2Hz), 6.61-6.53 (m,2H), 2.18 (s,3H);

¹³C NMR (100 MHz; DMSO): δ169.87, 167.60, 165.12, 150.17, 150.05, 139.83, 138.49, 136.07, 135.31, 135.20, 135.07, 125.60, 109.32, 105.09, 104.87, 99.72, 99.46, 89.43, 17.52;

¹⁹F NMR (376 MHz; DMSO): δ-104.00 내지 -104.07 (m);

IR (KBr) 1670 (C=O 스트레치) cm⁻¹;

MS (CI) M+ 1=372.

C₁₄H₁₁FINO₂에 대한 분석 계산치:

C, 45.31; H, 2.99; N 3.77.

실측치: C, 45.21; H 2.77; N, 3.64.

실시예 2-30

실시예 1의 일반적인 방법에 따라서, 화학식 (I)의 하기 벤조산 및 이의 염을 제조했다.

실시예 No. 화합물 MP℃

2 3,4,5-트리플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 206-210

미노)-벤조산

3 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 240.5-244.5

-벤조산

4 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 259.5-262

페닐아미노)-벤조산

5 5-클로로-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)- 255-260

벤조산

6 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 234-238

벤조산

7 나트륨 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 310-320 DEC

미노)-벤조에이트

8 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 239.5-240

벤조산

9 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-5-니트로- 289-293

벤조산

10 4-플루오로-2-(3-플루오로-4-요오도-2-메틸- 233-235

페닐아미노)-벤조산

11 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로- 264-267

벤조산

12 2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-5-니트 256-258

로)-벤조산

13 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-4-플루오로 218.5-220

-벤조산

14 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-니트로 285-288 DEC

-벤조산

15 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루 230-234

오로-벤조산

16 3-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 218-221

-벤조산

17 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메톡시-페닐

아미노)-벤조산

18 4-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 245-255 DEC

벤조산

19 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 218-223

20 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 243-46

벤조산

21 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 241-245

22 2,3,5-트리플루오로-4-(4-요오도-2-메틸-페닐아미

노)-벤조산

23 4-플루오로-2-(3-클로로-4-요오도-2-메틸-페닐아미

노)-벤조산

24 2-(4-요오도-페닐아미노)-5-메톡시-벤조산 208-211

25 3-클로로-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-벤조산 232-233

26 2-플루오로-6-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 179-182

27 4-플루오로-2-(2,3-디메틸-4-요오도-2-메틸-페닐아미

노)벤조산

28 5-메틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 209.5-211

29 2-클로로-6-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 171-175

30 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤조산 251-263실시예 315-클로로-N-(2-히드록시에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

5mL의 1:1 (v/v) 테트라히드로푸란-디클로로메탄 용액 중의 0.1020g (0.2632mmol)의 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산, 0.1mL (1.7mmol)의 에탄올아민, 및 0.05mL (0.29mmol)의 디이소프로필에틸아민을 포함하는 교반되는 용액에 0.15g (0.29mmol)의 고체 PyBOP 분말을 직접 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 조 잔류물을 에테르 (50mL) 및 10% 수성 염산 (50mL) 사이에서 분배시켰다. 유기 상을 10% 수성 수산화 나트륨 (50mL)으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)하고 진공하에서 농축하여 황갈색 오일을 수득하고 이를 헥산-에테르로부터 결정화하여 0.0831g (73%)의 녹황색 분말을 수득했다; mp 120-121 °C;

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 9.11 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, J=8.9, 2.4Hz), 7.00 (t, 2H, J=9.6Hz), 6.55 (br t, 1H), 3.86 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.61 (dd, 2H, J=10.1, 5.5Hz), 2.23 (s, 3H), 1.56 (br s, 1H);

IR (KBr) 3297 (O-H 스트레치), 1627 (C=O 스트레치)cm⁻¹;

MS (CI) M+ 1=431.

C₁₆H₁₆ClIN₂O₂에 대한 분석 계산치:

C, 44.62; H, 3.74; N 6.50.

실측치: C, 44.63; H, 3.67; N, 6.30.

실시예 32-48

실시예 31의 일반적인 방법에 따라서, 상응하는 벤조산과 상응하는 아민을 반응시켜서 하기의 벤즈아미드를 제조했다.

실시예 No. 화합물 MP °C

32 4-메톡시-N-(4-메톡시-페닐)-3-니트로-벤즈아미드 153.5-156

33 4-플루오로-2-(4-요오도-메틸)-페닐아미노)-벤즈아

미드

34 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메

틸-벤즈아미드

35 N-에틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 90-91

-벤즈아미드

36 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-

디메틸-벤즈아미드

37 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 285-288 DEC

(1H-테트라졸-5-일)-벤즈아미드

38 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈 180-182

아미드

39 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N- 137-138

디메틸-벤즈아미드

40 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조일 170-173

아미노]-아세트산

41 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 69-71

프로필-벤즈아미드

42 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸- 132-133.4

페닐아미노)-벤즈아미드

43 N,N-디에틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 101

미노)-벤즈아미드

44 4-플루오로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진 122-124

-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)

-벤즈아미드

45 N,N-디에틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5- 91-93

니트로-벤즈아미드

46 N-부틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 97-99

벤즈아미드

47 5-클로로-N,N-디에틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 118-120

-벤즈아미드

48 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N- 142.5-144

디메틸-벤즈아미드

실시예 49

4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤질 알콜

4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 (0.50g, 1.35mmol)을 테트라히드로푸란 용액 중의 냉 1.0M 보레인-테트라히드로푸란 복합물 6mL (6mmol) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 대기하에서 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응을 80mL의 메탄올로 종결시켰다. 진공 농축으로 투명한 황갈색 오일을 수득하고 이를 MPLC에 의해 정제하였다. 디클로로메탄으로 용출하여 0.4285g (89%)의 백색 고체를 수득했다; mp 99-100.5°C;

^1H NMR (400 MHz; DMSO): δ 7.57 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.45 (dd, 1H, J=8.4, 1.9Hz), 7.39 (s, 1H), 7.29 (t, 1H, J=7.5Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.67-6.60 (m, 1H), 5.47 (t, 1H, J=5.5Hz), 4.49 (d, 2H, 5.1Hz), 2.14 (s, 3H);

IR (KBr) 3372 (O-H 스트레치) cm^{-1} ;

MS (CI) $M+1=358$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FINO}$ 에 대한 분석 계산치:

C, 47.08; H, 3.67; N 3.92.

실측치: C, 47.17; H 3.75; N, 3.72.

실시예 50-52

실시예 49의 일반적인 방법에 따라서, 하기 벤질 알콜을 제조했다.

실시예 No. 화합물 MP°C

50 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]- 82-85

메탄올

51 [2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-페닐]- 126.5-128.5

메탄올

52 [5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]- 60.5-63.5

메탄올

화학식 (I)의 본 발명의 몇몇 화합물을 조합 합성 기술을 사용하여 제조했다. 일반적인 방법은 하기와 같다:

금속 블록 (block) 중의 0.8-mL 오토샘플러 바이알 (autosampler vial)에 DMF 중 산의 0.5M 용액 40 μ L 및 40 μ L의 시약 아민 (허니그의 염기 중 2M 용액 및 DMF 중 아민 중 1M)을 첨가했다. PyBrop의 0.5M 용액을 신선하게 제조하고 50 μ L를 오토샘플러 바이알에 첨가했다. 24시간 동안 반응시켰다.

반응 혼합물을 2-드램 (dram) 바이알에 이동하고 2mL의 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 층을 3mL의 증류수로 세척하고 수 층을 다시 2mL의 아세테이트로 세척했다. 합한 유기 층을 개방 연기 후드 중에서 증발 건조시켰다.

잔류물을 2mL의 수 중 50% 아세토니트릴에 취하고 세미-prep 역상 컬럼에 주입했다 (10mm x 25cm, 5 μ M 구형 실리카, C-18로 유도된 기공 크기 115A, 샘플은 선형 램프에 의해 4.7mL/분으로 100% 아세토니트릴로 8.5분간 용출되었다. 100% 아세토니트릴로의 용출은 8분간 계속되었다.). 분획을 214nm에서 모니터링하여 수집했다. 잔류물을 클로로포름에 용해시키고 예비칭량한 바이알로 이동시키고, 증발시킨 다음, 다시 칭량하여 수득량을 결정했다.

실시예 53-206

화학식 I 의 하기 화합물을 조합한 방법에 의해 제조했다:

실시예 No. 화합물 MS M-H

- 53 5-브로모-3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)- 510
2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 54 N-(2,3-디히드록시-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4- 462
요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 55 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 577
아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 56 3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도- 432
2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 57 N-(2,3-디히드록시-프로필)-4-플루오로-2-(4-요오도 444
-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 58 3,4-디플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도 446
-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 59 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 564
미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 60 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 571
미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 61 4-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸- 414
페닐아미노)-벤즈아미드
- 62 5-브로모-N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로 551
-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 63 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 580
노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 64 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 501
(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 65 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 485

- (2-피롤리딘-1-일)-벤즈아미드
- 66 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 493
- (2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 67 N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4- 473
- 요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 68 N-벤질-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 460
- 벤즈아미드
- 69 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 384
- (2-히드록시-에틸)-벤즈아미드
- 70 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2- 483
- 모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 71 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3- 495
- 피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 72 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 513
- (3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 73 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티 480
- 오펜-2-일-에틸)-벤즈아미드
- 74 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피 467
- 롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 75 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2 453
- 모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 76 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 557
- 미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 77 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 479
- 피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 78 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-디메틸아미노- 425
- 프로필)-3,4-디플루오로-벤즈아미드

- 79 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 461
 피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 80 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2- 475
 피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 81 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 445
 (2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 82 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 400
 (3-히드록시-프로필)-벤즈아미드
- 83 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 437
 (2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 84 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페네틸 474
 -벤즈아미드
- 85 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 450
 (2-티오펜-2-일-에틸)-벤즈아미드
- 86 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 431
 피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 87 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 444
 페네틸-벤즈아미드
- 88 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N- 451
 (2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 89 5-클로로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]- 557*
 프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 90 5-플루오로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]- 541*
 프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 91 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-피리딘-4- 487
 일 메틸-벤즈아미드
- 92 5-브로모-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]- 601*

- 프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 93 5-클로로-N-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸- 486*
페닐아미노)-벤즈아미드
- 94 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘 497*
-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 95 (3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[2-(4-요오도-2-메틸-페닐 466
아미노)-5-니트로-페닐]-메타논
- 96 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리 484*
딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 97 5-브로모-N-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸 530*
페닐아미노)-벤즈아미드
- 98 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-클로로- 518*
2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 99 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-브로모- 562*
2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 100 [5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]- (3- 499
히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논
- 101 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤조산 501
페네틸 에스테르
- 102 N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필} 568*
-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 103 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]- 455
(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논
- 104 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 460
피리딘-4-일메틸-벤즈아미드
- 105 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2- 528*
피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드

- 106 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드 542*
- 107 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드 468*
- 108 5-클로로-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 472*
- 109 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 502*
- 110 5-클로로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 445*
- 111 5-클로로-N-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 516*
- 112 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드 482*
- 113 5-브로모-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 489*
- 114 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드 556*
- 115 N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드 529*
- 116 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드 500*
- 117 5-클로로-N-(3-디에틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 500*
- 118 5-클로로-N-(2-다이소프로필아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드 514*
- 119 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드 512*

- 피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 120 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(2- 509*
- 피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 121 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2- 544*
- 피페라진-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 122 N-(2-디에틸아미노-에틸)-5-플루오로-2-(4-요오도 470*
- 2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 123 5-브로모-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도 516*
- 2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 124 N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 456*
- 미노)-5-니트로-벤즈아미드
- 125 5-플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도- 429*
- 2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 126 N-(3-디에틸아미노-프로필)-5-플루오로-2-(4-요오도 484*
- 2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 127 N-(3-디에틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸- 511*
- 페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
- 128 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 544*
- (2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드
- 129 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N- 523*
- (3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 130 [5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 439
- 페닐]- (3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논
- 131 5-브로모-N-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(4- 558*
- 요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 132 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 484*
- (2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드

- 133 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N- 496*
 (3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드
- 134 [5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 482
 페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논
- 135 N-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로필)-5-플루오로 500*
 -2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 136 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 443
 벤조일아미노]-아세트산
- 137 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N- 495*
 (2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드
- 138 N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸- 483*
 페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드
- 139 N-(2-디이소프로필아미노-에틸)-5-플루오로-2-(4- 498*
 요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드
- 140 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-티오 490
 벤조산 S-페네틸 에스테르
- 141 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-티오 506
 벤조산 S-페네틸 에스테르
- 142 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-티오 536
 벤조산 S-벤질 에스테르
- 143 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-티오 503
 벤조산 S-벤질 에스테르
- 144 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-티오 476
 벤조산 S-벤질 에스테르
- 145 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-티오 492
 벤조산 S-벤질 에스테르
- 146 N-시클로프로필-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 409

페닐아미노)-벤즈아미드

147 5-클로로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2- 429

메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

148 5-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도- 413

2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

149 N-벤질옥시-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 475

아미노)-벤즈아미드

150 N-벤질옥시-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 593*

미노)-벤즈아미드

151 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(4- 567

술파모일-벤질)-벤즈아미드

152 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메 473

틸-페닐아미노)-벤즈아미드

153 N-(2-히드록시-에틸)-5-요오도-2-(4-요오도-2-메 521

틸-페닐아미노)-벤즈아미드

154 N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 440

노)-5-니트로-벤즈아미드

155 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-5-니트로- 486

N-페닐-벤즈아미드

156 5-클로로-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 425

아미노)-벤즈아미드

157 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸 459

-N-페닐-벤즈아미드

158 N-알릴-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 409

벤즈아미드

159 N-벤질옥시-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 583

-벤즈아미드

- 160 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술포 538
모일-벤질)-벤즈아미드
- 161 N-알릴-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 425
벤즈아미드
- 162 N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5- 436
니트로-벤즈아미드
- 163 5-브로모-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 469
아미노)-벤즈아미드
- 164 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸- 475
N-페닐-벤즈아미드
- 165 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4- 646
술포모일-벤질)-벤즈아미드
- 166 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4- 598
술포모일-벤질)-벤즈아미드
- 167 N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로- 436
벤즈아미드
- 168 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(4- 565
술포모일-벤질)-벤즈아미드
- 169 N-알릴-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 469
벤즈아미드
- 170 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3- 473
메틸-벤질)-벤즈아미드
- 171 N-시클로프로필-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 517
아미노)-벤즈아미드
- 172 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸- 519
N-페닐-벤즈아미드
- 173 N-벤질옥시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로 502

-벤즈아미드

174 N-시클로헥실-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 559

-벤즈아미드

175 N-알릴-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 517

벤즈아미드

176 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸 581

-벤질)-벤즈아미드

177 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-5- 500

니트로-벤즈아미드

178 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N- 567

페닐-벤즈아미드

179 N-시클로헥실-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 451

노)-벤즈아미드

180 5-클로로-N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 467

노)-벤즈아미드

181 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸- 533

벤질)-벤즈아미드

182 5-브로모-N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 511

노)-벤즈아미드

183 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸 489

-벤질)-벤즈아미드

184 N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트 478

로-벤즈아미드

185 N-벤질옥시-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 538

벤즈아미드

186 N-벤질옥시-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 477

노)-벤즈아미드

- 187 5-클로로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸- 431
페닐아미노)-벤즈아미드
- 188 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸- 475
페닐아미노)-벤즈아미드
- 189 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-5-니트로- 488
N-페닐-벤즈아미드
- 190 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸- 477
N-페닐-벤즈아미드
- 191 N-(2-히드록시-에틸)-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸- 523
-페닐아미노)-벤즈아미드
- 192 5-클로로-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 425
아미노)-벤즈아미드
- 193 N-알릴-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 427
벤즈아미드
- 194 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸 461
-N-페닐-벤즈아미드
- 195 N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 442
5-니트로-벤즈아미드
- 196 5-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸- 415
페닐아미노)-벤즈아미드
- 197 5-브로모-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미 472
노)-벤즈아미드
- 198 N-시클로프로필-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 411
미노)-벤즈아미드
- 199 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술포 540
모일-벤질)-벤즈아미드
- 200 N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5- 438

니트로-벤즈아미드

201 N-알릴-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 411

벤즈아미드

202 N-벤질옥시-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노) 585

-벤즈아미드

203 N-알릴-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)- 472

벤즈아미드

204 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술 601

파모일-벤질)-벤즈아미드

205 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸 522

-N-페닐-벤즈아미드

206 N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로 438

-벤즈아미드

*M+H

실시예 207

[4-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민의 제조

단계 a: 5-클로로-2-플루오로-벤즈알데히드의 제조

THF (180mL) 중의 1-클로로-4-플루오로벤젠 (13.06g, 0.1mol)의 용액에, -78℃에서, LDA (THF 중의 2M 용액, 50mL, 0.1mol)를 적가했다. -78℃에서 1.5시간 동안 교반한 후에, DMF (8mL)를 반응 혼합물에 첨가하고 하룻밤 동안 실온으로 온도를 상승시켰다. 반응 혼합물을 물 및 Et₂O사이에서 분배했다. Et₂O 층을 건조 (MgSO₄)시키고 용매를 진공에서 제거하여 14.95g (94%)의 수득량으로 조 알데히드를 수득했다: ¹H NMR (CDCl₃): δ, 10.3 (s, -C(=O)H).

단계 b: 5-클로로-2-플루오로-벤즈알데히드 옥심의 제조

EtOH (100mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-벤즈알데히드 (10g, 0.0631mol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (6.57g, 0.0946mol) 및 피리딘 (8.3mL, 0.1010mol)의 용액을 75℃ (오일 욕 온도)에서 1시간 동안 가열하고 용매를 진공하에서 제거하여 오일을 수득했다. 오일을 물 및 CH₂Cl₂ 사이에서 분배했다. CH₂Cl₂ 층을 건조 (MgSO₄) 하고 용매를 진공하에서 제거하여 고체로서 조 알독심을 수득했다. 고체를 실리카 상의 중간 압력 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다. CH₂Cl₂로 용출하여 4.87g (28%)의 알독심을 백색 고체로서 수득했다: mp 95-97℃;

C₇H₅NOFCL에 대한 분석 계산치:

C,48.44; H,2.90; N,8.07.

실측치: C,48.55; H,2.69, N,7.90

단계 c: 5-클로로-2-플루오로-벤조니트릴의 제조

아세트산 무수물 (150mL) 중의 5-클로로-2-플루오로-벤즈알데히드 옥심 (3.15g, 0.0182mol)의 용액을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화 NaHCO_3 수용액 (200mL)에 부었다. 혼합물을 Et_2O 로 추출했다. Et_2O 층을 건조 (K_2CO_3)시키고 용매를 제거하여 생성물을 오일상 고체로서 수득했다. 생성물을 더 이상의 정제를 하지 않고 다음 단계에 사용했다.

단계 d: 5-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-1H-테트라졸의 제조

5-클로로-2-플루오로-벤조니트릴 (2.84g, 0.01823mol), 부탄올 (15mL), 나트륨 아지드 (1.543g, 0.0237mol), 아세트산 (1.36mL, 0.0237mol)의 혼합물을 24시간동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 추가의 1.543g의 나트륨 아지드를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 24시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후에, Et_2O (100mL) 및 10% 수성 NaOH (200mL)를 차례로 첨가했다. 혼합물을 강하게 교반시켰다. 수성 층을 분리하고, 얼음-메탄올 욕 (-15°C)으로 냉각시키고 conc. HCl로 pH 1로 산성화했다. 회색 고체가 침전되었다. 고체를 50°C에서 진공 건조시켜서 1.76g (49%)의 5-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-1H-테트라졸을 수득했다: mp 110°C에서 부분 용융, 124°C에서 완전 용융;

^1H (400Mz, CDCl_3): 8.19-8.08 (m,1H), 7.77-7.71 (m,1H), 7.61-7.52 (m,1H); ^{13}C (100Mz, CDCl_3): 8159.00, 156.49, 140.88, 133.02, 132.93, 130.73, 129.23, 129.21, 129.08, 126.05, 118.96, 118.73, 114.50;

MS (CI) M+ 1=199 (100), M=198 (6).

단계 e: [4-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민]의 제조

THF (25mL) 중의 2-메틸-4-요오도아닐린 (3.52g, 0.0151mol)의 용액에, -78°C에서 LDA (THF중의 2몰 용액, 11.33mL, 0.02267mol)를 적가했다. 0.5시간 동안 교반한 후에, THF (15mL) 중의 1-(테트라졸-5-일)-2-플루오로-5-클로로벤젠 (1.5g, 0.00756mol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하여 실온으로 온도를 상승시켰다. 반응 혼합물을 conc. NH_4Cl 수용액으로 반응을 종료시키고 CH_2Cl_2 로 추출했다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)하고 용매를 제거하여 조 생성물을 오일로서 수득했다. 오일을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$: MeOH (9.7:0.3) 하여 1.5g (48%)의 목적 생성물을 수득했다:

mp 205-208°C; ^1H (400Mz, DMSO): 8.13 (s,1H), 8.00-7.99 (s,1H), 7.69 (s,1H), 7.55-7.52 (m,1H), 7.43-7.40 (m,1H), 7.12-7.05 (m,1H), 2.24 (s,3H); ^{13}C (100Mz, CDCl_3): 8141.87, 139.28, 138.88, 135.47, 133.71, 131.65, 128.15, 123.69, 121.94, 116.68, 87.79, 17.22; MS (CI) M+ 2=413 (44), M+ 1=412 (85), M=411 (100).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{ClI} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치:

C, 39.97; H, 2.87; N, 16.65

실측치: C, 38.87, H, 2.77; N, 16.47.

하기의 테트라졸 치환 페닐아민을 실시예 207의 일반적인 방법에 따라서 제조했다.

실시예 208

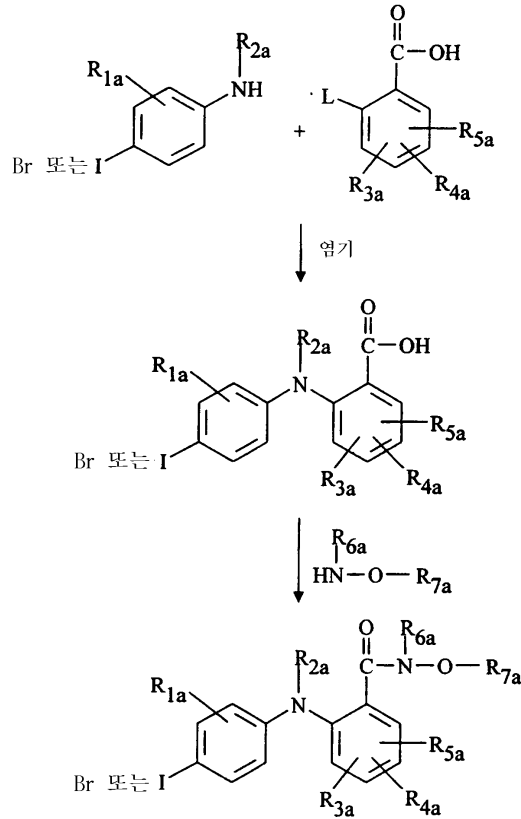
(4-요오도-2-메틸-페닐)-[2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]아민, mp 231°C (dec)

실시예 209

[4-니트로-2-(1H-테트라졸-5-일)-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민, mp 205-208 °C

화학식 II의 4-브로모 및 4-요오도 페닐아미노 벤즈히드록삼 산 유도체를 상업적으로 구입 가능한 출발 물질로부터 유기 화학의 숙련인에게 공지되어 있는 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 전형적인 합성은 4-브로모 또는 4-요오도 아닐린을 2-위치에 이탈기를 갖는 벤조산과 반응시켜서 페닐아미노 벤조 산을 수득한 다음, 벤조산 페닐아미노 유도체를 히드록실아민 유도체와 반응시킴으로서 수행된다 (반응식 3).

반응식 3



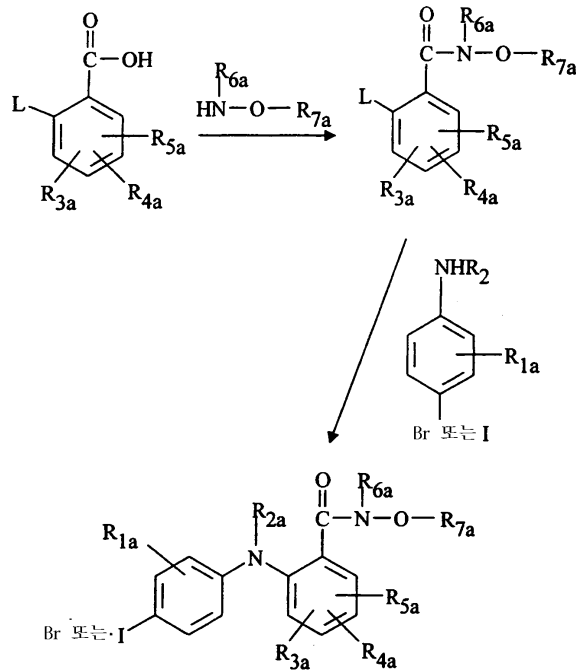
상기 반응식에서, L은 이탈기, 예를 들면 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도와 같은 할로, 또는 디에틸포스페이트, 트리메틸실릴옥시, p-니트로페녹시, 또는 페닐술포녹시와 같은 활성화 히드록시기이다.

아닐린 및 벤조산 유도체의 반응은 일반적으로 벤조산을 동몰량 또는 과량의 아닐린과 비반응성 유기 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 또는 톨루엔 중에서, 염기, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드, n-부틸 리튬, 나트륨 히드라이드, 및 나트륨 아미드의 존재하에 혼합함으로써 수행된다. 반응은 일반적으로 -78°C 내지 약 25°C 의 온도에서 수행되며, 통상적으로 약 2 시간 내지 약 4일이내에 완성된다. 생성물은 용매를, 예를 들면 감압 증발에 의해 제거함으로써 분리될 수 있으며, 원한다면, 크로마토그래피, 결정화, 또는 증류와 같은 표준 방법에 의해 더 정제될 수 있다.

페닐아미노 벤조산은 다음에는 히드록실아민 유도체 HNR_{6a}OR_{7a}와 펩티드 커플링제의 존재하에 반응된다. 사용될 수 있는 히드록실아민 유도체는 메톡실아민, N-에틸-이소프로폭시 아민, 및 테트라히드로-옥사진을 포함한다. 전형적인 커플링제는 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 (EEDQ), 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 브로모-트리스(피롤리디노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP) 및 (벤조트리아졸릴옥시)트리피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)를 포함한다. 페닐아미노 벤조산 및 히드록실아미노 유도체는 통상적으로 대략 동몰량으로 비반응성 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 또는 크실렌 중에서 혼합되고 동몰량의 커플링제가 첨가된다. 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기는 원한다면 첨가되어 산 스캐빈저로서 작용할 수 있다. 커플링 반응은 일반적으로 약 10 분 내지 약 2 시간 후에 완결되고, 생성물은 반응 용매를, 예를 들면 감압 증발에 의해 제거함으로써 용이하게 분리되고 생성물은 크로마토그래피 또는 아세톤, 디에틸 에테르, 또는 에탄올과 같은 용매로부터의 결정화와 같은 표준 방법에 의해 정제된다.

본 발명의 화합물을 제조하기 위한 대안의 방법은 먼저 벤조산을 히드록삼 산 유도체로 전환시킨다음, 히드록삼산 유도체를 아닐린과 반응시키는 것을 포함한다. 합성 순서를 반응식 4에 도시한다.

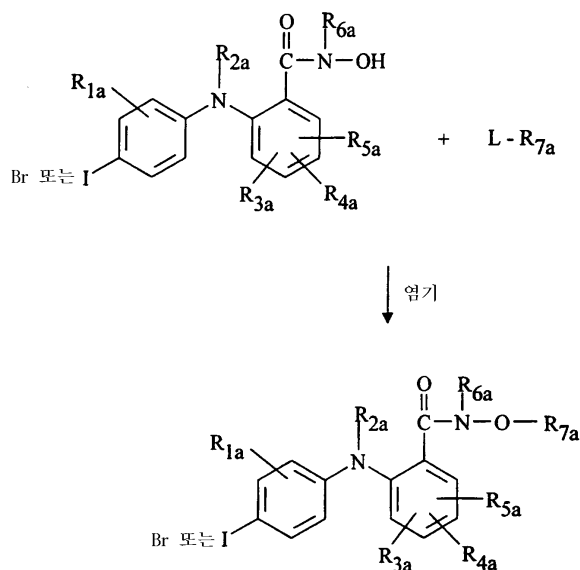
반응식 4



상기 반응식에서, L은 이탈기이다. 반응식 4의 두 단계에 대한 일반적인 반응 조건은 반응식 3에 대하여 상기한 바와 동일한다.

본 발명의 화합물을 제조하기 위한 또 하나의 방법은 페닐아미노 벤즈히드록삼 산을 에스테르 형성기와 반응식 5에 도시하는 바와 같이 반응시키는 것을 포함한다.

반응식 5



상기 반응식에서, L은 이탈기, 예컨대 할로이코, 염기는 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민이다.

화학식 (II)의 화합물의 합성은 하기 실시예에서 보다 상세하게 기술된다.

실시예 1a**4-플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드****(a) 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산의 제조**

5mL의 테트라히드로푸란 중에 3.16g (0.0133mol)의 2-아미노-5-요오도톨루엔을 함유하는 교반되는 용액에 -78℃에서 테트라히드로푸란/헵탄/에틸벤젠 (알드리치) 용액 중의 2.0M 리튬 디소프로필아미드 10mL (0.020mol)를 첨가했다. 생성 녹색 현탁액을 15분간 강하게 교반시키고, 그 후에 10mL의 테트라히드로푸란 중의 1.00g (0.00632mol)의 2,4-디플루오로벤조산의 용액을 첨가했다. 반응 온도를 천천히 실온으로 상승시키고, 그 온도에서 혼합물을 2일간 교반하였다. 용매를 감압 증발시켜서 반응 혼합물을 농축시켰다. 수성 HCl (10%)을 농축물에 첨가하고, 용액을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시킨 다음 증기욕 상에서 농축하여 체적을 줄이고 (10mL) 실온으로 냉각했다. 형성된 회백색 섬유를 진공 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세정하고, 진공-오븐 (76℃; ca. 10 mmHg)에서 건조하여 1.10g (47%)의 목적 물질을 수득했다; mp 224-229.5℃;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.72(s,1H), 7.97(dd,1H,J=7.0,8.7Hz), 7.70(d,1H,J=1.5Hz), 7.57(dd,1H,J=8.4,1.9Hz), 7.17(d,1H,J=8.2Hz), 6.61-6.53 (m,2H), 2.18(s,3H);

¹³C NMR (100MHz, DMSO):δ169.87, 166.36(d,J_{C-F}=249.4Hz), 150.11(d,J_{C-F}=11.4Hz), 139.83, 138.49, 136.07, 135.26 (d,J_{C-F}=11.5Hz), 135.07, 125.60, 109.32, 104.98 (d,J_{C-F}=21.1Hz), 99.54 (d,J_{C-F}=26.0Hz), 89.43, 17.52;

¹⁹F NMR (376MHz,DMSO): δ-104.00 내지 -104.07 (m);

IR (KBr) 1670(C=O 스트레치)cm⁻¹;

MS (CI) M+ 1=372.

C₁₄H₁₁FINO₂에 대한 분석 계산치:

C,45.31; H,2.99; N,3.77.

실측치:C,45.21;H,2.77;N,3.64.

(b) 4-플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드의 제조

31mL의 동체적의 테트라히드로푸란-디클로로메탄 용액 중의 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 (0.6495g, 0.001750mol), O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민 (0.2590g, 0.002211mol), 및 디소프로필 에틸아민 (0.40mL, 0.0023mol)의 교반되는 용액에 1.18g (0.00227mol)의 고체 PyBOP ([벤조트리아졸릴옥시]트리피롤리디노 포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 어드밴스드 켐 테크 (Advanced Chem Tech))를 직접 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분간 교반한 후에 진공 농축시켰다. 갈색 오일을 10% 수성 염산으로 처리했다. 현탁액을 에테르로 추출했다. 유기 추출물을 10% 수산화 나트륨으로 세척한 다음, 10% 염산으로 더 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고 진공 농축하여 1.0g의 연갈색 발포체를 수득했다. 이 중간체를 25mL의 에탄올성 염화 수소에 용해시키고, 용액을 실온에서 15분간 방치했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜서 갈색 오일을 수득하고 이를 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 구배 용출 (100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄 중 0.6% 메탄올까지)하여 0.2284g의 연갈색 점성질 오일을 수득했다. 헵탄-헥산으로 스크래칭하고 고 진공하에서 건조하여 0.1541g (23%)의 회백색 발포체를 수득했다;mp 61-75℃;

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ11.34 (s,1H), 9.68 (s,1H), 9.18 (s,1H), 7.65 (d,1H,J=1.5Hz), 7.58 (dd,1H,J=8.7,6.8Hz), 7.52 (dd,1H,J=8.4,1.9Hz), 7.15 (d,1H,J=8.4Hz), 6.74 (dd,1H,J=11.8,2.4Hz), 6.62 (ddd,1H,J=8.4,8.4,2.7Hz), 2.18 (s,3H);

¹³C NMR (100MHz,DMSO): δ165.91, 164.36 (d, J_{C-F} =247.1Hz), 146.78, 139.18, 138.77, 135.43, 132.64, 130.60 (d, J_{C-F} =11.5Hz), 122.23, 112.52, 104.72 (d, J =22.1Hz), 100.45 (d, J_{C-F} =25.2Hz), 86.77, 17.03;

¹⁹F NMR (376MHz,DMSO): δ-107.20 내지 -107.27 (m);

IR (KBr) 3307 (br,OH-H 스트레치), 1636 (C=O 스트레치) cm^{-1}

MS (CI) M+ 1=387.

C₁₄H₁₂FIN₂O₂에 대한 분석 계산치:

C,43.54; H,3.13; N,7.25.

실측치: C, 43.62; H,3.24; N,6.98.

실시예 2a

5-브로모-3,4-디플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

(a) 5-브로모-2,3,4-트리플루오로벤조산의 제조

-78℃로 냉각된 95mL의 무수 테트라히드로푸란 중의 1-브로모-2,3,4-트리플루오로벤젠 (알드리치, 99%; 5.30g, 0.0249mol)을 포함하는 교반되는 용액에 헵탄/테트라히드로푸란/에틸벤젠 용액 (알드리치) 중의 2.0M 리튬 디소프로필아미드 12.5mL를 천천히 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 카플레에 의해 -78℃로 냉각시킨 700mL의 교반되는 포화 에테르성 이산화 탄소 용액으로 이동시켰다. 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 교반했다. 회석 (10%) 수성 염산 (ca. 500mL)을 반응 혼합물에 붓고, 이어서 혼합물을 회전 증발기상에서 조고체로 농축시켰다. 고체 생성물을 디에틸 에테르 (150mL) 및 aq. HCl (330mL, pH 0)사이에서 분배했다. 수성 상을 제 2 부분 (100mL)의 디에틸 에테르로 추출하고, 합한 에테르성 추출물을 5% 수성 수산화 나트륨 (200mL) 및 물 (100mL, pH 12)로 세척했다. 합한 알칼리성 수성 추출물을 농축 수성 염산으로 pH 0으로 산성화시켰다. 생성 현탁액을 에테르 (2x200mL)으로 추출했다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)하고, 진공 농축시키고, 일정한 질량이 달성될 때까지 고진공에 적용시켜서 5.60g (88% 수율)의 회백색 분말을 수득했다: mp 139-142.5℃

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ13.97 (br s,1H), 8.00-7.96 (m,1H);

¹³C NMR (100MHz,DMSO): δ162.96, 129.34, 118.47, 104.54 (d, J_{C-F} =22.9Hz);

¹⁹F NMR (376MHz,DMSO): δ-120.20 내지 -120.31 (m), -131.75 내지 -131.86(m), -154.95 내지 -155.07 (m);

IR (KBr) 1696 (C=O 스트레치) cm^{-1} ;

MS (CI) M+ 1=255.

C₇₄H₂₁BrF₃O₂에 대한 분석 계산치:

C,32.97; H,0.79; N,0.00; Br,31.34; F,22.35.

실측치: C,33.18; H,0.64; N,0.01; Br,30.14; F,22.75.

(b) 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산의 제조

10mL의 테트라히드로푸란 중에 1.88g (0.00791mol)의 2-아미노-2-요오도톨루엔을 포함하는 교반되는 용액에 테트라히드로푸란/헵탄/에틸벤젠 (알드리치) 용액중 2.0M 리튬 디이소프로필아미드 6mL (0.012mol)을 첨가했다. 생성된 녹색 현탁액을 10분간 강하게 교반시킨 후에, 15mL의 테트라히드로푸란 중의 1.00g (0.00392mol)의 5-브로모-2,3,4-트리플루오로벤조산의 용액을 첨가했다. 냉욕을 이어서 제거하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 농축물을 100mL의 희석 (10%) 수성 염산으로 처리했다. 생성된 현탁액을 에테르 (2 x 150mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)하고 진공 농축하여 오렌지색 고체를 수득했다. 고체를 비등 디클로로메탄으로 분쇄하고, 주위 온도로 냉각시키고, 여과에 의해 수집했다. 고체를 디클로로메탄으로 세정하고, 진공 오븐 (80°C)중에서 건조하여 1.39g (76%)의 녹황색 분말을 수득했다; mp 259.5-262°C;

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.03 (s,1H), 7.99 (dd,1H,J=7.5,1.9Hz), 7.57 (dd,1H,J=1.5Hz), 7.42 (dd,1H,J=8.4,1.9Hz), 6.70 (dd,1H,J=8.4,6.0Hz), 2.24 (s,3H);

¹⁹F NMR (376MHz,DMSO): δ-123.40 내지 -123.47 (m); -139.00 내지 -139.14 (m);

IR (KBr) 1667 (C=O 스트레치)cm⁻¹;

MS (CI) M+ 1=469.

C₁₄H₉BrF₂INO₂에 대한 분석 계산치:

C,35.93; H,1.94; N,2.99; Br,17.07; F,8.12; I,27.11.

실측치: C, 36.15; H,1.91; N,2.70; Br,16.40; F,8.46; I,26.05.

(c) 5-브로모-3,4-디플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드의 제조

20mL의 동체적의 테트라히드로푸란-디클로로메탄 용액 중에 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산 (0.51g, 0.0011mol), O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-히드록실아민 (0.15g, 0.0013mol), 및 디이소프로필에틸아민 (0.25ml, 0.0014mol)을 포함하는 교반되는 용액에 0.6794g (0.001306mol)의 고체 PyBOP (어드밴스드 켐 텍)를 직접 첨가했다. 반응 혼합물을 24°C에서 10분간 교반한 다음, 진공에서 농축 건조시켰다. 농축물을 100mL의 10% 수성 염산에 현탁시켰다. 현탁액을 125mL의 디에틸 에테르로 추출했다. 에테르 층을 분리하고, 75mL의 10% 수성 수산화 나트륨으로 세척한다음, 100mL의 희석 산으로 세척했다. 에테르 용액을 건조 (MgSO₄)하고 진공 농축시켜서 0.62g (100%)의 회백색 발포체를 수득했다. 발포체를 ca. 15mL의 메탄올성 염화 수소에 용해시켰다. 5분 후에, 용액을 진공에서 오일로 농축시키고, 오일을 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 디클로로메탄:디클로로메탄-메탄올 (99:1)로 용출하여 0.2233g (42%)의 황색 분말을 수득했다. 분말을 디에틸 에테르에 용해시키고 희석 염산으로 세척했다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)하고 진공 농축하여 0.200g의 발포체를 수득했다. 이 생성물을 헵탄으로 분쇄하여 0.1525g의 분말을 수득하고 이를 플래쉬 실리카 크로마토그래피에 의해 재정제하였다. 디클로로메탄으로 용출하여 0.0783g (15%)의 분석적으로 순수한 표제 화합물을 수득했다. mp 80-90°C;

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ11.53 (s,1H), 9.38 (s,1H), 8.82 (s,1H), 7.70 (dd,1H,J=7.0,1.9Hz), 7.53 (s,1H), 7.37 (dd,1H,J=8.4,1.9Hz), 6.55 (dd,1H,J=8.2,6.5Hz), 2.22 (s,3H);

¹⁹F NMR (376MHz,DMSO): δ-126.24 내지 -126.29 (m), -137.71 내지 -137.77 (m);

IR (KBr) 3346 (br,O-H 스트레치), 1651 (C=O 스트레치)cm⁻¹;

MS (CI) M+ 1=484.

C₁₄H₁₀BrF₂IN₂O₂에 대한 분석 계산치:

C,34.81; H,2.09; N,5.80.

실측치: C, 34.53; H,1.73; N,5.52.

하기 표의 실시예 3a 내지 12a는 실시예 1a 및 2a의 일반적인 방법에 따라서 제조되었다.

실시예 13a-77a

실시예 13a-77a는 조합 합성 방법을 이용하여 적절하게 치환된 페닐아미노 벤조산 (예를 들면 반응도 1에 도시된 바와 같음) 및 히드록실아민 (예를 들면 $(NHR_{6a})-O-R_{7a}$)을 반응시킴으로써 제조되었다. 일반적인 방법은 하기와 같다:

금속 블록 중의 0.8-mL 오토샘플러 바이알에 DMF 중의 산의 0.5M 용액 40 μ L 및 40 μ L의 히드록실아민 (Hunig의 염기 중 2M 용액 및 DMF 중 아민 중 1M)을 첨가했다. PyBrOP의 0.5M 용액을 신선하게 제조하고, 50 μ L를 오토샘플러 바이알에 첨가했다. 24시간 동안 반응시켰다.

반응 혼합물을 2-드램 바이알로 이동시키고 2mL의 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 층을 3mL의 증류수로 세척하고 수층을 다시 2mL의 에틸 아세테이트로 세척했다. 합한 유기 층을 개방된 연기 후드 중에서 증발 건조시켰다.

잔류물을 물 중 50% 아세테토니트릴 2mL에 취하고 세미-prep 역상 컬럼 (10mm x 25cm, 5 μ M 구형 실리카, C-18로 유도된 기공 크기 115A, 샘플은 선형 램프에 의해 4.7mL/분으로 100% 아세토니트릴로 8.5분간 용출되었다. 100% 아세토니트릴로의 용출은 8분간 계속되었다.) 분획을 214nm에서 모니터링하여 수집했다. 원하는 분획을 Zymark Turbocap을 사용하여 증발시켰다. 생성물을 클로로포름에 용해시키고 예비칭량한 바이알로 이동시키고, 증발시킨 다음, 다시 칭량하여 수득량을 결정했다. 구조는 질량 스펙트로스코피에 의해 확인하였다.

실시예 3a-77a

실시예No. 화합물 용점(°C) MS(M-H+)

3a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-4- 56-75 DEC 523

플루오로-N-히드록시-벤즈아미드

4a 5-클로로-N-히드록시-2-(4-요오도- 65 dec

2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

5a 5-클로로-N-히드록시-2-(4-요오도- 62-67

2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-벤즈아미드

6a 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 105-108

미노)-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)

벤즈아미드

7a 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 64-68

미노)-N-메톡시벤즈아미드

8a 4-플루오로-N-히드록시-2-(4-플루오로 119-135

-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

9a 4-플루오로-N-히드록시-2-(2-메틸-페

닐아미노)-벤즈아미드

10a 4-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-페

닐아미노)-N-(테트라히드로피란-2-일

옥시)-벤즈아미드

11a 4-플루오로-N-히드록시-2-(4-클로로-

2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

12a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐

아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드

13a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐

아미노)-N-메톡시-벤즈아미드

14a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-

페닐아미노)-N-메톡시-벤즈아미드

15a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,

4-디플루오로-N-메톡시-벤즈아미드

16a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-

에톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드 (M-EtO)

17a 5-브로모-N-에톡시-3,4-디플루오로

-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-

벤즈아미드

18a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-

페닐아미노)-N-이소프로폭시-벤즈아미드

19a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-

디플루오로-N-이소프로폭시-벤즈아미드

20a 4-플루오로-N-(푸란-3-일메톡시)-2-(4-

요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

21a 3,4-디플루오로-N-(푸란-3-일메톡시)- 483

2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈
아미드

22a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4- 435

디플루오로-N-(푸란-3-일메톡시)-벤즈
아미드

23a 5-브로모-3,4-디플루오로-N-(푸란-3- 561

일메톡시)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐
아미노)-벤즈아미드

24a 5-브로모-N-(부트-2-에닐옥시)-3,4- 536

디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐
아미노)-벤즈아미드

25a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 423

아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈
아미드

26a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 441

페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-
벤즈아미드

27a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 455

페닐아미노)-N-(1-메틸-프로프-2-이닐
옥시)-벤즈아미드

28a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4- 407

디플루오로-N-(1-메틸-프로프-2-이닐옥
시)-벤즈아미드

29a N-(부트-3-이닐옥시)-3,4-디플루오로- 455

2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈
아미드

30a 2-(4-브로모-2-메틸페닐아미노)-N- 407

(부트-3-이닐옥시)-3,4-디플루오로-

벤즈아미드

31a 5-브로모-N-(부트-3-이닐옥시)-3,4- 533

디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐

아미노)-벤즈아미드

32a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 517

페닐아미노)-N-(3-페닐-프로프-2-이닐

옥시)-벤즈아미드

33a 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸- 469

페닐아미노)-N-(3-페닐-프로프-2-이닐

옥시)-벤즈아미드

34a 3,4-디플루오로-N-[3-(3-플루오로-페 535

닐)-프로프-2-이닐옥시]-2-(4-요오도-

2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

35a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)- 487

3,4-디플루오로-N-[3-(3-플루오로-

페닐)-프로프-2-이닐옥시]-벤즈아미드

36a 3,4-디플루오로-N-[3-(2-플루오로-페닐) 535

-프로프-2-이닐옥시]-2-(4-요오도-2-메틸

-페닐아미노)-벤즈아미드

37a 5-브로모-3,4-디플루오로-N-[3-(2-플루 613

오로-페닐)-프로프-2-이닐옥시]-2-(4-요

오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

38a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 557*

페닐아미노)-N-(3-메틸-5-페닐-헵트-2- *(M+ H)

엔-4-이닐옥시)-벤즈아미드

39a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4- 510

디플루오로-N-(3-메틸-5-페닐-펜트-2-
엔-4-이닐옥시)-벤즈아미드

40a N-에톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도 431
-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

41a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N- 383
에톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드

42a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 427
페닐아미노)-N-프로폭시-벤즈아미드

43a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸 445
-페닐아미노)-N-프로폭시-벤즈아미드

44a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4 397
-디플루오로-N-프로폭시-벤즈아미드

45a 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도- 523
2-메틸-페닐아미노)-N-프로폭시-벤즈
아미드

46a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 427
아미노)-N-이소프로폭시-벤즈아미드

47a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 445
페닐아미노)-N-이소프로폭시-벤즈아미드

48a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4- 397
디플루오로-N-이소프로폭시-벤즈아미드

49a 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도- 523
2-메틸-페닐아미노)-N-이소프로폭시-벤즈
아미드

50a N-시클로부틸옥시-3,4,-디플루오로-2- 457
(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈

아미드

51a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N- 409

시클로부틸옥시-3,4,-디플루오로-벤즈

아미드

52a N-시클로펜틸옥시-4-플루오로-2-(4- 453

요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아

미드

53a N-시클로펜틸옥시-3,4-디플루오로-2 471

-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈

아미드

54a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N- 423

시클로펜틸옥시-3,4-디플루오로-벤즈

아미드

55a N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-2 439

-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈

아미드

56a N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로 457

-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈

아미드

57a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-시 409

클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈

아미드

58a 5-브로모-N-시클로프로필메톡시-3,4-디 435

플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)

59a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아 505

미노)-N-(2-페녹시-에톡시)-벤즈아미드

60a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페 523

닐아미노)-N-(2-페녹시-에톡시)-벤즈아

미드

61a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4- 475

디플루오로-N-(2-페녹시-에톡시)-벤즈

아미드

62a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 481

아미노)-N-(티오펜-2-일메톡시)-벤즈

아미드

63a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 499

페닐아미노)-N-(티오펜-2-일메톡시)-

벤즈아미드

64a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)- 451

3,4-디플루오로-N-(티오펜-2-일메

톡시)-벤즈아미드

65a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 439

아미노)-N-(2-메틸-알릴옥시)-벤즈아

미드

66a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 457

페닐아미노)-N-(2-메틸-알릴옥시)-벤

즈아미드

67a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4- 410

디플루오로-N-(2-메틸-알릴옥시)-벤즈

아미드

68a N-(부트-2-에닐옥시)-4-플루오로-2-(4- 439

요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드

69a N-(부트-2-에닐옥시)-3,4-디플루오로- 457

2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-

벤즈아미드

70a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(부 410

트-2-에닐옥시)-3,4-디플루오로-벤즈아미드

71a 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸- 441

페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈

아미드

72a N-(부트-3-이닐옥시)-3,4,-디플루오로- 455

2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈

아미드

73a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N- 449

(4,4-디메틸-펜트-2-이닐옥시)-3,4-

디플루오로-벤즈아미드

74a N-(부트-2-에닐옥시)-3,4-디플루오로 457

-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤

즈아미드

75a 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N- 410

(부트-2-에닐옥시)-3,4-디플루오로-

벤즈아미드

76a N-(3-t-부틸-프로핀-2-일)-옥시-4- 479

플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐

아미노)-벤즈아미드

77a 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐 577*

아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드 *Cl

D. 약리학적 활성

상기 기술된 여러가지 화합물을 항관절염 활성을 측정하도록 디자인되고 임상 효능의 유효한 예측자인 당업자에 의해 인정되는 시험관내 및 생체내 분석 모두에서 평가하였다.

생쥐에서 유형 II-콜라겐-유도성 관절염 (CIA)을 인간의 류마티스성 관절염과 같은 많은 병리학적, 면역학적 및 유전적 특성을 갖는 관절염의 실험 모델로 하였다. 이 질환은 생쥐의 DBA/1 근교배주를 관절 연골의 주된 성분인 유형 II 콜라겐 (C II) 100 μg 으로 면역화시켜 유도하였다. 콜라겐을 프로인드 (Freund) 완전 보조제로 이루어진 용액을 생쥐에 피내주사하여 투여하였다. 진행성 및 염증성 관절염은 앞발 너비가 100%까지 증가하는 것을 특징으로 하는 면역화된 다수의 생쥐에서 진행된다. 임상 스코어링 색인을 흥반 및 부종 (단계 1)에서 관절 비틀림 (단계 2), 관절 경직 (단계 3)으로의 질환 진행을 평가하는데 이용하였다. 질환은 동물의 발들 중 하나 또는 모두에 영향을 미칠 수 있기 때문에 다양하며, 각각의 생쥐에 대해 가능한 총 스코어는 12이다. 관절염 관절의 조직병리학은 활막염, 판누스 형성, 및 연골 및 뼈 침식증을 나타내었다. CIA에 대해 민감성인 모든 생쥐주는 유형 II 콜라겐에 대해 높은 항체 반응이 있고, C II에 대한 현저한 세포 반응이 있다.

상기 분석은 화합물 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드의 여러가지 투여량의 항관절염 활성을 평가하기 위해 수행하였다. 화합물 ("PD 184352"로도 언급됨)은 0.5% 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (HPMC) 및 0.2% 트윈 (Tween) 80의 수성 혼합물에 현탁시켰다. 현탁액을 동등한 투여량으로 나누어 하루 2회 (아침에 1회, 밤에 1회) 경구 투여하였다. 모든 동물들에게 실험식이를 공급하고, 물을 무제한으로 공급하였다. 분석은 연구를 통해 63일간 계속하여, 정기적으로 질환 스코어를 얻고, 63일째, 연구의 마지막에 평균을 내었다. 분석 결과를 하기의 약리학 표 1로 나타내었다.

약리학 표 1

생쥐 중의 콜라겐-유도 관절염

처리 군 당 관절염 평균 심각도 관절염 발의

생쥐 수 발병률 스코어 평균수

비히클 10 100 6.3 3.5

PD 184352 9 22 0.333 0.333

200 mg/kg/일

PD 184352 10 10 0.6 0.4

60 mg/kg/일

PD 184352 10 60 2.9 2

20 mg/kg/일

상기의 데이터는 화합물이 유력한 항관절염 제제임을 증명한다.

또다른 표준 검정에서, 단일관절성 관절염을 쥐에서 유도하였다. 쥐에 둘베코 인산염 완충염 (DPBS) 10 μl 중 초음파 처리한 연쇄구균세포막 (SCW) 6 μg 투여량을 관절내 주사로 우측 정강목 관절안에 0일째에 투여하였다. SCW는 동물의 발 종창을 유도한다. 21일째, 지연성 과민증 (DTH)이 SCW 정맥내 투여 100 μg 로 시작되었다. 시험 화합물을 SCW 재활성화 1시간 전에 시작하여, 0.5% HPMC 및 0.2% 트윈 80의 수성 혼합물에 현탁시키고, 초음파 처리하고, 동일 분할 투여량 (10 ml/kg 체적)으로 하루 2회 투여하였다. 21일째 재활성화전 감각시킨 뒷발의 기준 체적을 측정하여 부종의 정도를 결정하고, 이것을 다음의 시점에서의 체적과 비교하였다. 발 체적은 수는 혈량측정법으로 측정하였다. 상기 분석으로 평가할 때, 상기 기술된 여러가지 페닐 아민 화합물의 항관절염 활성을 하기의 약리학 표 2에 나타내었다. 표에서, 화합물 "PD 184352"는 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드이고, 화합물 "PD 170611"은 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-4-플루오로벤즈아미드이다.

약리학 표 2

SCW-유도 단일관절성 관절염

지시된 시점에서의 발 증상의 억제율

처치 (n) 22일째 23일째 24일째 25일째

PD 184352 10 59 57 68 53

200 mg/kg/일

PD 184352 10 30 34 40 31

60 mg/kg/일

PD 184352 10 17 17 28 17

20 mg/kg/일

PD 170611 10 40 4 0 0

300 mg/kg/일

PD 170611 10 80 9 20 32

100 mg/kg/일

상기 데이터는 화학식 I 및 II의 페닐아민 화합물이 유효한 항관절염 제제이고, 류마티스성 관절염 및 골관절염을 포함하는 다양한 유형의 관절염을 예방하고 치료하는데 사용될 수 있음을 증명한다.

여러가지 페닐 아민 MEK 저해제는 토끼 윤활 섬유아세포에서의 인터루킨-1 (IL-1) 유도 스트로멜리신 생성 및 포스포-ERK 수준 상의 MEK 저해제 효과를 측정하도록 디자인된 시험관내 세포 배양 분석에서 평가하였다. 스트로멜리신은 관절염의 원인 인자인 매트릭스 메탈로프로테이나제 효소이다. 포스포-ERK는 MEK 효소에 의해 인산화되는 효소이며, 따라서, 세포에서 MEK 활성의 지표가 된다.

뉴잉글랜드 흰토끼를 귀정맥 가장자리에 25 게이지 바늘로 IV가 투여된 B-유타나시아 (B-euthanasia)로 안락사시켰다. 활막을 쿼드라셉 (quadracep) 건을 절개하고, 슬개골을 접어서 즉시 제거하였다. 이어서, 인프라펠라 (infrapellar) 지방체를 갖는 활막을 슬개골 인대로부터 제거하고, 멸균 인산염 완충 식염수 (PBS)에 정치하였다 (미국 메릴랜드주 가이더스버그 소재 깁코 (Gibco) BRL사). 활막을 외과용 메스로 얇게 저미고, 콜라게나제 유형 I (미국 메릴랜드주 가이더스버그 소재 깁코 BRL사) 4 mg/ml PBS의 용액 6 ml을 함유하는 50 ml 튜브에 정치하였다. 혼합물을 37 °C에서 3시간동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션동안에, 50 ml 튜브를 온화하게 4 내지 6회 회전시켰다. 활막세포를 이어서 배지 (배지 조성은 하기에 기술함)에서 2회 세척하였다. 세척한 세포를 T-75 플라스틱 세포 배양 플라스크에 접종하고, 5% CO₂에서 37 °C에서 인큐베이션시켰다. 90 내지 100% 조밀도에 도달한 후, 세포를 분석을 위한 적합한 용기에 접종하였다. 활막 섬유아세포를 융합 후 시험 전 3일동안 96 웰 플레이트에서 성장하게 하였다. 비히클 (배지 중 0.1% 디메틸설폭시드) 또는 비히클에 용해된 페닐 아민 MEK 저해제 시험 화합물을 IL-1 α 첨가 30분전에 활막 섬유아세포에 첨가하였다. 인터루킨-1 α (100 U/ml) (미국 매사추세츠주 소재 겐자임사 (Genzyme))를 배지에 현탁시키고, 10 μ l/웰의 체적으로 첨가하였다. 이어서, 세포를 배지를 제거하기전 24시간동안 인큐베이션시키고 -20 °C에서 보관하였다. 프로스트멜리신-1 수준을 아머삼 (Cat. No. RPN2615)으로부터의 ELISA를 이용하여 측정하였다. 저해율은 약물-처리된 세포의 스트로멜리신-1 농도를 비히클-처리된 대조용과 비교하여 결정하였다. 스트로멜리신-1 생성의 50%가 저해되는 것으로 측정된 약물 농도 (IC₅₀)는 선형 회귀 분석을 이용하여 결정하였다.

상기 분석에 이용되는 배지는 달리 언급하지 않는 한, 깁코 BRL (미국 메릴랜드주 가이더스버그 소재)로부터 구입한 상업적 시약을 이용하여 하기와 같이 제조하였다. 알파-변형된 이글스 (Eagles) 배지 (α -MEM, Cat. No. 12561-023)의 각 500 ml 병에 1몰의 N-2-히드록시에틸피페라진-N-2-에탄 술포산 10 ml (1M HEPES, Cat. No. 15630-023), 페니실린/스트렙토마이신 원액 10 ml (Cat No. 15070-030, 5,000 U/ml Pen./5,000 μ g/ml Strep), 겐타미신 원액 500 μ l (50 mg/

mℓ) (Cat. No. 15750-011), 히클론 인크. (Hyclone Inc)로부터 구입한 우태아 혈청 40 mℓ (Cat. No. A1111-L)을 첨가하였다. 상기의 분석의 결과를 약리학 표 3 및 4에 나타내었다. 약리학 표 3은 스트로멜리신 발현의 50% 억제 (IC_{50})를 유발시키기 위해 요구되는 시험 화합물의 나노몰의 투여량을 나타낸다.

약리학 표 3

토끼 활막 섬유아세포 배양에서 IL-1 유도 스트로멜리신 발현 상에서 MEK 저해제의 효과

시험 화합물 IC_{50} (nM)

PD 171984 59
 PD 177168 20
 PD 180841 61
 PD 184161 192
 PD 184352 28
 PD 184386 18
 PD 185625 24
 PD 185848 9
 PD 188563 11
 PD 198306 18
 PD 199601 24
 PD 203311 20

또한, 세포 배양에서 포스포-ERK 수준의 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. 약리학 표 4는 페닐 아민 MEK 저해제에 의해 유발되는 ERK 1/2 인산화의 억제%를 나타낸다. 세포는 T25당 1 mℓ 용해 완충액 (NaCl (70 mM), B-글리세롤 포스페이트 (50 mM), 1 M HEPES (10 mM), 트리톤 X-100 (1%) 함유)으로 용해시켰다. 혼합물을 마이크로원심분리 튜브에 옮기고, 15분간 2500 x g에서 회전시켰다. 상청액을 제거한 후, 단백질 분석을 수행하였다. 시료를 10% 트리스-글리신 겔 상에서 시험하고, 니트로셀룰로오스로 옮겼다. 블롯을 포스포-p44/42 MAP 키나제 항체로 검사하고, 이어서, 2차 Ab (염소 항 토끼 HRP 접합 항체)로 검사하고, ECL 검출 시약으로 코팅하고, 필름에 노출시켰다. 포스포-ERK 존재량을 상대적 밀도계측으로 정하였다.

약리학 표 4

IL-2 자극된 토끼 활막 섬유아세포 세포 배양에서 PD 184352에 의한 ERK 인산화 억제

PD 184352 (nM) 포스포-ERK의 % 억제
 10 22
 10 81

1,000 100

10,000 97

약리학 표 3 및 4에 나타난 데이터는 화학식 I 및 화학식 II의 페닐 아미노 MEK 저해제가 관절염의 원인 인자인 세포성 효소의 유력한 저해제임을 나타낸다.

본 발명의 방법은 또한 무릎 관절에 인터루킨 1- α 를 주사하여 연골 퇴행이 유도되는 뉴질랜드 흰토끼를 사용한 생체내 검정으로 증명한다. 약 3 kg의 성숙 수컷 토끼를 롬퐁(rompun) 5 mg/kg 및 케타민 10 내지 15 mg/kg으로 마취시켰다. 시험 화합물을 0.5% 수성 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 및 0.2% 트윈 80의 비히클에 현탁시켰다. 현탁액을 동물에 경구 섭식으로 투여하였다. 30분 후, MEK 저해제 투여에 이어서, 인간 재조합 IL-1 α (미국 메사추세츠주 캠브리지 소재 겐자임사)를 한쪽 무릎 관절 공간으로 슬개상 인대를 통해 주사(25 ng)하였다. 대측 관절에 동일한 체적의 비히클(인산 완충 식염수/0.2% 우태아 혈청)을 투여하였다. IL-1 주사 후 24시간 후에 동물을 안락사시키고, 연골 퇴행성의 정도를 관절 연골의 대퇴 관절염기로부터 디메틸렌 블루 염색 분석 키트로 프로테오글리칸 함유량을 측정하여 결정하였다. 분광광도법으로 분석하고, 처치된 관절에서의 프로테오글리칸 손실의 억제율을 처치되지 않은 관절과 비교하여 결정하였다. 화학식 I 및 II의 여러가지 선택적 MEK 저해제에 대한 이러한 생체내 분석의 결과를 하기의 약리학 표 5에 나타내었다.

약리학 표 5

토끼에서 프로테오글리칸 손실의 억제

PD 번호 투여량 투여 (n) 프로테오글리칸 손실의

(mg/kg) %억제

184352 30 2x 6 75

10 2x 6 48

3 2x 6 13

185625 30 1x 6 63

185848 30 1x 6 43

청구된 방법은 SCW 모델 및 또한 다른 세 가지 생체내 염증 및(또는) 관절염 모델을 다시 이용한 결과에 의해 추가로 지지되었다. 추가의 실험 각각에 대한 데이터는 하기의 약리학 표 6에 나타내었다. 카라게난-유도성 족저(footpad) 부종(CFE) 모델에서, 수컷 비근교계 위스타(Wistar) 쥐(135 내지 150 g, 찰스 리버 랩(Charles River Labs))에는 초음파처리한 카라게난 현탁액(1 mg/0.1 ml 식염수) 투여 1시간 전에 10 ml/kg 비히클 또는 시험 화합물을 경구 투여하였다. 카라게난은 우측 뒷발의 발바닥 부위에 주사하였다. 발 체적은 주사 후 즉시, 그리고 카라게난 주사 5시간 후 다시 수은 혈량측정법으로 결정하였다. 부종의 억제율을 결정하고, ID₄₀을 선형 회귀로 계산하였다. 대조 동물과 비교한 종창의 차이를 1-웨이(way) ANOVA, 이어서 던넛 시험(Dunnett's test)으로 평가하였다.

또다른 모델에서, 쥐 애주반트-유도 다발성 관절염(쥐 AIP)을 하기의 공개된 방식으로 유도하였다. 비근교계 수컷 위스타 쥐(100 내지 115 gms)를 연구 시작 2 내지 5일 전 찰스 리버 랩으로부터 수득하였다. 쥐는 꼬리의 세번째 말단에 파라핀 오일에 현탁된 미코박테리움 부티리쿰(*Mycobacterium butyricum*) 1 mg을 유리 투베르쿨린 주사기 및 25 게이지 바늘을 이용하여 0일째 피하 주사하였다. 미코박테리움 부티리쿰 현탁액을 병육 중의 침지관으로 10분간 파라핀 오일 중에서 초음파 처리하여 얻었다. 연구의 모든 쥐를 면역화시킨 후, 이들을 군으로 무작위화하였다. 치료 연구에서, 무작위화는 14일째 행하였다. 14일째 시작된 투여는 27일째 끝났다. 비히클 또는 비히클에 현탁된 약물을 10 ml/kg 체적으로 경구투여하였다. 연구 11일째에 시작하여, 이어서 매 3일 또는 4일째 일어나는 뒷발 종창은 수은 혈량측정법으로 평가하였다. 부종의 변화는 평가된 날의 뒷발 체적과 14일째 체적간의 차이로 결정하였다. 억제율은 처치 군을 비히클 군과 비교한 것을 기초로 하였다. 비히클군에서의 동물수가 20인 반면, 처치 군의 동물수는 10이었다.

마지막으로, 토끼 IL-1 관절염 (IL-1) 모델에서, 성숙 수컷 뉴질랜드 흰색 토끼를 롬폰 (10 mg/kg) 및 케타민 (50 mg/kg) (근육내)으로 마취시켰다. IL-1 25 ng을 한쪽 무릎 관절 공간에 슬개상 인대를 통해 주사하였다 (멸균 기술 이용). 대측 관절에 동일한 부피의 비히클을 투여하였다. 무릎을 우선 얇게 자르고, 관절내 주사 전에 외과용 소독제로 면봉 소독하였다. 24시간 후에 동물을 안락사시키고, 관절 연골을 대퇴 관절용기 및 정강이 플래토 (plaeau)로부터 도려내어 무게를 측정하고, 연골 퇴행의 정도를 표준 디메틸렌 블루 검정으로 결정하였다. 시험 화합물을 IL-1 투여 한시간 전에 경구 섭식으로 투여하였다.

약리학 표 6

관절염 및 염증 동물 모델에서의 MEK 저해제의 활성

모델	184352	198306	203311
쥐 카라게난 족저 부종 (CFE) (ID ₄₀)	75.8	14.7	18.9 mg/kg
쥐 SCW 관절염 (SCW)(IC ₅₀)	10.0	11.2	>100 "
쥐 애주반트 관절염 (AIP) (IC ₅₀)	6.9	6.6	>30 "
쥐 IL-1 관절염 (IL-1)(%억제 프로테오글리칸 손실 @ 30mg/kg)	57.9	42.9	29.2

(57) 청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

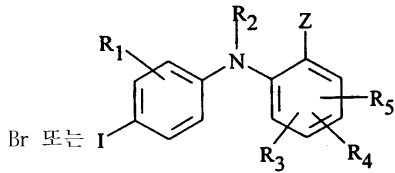
청구항 5.

삭제

청구항 6.

항관절염 유효량의 하기 화학식 I 의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 MEK 저해제를 포함하는, 관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요로 하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에서의 관절염 치료 또는 예방용 제약 조성물.

<화학식 I >



상기 화학식에서,

R₁은 수소, 히드록시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 CN이고;

R₂는 수소이고;

R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 히드록시, 할로, 트리플루오로메틸, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 니트로, CN 또는 -(O 또는 NH)_m-(CH₂)_n-R₉이고, 여기에서 R₉는 수소, 히드록시, COOH 또는 NR₁₀R₁₁이고;

n 은 0-4이고;

m 은 0 또는 1이고;

R₁₀ 및 R₁₁은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 그들이 부착되는 질소와 함께, O, S, NH, 또는 N-C₁-C₈ 알킬로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 3-10원 환상 고리를 형성할 수 있고;

Z는 COOR₇, 테트라졸릴, CONR₆R₇, CONHR₁₀R₁₁, 또는 CH₂OR₇이고;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, (CO)-C₁-C₈ 알킬, C₅-C₁₂ 아릴, C₄-C₁₁ 헤테로아릴, O, S, NH, 또는 N 알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이거나; R₆ 및 R₇은 그들이 부착되는 질소와 함께 O, S, NH, 또는 N 알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 3-10원 환상 고리를 형성하며; 여기에서, 상기 알킬, 알케닐, C₅-C₁₂ 아릴, 헤테로시클릭, 및 알키닐 기는 비치환되거나 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 니트로, C₁-C₄ 알킬아미노, 디(C₁-C₄)알킬아미노, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 페녹시, C₃-C₅ 헤테로아릴, 또는 C₃-C₅ 헤테로아릴옥시로 치환될 수 있다.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 MEK 저해제가,

[4-클로로-2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민;

(4-요오도-2-메틸-페닐)-[2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]아민;

[4-니트로-2-(1H-테트라졸-5-일)-페닐-(4-요오도-2-메틸-페닐)-아민;

4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)벤조산;

3,4,5-트리플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;

3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;

5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 나트륨 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조에이트;
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤조산;
 4-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 2,3,5-트리플루오로-4-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 2-(4-요오도-페닐아미노)-5-메톡시-벤조산;
 5-메틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조산;
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤조산;
 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-4-플루오로-벤조산;
 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-니트로-벤조산;
 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-벤조산;
 5-클로로-N-(2-히드록시에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-벤즈아미드;
 N-에틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-디메틸-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)-벤즈아미드;
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-디메틸-벤즈아미드;
 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤조일아미노]-아세트산;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-프로필-벤즈아미드;
 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;

N,N-디에틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 4-플루오로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N,N-디에틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
 N-부틸-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-클로로-N,N-디에틸-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N,N-디메틸-벤즈아미드;
 5-브로모-3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-(2,3-디히드록시-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
 3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-(2,3-디히드록시-프로필)-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 3,4-디플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드;
 4-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-2-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드;
 N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-벤질-4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드;
 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티오펜-2-일-에틸)-벤즈아미드;

- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-일메틸-페닐아미노)-N-(3-디메틸아미노-프로필)-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페네틸-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-티오펜-2-일-에틸)-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-페네틸-벤즈아미드;
- 2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-피리딘-4-일 메틸-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- (3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-페닐]-메탄논;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-(2-디에틸아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로필}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;

- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-에틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드;
- N-{2-[비스-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에틸}-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(3-디에틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(2-디소프로필아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드;
- 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-피페라진-1-일-에틸)-벤즈아미드;
- N-(2-디에틸아미노-에틸)-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
- 5-플루오로-N-(3-히드록시-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-(3-디에틸아미노-프로필)-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-(3-디에틸아미노-프로필)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
- 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드;
- [5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메탄올;

- 5-브로모-N-(2-디이소프로필아미노-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드;
- [5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논;
- N-(3-디에틸아미노-2-히드록시-프로필)-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-시클로프로필-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-벤질옥시-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-벤질옥시-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-(2-히드록시-에틸)-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-에틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
- 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-5-니트로-N-페닐-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;
- N-알릴-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-벤질옥시-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-알릴-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;
- N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
- N-알릴-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드;
- N-시클로프로필-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;

N-벤질옥시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
 N-시클로헥실-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-알릴-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드;
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-5-니트로-벤즈아미드;
 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;
 N-시클로헥실-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-클로로-N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드;
 5-브로모-N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-벤질)-벤즈아미드;
 N-시클로헥실-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
 N-벤질옥시-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-벤질옥시-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-클로로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-5-니트로-N-페닐-벤즈아미드;
 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;
 N-(2-히드록시-에틸)-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-클로로-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-알릴-5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;
 N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
 5-플루오로-N-(2-히드록시-에틸)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-시클로프로필-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-시클로프로필-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;

N-알릴-5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-벤질옥시-5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 N-알릴-5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
 5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메틸-N-페닐-벤즈아미드;
 N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드;
 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤질 알콜;
 [5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-메탄올;
 [2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-페닐]-메탄올;
 [5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-페닐]-메탄올; 및
 N-알릴-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-벤즈아미드로부터 선택되는 화합물인 조성물.

청구항 8.

제6항에 있어서, 상기 MEK 저해제가,

(a) R₁은 수소, 메틸, 메톡시, 플루오로, 클로로, 또는 브로모이고; (b) R₂는 수소이며; (c) R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메틸, 메톡시, 또는 니트로이고; (d) R₁₀ 및 R₁₁은 독립적으로 수소 또는 메틸이고; (e) Z는 COOR₇, 테트라졸릴, CONR₆R₇, CONHNR₁₀R₁₁, 또는 CH₂OR₇이고; R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, C₄-C₁₁ 헤테로아릴, 또는 O, S, 또는 NH로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 C₃-C₅ 시클로알킬이거나; R₆ 및 R₇은 그들이 부착되는 질소와 함께 O, NH, 또는 N-알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 5-6 원 환상 고리를 형성하며; 여기에서 상기 알킬 또는 아릴기는 비치환되거나 또는 할로, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 또는 헤테로아릴옥시에 의해 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물인 조성물.

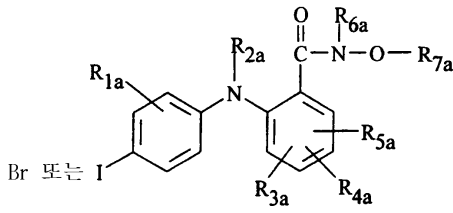
청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 MEK 저해제가, Z는 COOR₇이고; R₇은 H, 펜타플루오로페닐, 또는 테트라졸릴이고; R₃ 및 R₅는 독립적으로 H, 플루오로, 또는 클로로이고; R₄는 플루오로인 화학식 I의 화합물인 조성물.

청구항 10.

항관절염 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 MEK 저해제를 포함하는, 관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요로 하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에서의 관절염 치료 또는 예방용 제약 조성물.

<화학식 II>



상기 화학식에서,

R_{1a}는 수소, 히드록시, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 CN 이고;

R_{2a}는 수소이고;

R_{3a}, R_{4a}, 및 R_{5a}는 독립적으로 수소, 히드록시, 할로, 트리플루오로메틸, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알콕시, 니트로, CN, 또는 (O 또는 NH)_m-(CH₂)_n-R_{9a}이며, 여기에서 R_{9a}는 수소, 히드록시, CO₂H 또는 NR_{10a}R_{11a}이고;

n은 0-4이고;

m은 0 또는 1이고;

R_{10a} 및 R_{11a}는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 그들이 부착되는 질소와 함께 O, S, NH, 또는 N-C₁-C₈ 알킬로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 3- 내지 10-원 환상 고리를 형성할 수 있고;

R_{6a}는 수소, C₁-C₈ 알킬, (CO)-C₁-C₈ 알킬, C₅-C₁₂ 아릴, C₆-C₂₀ 아르알킬, 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬이고;

R_{7a}는 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₁₀ (시클로알킬, 또는 O, S, 또는 NR_{9a}로부터 선택된 헤테로 원자를 함유할 수 있는 시클로알킬)이며;

여기에서, 상기 알킬, 알케닐, C₅-C₁₂ 아릴, C₄-C₁₁ 헤테로아릴, 헤테로시클릭 및 알키닐 기는 비치환되거나 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, 니트로, C₁-C₄ 알킬아미노, 디(C₁-C₄)알킬아미노, C₃-C₆ 시클로알킬, 페닐, 페녹시, C₃-C₅ 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 라디칼, 또는 C₃-C₅ 헤테로아릴옥시 또는 헤테로시클릭 라디칼-옥시로 치환될 수 있거나; 또는 R_{6a} 및 R_{7a}는 그들이 부착되는 N과 함께, O, S, 또는 NR_{10a}R_{11a}로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 추가의 헤테로 원자를 함유할 수 있는 5- 내지 10-원 환상 고리를 형성할 수 있다.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 MEK 저해제가,

(a) R_{1a}는 H, 메틸, 플루오로, 또는 클로로이고; (b) R_{2a}는 H이고; R_{3a}, R_{4a}, 및 R_{5a}는 각각 H, Cl, 니트로, 또는 F이고; (c) R_{6a}는 H이고; (d) R_{7a}는 메틸, 에틸, 2-프로페닐, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸, 또는 시클로프로필에틸이고; (e) 4' 위치는 Br이 아닌 I인 화학식 II의 구조를 갖는 화합물인 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 MEK 저해제가, R_{4a}는 CO-N-R_{6a}-OR_{7a} 기에 대하여는 파라 위치이고 가교 질소에 대하여는 메타 위치인 4위치의 F이고; R_{3a} 및 R_{5a} 중 하나 또는 둘다 F 또는 Cl이고; R_{1a}는 메틸 또는 클로로인 화학식 II의 구조를 갖는 화합물인 조성물.

청구항 13.

제10항에 있어서, 상기 MEK 저해제가,

- 4-플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(메톡시)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-페녹시에톡시)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티에닐메톡시)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로펜톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-푸릴메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-에톡시-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(1-메틸프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-페닐프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-5-페닐펜트-2-엔-4-이닐옥시)-벤즈아미드
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로폭시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로부틸옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티에닐메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-메틸-프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-페녹시에톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드;

- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-3-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로펜틸옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-(2-플루오로페닐)-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(n-프로폭시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-N-(푸란-3-일메톡시)-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-(부트-2-에닐옥시)-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-부톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-메틸-펜트-2-엔-4-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-벤질)-N-[5-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-펜트-2-엔-4-이닐옥시]-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-[3-(3-메톡시-페닐)-프로프-2-이닐옥시]-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(티오펜-2-일메톡시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(피리딘-3-일메톡시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-(2-플루오로페닐)-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(에톡시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(이소프로폭시)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-3-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-메톡시-벤즈아미드;
- 4-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드;

- 5-플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-페닐메톡시-벤즈아미드;
- 5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(테트라히드로피란-2-일옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-페닐프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-푸릴메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-티에닐메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-3-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-메틸-프로프-2-에닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(부트-2-에닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(에톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로부톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(이소프로폭시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(2-페녹시에톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로프로필메톡시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(n-프로폭시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(1-메틸-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(3-(3-플루오로페닐)-프로프-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(4,4-디메틸펜트-2-이닐옥시)-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(4-브로모-2-메틸-페닐아미노)-N-(시클로헥톡시)-벤즈아미드;
- 3,4,5-트리플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-3,4-디플루오로-N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드;
- N-히드록시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤즈아미드;
- 3,4,5-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드;
- 5-클로로-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;

- 2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-4-니트로-벤즈아미드;
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4,5-트리플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-4-메틸-벤즈아미드;
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-3,4,5-트리플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-클로로-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-4-니트로-벤즈아미드;
- 4-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드;
- 3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-4-플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-4-플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-3,4-디플루오로-N-히드록시-벤즈아미드;
- N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드;
- N-시클로프로필메톡시-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-4-니트로-벤즈아미드;
- N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- N-시클로프로필메톡시-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-4-니트로-벤즈아미드;
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-벤즈아미드;
- 5-클로로-2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- 5-브로모-2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-에톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드;
- 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-에톡시-4-니트로-벤즈아미드;
- 2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로-벤즈아미드;

2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드;

2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-니트로-벤즈아미드;

N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드;

N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도-페닐아미노)-벤즈아미드;

2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-벤즈아미드;

2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드;

2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로-벤즈아미드; 및

2-(2-브로모-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드로부터 선택되는 화학식을 갖는 화합물인 조성물.

청구항 14.

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드; 2-(4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-5-클로로-3,4-디플루오로벤즈아미드; 2-(4-요오도페닐아미노)-5-클로로-3,4-디플루오로벤조산; 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-5-클로로-3,4-디플루오로벤조산; 5-클로로-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)-벤조산; 및 5-클로로-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-2-(4-요오도-2-메틸페닐아미노)-벤즈아미드로부터 선택되는 화합물의 항관절염 유효량을 포함하는, 관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요로 하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에서의 관절염의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 15.

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드;

2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-4-플루오로벤즈아미드;

2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드;

2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드;

2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로부틸메톡시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드;

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드;

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-3,4-디플루오로-5-브로모벤즈아미드;

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로부틸메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드;

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-4-플루오로벤즈아미드;

2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-히드록시-3,4-디플루오로벤즈아미드;

2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로벤즈아미드; 및

2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로벤즈아미드로부터 선택되는 화합물의 항관절염 유효량을 포함하는, 관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요로 하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에서의 관절염의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 화합물이 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로벤즈아미드, 2-(2-메틸-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4,5-트리플루오로벤즈아미드; 및 2-(2-클로로-4-요오도페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-4-플루오로벤즈아미드로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 17.

제8항에 있어서, 상기 MEK 저해제가, Z는 COOR₇이고; R₇은 H, 펜타플루오로페닐, 또는 테트라졸릴이고; R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 플루오로, 또는 클로로인 화학식 I의 화합물인 조성물.

청구항 18.

제8항에 있어서, 상기 MEK 저해제가, Z는 COOR₇이고; R₇은 H, 펜타플루오로페닐, 또는 테트라졸릴이고; R₃, R₄ 및 R₅ 중 두개는 독립적으로 플루오로인 화학식 I의 화합물인 조성물.

청구항 19.

2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-5-니트로-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드;

5-플루오로-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드;

5-요오도-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드; 및

5-브로모-2-(4-요오도-2-메틸-페닐아미노)-N-(4-술파모일-벤질)-벤즈아미드로부터 선택되는 화합물의 항관절염 유효량을 포함하는, 관절염을 앓고 있어 그 치료를 필요로 하거나 관절염이 진행될 위험이 있는 환자에서의 관절염 치료 또는 예방용 제약 조성물.