



등록특허 10-2180342



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월18일
(11) 등록번호 10-2180342
(24) 등록일자 2020년11월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 31/21 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 31/21 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7017289
- (22) 출원일자(국제) 2013년11월27일
심사청구일자 2018년11월27일
- (85) 번역문제출일자 2015년06월29일
- (65) 공개번호 10-2015-0118088
- (43) 공개일자 2015년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/072303
- (87) 국제공개번호 WO 2014/085633
국제공개일자 2014년06월05일

(30) 우선권주장
61/732,218 2012년11월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
WO2003007955 A2*
Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.16,
pp.6131-6144, 2008*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 46 항

심사관 : 김예훈

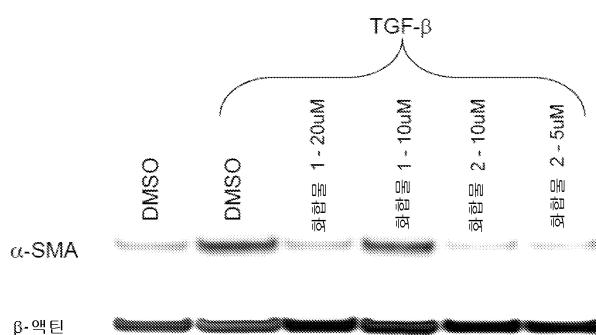
(54) 발명의 명칭 치환된 바이아릴 설폰아미드 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 치환된 바이아릴 설폰아미드 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이의 제조 방법 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 본원에 제공된 화합물은 암 및 종식성 질환을 비롯하여 다양한 질환의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용하다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 단백질 번역의 개시를 조절 (뒷면에 계속)

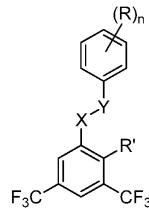
대 표 도 - 도1

정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)에서의 α -평활근 액틴(α -SMA) 웨스틴 블롯



한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 암 및 증식성 질환의 치료, 예방 및/또는 개선을 위해 수술, 방사선 요법, 면역 요법 및/또는 하나 이상의 추가 항암 약물과 조합하여 사용된다:

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/337 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

찬 카일 더블유에이치

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 그린월로우 레
인 5132

술리반 로버트 더블유

미국 캘리포니아주 92084 비스타 티에라 베드 로드
2235

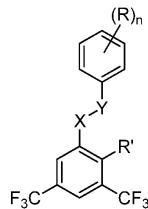
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 NH이고 Y는 S(0)₂이거나, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이고;

R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

n은 2, 3 또는 4이고;

각각의 경우 R은 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이며,

단, 화학식 I의 화합물은

N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2,4-다이메틸벤젠-설폰아미드,

N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2,5-다이메틸-벤젠설폰아미드,

N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-3,4-다이메틸벤젠설폰아미드,

N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)-2,4,6-트라이메틸벤젠설폰아미드,

N-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)-페닐)-2,3,5,6-테트라메틸벤젠설폰아미드,

N-(2,6-다이메틸페닐)-3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤젠설폰아미드,

N-(3,5-다이메틸페닐)-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-벤젠설폰아미드,

N-(2-이소프로필-6-메틸페닐)-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-벤젠설폰아미드,

N-(2-에틸-6-이소프로필페닐)-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-벤zen설폰아미드, 및

N-(2-에틸-6-메틸페닐)-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-벤zen설폰아미드

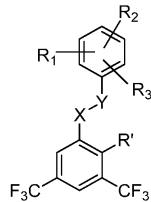
중 어느 하나도 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

[화학식 II]



상기 식에서,

X는 NH이고 Y는 S(0)₂이거나, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이고;

R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

R₁은 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이고;

R₂는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이고;

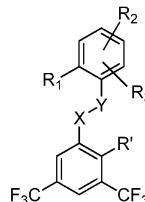
R₃은 독립적으로 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이다.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

하기 화학식 II-A의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

[화학식 II-A]

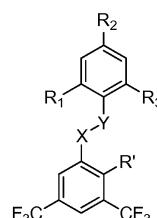


청구항 4

제 3 항에 있어서,

하기 화학식 II-A-1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:

[화학식 II-A-1]



청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

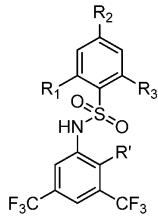
X가 NH이고, Y가 S(0)₂인 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
X가 $S(O)_2$ 이고, Y가 NH인 화합물.

청구항 7

제 4 항에 있어서,
하기 화학식 III-A-1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물:
[화학식 III-A-1]



청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R' 이 수소, 할로젠, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시가 각각 하나 이상의 할로젠으로
임의적으로 치환되는 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,
 R' 이 수소, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠으로 임의적으로 치환된 (C_1-C_4)알킬인 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R' 이 수소, F, Cl, Br, (C_1-C_4)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R' 이 수소, Cl, Br 또는 (C_1-C_4)알킬인 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R' 이 수소, 클로로, 브로모 또는 메틸인 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R' 이 수소인 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R' 이 메틸인 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 $R_1^{\circ}\circ]$ 클로로인 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 $R_1^{\circ}\circ]$ 브로모인 화합물.

청구항 17

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_1, R_2 및 $R_3^{\circ}\circ]$ 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬인 화합물.

청구항 18

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 $R_1^{\circ}\circ]$ (C_1-C_4) 알킬인 화합물.

청구항 19

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 $R_1^{\circ}\circ]$ 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 20

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_2 가 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬인 화합물.

청구항 21

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R_2 가 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸인 화합물.

청구항 22

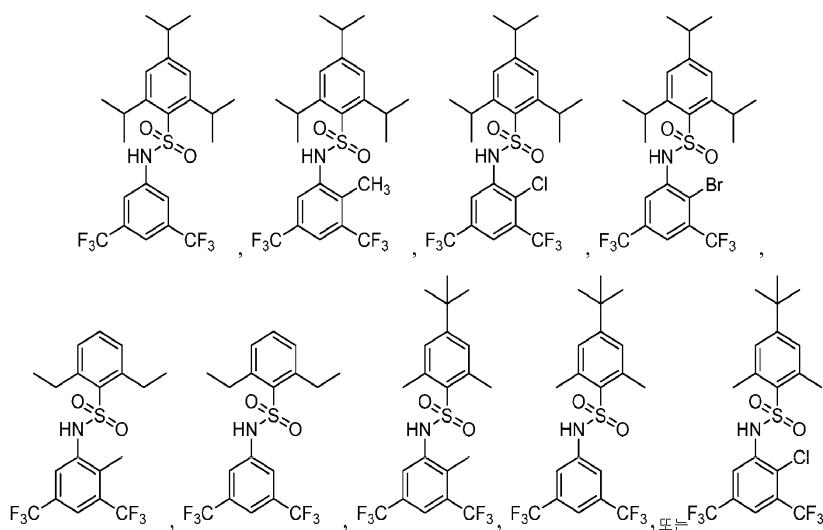
제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 $R_3^{\circ}\circ]$ (C_1-C_4) 알킬인 화합물.

청구항 23

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
 $R_3^{\circ}\circ]$ 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,
하기 화합물인 화합물:



청구항 25

제 4 항에 있어서,

X가 $S(O)_2$ 이고, Y가 NH이고, R'이 수소이고, R_1 , R_2 및 R_3 이 이소프로필인 화합물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는, 암 또는 섬유증 질환(fibrotic disease)을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

하나 이상의 추가 활성제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

파클리탁셀 또는 도세탁셀을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 29

제 26 항에 있어서,

단일 용량 투여를 위해 제형화되는 약학 조성물.

청구항 30

제 26 항에 있어서,

경구, 비경구 또는 정맥내 투여 형태로서 제형화되는 약학 조성물.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인 약학 조성물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물

을 포함하는, 림프종, 유방암, 두경부암, 대장암, 폐암, 방광암, 자궁경부암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 33

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 유방암의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 34

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나 예방하거나 개선하기 위한 약학 조성물로서, 상기 질환이 암, 전이성 유방암, 중식성 질환, 유방암, 삼중 음성 유방암, ER+ 유방암, ER- 유방암, 기저 세포 모반 증후군(고를린 증후군), 기저 세포 암종, 피부암, 폐암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 뇌암, 수모세포종, 교아종, 대장암, 난소암, 간암, 췌장암, 췌장 암종, 췌장 혈관육종, 췌장 선육종, 위암, 위식도 접합부 암, 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 두경부암, 림프종, 맨틀 세포 림프종, 혁선 큰 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 수술로 제거될 수 없는 고형종양, 국소적으로 진행된 고형종양, 전이성 고형종양, 백혈병(CML), 또는 재발성 종양 또는 난치성 종양인, 약학 조성물.

청구항 35

제 34 항에 있어서,

암이 통상적인 요법에 내성인, 약학 조성물.

청구항 36

제 34 항에 있어서,

암이 빈크리스틴-내성인, 약학 조성물.

청구항 37

제 34 항에 있어서,

암이 탁솔-내성인, 약학 조성물.

청구항 38

제 34 항에 있어서,

암이 시타라빈-내성인 약학 조성물.

청구항 39

제 34 항에 있어서,

암이 독소루비신-내성인, 약학 조성물.

청구항 40

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 전이를 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 41

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 섬유증의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선시키기 위한 약학 조성물.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

섬유증이 심장 섬유증인, 약학 조성물.

청구항 43

제 26 항에 있어서,

섬유증 질환이 심혈관계 질환인, 약학 조성물.

청구항 44

제 26 항에 있어서,

섬유증 질환이 심부전인, 약학 조성물.

청구항 45

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 심혈관계 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선시키기 위한 약학 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

심혈관계 질환이 심부전인, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2012년 11월 30일자 미국 특허 출원 제 61/732,218 호를 우선권 주장하고, 이의 개시내용은 참조로서 본원에 혼입된다.

[0002] 치환된 바이아릴 셀폰아미드 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 이의 제조 방법, 및 이의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 화합물은 암, 증식성 질환 및 혈관형성 매개된 질병을 비롯하여 다양한 질환의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용하다.

배경 기술

[0003] 암은 전세계 주요 공중 보건 문제이고, 미국에서만 2010년에 약 574,000 명의 사람들이 암으로 사망하였다. 예를 들면, 2010년 미국 사망률 데이터[National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention(2010)]를 참조한다. 많은 유형의 암은 의학 논문에 기재되어 있다. 상기 예는 특히 혈액, 골, 피부, 폐, 대장, 유방, 전립선, 난소, 뇌, 신장, 방광, 췌장 및 간의 암을 포함한다. 암의 발생 빈도는 일반적인 인구 연령에 및 암 발달의 신규한 형태로 계속 상승하고 있다. 암에 걸린 대상체를 치료하기 위한 효과적인 요법에 대한 요구가 계속 존재하고 있다. 유방암은 특히 여성에서 암의 가장 흔한 유형 중 하나이다. 미국에서, 약 230,000 개의 신규한 유형의 유방암이 존재하고, 2012년에 약 40,000명이 유방암으로 사망하였다. 예를 들면, www.cancer.gov에서 이용가능한 문헌[Breast Cancer Statistics, National Cancer Institute(2012)]을 참조한다. 여러 유형의 유방암 중에서, 삼중 음성 유방암(에스트로겐 수용체(ER)/프로게스테론 수용체/HER-2 음성)은 다른 유방암 하위유형보다 더욱 공격적이다. 삼중 음성 유방암에 대한 표적 요법은 존재하지 않는다. 삼중 음성 유방암은, 종양이 초기에 화학 요법에 반응을 보일지라도, 사망을 초래하는 재발률이 더 높다. 분명히 삼중 음성 유방암에 대한 효과적인 표적 요법을 개발할 필요가 있다.

[0004] 단백질 합성시 변화는 다중 인간 암에 직접 연결된다. 번역 개시는 예를 들면, 립프종, 유방암, 두경부암, 대장암, 폐암, 방광암, 자궁경부암 및 전립선암을 비롯하여 많은 암에서 탈조절된다. 높은 비율의 암 세포 성장, 증식 및 생존을 지지하는 많은 단백질은 2차 구조를 갖는 mRNA로부터 번역되고, 이는 진핵생물 개시 인자 4E(eIF4E)와 같은 율속 번역 인자에 대한 더 큰 의존도를 갖는다. 종양에서 eIF4E 과발현은 결절 상태에 상관 없이 유방암에서 재발용 및 어쥬번트 화학 요법에 대한 약물 내성용 예측자일 수 있다. 고 율(60% 초과)의 삼중 음성 유방 종양은 고 수준의 eIF4E를 발현한다. 고 수준의 eIF4E를 갖는 환자 군은 1.6 배 이상의 재발률

및 암 사망에 대한 상대적인 위험에서 2.1 배 증가를 갖는다. 고 수준의 eIF4E는 공격적인 표현형을 야기하고 종양이 방사선 치료 및 화학 요법에 더 잘 생존할 수 있게 하는 암 개시 및 진행에 대하여 책임이 있는 단백질의 변역을 구동한다. 따라서, 세포 성장 및 증식을 제어하기 위해 암에서 단백질 변역을 조절하는 것, 특히 단백질 변역에서 율속 단계를 억제하는 것이 바람직할 수 있다.

[0005] 진핵생물 단백질 변역 개시에 대한 율속 인자인 eIF4E는 다발성 유방암 세포주에서 보편적으로 발현된다. eIF4E의 활성 및 이용가능성은 예를 들면, 4E-BP1과 같은 결합 단백질에 의해 제어된다. 이러한 결합 단백질의 활성은 인산화, 특히 mTOR에 의해 결국 조절된다. 수반하는 강화된 변역 개시에 따른 eIF4E 과발현은 세포의 형질전환 및 종양형성을 구동한다. eIF4E는 많은 발암 경로의 교축 점이고 인간 암 조직 및 실험적인 암 모델에서 악성 종양에 대한 주요 인자이다. 강화된 변역 개시는 악성 유방 표현형에서 발견된다. eIF4E 과발현은 유방 암종 혈관형성 및 진행을 야기한다. 7 배 이상의 eIF4E 증가는 후향 및 예측 연구에서 유방암 재발 및 사망에 대한 강력한 독립적인 예후 지표이다. eIF4E를 하향조절하는 안티센스 올리고뉴클레오티드 요법은 마우스의 PC-3 전립선암 모델 및 MDA-MB-231 유방암 모델에서 생체내 종양 성장의 감소를 야기하였다. 필수적인 기관에서 80% 녹다운(knockdown)이 발견되었을 때 독성은 관찰되지 않았고, 종양은 정상 조직보다 변역 개시 억제에 더욱 민감한 것으로 제안된다.

[0006] 변역 개시 인자 eIF4E 및 이의 결합 단백질 4E-BP1은 PI3K/Akt/mTOR 경로의 주요한 다운스트림 효과기이다. mTOR 및 PI3K/Akt/mTOR 계열의 다른 일원은 암 표현형의 수립 및 유지를 제어한다. PI3K/Akt/mTOR 경로는 암 요법에 대한 표적으로서 임상적으로 입증되었다. PI3K 및 Akt의 과활성은 광범위한 종양 유형에서 발견되었다. PI3K는 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트의 생성을 촉매화한다. 이 지질은 Akt 단백질 키나아제를 활성화하고, 차례로 세포 성장 및 증식으로부터 생존 및 운동성까지 반응 범위의 캐스케이드를 유인한다. 이중 특이성 포스파타제인 PTEN은 PI3K 경로의 억제제이다. p53 다음에, PTEN은 인간 종양에서 가장 빈번하게 돌연변이되거나 결실된다. 여러 PI3K 억제제는 임상 시험에서 개발되었다. mTOR는 인산화 및 4E-BP 결합 단백질의 비활성화를 통해 변역 개시를 제어하여 eIF4E를 활성화한다. eIF4E의 활성화는 긴 구조형 '5'-비번역 영역을 갖는 mRNA의 변역 개시를 위해 요구된다. 증가하는 증거는, 세포 성장 및 증식의 중추 조절자로서 mTOR가 단백질 생합성을 제어하는 것을 제안한다. mTOR 경로는 사이클린 D1, c-Myc, 및 G1 세포-주기 진행 및 S-단계 개시에 필수적인 오르니틴 테카복실라아제와 같은 mRNA 암호화 단백질의 변역을 제어한다. mTOR의 억제는 G1 세포 주기 저지를 야기한다. mTOR 억제제인 라파마이신은 NCI 스크리닝 및 인간에서 많은 종양 세포주에 대하여 유의한 항종양 활성을 갖는다. 그러나, 제형, 가용성 및 안정성 문제는 라파마이신의 개발을 방해하였다. 라파마이신의 유사체는 이러한 문제를 설명하기 위해 개발되었고 단계 II/III 임상 시험에서 유망한 결과를 제시하였다. 효과적이고 안전한 대안적인 암 치료제, 예를 들면, 종양 성장의 최대 억제, 정상 세포에 대한 최소 독성, 및 치료된 대상체에서 최소 적중 부작용을 갖는 치료제에 대한 요구가 남아있다.

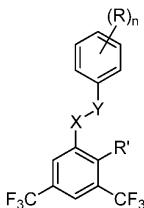
[0007] 세포의 지나치게 지속되는 활성은 암 및 섬유증 질환 둘다를 특징으로 한다. 섬유증은 회복 또는 반응 과정에서 장기 또는 조직에 과도한 섬유 연결 조직을 형성하고, 이는 양성(예를 들면, 상처 치유) 또는 병적일 수 있다. 용어 섬유증은 종종 연결 조직의 과도한 퇴적의 병적 상태를 나타내기 위해 사용되고, 이는 기능 상실 및 장기 부전을 야기할 수 있다. 상처 치유 동안, 근섬유모세포는 평활근 특징(α -평활근 액틴 포함)을 획득하는 전문화된 세포이고 조직 회복에 중요한 기여자이다. 근섬유모세포는 섬유아세포, 상피 세포 및 내피 세포로부터 유도될 수 있고 세포외 매트릭스를 분비하는 이의 능력을 특징으로 한다. 이들의 기원에도 불구하고, TGF- β 는 근섬유모세포 활성화된 표현형에 대한 분화에 대하여 책임이 있는 원칙적인 성장 인자이다(문헌[JL Barnes, Y Gorin, Myofibroblast Differentiation During Fibrosis: Role of NAD(P)H Oxidases, Kidney Int. 2011, 79: 944-956]). 정상 조직 회복 동안 근섬유모세포는 제어된 일시적인 방식으로 활성화된다(문헌[Hinz B. et al., Recent developments in Myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling, Am J Pathol. 2012, 180: 1340-55]). 그러나, 근섬유모세포의 과도하고 지속적인 활성화는 섬유증 질환 및 암 둘다에서 주요한 역할을 한다. 섬유증 질환에서, 많은 수의 근섬유모세포가 축적되고, 기능 손실 및 장기 부전을 야기하는 세포외 매트릭스의 제어되지 않은 생성에 대하여 책임이 있다. 섬유증 질환은 장기 특이적 섬유증(심장, 간, 폐, 신장, 골수, 피부, 체장), 다른 형태의 섬유증(복막후, 신성 및 낭포성), 및 결합 조직 장애(아테롬성 동맥 경화증, 간경변, 경피증, 켈로이드, 크론병 및 자궁내막증)를 비롯하여 다수의 임상 실체를 포함한다. 암에서, 종양 기질 미세환경은 많은 수의 근섬유모세포 뿐만 아니라 다른 세포를 함유하고, 이는 암 관련된 섬유아세포로서 일괄하여 지칭된다. 암 관련된 섬유아세포는 다수의 성장 인자, ECM 단백질, 및 다른 전-혈관신생 인자 및 전-전이성 인자의 생성을 통해 종양 개시, 진행 및 전이에서 주요한 역할을 한다(문헌[Khamis ZI, et al., Active roles of tumor stroma in breast cancer metastasis, Int J Breast Cancer, 2012, 2012:574025]).

[0008] 따라서, 섬유아세포의 근섬유모세포로의 전이를 억제하는 약물은 암의 치료, 전이의 예방 및 치료, 및 다수의 섬유증 질환의 치료에 대한 가능성을 갖는다.

발명의 내용

[0009] 본원은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 제공한다:

[0010] [화학식 I]



[0011]

상기 식에서,

[0013] R , R' , X 및 Y 는 본원에 정의된 바와 같다. 상기 화합물은 암 및 증식성 질환과 같은 다양한 질환의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용하다.

[0014] 또한, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 약학 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 추가 활성제, 예컨대 암 치료제를 추가로 포함한다.

[0015] 또한, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 치료 효과량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암 또는 증식성 질환과 같은 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방 및/또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또한, 본원에 제공된 다양한 질환의 치료용, 예방용 및/또는 개선용 약제의 제조시 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 또한, 본원에 제공된 다양한 질환의 치료, 예방 및/또는 개선에 사용하기 위한 화합물 및 조성물이 본원에 제공된다. 치료되고/되거나, 예방되고/되거나, 개선될 수 있는 질환은 비제한적으로, 암, 증식성 질환, 유방암(예를 들면, 삼중 음성 유방암, ER+ 유방암 또는 ER- 유방암), 기저 세포 모반증후군(고를린 증후군), 기저 세포 암종, 피부암, 폐암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 뇌암, 수모세포종, 교아종, 대장암, 난소암, 간암, 췌장암(예를 들면, 암종, 혈관육종, 선육종), 위암, 위식도 접합부 암, 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 두경부암, 림프종(예를 들면, 맨틀 세포 림프종, 확산 큰 B-세포 림프종), 수술로 제거될 수 없는 고형암, 국소적으로 진행된 고형암, 전이성 고형암, 백혈병(예를 들면, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 또는 만성 골수성 백혈병(CML)), 또는 재발성 종양 또는 난치성 종양을 포함한다.

[0016] 일 실시양태에서, eIF4E의 활성을 억제하거나 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 eIF4F 착체를 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물로 교란하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 단백질 번역 개시를 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물로 하향조절하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)에서 α -평활근 액틴 시험관 내 활성을 억제하는 화합물 1 및 화합물 2의

효과를 도시한다.

도 2는 정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)에서 α-평활근 액틴 시험관 내 활성을 억제하는 화합물 2 및 화합물 5 내지 10의 효과를 도시한다.

도 3은 누드 마우스에서 유방암에 대한 MDA-MB-231 이종 이식 모델에서 생체 내 종양 성장을 억제하는 화합물 1의 효과(예를 들면, 중간 종양 부피)를 도시한다.

도 4는 누드 마우스에서 유방암에 대한 MDA-MB-231 이종 이식 모델에서 생체 내 종양 성장을 억제하는 화합물 1의 효과(예를 들면, 중량 변화율%)를 도시한다.

도 5는 약물 회수 단계 동안 누드 마우스에서 유방암에 대한 MDA-MB-231 이종 이식 모델에서 생체 내 종양 성장을 억제하는 화합물 1의 효과를 도시한다.

도 6은 누드 마우스에서 유방암에 대한 MDA-MB-231 이종 이식 모델에서 생체 내 종양 성장을 억제하는 화합물 1 및 2의 효과(예를 들면, 중간 종양 크기)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 참조된 모든 문헌 및 특허는 이의 전체가 참조로서 본원에 혼입된다.

[0019]

A. 정의

[0020]

명세서 및 수반하는 청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 분명하게 언급되지 않는 한, 단수형 표현은 단수형뿐만 아니라 복수형을 포함한다.

[0021]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약" 또는 "대략"은 값을 측정하거나 결정하는 방법의 일부에 따라, 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대하여 허용가능한 오차를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.05% 이내를 의미한다.

[0022]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알킬"은 선형 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이때 알킬은 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 또한, 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 선형 알킬 및 분지형 알킬을 둘다 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 20(C_{1-20}), 1 내지 15(C_{1-15}), 1 내지 12(C_{1-12}), 1 내지 10(C_{1-10}) 또는 1 내지 6(C_{1-6})개의 탄소 원자를 갖는 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20(C_{3-20}), 3 내지 15(C_{3-15}), 3 내지 12(C_{3-12}), 3 내지 10(C_{3-10}) 또는 3 내지 6(C_{3-6})개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬 기는 "저급 알킬"로서 지칭된다. 알킬 기의 예는 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 형태를 포함함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 형태를 포함함), n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 펜틸(모든 이성질체 형태를 포함함) 및 헥실(모든 이성질체 형태를 포함함)을 포함한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일 실시양태에서, 알킬은 2 내지 20(C_{2-20}), 2 내지 15(C_{2-15}), 2 내지 12(C_{2-12}), 2 내지 10(C_{2-10}) 또는 2 내지 6(C_{2-6})개의 탄소 원자를 갖는다. 일 실시양태에서, 알킬은 3 내지 20(C_{3-20}), 3 내지 15(C_{3-15}), 3 내지 12(C_{3-12}), 3 내지 10(C_{3-10}) 또는 3 내지 6(C_{3-6})개의 탄소 원자를 갖는다. 일 실시양태에서, 알킬은 2 내지 6(C_{2-6}), 2 내지 5(C_{2-5}), 2 내지 4(C_{2-4}), 2 또는 3(C_{2-3}), 3 내지 6(C_{3-6}), 3 내지 5(C_{3-5}), 3 또는 4(C_{3-4}), 4 내지 6(C_{4-6}), 4 또는 5(C_{4-5}) 또는 5 또는 6(C_{5-6})개의 탄소 원자를 갖는다.

[0023]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알켄일"은 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 1개 이상, 일 실시양태에서, 1 내지 5개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한다. 알켄일은 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 또한, 용어 "알켄일"은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알켄일"은 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알켄일을 둘다 포함한다. 예를 들면, C_{2-6} 알켄일은 2 내지

6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알켄일은 2 내지 20(C₂₋₂₀), 2 내지 15(C₂₋₁₅), 2 내지 12(C₂₋₁₂), 2 내지 10(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6(C₂₋₆)개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20(C₃₋₂₀), 3 내지 15(C₃₋₁₅), 3 내지 12(C₃₋₁₂), 3 내지 10(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6(C₃₋₆)개의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알켄일 기의 예는 비제한적으로, 에텐일, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부텐일 및 4-메틸부텐일을 포함한다.

[0024]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알킨일"은 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 1개 이상, 일 실시양태에서, 1 내지 5개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한다. 알킨일 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 또한, 용어 "알킨일"은 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알킨일을 둘다 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킨일은 2 내지 20(C₂₋₂₀), 2 내지 15(C₂₋₁₅), 2 내지 12(C₂₋₁₂), 2 내지 10(C₂₋₁₀) 또는 2 내지 6(C₂₋₆)개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20(C₃₋₂₀), 3 내지 15(C₃₋₁₅), 3 내지 12(C₃₋₁₂), 3 내지 10(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 6(C₃₋₆)개의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알킨일 기의 예는 비제한적으로, 에텐일(-C≡CH) 및 프로파길(-CH₂C≡CH)을 포함한다. 예를 들면, C₂₋₆ 알킨일은 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0025]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "사이클로알킬"은 환형 포화 가교 및/또는 비가교 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이는 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬은 3 내지 20(C₃₋₂₀), 3 내지 15(C₃₋₁₅), 3 내지 12(C₃₋₁₂), 3 내지 10(C₃₋₁₀) 또는 3 내지 7(C₃₋₇)개의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알킬 기의 예는 비제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 데칼린일 및 아다만틸을 포함한다.

[0026]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "헤테로알킬"은 명시된 수의 탄소 원자, 및 O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환형 탄화수소 라디칼, 또는 이의 조합을 지칭하고, 이때, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산성화되고, 질소 헤테로 원자는 임의적으로 4차화될 수 있다. 헤테로 원자 O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있다. 헤테로 원자 Si는 알킬 기가 분자의 잔기에 부착되는 위치를 비롯한, 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 위치될 수 있다. 헤테로 원자 O, N 또는 S는 알킬 기가 분자의 잔기에 부착된 위치에 위치될 수 없다. 헤테로 원자 O, N 또는 S는 알킬 기가 분자의 잔기에 부착된 곳에서 면 외부 위치에 위치될 수 있다. 예는, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-0-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ 및 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃을 포함한다. 2개 이하의 헤테로 원자는 연속될 수 있고, 예를 들면, -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃이다. 또한, 용어 "헤테로알킬"은 "헤테로알킬렌" 및 "헤테로사이클로알킬"로서 기재된 라디칼을 포함한다. 용어 "헤테로알킬렌"은, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-로 예시된 바와 같이, 헤테로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 또한, 헤테로알킬렌 연결기, 뿐만 아니라 본원에 제공된 다른 연결기에 대하여, 연결기의 방향은 암시되지 않는다.

[0027]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알릴"은 하나 이상의 방향족 탄화수소 고리를 함유하는 일환형 방향족 기 및/또는 다환형 1가 방향족 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알릴은 6 내지 20(C₆₋₂₀), 6 내지 15(C₆₋₁₅) 또는 6 내지 10(C₆₋₁₀)개의 고리 원자를 갖는다. 알릴 기의 예는 비제한적으로, 폐닐, 나프틸, 플루오렌일, 아줄렌일, 안트릴, 폐난트릴, 피렌일, 바이페닐 및 터페닐을 포함한다. 또한, 알릴은 이환형 또는 삼환형 탄소 고리를 지칭하고, 상기 고리 중 하나는 방향족이고, 다른 고리는 포화, 부분적으로 불포화 또는 방향족일 수 있고, 예를 들면, 다이하이드로나프틸, 인텐일, 인단일 또는 테트라하이드로나프틸(테트라리닐)이다. 또한, 특정 실시양태에서, 알릴은 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0028]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "알릴알킬" 또는 "아르알킬"은 알릴로 치환된 1가 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬 및 알릴은 둘다 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0029]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는

일환형 방향족 기 및/또는 다환형 방향족 기를 지칭하고, 이때 하나 이상의 고리는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 하나 이상 함유한다. 헤테로아릴 기의 각각의 고리는, 각각의 고리에서 헤테로 원자의 총 수가 4 이하이고, 각각의 고리가 1개 이상의 탄소 원자를 함유하면, 1 또는 2개의 O 원자, 1 또는 2개의 S 원자, 및/또는 1 내지 4개의 N 원자를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 내지 20, 5 내지 15 또는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 일환형 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 푸란일, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 옥사졸릴, 피라진일, 피라졸릴, 피리다진일, 피리딜, 피리미딘일, 피롤릴, 티아다이아졸릴, 티아졸릴, 티엔일, 테트라졸릴, 트라이아진일 및 트라이아졸릴을 포함한다. 이환형 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 벤조푸란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조피란일, 벤조티아다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티엔일, 벤조티오페닐, 벤조트라이아졸릴, 벤족사졸릴, 푸로피리딜, 이미다조피리딘일, 이미다조티아졸릴, 인돌리진일, 인돌릴, 인다졸릴, 이소벤조푸란일, 이소벤조티엔일, 이소인돌릴, 이소퀴놀린일, 이소티아졸릴, 나프티리딘일, 옥사졸로피리딘일, 프탈라진일, 프테리딘일, 푸린일, 피리도피리딜, 피롤로피리딜, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 퀴나졸린일, 티아다이아졸로피리미딜 및 티에노피리딜을 포함한다. 삼환형 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 아크리딘일, 벤즈인돌릴, 카바졸릴, 다이벤조푸란일, 폐리미딘일, 폐난트롤린일, 폐난트리딘일, 폐나르사진일, 폐나진일, 폐노티아진일, 폐녹사진일 및 잔텐일을 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴은 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0030]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로환형"은 하나 이상의 비방향족 고리를 함유하는 일환형 비방향족 고리 시스템 및/또는 다환형 고리 시스템을 지칭하고, 이때 하나 이상의 고리는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 하나 이상 함유하고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴 또는 헤테로환형 기는 3 내지 20, 3 내지 15, 3 내지 10, 3 내지 8, 4 내지 7, 또는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 일환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템이고, 이는 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 질소 또는 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자는 임의적으로 4차화되고, 일부 고리는 부분적으로 또는 완전 포화 또는 방향족일 수 있다. 헤테로사이클릴은 적합한 화합물의 생성을 야기하는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있다. 상기 헤테로환형 라디칼의 예는 비제한적으로, 아제핀일, 벤조다이옥산일, 벤조다이옥솔릴, 벤조푸라논일, 벤조피라논일, 벤조피란일, 벤조테트라하이드로푸란일, 벤조테트라하이드로티엔일, 벤조티오페란일, 벤족사진일, β -카볼린일, 크로민일, 크로몬일, 신놀린일, 쿠마린일, 테카하이드로이소퀴놀린일, 다이하이드로벤즈이소티아진일, 다이하이드로벤즈이속사진일, 다이하이드로푸릴, 다이하이드로이소인돌릴, 다이하이드로피란일, 다이하이드로피라졸릴, 다이하이드로피라진일, 다이하이드로피리딘일, 다이하이드로피리미딘일, 다이하이드로피롤릴, 다이옥솔란일, 1,4-다이티안일, 푸라논일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 인돌린일, 이소벤조테트라하이드로푸란일, 이소벤조테트라하이드로티엔일, 이소크로만일, 이소쿠마린일, 이소인돌린일, 이소티아졸리딘일, 이속사졸리딘일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 옥사졸리디논일, 옥사졸리딘일, 옥시란일, 폐페라진일, 폐페리딘일, 4-피페리돈일, 폐라졸리딘일, 폐라졸린일, 피롤리딘일, 피롤린일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티엔일, 티아모폴린일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퀴놀린일 및 1,3,5-트라이티아닐을 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로환형은 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다.

[0031]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "할로겐", "할라이드" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 지칭한다.

[0032]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "수소"는 양성자(^1H), 중수소(^2H), 삼중수소(^3H) 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0033]

본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "임의적으로 치환된"은 기, 예컨대 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 알릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이 예를 들면, (a) 각각이 1개 이상, 일 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q¹로 임의적으로 치환된, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 알릴, C₇₋₁₅ 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클; 및 (b) 할로, 시아노(-CN), 니트로(-NO₂), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)OR^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d,

$-\text{NR}^a\text{C}(0)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{=NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(0)\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(0)_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(0)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(0)_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(0)\text{R}^a$, $-\text{S}(0)\text{R}^a$, $-\text{S}(0)\text{NR}^b\text{R}^c$ 및 $-\text{S}(0)_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 이때 R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 각각 독립적으로 (i) 수소; (ii) 각각이 1개 이상, 일 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^1 로 임의적으로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 알릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^b 및 R^c 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 1개 이상, 일 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 Q^1 로 임의적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함을 의미하는 것으로 의도된다.

[0034] 일 실시양태에서, Q^1 은 각각 독립적으로 (a) 시아노, 할로 및 니트로; (b) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 알릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; 및 (c) $-\text{C}(0)\text{R}^e$, $-\text{C}(0)\text{OR}^e$, $-\text{C}(0)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(0)\text{R}^e$, $-\text{OC}(0)\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{=NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(0)\text{R}^e$, $-\text{OS}(0)_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(0)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(0)_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(0)\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(0)\text{OR}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(0)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{=NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(0)\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(0)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(0)_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(0)\text{R}^e$, $-\text{S}(0)_2\text{R}^e$, $-\text{S}(0)\text{NR}^f\text{R}^g$ 및 $-\text{S}(0)_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 각각 독립적으로 (i) 수소; (ii) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{6-14} 알릴, C_{7-15} 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; (iii) R^f 및 R^g 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 무기 산 및 유기 산을 비롯하여 약학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 적합한 비독성 산은 무기 산 및 유기 산, 예컨대 비제한적으로, 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 글루콘산, 글루탐산, 글루코렌산, 갈락투론산, 글리시드산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 무크산, 니트르산, 팜오산, 판토텐산, 페닐아세트산, 프로피온산, 인산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염은 염산, 브롬화수소산, 인산 또는 황산으로부터 형성된다. 일 실시양태에서, 염은 하이드로클로라이드 염으로부터 형성된다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "수화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론 또는 비화학량론 양의 물을 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론 또는 비화학량론 양의 용매를 추가로 포함하는, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물(예를 들면, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)이다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "입체이성질체"는 본원에 제공된 모든 거울상이성질체적으로/입체이성질체적으로 순수하고 거울상이성질체적으로/입체이성질체적으로 풍부한 화합물을 포함한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고, 상기 화합물의 다른 입체이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 조성물을 의미한다. 예를 들면, 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 반대 거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 다른 부분입체이성질체를 실질적으로 함유하지 않을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 90 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 95 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 약 97 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체, 또는 약 99 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 1 중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다.

- [0040] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 풍부한"은 약 55 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체, 약 60 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체, 약 70 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체, 또는 약 약 80 중량% 초과의 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0041] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다. 유사하게, 용어 "거울상이성질체적으로 풍부한"은 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 풍부한 조성물을 의미한다.
- [0042] 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, "광학적으로 활성" 및 "거울상이성질체적으로 활성"은 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 91% 이상, 약 92% 이상, 약 93% 이상, 약 94% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상, 또는 약 99.8% 이상의 거울상이성질체성 초과를 갖는 분자의 모음을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 해당 라세미체의 총 중량을 기준으로 약 95% 이상의 목적한 거울상이성질체 및 약 5% 이하의 덜 바람직한 거울상이성질체를 포함한다.
- [0043] 광학적으로 활성 화합물의 설명에 있어서, 접두사 R 및 S는 이의 키랄 중심에 관한 분자의 절대 배향을 나타내기 위해 사용된다. (+) 및 (-)는 화합물의 광학 회전, 즉, 광학적으로 활성 화합물에 의해 회전된 평면 편광의 방향을 나타내기 위해 사용된다. (-) 접두사는 화합물이 좌선성, 즉, 화합물이 왼쪽 또는 반시계 방향의 평면 편광을 회전하는 것을 나타낸다. (+) 접두사는 화합물이 우선성, 즉, 화합물이 오른쪽 또는 시계 방향으로 평면 편광을 회전하는 것을 나타낸다. 그러나, 광학 회전 표시, (+) 또는 (-)는 분자의 절대 배향인 R 또는 S에 관한 것이 아니다.
- [0044] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "조성물", "제형" 및 "투여 형태"는 명시된 성분(명시된 양으로 나타내는 경우)을 포함하는 생성물, 및 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 암의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0045] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 부형제", "생리학적으로 허용되는 담체" 또는 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 일 실시양태에서, 각각의 성분은 약학 제형의 다른 성분과 혼화성이고, 적정한 이익/위험 비에 비례하여 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과의 접촉에 사용하기에 적합한 의미에서 "약학적으로 허용된다". 일 실시양태에서, "약학적" 또는 "약학적으로 허용되는"에 의해, 조성물, 제형 또는 투여 형태에서 암의의 희석제, 부형제 또는 담체는 다른 성분과 혼화성이고 이의 수용체에 대하여 유해하지 않은 것을 의미한다. 예를 들면, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005]; 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005]; 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007]; 문헌[Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009]을 참조한다.
- [0046] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 조합하여, 상태, 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 관리하거나, 개선하기 위해 대상체에게 투여되는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에 기재된 화합물의 광학적으로 활성 이성질체일 수 있다.
- [0047] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약물", "치료제" 및 "화학치료제"는 상태, 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 관리하거나, 개선하기 위해 대상체에게 투여되는 화합물 또는 이의 약학 조성물을 지칭한다.
- [0048] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질병 또는 질환, 또는 질병 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 근절 또는 개선을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 용어는 상기 질병 또는 질환을 갖는 대상체에게 하나 이상의 예방제 또는 치료제를 투여하여 생성된 질병 또는 질환의 전이 또는 악화를 최소화하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 용어는 하나 이상의 추가 활성제를 갖거나 갖지 않고, 특정 질병의 증상의 진단 또는 개시 후, 본원에 제공된 화합물 또는 투여 형태의 투여를 지

칭한다.

- [0049] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 예방"은 질병 또는 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상의 개시, 재발 또는 전이를 막는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 상기 용어는 하나 이상의 다른 추가 활성제를 갖거나 갖지 않는, 증상의 개시 전에, 특히 본원에 제공된 질병 또는 질환의 위험에 처한 환자에게 본원에 제공된 화합물 또는 투여 형태를 투여하거나, 화합물 또는 투여 형태를 사용하는 치료를 지칭한다. 상기 용어는 특정 질병의 증상의 억제 또는 감소를 포괄한다. 특정 실시양태에서, 질병의 가족력을 갖는 대상체는 예방 요법에 대한 잠재적인 후보자이다. 특정 실시양태에서, 증상의 재발력을 갖는 대상체는 또한 예방을 위한 잠재적인 후보자이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방적 치료"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 질병 또는 질환, 또는 이의 하나 이상의 증상의 진행, 전이 또는 악화를 예방하거나 늦추는 것을 지칭한다. 종종, 예방제 및/또는 치료제로부터 유도하는 대상체의 유리한 효과는 질병 또는 질환의 치료를 야기하지 않는다. 이와 관련하여, 용어 "관리하는"은 질병의 재발을 막거나 최소화하기 위한 시도로 특정 질병을 앓고 있는 환자를 치료하는 것을 포괄한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 특정 약학 조성물의 투여에 의해 특정 질환의 증상의 "개선"은 영구적이든지 일시적이든지 조성물의 투여와 관련되거나 기여될 수 있는 임의의 악화, 지속 또는 일시적인 것을 지칭한다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 화합물의 "치료 효과량" 또는 "효과량"은 질병 또는 질환의 치료 또는 관리에 있어서 치료적 이점을 제공하거나, 질병 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양을 의미한다. 화합물의 "치료 효과량" 또는 "효과량"은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합하는 질병 또는 질환의 치료 또는 관리에 있어서 치료적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 효과량" 및 "효과량"은 전체 치료를 개선하거나, 질병 또는 질환의 증상 또는 원인을 감소시키거나, 지연시키거나, 피하거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 강화하는 양을 포괄할 수 있다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 화합물의 "예방적인 효과량"은 질병 또는 질환을 막거나, 이의 재발을 막는데 충분한 양이다. 화합물의 예방적인 효과량은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 요법과 조합하여 질병의 예방에 예방적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적인 효과량"은 전체 예방을 개선하거나 또 다른 예방제의 예방적 효능을 강화하는 양을 포괄할 수 있다.
- [0054] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "대상체"는 동물, 예컨대 포유 동물, 예컨대 비제한적으로, 영장류(예를 들면, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하는 것으로 본원에 정의된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 예를 들면, 포유류 대상체, 예컨대 인간을 지칭하는데 있어서 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0055] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, "종양"은 악성이든지 양성이든지, 모든 신생 세포 성장 및 증식, 및 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, "신생(neoplastic)"은 악성이든지 양성이든지, 이상 조직 성장을 야기하는 비조절된 또는 비제어된 세포 성장의 임의의 형태를 지칭한다. 따라서, "신생 세포"는 비조절된 또는 비제어된 세포 성장을 갖는 악성 및 양성 세포를 포함한다.
- [0056] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비제어된 세포 성장을 특징으로 하는 포유 동물에서의 생리적 상태를 기재하거나 지칭한다. 암의 예는 비제한적으로, 럼프종, 백혈병, 및 고형 종양, 예컨대 폐암을 포함한다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "증식성" 질환 또는 질병은 다세포 유기체에 해(즉, 불편하거나 감소된 기대 수명)를 끼치는 다세포 유기체에서 세포의 하나 이상의 하위집단의 원치않는 세포 증식을 지칭한다. 예를 들면, 본원에 사용된 바와 같이, 증식성 질환 또는 질병은 신생 질환 및 다른 증식성 질환을 포함한다.
- [0058] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "삼중 음성 유방암"은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 단백질의 발현에 대하여 임상적으로 음성인 유방암의 특정 하위유형을 지칭한다. 유방암의 이러한 하위유형은 일반적으로 대부분의 유방암을 조장하는 것으로 공지된 3개의 수용체, 즉, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2의 결핍 또

는 존재에 기초하여 진단된다. 이들 수용체 중 어떤 것도 삼중 음성 유방암으로 진단된 환자에서 발견되지 않았다. 다시 말해, 삼중 음성 유방암 진단은 문제가 되는 종양이 에스트로겐 수용체-음성, 프로게스테론 수용체-음성 및 HER2 -음성인 것을 의미한다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "제발"은 치료 후 암의 차도를 보이는 대상체가 암 세포의 재현을 갖는 경우를 지칭한다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "난치성" 또는 "내성"은 집중적인 치료 후에도 대상체가 신체에 잔여 암 세포를 갖는 경우를 지칭한다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약물 내성"은 질병이 약물의 치료에 반응하지 않는 상태를 지칭한다. 약물 내성은 선천적(이는 질환이 약물에 대해 반응을 하지 않는 것을 의미함)일 수 있거나, 후천적(이는 질환이 이전에 약물에 대하여 반응을 하는 약물에 대응하여 질환이 야기되는 것을 의미함)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물 내성은 선천적이다. 특정 실시양태에서, 약물 내성은 후천적이다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항암제" 또는 "암 치료제"는 항증식제 및 화학치료제, 예컨대 비제한적으로, 항대사물질(예를 들면, 5-플루오로 우라실, 메토트렉세이트, 플루다라빈, 시타라빈(또한, 시토신 아라비노시드 또는 Ara-C로도 공지됨) 및 고용량 시타라빈), 항미소관제(예를 들면, 빈카 알카로이드, 예컨대 빈크라스틴 및 빈블라스틴; 및 탁산, 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀), 알킬화제(예를 들면, 메클로에타민, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 이포스파미드, 카르무스틴, 아자시티딘, 테시타빈, 부설판, 사이클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드 및 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 로무스틴, 비스클로로에틸 니트로소우레아 및 하이드록시우레아), 백금제(예를 들면, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴(JM-216) 및 CI-973), 안트라사이클린(예를 들면, 독소루비신 및 다우노루비신), 항종양 항생물질(예를 들면, 미토마이신, 블레오마이신, 이다루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신(또한, 다우노루비신, 루비도마이신 또는 세루비딘으로도 공지됨) 및 미토잔트론), 토포이소미라아제 억제제(예를 들면, 에토포시드 및 캄토테신), 퓨린 길항물질 또는 퍼리미딘 길항물질(예를 들면, 6-머캅토퓨린, 5-플루오로우라실, 시타라빈, 클로파라빈 및 켐시타빈), 세포 성숙제(예를 들면, 비소 삼산화물 및 트레티노인), DNA 수복 효소 억제제(예를 들면, 포도필로토신, 에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸 및 테니포시드), 세포 생존을 막는 효소(예를 들면, 아스파라기나아제 및 페가스파르가아제), 히스톤 데아세틸라아제 억제제(예를 들면, 보리노스타트), 임의의 다른 세포독성제(예를 들면, 에스트라무스틴 포스페이트, 텍사베타손, 프레드니무스틴 및 프로카바진), 호르몬(예를 들면, 텍사베타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 타목시펜, 류프롤리드, 플루타미드 및 메게스트롤), 단클론 항체(예를 들면, 겹투주맙 오조가미신, 알렘투주맙, 리툭시맙 및 이트롭-90-이브리투모맙 티우제탄), 면역조절제(예를 들면, 탈리도미드 및 레날리도미드), Bcr-Ab1 키나아제 억제제(예를 들면, AP23464, AZD0530, CGP76030, PD 180970, SKI-606, 이마티닙, BMS354825(다사티닙), AMN107(닐로티닙) 및 VX-680), 호르몬 작용물질 또는 길항물질, 부분적인 작용물질 또는 부분적인 길항물질, 키나아제 억제제, 수술, 방사선 요법(예를 들면, 감마선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 단거리 요법 및 침투성 방사성 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제(예를 들면, 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자), 이상고열 및 저온 요법, 임의의 부작용을 약화시키는 약제(예를 들면, 구토방지제)를 포함하는 것을 의미한다. 일 실시양태에서, 항암제 또는 암 치료제는 세포독성제, 항대사물질, 항염산제, HDAC 억제제, 예컨대 MGCD0103(N-(2-아미노페닐)-4-((4-(페리딘-3-일)페리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드로서도 공지됨), DNA 삽입제, DNA 가교 결합제, DNA 알킬화제, DNA 절단제, 토포이소미라아제 억제제, CDK 억제제, JAK 억제제, 항혈관형성제, Bcr-Ab1 억제제, HER2 억제제, EGFR 억제제, VEGFR 억제제, PDGFR 억제제, HGFR 억제제, IGFR 억제제, c-Kit 억제제, Ras 경로 억제제, PI3K 억제제, 다중-표적화된 키나아제 억제제, mTOR 억제제, 항에스트로겐, 항안드로겐, 아로마타아제 억제제, 소마토스타틴 유사체, ER 조절제, 항튜불린제, 빈카 알카로이드, 탁산, HSP 억제제, 평활화 길항물질, 텔로미라아제 억제제, COX-2 억제제, 항전이제, 면역억제제, 생물학, 예컨대 항체 및 호르몬 요법이다.

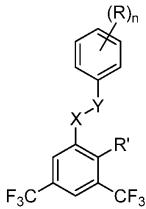
[0063] 본원에 사용된 바와 같고, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "공동투여" 및 "조합하여"는 달리 명시되지 않는 한, 특정하게 제한하지 않은 시간 내에 2개 이상의 치료제를 일제히, 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 약제는 동일한 시간에서 세포 또는 대상체의 몸체에 존재하거나, 동일한 시간에서 이의 생물학적 또는 치료적 효과를 행사한다. 일 실시양태에서, 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 투여 형태로 존재한다. 다른 실시양태에서, 치료제는 별개의 조성물 또는 단위 투여 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 제 1 약제는 제 2 치료제의 투여 전(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 본질적으로 제 2 치료제의 투여에 수반하거나, 제 2 치료제의 투여 이후(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시

간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.

[0064] B. 화합물

일 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0066] [화학식 I]



[0067]

상기 식에서,

X는 NH이고 Y는 S(0)2이거나, X는 S(0)2이고 Y는 NH이고;

R'은 수소, 할로젠, 시아노, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(0)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(0)R_a, S(0)2NR_aR_b, NR_aS(0)2R_b, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알콕시, (C₁-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0071] n은 2, 3 또는 4이고;

[0072] 각각의 경우 R은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0073] R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)혜테로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₇-C₁₂)아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)혜테로아릴 또는 (3 내지 7 원)혜테로사이클릴이거나,

[0074] R_a 및 R_b는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0075] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(0)2이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 S(0)2이고 Y는 NH이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로젠, 시아노, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로젠, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로젠, (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C₁-C₄)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 Br이다.

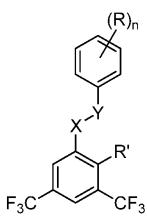
[0076] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, n은 2이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 3이다.

화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 4이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 3 또는 4이다.

[0077] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 이소프로필이다.

[0078] 일 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0079] [화학식 I]



[0080]

상기 식에서,

[0082] X는 NH이고 Y는 S(0)₂이거나, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이고;

[0083] R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(0)R_a, S(0)R_aR_b, NR_aS(0)R_b, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알킨일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0084] n은 2, 3 또는 4이고;

[0085] 각각의 경우 R은 독립적으로 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0086] R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)헵테로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₇-C₁₂)아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헵테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헵테로사이클릴이거나,

[0087] R_a 및 R_b는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0088] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(0)₂이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이다.

[0089] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, 시아노, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C₁-C₄)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서,

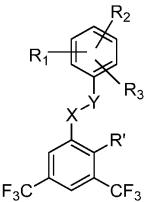
R'은 수소이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다.

[0090] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, n은 2이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 3이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 4이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 화학식 I의 화합물의 또 다른 실시양태에서, n은 3 또는 4이다.

[0091] 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 (C_2-C_6) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 (C_2-C_4) 알킬이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, 각각의 경우 R은 독립적으로 이소프로필이다.

[0092] 일 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0093] [화학식 II]



[0094]

상기 식에서,

[0095] X는 NH이고 Y는 $S(O)_2$ 이거나, X는 $S(O)_2$ 이고 Y는 NH이고;

[0096] R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, $OC(O)R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $NR_aC(O)R_b$, NR_aR_b , $OS(O)R_a$, SR_a , $S(O)R_a$, $S(O)_2NR_aR_b$, $NR_aS(O)_2R_b$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일, (C_1-C_8) 알콕시, (C_2-C_8) 알켄일옥시, (C_2-C_8) 알킨일옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0097] R_1 은 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0098] R_2 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0099] R_3 은 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0100] R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일, (C_1-C_8) 헵테로알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_7-C_{12}) 아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헵테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헵테로사이클릴이거나,

[0101] R_a 및 R_b 는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0102] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 $S(O)_2$ 이다. 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 $S(O)_2$ 이고 Y는 NH이다.

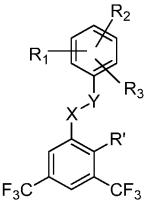
[0103] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, 시아노, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일, (C_1-C_8) 알콕시, (C_2-C_8) 알켄일옥시, (C_2-C_8) 알킨일옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥

시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C₁-C₄)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소이다. 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다. 화학식 I의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 Br이다.

[0105] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0106] 일 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0107] [화학식 II]



[0108]

상기 식에서,

[0109] X는 NH이고 Y는 S(0)₂이거나, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이고;

[0110] R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(0)R_a, S(0)R_aR_b, NR_aS(O)R_b, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0111] R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0112] R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)혜테로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₇-C₁₂)아르알킬, 폐닐, (5 또는 6 원)혜테로아릴 또는 (3 내지 7 원)혜테로사이클릴이거나,

[0113] R_a 및 R_b는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0114] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(0)₂이다. 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이다.

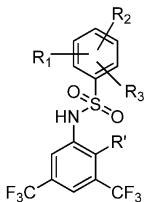
[0115] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, 시아노, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥

시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C₁-C₄)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소이다. 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 II의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다.

[0117] 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₂-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 이소프로필이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 (C₂-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 이소프로필이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₂-C₄)알킬이다. 화학식 II의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 이소프로필이다.

[0118] 일 실시양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0119] [화학식 III]



[0120]

상기 식에서,

[0122]

R', R₁, R₂ 및 R₃은 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0123]

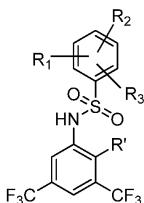
화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0124]

일 실시양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0125]

[화학식 III]



[0126]

상기 식에서,

[0128] R' 은 수소, 할로겐, 시아노, OH , OC(O)R_a , C(O)OR_a , $\text{C(O)NR}_a\text{R}_b$, $\text{NR}_a\text{C(O)R}_b$, NR_aR_b , OS(O)R_a , SR_a , S(O)R_a , $\text{S(O)}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $\text{NR}_a\text{S(O)}_2\text{R}_b$, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알킨일, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알콕시, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일옥시, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알킨일옥시, $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬 또는 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0129] R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 $(\text{C}_2\text{--C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알킨일 또는 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0130] R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알킨일, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 헵테로알킬, $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬, $(\text{C}_7\text{--C}_{12})$ 아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헵테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헵테로사이클릴이거나,

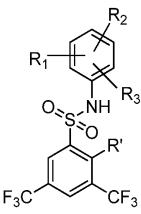
[0131] R_a 및 R_b 는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0132] 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, 할로겐, 시아노, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알콕시, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일옥시, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알킨일옥시, $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬 또는 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, 할로겐, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알킬 또는 $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ 알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, 할로겐, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬 또는 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, F , Cl , Br , $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소 또는 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소 또는 메틸이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소이다. 화학식 III의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R' 은 메틸이다. 화학식 III의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R' 은 Cl 이다.

[0133] 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 $(\text{C}_2\text{--C}_6)$ 알킬, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알켄일, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ 알킨일 또는 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$ 사이클로알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ 알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 이소프로필이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ 알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 이소프로필이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ 알킬이다. 화학식 III의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 이소프로필이다.

[0134] 일 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0135] [화학식 IV]



[0136]

[0137] 상기 식에서,

[0138]

R' , R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 본원에 정의된 바와 같다.

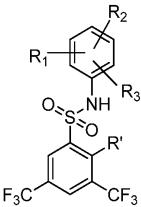
[0139]

화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 수소 또는 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 알킬이다.

화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 (C_1-C_4)알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0140] 일 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 겨울상이성질체, 겨울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0141] [화학식 IV]



[0142]

상기 식에서,

[0144] R' 은 수소, 할로겐, 시아노, OH, OC(0) R_a , C(0) R_a , C(0)OR a , C(0)NR a R b , NR a C(0)R b , NR a R b , OS(0)R a , SR a , S(0)R a , S(0)R a R b , NR a S(0)R b , (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알켄일, (C_2-C_8)알킨일, (C_1-C_8)알콕시, (C_2-C_8)알켄일옥시, (C_2-C_8)알킨일옥시, (C_3-C_8)사이클로알킬 또는 (C_3-C_8)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0145] R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 (C_2-C_6)알킬, (C_2-C_8)알켄일, (C_2-C_8)알킨일 또는 (C_3-C_8)사이클로알킬이되, 이를 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0146] R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알켄일, (C_2-C_8)알킨일, (C_1-C_8)헥테로알킬, (C_3-C_8)사이클로알킬, (C_7-C_{12})아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헥테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헥테로사이클릴이거나,

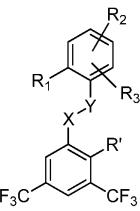
[0147] R_a 및 R_b 는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0148] 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, 할로겐, 시아노, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알켄일, (C_2-C_8)알킨일, (C_1-C_8)알콕시, (C_2-C_8)알켄일옥시, (C_2-C_8)알킨일옥시, (C_3-C_8)사이클로알킬 또는 (C_3-C_8)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, 할로겐, (C_1-C_8)알킬 또는 (C_1-C_8)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소, F, Cl, Br, (C_1-C_4)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R' 은 수소이다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R' 은 메틸이다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R' 은 Cl이다.

[0149] 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 (C_2-C_6)알킬, (C_2-C_8)알켄일, (C_2-C_8)알킨일 또는 (C_3-C_8)사이클로알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 (C_2-C_4)알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 이소프로필이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 (C_2-C_4)알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 이소프로필이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 (C_2-C_4)알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 이소프로필이다.

[0150] 일 실시양태에서, 하기 화학식 II-A의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본 원에 제공된다:

[0151] [화학식 II-A]



[0152]

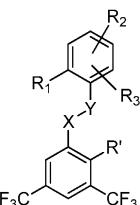
상기 식에서,

[0154] R', R₁, R₂ 및 R₃은 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0155] 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0156] 일 실시양태에서, 하기 화학식 II-A의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본 원에 제공된다:

[0157] [화학식 II-A]



[0158]

상기 식에서,

[0160] X는 NH이고 Y는 S(0)₂이거나, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이고;

[0161] R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)R_aR_b, NR_aOS(O)R_b, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알칸일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알칸일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알칸일, 알콕시, 알켄일옥시, 알칸일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0162] R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알칸일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0163] R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알칸일, (C₁-C₈)헵테로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₇-C₁₂)아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헵테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헵테로사이클릴이거나,

[0164] R_a 및 R_b는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0165] 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(0)₂이다. 화학식 II-A의 화합물의 또 다른 실시양

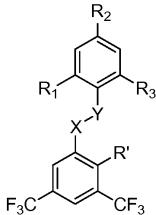
태에서, X는 $S(0)_2$ 이고 Y는 NH이다.

[0166] 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, 시아노, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킬일, (C_1-C_8) 알콕시, (C_2-C_8) 알켄일옥시, (C_2-C_8) 알킨일옥시, (C_3-C_8) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬옥시이 되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C_1-C_8) 알킬 또는 (C_1-C_8) 알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C_1-C_4) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소이다. 화학식 II-A의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 II-A의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다.

[0167] 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 (C_2-C_6) 알킬, (C_2-C_8) 알켄일, (C_2-C_8) 알킨일 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 (C_2-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 이소프로필이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 (C_2-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 이소프로필이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 (C_2-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 이소프로필이다.

[0168] 일 실시양태에서, 하기 화학식 II-A-1의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0169] [화학식 II-A-1]



[0170]

상기 식에서,

[0172]

R', R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 본원에 정의된 바와 같다.

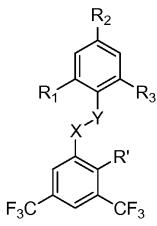
[0173]

화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 (C_1-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R_1 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R_2 는 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 (C_1-C_4) 알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R_3 은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0174]

일 실시양태에서, 하기 화학식 II-A-1의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0175] [화학식 II-A-1]



[0176]

상기 식에서,

[0178] X는 NH이고 Y는 S(0)2이거나, X는 S(0)2이고 Y는 NH이고;

[0179] R'은 수소, 할로젠, 시아노, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)2R_a, NR_a2R_b, NR_aS(O)2R_b, (C₁–C₈)알킬, (C₂–C₈)알켄일, (C₂–C₈)알칸일, (C₁–C₈)알콕시, (C₂–C₈)알켄일옥시, (C₂–C₈)알칸일옥시, (C₃–C₈)사이클로알킬 또는 (C₃–C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알칸일, 알콕시, 알켄일옥시, 알칸일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로젠으로 임의적으로 치환되고;

[0180] R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂–C₆)알킬, (C₂–C₈)알켄일, (C₂–C₈)알칸일 또는 (C₃–C₈)사이클로알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 할로젠으로 임의적으로 치환되고;

[0181] R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, (C₁–C₈)알킬, (C₂–C₈)알켄일, (C₂–C₈)알칸일, (C₁–C₈)헥테로알킬, (C₃–C₈)사이클로알킬, (C₇–C₁₂)아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헥테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헥테로사이클릴이거나,

[0182] R_a 및 R_b는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

[0183] 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(0)₂이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이다.

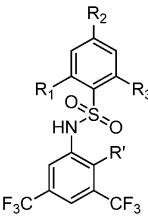
[0184] 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로젠, 시아노, (C₁–C₈)알킬, (C₂–C₈)알켄일, (C₂–C₈)알칸일, (C₁–C₈)알콕시, (C₂–C₈)알켄일옥시, (C₂–C₈)알칸일옥시, (C₃–C₈)사이클로알킬 또는 (C₃–C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알칸일, 알콕시, 알켄일옥시, 알칸일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로젠으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로젠, (C₁–C₈)알킬 또는 (C₁–C₈)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로젠으로 임의적으로 치환된다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C₁–C₄)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 (C₁–C₄)알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다.

[0185] 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂–C₆)알킬, (C₂–C₈)알켄일, (C₂–C₈)알칸일 또는 (C₃–C₈)사이클로알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₂–C₄)알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₂은 (C₂–C₄)알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 이소프로필이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₂–C₄)알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 이소프로필이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₂–C₄)알킬이다. 화학식 II-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 이소프로필이다.

[0186] 일 실시양태에서, 하기 화학식 III-A-1의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2 개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이

본원에 제공된다:

[0187] [화학식 III-A-1]



[0188]

상기 식에서,

[0190]

R', R₁, R₂ 및 R₃은 각각 본원에 정의된 바와 같다.

[0191]

화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

[0192]

일 실시양태에서, 하기 화학식 III-A-1의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0193]

[화학식 III-A-1]



[0194]

상기 식에서,

[0196]

X는 NH이고 Y는 S(0)₂이거나, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이고;

[0197]

R'은 수소, 할로겐, 시아노, OH, OC(0)R_a, C(0)R_a, C(0)OR_a, C(0)NR_aR_b, NR_aC(0)R_b, NR_aR_b, OS(0)R_a, SR_a, S(0)R_a, S(0)R_aR_b, NR_aS(0)R_b, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킬일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0198]

R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이되, 이를 각각은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0199]

R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알켄일, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)헵테로알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₇-C₁₂)아르알킬, 페닐, (5 또는 6 원)헵테로아릴 또는 (3 내지 7 원)헵테로사이클릴이거나,

[0200]

R_a 및 R_b는 함께 3 내지 10 원 고리를 형성한다.

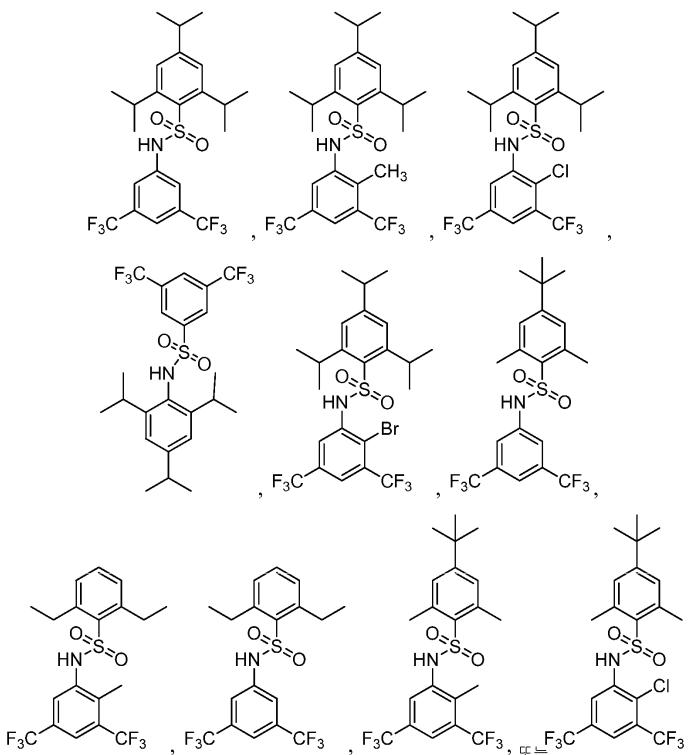
[0201]

화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(0)₂이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, X는 S(0)₂이고 Y는 NH이다.

[0202] 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, 시아노, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알킨일, (C₁-C₈)알콕시, (C₂-C₈)알켄일옥시, (C₂-C₈)알킨일옥시, (C₃-C₈)사이클로알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬옥시이되, 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 사이클로알킬 및 사이클로알킬옥시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, 할로겐, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시이되, 상기 알킬 및 알콕시는 각각 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소, F, Cl, Br, (C₁-C₄)알킬, CF₃ 또는 OCF₃이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소 또는 메틸이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R'은 수소이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 메틸이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R'은 Cl이다.

[0203] 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 (C₂-C₆)알킬, (C₂-C₈)알킨일 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 (C₂-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₁은 이소프로필이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 (C₂-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₂는 이소프로필이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 (C₂-C₄)알킬이다. 화학식 III-A-1의 화합물의 일 실시양태에서, R₃은 이소프로필이다.

[0204] 일 실시양태에서, 화학식 III-A-1의 화합물의 특정 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다:



[0205]

[0206] 상기 실시양태의 모든 조합은 본 발명에 의해 포함된다.

[0207]

도시된 구조와 구조의 제시된 명칭 사이에 차이가 있는 경우, 도시된 구조에 더 많은 가중치를 부여하는 것을 주목해야 한다. 또한, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이 예를 들면, 굽은 선 또는 파선으로 표시되지 않는 경우, 구조 또는 구조의 일부는 이의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기인 경우, 화합물은 1개의 기하학적 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체 또는 이의 혼합물로서 존재할 수 있다. 구조적 이성질체가 호환성인 경우, 화합물은 단일 호변이성질체 또는 호변이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이는 예를 들면, 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 화합물에서 양성

자 호변이성질체의 형태, 또는 방향족 잔기를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 호변이성질체의 형태로 취할 수 있다. 결과적으로 단일 화합물은 1개 초과 유형의 이성질체를 나타낼 수 있다.

[0208] 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수한, 예컨대 단일 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체일 수 있거나, 입체이성질체성 혼합물, 예컨대 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들면, 2개의 거울상이성질체의 라세미 혼합물; 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 일부 경우에, 생체 내 에피메화를 진행하는 화합물에 대하여, 당업자는 이의 (R) 형태의 화합물의 투여가 이의 (S) 형태의 화합물의 투여와 동등함을 인지할 것이다. 개별적인 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 예를 들면, 키랄 크로마토그래피, 재결정, 분해, 부분입체이성질체성 염 형성, 또는 부분입체이성질체성 부가물로 유도체화 후 분리에 의해, 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터 합성, 아키랄 출발 물질로부터 비대칭 합성, 또는 거울상이성질체성 혼합물의 분해를 포함한다.

[0209] 본원에 제공된 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우, 또한 약학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있다(예를 들면, 문헌[Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]; 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties and Use, Stahl and Wermuth, ed., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002] 참조).

[0210] 약학적으로 허용되는 염의 제조에 사용하기 위한 적합한 산은 비제한적으로, 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아실화된 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 봉산, (+)-캄포르산, 캄포르설폰산, (+)-(1S)-캄포르-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 사이클로헥산설팜산, 도데실설푸르산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵تون산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α -옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 염산, 하이드로요오드산, (+)-L-락트산, (\pm)-DL-락트산, 락트비온산, 라우르산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (\pm)-DL-만델산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 니트르산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 팜오산, 퍼클로르산, 포스포르산, L-피로글루탐산, 사카르산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세박산, 스테아르산, 숙신산, 설푸르산, 탄산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 운데실렌산 및 발레르산을 포함한다.

[0211] 약학적으로 허용되는 염의 제조에 사용하기에 적합한 염기는 비제한적으로, 무기 염기, 예컨대 마그네슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 아연 하이드록사이드 또는 나트륨 하이드록사이드; 및 유기 염기, 예컨대 1차, 2차, 3차 및 4차 지방족 및 방향족 아민, 예컨대 L-아르기닌, 베네타민, 벤즈아틴, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 다이메틸아민, 다이프로필아민, 다이이소프로필아민, 2-(다이에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸아민, 에틸렌다이아민, 이소프로필아민, N-메틸-글루카민, 하이드라카민, 1H-이미다졸, L-리신, 모폴린, 4-(2-하이드록시에틸)-모폴린, 메틸아민, 피페리딘, 피페라진, 프로필아민, 피롤리딘, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴누클리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 2차 아민, 트라이에탄올아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, N-메틸-D-글루카민, 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판다이올 및 트로메타민을 포함한다.

[0212] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸말르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산 및 이소에톤산 중 하나 이상; 또는 칼륨 카보네이트, 나트륨 또는 칼륨 하이드록사이드, 암모니아, 트라이에틸아민 및 트라이에탄올아민 중 하나 이상을 갖는 화합물의 약리학적으로 허용되는 염이다.

[0213] 또한, 본원에 제공된 화합물은 전구약물로서 제공될 수 있고, 이는 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 작용성 유도체이고 생체 내 모 화합물로 쉽게 전환가능하다. 일부 경우에 전구약물은 모 화합물보다 투여하기가 용이할 수 있기 때문에 종종 용이하다. 전구약물은, 예를 들면 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용가능할 수 있지만, 모 화합물은 그렇지 않다. 또한, 전구약물은 모 화합물 이상으로 약학 조성물에서 강화된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물은 다양한 기작에 의해, 예컨대 효소적 과정 및 대사적 가수분해에 의해 모 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, 하기 문헌을 참조한다: [Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294]; [Morozowich et al. in Design of Biopharmaceutical Properties through prodrugs and Analogs, Roche ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977]; [Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, Roche ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987]; [Design of Prodrugs, Bundgaard, Elsevier, 1985]; [Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287]; [Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-

256]; [Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365]; [Gaignault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696]; [Asgharnejad in Transport Processes in Pharmaceutical Systems, Amidon et al., ed., Marcel Dekker, 185-218, 2000]; [Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53]; [Balimane & Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209]; [Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12]; [Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39]; [Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96]; [Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38]; [Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130]; [Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381]; [Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325]; [Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877]; [Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59]; [Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421]; [Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94]; [Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273]; [Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73]; [Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151]; [Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148]; [Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155]; [Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80]; 및 [Waller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507].

C. 합성 방법

하기 반응식은 본원에 제공된 화합물의 제조를 위한 예시적인 합성 방법을 제공한다. 당업자는 본원에 제공된 화합물을 제조하기 위해 유사한 방법이 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 다시 말해, 당업자는 목적한 실시양태를 제조하기 위해 시약, 보호기, 반응 조건 및 반응 순서에 대한 적합한 조정이 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 반응은 제조될 물질의 양을 맞추기 위해 확대되거나 축소될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 실시예에 개시된 것과 유사한 과정 및 기법에 의해 제조될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 세포일 클로라이드 및 아민의 커플링에 대하여 당해 분야에 공지된 과정 및 기법에 의해 제조될 수 있다. 일 실시양태에서, 세포일 클로라이드는 당해 분야에 공지된 과정 및 기법에 의해 제조된다.

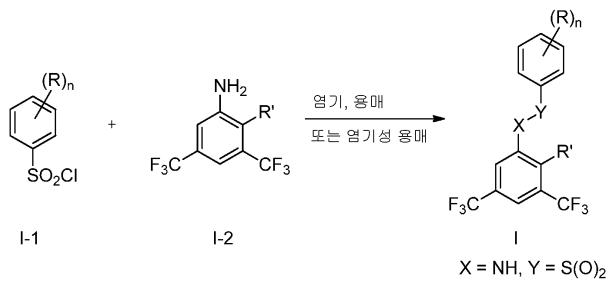
일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 제조하기 위해 사용된 출발 물질은 상업적인 공급처로부터 입수될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 제조하기 위해 사용된 출발 물질은 당해 분야에 공지된 과정 또는 조건에 따라 제조될 수 있다.

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물은 과량의 또는 적당한 등물량의 세포일 클로라이드를 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중 적합한 아민 및 염기의 용액, 예컨대 N,N-다이이소프로필에틸아민에 첨가하여 제조된다. 일 실시양태에서, 화합물은 과량의 또는 적당한 등물량의 세포일 클로라이드를 염기성 용매, 예컨대 피리딘 중 적합한 아민의 용액에 첨가하여 제조된다. 일 실시양태에서, 반응 생성물을 실온에서 교반한 후, 반응이 완료될 때까지 예를 들면, 박층 크로마토그래피로 모니터링한다. 일 실시양태에서, 반응 생성물을 희석 HCl, 이후 포화 수성 NaHCO_3 용액 및 염수로 수성 후처리 세척한다. 일 실시양태에서, 반응 생성물을 0.1 N HCl, 이후 0.1 N NaOH 용액 및 염수로 수성 후처리 세척한다. 일 실시양태에서, 수성 후처리 후, 반응 혼합물을 MgSO_4 위에서 건조하고 농축한다. 일 실시양태에서, 화합물을 컬럼 크로마토그래피에 의해, 또는 용리액, 예컨대 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 젤 플러그를 통해 통화하여 추가로 정제할 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물을 헥산으로 마쇄하여 추가로 정제할 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물을 LCMS에 의해 분석한다. 일 실시양태에서, 화합물을 ^1H NMR에 의해 분석한다.

일 실시양태에서, X는 NH이고 Y는 S(O)_2 인 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있고, 이때 중간체 I-1 및 I-2는 상업적인 공급처로부터 수득될 수 있거나 당해 분야에 공지된 과정에 따라 제조될 수 있다. R, R' 및 n은 본원의 어디서든 정의된 바와 같다. 일 실시양태에서, 반응식 1의 반응에 사용된 염기는 트라이에틸 아민 또는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 반응식 1의 반응은 염기성 용매 중에서 수행된다. 일 실시양태에서, 반응식 1의 반응은 무수 피리딘 중에서 수행된다.

[0219]

[반응식 1]

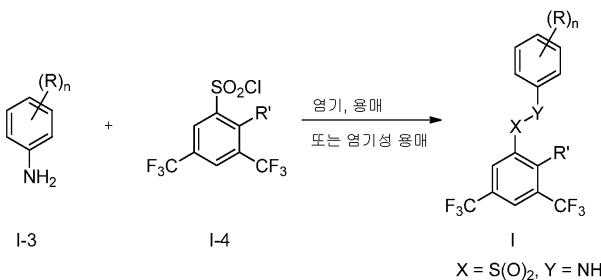


[0220]

일 실시양태에서, X는 S(O)_2 이고 Y는 NH인 화합물은 반응식 2에 따라 제조될 수 있고, 이때 중간체 I-3 및 I-4는 상업적인 공급처로부터 수득될 수 있거나 당해 분야에 공지된 과정에 따라 제조될 수 있다. R, R' 및 n은 본원의 어디서든 정의된 바와 같다. 일 실시양태에서, 반응식 2의 반응에 사용된 염기는 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민이다. 일 실시양태에서, 반응식 2의 반응은 염기성 용매 중에서 수행된다. 일 실시양태에서, 반응식 2의 반응은 무수 피리딘 중에서 수행된다.

[0222]

[반응식 2]



[0223]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 실시예에 개시된 과정 및 기법, 뿐만 아니라 체온일 클로라이드 및 아민의 커플링에 대한 공지된 유기 합성 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0225]

D. 약학 조성물

일 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 어쥬번트, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

일 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 부형제, 어쥬번트, 담체, 완충제 또는 안정화제는 비독성이고, 활성 성분의 효능을 방해하지 않는다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 특성은 경구, 또는 주사, 예컨대 피부, 피하 또는 정맥내 주사일 수 있는, 투여 경로에 따를 것이다.

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화합식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물은 경구 투여를 위한 투여 형태로 제공된다. 경구 투여를 위해 제형화된 본원에 제공된 약학 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 또는 액체 형태일 수 있다. 정제는 고체 담체 또는 어쥬번트를 포함할 수 있다. 액체 약학 조성물은 일반적으로 액체 담체, 예컨대 물, 석유, 동물성 또는 식물성 오일, 또는 미네랄 오일 또는 합성 오일을 포함한다. 생리적인 식염수 용액, 엑스트로스 또는 다른 당류 용액, 또는 글리콜, 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 고체 담체, 예컨대 젤라틴을 포함할 수 있다.

또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 비경구 투여 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 위한 투여 형태로 제공된다. 약학 조성물이 정맥내, 피하 또는 피하 주사를 위해 제형화될 수 있는 경우, 활성 성분은 비경구적으로 허용되는 수성 용액의 형태일 것이고, 이는 주사액이고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는다. 당해 분야의 관련한 기술은 예를 들면, 등장성 비히클, 예컨대 나트륨 클로라이드 주사, 링거 주사, 또는 락테이트화 링거 주사를 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다. 보존제, 안정화제, 완충제, 산화방지

제, 및/또는 다른 첨가제가 필요한 만큼 포함될 수 있다.

[0230] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물은 국소 투여를 위한 투여 형태로 제공된다.

[0231] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 또한 변형 방출 투여 형태, 예컨대 지연 방출, 연장 방출, 장기 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 제어 방출, 가속 방출 및 신속 방출, 표적 방출, 프로그램화 방출 및 위 잔류 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 당업자에게 공지된 통상적인 방법 및 기법에 따라 제조될 수 있다(예를 들면, 상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]; 문헌[Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Ed., Rathbone et al., eds., Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 2008] 참조).

[0232] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 단위 투여 형태 또는 다중 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 단위 투여 형태는 인간 및 동물 대상체에게 투여하기에 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고 당해 분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된다. 각각의 단위 투여는 요구된 약학적인 담체 또는 부형제와 함께, 목적한 치료 효과를 생성하기에 충분한 활성성분의 미리결정된 양을 함유한다. 단위 투여 형태의 예는 앰플, 주사기 및 개별적으로 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 이들의 분수 또는 배수로 투여될 수 있다. 다중 투여 형태는 분리된 단위 투여 형태로 투여되는 단일 용기에 포장된 다수의 동일한 단위 투여 형태이다. 다중 투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 갤론의 병을 포함한다.

[0233] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 1회 또는 시간 간격에 따라 수회 투여될 수 있다. 치료시 정확한 투여량 및 기간은 치료되는 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 변할 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하거나, 생체 내 또는 시험관 내 시험 또는 진단 데이터로부터의 외삽법에 의해 경험적으로 측정될 수 있는 것이 이해된다. 임의의 특정 개인에 대하여, 특정 투여 양생법이 개별적인 요구 및 제형의 투여를 감독하거나 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐서 조정되어야 하는 것이 추가로 이해된다.

[0234] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 본원에 정의된 바와 같이 하나 이상의 화학치료제를 추가로 포함한다.

[0235] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 하나 이상의 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 용도가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 약제는 정제, 캡슐, 분말, 또는 액체 형태이다. 특정 실시양태에서, 약제는 본원에 기재된 바와 같이 제형화된다.

1. 경구 투여

[0236] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 투여를 위해 고체, 반고체, 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 또한 구강, 설측 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태는 비제한적으로, 정제, 급속용해제(fastmelt), 츄어블 정제, 캡슐, 알약, 스트립, 트로쉐, 로젠지, 패스틸, 샤퀘, 펠렛, 의료용 츄잉 검, 벌크 분말, 발포성 또는 비발포성 분말 또는 과립, 경구 미스트, 용액, 유제, 혼탁액, 와이퍼, 살수형, 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 활성 성분 이외에, 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 예컨대 비제한적으로, 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤제, 윤활제, 활주제, 착색제, 건조-이동 억제제, 감미제, 방향제, 유화제, 혼탁제 및 분산제, 보존제, 용매, 비수성 액체, 유기 산, 및 이산화탄소의 공급원을 함유할 수 있다.

[0237] 일 실시양태에서, 결합제 또는 과립제는 정제가 암축 후 남아있도록 정제에 응집력을 부여한다. 적합한 결합제 또는 과립제는 비제한적으로, 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 미리-겔화된 전분(예를 들면, 전분 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 몰라세 및 락토스; 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스의 추출물, 판와르 검(panwar gum), 가티 검(ghatti gum), 질경이 껌질의 점액질, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검(Veegum), 낙엽송 아라비노갈락탄, 분말화된 트라가칸트 및 구아 검(guar gum); 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC); 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-10, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-58, 아비셀-PH-103[에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.)], 미국 펜실베니아주 마르쿠스 후크 소재]; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 충전제는 비제한적으로, 활석, 칼슘 카보네이트, 미세결정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 미리-겔화된 전

분 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 약학 조성물 중 결합제 또는 충전제의 양은 제형의 유형에 따라 달라지고 당업자에게 용이하게 식별가능하다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 약학 조성물에 약 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.

[0239] 일 실시양태에서, 적합한 희석제는 비제한적으로, 이칼슘 포스페이트, 칼슘 세레이트, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카울린, 만니톨, 나트륨 클로라이드, 무수 전분 및 분말화된 당을 포함한다. 특정 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨은 충분한 양으로 존재하는 경우, 씹기에 의해 입에서 분해되는 일부 압축된 정제에 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압축된 정제는 츄어블 정제로서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물 중 희석제의 양은 제형의 유형에 따라 달라지고 당업자에게 용이하게 식별가능하다.

[0240] 일 실시양태에서, 적합한 봉해제는 비제한적으로, 아가; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸셀룰로스 및 카복시 메틸셀룰로스; 목재 생성물; 천연 스폰지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 겸, 예컨대 구아 겸 및 비겸 HV; 시트러스 펄프; 가교결합된 셀룰로스, 예컨대 크로스카멜로스; 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈; 가교결합된 전분; 칼슘 카보네이트; 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트; 폴라크릴린 칼륨; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 미리-겔화된 전분; 점토; 알긴; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 약학 조성물 중 봉해제의 양은 제형의 유형에 따라 달라지고 당업자에게 용이하게 식별가능하다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.

[0241] 일 실시양태에서, 적합한 윤활제는 비제한적으로, 칼슘 스테아레이트; 마그네슘 스테아레이트; 미네랄 오일; 미네랄 경유; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 스테아르산; 나트륨 라우릴 세레이트; 활석; 수소화 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 옥수수유 및 대두유; 아연 스테아레이트; 에틸올레이트; 에틸 라우레이트; 아가; 전분; 라이코포odium; 실리카 또는 실리카 젤, 예컨대 에어로실(AEROSIL: 등록상표) 200[더블유알 그레이스 컴퍼니(W.R. Grace Co.), 미국 메릴랜드주 볼티모어 소재] 및 카보실(CAB-O-SIL: 등록상표)[캐봇 컴퍼니(Cabot Co.), 미국 매사추세츠주 보스톤 소재]; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.

[0242] 일 실시양태에서, 적합한 활주제는 비제한적으로, 콜로이드성 이산화규소, 카보실(등록상표)(캐봇 컴퍼니, 미국 매사추세츠주 보스톤 소재) 및 석면-무함유 활석을 포함한다. 적합한 착색제는 비제한적으로, 임의의 승인되고 보증된 수용성 가용성 FD&C 염료, 알루미나 수화물에 혼탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 및 컬러 레이크 및 이들의 혼합물을 포함한다. 컬러 레이크는 수용성 염료를 중금속의 가수산화물에 흡착시켜 불용성 형태의 염료를 생성하는 조합물이다. 적합한 방향제는 비제한적으로, 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향미제 및 맛의 감각을 생성하는 화합물의 합성 배합물, 예컨대 폐퍼민트 및 메틸 살리실레이트를 포함한다. 적합한 감미제는 비제한적으로, 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린 및 인공 감미료, 예컨대 사카린 및 아스파탐을 포함한다. 적합한 유화제는 비제한적으로, 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트[트윈(TWEEN: 등록상표) 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80[트윈(등록상표) 80] 및 트라이에탄올아민올레이트를 포함한다. 적합한 혼탁제 및 분산제는 비제한적으로, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 페틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 나트륨 카보메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피리돈을 포함한다. 적합한 보존제는 비제한적으로, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알코올을 포함한다. 적합한 습윤제는 비제한적으로, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 적합한 용매는 비제한적으로, 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 유제에 이용된 적합한 비수성 액체는 비제한적으로, 미네랄 오일 및 면실유를 포함한다. 적합한 유기 산은 비제한적으로, 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 적합한 공급원은 비제한적으로, 나트륨 바이카보네이트 및 나트륨 카보네이트를 포함한다.

[0243] 동일한 제형 내에서도, 많은 담체 및 부형제가 여러 작용을 제공할 수 있는 것이 이해되어야 한다.

[0244] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 압축된 정제, 정제 가루약, 츄어블 로젠지, 빠르게 용해하는 정제, 다중 압축된 정제, 또는 장용-코팅 정제, 당-코팅 정제, 또는 필름-코팅 정제로서 제공될 수 있다. 장용-코팅 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 용해되거나 분해됨으로써, 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축된 정제이다. 장용-코팅은 비제한적으로, 지방산, 지방, 페닐 살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 당-코팅 정제는

당 코팅물로 둘러쌓인 압축된 정제이고, 이는 불쾌한 맛 또는 냄새를 가지고 산화로부터 정제를 보호하는데 도움이 될 수 있다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 박층 또는 필름으로 덮여진 압축된 정제이다. 필름 코팅물은 비제한적으로, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅물은 탕 코팅물과 같은 동일한 일반적인 특징을 부여한다. 다중 압축된 정제는 하나 초과의 압축 사이클, 예컨대 적층된 정제 및 압축-코팅 정제 또는 건조-코팅 정제로 제조된 압축된 정제이다.

[0245] 일 실시양태에서, 정제 투여 형태는 단독으로 또는 본원에 기재된 하나 이상의 담체 또는 부형제, 예컨대 결합제, 봉해제, 제어 방출 중합체, 윤활제, 희석제, 및/또는 착색제와 조합하여 활성 성분으로부터 분말형, 결정형 또는 과립형으로 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 츄어블 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0246] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있고, 이는 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 칼슘 알기네이트로 제조될 수 있다. 또한, 무수-충전된 캡슐(DFC)로서도 공지된 젤라틴 캡슐은 2개 구획, 즉, 하나가 다른 하나 위에 미끄러져 구성됨으로써 활성 성분을 완전히 둘러싼다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은 연한 구형 껍질, 예컨대 젤라틴 껍질이고, 이는 글리세린, 소르비톨 또는 유사한 폴리올을 첨가하여 가소화된다. 연질 젤라틴 껍질은 미생물의 성장을 막는 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 본원에 기재된 바와 같은, 예컨대 메틸-파라벤 및 프로필-파라벤, 및 소르브산이다. 본원에 제공된 액체, 반고체 및 고체 투여 형태는 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일, 또는 트리글리세리드 중 용액 및 혼탁액을 포함한다. 상기 용액을 함유하는 캡슐은 미국 특허 제 4,328,245 호; 제 4,409,239 호; 및 제 4,410,545 호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 또한, 캡슐은 활성 성분의 용해를 수정하거나 유지하기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0247] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 및 반고체 투여 형태, 예컨대 유제, 용액, 혼탁액, 엘릭시르 및 시럽으로 제공될 수 있다. 유제는 2상 시스템, 즉, 하나의 액체가 또 다른 액체를 통해 작은 구형으로 분산되는 것이고, 이는 수중유적형 또는 유중수적형일 수 있다. 유제는 약학적으로 허용되는 비수성 액체 또는 용매, 유화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 혼탁액은 약학적으로 허용되는 혼탁제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올성 용액은 약학적으로 허용되는 아세탈, 예컨대 저급 알킬 알데하이드의 다이(저급 알킬) 아세탈, 예를 들면, 아세트알데하이드 다이에틸 아세탈; 및 하나 이상의 하이드록실 기를 갖는 수 혼화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명하고 달게 만든 하이드로 알코올성 용액이다. 시럽은 당의 농축된 수용액, 예를 들면 수크로스이고, 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태를 위해, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 중 용액은 투여시 편리하게 측정되도록 충분한 양의 약학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면, 물로 희석될 수 있다.

[0248] 일 실시양태에서, 다른 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 비제한적으로, 본원에 제공된 활성 성분을 함유하는 것 및 다이알킬화된 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 예컨대 1,2-다이메톡시메탄, 다이글리, 트라이글리, 테트라글리, 폴리에틸렌 글리콜-350-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-550-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-750-다이메틸 에터를 포함하고, 상기 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량의 근사치를 지칭한다. 이러한 제형은 하나 이상의 산화방지제, 예컨대 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스크로브산, 말산, 소르비톨, 포스포르산, 바이설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 티오다이프로피온산 및 이의 에스터, 및 다이티오카바메이트를 추가로 포함할 수 있다.

[0249] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 미소구체, 또는 나노시스템 형태로 제공될 수 있다. 미셀 투여 형태는 미국 특허 제 6,350,458 호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0250] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 투여 형태로 재구성되도록 비발포성 또는 발포성, 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비발포성 과립 또는 분말에 사용된 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미료 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용된 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 유기 산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다.

[0251] 일 실시양태에서, 착색제 및 방향제는 상기 모든 투여 형태에 사용될 수 있다.

[0252] 일 실시양태에서, 경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 즉시 또는 변형 방출 투여 형태, 예컨대 지연 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그램화 방출 형태로서 제형화될 수 있다.

[0253] 2. 비경구 투여

- [0254] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 국부 또는 전신 투여를 위해 주사, 투입 또는 이식에 의해 비경 구적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내, 방광내 및 피하 투여를 포함한다.
- [0255] 일 실시양태에서, 비경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 용액, 혼탁액, 유제, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템을 비롯하여 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태, 및 주사 전 액체 중 용액 또는 혼탁액으로 적합한 고체 형태로 제형화될 수 있다. 상기 투여 형태는 약학 과학의 숙련자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들면, 상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조).
- [0256] 일 실시양태에서, 비경구 투여를 위해 의도된 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제, 예컨대 비제한적으로, 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제 또는 미생물의 성장을 저해하는 보존제, 안정화제, 가용성 강화제, 등장제, 완충제, 산화방지제, 국부 마취제, 혼탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 금속이온봉쇄제 또는 킬레이트제, 동결방지제, 동결건조보호제, 증점제, pH 조절제 및 불활성 기체를 포함할 수 있다.
- [0257] 일 실시양태에서, 적합한 수성 비히클은 비제한적으로, 물, 식염수, 생리 식염수 또는 포스페이트 완충된 식염수(PBS), 나트륨 클로라이드 주사, 링거 주사, 등장성 텍스트로스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로스 및 유산화된 링거 주사를 포함한다. 적합한 비수성 비히클은 비제한적으로, 식물 기원의 고정유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 해바라기유, 참깨유, 대두유, 수소화된 식물성유, 수소화된 대두유, 및 코코넛유 및 종려유의 중간쇄 트리글리세리드를 포함한다. 적합한 수흔화성 비히클은 비제한적으로, 에탄올, 1,3-부탄다이올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-다이메틸아세트아미드 및 다이메틸 설폭옥사이드를 포함한다.
- [0258] 일 실시양태에서, 적합한 항미생물제 또는 보존제는 비제한적으로, 페놀, 크레솔, 수은, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드(예를 들면, 벤즈에토늄 클로라이드), 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함한다. 적합한 등장제는 비제한적으로, 나트륨 클로라이드, 글리세린 및 텍스트로스를 포함한다. 적합한 완충제는 비제한적으로, 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 적합한 산화방지제는 본원에 기재된 바와 같은, 예컨대 바이설파이트 및 나트륨 메타바이설파이트이다. 적합한 국부 마취제는 비제한적으로, 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 적합한 혼탁제 및 분산제는 본원에 기재된 바와 같은, 예컨대 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐 피롤리돈이다. 적합한 유화제는 본원에 기재된 바와 같은, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80 및 트라이에탄올아민올레이트이다. 적합한 금속이온봉쇄제 또는 킬레이트제는 비제한적으로 EDTA를 포함한다. 적합한 pH 조절제는 비제한적으로, 나트륨 하이드록사이드, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함한다. 적합한 착화제는 비제한적으로, 사이클로덱스트린, 예컨대 α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 설포부틸에터- β -사이클로덱스트린 및 설포부틸에터-7- β -사이클로덱스트린[캡티솔(CAPTISOL: 등록상표), 사이텍스(CyDex), 레넥사(Lenexa), 케이에스(KS)]을 포함한다.
- [0259] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물이 다중 복용 투여를 위해 제형화된 경우, 다중 복용 비경구 제형은 세균 발육 억제 또는 균 발육 억제 농도에서 항미생물제를 함유하여야 한다. 모든 비경구 제형은 당해 분야에 공지되고 실시되는 바와 같이 멸균되어야 한다.
- [0260] 일 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 즉시 사용가능한 멸균 용액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 멸균 건조 가용성 생성물, 예컨대 동결건조된 분말 및 피하 정제로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 즉시 사용가능한 멸균 혼탁액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 생성물로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 즉시 사용가능한 멸균 유제로서 제공된다.
- [0261] 일 실시양태에서, 비경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 즉시 또는 변형 방출 투여 형태, 예컨대 지연 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그램 방출 형태로서 제형화될 수 있다.
- [0262] 일 실시양태에서, 비경구 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 이식된 데포(depot)로서 투여하기 위해 혼탁액, 고체, 반-고체, 또는 텍스트로픽 액체로서 제형화될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 고체 내부 매트릭스에 분산되고, 이는 유체에서 불용성인 외부 중합체성 막으로 둘러싸이지만 활성 성분을 약학 조성물에 분산시킨다.

- [0263] 일 실시양태에서, 적합한 내부 매트릭스는 비제한적으로, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스터의 하이드로겔, 콜라겐, 가교결합된 폴리비닐 알코올 및 가교결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트를 포함한다.
- [0264] 일 실시양태에서, 적합한 외부 중합체성 막은 비제한적으로, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 클로르화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리텐 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌을 갖는 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함한다.
- [0265] 3. 국소 투여
- [0266] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 피부, 오리피스, 또는 점막에 국소적으로 투여될 수 있다. 국소 투여는 본원에 사용된 바와 같이, 피부(내), 결막, 각막내, 안구내, 안과용, 청각, 경피, 비강내, 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함한다.
- [0267] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 국부 또는 전신 효과를 위해 국소 투여에 적합한 임의의 투여 형태, 예컨대 유제, 용액, 혼탁액, 크림, 젤, 하이드로겔, 연고, 살포제, 드레싱, 엘릭시르, 로션, 혼탁액, 텅크제, 페이스트, 포말, 필름, 에어로졸, 세정제(irrigation), 스프레이, 좌제, 붕대 및 피부 패치로 제형화될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 약학 조성물의 국소 제형은 리포솜, 미셀, 미소구체, 나노시스템 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0268] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 국소 제형에 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 비제한적으로, 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제 또는 미생물의 성장을 저해하는 보존제, 안정화제, 가용성 강화제, 등장제, 완충제, 산화방지제, 국부 마취제, 혼탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 금속이온봉쇄제 또는 퀼레이트제, 경피흡수 강화제, 동결방지제, 동결건조보호제, 증점제 및 불활성 기체를 포함한다.
- [0269] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 또한 전기천공법, 이온도입법, 초음파영동법, 초음파치료, 또는 미세바늘 또는 무바늘 주사, 예컨대 파우더젝트(POWDERJECT: 상표)[치론 코포레이션(Chiron Corp.), 미국 캘리포니아주 에머리빌 소재] 및 바이오젝트(BIOJECT: 상표)[바이오젝트 메디칼 테크놀로지스 인코포레이티드(Bioject Medical Technologies Inc.), 미국 오레곤주 투알라틴 소재]에 의해 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0270] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 연고, 크림 및 젤의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 연고 비히클은 유지성 또는 탄화수소 비히클, 예컨대 라드(lard), 벤조인제(benzoinated lard), 올리브유, 면실유 및 다른 오일, 백색 바셀린; 유화성 또는 흡수성 비히클, 예컨대 친수성 바셀린, 하이드록시스테아린 설페이트 및 무수 라놀린; 수소거성 비히클, 예컨대 친수성 연고; 수용성 연고 비히클, 예컨대 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜; 유제 비히클, 유중수적형(W/O) 유제 또는 수중유적형(O/W) 유제, 예컨대 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린 및 스테아르산(예를 들면, 상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조)을 포함한다. 이러한 비히클은 완화제이지만 일반적으로 산화방지제 및 보존제의 첨가를 요구한다.
- [0271] 일 실시양태에서, 적합한 크림 기체는 수중유적형 또는 유중수적형일 수 있다. 적합한 크림 비히클은 수세성일 수 있고 오일 상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. 또한, 오일 상은 "내부" 상으로도 명명되고, 이는 일반적으로 바셀린 및 지방 알코올, 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알코올로 이루어진다. 수성 상은 필요로 하지 않을지도, 일반적으로 대량으로 오일 상을 초과하고, 일반적으로 보습제를 함유한다. 크림 제형 중 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.
- [0272] 일 실시양태에서, 젤은 반고체, 혼탁액-유형 시스템이다. 단일 상 젤은 액체 담체를 통해 실질적으로 균일하게 분산된 유기 매크로분자를 함유한다. 적합한 젤화제는 비제한적으로, 가교 결합된 아크릴산 중합체, 예컨대 카보머, 카복시폴리알킬렌 및 카보폴(CARBOPOL: 등록상표); 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 폴리비닐알코올; 셀룰로스 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메틸

셀룰로스; 검, 예컨대 트라가칸트 및 잔탄 검; 나트륨 알기네이트; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 젤을 제조하기 위해, 분산제, 예컨대 알코올 또는 글리세린이 첨가될 수 있거나, 젤화제는 마쇄, 기계적 혼합 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0273] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 좌제, 패서리, 좌약, 췄질제 또는 습포제, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 반창고, 피임약, 연고, 용액, 유제, 혼탁액, 탑풀, 젤, 포말, 스프레이 또는 관장제의 형태로 직장으로, 요도로, 질로 또는 질주위로 투여될 수 있다. 이러한 투여 형태는 상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]에 기재된 바와 같이 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0274] 일 실시양태에서, 직장, 요도 및 질 좌제는 신체 오리피스로 삽입하기 위한 고체형이고, 이는 원래 온도에서 고체이지만 체온에서 용융 또는 연화되어 오리피스 내에 활성 성분을 방출한다. 직장 및 질 좌제에 이용되는 약학적으로 허용되는 담체는 염기 또는 비히클, 예컨대 경화제를 포함하고, 이는 본원에 제공된 약학 조성물; 및 본원에 기재된 바와 같은 산화방지제, 예컨대 바이설파이트 및 나트륨 메타바이설파이트로 제형화되는 경우, 체온 근처에서 용점을 생성한다. 적합한 비히클은 비제한적으로, 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산 및 하이드로겔의 모노글리세리드, 다이글리세리드 및 트리글리세리드의 적절한 혼합물, 예컨대 폴리비닐 알코올, 하이드록시에틸 메타크릴레이트 및 폴리아크릴산을 포함한다. 또한, 다양한 비히클의 조합이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 전형적인 중량은 약 2 내지 약 3 g이다.

[0275] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 용액, 혼탁액, 연고, 유제, 젤-형성 용액, 용액용 분말, 젤, 앙구 삽입물 및 이식물의 형태로 눈으로 투여될 수 있다.

[0276] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 비강내로 또는 흡입에 의해 호흡기로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 예컨대 전기수력학을 사용하여 미세 안개를 생성하는 분무기, 또는 네뷸라이저를 사용하여, 단독으로 또는 조합하여 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 조합하여 에어로졸 또는 용액의 형태로 제공될 수 있다. 또한, 약학 조성물은 흡입제를 위해, 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대 락토스 또는 인지질; 및 점비액과 조합하여 건조 분말로서 제공될 수 있다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생접착제, 예컨대 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0277] 일 실시양태에서, 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네뷸라이저에 사용하기 위한 용액 또는 혼탁액은 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 제공된 활성 성분을 분산하거나, 용해하거나, 확장하는데 적합한 대체제; 용매로서 추진제; 및/또는 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트라이올레이트, 올레산, 또는 올리고락트산을 함유하여 제형화될 수 있다.

[0278] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 흡입에 의해 전달하기에 적합한 크기, 예컨대 약 50 μm 이하, 또는 약 10 μm 이하로 미분화될 수 있다. 상기 크기의 입자는 당업자에게 공지된 세분 방법, 예컨대 나선형 제트밀링, 유체 제트 밀링, 초임계 유체 가공을 사용하여 제조되어 나노입자, 고압 균질화 또는 스프레이 건조를 형성할 수 있다.

[0279] 일 실시양태에서, 흡입기 또는 쥐입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 제공된 약학 조성물; 적합한 분말 기제, 예컨대 락토스 또는 전분; 및 성능 개질제, 예컨대 L-류신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트의 분말 믹스를 함유하기 위해 제형화될 수 있다. 락토스는 무정형 또는 일수화물의 형태일 수 있다. 다른 적합한 부형제 또는 담체는 비제한적으로, 덱스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프로토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다. 흡입/비강내 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨; 및/또는 감미료, 예컨대 사카린 및 사카린 나트륨을 추가로 포함할 수 있다.

[0280] 일 실시양태에서, 국소 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 즉시 방출 또는 변형 방출, 예컨대 지연 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 제어 방출, 표적 방출 및 프로그램 방출이도록 제형화될 수 있다.

4. 변형 방출

[0282] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 변형 방출 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "변형 방출"은 활성 성분의 방출의 속도 또는 장소가 동일한 경로에 의해 투여되는 경우, 즉시 투여 형태의 것과 상이한 투여 형태를 지칭한다. 변형 방출 투여 형태는 비제한적으로, 지연 방출, 확대 방출, 연장 방출, 지속 방출, 박동 방출, 제어 방출, 촉진 방출 및 신속 방출, 표적 방출, 프로그램화 방출 및 위 잔류 투여 형태를 포함한다. 변형 방출 투여 형태의 약학 조성물은 당업자에게 공지된 다양한 변형 방출 장치 및

방법, 예컨대 비제한적으로, 매트릭스 제어 방출 장치, 삼투성 제어 방출 장치, 다입자체 제어 방출 장치, 이온-교환 수지, 장용 코팅, 다층 코팅, 미소구체, 리포솜 및 이들의 조합을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 활성 성분의 방출 속도는 활성 성분의 입자 크기 및 다형체에 따라 변형될 수 있다.

[0283] 변형 방출의 예는 비제한적으로, 미국 특허 제 3,845,770 호; 제 3,916,899 호; 제 3,536,809 호; 제 3,598,123 호; 제 4,008,719 호; 제 5,674,533 호; 제 5,059,595 호; 제 5,591,767 호; 제 5,120,548 호; 제 5,073,543 호; 제 5,639,476 호; 제 5,354,556 호; 제 5,639,480 호; 제 5,733,566 호; 제 5,739,108 호; 제 5,891,474 호; 제 5,922,356 호; 제 5,972,891 호; 제 5,980,945 호; 제 5,993,855 호; 제 6,045,830 호; 제 6,087,324 호; 제 6,113,943 호; 제 6,197,350 호; 제 6,248,363 호; 제 6,264,970 호; 제 6,267,981 호; 제 6,376,461 호; 제 6,419,961 호; 제 6,589,548 호; 제 6,613,358 호; 및 제 6,699,500 호에 기재된 것을 포함한다.

[0284] (a) 매트릭스 제어 방출 장치

[0285] 일 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학 조성물은 당업자에게 공지된 매트릭스 제어 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다(예를 들면, 문헌[Takada et al. in Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999] 참조).

[0286] 특정 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학 조성물은 비제한적으로, 합성 중합체 및 천연 중합체를 비롯하여 수팽윤성, 침식성 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치, 및 유도체, 예컨대 다당류 및 단백질을 사용하여 제형화된다.

[0287] 일 실시양태에서, 침식성 매트릭스를 형성하기에 유용한 물질은 비제한적으로, 키틴, 키토산, 텍스트란 및 풀루란; 겸 아가, 겸 아라빅, 겸 카라야, 로커스트 빈 겸, 겸 트라가칸트, 카라기난, 겸 가티, 구아 겸, 잔탄 겸 및 스크렐로글루칸; 전분, 예컨대 텍스트린 및 말토텍스트린; 친수성 콜로이드, 예컨대 펙틴; 포스파티드, 예컨대 레시틴; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스(EC), 메틸 에틸 셀룰로스(MEC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC), CMEC, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 프로피오네이트(CP), 셀룰로스 부티레이트(CB), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트라이메틸레이트(HPMCAT) 및 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스(EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스터; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 및 메타크릴산의 공중합체[이유드라기트(EUDRAGIT: 등록상표), 룸 아메리카 인코포레이티드(Rohm America, Inc.), 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재]; 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산; 및 다른 아크릴산 유도체, 예컨대 단독중합체, 및 부틸메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-다이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 및 (트라이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 공중합체를 포함한다.

[0288] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 비침식성 매트릭스 장치로 제형화된다. 활성 성분은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되고, 투여시 불활성 매트릭스를 통해 분산에 의해 주로 방출된다. 비침식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적합한 물질은 비제한적으로, 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 클로르화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌을 갖는 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼량체, 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산 및 실리콘 카보네이트 공중합체; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 크로스포비돈 및 가교결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트; 및 지방산 화합물, 예컨대 카나우바 왁스, 미세결정질 왁스 및 트리글리세리드를 포함한다.

[0289] 일 실시양태에서, 매트릭스 제어 방출 시스템에서, 목적한 방출 키네틱은 예를 들면, 이용된 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분의 입자 크기, 활성 성분 대 중합체의 비, 및 조성물 중 다른 부형제 또는 담체를 통해 제어될 수 있다.

- [0290] 일 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학 조성물은 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 직접 압축, 건조 또는 습윤 과립 후 압축, 및 용융 과립 후 압축에 의해 제조될 수 있다.
- [0291] (b) 삼투성 제어 방출 장치
- [0292] 일 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학 조성물은 삼투성 제어 방출 장치, 예컨대 비제한적으로, 1개-챔버 시스템, 2개-챔버 시스템, 비대칭 막 기법(AMT) 및 압출 코어 시스템(ECS)을 사용하여 제작될 수 있다. 일반적으로, 상기 장치는 2개 이상의 성분, 즉, (a) 활성 성분을 함유하는 코어; 및 (b) 1개 이상의 전달 포트를 갖는 코어를 캡슐화하는 반투과성 막을 갖는다. 반투과성 막은 전달 포트를 통해 압출에 의해 약물 방출을 야기하기 위해 수성 사용 환경으로부터 코어에 물의 유입을 제어한다.
- [0293] 일 실시양태에서, 활성 성분 이외에, 삼투성 장치의 코어는 임의적으로 삼투성제를 포함하고, 이는 사용 환경으로부터 장치의 코어에 물의 수송을 위한 전달력을 생성한다. 삼투성제의 한가지 부류는 수팽윤성 친수성 중합체이고, 이는 또한 "オス모중합체" 및 "하이드로겔"로서 지칭된다. 삼투성제로서 적합한 수팽윤성 친수성 중합체는 비제한적으로, 친수성 비닐 및 아크릴산 중합체, 다당류, 예컨대 칼슘 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산) 산, 폴리(메타크릴산) 산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교 결합된 PVP, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA/PVP 공중합체, 소수성 단량체, 예컨대 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트를 갖는 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 나트륨 크로스카멜로스, 카라기난, 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 카복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 카복시에틸, 셀룰로스(CEC), 나트륨 알기네이트, 폴리카보필, 젤라틴, 잔탄 검 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함한다.
- [0294] 일 실시양태에서, 삼투성제의 다른 부류는 오스모겐이고, 이는 주위의 코팅의 장벽을 가로질러 삼투성 압력 구배에 영향을 미치기 위한 물을 흡수할 수 있다. 적합한 오스모겐은 비제한적으로, 무기 염, 예컨대 마그네슘 설페이트, 마그네슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 나트륨 클로라이드, 리튬 클로라이드, 칼륨 설페이트, 칼륨 포스페이트, 나트륨 카보네이트, 나트륨 설파이트, 리튬 설페이트, 칼륨 클로라이드 및 나트륨 설페이트; 당, 예컨대 텍스트로스, 프룩토스, 글루코스, 이노시톨, 락토스, 말토스, 만니톨, 라프모스, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스 및 자일리톨; 유기 산, 예컨대 아스크로브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세박산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔설팜산, 숙신산 및 타르타르산; 우레아; 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0295] 일 실시양태에서, 상이한 용해율의 삼투성제는 얼마나 빠르게 활성 성분이 처음에 투여 형태로부터 전달되는지에 영향을 주기 위해 이용될 수 있다. 예를 들면, 비정질 당, 예컨대 만노펩(MANNOGEM: 상표)EZ[에스피아이 파마(SPI Pharma), 미국 델라워주 루이스 소재)은 처음 2시간 동안 빠른 전달을 제공하여 목적한 치료 효과를 즉시 생성하고 연장된 시간에 따라 목적한 수준의 치료적 또는 예방적 효과를 유지하기 위한 잔여량을 점진적이고 연속적으로 방출하기 위해 사용될 수 있다. 이 경우, 활성 성분은 상기 속도에서 방출되어 대사작용되고 분비된 활성 성분의 양을 대체한다.
- [0296] 일 실시양태에서, 코어는 투여 형태의 성능을 강화하거나 안정성 또는 가공성을 증진하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 광범위한 다른 부형제 및 담체를 또한 포함할 수 있다.
- [0297] 일 실시양태에서, 반투과성 막을 형성하는에 유용한 물질을 다양한 등급의 아크릴산, 비닐, 에터, 폴리아미드, 폴리에스터, 및 생리적으로 관련한 pH에서 수투과성이고 비수용성이거나, 화학 변이, 예컨대 가교결합에 의해 비수용성을 제공하기 쉬운 셀룰로스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는데 유용한 적합한 중합체의 예는 가소화된, 비가소화된 및 보강된 셀룰로스 아세테이트(CA), 셀룰로스 다이아세테이트, 셀룰로스 트라이아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카바메이트, CAP, CA 메틸 카바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이메틸레이트(CAT), CA 다이메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 아가 아세테이트, 아밀로스 트라이아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트라이아세테이트, 아세트알데하이드 다이메틸 아세테이트, 로커스트 빈 검의 트라이아세테이트, 하이드록실화된 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴산) 산 및 에스터, 및 폴리-(메타크릴산) 산 및 에스터, 및 이의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알并不是很, 폴리에터, 폴리설팜, 폴리에터설팜, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스터 및 에터, 천연 왁스 및 합성 왁스를 포함한다.

- [0298] 일 실시양태에서, 반투파성 막은 또한 소수성 미소공성 막일 수 있고, 미국 특허 제 5,798,119 호에 기재된 바와 같이 공극은 가스로 실질적으로 충전되고 수성 매질에 의해 습윤되지 않지만 수증기가 투과할 수 있다. 상기 소수성이지만 수증기 투파성 막은 전형적으로 소수성 중합체, 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에터, 폴리설폰, 폴리에터설폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리텐 플루오리드, 폴리비닐 에스터 및 에터, 천연 왁스 및 합성 왁스로 구성된다.
- [0299] 일 실시양태에서, 반투파성 막의 전달 포트는 기계적 또는 레이저 시추에 의해 코팅 후 형성될 수 있다. 또한, 전달 포트는 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어의 압흔 위에서 막의 더 얇은 부분의 파열에 의해 동일 반응계에서 형성될 수 있다. 또한, 전달 포트는 미국 특허 제 5,612,059 호 및 제 5,698,220 호에 개시된 유형의 비대칭 막 코팅의 경우에서와 같이, 코팅 과정 동안 형성될 수 있다.
- [0300] 일 실시양태에서, 방출된 활성 성분의 총량 및 방출 속도는 반투파성 막의 두께 및 다공성, 코어의 조성물, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치를 통해 실질적으로 조절될 수 있다.
- [0301] 일 실시양태에서, 삼투성 제어 방출 투여 형태의 약학 조성물은 제형의 성능 또는 가공을 촉진하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 추가 통상적인 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0302] 일 실시양태에서, 삼투성 제어 방출 투여 형태는 당업자에게 공지된 통상적인 방법 및 기법에 따라 제조될 수 있다(예를 들면, 상기 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra]; [Santus & Baker, J. Controlled Released 1995, 35, 1-21]; [Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708]; 및 [Verma et al., J. Controlled Released 2002, 79, 7-27] 참조).
- [0303] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 AMT 제어 방출 투여 형태로서 제형화되고, 이는 활성 성분 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투성 막을 포함한다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,612,059 호 및 WO 2002/17918을 참조한다. AMT 제어 방출 투여 형태는 당업자에게 공지된 통상적인 방법 및 기법, 예컨대 직접 압축, 건조 과립, 습윤 과립 및 딥-코팅 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0304] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 ESC 제어 방출 투여 형태로서 제형화되고, 이는 활성 성분, 하이드록실에틸 셀룰로스 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투성 막을 포함한다.
- [0305] (c) 다입자체 제어 방출 장치
- [0306] 일 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 제공된 약학 조성물은 다입자체 제어 방출 장치로서 제작될 수 있고, 이는 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 μm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 μm 내지 약 1 mm의 직경 범위의 입자, 과립 또는 펠렛의 다중도를 포함한다. 상기 다입자체는 당업자에게 공지된 과정, 예컨대 습윤 과립 및 건조 과립, 압출/구상화처리, 롤러 압밀, 용융 응고 및 스프레이-코팅 시드 코어에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994]; 문헌[Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989]을 참조한다.
- [0307] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 다른 부형제 또는 담체는 약학 조성물과 배합되어 다입자체를 가공하고 형성하는데 도움이 될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다입자체 장치를 구축할 수 있거나, 다양한 필름-형성 물질, 예컨대 장용성 중합체, 수팽윤성 및 수용성 중합체에 의해 코팅될 수 있다. 다입자체는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.
- [0308] (d) 표적 전달
- [0309] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또한 특정한 조직, 수용체 또는 치료되는 대상체의 신체의 다른 부위, 예컨대 리포솜-, 재밀봉된 적혈구- 및 항체-계 전달 시스템을 표적하도록 제형화될 수 있다. 예는 비제한적으로, 미국 특허 제 6,316,652 호; 제 6,274,552 호; 제 6,271,359 호; 제 6,253,872 호; 제 6,139,865 호; 제 6,131,570 호; 제 6,120,751 호; 제 6,071,495 호; 제 6,060,082 호; 제 6,048,736 호; 제 6,039,975 호; 제 6,004,534 호; 제 5,985,307 호; 제 5,972,366 호; 제 5,900,252 호; 제 5,840,674 호; 제 5,759,542 호; 및 제 5,709,874 호에 개시된 것을 포함한다.
- [0310] (e) 특정 담체로의 표적 전달
- [0311] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 또한 특정한 담체, 예컨대 비제한적으로 알부민, PEG(폴리에틸렌 글리콜), 폐길화된 알부민 중합체, PG(폴리(L-글루탐산)) 중합체에 결합되어 제형화되거나 조작되고 예컨대

중합체-약물 접합체를 형성할 수 있다. 예는 비제한적으로, 미국 특허 제 5,977,163 호; 제 5,648,506 호; 제 6,703,417 호; 제 5,439,686 호; 제 5,498,421 호; 제 6,096,331 호; 제 6,506,405 호; 제 6,537,579 호; 제 6,749,868 호; 제 6,753,006 호; 제 7,820,788 호; 제 7,923,536 호; 제 8,034,375 호; 제 8,138,229 호; 제 8,268,348 호 및 제 8,314,156 호(이들 각각은 참조로서 본원에 혼입됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0312] 5. 키트

일 실시양태에서, 의사에 의해 사용되는 경우, 대상체에게 적절한 양의 활성 성분의 투여를 간소화할 수 있는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 본원에 제공된 화합물, 예컨대 이의 단일 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 투여 형태 및 용기를 포함한다.

[0314] 특정 실시양태에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 용기 내에 본원에 제공된 화합물, 예컨대 이의 단일 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 투여 형태를 포함하는 용기를 포함한다.

[0315] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 활성 성분은 동일한 시간에 또는 동일한 투여 경로로 환자에게 투여되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 적절한 양의 활성 성분의 투여를 간소화할 수 있는 키트가 제공된다.

[0316] 일 실시양태에서, 키트는 본원에 제공된 화합물의 투여 형태를 포함한다. 키트는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 제 2 활성 성분, 또는 이의 약리학적으로 활성인 돌연변이체 또는 유도체, 또는 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0317] 다른 실시양태에서, 키트는 활성 성분을 투여하기 위해 사용되는 장치를 추가를 포함할 수 있다. 상기 장치의 예는 비제한적으로, 주사기, 드립 백, 패치 및 흡입기를 포함한다.

[0318] 일 실시양태에서, 키트는 이식을 위한 세포 또는 혈액, 뿐만 아니라 하나 이상의 활성 성분을 투여하는데 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성되야하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구 투여에 적합한 무입자 멜균 용액을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 비히클의 예는 비제한적으로 주사용수(USP); 수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 나트륨 클로라이드 주사, 링거 주사, 텍스트로스 주사, 텍스트로스 및 나트륨 클로라이드 주사 및 락테이트화된 링거 주사; 수흔화성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함한다.

[0319] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 또한 당업자에게 널리 공지된 포장 물질을 사용하여 제품으로서 제공될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,323,907 호; 제 5,052,558 호; 및 제 5,033,252 호를 참조한다. 약학 포장 물질의 예는 비제한적으로, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 및 투여 및 치료의 선택된 제형 및 의도된 방식에 적합한 포장 물질을 포함한다.

[0320] E. 사용 방법

[0321] 1. 시험관 내 분석 및 생체 내 분석

[0322] 일 실시양태에서, eIF4E의 활성을 억제하거나 줄이는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물로 단백질 번역 개시를 하향조절하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 특정한 이론에 의해 제한되지 않고, 상기 방법은 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 eIF4E, eIF4G(스캐폴드 단백질) 및 eIF4A(RNA 헬리카아제)를 포함하는 번역 개시 착체 eIF4F 중에서 하나 이상의 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 특정한 이론에 의해 제한되지 않고, 상기 방법은 eIF4E와 7-메틸구아노신 5' 캡 사이의 상호작용을 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물로 방해하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물로 단백질 번역 개시를 선택적으로 하향조절하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 최소의 정확한 독성을 갖는다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 큰 치료 지수를 갖는다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 정상 세포에서 최소 독성을 가지면서 암 성장을 억제한다.

[0323] 일 실시양태에서, 화합물은 선택적으로 단백질 번역 경로를 표적한다. 일 실시양태에서, 특정한 이론에 의해

제한되지 않고, 화합물은 선택적으로 eIF4F 차체를 방해한다.

[0324]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 비제한적으로 장기 특이적 섬유증(심장, 간, 폐, 신장, 콜수, 피부, 췌장), 다른 형태의 섬유증(복막뒤, 신성 및 낭포성) 및 결합 조직 장애(아테롬성 동맥 경화증, 간경변, 경피증, 켈로이드, 크론병 및 자궁내막증)을 비롯하여 특정 유형의 섬유증의 하나 이상의 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 특정 유형의 암, 예컨대 비제한적으로, 전이암, 유방암(예를 들면, 삼중 음성 유방암, ER+ 유방암 또는 ER-유방암), 기저 세포 암종, 피부암, 폐암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 뇌암, 수도세포종, 교아종, 대장암, 난소암, 간암, 췌장암(예를 들면, 암종, 혈관육종, 선육종), 위암, 위식도 접합부 암, 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 두경부암, 림프종(예를 들면, 맨틀 세포 림프종, 확산 큰 B-세포 림프종), 수술로 제거될 수 없는 고형암, 국소적으로 진행된 고형암, 전이성 고형암, 백혈병(예를 들면, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 또는 만성 골수성 백혈병(CML)), 또는 재발성 종양 또는 난치성 종양의 하나 이상의 세포와 접촉하는 단계를 포함하는 방법을 본원에 제공한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 특정 유형의 질환, 예컨대 비제한적으로, 기저 세포 모반증후군(고를린 증후군)의 하나 이상의 세포와 접촉하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 특정 유형의 질환, 예컨대 비제한적으로, 고를린 증후군과 관련된 기저 세포 암종의 하나 이상의 세포와 접촉하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 생체 내, 시험관 내 및/또는 체외에서 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기방법은 동물, 예를 들면, 마우스 또는 래트에서 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 특정 암 세포 유형(예를 들면, 유방암)을 동물(예를 들면, 마우스 또는 래트)에 이식하는 단계 후 상기 동물을 본원에 제공된 화합물로 처리하는 단계를 추가로 포함한다. 이식 단계와 처리 단계 사이의 시간은 동물에서 암의 수립 및/또는 전이에 따라 달라질 수 있다.

[0325]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 활성화된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 분비된 사이토카인을 조절하고 특정 암 세포주, 예컨대 비제한적으로, MDA-MB-468(삼중 음성 유방암), XPA-1(췌장암) 및 Panc-1(췌장암)에서 세포독성을 증가시킨다.

[0326]

일 실시양태에서, 종양 기질에서 암 관련된 섬유아세포의 활성을 억제하거나 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 알파-평활근 액틴을 억제하거나 감소시킨다.

[0327]

일 실시양태에서, 세포는 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물에 대해 민감하고, 이때 상기 화합물의 EC₅₀은 약 0.001 μM 미만, 약 0.005 μM 미만, 약 0.01 μM 미만, 약 0.05 μM 미만, 약 0.1 μM 미만, 약 0.3 μM 미만, 약 0.5 μM 미만, 약 0.7 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 3 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 10 μM 미만, 약 15 μM 미만, 또는 약 30 μM 미만이다. 일 실시양태에서, 세포는 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물에 민감하고, 이때 상기 화합물의 EC₅₀은 약 0.001 μM 내지 약 30 μM, 약 0.01 μM 내지 약 30 μM, 약 0.1 μM 내지 약 30 μM, 약 1 μM 내지 약 30 μM, 약 3 μM 내지 약 30 μM, 또는 약 10 μM 내지 약 30 μM이다. 일 실시양태에서, 세포는 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물에 민감하고, 이때 상기 화합물의 EC₅₀은 약 0.001 μM, 약 0.005 μM, 약 0.01 μM, 약 0.05 μM, 약 0.1 μM, 약 0.3 μM, 약 0.5 μM, 약 0.7 μM, 약 1 μM, 약 3 μM, 약 5 μM, 약 10 μM, 약 15 μM, 약 30 μM, 또는 30 μM 초파이다.

[0328]

2. 질환의 치료, 예방 및/또는 개선

[0329]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 또는 본원에 제공된 이의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 번역에 의해 매개된 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 2개 이상의 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 또는 본원에 제공된 이의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, eIF4E에 의해 매개된 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 상기 질환은 암, 종식성 질환, 유방암, 삼중 음성 유방암, ER+ 유방암, ER- 유방암, 기저 세포 모반 증후군(고를린 증후군),

기저 세포 암종, 피부암, 폐암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 뇌암, 수모세포종, 교아종, 대장암, 난소암, 간암, 췌장암, 췌장 암종, 췌장 혈관육종, 췌장 선육종, 위암, 위식도 접합부 암, 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 두경부암, 럼프종, 맨틀 세포 럼프종, 확산 큰 B-세포 럼프종, 수술로 제거될 수 없는 고형암, 국소적으로 진행된 고형암, 전이성 고형암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 램프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 재발성 종양 또는 난치성 종양이다. 일 실시양태에서, 상기 질환은 고를린 증후군과 관련된 기저 세포 암종이다.

[0330] 일 실시양태에서, 대상체에게 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 질환, 예컨대 암, 증식성 질환, 또는 혈관형성에 의해 매개된 질환의 하나 이상의 증상을 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 상기 대상체는 인간이다. 일 실시양태에서, 상기 대상체는 포유 동물이다. 일 실시양태에서, 상기 대상체는 설치류, 예컨대 마우스 또는 래트이다. 일 실시양태에서, 상기 대상체는 영장류이다. 일 실시양태에서, 상기 대상체는 비인간 영장류, 농장 동물, 예컨대 소, 경기용 동물, 예컨대 말, 또는 애완 동물, 예컨대 개 또는 고양이이다.

[0331] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 질환의 치료용, 예방용 또는 개선용 약제의 제조시 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 질환의 치료, 예방 또는 개선에 사용하기 위한, 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 상기 질환은 암이다. 일 실시양태에서, 상기 질환은 증식성 질환이다. 일 실시양태에서, 암의 치료용 약제의 제조시 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물, 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0332] 일 실시양태에서, 대상체에게 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 상기 대상체에서 eIF4E 수준과 관련된 질환, 질병 또는 상태이다. 일 실시양태에서, 대상체에게 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 상기 대상체에서 단백질 번역 개시와 관련된 질환, 질병 또는 상태이다. 일 실시양태에서, 대상체에게 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 상기 대상체에서 eIF4E 수준의 조절에 민감한 질환, 질병 또는 상태이다. 일 실시양태에서, 대상체에게 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 상기 대상체에서 eIF4F 캐체에 의해 매개된 질환, 질병 또는 상태이다.

[0333] 일 실시양태에서, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 암 또는 증식성 질환, 예컨대 비제한적으로, 유방암(예를 들면, 삼중 음성 유방암, ER+ 유방암 또는 ER- 유방암), 기저 세포 암종, 피부암, 폐암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 뇌암, 수모세포종, 교아종, 대장암, 난소암, 간암, 췌장암(예를 들면, 암종, 혈관육종, 선육종), 위암, 위식도 접합부 암, 전립선암, 자궁경부암, 방광암, 두경부암, 럼프종(예를 들면, 맨틀 세포 럼프종, 확산 큰 B-세포 럼프종), 수술로 제거될 수 없는 고형암, 국소적으로 진행된 고형암, 전이성 고형암, 백혈병(예를 들면, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 램프구성 백혈병(ALL), 또는 만성 골수성 백혈병(CML)), 또는 재발성 종양 또는 난치성 종양이다. 일 실시양태에서, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 비제한적으로, 기저 세포 모반 증후군(고를린 증후군)을 포함한다. 일 실시양태에서, 치료되거나, 예방되거나, 개선될 수 있는 질환은 비제한적으로, 고를린 증후군과 관련된 기저 세포 암종을 포함한다.

[0334] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 혈관형성을 억제하고 혈관형성에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료

시 유용하다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 종양, 예를 들면, 고형 종양, 예컨대 대장, 폐, 췌장, 난소, 유방 및 신경교종을 치료하는데 유용하다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 황반 변성, 예컨대 습식 연령 관련 황반 변성을 치료하는데 유용하다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 염증성/면역성 질환, 예컨대 크론병, 염증성 장 질환, 쇼흐렌 증후군, 천식, 장기 이식 거부, 전신성 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 건선 및 다발성 경화증을 치료하는데 유용하다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 제모제로서 유용하다.

[0335] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체에서 특정 유형의 암의 존재를 확인하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체에서 eIF4E 조절에 민감한 암의 유형의 존재를 확인하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 특정 유형의 암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0336] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 1차 종양에서, 림프절에서, 및/또는 원격 전이 후 암을 치료하거나, 예방하거나 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 1차 종양에서 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 전이를 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 림프절에서 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 원격 전이 후 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0337] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 수술로 절제가능한 암, 국소 진행성 암, 국지 진행성 암, 및/또는 원격 전이암을 갖는 대상체에서 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 수술로 절제가능한 암을 갖는 대상체에서 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 국소 진행성 암을 갖는 대상체에서 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 원격 전이암을 갖는 대상체에서 암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0338] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는

전구약물을 유방암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 유방암을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계에 의해 유방암의 특정 단계, 예컨대 비제한적으로, 단계 0, 단계 I, 단계 IIA, 단계 IIB, 단계 IIIA, 단계 IIIB, 단계 IIIC 및 단계 IV를 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 유방암의 단계는 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 미국 암 연합회 (American Joint Committee on Cancer: AJCC)에 의해 제공된 지침에 따라 정의될 수 있다. 일 실시양태에서, 유방암의 단계는 TNM 분류, 즉, 유방암을 갖는 대상체에서 1차 종양(예를 들면, TX, TO, Tis, T1, T2, T3, T4), 국지성 림프절(예를 들면, NX, NO, N1, N2, N3), 및/또는 원격 전이(예를 들면, MX, MO, M1)의 상태에 기초한 분류에 기초하여 지정되고 그룹화된다. 예를 들면, 문헌[Breast in: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed., New York, NY, Springer, 2002, 171-80]을 참조한다.

[0339]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계에 의해 유방암의 특정 단계, 예컨대 비제한적으로, 단계 0, 단계 I, 단계 IIA, 단계 IIB, 단계 IIIA, 단계 IIIB, 단계 IIIC 및 단계 IV를 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 유방암의 단계는 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 미국 암 연합회 (American Joint Committee on Cancer: AJCC)에 의해 제공된 지침에 따라 정의될 수 있다. 일 실시양태에서, 유방암의 단계는 TNM 분류, 즉, 유방암을 갖는 대상체에서 1차 종양(예를 들면, TX, TO, Tis, T1, T2, T3, T4), 국지성 림프절(예를 들면, NX, NO, N1, N2, N3), 및/또는 원격 전이(예를 들면, MX, MO, M1)의 상태에 기초한 분류에 기초하여 지정되고 그룹화된다. 예를 들면, 문헌[Breast in: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed., New York, NY, Springer, 2002, 171-80]을 참조한다.

[0340]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 사용하여 유방암, 예컨대 특정한 유방암 하위유형을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 종양은 에스트로겐 수용체-음성, 프로게스테론 수용체-음성 및 HER2-음성이다. 일 실시양태에서, 대상체에서 특정한 유형의 유방암, 예컨대 삼중 음성 유방암의 존재를 확인하는 단계 및 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0341]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물로 치료가능한 질환, 질병 상태는 비제한적으로 (1) 염증성 또는 알레르기성 질환, 예컨대 전신 과민증 및 과민성 장애, 아토피성 피부염, 두드러기, 약물 알레르기, 곤충 침 알레르기, 식품 알레르기(셀리악병 등을 포함함) 및 비만세포증; (2) 염증성 장 질환, 예컨대 크론병, 케양성 대장염, 회장염 및 장염; (3) 맥관염 및 베체트 증후군; (4) 건선 및 염증성 피부병, 예컨대 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 두드러기, 인간 유두종바이러스, HIV 또는 RLV 감염, 세균 및 곰팡이로부터 유도된 것으로부터 유도된 것을 비롯하여 바이러스성 피부 병리학 및 다른 기생충 피부 병리학 및 피부 홍반성 낭창; (5) 천식 및 호흡기 알레르기성 질환, 예컨대 알레르기성 천식, 운동 유도된 천식, 알레르기성 비염, 중이염, 알레르기성 결막염, 과민성 폐 질환 및 만성 폐쇄성 폐 질환; (6) 자가면역 질환, 예컨대 관절염(류마티스성 및 건선성 포함함), 전신성 홍반성 낭창, 유형 I 당뇨병, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 그레이브스병 및 사구체신염; (7) 이식편 거부(동종이식편 거부 및 이식편 숙주 질환을 포함함), 예를 들면, 피부 이식편 거부, 고체 장기 이식 거부, 골수 이식 거부; (8) 발열; (9) 심혈관 질환, 예컨대 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근 경색, 심근증, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 관상 동맥 질환, 재협착증 및 혈관 협착증; (10) 뇌혈관 질환, 예컨대 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 허혈성 재관류 손상 및 동맥류; (11) 유방, 피부, 전립선, 자궁경부, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 대장 및 위장관(예를 들면, 식도, 위, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액 및 림프계의 암; (12) 섬유증, 결합 조직 질환 및 유육종증; (13) 생식기 및 생식 상태, 예컨대 발기 부전; (14) 위장 질환, 예컨대 위염, 위궤양, 메스꺼움, 췌장염 및 구토; (15) 신경학적 질환, 예컨대 알츠하이머병; (16) 수면 장애, 예컨대 불면증, 기면증, 수면 무호흡 증후군, 및 피크위크 증후군(Pickwick Syndrome); (17) 통증; (18) 신장 질환; (19) 안구 질환, 예컨대 녹내장; 및 (20) 감염성 질환, 예컨대 HIV를 포함한다.

[0342]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료가능한 암은 비제한적으로 (1) 백혈병, 예컨대 비제한적으로, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 예컨대 골수아세포성, 프로-골수성, 골수단구성, 단구성, 적백혈병 및 골수이형성 증후군 또는 이의 증상(예컨대 빈혈증, 혈소판 감소증, 호중구감소증, 이중혈구 또는 범혈구감소증), 난치성 빈혈증(RA), 관상 철아구를 갖는 RA(RARS), 과잉 아세포를 갖는 RA(RAEB), RAEB 형질변환(RAEB-T), 전백혈병 및 만성 골수단구성 백혈병(CMML), (2) 만성 백혈병, 예컨대 비제한적으로, 만성 골수성(파립성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 모발 세포 백혈병; (3) 전성다혈구증; (4) 림프종, 예컨대 비제한적으로, 호지킨병 및 비호지킨병; (5) 다발성 골수증, 예컨대 비제한적으로, 무증상

다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화 골수종, 혈장 세포 백혈병, 고립성 혈장세포종 및 골수외 혈장세포종; (6) 발렌스트롬 마크로글루불린혈증; (7) 유의성이 결정되지 않은 단클론 간마글로불린장애; (8) 양성 단클론 간마글로불린장애; (9) 중쇄 질환; (10) 골 및 결합 조직 육종, 예컨대 비제한적으로, 골육종, 연골육종, 에윙 (Ewing) 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유아육종, 척색종, 골막 육종, 연부 조직 육종, 혈관육종(헴필관육종), 섬유아육종, 카포시(Kaposi) 육종, 평활근육종, 지질육종, 림프혈관육종, 전이암, 신경초종, 횡문근 육종 및 활막 육종; (11) 뇌 종양, 예컨대 비제한적으로, 신경교종, 성상세포종, 뇌 줄기 신경교종, 상의세포종, 회돌기신경교종, 비신경교 종양, 청신경종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송파체세포종, 송파제아세포종 및 1 차 뇌 림프종; (12) 유방암, 예컨대 비제한적으로, 아데노 암종, 소엽성(소세포) 암종, 도관내 암종, 수양 유방암, 점액성 유방암, 관형 유방암, 유두 유방암, 1차 암, 파제트병(파제트병) 및 염증성 유방암; (13) 부신 암, 예컨대 비제한적으로, 크롬친화성세포 및 부신피질 암종; (14) 갑상선 암, 예컨대 비제한적으로, 유두 또는 여포성 갑상선 암, 수양 갑상선 암 및 역형성 갑상선 암; (15) 췌장암, 예컨대 비제한적으로, 인슐린종, 가스트린 종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양 및 암약종 또는 섬 세포 종양; (16) 뇌하수체 암, 예컨대 비제한적으로, 쿠싱병(Cushing's disease), 프로락틴 분비 종양, 말단비대증 및 요붕증; (17) 안암, 예컨대 비제한적으로, 안구 흑색종, 예컨대 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 모양체 흑색종 및 망막암종; (18) 질암, 예컨대 비제한적으로, 편평상피 세포 암종, 아데노 암종 및 흑색종; (19) 외음부암, 예컨대 비제한적으로, 편평상피 세포 암종, 흑색종, 아데노 암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병; (20) 자궁경부암, 예컨대 비제한적으로, 편평상피 세포 암종 및 아데노 암종; (21) 자궁암, 예컨대 비제한적으로, 자궁내막 암종 및 자궁육종; (22) 난소 암, 예컨대 비제한적으로, 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양 및 기질 종양; (23) 식도암, 예컨대 비제한적으로, 편평상피암, 아데노 암종, 아데노이드 낭포성 암종, 점막표피성 암종, 아데노편평상피 암종, 육종, 흑색종, 혈장세포종, 우상 암종 및 귀리 세포(소세포) 암종; (24) 위암, 예컨대 비제한적으로, 아데노 암종, 균 발육성(폴립성), 궤양성, 표면 확장성, 분산 확장성, 악성 림프종, 지질육종, 섬유아육종 및 암 육종; (25) 대장암; (26) 직장암; (27) 간암, 예컨대 비제한적으로, 간세포 암종 및 간모세포종; (28) 담낭암, 예컨대 비제한적으로, 아데노 암종; (29) 담관 암종, 예컨대 비제한적으로, 유두성, 결절성 및 확산성; (30) 폐암, 예컨대 비제한적으로, 비-소세포 폐암, 편평상피 세포 암종(표피 암종), 아데노 암종, 대 세포 암종 및 소 세포 폐암; (31) 고환암, 예컨대 비제한적으로, 배종 종양, 정상피종, 역형성, 고전적(전형적), 정모세포, 비정상피 종, 배아 암종, 기형종 암종 및 융모암종(난황난 종양); (32) 전립선암, 예컨대 비제한적으로, 아데노 암종, 평활근육종 및 횡문근육종; (33) 매우 심한 암; (34) 경구암, 예컨대 비제한적으로, 편평상피 세포 암종; (35) 기저암; (36) 침샘암, 예컨대 비제한적으로, 아데노 암종, 점막표피성 암종 및 아데노이드낭포성 암종; (37) 인두 암, 예컨대 비제한적으로, 편평상피 세포암 및 우상암; (38) 피부암, 예컨대 비제한적으로, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종 및 흑색종, 표면 확장성 흑색종, 결절성 흑색종, 검버섯 악성 흑색종 및 선단 검버섯 흑색종; (39) 신장암, 예컨대 비제한적으로, 신장 세포 암, 아데노 암종, 부신종, 섬유아육종 및 이행성 세포암(신우 및 /또는 요관); (40) 윌리스 종양(Wilms tumor); (41) 방광암, 예컨대 비제한적으로, 이행성 세포 암종, 편평상피 세포 암, 아데노 암종 및 암 육종; 및 다른 암, 예컨대 비제한적으로, 점액육종, 골원성 육종, 내피성 육종, 림프관-내피성 육종, 중피종, 윤활막종, 혈관모세포종, 상피성 암종, 낭선종, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지 선 암종, 유두 암종 및 유두 아데노 암종을 포함한다(문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia] 및 문헌[Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조).

[0343] 특정한 실시양태는 하나 이상의 본원에 제공된 방법과 함께 수술을 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정한 실시양태는 하나 이상의 본원에 제공된 방법과 함께 화학 요법을 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정한 실시양태는 하나 이상의 본원에 제공된 방법과 함께 면역 요법을 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정한 실시양태는 하나 이상의 본원에 제공된 방법과 함께 표적 요법을 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정한 실시양태는 하나 이상의 본원에 제공된 방법과 함께 방사선 요법을 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료하는 것을 제공한다. 특정한 실시양태는 하나 이상의 본원에 제공된 방법과 함께 수술, 화학 요법, 면역 요법, 표적 요법 및 방사선 요법으로부터 선택된 2개 이상의 치료를 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[0344] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료되는 대상체는 본원에 제공된 화합물의 투여 전에 항암 요법으로 치료되지 않았다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료되는 대상체는 본원에 제공된 화합물의 투여 전에 하나 이상의 항암 요법으로 치료되었다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 하나로 치료되는 대상체는 본원에 기재된 바와 같이 암 치료제로 치료되었다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된

방법 중 하나로 치료되는 대상체는 항암요법에 발달된 약물 내성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 방법으로 치료되는 대상체는 재발 암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 난치성 암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 전이암을 갖는다.

[0345] 일 실시양태에서, 치료 효과량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공되고, 이때 상기 암은 통상적인 요법에 내성이다(예를 들면, 다른 항암 약물에 내성임). 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물로 치료된 암은 하나 이상의 항암 약물, 예컨대 비제한적으로, 빙크라스틴, 탁솔, 시타라빈, 및/또는 독소루비신에 내성이다. 일 실시양태에서, 암은 본원에 기재된 치료제(예를 들면, 하기 섹션 E.5)에 내성이다. 일 실시양태에서, 암은 빙크라스틴-내성이다. 일 실시양태에서, 암은 탁솔-내성이다. 일 실시양태에서, 암은 시타라빈-내성이다. 일 실시양태에서, 암은 독소루비신-내성이다. 일 실시양태에서, 암은 미소관 형성을 조절하는 치료제에 내성이다. 일 실시양태에서, 암은 p-당단백질 매개된 다중 약물 내성과 관련된 치료제에 내성이다.

[0346] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은, 일부 질환이 특정 연령 그룹에서 통상적일지라도, 환자의 연령에 상관없이 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 또한, 문제가 되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 시도로 수술을 받은 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 문제가 되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 시도로서 수술을 받지 않은 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 암을 갖는 대상체는 이질적인 임상적 징후를 갖고 임상적 결과가 다르기 때문에, 특정 대상체에게 주어진 치료는 대상체의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상의는 과도한 실험, 특이적 2차 약제, 수술 유형 및 암을 갖는 개별적인 대상체를 치료하기 위해 효과적으로 사용될 수 있는 비약물계 표준 요법의 유형 없이 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0347] 본원에 제공된 각각의 실시양태에서, 상기 방법은 예를 들면, 암의 유형, 특정한 세포 유형의 존재, 및/또는 대상체에서 질병의 단계를 결정하기 위해 하나 이상의 진단 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0348] 본원에 제공된 각각의 실시양태에서, 상기 방법은 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 문자 마커의 변화, 종양 크기 및 위치의 변화, 및/또는 대상체에서 암의 진단을 결정하기 위해 숙련자에 의해 사용된 또 다른 기준을 결정하기 위해 대상체에게 화합물 또는 약학 조성물을 투여한 후 질환 평가 단계를 추가로 포함할 수 있다.

3. 바이오마커

[0350] 특정 실시양태에서, 적절한 바이오마커는 질병 상태에서 본원에 제공된 화합물의 효과를 예측하거나 결정하고, 투여 일정 및 투여량에 관한 지침을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 더 큰 이점은 전체 생존 이점이다. 특정 실시양태에서, 더 큰 이점은 종양 정체 및 차도이다. 특정 실시양태에서, 더 큰 이점은 종양 재발의 예방이다. 일 실시양태에서, 암으로 진단된 환자가 환자로부터 수득된 종양 생검 샘플에서 eIF4E의 수준을 추정함으로써 본원에 제공된 화합물로의 치료로부터 더 큰 이점을 수득하는 증가된 확률을 갖는지를 결정하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 암으로 진단된 환자가 단백질 번역 개시를 하향조절하기 위해 환자로부터 수득된 암 세포의 민감성을 추정함으로써 본원에 제공된 화합물로의 치료로부터 더 큰 이점을 수득하는 증가된 확률을 갖는지를 결정하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 시험관 내 종양 생검 샘플에서 본원에 제공된 화합물의 활성을 추정하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 암 진단에서 중요하고 약하게 번역된 사이토카인 및/또는 하나 이상의 성장 인자의 수준을 추정하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 성장 인자 마커 및 사이토카인 마커는 비제한적으로, VEGF, FGF, IL-1 및 TGF- β 를 포함한다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 문자 바이오마커를 추정함으로써, 본원에 제공된 화합물의 치료에 대한 환자의 반응을 측정하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 환자를 치료하기 위해 사용된 화합물의 투여량은 화합물로 초기 치료 후 특정 환자에서 바이오마커 반응의 결과에 기초하여 조절된다.

4. 화합물의 투여

[0352] 치료될 질환, 질병 또는 상태 및 대상체의 상태에 따라, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물은 경구, 비경구(예를 들면, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 투입, 피하 주사, 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들면, 경피 또는 국소) 경로로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 각각의 투여 경로에

적절한 약학적으로 허용되는 부형제, 담체, 어쥬번트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제형화될 수 있다. 또한, 디롯 제형에서 본원에 제공된 약학 조성물 또는 화합물의 투여가 제공되고, 이때 활성 성분은 미리정의된 시간에 걸쳐서 방출된다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 비경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 정맥내로 투여된다.

[0353] 본원의 특정 방법은 정맥내(IV), 피하(SC) 또는 경구 경로 투여에 의해 본원에 제공된 화합물의 투여를 제공한다. 본원의 특정 실시양태는 하나 이상의 추가 활성제와 공동투여하여 이를 필요로 하는 대상체에서 상승적인 치료 효과를 제공한다. 조합제는 본원에 기재된 바와 같이 암 치료제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 공동 투여된 시약은 예를 들면, 경구로 또는 주사에 의해(예를 들면, IV 또는 SC) 복용될 수 있다.

[0354] 본원의 특정 실시양태는 예를 들면, IV, SC 및/또는 경구 투여 방법을 사용하여 본원에 제공된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적 세포 증식의 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 치료 주기는 여러 날에 걸쳐서(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 이하) 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 임의적으로 이후 치료 복용을 휴지기(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 또는 14일 이하)를 포함한다. 본원에 제공된 방법을 위한 적합한 투여량은 예를 들면, 치료 효과량 및 예방적인 효과량을 포함한다. 예를 들면, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 투여된 본원에 제공된 화합물의 양은 예를 들면, 약 10 mg/일 내지 약 2,000 mg/일, 약 20 mg/일 내지 약 1,000 mg/일, 약 50 mg/일 내지 약 1,000 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 1,000 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 200 mg/일, 또는 약 200 mg/일 내지 약 500 mg/일의 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 특정 투여량은 예를 들면, 약 10 mg/일 이하, 약 20 mg/일 이하, 약 40 mg/일 이하, 약 60 mg/일 이하, 약 80 mg/일 이하, 약 100 mg/일 이하, 약 120 mg/일 이하, 약 140 mg/일 이하, 약 150 mg/일 이하, 약 160 mg/일 이하, 약 180 mg/일 이하, 약 200 mg/일 이하, 약 220 mg/일 이하, 약 240 mg/일 이하, 약 250 mg/일 이하, 약 260 mg/일 이하, 약 280 mg/일 이하, 약 300 mg/일 이하, 약 320 mg/일 이하, 약 350 mg/일 이하, 약 400 mg/일 이하, 약 450 mg/일 이하, 약 500 mg/일 이하, 약 750 mg/일 이하, 또는 약 1000 mg/일 이하이다. 특정 실시양태에서, 특정 투여량은 예를 들면, 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 50 mg/일, 약 75 mg/일, 약 100 mg/일, 약 120 mg/일, 약 150 mg/일, 약 200 mg/일, 약 250 mg/일, 약 300 mg/일, 약 350 mg/일, 약 400 mg/일, 약 450 mg/일, 약 500 mg/일, 약 600 mg/일, 약 700 mg/일, 약 800 mg/일, 약 900 mg/일, 약 1,000 mg/일, 약 1,200 mg/일, 또는 약 1,500 mg/일이다.

[0355] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 투여 형태에서 본원에 제공된 화합물의 양은 예를 들면, 약 5 mg 내지 약 2,000 mg, 약 10 mg 내지 약 2,000 mg, 약 20 mg 내지 약 2,000 mg, 약 50 mg 내지 약 1,000 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 150 mg 내지 약 250 mg의 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 투여 형태에서 본원에 제공된 화합물의 양은 예를 들면, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1,000 mg, 약 1,200 mg, 또는 약 1,500 mg이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 투여 형태에서 본원에 제공된 화합물의 양은 예를 들면, 약 10 mg 이하, 약 20 mg 이하, 약 50 mg 이하, 약 75 mg 이하, 약 100 mg 이하, 약 120 mg 이하, 약 150 mg 이하, 약 200 mg 이하, 약 250 mg 이하, 약 300 mg 이하, 약 350 mg 이하, 약 400 mg 이하, 약 450 mg 이하, 약 500 mg 이하, 약 600 mg 이하, 약 700 mg 이하, 약 800 mg 이하, 약 900 mg 이하, 약 1,000 mg 이하, 약 1,200 mg 이하, 또는 약 1,500 mg 이하이다.

[0356] 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 단일 용량, 예컨대 단일 볼루스 주사, 또는 경구 정제 또는 알약으로서; 또는 시간에 따라, 예컨대, 시간에 따른 연속적 투입 또는 시간에 따른 분할 볼루스 투여로 전달될 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 필요한 경우, 예를 들면, 환자가 안정된 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 환자가 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성을 경험할 때까지, 반복적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 고형 종양에 대하여 안정된 질환은 일반적으로 측정가능한 병변의 수적 직경이 마지막 측정으로부터 25% 이상 증가하지 않은 것을 의미한다. 예를 들면, 문헌[Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216(2000)]을 참조한다. 안정된 질환 또는 이의 결핍은 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 환자의 증상의 평가, 물리적 시험, X-ray, CAT, PET 또는 MRI 스캔을 사용하여 영상화된 종양의 시작화 및 다른 통상적으로 채택되는 평가 양식에 의해 측정된다.

[0357] 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 하루 1회(QD), 또는 일일 다중 투여량으로 나눠서, 예컨대 하루 2회(BID), 하루 3회(TID) 및 하루 4회(QID) 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 투여는 연속적(즉, 연속적인 날 동

안 매일 또는 매일), 간헐적, 예를 들면, 주기적일 수 있다(즉, 예컨대 약물이 투여되지 않는 경우 1일, 1주 또는 1개월의 휴지). 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 매일, 예를 들면, 일정 기간 동안 각각의 일에 1회 이상 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 7일 이상, 일부 실시양태에서, 52주 이하의 연속된 기간 동안 매일 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 간헐적으로 투여되는바, 규칙적 또는 불규칙적 기간에 멈추고 시작한다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1주당 1 내지 6일 동안 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 주기적으로 투여된다(예를 들면, 연속적인 2 내지 8주 동안 매일 투여되고, 이어서 1주 이하 동안 투여하지 않고 휴지기임). 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 다른 날 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 주기적으로 투여된다(예를 들면, 매일 또는 휴지기 없이 특정 기간 동안 연속적으로 투여된다).

[0358] 일 실시양태에서, 투여 빈도는 약 매일 내지 약 매달의 범위이다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 다른 날마다 1회, 1주에 2회, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0359] 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 동안 매일 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1주, 2주, 3주, 또는 4주 동안 매일 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 6주, 약 9주, 약 12주, 약 15주, 약 18주, 약 21주, 또는 약 26주 동안 하루에 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 간헐적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 연속적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 대상체에게 주기적으로 투여된다. 주기 요법은 일정 기간 동안 활성체를 투여한 후, 일정 기간 동안 휴지하고, 이러한 순차적인 투여를 반복하는 것을 수반한다. 주기 요법은 내성의 발달을 줄이고/줄이거나, 부작용을 피하거나 줄이고/줄이거나, 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

[0360] 치료 기간은 치료되는 대상체의 연령, 체중 및 상태에 따를 수 있고 치료를 관리하거나 제공하는 사람의 전문적인 판단에 따라, 또는 공지된 시험 프로토콜을 사용하여 경험적으로 결정될 수 있음이 이해된다. 숙련된 의료진은 과도한 실험 없이 특정 유형의 암을 갖는 개별적인 대상체를 치료하기 위한 효과적인 약물 용량 및 치료 기간을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

5. 공동 투여된 치료제

[0362] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 질환을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위해 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물과, 하나 이상의 치료제, 예컨대 암 치료제를 공동 투여하여 상승적인 치료 효과를 수득하는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 치료되거나, 예방되거나, 개선되는 질환은 암이다. 일 실시양태에서, 공동 투여된 치료제는 비제한적으로, 예를 들면, 세포독성제, 항대사물질, 항엽산제, HDAC 억제제, 예컨대 MGCDO 103(또한, N-(2-아미노페닐)-4-((4-(페리딘-3-일)페리미딘-2-일아미노)메틸)벤즈아미드로서 공지됨), DNA 삽입제, DNA 가교 결합제, DNA 알킬화제, DNA 절단제, 토포이소머라아제 억제제, CDK 억제제, JAK 억제제, 항혈관형성제, Bcr-Abl 억제제, HER2 억제제, EGFR 억제제, VEGFR 억제제, PDGFR 억제제, HGFR 억제제, IGFR 억제제, c-Kit 억제제, Ras 경로 억제제, PI3K 억제제, 다중-표적화된 키나아제 억제제, mTOR 억제제, 항에스트로겐, 항안드로겐, 아로마타아제 억제제, 소마토스타틴 유사체, ER 조절제, 항튜불린제, 빈카 알카로이드, 탁산, HSP 억제제, 평활화 길항물질, 텔로머라아제 억제제, COX-2 억제제, 항전이제, 면역억제제, 생물제, 예컨대 항체 및 호르몬 치료제를 포함한다. 공동 투여된 억제제는 예를 들면, 경구로 또는 주사에 의해 복용될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 각각 독립적으로 제 2 치료제, 예컨대 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0363] 일 실시양태에서, 하나 이상의 치료제는 본원에 제공된 화합물, 예를 들면, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물과 공동투여되는 항암제이다. 일 실시양태에서, 항암제는 항대사물질, 예컨대 비제한적으로, 5-플루오로 우라실, 메토트렉세이트, 시타라빈, 고용량 시타라빈 및 플루다라빈이다. 일 실시양태에서, 항암제는 항미소관제, 예컨대 비제한적으로, 빈카 알카로이드(예를 들면, 빈크라스틴 및 빈블라스틴) 및 탁산(예를 들면, 파클리탁셀 및 도세탁셀)이다. 일 실시양태에서, 항암제는 알킬화제, 예컨대 비제한적으로, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 카르무스틴 및 니트로소우레아(예를 들면, 하이드록시우레아 및 비스클로로에틸니트로스우레아)이다. 일 실시양태에서, 항암제는 백금제, 예컨대 비제한적으로, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴(JM-216) 및 CI-973이다. 일 실시양태에서, 항암제는 안트라사이클린, 예컨대 비제한적

으로, 독소루비신 및 다우노루비신이다. 일 실시양태에서, 항암제는 항종양 항생물질, 예컨대 비제한적으로, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신 및 다우노마이신(또한, 다우노루비신로서 공지됨)이다. 일 실시양태에서, 항암제는 토포이소머라아제 억제제, 예를 들면, 에토포시드 및 캄토테신이다. 일 실시양태에서, 항암제는 아드리아마이신, 부설판, 시타라빈, 사이클로포스파미드, 텍사베타손, 플루다라빈, 플루오로우라실, 하이드록시우레아, 인터페론, 오블리메르센, 백금 유도체, 턱솔, 토포테칸 및 빙크라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0364] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 투여 경로는 제 2 요법의 투여 경로와 독립적이다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 경구로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 정맥내로 투여된다. 이러한 실시양태, 즉, 본원에 제공된 화합물을 경구로 또는 정맥내로 투여함에 따라, 제 2 요법은 경구로, 비경구적으로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장으로, 구강내로, 비강내로, 리포솜으로, 흡입을 통해, 질로, 안구내로, 카테터 또는 스텐트에 의해 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척추강내로, 또는 느린 방출 투여 형태로 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제 2 요법은 동일한 투여 방식, 예를 들면, 경구로 또는 정맥내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 투여 방식, 예를 들면, 경구로 투여되는 반면, 제 2 약제(예를 들면, 항암제)는 또 다른 투여 방식, 예를 들면, 정맥내로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 투여 방식, 예를 들면, 정맥내로 투여되는 반면, 제 2 약제(예를 들면, 항암제)는 또 다른 투여 방식, 예를 들면, 경구로 투여된다.

[0365] 또한, 적합한 다른 치료제는 비제한적으로, 하기를 포함할 수 있다: (1) 알파-아드레날린제; (2) 항부정맥제; (3) 항아데롬성제, 예컨대 ACAT 억제제; (4) 항생물질, 예컨대 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신, 닥티노마이신 및 플리카마이신; (5) 항암제 및 세포독성제, 예를 들면, 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 알킬 셀포네이트, 니트로소우레아, 에틸렌이민 및 트라이아젠; (6) 항혈액응고제, 예컨대 아세노코우마롤, 아르가트로반, 바이발리루딘, 레피루딘, 폰다파리눅스, 헤파린, 페닌다이온, 와르파린 및 지멜라가트란; (7) 항당뇨병제, 예컨대 바이구아니드(예를 들면, 메트포민), 글루코시다아제 억제제(예를 들면, 아카르보즈), 인슐린, 메글리티니드(예를 들면, 레파글리니드), 셀폰일우레아(예를 들면, 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드), 티오졸리딘다이온(예를 들면, 트로글리타준, 로지글리타준 및 피오글리타준) 및 PPAR-감마 작용물질; (8) 항진균제, 예컨대 아모롤펜, 암포테리신 B, 아니둘라忿, 바이포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 카스포푸진, 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 웬티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카忿, 미코나졸, 나프티핀, 나타마이신, 니스타틴, 옥시코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나페, 테르코나졸, 티오코나졸 및 보리코나졸; (9) 항염증제, 예를 들면, 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 아세토페낙, 아세메타신, 마옥시프린, 아스피린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카프로펜, 셀렉콕심, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 다이클로페낙, 다이플루니살, 에토돌락, 에토리콕심, 파실라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕심, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드, 옥시펜부타존, 파레콕심, 페닐부타존, 피록시캄, 살리실 살리실레이트, 셀린닥, 셀핀피라존, 수프로펜, 테녹시캄, 티아프로펜산 및 톨메틴; (10) 항대사물질, 예컨대 폴레이트 길항물질, 퓨린 유사체 및 피리미딘 유사체; (11) 항혈소판제, 예컨대 GPIIb/IIIa 차단제(예를 들면, 아브식시맙, 에티피바티드 및 티로피반), P2Y(AC) 길항물질(예를 들면, 클로피도그렐, 티클로피딘 및 CS-747), 실로스티졸, 다이피리다졸 및 아스피린; (12) 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, FK506(타클로리무스) 및 마이코페놀레이트 모페틸; (13) 항TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 예컨대 에타네르셉트, 라파마이신 및 레푸니미드; (14) P2 억제제; (15) 베타-아드레날린제, 예컨대 카르베딜롤 및 메토프롤롤; (16) 담즙산 금속 이온 봉쇄제, 예컨대 케스트란; (17) 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀 베실레이트; (18) 화학치료제; (19) 사이클로옥시게나아제-2(COX-2) 억제제, 예컨대 셀레콕심 및 로페콕심; (20) 사이클로로스포린; (21) 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 사이클로포스파미드; (22) 이뇨제, 예컨대 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 푸메티아지드, 하이드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤조티아지드, 에타크린산, 티크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세니드, 무졸리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로리드 및 스피로놀락톤; (23) 엔도테린 전환 효소(ECE) 억제제, 예컨대 포스포르아미돈; (24) 효소, 예컨대 L-아스파라기나아제; (25) 인자 VIIa 억제제 및 인자 Xa 억제제; (26) 파르네실-단백질 전이효소 억제제; (27) 피브레이트; (28) 성장 인자 억제제, 예컨대 PDGF 활성의 조절제; (29) 성장 호르몬 분비촉진제; (30) HMG CoA 환원효소 억제제, 예컨대 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 심바스타틴, NK-104(또한, 이타바스타틴, 니스바스타틴 또는 니스바스타틴으로서 공지됨) 및 ZD-4522(또한, 로수바스타틴, 아타바스타틴 또는 비사스타틴으로서

공지됨); 천연 엔도펩티다아제(NEP) 억제제; (31) 호르몬제, 예컨대 글루코코르티코이드(예를 들면, 코르티손), 에스트로겐/황에스트로겐, 안드로겐/황안드로겐, 프로게스틴 및 황체 형성 호르몬-방출 호르몬 길항물질 및 옥트레오티드 아세테이트; (32) 면역억제제; (33) 무기코르티코이드 수용체 길항물질, 예컨대 스피로놀락тон 및 에플레레논; (34) 미소관-교란제, 예컨대 엑테이나스시딘; (35) 미소관-안정화제, 예컨대 팍시탁센, 도세탁센 및 에포테린 A-F; (36) MTP 억제제; (37) 니아신; (38) 포스포다이에스터라아제 억제제, 예컨대 PDE III 억제제(예를 들면, 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예를 들면, 실데나필, 타다라필 및 바르데나필); (39) 식물 유도 생성물, 예컨대 빈카 알카로이드, 에피포도필로톡신 및 탁산; (40) 혈소판 활성 인자 (PAF) 길항물질; (41) 백금 배합체, 예컨대 시스플라틴, 사트라플라틴 및 카보플라틴; (42) 칼륨 채널 오프너; (43) 프레닐-단백질 전이 효소 억제제; (44) 단백질 티로신 키나아제 억제제; (45) 레닌 억제제; (46) 스쿠알렌 합성효소 억제제; (47) 스테로이드, 예컨대 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 테옥시코르티코스테론 아세테이트, 플루드로코르티손, 하이드로코프티손(코티솔), 프레드니솔론, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 텍사베타손 및 트리암시놀론; (48) TNF-알파 억제제, 예컨대 테니답; (49) 트롬빈 억제제, 예컨대 히루딘; (50) 혈전용해제, 예컨대 아니스트레플라제, 레테플라제, 테넥테플라제, 조직 플라스노미겐 활성인자(tPA), 재조합 tPA, 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 프로우로키나아제 및 아니솔화된 플라스노미겐 스트렙토키나아제 활성인자 차체(APS AC); (51) 트롬복산 수용체 길항물질, 예컨대 이페트로반; (52) 토포이소머라아제 억제제; (53) 바소펩티다아제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제), 예컨대 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트; 및 (54) 다른 다양한 약제, 예컨대 하이드록시우레아, 프로카바진, 미토탄, 헥사메틸멜라민 및 금 화합물.

[0366]

일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 요법 또는 항암제는 수술, 방사선 요법(예를 들면, 감마선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 단거리 요법 및 침투성 방사성 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 개질제[예를 들면, 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자(TNF)], 이상고열 및 저온 요법, 임의의 부작용을 약화시키는 약제(예를 들면, 구토방지제) 및 다른 승인된 화학치료 약물, 예컨대 비제한적으로, 알킬화 약물(메클로에타민, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜팔란 및 이포스파미드), 항대사물질(시타라빈, 고용량 시타라빈 및 메토트렉세이트), 퓨린 길항물질 및 피리미딘 길항물질(6-미캡토퓨린, 5-플루오로우라실, 시타라빈 및 쟈시타빈), 방추체 저해제(빈블라스틴, 빙크라스틴, 비노렐빈 및 파클리탁센), 포도필로톡신(에토포시드, 이리노테칸 및 토포테칸), 항생물질(다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신 및 미토마이신), 니트로소우레아(카르무스틴 및 로무스틴), 무기 이온(시스플라틴 및 카보플라틴), 효소(아스파라기나아제) 및 호르몬(타목시펜, 류프롤리드, 플루타미드 및 메게스트롤), 이마티닙, 아드리아마이신, 텍사베타손 및 사이클로포스파미드를 포함한다. 추가로 이용가능한 암 치료는 FDA 승인된 종양학 약물의 목록에 대하여 예를 들면, <http://www.nci.nih.gov/>를 참조하고; 예를 들면, <http://www.fda.gov/>, 문헌[The Merck Manual, 18th Ed. 2006] 및 문헌[PDR: Physician Desk Reference 2010, 64th Ed. 2009]을 참조하고; 이들 각각의 내용은 이의 전체가 참조로서 본원에 혼입된다.

[0367]

실시예

[0368]

특정 실시양태는 하기 비제한적인 실시예로 예시된다.

[0369]

A. 화합물의 합성

[0370]

하기 실시예에서, 달리 명시되지 않는 한, 모든 온도는 °C로 제시되고, 모든 부 및 %는 중량 기준이다. 시약은 상업적인 공급처, 예컨대 시그마 알드리치 케미칼 캄파니(Sigma Aldrich Chemical Company)로부터 구입할 수 있고 달리 명시되지 않는 한 추가 정제 없이 사용될 수 있다. 또한, 시약은 당업자에게 공지된 표준 문헌 과정에 따라 제조될 수 있다. 용매는 확실히 밀봉된 병으로 알드리치로부터 구입하고 받은 만큼 사용할 수 있다. 모든 용매는, 달리 명시되지 않는 한, 당업자에게 공지된 표준 방법을 사용하여 정제할 수 있다.

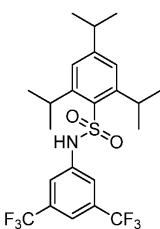
[0371]

하기 제시된 반응은, 달리 명시되지 않는 한, 일반적으로 상온에서 수행되었다. 일 실시양태에서, 반응 플라스크는 주사기를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 장착되어 있다. 일 실시양태에서, 분석적인 박충 크로마토그래피(TLC)는 유리-뒷면 실리카 겔 미리 코팅된 플레이트[와트만(Whatman) MK6F 실리카 겔 60 Å, 2.5 x 7.6 cm, TLC 플레이트]를 사용하여 수행되고 적절한 용매 비(v/v)로 용리하였다. 일 실시양태에서, 반응을 TLC, HPLC 또는 LCMS로 분석하고 출발 물질의 소비에 의해 판단되는 바와 같이 종결하였다. 일 실시양태에서, TLC 플레이트의 시각화를 UV 광(254 파장) 또는 적절한 TLC 시각화 용매, 예컨대 열로 활성화된 염기성 수성 KMnO₄ 용액으로 수행하였다. 일 실시양태에서, 신선한 컬럼 크로마토그래피(예를 들면, 문헌[Still et al., J. Org. Chem., 43: 2923(1978)] 참조)를 실리카 겔 60(와트만 실리카 겔 60 Å 70-230 메시 ASTM) 또는 다양한 MPLC 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0372] 하기 실시예의 화합물 구조를 다음의 방법 중 하나 이상으로 확인하였다: 양성자 자기 공명 분광법, 질량 분광법, 원소 미량분석 및 용점. 일 실시양태에서, 특정 전계 강도에서 작동하는 NMR 분광계를 사용하여 양성자 자기 공명(^1H NMR) 스펙트럼을 측정하였다. 화학 이동을 내부 기준, 예컨대 TMS로부터 백만당 부(ppm, δ) 다운 필드로 기록하였다. 다르게는, ^1H NMR 스펙트럼을 다음과 같이 중수소화 용매 중 잔여 양성자로부터의 신호로 언급하였다: CDCl_3 = 7.25 ppm; DMSO-d_6 = 2.49 ppm; C_6D_6 = 7.16 ppm; CD_3OD = 3.30 ppm. 피크 다중도를 다음과 같이 나타내었다: s, 일중항; d, 이중항; dd, 이중항의 이중항; t, 삼중항; dt, 삼중항의 이중항; q, 사중항; br, 광범위; 및 m, 다중항. 결합 상수는 헤르츠(Hz)로 주어진다. 일 실시양태에서, 질량 스펙트럼(MS) 데이터를 APCI 또는 ESI 이온화를 갖는 질량 분광계를 사용하여 수득하였다.

실시예 1

[0374] 화합물 1: N-[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드

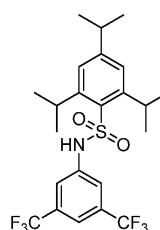


[0375]

[0376] 방법 A. 2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰일 클로라이드(0.210 g, 0.693 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 3,5-비스-트라이플루오로메틸-페닐아민(0.159 g, 0.693 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1일 동안 교반한 후, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 에틸 아세테이트(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 희석 HCl (2 x 30 mL)로 세척한 후, 포화 NaHCO_3 (2 x 30 mL)으로 세척하고, 이어서 염수(포화 NaCl , 2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조한 후, 혼합물을 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산/에틸 아세테이트(10:1)를 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.046 g, 13% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 494.7. ^1H NMR(CDCl_3) 7.55(s, 1H), 7.31(s, 2H), 7.18(s, 2H), 6.98(s, 1H), 4.10(m, 2H), 2.90(m, 1H), 1.23(m, 18H).

[0377]

화합물 1: N-[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드



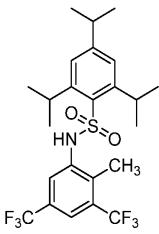
[0378]

[0379] 방법 B. 2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰일 클로라이드(5.00 g, 16.5 mmol)를 무수 피리딘(4 mL) 중 3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(3.79 g, 16.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 2일 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl (2 x 30 mL)로 세척한 후 포화 NaHCO_3 (2 x 30 mL)으로 세척하고, 이어서 포화 NaCl (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조한 후, 혼합물을 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 에터로 용리된 실리카 젤의 플러그를 통해 통과시키고 농축하였다. 생성된 고체를 헥산으로 마쇄하여 표제 화합물(3.72 g, 43% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 494.7. ^1H NMR(CDCl_3) 7.55(s, 1H), 7.32(s, 2H), 7.18(s, 2H), 6.99(s, 1H), 4.09(m, 2H), 2.90(m, 1H), 1.23(m, 18H).

[0380]

실시예 2

[0381] 화합물 2: N-[2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드

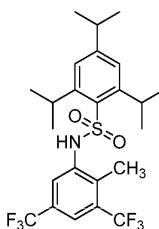


[0382]

[0383] 방법 A. 2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰일 클로라이드(0.150 g, 0.495 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-페닐아민(0.120 g, 0.495 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1일 동안 교반한 후, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 에틸 아세테이트(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 희석 HCl(2 x 30 mL)로 세척한 후 포화 NaHCO₃(2 x 30 mL)으로 세척하고, 이어서 염수(포화 NaCl, 2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 혼합물을 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산/에틸 아세테이트(10:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.050 g, 20% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 508.5. ¹H NMR(CDCl₃) 7.67(s, 1H), 7.19(s, 2H), 7.18(s, 1H), 6.46(s, 1H), 3.97(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.25(d, 6H), 1.18(d, 12 H).

[0384]

화합물 2: N-[2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드



[0385]

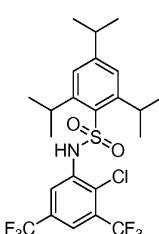
[0386] 방법 B. 2,4,6-트라이이소프로필-벤zen설폰일 클로라이드(2.49 g, 8.23 mmol)를, 20 mL 신틸레이션 바이알 내에서 2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(2.00 g, 8.23 mmol) 및 무수 피리딘(3 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(125 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 30 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 30 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산(3 x 10 mL)으로 마쇄하고, 이어서 진공하에 건조하여 표제 화합물(1.68 g, 40% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 508.5. LCMS(M+Na) 532. ¹H NMR(CDCl₃) 7.67(s, 1H), 7.19(s, 2H), 7.18(s, 1H), 6.50(s, 1H), 3.98(m, 2H), 2.91(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.25(d, 6H), 1.18(d, 12 H).

[0387]

실시예 3

[0388]

화합물 3: N-[2-클로로-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드

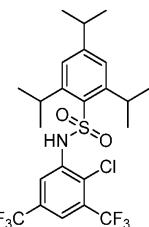


[0389]

[0390] 방법 A. 2,4,6-트라이이소프로필-벤zen설폰일 클로라이드(0.520 g, 1.97 mmol)를 무수 피리딘(4 mL) 중 2-클로로-3,5-비스(트라이플루오로메틸)-페닐아민(0.597 g, 1.97 mmol)의 용액에 첨가하였다. 질소하에 78°C에서 1일 동안 교반한 후, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 에틸 아세테이트(90 mL)를 첨가하고, 혼합물을 희석

HC1(2 x 60 mL)로 세척한 후 포화 NaHCO₃(2 x 60 mL)으로 세척하고, 이어서 염수(포화 NaCl, 2 x 60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 혼합물을 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산/에틸 아세테이트(10:1)를 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하고 헥산/에터(2:1)로부터 재결정화하여 표제 화합물(0.175 g, 18% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 528.9. ¹H NMR(CDCl₃) 7.64(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.45(bs, 1H), 7.19(s, 2H), 4.10(m, 2H), 2.90(m, 1H), 1.24(m, 18H).

[0391] 화합물 3: N-[2-클로로-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드

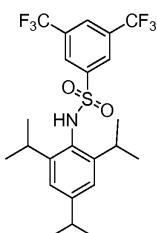


[0392]

방법 B. 2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰일 클로라이드(2.49 g, 8.23 mmol)를, 20 mL 신틸레이션 바이알 내에서 2-클로로-3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(2.17 g, 8.23 mmol) 및 무수 피리딘(3 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 디이에틸 에터(125 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HC1(3 x 30 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 30 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산(3 x 10 mL)으로 마쇄하고, 이어서 진공하에 건조하여 표제 화합물(1.26 g, 29% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 528.9. ¹H NMR(CDCl₃) 7.64(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.45(bs, 1H), 7.19(s, 2H), 4.10(m, 2H), 2.90(m, 1H), 1.24(m, 18H).

[0394] 실시예 4

[0395] 화합물 4: 3,5-비스(트라이플루오로메틸)-N-(2,4,6-트라이이소프로필페닐)벤젠설폰아미드



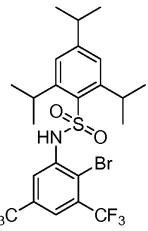
[0396]

3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤zen설폰일 클로라이드(0.037 g, 0.12 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 2,4,6-트라이이소프로필아닐린(0.025 g, 0.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1일 동안 교반한 후, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 에틸 아세테이트(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HC1(2 x 20 mL)로 세척한 후 포화 NaHCO₃(2 x 20 mL)으로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 혼합물을 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산/에틸 아세테이트(4:1)를 사용하여 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.040 g, 71% 수율)을 수득하였다. ES-MS 음성 Q1(m/z) 494.6. ¹H NMR(CDCl₃) 8.14(s, 2H), 8.05(s, 1H), 6.96(s, 2H), 6.05(s, 1H), 2.97(m, 2H), 2.88(m, 1H), 1.23(d, 6H), 0.98(d, 12H).

[0398] 실시예 5

[0399]

화합물 5: N-[2-브로모-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰아미드



[0400]

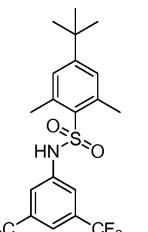
[0401] 2,4,6-트라이이소프로필-벤젠설폰일 클로라이드(0.491 g, 1.59 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 2-브로모-3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(0.483 g, 1.59 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 30 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 30 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산/에틸 아세테이트(10:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.036 g, 4% 수율)을 수득하였다. LCMS(M+Na) 597.

[0402]

실시예 6

[0403]

화합물 6: N-[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-4-3급-부틸-2,6-다이메틸-벤젠설폰아미드



[0404]

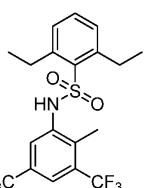
[0405] 4-3급-부틸-2,6-다이메틸-벤젠설폰일 클로라이드(0.100 g, 0.383 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(0.089 g, 0.387 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(60 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 20 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산(2 x 10 mL)으로 마쇄하여 표제 화합물(0.040 g, 23% 수율)을 수득하였다. LCMS(M+Na) 476.

[0406]

실시예 7

[0407]

화합물 7: 2,6-다이에틸-N-[2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]벤젠설폰아미드



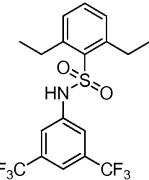
[0408]

[0409] 2,6-다이에틸벤젠설폰일 클로라이드(0.100 g, 0.430 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(0.106 g, 0.434 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(60 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 20 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산/에틸 아세테이트(4:1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.080 g, 42% 수율)을 수득하였다. LCMS(M+Na) 461.

[0410]

실시예 8

화합물 8: N-[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,6-다이에틸-벤젠설폰아미드



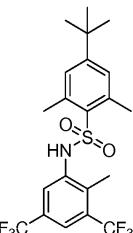
[0412]

2,6-다이에틸벤젠설폰일 클로라이드(0.100 g, 0.430 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(0.099 g, 0.434 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(60 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 20 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산(2 x 10 mL)으로 마쇄하여 표제 화합물(0.037 g, 20% 수율)을 수득하였다. LCMS(M+Na) 447.

[0414]

실시예 9

화합물 9: 4-3급-부틸-2,6-다이메틸-N-[2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]벤젠설폰아미드



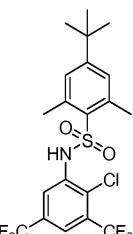
[0416]

4-3급-부틸-2,6-다이메틸-벤젠설폰일 클로라이드(0.100 g, 0.383 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 2-메틸-3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(0.094 g, 0.387 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(60 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 20 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산(3 x 10 mL)으로 마쇄하여 표제 화합물(0.051 g, 28% 수율)을 수득하였다. LCMS(M+Na) 490.

[0418]

실시예 10

화합물 10: 4-3급-부틸-N-[2-클로로-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-2,6-다이메틸-벤젠설폰아미드



[0420]

4-3급-부틸-2,6-다이메틸-벤zen설폰일 클로라이드(0.100 g, 0.383 mmol)를 무수 피리딘(1 mL) 중 2-클로로-3,5-비스(트라이플루오로메틸)아닐린(0.101 g, 0.387 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 교반하고, 이어서 30°C에서 1일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공하에 농축하였다. 이에 다이에틸 에터(60 mL)를 첨가하고, 혼합물을 0.1 N HCl(3 x 20 mL)로 세척한 후 0.1 N NaOH(2 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 포화 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조한 후, 용액을 여과하고 진공하에 농축하였다. 조질 화합물을 헥산(2 x 10 mL)으로 마쇄하여 표제 화합물(0.027 g, 14% 수율)을 수득하였다.

였다. LCMS(M+Na) 510.

[0422] B. 세포계 분석 중 IC_{50} 의 측정

[0423] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 IC_{50} 을 부착 세포를 사용하여 세포계 분석으로 측정하였다. 일 실시 양태에서, 본원에 제공된 화합물의 활성을 삼중 음성 유방암 세포주 MDA-MB-468을 사용하여 세포계 분석으로 측정하였다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 활성을 삼중 음성 유방암 세포주 MDA-MB-231을 사용하여 세포계 분석으로 측정하였다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 활성을 삼중 음성 유방암 세포주 4T1을 사용하여 세포계 분석으로 측정하였다.

[0424] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같이 세포계 분석을 수행할 수 있다. 1일에, 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트의 각각의 웰 내에 매질(100 μ L) 중 20,000 세포/웰로 시딩하였다. 다음날, 화합물을 목적한 최종 농도로 2회 희석하고, 200 μ L의 최종 용량을 위해 매질(100 μ L)을 첨가하였다. 각각의 화합물에 대한 표준 용액을 DMSO 중 1000x 농도로 제조하였다. 가장 높은 농도는 30 mM이었다. 연속 1:1 희석을 6-점 또는 9-점 곡선(예를 들면, 20 mM, 10 mM, 5 mM, 등)에 대하여 이로부터 제조하였다. 이어서, 화합물을 매질에 1:500으로 희석하고, 생성된 용액(100 μ L)을 1:1000의 최종 희석을 위해 각각의 웰에 첨가하였다. 화합물의 각각의 농도를 3회 시험하였다. 세포를 37°C에서 5% CO_2 로 항온처리하였다. 72시간 후, 세포 증식 분석용 셀타이터(CellTiter) 96 수성 원 용액[프로메가(Promega)](20 μ L)을 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 다시 항온처리기에 넣고 2 내지 3시간 후 490 nm에서 흡광도를 기록하였다. 50%까지 대사작용적 활성 세포의 수가 감소된 화합물의 농도를 측정하고 IC_{50} 으로서 기록하였다. 평균 배경 값(매질 만)을 가감하여 "생존율(%)"을 측정하고 DMSO 만으로 처리된 세포로부터 수득된 평균 값에 대한 비로서 나타내었다.

[0425] 본원에 제공된 화합물을 부착 세포 유형의 세포계 분석의 패널에서 시험하였다. 또한, 본원에 제공된 화합물의 역동학을 프로파일링하였다. 데이터를 하기 표 1 및 표 2에 요약하였다.

[0426] [표 1]

[0427] 삼중 음성 유방암 세포주의 IC_{50} (μ M)

화합물 번호	1	2	3
분자량	496	510	529
MDA-MB-468 IC_{50}	5 μ M	2 μ M	4.5 μ M
MDA-MB-231 IC_{50}	13 μ M	6 μ M	3 μ M
4T1 IC_{50}	15 μ M	5 μ M	

[0428]

[0429] [표 2]

[0430] 상승된 eIF4E를 갖는 부착 세포주의 IC_{50} (μ M)

세포주	IC_{50} : 1, 2, 또는 3
SK-MEL-2 (악성 흑색종)	2-16 μ M
SK-MEL-5 (악성 흑색종)	3-17 μ M
SK-MEL-28(악성 흑색종)	5-20 μ M
Panc-1 (도관 췌장암)	5-20 μ M

[0431] ¹B-RAF 돌연변이

[0432] 일 실시양태에서, 혼탁 세포를 사용하여 본원에 제공된 화합물의 IC_{50} 을 세포계 분석으로 측정하였다. 일 실시 양태에서, B-세포 급성 림프구성 백혈병 세포주(Nalm-6, SupB-15, MHH-CALL-4), 급성 골수성 백혈병 세포주(Kg1a) 또는 다발성 골수종 세포주(NCI-H929 또는 U266)를 사용하여 본원에 제공된 화합물의 활성을 세포계 분석으로 측정하였다. 일 실시양태에서, 세포계 분석에 사용된 혼탁 세포는 하기 표 3으로부터 선택된 세포 유형일 수 있다. 혼탁 세포를 사용한 분석은, 40,000 내지 60,000개 세포가 각각의 웰에 첨가되고 화합물이 세포 플레이팅 직후 첨가되는 것을 제외하고 유사하다.

[0433] 본원에 제공된 화합물을 혼탁 세포 유형의 세포계 분석의 패널에서 시험하였다. 데이터를 하기 표 3에 요약하였다.

[0434] [표 3]

[0435] 혼탁 세포 유형에서 화합물의 IC_{50} (μM)

세포주	IC_{50} : 1, 2, 또는 3
백혈병	
Nalm-6 (B-ALL)	5-8 μM
SupB-15 (B-ALL)	14 μM
MHH-CALL-4 (B-ALL)	16 μM
KG1a (AML)	5-15 μM
NCI-H929 (다발성 골수종)	6-16 μM
U266 (다발성 골수종)	11-20 μM

[0436]

[0437] 본원에 제공된 화합물 및 일부 참조 화합물의 IC_{50} 을 삼중 음성 유방암 세포주 MDA-MB-468을 사용하여 세포계 분석으로 측정하였다. 결과를 하기 표 4에 요약하였다.

[0438] [표 4]

[0439] MDA-MB-468 세포에서 화합물의 IC_{50}

화합물 번호	구조	MDA-MB-468 IC_{50} (μM)
1		5
2		2

[0440]

3		4.5
4		12
5		5
6		7
7		2
8		1.5

[0441]

9		5
10		3
참조 화합물 1		>20
참조 화합물 2		10
참조 화합물 3		>20
참조 화합물 4		17

[0442]

참조 화합물 5		>20
참조 화합물 6		>20
참조 화합물 7		14
참조 화합물 8		>20
참조 화합물 9		>20
참조 화합물 10		>20

[0443]

[0444]

[0445] C. 추가 분석

일 실시양태에서, m7GpppN-캡핑된 루시퍼라아제 mRNA 리포터를 갖는 시험관 내 HeLa 세포 추출 번역 시스템을 사용하여 번역 억제 활성에 대하여 본원에 제공된 화합물을 분석하였다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 사이클로헥시미드에 의한 99.3% 억제와 비교하여 DMSO에 대하여 97.4%까지 10 μ M에서 루시퍼라아제 활성을 억제하였다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 루시퍼라아제 활성의 억제는 번역 억제에 특이적이므로 화합물은 100 μ M에서 정제된 루시퍼라아제 단백질의 억제를 보이지 않았다.

사이클린 D는 유방암에서 가장 통상적으로 과발현된 유전자 중 하나이고 높은 수준은 나쁜 예후와 관련된다. 또한, 사이클린 D 과발현은 삼중 음성 기저 유사 종양과 관련된다. 일 실시양태에서, 사이클린 D 과발현에 대한 본원에 제공된 화합물의 효과를 평가하였다. MDA-MB-231 세포를 2 μ M 및 10 μ M의 화합물 1, 및 20 μ M 사이클로헥시미드(CHX)로 12시간 동안 처리하였다. 각각의 베타-액틴 밴드에 대한 사이클린 D3의 밀도비를 웨스턴 블롯(Western blot) 분석으로 측정하고 DMSO(100%)로 정규화하였다. 일 실시양태에서, 10 μ M의 화합물 1은 18 및 24시간에서 사이클린 D3 수준의 감소를 보였다.

암 성장 및 생존을 구동하는 많은 단백질(사이클린, c-myc 및 Pim-1 포함)은 번역 개시 속도를 제한하는 이들의 mRNA의 5'-UTR에서 2차 구조를 갖는다. 일 실시양태에서, 고도로 구조화된 5'-UTR이 없는 mRNA에 비해 상기 mRNA의 번역시 본원에 제공된 화합물의 효과를 평가하였다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 고도로 구조화된 5'-UTR HB3(삼중 스템 루프) 리포터의 우선적인 억제를 보였다.

일 실시양태에서, 종양 기질 중 암 관련된 섬유하세포의 억제에 대하여 본원에 제공된 화합물을 분석하였다. 일 프로토콜에서, 정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)를 24시간 동안 혈청 결핍시키고 이어서 TGF- β 및 0.1% DMSO(대조군) 또는 10 μ M 또는 20 μ M 화합물 1 또는 화합물 2를 첨가하거나 첨가하지 않고 48시간 동안 처리하였다. 세포를 용리하고 SDS-PAGE로 분리하고, PVDF 막 위에 블로팅하고, 항- α -SMA 항체 또는 항- β 액틴 항체와 함께 항온처리하였다(도 1).

또 다른 전형적인 프로토콜에서, 6-웰 플레이트 중 약 50% 합류의 정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)를 DMEM(FBS 없음)으로 24시간 동안 혈청 결핍시키고 TGF- β (30 ng/ml) 및 본원에 제공된 화합물(μ M)로 48시간 동안 처리하였다. 웰당 MPER + HALT(200 μ L)로 용리하였다. 12-웰 SDS PAGE 미니 겔을 브래드포드(Bradford)(레인당 15 내지 17 μ L)로 측정된 바와 같이 유사한 양의 총 단백질로 로딩하였다. PVDF로 옮겨 반-건조시키고, TBST + 1% BSA, 1:5000 마우스 항- α -SMA O/N 4C로 실온에서 1시간 및 TBST + 1% BSA, 1:5000 항-마우스 HRP로 1시간 동안 실온에서 블로킹하였다(도 2).

[0451] D. 유방암에 대한 마우스 이종 이식 모델에서 종양 성장 억제

일 실시양태에서, 마우스 동물 모델에서 종양 성장에 대하여 본원에 제공된 화합물의 효과를 평가하였다. 특정 실시양태에서, 마우스 동물 모델은 유방암에 대 MDA-MB-231 이종 이식 모델이었다. 마우스에서 MDA-MB-231 유방 종양의 성장에 대하여 본원에 제공된 화합물의 효과를 평가하여 연구를 수행하였다. 사용된 시험 시스템을 하기에 요약하였다:

종/계통	마우스/누드
생리적 상태	번역약화됨
연구의 시작시 연령/중량 범위	약 20 g의 체중의 5 내지 주령 동물
동물 공급처	찰스 리버 래보라토리즈(Charles River Laboratories)
동물의 수/성별	40 마리/암컷
식별	투여 개시 전에, 귀 편침에 의해 동물을 식별하였다. 무작위 추출 후, 모든 우리를 프로토콜 수, 군 및 적절한 색-암호화를 갖는 동물 수로 표지하였다.
무작위 추출	종양 유도 전에 동물을 각각의 동물의 처리 군으로 무작위로 임계적으로 나눴다.
세포주	MDA-MB-231 유방 세포 암종
세포주 공급처	ATCC(HTB-26)
세포 배양 조건	라이보비츠(Liebowitz) L-15, 10% FBS, 1% 폐니실린/스트렙토마이신
종양 세포 이식	5.0 x 10 ⁶ 세포, 50% 마트리겔 중 피하로 이식

[0453] 동물을 멸균 옥수수 속대 잠자리, 사료 및 물을 갖춘 미세 격리실에서 우리당 10 마리씩 수용하였다. 마우스를 3일 동안 순응시키고, 사료 및 수돗물을 임의로 제공하였다. 적합한 건강 및 적합성을 보장하기 위해 연구 개

시 전에 동물을 검사하였다. 질환이 발견되거나 부적합한 동물은 연구에 할당하지 않았다. 연구 과정 동안, 12-시간 밝음/12-시간 어둠 주기를 유지하였다. 20 내지 23°C의 공정 온도 범위와 함께 30% 내지 70%의 상대 습도를 유지하였다. 연구 동안 랩다이어트(LabDiet) 5053-보증된 피코랩 로텐트 다이어트(PicoLab Rodent Diet) 및 멸균수를 임의로 제공하였다.

[0455] 예시적인 프로토콜: 군당 10 마리의 마우스에 5×10^6 MDA-MB-231 세포를 좌측에 피하 접종하였다. 종양이 약 100 mm^3 의 평균 부피에 도달했을 때, 동물을 본원에 제공된 화합물로 처리하기 시작하였다(하기 표 5 참조). 시험 물품 또는 비히클을 31일까지 하루 1회 복강내 주사로 제공하였다. 종양을 월요일, 수요일 및 금요일마다 평가하고, 체중 및 조건을 매일 평가하였다.

[0456] [표 5]

화합물로 처리된 연구 군

군	동물의 수	접종물	시험 제품	투여량	주기 *
1	10♀	MDA-MB-231, 5×10^6 세포	비히클	NA	1일 1회, 1 내지 31일
2	8♀	MDA-MB-231, 5×10^6 세포	화합물 1	50/25 mg/kg	1일 1회, 1 내지 31일
3	8♀	MDA-MB-231, 5×10^6 세포	파클리탁셀	6 mg/kg	1일 1회, 1, 3, 5일

[0458] [0459] *종양이 약 100 mm^3 에 도달할 때 치료가 시작되고, 투여 일정 및 투여량은 개별적인 화합물/실험에 따라 조절될 수 있다(예를 들면, 화합물 치료 개시 후).

[0460] 세포 배양: MDA-MB-231 유방암 세포를 10% 소 태아 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 라이보비츠 L-15에서 성장시켰다. 세포를 주기적으로 트립신처리하고 1:3 계대처리하였다. 이식일에, 세포를 PBS로 세척하고, 트립신처리하고 완전 매질에 재현탁하였다. 세포를 무혈청 매질로 3회 세척하였다(1000 rpm으로 5 분 동안 원심분리함). 세포를 1×10^8 세포/mL의 밀도로 재현탁하고 마트리겔로 1:1 희석하였다. 세포를 0.1 mL의 용량으로 23G 바늘을 사용하여 피하 이식하였다.

[0461] 종양 측정: 종양을 매일 모니터하였다. 매일 평가 동안, 동물의 종양이 1500 mm^3 을 초과하는 것으로 나타나는 경우, 종양을 측정하고; 1500 mm^3 초과의 종양을 갖고/갖거나 괴사성 및/또는 괴저성 이동을 하게 되는 동물을 안락사시켰다. 종양을 2개 치수, 즉, 가장 큰 치수(길이, L) 및 이 치수에 수직(너비, W)을 따라 측정함으로써 매주 2회 종양을 측정하였다. 종양 중량을 표준 식: $(L \times W^2)/2$ 을 사용하여 계산하였다. 평균 종양 중량 및 평균의 표준 오차를 각각의 시점에서 각각의 군에 대하여 계산하였다. 아노바(ANOVA)를 사용하여 1차 종양 부피의 차이를 비교하였다.

[0462] 동물 중량: 모든 동물을 연구 전반에 걸쳐서 매주 2회 청량하였다. 군 중량 변화를 일일 군 평균 중량으로서 표시하였다. 이들의 전체 출발 체중의 20% 초과가 손실된 동물을 안락사시켰다.

[0463] 일 실시양태에서, 화합물 1을 예를 들면, 매일 50 mg/kg의 투여량으로 마우스에 투여하고, 상기 투여량을 7일에 25 mg/kg으로 줄였다. 일 실시양태에서, 비히클 군에 대하여 31일에 평균 종양 부피는 $898 \pm 260 \text{ mm}^3$ 인 반면, 화합물 1로 처리된 마우스 군에 대하여 31일에 평균 종양 부피는 $276 \pm 119 \text{ mm}^3$ 이었다. 일 실시양태에서, 비히클 군에 대하여 평균 체중 증가는 4.2%인 반면, 화합물 1로 처리된 마우스 군의 평균 체중 증가는 0.1%이었다.

[0464] 32일에, 화합물 1로 처리된 마우스 군을 2개 군으로 세분하였다. 다음 10일 동안, 1개 군은 계속 치료를 받았지만, 다른 군은 치료를 받지 않았다. 일 실시양태에서, 종양 성장은 화합물 1을 금단하고 10일 이내에 재개되지 않았다.

[0465] 연구 종료시, 여전히 처리가 진행중인 마우스는 화합물의 최종 용량을 제공하고, 2시간 후 희생되었다. 혈장 및 종양에서 화합물의 평균 농도를 측정하였다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 검출가능한 수준은 31일에 처리를 중단한 마우스로부터의 혈장 및 종양 샘플 둘다에서 밝혀졌고, 이는 화합물 1의 덜 빈번한 투여가 임의적일

수 있음을 나타낸다.

[0466] 일 실시양태에서, 삼중 음성 유방암 이종 이식(MDA-MB-231)을 IP 및 PO 투여된 화합물 1 및 화합물 2로 수행하였다. 시간에 따른 평균 종양 부피를 길이 및 너비 측정으로 계산하였다. 평균 종양 크기가 100 mm^3 에 도달했을 때, 처리를 개시하였다. 화합물 1 및 화합물 2를 50 mg/kg IP 및 100 mg/kg PO로 투여하였다. 투여를 스킵하거나 상기 마우스의 체중이 15% 초과로 손실되는 마우스에 대하여 절반으로 줄였다. 종양 성장 억제 데이터를 도 3 내지 6 및 하기 표 6에 요약하였다.

[표 6]

[0468] 희생물에서 납 화합물의 혈장 및 종양 농도

화합물 번호	끝날때까지 치료 여부	동물의 수	치료 용량	희생일	평균 혈장 농도 (μM)	평균 종양 농도(종양 조직의 $\mu\text{M/g}$)
1	예	3	50/25 mg/kg	45	2.33±0.27	1.25±0.09
1	아니오	4	31일 후 없음	45	0.05±0.02	0.07±0.04

[0469]

[표 7]

[0471] 화합물 1 및 2의 포괄적인 PK 연구 및 경구 생체이용률

화합물	IV 투여 (5 mg/kg)	IV 투여 (5 mg/kg)	PO 투여 (25 mg/kg)	PO 투여 (25 mg/kg)
	C0 (ng/mL)	T1/2 (h)	C0 (ng/mL)	T1/2 (h)
화합물 1 마우스	54,647	2.1	5150	1.5
화합물 2 마우스	53,652	2.9	3613	2.4
화합물 2 래트	68,933	1.6	27,600	ND ($\gg 6$)

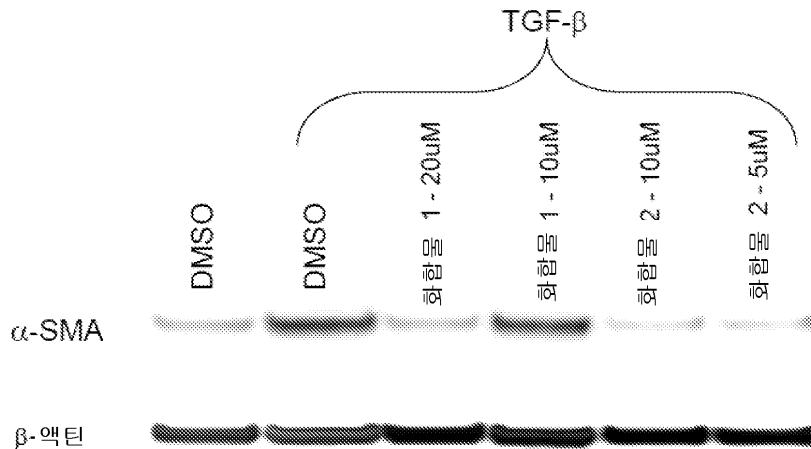
[0472]

[0473] 5 mg/kg IV 및 25 mg/kg PO로 동물에게 투여하였다. 혈장 샘플을 0 내지 6시간의 시간 범위에서 수집하고 LC-MS/MS로 분석하였다.

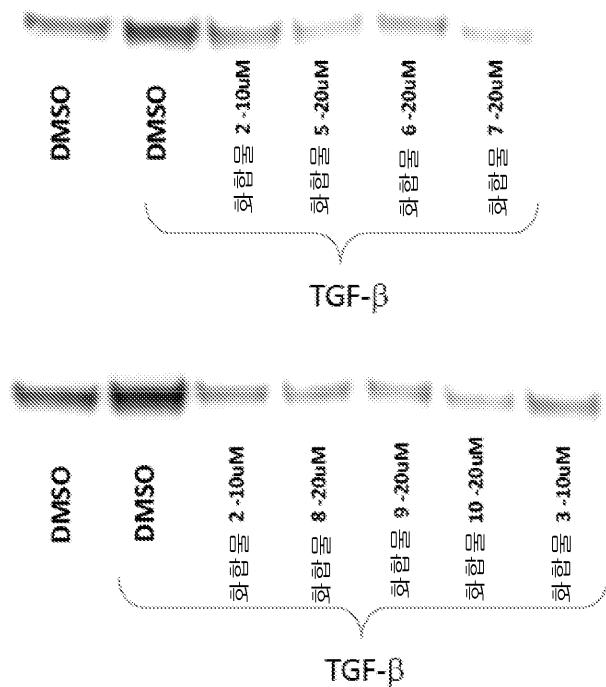
[0474] 상기 제시된 실시예는 청구된 실시양태를 제조하고 사용하는 방법의 설명 및 완전한 개시내용으로 당업자에게 제공되고 본원에 개시된 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에게 명백한 변형이 하기 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 모든 공개, 특허 및 특허출원은 상기 각각의 공개, 특허 또는 특허출원이 이들 전체가 참조로 본원에 혼입되는 것으로 구체적이고 개별적으로 지시된 것처럼 참조로 본원에 혼입된다.

도면

도면1

정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)에서의 α -평활근 액틴(α -SMA) 웨스틴 블롯

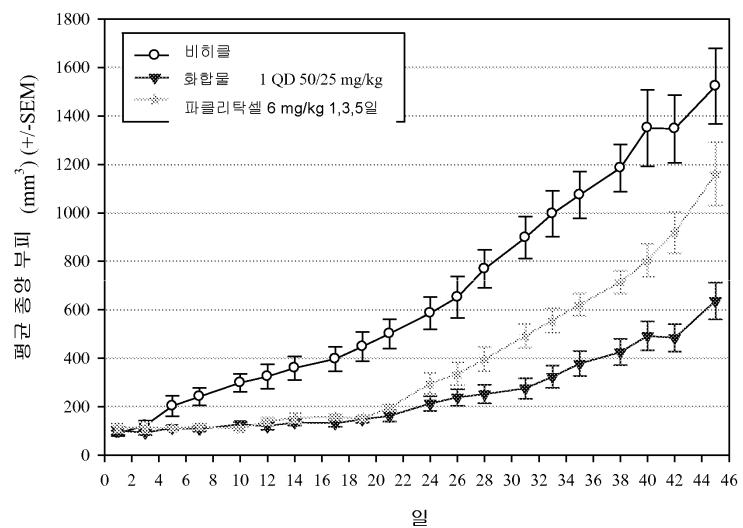
도면2

정상 인간 폐 섬유아세포(NHLF)에서의 α -평활근 액틴(α -SMA) 웨스틴 블롯

도면3

MDA-MB-231 이종이식

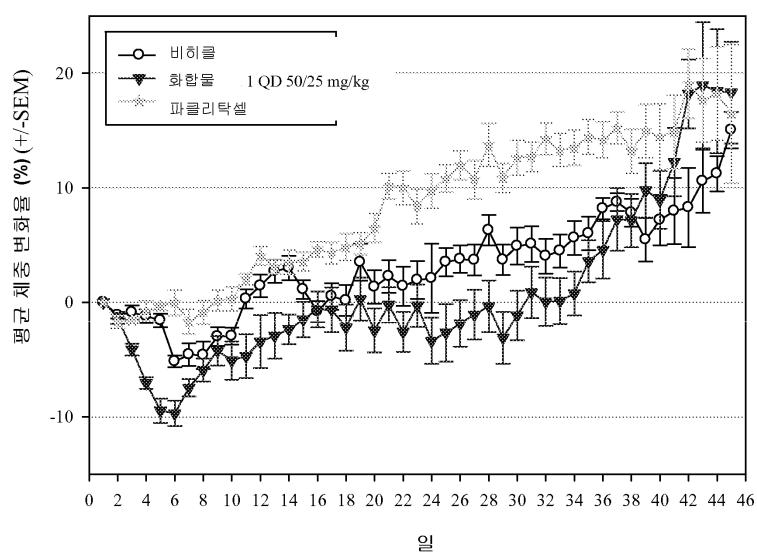
시간에 따른 평균 종양 부피



도면4

MDA-MB-231 이종이식

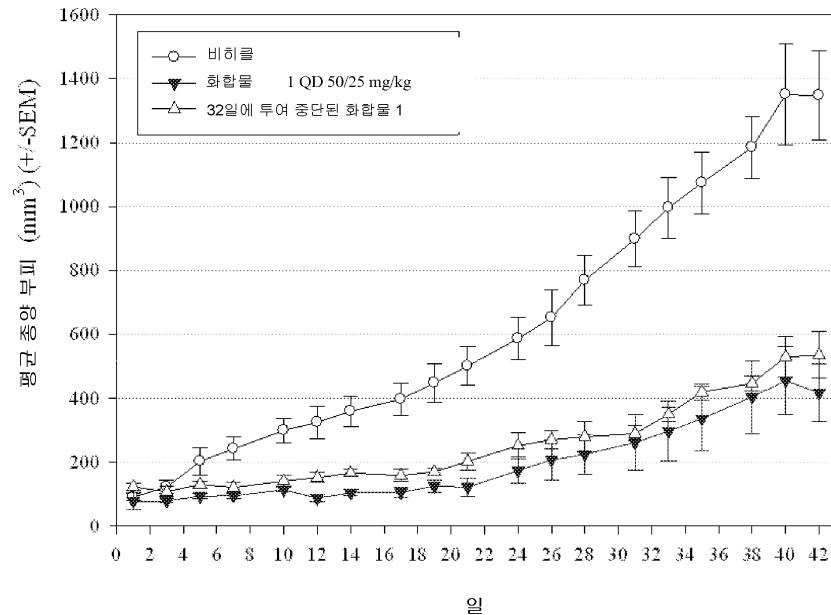
시간에 따른 체중 변화율(%)



도면5

MDA-MB-231 이종이식

약물 방출 단계



도면6

MDA-MB-231 이종이식

화합물 1 및 2의 경구 효능

