



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년11월18일  
(11) 등록번호 10-2329062  
(24) 등록일자 2021년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 471/04 (2013.01)  
A61K 31/4745 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7026922  
(22) 출원일자(국제) 2019년02월16일  
심사청구일자 2020년12월07일  
(85) 번역문제출일자 2019년09월16일  
(65) 공개번호 10-2019-0117657  
(43) 공개일자 2019년10월16일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/018484  
(87) 국제공개번호 WO 2018/152396  
국제공개일자 2018년08월23일  
(30) 우선권주장  
62/460,677 2017년02월17일 미국(US)  
(뒷면에 계속)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02005123079 A2  
W02010088924 A1  
W02013033345 A1  
EP02674170 A1

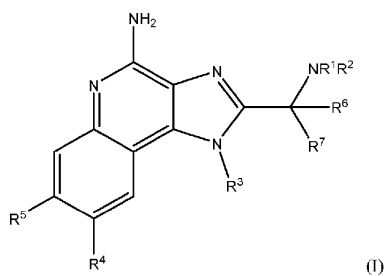
(73) 특허권자  
인네이트 튜머 이뮤니티, 인코포레이티드  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프  
로빈스 라인 로드  
(72) 발명자  
글릭, 개리  
미국 48103 미시간주 앤아버 스노우베리 리지 로  
드 1663  
고쉬, 쇼미르  
미국 02446 매사추세츠주 브록라인 시월 애비뉴  
134 유닛 3  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 NLRP3 조절제로서의 치환된 이미다조-퀴놀린

(57) 요약



본 개시내용은 NLRP3 신호전달의 증가가 대상체 (예를 들어, 인간)에서 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 불충분한 면역 반응과 연관된 상태, 질환 또는 장애)를 치료하는데 유용한 NLRP3을 조절 (예를 들어, 효능작용 또는 부분적으로 효능작용)하는 화학 물질 (예를 들어, 화합물 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 및/또는 수화물, 및/또는 공결정, 및/또는 약물 조합)을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한 조성물 뿐만 아니라 그의 다른 사용 방법 및 제조 방법을 특색으로 한다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/5377** (2013.01)

**A61K 45/06** (2013.01)

**A61P 35/00** (2018.01)

**A61P 37/00** (2018.01)

(72) 발명자

**로쉬, 윌리엄 알.**

미국 33469 플로리다주 테레스타 비치 로드 250 아  
파트먼트 207

**올하바, 에드워드 제임스**

미국 02460 매사추세츠주 뉴턴 스카스데일 로드 11

**오말리, 다니엘**

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

(30) 우선권주장

62/490,881 2017년04월27일 미국(US)

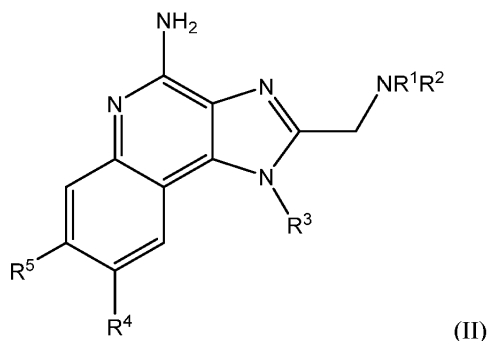
62/573,991 2017년10월18일 미국(US)

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

$R^1$ 은 독립적으로 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C(=O)R^a$ 이고;

$R^2$ 는 독립적으로 H 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^3$ 은 하기와 같고:

(i) H;

(ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;

(iii)  $X-R^8$  (여기서, X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 임);

(iv) 아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인  $(C_{1-3}$  알킬렌)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴); 또는

(v) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인  $(C_{1-3}$  알킬렌)헤테로아릴;

$R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되고:

(i) H;

(ii) 할로;

(iii) 시클로알킬이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-C<sub>3-10</sub> 시클로알킬;

(iv) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

(v) 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴);

(vi) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로

부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴;

(vii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및

(viii) 시클로알케닐이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ - $C_{4-10}$  시클로알케닐;

$R^a$ 는 하기와 같고:

(i) 1 내지 2개의  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;

(ii) 시클로알킬이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ - $C_{3-10}$  시클로알킬;

(iii) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴;

(iv) 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -페닐; 또는

(v) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴;

각 경우의  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

각 경우의  $R^e$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

각 경우의  $R^f$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, -OH, F, Cl,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 시아노, 또는 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐이고;

각 경우의  $R^g$ 는 독립적으로 할로, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 또는  $C_{1-4}$  할로알콕시이고;

각 경우의  $R^h$ 는 독립적으로 -OH, F,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 또는 시아노이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이고;

$R^4$ 는 독립적으로 H 또는 할로이고;

$R^5$ 는 독립적으로

(i) H;

(ii) 할로;

(iii) 시클로알킬이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ - $C_{3-10}$  시클로알킬;

(iv) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로

부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

(v) 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $(C_6-C_{10}$  아릴);

(vi) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;

(vii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및

(viii) 시클로알케닐이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{4-10}$  시클로알케닐

로부터 선택되는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로 H 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬이고;

$R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-4}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이고;

$R^5$ 는 독립적으로 하기로부터 선택되고:

(i) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬;

(ii) 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐;

(iii) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴;

(iv) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및

(v) 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐;

$R^9$ 는 H, OH로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 페닐, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택된 것인 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;

$R^3$ 은 H,  $CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$ 이고;

$R^5$ 는 독립적으로  $CH_3$ , 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이고;

$R^a$ 는 H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 시클로프로필, 또는 티아졸릴인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;

$R^3$ 은 H 또는  $CH_3$ 이고;

$R^5$ 는 독립적으로  $CH_3$ , 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이고;

$R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 시클로프로필인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

$R^1$ 은 독립적으로  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는  $C(=O)R^a$ 이고;

$R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;

$R^3$ 은 H이고;

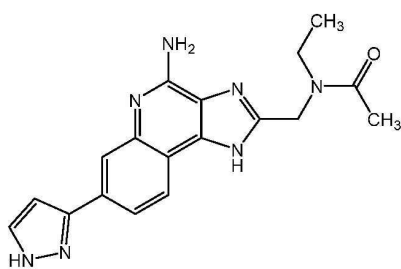
$R^5$ 는 독립적으로 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이고;

$R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 시클로프로필인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

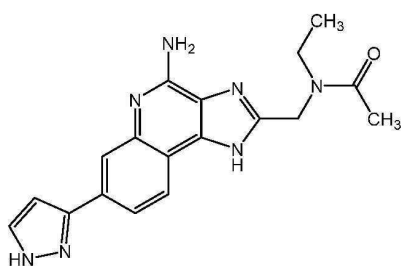
#### 청구항 7

하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



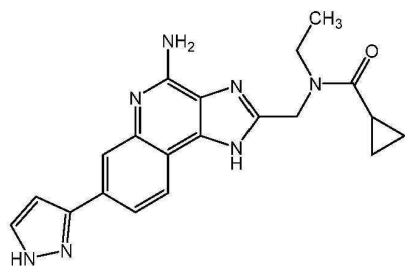
#### 청구항 8

하기 화합물.



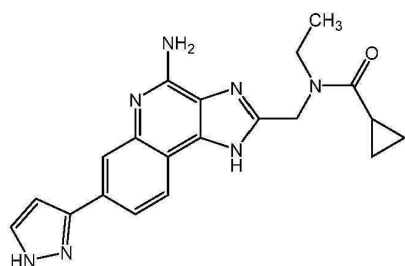
## 청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



## 청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화합물.



## 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 청구된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

삭제

## 청구항 14

제11항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 카포시 육종, 림프종, 항문암, 충수암, 기형양/형문근양 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 기관지 종양, 카르시노이드 종양, 심장 종양, 자궁경부암, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 안암, 난관암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 배세포 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 하인두암, 췌장암, 신장암, 후두암, 만성 골수 백혈병, 구순암 및 구강암, 폐암, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 구내암, 구강암, 골육종, 난소암, 음경암, 인두암, 전립선암, 직장암, 타액선암, 피부암, 소장암, 연부 조직 육종, 고환암, 인후암, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 및 외음부암으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

## 청구항 15

제11항에 있어서, 암이 불응성 암인 제약 조성물.

## 청구항 16

제11항에 있어서, 암이 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 췌장암 및 전립선암으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 17

제11항에 있어서, 하나 이상의 추가의 암 요법과 조합하여 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 추가의 암 요법이 수술, 방사선요법, 화학요법, 독소 요법, 면역요법, 동결요법 또는 유전자 요법 또는 그의 조합을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 19

제17항에 있어서, 추가의 암 요법이 시스플라틴, 카르보플라틴, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드, 옥살리플라틴, 아자티오프린, 메르캅토피린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 탁솔, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 악티노마이신, 안트라시클린, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에피루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신, 류프롤리딘, 고세렐린, 트립토텐린, 히스트렐린, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 압식시맙, 아달리루맙, 알렘투주맙, 아틀리주맙, 바실릭시맙, 벨리루맙, 베바시주맙, 브렌톡시맙 베도틴, 카나키누맙, 세톡시맙, 세르톨리주맙 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 갠투주맙, 골리루맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 인플릭시맙, 이필리루맙, 무로모넵-CD3, 나탈리주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리톡시맙, 토실리주맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 인터류킨-2, 인돌아민 2,3-디옥시게나제, IL-10, 형질전환 성장 인자- $\beta$ , CD39, CD73 아테노신-CD39-CD73, 및 CXCR4-CXCL12로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제17항에 있어서, 추가의 암 요법이 우렐루맙, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, 바를리루맙, CP-870893, 펌브롤리주맙, 니볼루맙, 아테졸리주맙, MEDI4736, 아벨루맙, PDR001, BMS-986016, MGA271, 리틸루맙, IPH2201, 에막투주맙, INCB024360, 갈루니세르티프, 울로쿠플루맙, BKT140, 바비톡시맙, CC-90002, 베바시주맙, 및 MNRP1685A로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 21

제17항에 있어서, 추가의 암 요법이 니볼루맙, 이필리루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙 및 아벨루맙으로부터 선택되는 1종 이상의 작용제를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 22

제11항에 있어서, 종양내로 또는 전신 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제



## 청구항 28

삭제

## 청구항 29

삭제

## 청구항 30

삭제

## 청구항 31

삭제

## 청구항 32

삭제

## 청구항 33

삭제

## 청구항 34

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 2월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 62/460,677, 2017년 4월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/490,881, 2017년 10월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/573,991의 우선권 이익을 주장하고; 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 NLRP3 신호전달의 증가가 대상체 (예를 들어, 인간)에서 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 낮은 T-세포 침윤을 갖는 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행 및/또는 치료 불응성 상태에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 상태, 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한, NLRP3을 조정 (예를 들어, 효능작용 또는 부분적으로 효능작용)하는 화학 물질 (예를 들어, 화합물 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 및/또는 수화물, 및/또는 공결정, 및/또는 약물 조합)을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한 조성물 뿐만 아니라 그의 다른 사용 방법 및 제조 방법을 특색으로 한다.

### 배경 기술

[0005] 뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인-유사 수용체 ("NLR")는 병원체-연관 분자 패턴 ("PAMP") 및 내인성 분자를 검출하는 세포내 수용체의 패밀리를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Ting, J. P. Y. et al., "The NLR gene family: a standard nomenclature," Immunity, 28(3):285-287, (2008)] 참조).

[0006] NLRP는, 피린 도메인을 포함하며 단백질 예컨대 NLRP1, NLRP3, NLRP4, NLRP6, NLRP7 및 NLRP12에 의해 구성되는 NLR의 서브패밀리를 나타낸다. NLRP는 인플라마솜으로 명명되는 다중단백질 복합체의 형성에 수반되는 것으로 여겨진다 (예를 들어, 문헌 [Chaput, C. et al., "NOD-like receptors in lung diseases," Frontiers in Immunology, 4: article 393, (2013)] 참조). 이들 복합체는 전형적으로, 1 또는 2종의 NLR 단백질, CARD 도메인 함유 아홉토시스 연관 스펙(speck)-유사 (ASC) 어댑터 분자 및 프로-카스파제-1 F를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Bauernfeind, F and Hornung, V. "Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome," EMBO Molecular Medicine, 5(6):814-826, (2013)] 참조).

[0007] 이러한 인플라마솜은 NLRP3 스캐폴드, ASC 어댑터 및 프로-카스파제-1에 의해 형성되며 (예를 들어, 문헌 [Hirota, J. A., et al., "The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter," Journal of Allergy and Clinical Immunology, 129(4):1116.e6-1125.e6, (2012) 참조], 그의 발현은 골수 세포 및 인간 기관지 상피 세포에서 염증성 시토카인 및 TLR 효능제에 의해 유도되는 것으로 여겨진다 (상기 문헌). NLRP3 인플라마솜은 프로-IL-1 $\beta$  및 프로-IL-18의 IL-1 $\beta$  및 IL-18로의 프로-카스파제-1-의존성 전환을 매개하는 것으로 여겨진다. 또한, IL-1 $\beta$  및 IL-18은 여러 유형의 암의 치료에서 잠재력을 갖는다 (예를 들어, 문헌 [Chen, L-C. et al., EMBO Mol Med., 4(12):1276-1293 (2012) 및 Tse, B. W-C. et al., PLoS One, 6(9):e24241 (2011)] 참조). IL-18은 결장암 동물 중앙 모델에서 체크포인트 억제제에 대한 저항성을 무효화한다는 것이 밝혀진 바 있다 (예를 들어, 문헌 [Ma, Z. et al., Clin. Cancer Res. Jan 11. (2016) DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1655] 참조).

### 발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 NLRP3 신호전달의 증가가 대상체 (예를 들어, 인간)에서 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 낮은 T-세포 침윤을 갖는 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행 및/또는 치료 불응성 상태에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 상태, 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한, NLRP3을 조정 (예를 들어, 효능작용 또는 부분적으로 효능작용)하는 화학 물질 (예를 들어, 화합물 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 및/또는 수화물, 및/또는 공결정, 및/또는 약물 조합)을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한 조성물 뿐만 아니라 그의 다른 사용 방법 및 제조 방법을 특색으로 한다.

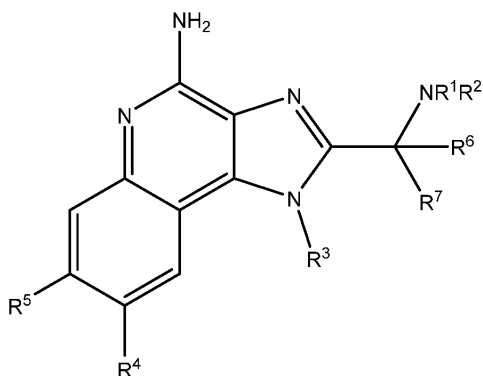
[0009] NLRP3의 "효능제"는, 예를 들어 활성화, 안정화, 변경된 분포 등에 의해 NLRP3의 활성이 증가되도록 단백질 수준에서 NLRP3과 직접 결합하거나 또는 그를 변형시키는 화합물을 포함한다.

[0010] NLRP3 완전 효능제보다 적은 정도로 NLRP3에 대해 효능작용하는 본원에 기재된 특정 화합물은, 검정 시에 길항제뿐만 아니라 효능제로서 기능할 수 있다. 이들 화합물은 NLRP3 상호작용의 최대 효과를 막기 때문에, NLRP3 완전 효능제에 의한 NLRP3의 활성화에 대해 길항작용한다. 그러나, 이러한 화합물은 또한 그 자체로 일부 NLRP3 활성을, 전형적으로 상응하는 양의 NLRP3 완전 효능제보다 적게 활성화시킨다. 이러한 화합물은 "NLRP3의 부분 효능제"로 지칭될 수 있다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 NLRP3의 효능제 (예를 들어, 완전 효능제)이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 NLRP3의 부분 효능제이다.

[0012] 일반적으로, 수용체는 활성 (Ra) 및 불활성 (Ri) 입체형태로 존재한다. 수용체에 영향을 미치는 특정 화합물은 Ra 대 Ri의 비 (Ra/Ri)를 변경시킬 수 있다. 예를 들어, 완전 효능제는 Ra/Ri 비를 증가시키며, "최대" 포화 효과를 유발할 수 있다. 부분 효능제는, 수용체와 결합 시에, 완전 효능제 (예를 들어, 내인성 효능제)에 의해 도출되는 반응보다 낮은 반응을 제공한다. 따라서, 부분 효능제에 대한 Ra/Ri는 완전 효능제에 대한 것보다 낮다. 그러나, 부분 효능제의 효력은 완전 효능제의 효력보다 더 크거나 더 작을 수 있다.

[0013] 한 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특색으로 한다.



[0014]

[0015] 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 본원의 다른 곳에 정의된 바와 같을 수 있다.

[0016] 한 측면에서, NLRP3과 본원에 기재된 화학 물질 (예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그를 함유하는 조성물)을 접촉시키는 것을 포함하는, NLRP3 활성을 조정

(예를 들어, 그에 대해 효능작용, 부분 효능작용, 길항작용)하는 방법을 특색으로 한다. 바람직한 실시양태에서, NLRP3 활성을 조정하는 방법은 효능작용 또는 부분 효능작용이다. 특정 실시양태에서, NLRP3 활성을 조정하는 방법은 효능작용이다. 특정 실시양태에서, NLRP3 활성을 조정하는 방법은 부분 효능작용이다. 방법은, 예를 들어 NLRP3을 포함하는 1종 이상의 세포 (예를 들어, THP-1 세포)를 포함하는 샘플과 화학 물질을 접촉시키는 시험관내 방법을 포함한다. 방법은, 예를 들어 NLRP3 신호전달의 증가가 질환 (예를 들어, 암; 예를 들어, 불응성 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 질환을 갖는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 화학 물질을 투여하는 생체내 방법을 또한 포함할 수 있다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 대상체 (예를 들면, 인간)에서 NLRP3 활성의 감소 (예를 들어, 억제 또는 손상된 NLRP3 신호전달과 연관된 상태, 질환 또는 장애)가 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 것인 상기 상태, 질환 또는 장애를 치료하는데 유용하다.

[0018] 암은 암 치료에 반응하지 않는 (또는 암 치료에 저항성이 있는) 경우 불응성인 것으로 언급된다. 불응성 암은 저항성 암으로도 공지되어 있다.

[0019] 또 다른 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화학 물질 (예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그를 함유하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 암은 불응성 암일 수 있다.

[0020] 추가 측면에서, NLRP3 신호전달의 증가가 질환의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 질환의 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화학 물질 (예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그를 함유하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는 것을 특색으로 한다.

[0021] 또 다른 측면에서, 치료 방법은 NLRP3 신호전달의 증가가 질환의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 질환을 갖는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화학 물질 (예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그를 함유하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하는 것을 특색으로 한다.

[0022] 추가 측면에서, 치료 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화학 물질 (예를 들어, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그를 함유하는 조성물)을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화학 물질은 NLRP3 신호전달의 증가가 질환의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성의 결핍을 교정할 수 있는 것인 질환을 치료하는데 유효한 양으로 투여되어 상기 질환을 치료한다.

[0023] 실시양태는 하기 특색 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0024] 화학 물질은 1종 이상의 추가의 암 요법 (예를 들어, 수술, 방사선요법, 화학요법, 독소 요법, 면역요법, 동결요법 또는 유전자 요법, 또는 그의 조합; 예를 들어, 1종 이상 (예를 들어, 2종, 3종, 4종, 5종, 6종, 또는 그 초과)의 추가의 항암제를 투여하는 것을 포함하는 암 요법)과 조합되어 투여될 수 있다. 추가의 항암제 (화학요법제)의 비제한적 예는 알킬화제 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드 및/또는 옥살리플라틴); 항대사물 (예를 들어, 아자티오프린 및/또는 메르캅토프린); 테르페노이드 (예를 들어, 빈카 알칼로이드 및/또는 탁산; 예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 및/또는 빈데신 탁솔, 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀); 토포이소머라제 (예를 들어, 제I형 토포이소머라제 및/또는 제2형 토포이소머라제; 예를 들어, 캄프토테신, 예컨대 이리노테칸 및/또는 토포테칸; 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트 및/또는 테니포시드); 세포독성 항생제 (예를 들어, 악티노마이신, 안트라시클린, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 이다루비신, 에피루비신, 블레오마이신, 플리카마이신 및/또는 미토마이신); 호르몬 (예를 들어, 루텐화 호르몬 방출 호르몬 효능제; 예를 들어, 류프롤리딘, 고세렐린, 트립토텔린, 히스트렐린, 비칼루타미드, 플루타미드 및/또는 닐루타미드); 항체 (예를 들어, 암식세포, 아달리무맙, 알렘투주맙, 아틀리주맙, 바실릭시맙, 벨리루맙, 베바시주맙, 브렌투시맙 베도틴, 카나키누맙, 세툽시맙, 세르톨리주맙 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 겐투주맙, 골리무맙, 골리무맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 인플릭시맙, 이필리루맙, 무로모넵-CD3, 나탈리주맙, 오파투무맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 라니비주맙, 리툽시맙, 토실리주맙, 토시투모맙 및/또는 트라스투주맙); 항혈관신생제; 시토키인; 혈전제; 성장억제제; 항연축제; 및 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신 3 (TIM3 또는 HAVCR2), 갈렉틴 9 - TIM3, 포스파티딜세린 - TIM3, 림프구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG3), MHC

부류 II - LAG3, 4-1BB-4-1BB 리간드, OX40-OX40 리간드, GITR, GITR 리간드 - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40 리간드, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ICOS-ICOS 리간드, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, BTNL2를 포함한 부티로필린, Siglec 패밀리, TIGIT 및 PVR 패밀리 구성원, KIR, ILT 및 LIR, NKG2D 및 NKG2A, MICA 및 MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, 포스포타디세린, TIM3, 포스포타디세린 - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, 뉴로필린, CD160, CD30, 및 CD155 (예를 들어, CTLA-4 또는 PD1 또는 PD-L1)로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 수용체를 표적화하는 면역 체크포인트 억제제 및 다른 면역조절제 예컨대, 인터류킨-2 (IL-2), 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO), IL-10, 형질전환 성장 인자- $\beta$  (TGF $\beta$ ), CD39, CD73 아데노신-CD39-CD73, 및 CXCR4-CXCL12로부터 선택된 것인 방법.

[0025] 대상체는 암을 가질 수 있으며; 예를 들어, 대상체는 1종 이상의 암 요법을 받았고/거나, 받고 있고/거나, 받을 것이다.

[0026] 암의 비제한적 예는 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 카포시 육종, 림프종, 항문암, 충수암, 기형양/횡문근 양 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 기관지 종양, 카르시노이드 종양, 심장 종양, 자궁경부암, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 담관암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 갑각신경모세포종, 유잉 육종, 안암, 난관암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 배세포 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 하인두암, 췌장암, 신장암, 후두암, 만성 골수 백혈병, 구순암 및 구강암, 폐암, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 구내암, 구강암, 골육종, 난소암, 음경암, 인두암, 전립선암, 직장암, 타액선암, 피부암, 소장암, 연부 조직 육종, 고환암, 인후암, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 및 외음부암을 포함한다.

[0027] 다른 실시양태에서, 포유동물은 암 또는 감염성 질환을 갖는 것으로서 확인된 것이다. 대표적인 감염성 질환은 비제한적으로 아시노박터(*Acinobacter*) 감염, 방선균증, 아프리카 수면병, 후천성 면역결핍 증후군, 아메바증, 아나플라스마증, 탄저병, 아르카노박테리움 하에몰리티쿰(*Arcanobacterium haemolyticum*) 감염, 아르헨티나 출혈열, 회충증, 아스페르길루스증, 아스트로바이러스 감염, 바베시아증, 바실루스 세레우스(*Bacillus cereus*) 감염, 박테리아성 폐렴, 박테리아성 질증, 박테로이데스(*Bacteroides*) 감염, 발란티디움증, 바일리사스카리스(*Baylisascaris*) 감염, BK 바이러스 감염, 흑색 사모증, 블라스토시스티스 호미니스(*Blastocystis hominis*) 감염, 블라스토미세스증, 볼리비아 출혈열, 보툴리눔독소증, 브라질 출혈열, 브루셀라증, 가래트 흑사병, 부르크홀데리아(*Burkholderia*) 감염, 부물리 폐양, 칼리시바이러스(*Calicivirus*) 감염, 캄필로박터증, 칸디다증, 고양이 찰과상, 연조직염, 샤가스병, 연성하감, 수두, 치쿤군야, 클라미디아, 클라미도필라 뉴모니아에(*Chlamydia pneumoniae*) 감염, 콜레라, 색소모세포진균증, 간흡충증, 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*) 감염, 콕시디오이데스진균증, 콜로라도 진드기열, 감기, 크로이츠펔트-야콥병, 크립-쿵고 출혈열, 크립토코쿠스증, 크립토스포리디움증, 피부 유충 이행증, 원포자충증, 낭미충증, 시토메갈로바이러스 감염, 탕기열, 테스모데스무스(*Desmodesmus*) 감염, 디엔타아메바증, 디프테리아, 열두조충증, 메디나충증, 에볼라 출혈열, 에키노코쿠스증, 에를리히아증, 요충증, 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 감염, 엔테로바이러스(*Enterovirus*) 감염, 유행성 발진티푸스, 홍반 감염, 돌발성 발진, 비대흡충증, 간질증, 치명적 가족성 불면증, 사상충증, 클로스트리디움 근괴사(*Clostridium myonecrosis*)에 의한 식중독, 자유-생활 아메바 감염, 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 감염, 가스 괴저, 지오텐리쿰증, 게르스트만-스트라우슬러-샤인커 증후군, 편모충증, 마비저, 악구충증, 임질, 서해부 육아종, A군 스트렙토코쿠스 감염, B군 스트렙토코쿠스 감염, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 감염, 수족구병, 한타바이러스 페 증후군, 하트랜드 바이러스 질환, 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*) 감염, 용혈성-요독성 증후군, 신장 증후군 동반 출혈열, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 간염 E, 단순 포진, 히스토플라스마증, 구충 감염, 인간 보카바이러스 감염, 인간 에빙기이 에를리히아증, 인간 과립구 아나플라스마증, 인간 메타뉴모바이러스 감염, 인간 단핵구성 에를리히아증, 인간 유두종바이러스 감염, 인간 파라인플루엔자 바이러스 감염, 왜소조충증, 엡스타인-바르 바이러스 감염성 단핵구증, 인플루엔자, 포자충증, 가와사키병, 각막염, 킨겔라 킨가에(*Kingella kingae*) 감염, 쿠루병, 라사열, 레지오넬라병, 폰티악열, 리슈마니아증, 나병, 랩토스피라증, 리스테리아증, 라임병, 림프 사상충증, 림프구성 맥락수막염, 말라리아, 마르부르크 출혈열, 홍역, 중동 호흡기 증후군, 유킨저, 수막염, 수막구균 질환, 요코가와흡충증, 미포자충증, 전염성 연속증, 원두, 볼거리, 발진열, 미코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 균종, 구더기증, 신생아 결막염, 변종 크로이츠펔트-야콥병, 노카르디아증, 회선사상충증, 파라콕시디오이데스진균증, 폐흡충증, 파스테우렐라증, 이감염증 카피티스, 이감염증 코르포르티스, 이감염증 푸비스, 골반 염증성 질환, 페르투시스, 흑사병, 폐렴, 회색질척수염, 프레보텔라(*Prevotella*) 감염, 원발성 아메바 수



막뇌염, 진행성 다초점성 백질뇌병증, 앵무새병, Q 열, 광견병, 재귀열, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 리노스포리둠증, 리노바이러스 감염, 리케치아 감염, 리케치아폭스, 리프트 밸리 열, 록키산 홍반열, 로타바이러스 감염, 풍진, 살모넬라증, 중증 급성 호흡기 증후군, 옴, 주혈흡충증, 패혈증, 시겔라증, 대상포진, 천연두, 스포로트리콰증, 스타필로코쿠스 식중독, 스타필로코쿠스 감염, 스타필로코쿠스 감염, 분선충증, 아급성 경화성 범뇌염, 매독, 조충증, 파상풍, 모창 백선, 두부 백선, 체부 백선, 고부 백선, 수부 백선, 흑색 백선, 족부 백선, 조갑 백선, 백선 베르시콜로르, 톡소카라증, 트라코마, 톡소플라스마증, 선모충증, 트리코모나스증, 편충증, 결핵, 야토병, 장티푸스열, 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*) 감염, 밸리 열, 베네수엘라 출혈열, 바이러스성 폐렴, 웨스트 나일 열, 백색 사모증, 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*) 감염, 예르시니아증, 황열, 및 접합균증을 포함한다.

- [0028] 화학 물질은 종양내로 투여될 수 있다.
- [0029] 화학 물질은 전신으로 (경구로, 피하로, 근육내, 정맥내로를 포함하나, 이에 제한되지는 않음) 투여될 수 있다.
- [0030] 방법은 대상체를 확인하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0031] 다른 실시양태는 상세한 설명 및/또는 청구범위에 기재된 것들을 포함한다.
- [0032] 추가의 정의
- [0033] 본원에 제시된 본 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 추가의 용어가 하기 정의된다. 일반적으로, 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학 및 약리학에서의 본원에 사용된 명명법 및 실험실 절차는 널리 공지된 것이며, 관련 기술분야에서 흔히 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 동일한 의미를 갖는다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "NLRP3"은 비제한적으로 핵산, 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 센스 및 안티센스 폴리뉴클레오티드 가닥, 상보적 서열, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 상동성 및/또는 이종상동성 NLRP3 분자, 이소형, 전구체, 돌연변이체, 변이체, 유도체, 스플라이스 변이체, 대립유전자, 상이한 종, 및 그의 활성 단편을 포함하도록 의도된다.
- [0035] 본원에 사용된 제제, 조성물 또는 성분에 대한 용어 "허용되는"은 치료될 대상체의 전반적 건강에 대해 지속적인 유해한 효과를 갖지 않는 것을 의미한다.
- [0036] "API"는 활성 제약 성분을 지칭한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료될 질환 또는 상태의 증상 중 1종 이상을 어느 정도까지 경감시키는, 투여되는 화학 물질 (예를 들어, 미토콘드리아 탈커플링제로서의 활성을 나타내는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 공결정; 예를 들어, 니클로사미드와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 공결정; 예를 들어, 니클로사미드 유사체와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 공결정)의 충분한 양을 지칭한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물체의 임의의 다른 목적하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 필요한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 경우에, 적절한 "유효"량은 임의의 적합한 기술, 예컨대 용량 증량 연구를 사용하여 결정된다.
- [0038] 용어 "부형제" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 제약상 허용되는 물질, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 담체, 용매, 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 한 실시양태에서, 각각의 성분은 제약 제제의 다른 성분과 상용성이며, 합리적 이익/위험 비에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다는 관점에서 "제약상 허용되는" 것이다. 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: (2009); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: (2007); Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, (2009).]을 참조한다.
- [0039] 용어 "제약상 허용되는 염"은, 상기 염이 투여된 유기체에게 유의한 자극을 유발하지 않으며 화합물의 생물학적

활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 제제를 지칭한다. 특정 경우에, 제약상 허용되는 염은 본원에 기재된 화합물을, 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등과 반응시킴으로써 수득된다. 일부 경우에, 제약상 허용되는 염은 본원에 기재된 산성 기를 갖는 화합물을 염기와 반응시켜, 염 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 유기 염기 예컨대 디스클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민의 염, 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신의 염 등을 형성함으로써 수득되거나, 또는 이전에 결정된 다른 방법에 의해 수득된다. 약리학상 허용되는 염은 의약에 사용될 수 있는 한, 구체적으로 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물이 염기와 함께 형성하는 염의 예는, 그와 무기 염기 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 및 알루미늄의 염; 그와 유기 염기 예컨대 메틸아민, 에틸아민 및 에탄올아민의 염; 그와 염기성 아미노산 예컨대 리신 및 오르니틴의 염; 및 암모늄 염을 포함한다. 염은 산 부가염일 수 있으며, 이는 구체적으로 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 질산, 및 인산; 유기 산 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 및 에탄술폰산; 산성 아미노산 예컨대 아스파르트산 및 글루탐산과의 산 부가염에 의해 예시된다.

[0040] 용어 "제약 조성물"은 본원에 기재된 화합물과, 다른 화학적 성분 (본원에서 집합적으로 "부형제"로 지칭됨), 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제 및/또는 증점제의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 유기 체에게 화합물을 투여하는 것을 용이하게 한다. 직장, 경구, 정맥내, 에어로졸, 비경구, 안구, 폐 및 국소 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화합물을 투여하는 다중 기술이 관련 기술분야에 존재한다.

[0041] 용어 "대상체"는 영장류 (예를 들어, 인간), 원숭이, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 또는 마우스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는, 예를 들어 포유동물 대상체, 예컨대 인간과 관련하여 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0042] 질환 또는 장애를 치료하는 것과 관련하여, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 장애, 질환 또는 상태, 또는 장애, 질환 또는 상태와 연관된 증상 중 1종 이상의 완화 또는 제거; 또는 질환, 장애 또는 상태 또는 그 의 1종 이상의 증상의 진행, 확산 또는 악화의 저속화를 포함하도록 의도된다. "암의 치료"는 하기 효과: (1) 종양 성장의 (i) 저속화 및 (ii) 완전 성장 정지를 포함하는 어느 정도까지의 억제; (2) 종양 세포 수의 감소; (3) 종양 크기의 유지; (4) 종양 크기의 감소; (5) 말초 기관으로의 종양 세포 침윤의 (i) 감소, (ii) 저속화 또는 (iii) 완전 예방을 포함하는 억제; (6) 전이의 (i) 감소, (ii) 저속화 또는 (iii) 완전 예방을 포함하는 억제; (7) (i) 종양 크기의 유지, (ii) 종양 크기의 감소, (iii) 종양 성장의 저속화, (iv) 침습의 감소, 저속화 또는 예방을 유발할 수 있는 항종양 면역 반응의 증진, 및/또는 (8) 장애와 연관된 1종 이상의 증상의 중증도 또는 수의 어느 정도까지의 경감 중 1종 이상을 지칭한다.

[0043] 용어 "할로"는 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 또는 아이오도 (I)를 지칭한다.

[0044] 용어 "알킬"은 나타낸 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 쇄를 지칭한다. 예를 들어, C<sub>1-10</sub>은 상기 기가 그 안에 1 내지 10개 (상하한 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다. 비제한적 예는 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-부틸, n-헥실을 포함한다.

[0045] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 독립적으로 선택된 할로로 대체된 것인 알킬을 지칭한다.

[0046] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼 (예를 들어, -OCH<sub>3</sub>)을 지칭한다.

[0047] 용어 "알킬렌"은 분지형 또는 비분지형 2가 알킬 (예를 들어, -CH<sub>2</sub>-)을 지칭한다.

[0048] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알케닐 모이어티는 나타낸 수의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들어, C<sub>2-6</sub>은 상기 기가 그 안에 2 내지 6개 (상하한 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다.

[0049] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알키닐 모이어티는 나타낸 수의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들어, C<sub>2-6</sub>은 상기 기가 그 안에 2 내지 6개 (상하한 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다.

[0050] 용어 "아릴"은 6-탄소 모노시클릭, 10-탄소 비시클릭, 또는 14-탄소 트리시클릭 방향족 고리계를 지칭하며, 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있고, 여기서 모노시클릭 라디칼을 구성하는 고리는 방향족이고, 여기서 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 구성하는 융합된 고리 중 적어도 1개

는 방향족, 예를 들어 테트라히드로나프틸이다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸 등을 또한 포함한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소, 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소를 갖는 포화 시클릭 탄화수소 기를 포함하며, 여기서 시클로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 시클로알킬 기는 비제한적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐, 시클로헥틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "시클로알킬렌"은 2가 시클로알킬을 지칭한다.

[0052] 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭의 경우 1-3개의 헤테로원자, 비시클릭의 경우 1-6개의 헤테로원자, 또는 트리시클릭의 경우 1-9개의 헤테로원자를 가지며, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S로부터 선택된 것인 (예를 들어, 탄소 원자, 및 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭의 경우 각각 1-3개, 1-6개 또는 1-9개의 N, O, 또는 S인 헤테로원자를 갖는) 방향족 5-8원 모노시클릭, 8-12원 비시클릭, 또는 11-14원 트리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있고, 여기서 모노시클릭 라디칼을 구성하는 고리는 방향족이고, 여기서 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 구성하는 융합된 고리 중 적어도 1개는 방향족 (그러나, 헤테로원자를 함유하는 고리가 되어야 하는 것은 아님), 예를 들어 테트라히드로이소퀴놀리닐이다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 티오페닐 또는 티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴 등을 또한 포함한다.

[0053] 용어 "헤테로시클릴"은 모노시클릭의 경우 1-3개의 헤테로원자, 비시클릭의 경우 1-6개의 헤테로원자, 또는 트리시클릭의 경우 1-9개의 헤테로원자를 가지며, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S로부터 선택된 것인 (예를 들어, 탄소 원자, 및 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭의 경우 각각 1-3개, 1-6개, 또는 1-9개의 N, O, 또는 S인 헤테로원자를 갖는) 비방향족 5-8원 모노시클릭, 8-12원 비시클릭, 또는 11-14원 트리시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2 또는 3개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐 등을 포함한다. 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 2가 헤테로시클릴을 지칭한다.

[0054] 추가로, 본 발명의 실시양태의 화합물을 구성하는 원자는 이러한 원자의 모든 동위원소 형태를 포함하도록 의도된다. 본원에 사용된 동위원소는 원자 번호가 동일하지만 질량수가 상이한 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ 를 포함한다.

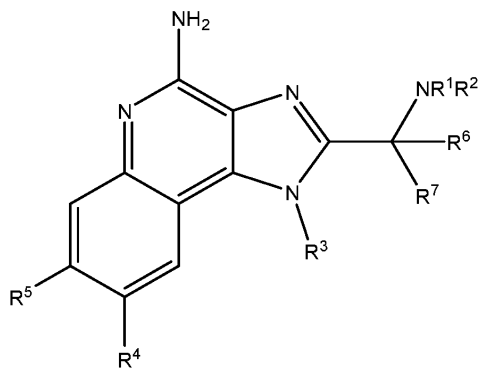
[0055] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 첨부 도면 및 하기 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특색 및 이점은 설명 및 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 본 개시내용은 NLRP3 신호전달의 증가가 대상체 (예를 들어, 인간)에서 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성화의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 상태, 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한, NLRP3을 조정 (예를 들어, 효능작용 또는 부분적으로 효능작용)하는 화학 물질 (예를 들어, 화합물 또는 화합물의 제약상 허용되는 염, 및/또는 수화물, 및/또는 공결정, 및/또는 약물 조합)을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한 조성물 뿐만 아니라 그의 다른 사용 방법 및 제조 방법을 특색으로 한다.

[0057] 화학식 I의 화합물

[0058] 한 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특색으로 한다.



(I)

[0059]

[0060] 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 하기 (1) 또는 (2)에 따라 정의되고:

[0061] (1):

[0062]  $R^1$ 은 독립적으로 H, 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, CHO,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0063]  $R^2$ 는 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0064] 또는

[0065] (2):

[0066]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:

[0067] (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-9개의 고리 탄소 원자, 및

[0068] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;

[0069] 단 3-10개의 고리 원자 중 적어도 1개는  $-C(O)-$ 이고;

[0070]  $R^3$ 은 하기와 같고:

[0071] (i) H;

[0072] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;

[0073] (iii)  $X-R^8$  (여기서, X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2R^a$ ,  $-CONR^cR^d$ , 시아노, 또는  $-NR^eR^{d'}$  임);

[0074] (iv) 아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴); 또는

[0075] (v) 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)헤테로아릴;

[0076]  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



- [0077] (i) 수소;
- [0078] (ii) 할로;
- [0079] (iii) 시아노;
- [0080] (iv)  $-C(=O)OH$ ;
- [0081] (iv)  $-C(=O)OR^a$ ;
- [0082] (v)  $-C(=O)NR^cR^d$ ;
- [0083] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬;
- [0084] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴;
- [0085] (viii) 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ ;
- [0086] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴;
- [0087] (x) Y가 O,  $N(R^e)$ , 또는 S인, 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-Y-C_6-C_{10}$  아릴;
- [0088] (xi) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환되고, Y가 O,  $N(R^e)$ , 또는 S인  $-Y$ -헤테로아릴;
- [0089] (xii)  $-NR^{c'}R^{d'}$ ;
- [0090] (xiii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;
- [0091] (xiv)  $C_{1-4}$  할로알킬;
- [0092] (xv)  $C_{1-6}$  알콕시;
- [0093] (xvi)  $C_{1-4}$  할로알콕시;
- [0094] (xvii)  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ;
- [0095] (xviii)  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ ;
- [0096] (xvii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클로알케닐;
- [0097] 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_3-C_5$  시클로알킬을 형성하고;
- [0098] 단  $R^1$  및  $R^2$ 가 (1)에 따라 정의되는 경우, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이고;

- [0099] 단  $R^1$  및  $R^2$ 가 (2)에 따라 정의되는 경우, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_3-C_5$  시클로알킬을 형성하고;
- [0100]  $R^a$ 는 하기와 같고:
- [0101] (i) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;
- [0102] (ii) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{3-10}$  시클로알킬;
- [0103] (iii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{1-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;
- [0104] (iv) 1-5개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-페닐; 또는
- [0105] (v) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;
- [0106]  $R^b$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환되고;
- [0107] 각 경우의  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^c$ 와  $R^d$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-8개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:  
(a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-7개의 고리 탄소 원자; 및 (b) ( $R^c$  및  $R^d$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0108] 각 경우의  $R^{c'}$  및  $R^{d'}$ 는 독립적으로 H,  $R^a$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^{c'}$  및  $R^{d'}$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-8개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고: (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-7개의 고리 탄소 원자; 및 (b) ( $R^{c'}$  및  $R^{d'}$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0109] 각 경우의  $R^e$ 는 독립적으로 H;  $C_{1-4}$  알킬;  $C_{3-6}$  시클로알킬; 페닐;  $-C(=O)(C_{1-4}$  알킬);  $-C(=O)O(C_{1-4}$  알킬); 및  $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의  $C_{1-4}$  알킬은 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환되고; 각각의  $C_{3-6}$  시클로알킬은 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환되고; 각각의 페닐은 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환되고;
- [0110] 각 경우의  $R^f$ 는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0111] 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;

- [0112]  $C_{1-4}$  할로알킬; -OH; 옥소; -F; -Cl;  $-N(R')(R'')$ ;  $-N(R')(C(=O)C_{1-4}$  알킬);  $C_{1-4}$  알콕시;  $C_{1-4}$  할로알콕시;  $-C(=O)(C_{1-4}$  알킬);  $-C(=O)O(C_{1-4}$  알킬);  $-C(=O)OH$ ;
- [0113]  $-C(=O)N(R')(R'')$ ;  $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  알킬); 시아노; 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각 독립적으로 N,  $N(R')$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴; 및 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐; 여기서 각 경우의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨;
- [0114] 각 경우의  $R^h$ 는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0115] (i) 할로;
- [0116] (ii) 시아노;
- [0117] (iii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;
- [0118] (iv)  $C_{2-6}$  알케닐;
- [0119] (v)  $C_{2-6}$  알킬닐;
- [0120] (vi)  $C_{1-4}$  할로알킬;
- [0121] (vii)  $C_{1-4}$  알콕시;
- [0122] (viii)  $C_{1-4}$  할로알콕시;
- [0123] (ix) 1-4개의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{3-6}$  시클로알킬;
- [0124] (x) 3-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;
- [0125] (xi)  $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$  알킬);
- [0126] (xii)  $-NO_2$ ;
- [0127] (xiii) -OH;
- [0128] (xiv)  $-N(R')(R'')$ ;
- [0129] (xv)  $-N(R')(C(=O)C_{1-3}$  알킬);
- [0130] (xvi)  $-C(=O)(C_{1-4}$  알킬);
- [0131] (xvii)  $-C(=O)O(C_{1-4}$  알킬);
- [0132] (xviii)  $-C(=O)OH$ ; 및
- [0133] (xix)  $-C(=O)N(R')(R'')$ ;
- [0134] 여기서 각 경우의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0135] 각 경우의  $R^h$ 는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0136] -OH, -OBn, -F,  $-N(R')(R'')$ ,  $-N(R')(C(=O)C_{1-4}$  알킬),  $-N(R')(C(=O)OC_{1-4}$  알킬),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,


$-C(=O)O(C_{1-4}$  알킬),  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)N(R')(R'')$ ,  $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  알킬), 및 시아노; 여기서 각 경우의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 (예를 들어, 모든) 조항이 적용된다:

[0138] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 인 경우,  $R^1$ 은  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 이 아니다;

[0139] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 과  $R^2$ 가 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하는 경우,  $R^1$  및  $R^2$ 로부터 형성된 헤테로시클릴의 고리 원자 중 어느 것도 S가 아니다;

[0140] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 과  $R^2$ 가 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하는 경우,  $R^1$  및  $R^2$ 로부터 형성된 헤테로시클릴은 5개의 고리 원자를 포함하지 않는다;

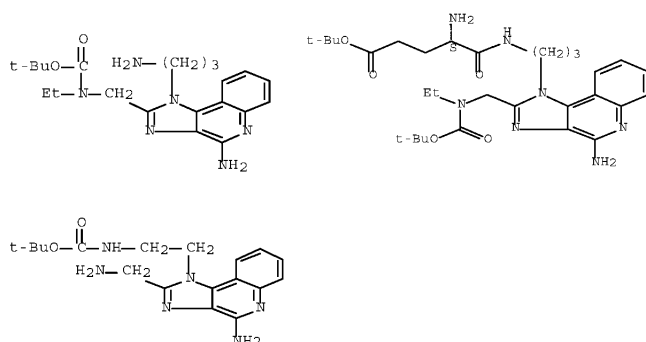
[0141] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 인 경우,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 를 형성하지 않는다;

[0142] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 인 경우,  $R^1$ 은  $-C(=O)NR^cR^d$ 가 아니다;

[0143] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 이  $-C(=O)NR^cR^d$ 이고,  $R^c$  및  $R^d$  중 1개가 H인 경우;  $R^c$  및  $R^d$  중 다른 것은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택된 것이 아니다;

[0144] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 이  $-C(=O)NR^cR^d$ 이고,  $R^c$  및  $R^d$  중 1개가 H인 경우;  $R^c$  및  $R^d$  중 다른 것은 H, Me, 또는 Et로부터 선택된 것이 아니다;

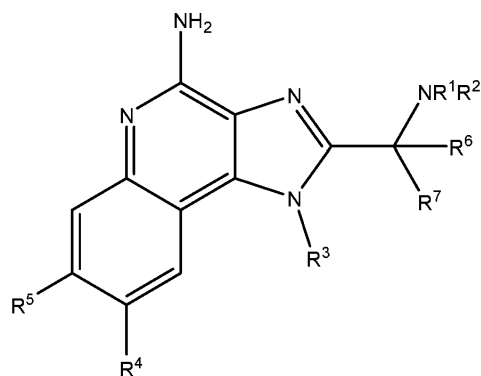
[0145] 단 화학식 I의 화합물은



[0146]

[0147]로부터 선택된 것이 아니다.

[0148] 한 측면에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특색으로 한다



(I)

[0149]

[0150] 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 하기 (1) 또는 (2)에 따라 정의되고:

- [0151] (1):
- [0152]  $R^1$ 은 독립적으로 H, 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0153]  $R^2$ 는 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [0154] 또는
- [0155] (2):
- [0156]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:
- [0157] (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-9개의 고리 탄소 원자, 및
- [0158] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0159] 단 3-10개의 고리 원자 중 적어도 1개는  $-C(O)-$ 이고;
- [0160]  $R^3$ 은 하기와 같고:
- [0161] (i) H;
- [0162] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;
- [0163] (iii)  $X-R^8$  (여기서, X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2R^a$ ,  $-CONR^cR^d$ , 시아노, 또는  $-NR^{c'}R^{d'}$ 임);
- [0164] (iv) 아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)-( $C_6-C_{10}$  아릴); 또는
- [0165] (v) 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)헤테로아릴;
- [0166]  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0167] (i) 수소;
- [0168] (ii) 할로;
- [0169] (iii) 시아노;
- [0170] (iv)  $-C(=O)OH$ ;
- [0171] (iv)  $-C(=O)OR^a$ ;
- [0172] (v)  $-C(=O)NR^cR^d$ ;
- [0173] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{3-10}$  시클로알킬;
- [0174] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로

시클릴;


- [0175] (viii) 1-4개의  $R^k$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-(C_6-C_{10} \text{ 아틸})$ ;
- [0176] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아틸이 1-3개의  $R^k$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아틸;
- [0177] (x) Y가 O,  $N(R^e)$ , 또는 S인, 1-4개의  $R^k$ 로 임의로 치환된  $-Y-C_6-C_{10} \text{ 아틸}$ ;
- [0178] (xi) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아틸이 1-3개의  $R^k$ 로 임의로 치환되고, Y가 O,  $N(R^e)$ , 또는 S인  $-Y$ -헤테로아틸;
- [0179] (xii)  $-NR^{c'}R^{d'}$ ;
- [0180] (xiii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6} \text{ 알킬}$ ;
- [0181] (xiv)  $C_{1-4} \text{ 할로알킬}$ ;
- [0182] (xv)  $C_{1-6} \text{ 알콕시}$ ;
- [0183] (xvi)  $C_{1-4} \text{ 할로알콕시}$ ;
- [0184] (xvii)  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ;
- [0185] (xviii)  $-S(O)_{1-2}NR^d$ ;
- [0186] (xiv) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클로알케닐;
- [0187] 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-2} \text{ 알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^6$ 과  $R^7$ 은 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_3-C_5$  시클로알킬을 형성하고;
- [0188] 단  $R^1$  및  $R^2$ 가 (1)에 따라 정의되는 경우, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이고;
- [0189] 단  $R^1$  및  $R^2$ 가 (2)에 따라 정의되는 경우, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-2} \text{ 알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^6$ 과  $R^7$ 은 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_3-C_5$  시클로알킬을 형성하고;
- [0190]  $R^a$ 는 하기와 같고:
- [0191] (i) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6} \text{ 알킬}$ ;
- [0192] (ii) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10} \text{ 시클로알킬}$ ;
- [0193] (iii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{1-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴;

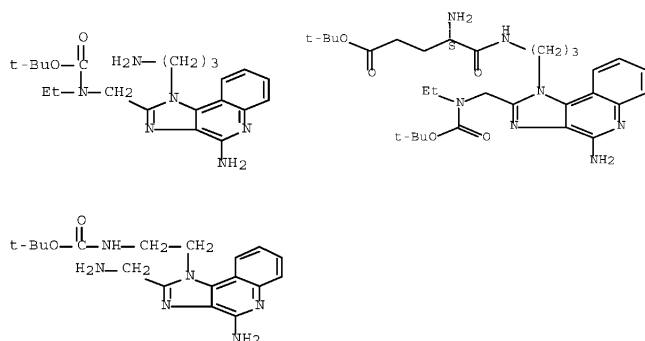
- [0194] (iv) 1-5개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -페닐; 또는
- [0195] (v) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴;
- [0196]  $R^b$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐, 또는 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환되고;
- [0197] 각 경우의  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^c$ 와  $R^d$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-8개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:  
(a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-7개의 고리 탄소 원자; 및 (b) ( $R^c$  및  $R^d$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0198] 각 경우의  $R^{c'}$  및  $R^{d'}$ 는 독립적으로 H,  $R^a$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^{c'}$  및  $R^{d'}$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-8개의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고: (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-7개의 고리 탄소 원자; 및 (b) ( $R^{c'}$  및  $R^{d'}$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0199] 각 경우의  $R^e$ 는 독립적으로 H;  $C_{1-4}$  알킬;  $C_{3-6}$  시클로알킬; 페닐;  $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ;  $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ; 및  $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 알킬})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 각각의  $C_{1-4}$  알킬은 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환되고; 각각의  $C_{3-6}$  시클로알킬은 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환되고; 각각의 페닐은 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환되고;
- [0200] 각 경우의  $R^f$ 는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0201] 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;
- [0202]  $C_{1-4}$  할로알킬; -OH; 옥소; -F; -Cl;  $-N(R')(R'')$ ;  $-N(R')(C(=O)C_{1-4} \text{ 알킬})$ ;  $C_{1-4}$  알콕시;  $C_{1-4}$  할로알콕시;  $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ;  $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ;  $-C(=O)OH$ ;
- [0203]  $-C(=O)N(R')(R'')$ ;  $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 알킬})$ ; 시아노; 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴; 및 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐; 여기서 각 경우의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0204] 각 경우의  $R^g$ 는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0205] (i) 할로;
- [0206] (ii) 시아노;

- [0207] (iii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;
- [0208] (iv)  $C_{2-6}$  알케닐;
- [0209] (v)  $C_{2-6}$  알키닐;
- [0210] (vi)  $C_{1-4}$  할로알킬;
- [0211] (vii)  $C_{1-4}$  알콕시;
- [0212] (viii)  $C_{1-4}$  할로알콕시;
- [0213] (ix) 1-4개의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌) $-C_{3-6}$  시클로알킬;
- [0214] (x) 3-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;
- [0215] (xi)  $-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$  알킬);
- [0216] (xii)  $-NO_2$ ;
- [0217] (xiii)  $-OH$ ;
- [0218] (xiv)  $-N(R')(R'')$ ;
- [0219] (xv)  $-N(R')(C(=O)C_{1-3}$  알킬);
- [0220] (xvi)  $-C(=O)(C_{1-4}$  알킬);
- [0221] (xvii)  $-C(=O)O(C_{1-4}$  알킬);
- [0222] (xviii)  $-C(=O)OH$ ; 및
- [0223] (xix)  $-C(=O)N(R')(R'')$ ;
- [0224] 여기서 각 경우의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0225] 각 경우의  $R^h$ 는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0226]  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-N(R')(R'')$ ,  $-N(R')(C(=O)C_{1-4}$  알킬),  $-N(R')(C(=O)OC_{1-4}$  알킬),  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $-C(=O)O(C_{1-4}$  알킬),  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)N(R')(R'')$ ,  $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$  알킬), 및 시아노; 여기서 각 경우의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 (예를 들어, 모든) 조항이 적용된다:
- [0228] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 인 경우,  $R^1$ 은  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 이 아니다;
- [0229] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 과  $R^2$ 가 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릴을 형성하는 경우,  $R^1$  및  $R^2$ 로부터 형성된 헤테로시클릴의 고리 원자 중 어느 것도 S가 아니다;
- [0230] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 과  $R^2$ 가 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하는 경우,  $R^1$  및  $R^2$ 로부터 형성된 헤테로시클릴은 5개의 고리 원자를 포함하지 않는다;





- [0231] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 인 경우,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 를 형성하지 않는다;
- [0232] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 인 경우,  $R^1$ 은  $-C(=O)NR^cR^d$ 가 아니다;
- [0233] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 이  $-C(=O)NR^cR^d$ 이고,  $R^c$  및  $R^d$  중 1개가 H인 경우;  $R^c$  및  $R^d$  중 다른 것은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택된 것이 아니다;
- [0234] 단  $R^8$ 이  $NR^{c'}R^{d'}$ 이고,  $R^1$ 이  $-C(=O)NR^cR^d$ 이고,  $R^c$  및  $R^d$  중 1개가 H인 경우;  $R^c$  및  $R^d$  중 다른 것은 H, Me, 또는 Et로부터 선택된 것이 아니다;
- [0235] 단 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택된 것이 아니다:

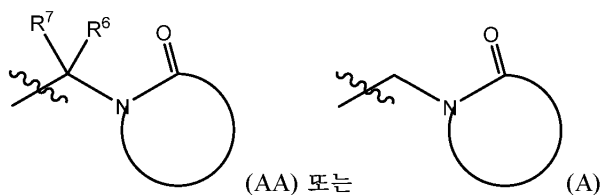


- [0236]
- [0237] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H이다.
- [0238] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 비치환된  $C_{1-2}$  알킬 (예를 들어,  $CH_3$ )이다.
- [0239] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개는 수소 이외의 것이다.
- [0240] 일부 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 (1)에 따라 정의된다.
- [0241] 일부 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 (2)에 따라 정의된다.
- [0242] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는  $C_5-C_7$  시클로알케닐 및/또는 아지도를 추가로 포함한다.
- [0243] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이고/거나  $R^4$  및  $R^5$  중 1개는 수소 이외의 것이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이다.
- [0245] 일부 실시양태에서,  $R^8$ 은  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2R^a$ ,  $-CONR^cR^d$ , 및 시아노이다.
- [0246] 가변기  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$  및  $R^7$
- [0247] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 하기 (1)에 따라 정의되고:
- [0248] (1):
- [0249]  $R^1$ 은 독립적으로 H, 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ ; 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0250]  $R^2$ 는 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0251] 이들 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이다.
- [0252] 가변기  $R^1$
- [0253] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 독립적으로  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0254] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)R^a$ 이다.
- [0255] 특정 실시양태에서,  $R^a$ 는 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 특정 실시양태에서,  $R^a$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 예를 들어,  $R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬 (예를 들어,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ )로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 예로서,  $R^a$ 는 비치환된, 분지형  $C_{3-6}$  알킬 (예를 들어, 이소-프로필)일 수 있다.
- [0256] 다른 실시양태에서,  $R^a$ 는  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬은 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된다. 예를 들어,  $R^a$ 는  $C_{3-10}$  (예를 들어,  $C_{3-8}$  또는  $C_{3-6}$ ) 시클로알킬일 수 있고, 여기서 시클로알킬은 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환되고; 예를 들어,  $R^a$ 는 비치환된  $C_{3-10}$  (예를 들어,  $C_{3-8}$  또는  $C_{3-6}$  또는  $C_{3-5}$  또는  $C_{3-4}$ ) 시클로알킬일 수 있다. 각각의 상기 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필이다.
- [0257] 다른 실시양태에서,  $R^a$ 는 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴이다. 예를 들어,  $R^a$ 는 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴일 수 있다.
- [0258] 다른 실시양태에서,  $R^a$ 는 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴일 수 있다.
- [0259] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 이다.
- [0260] 이들 특정 실시양태에서,  $R^b$ 는  $C_{1-6}$  알킬 (예를 들어,  $CH_3$ )이다.
- [0261] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)NR^cR^d$ 이다. 이들 특정 실시양태에서, 각각의  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0262] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 예를 들어,  $R^1$ 은  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다 (예를 들어,  $R^1$ 은  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 일 수 있음).
- [0263] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H이다.
- [0264] 가변기  $R^2$
- [0265] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 예를 들어,  $R^2$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다 (예를 들어,  $R^2$ 는  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 일 수 있음).

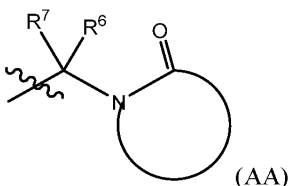
- [0266] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 H이다.
- [0267] 비제한적 조합
- [0268] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 독립적으로  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$  (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^2$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)이다.
- [0269] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 독립적으로  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$  (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^2$ 는 H이다.
- [0270] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)이고;  $R^2$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)이다.
- [0271] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)이고;  $R^2$ 는 H이다.
- [0272] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H이고;  $R^2$ 는 H이다.
- [0273] 일부 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ , 및  $R^7$ 은 하기 (2)에 따라 정의되고:
- [0274] (2):
- [0275]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 (예를 들어, 1개의 이중 결합 또는 2개의 이중 결합) 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:
- [0276] (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-9개의 고리 탄소 원자, 및
- [0277] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0278] 단 3-10개의 고리 원자 중 적어도 1개는  $-C(O)-$ 이다.
- [0279] 일부 실시양태에서,
- [0280]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:
- [0281] (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-9개의 고리 탄소 원자, 및
- [0282] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0283] 단 3-10개의 고리 원자 중 적어도 1개는  $-C(O)-$ 이다.
- [0284] 일부 실시양태에서:
- [0285]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 4-7개 (예를 들어, 5-6개)의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 (예를 들어, 포화) 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:
- [0286] (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 1-6개의 (예를 들어, 1-5개의) 고리 탄소 원자, 및
- [0287] (b) 각각이 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-2개의 고리 헤테로원자;
- [0288] 단 1개의 고리 원자는  $-C(O)-$ 이다.

[0289] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0290]

[0291] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0292]

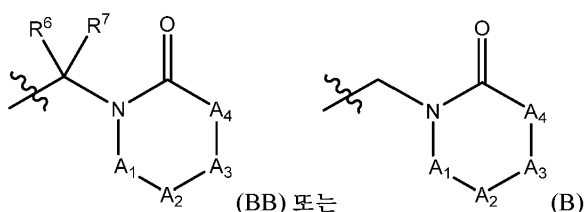
[0293] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^6$ 과  $R^7$ 은 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_3-C_5$  시클로알킬을 형성한다.

[0294]

특정 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이다.

[0295]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)의  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0296]

[0297] 여기서,

[0298]

$A_1$ 은 결합,  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ 이고;

[0299]

$A_2$ 는  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ 이고;

[0300]

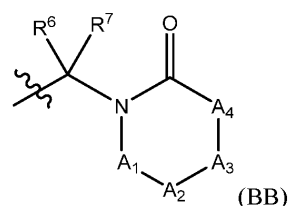
$A_3$ 은  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ ; O, 또는  $N(R^e)$ 이고;

[0301]

$A_4$ 는  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ ; O, 또는  $N(R^e)$ 이고; 단  $A_3$  및  $A_4$  둘 다가  $N(R^e)$ , O 또는 그의 조합일 수는 없다.

[0302]

특정 실시양태에서, 화학식 (I)의  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$ 는 하기 화학식을 갖는다:



[0303]

- [0304] 여기서,
- [0305]  $A_1$ 은 결합,  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ 이고;
- [0306]  $A_2$ 는  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ 이고;
- [0307]  $A_3$ 은  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ ; 또는  $N(R^e)$ 이고;
- [0308]  $A_4$ 는  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$ ; 또는  $N(R^e)$ 이고; 단  $A_3$  및  $A_4$  둘 다가  $N(R^e)$ 일 수는 없다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 및 비치환된  $C_{1-2}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는  $R^6$ 과  $R^7$ 은 각각이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_3-C_5$  시클로알킬을 형성한다.
- [0310] 특정 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이다.
- [0311] 일부 실시양태에서,  $A_1$ 은 결합 (즉, 5-원 고리 형성)일 수 있다.
- [0312] 이들 특정 실시양태에서, 각각의  $A_2$  및  $A_4$ 는 독립적으로  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 및  $C(R^f)_2$ 로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 각각의  $A_2$  및  $A_4$ 는  $CH_2$ 일 수 있다. 이들 특정 실시양태에서,  $A_3$ 은  $CH_2$  또는  $CHR^f$ 이다.
- [0313] 이들 실시양태 중 다른 것에서,  $A_2$  및  $A_4$  중 1개 (예를 들어,  $A_2$ )는  $C(O)$ 일 수 있고,  $A_2$  및  $A_4$  중 다른 것 (예를 들어,  $A_4$ )은 독립적으로  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 및  $C(R^f)_2$ 로부터 선택될 수 있다. 예를 들어,  $A_2$ 는  $C(O)$ 일 수 있고,  $A_4$ 는  $CH_2$ 일 수 있다. 이들 특정 실시양태에서,  $A_3$ 은  $CH_2$  또는  $CHR^f$ 이다.
- [0314] 이들 실시양태 중 또 다른 것에서,  $A_4$ 는 O 또는  $N(R^e)$ 일 수 있고; 각각의  $A_2$  및  $A_3$ 은 독립적으로  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 및  $C(R^f)_2$ 로부터 선택될 수 있다 (예를 들어,  $A_2$  및  $A_3$  중 1개는  $CH_2$ 이고, 다른 것은  $CHR^f$  또는  $C(R^f)_2$ 이다).
- [0315] 일부 실시양태에서,  $A_1$ 은  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 또는  $C(R^f)_2$  (즉, 6-원 고리 형성)이다. 이들 특정 실시양태에서,  $A_2$  및  $A_4$ 는 독립적으로  $CH_2$ ,  $CHR^f$ , 및  $C(R^f)_2$ 로부터 선택될 수 있다.
- [0316] 이들 특정 실시양태에서,  $A_3$ 은  $CH_2$  또는  $CHR^f$ 이거나; 또는  $A_3$ 은 O, 또는  $N(R^e)$ 이다.
- [0317] 상기 특정 실시양태에서,  $R^f$ 는  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 5-10개의 고리 원자를 포함하는 -헤테로아릴이고, 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴은 1-3개의  $R^e$ 로 임의로 치환되고; 페닐은 1-4개의  $R^e$ 로 임의로 치환된다.
- [0318] (2)의 일부 실시양태에서, 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이다.
- [0319] 가변기  $R^3$
- [0320] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H이다.
- [0321] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 비치환된  $C_{1-2}$  알킬 (예를 들어,  $CH_3$ )이다.
- [0322] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕

시,  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ;  $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ , 시아노, 또는  $-\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 이다. 특정 실시양태에서,  $\text{R}^8$ 은  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시,  $-\text{C}_{1-4}$  할로알콕시,  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ;  $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ , 및 시아노이다.

[0323] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은  $-(\text{C}_{1-3}$  알킬렌)- $(\text{C}_{6-10}$  아릴)이고, 여기서 아릴은  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-4}$  할로알킬,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 및  $\text{C}_{1-4}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0324] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $\text{N}(\text{R}^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-4}$  할로알킬,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 및  $\text{C}_{1-4}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인  $-(\text{C}_{1-3}$  알킬렌)헤테로아릴이다.

[0325] 가변기  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$

[0326] 일부 실시양태에서, 각각의  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 수소이다.

[0327] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$  중 1개 (예를 들어,  $\text{R}^4$ )는 수소이고, 다른 것 (예를 들어,  $\text{R}^5$ )은 수소 이외의 치환기이다.

[0328] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 각각 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0329] (i) 수소;

[0330] (ii) 할로;

[0331] (iii) 시아노;

[0332] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(\text{C}_{0-3}$  알킬렌)- $\text{C}_{3-10}$  시클로알킬;

[0333] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $\text{N}(\text{R}^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(\text{C}_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

[0334] (viii) 1-4개의  $\text{R}^g$ 로 임의로 치환된  $-(\text{C}_{0-3}$  알킬렌)- $\text{C}_{6-10}$  아릴;

[0335] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $\text{N}(\text{R}^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $\text{R}^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(\text{C}_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;

[0336] (xiv)  $\text{C}_{1-4}$  할로알킬.

[0337] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$  중 1개 (예를 들어,  $\text{R}^5$ )는 하기와 같고:

[0338] (ii) 할로;

[0339] (iii) 시아노;

[0340] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(\text{C}_{0-3}$  알킬렌)- $\text{C}_{3-10}$  시클로알킬;

[0341] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $\text{N}(\text{R}^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(\text{C}_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

- [0342] (viii) 1-4개의  $R^k$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{6-10}$  아릴;
- [0343] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^k$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴;
- [0344] (xiv)  $C_{1-4}$  할로알킬;
- [0345] 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0346] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^k$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0347] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^k$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0348] 대표적인 헤테로아릴 기는 비제한적으로 티에닐, 피리디닐, 푸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티오디아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피라닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 티아졸릴 벤조티에닐, 벤조사디아졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 퓨리닐, 티에노피리디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 피라졸로[4,3-c]피리딘, 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 테트라졸릴, 크로만, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신, 벤조[d][1,3]디옥솔, 2,3-디히드로벤조푸란, 테트라히드로퀴놀린, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]옥사티인, 이소인돌린을 포함한다.
- [0349] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-2개의  $R^k$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0350] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N 및  $N(R^e)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-2개의  $R^k$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0351] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 피롤릴 (C-연결된 피롤릴 또는 N-연결된 피롤릴), 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 여기서 각각은 1-2개의  $R^k$ 로 임의로 치환되고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0352] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 피롤릴 (C-연결된 피롤릴 또는 N-연결된 피롤릴), 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 여기서 각각은 1-2개의  $R^k$ 로 임의로 치환되고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0353] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 N-연결된-피라졸릴, N-연결된 피롤릴, N-연결된 이미다졸릴, N-연결된 트리아졸릴, 또는 N-연결된 테트라졸릴이며, 이는 1-2개의  $R^k$ 로 임의로 치환되고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0354] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 C-연결된-피라졸릴, C-연결된 피롤릴, C-연결된 이미다

졸릴, C-연결된 트리아졸릴, 또는 C-연결된 테트라졸릴이며, 이는 1-2개의  $R^g$ 로 임의로 치환되고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0355] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 1-2개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 피라졸릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0356] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 1-2개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 C-연결된 피라졸릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0357] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 1-2개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 N-연결된 피라졸릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0358] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 아릴은 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환되고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0359] 특정 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴 (예를 들어, 페닐)이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0360] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴이고; 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0361] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$  (예를 들어, 옥소)로 임의로 치환된 것인 헤테로시클릴이고, 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0362] 비제한적 조합

[0363] [1]

[0364] 일부 실시양태에서,

[0365]  $R^1$ 은 독립적으로  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0366]  $R^2$ 는 H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0367]  $R^3$ 은 하기와 같고:

[0368] (i) H; 또는

[0369] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬; 및

[0370]  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 하기와 같고:

[0371] (ii) 할로;

[0372] (iii) 시아노;

[0373] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬;

[0374] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진



군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

[0375] (viii) 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-페닐;

[0376] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;

[0377] (xiv)  $C_{1-4}$  할로알킬;

[0378] 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0379] [2]

[0380] 일부 실시양태에서,

[0381]  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0382]  $R^2$ 는 H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0383]  $R^3$ 은 하기와 같고:

[0384] (i) H; 또는

[0385] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;

[0386]  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^4$ )는 하기와 같고:

[0387] (ii) 할로;

[0388] (iii) 시아노;

[0389] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{3-10}$  시클로알킬;

[0390] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

[0391] (viii) 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-페닐;

[0392] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;

[0393] (xiv)  $C_{1-4}$  할로알킬;

[0394] 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.

[0395] [3]

[0396] 일부 실시양태에서,

[0397]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3-10개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:

[0398] (a) 각각이 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 1-9개의 고리 탄소 원자, 및

- [0399] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 각각이 독립적으로 N,  $N(R^c)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 0-3개의 고리 헤테로원자;
- [0400] 단 1개의 고리 원자는 -C(O)-이고;
- [0401]  $R^3$ 은 하기와 같고:
- [0402] (i) H; 또는
- [0403] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;
- [0404]  $R^4$  및  $R^5$  중 1개 (예를 들어,  $R^5$ )는 하기와 같고:
- [0405] (ii) 할로;
- [0406] (iii) 시아노;
- [0407] (vi) 시클로알킬이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -( $C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{3-10}$  시클로알킬;
- [0408] (vii) 3-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^c)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1-4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -( $C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;
- [0409] (viii) 1-4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 -( $C_{0-3}$  알킬렌)-페닐;
- [0410] (ix) 5-10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^c)$ , O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고 헤테로아릴이 1-3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 -( $C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;
- [0411] (xiv)  $C_{1-4}$  할로알킬;
- [0412] 다른 것 (예를 들어,  $R^4$ )은 H이다.
- [0413] 조합 [1]-[3]의 실시양태는 상세한 설명 및/또는 청구범위에 서술된 임의의 1개 이상의 특색을 포함할 수 있다.
- [0414] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 독립적으로 -C(=O) $R^a$ , -C(=O)OR $^a$ , -S(O) $_{1-2}$ ( $R^b$ ), 및 -C(=O)NR $^c$ R $^d$  (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^2$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음); 예를 들어, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬; 예를 들어, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)이거나; 또는
- [0415]  $R^1$ 은 독립적으로 -C(=O) $R^a$ , -C(=O)OR $^a$ , -S(O) $_{1-2}$ ( $R^b$ ), 및 -C(=O)NR $^c$ R $^d$  (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^2$ 는 H이거나; 또는
- [0416]  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음)이고;  $R^2$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음); 예를 들어, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬; 예를 들어, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)이거나; 또는
- [0417]  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 (본원의 어딘가에 정의된 바와 같음); 예를 들어, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬; 예를 들어, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)이고;  $R^2$ 는 H이거나; 또는
- [0418]  $R^1$ 은 H이고;  $R^2$ 는 H이다.
- [0419] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 -C(=O) $R^a$  (예를 들어,  $R^a$ 는 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬

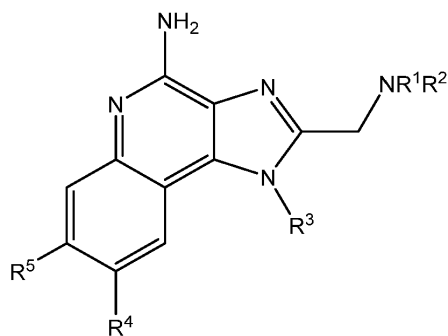
이고, 예를 들어,  $R^a$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이고; 예를 들어,  $R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , 및 비치환된, 비분지형  $C_{3-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 예를 들어,  $R^a$ 는  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이다.

[0420] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의  $-C(R^6)(R^7)-NR^1R^2$ 는 본원의 어딘가에 정의된 바와 같은 화학식 (A) 또는 (B)를 갖는다.

[0421] 일부 실시양태에서, 여기서  $R^3$ 은 H이거나; 또는  $R^3$ 은 비치환된  $C_{1-2}$  알킬 (예를 들어,  $CH_3$ )이다.

[0422] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 서술된 화합물로부터 선택된다.

[0423] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0424]

[0425] 여기서,

[0426]  $R^1$ 은 독립적으로 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ , 또는  $-C(=O)NR^cR^d$ 이고;

[0427]  $R^2$ 는 독립적으로 H 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0428]  $R^3$ 은 하기와 같고:

[0429] (i) H;

[0430] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;

[0431] (iii)  $X-R^8$  (여기서, X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 임);

[0432] (iv) 아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴); 또는

[0433] (v) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)헤테로아릴;

[0434]  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되고:

[0435] (i) H;

[0436] (ii) 할로;

[0437] (iii) 시클로알킬이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-C<sub>3-10</sub> 시클로알킬;

[0438] (iv) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로

부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

[0439] (v) 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $(C_6-C_{10}$  아릴);

[0440] (vi) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NHO, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;

[0441] (vii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및

[0442] (viii) 시클로알케닐이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{4-10}$  시클로알케닐;

[0443]  $R^a$ 는 하기와 같고:

[0444] (i) 1 내지 2개의  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;

[0445] (ii) 시클로알킬이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)- $C_{3-10}$  시클로알킬;

[0446] (iii) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{1-3}$  알킬렌)-헤테로시클릴;

[0447] (iv) 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-페닐; 또는

[0448] (v) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3}$  알킬렌)-헤테로아릴;

[0449]  $R^b$ 는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0450] 각 경우의  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0451] 각 경우의  $R^e$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0452] 각 경우의  $R^f$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, -OH, F, Cl,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 시아노, 또는 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐이고;

[0453] 각 경우의  $R^g$ 는 독립적으로 할로, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 또는  $C_{1-4}$  할로알콕시이고;

[0454] 각 경우의  $R^h$ 는 독립적으로 -OH, F,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 또는 시아노이다.

[0455] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0456]  $R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이고;

[0457]  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 할로이고;

[0458]  $R^5$ 는 독립적으로

[0459] (i) H;

- [0460] (ii) 할로;
- [0461] (iii) 시클로알킬이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬;
- [0462] (iv) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴;
- [0463] (v) 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ ;
- [0464] (v) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴;
- [0465] (vi) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및
- [0466] (vii) 시클로알케닐이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{4-10}$  시클로알케닐
- [0467]로부터 선택되는 것인 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0468] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0469]  $R^1$ 은 독립적으로 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_2(R^b)$ , 또는  $-C(=O)NR^cR^d$ 이고;
- [0470]  $R^2$ 는 독립적으로 H 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬이고;
- [0471]  $R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-4}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이고;
- [0472]  $R^5$ 는 독립적으로 하기로부터 선택되고:
- [0473] (i) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬;
- [0474] (ii) 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐;
- [0475] (iii) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴;
- [0476] (iv) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및
- [0477] (v) 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐;
- [0478]  $R^a$ 는 H, OH로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 페닐, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택된 것인 헤테로아릴이고;
- [0479]  $R^b$ 는  $C_{1-4}$  알킬인
- [0480] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0481] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0482]  $R^1$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_2(CH_3)$  또는  $-C(=O)N(CH_3)_2$ 이고;
- [0483]  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;

- [0484]  $R^3$ 은 H,  $CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$ 이고;
- [0485]  $R^5$ 는 독립적으로  $CH_3$ , 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이고;
- [0486]  $R^a$ 는 H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 시클로프로필, 또는 티아졸릴인
- [0487] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0488] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0489]  $R^1$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_2(CH_3)$ , 또는  $-C(=O)N(CH_3)_2$ 이고;
- [0490]  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;
- [0491]  $R^3$ 은 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0492]  $R^5$ 는 독립적으로  $CH_3$ , 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이고;
- [0493]  $R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 시클로프로필인
- [0494] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0495] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0496]  $R^1$ 은 독립적으로  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는  $C(=O)R^a$ 이고;
- [0497]  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;
- [0498]  $R^3$ 은 H이고;
- [0499]  $R^5$ 는 독립적으로 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이고;
- [0500]  $R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 시클로프로필인
- [0501] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0502] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0503]  $R^1$ 은 독립적으로  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이고;
- [0504]  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;
- [0505]  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;
- [0506]  $R^4$ 는 H이고;
- [0507]  $R^5$ 는 독립적으로 피라졸-1-일, 피라졸-3-일 또는 피라졸-5-일인
- [0508] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0509] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0510]  $R^1$ 은  $C(=O)R^a$ 이고;
- [0511]  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이고;

- [0512]  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  또는  $CH_2CH_2OH$ 이고;
- [0513]  $R^4$ 는 H이고;
- [0514]  $R^5$ 는 독립적으로 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 티에닐, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-5-일 또는 (0-1개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된 페닐)이고;
- [0515]  $R^a$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ ,  $-(CH)_2CH(CH_3)_2$ , 시클로프로필, 1-메틸-1H-피롤-2-일, 또는 ( $C_{1-4}$  알콕시 또는 Cl로 치환된 페닐)인
- [0516] 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0517] 일부 측면에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ ,  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$  또는  $-C(=O)NR^cR^d$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_2(R^b)$ , 및  $-C(=O)NR^cR^d$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $C_{1-6}$  알킬,  $C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-S(O)_2(CH_3)$ , 및  $-C(=O)N(CH_3)_2$ 이다.
- [0518] 다른 측면에서,  $R^1$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $CH_2CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $C(=O)R^a$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $C(=O)CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $C(=O)CH(CH_3)_2$ 이다.
- [0519] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $C(=O)CH_2(CH_3)_2$ 이다.
- [0520] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $C(=O)$ (시클로프로필)이다.
- [0521] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)OR^a$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 이다.
- [0522] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-S(O)_{1-2}(R^b)$ 이다.
- [0523] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-S(O)_2(R^b)$ 이다.
- [0524] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-S(O)_2(CH_3)$ 이다.
- [0525] 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)NR^cR^d$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 은  $-C(=O)N(CH_3)_2$ 이다.
- [0526] 일부 측면에서,  $R^2$ 는 H 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 다른 측면에서,  $R^2$ 는 H 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬이다. 다른 측면에서,  $R^2$ 는 H,  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^2$ 는 H이다. 다른 측면에서,  $R^2$ 는  $CH_3$  또는  $CH_2CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^2$ 는  $CH_2CH_3$ 이다.
- [0527] 일부 측면에서,  $R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이다. 다른 측면에서,  $R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-4}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이다. 다른 측면에서,  $R^3$ 은 H,  $CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_3C(=O)OCH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^3$ 은 H 또는 비치환된  $C_{1-2}$  알킬이다. 다른 측면에서, 다른 측면에서,  $R^3$ 은 H 또는  $CH_3$ 이다. 다른

측면에서, 다른 측면에서,  $R^3$ 은 H이다. 다른 측면에서,  $R^3$ 은  $CH_3$ 이다.

[0528] 일부 측면에서,  $R^4$ 는 H 또는 할로이다. 다른 측면에서,  $R^4$ 는 H이다.

[0529] 일부 측면에서,  $R^5$ 는 하기로부터 독립적으로 선택된다: (i) 시클로알킬이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬; (ii) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로시클릴; (iii) 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ ; (iv) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 여기서 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴; (v) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; (iv) 시클로알케닐이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알케닐.

[0530] 다른 측면에서,  $R^5$ 는 독립적으로 하기로부터 선택된다: (i) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬; (ii) 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐; (iii) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴; (iv) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및 (v) 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐.

[0531] 다른 측면에서,  $R^5$ 는 독립적으로  $CH_3$ , 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 페닐, 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는  $CH_3$ 이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 시클로펜틸 또는 시클로펜테닐이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 시클로펜틸이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 시클로펜테닐이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 페닐이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 피라졸릴이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 피라졸-1-일, 또는 피라졸-3-일이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 피라졸-1-일이다. 다른 측면에서,  $R^5$ 는 피라졸-3-일이다.

[0532] 일부 측면에서, (i) 1 내지 2개의  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬;

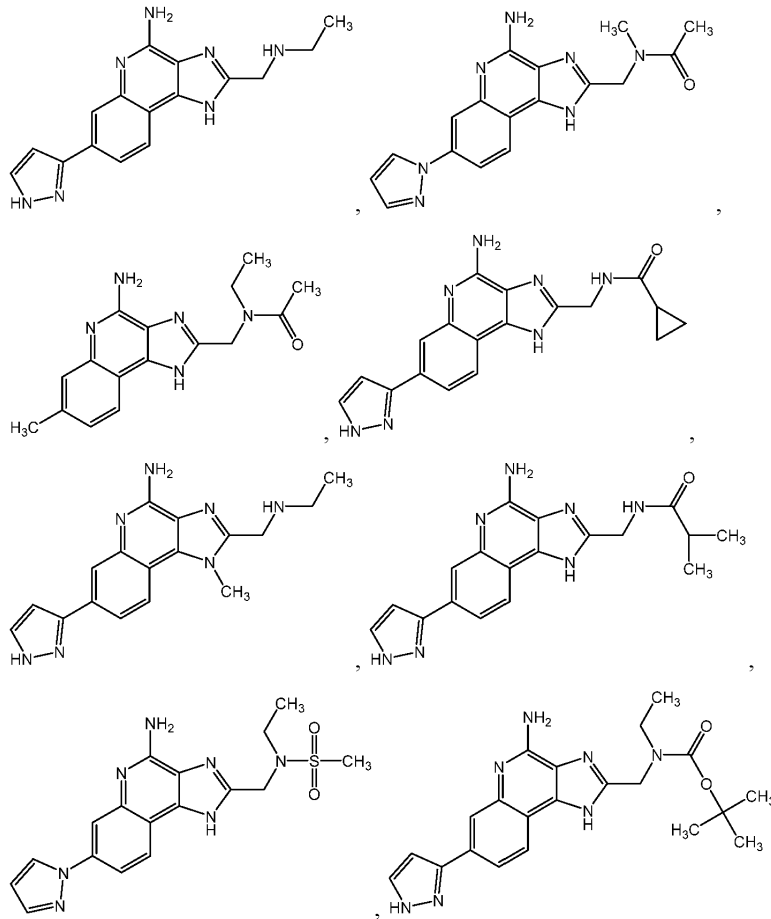
[0533] (ii) 시클로알킬이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬; (iii) 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -페닐; 또는 (v) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3 독립적으로 선택된  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})$ -헤테로아릴. 다른 측면에서,  $R^a$ 는 (i) 1 내지 2개의  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; (ii) 시클로알킬이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는 H, OH로 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 페닐, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각의 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택된 것인 헤테로아릴이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는 1 내지 2개의  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는 시클로알킬이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인  $-(C_{0-3} \text{ 알킬렌})-C_{3-10}$  시클로알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된  $-C_{3-10}$  시클로알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는  $-C_{3-6}$  시클로알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$ 는  $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이다. 다른 측면에서,  $R^a$



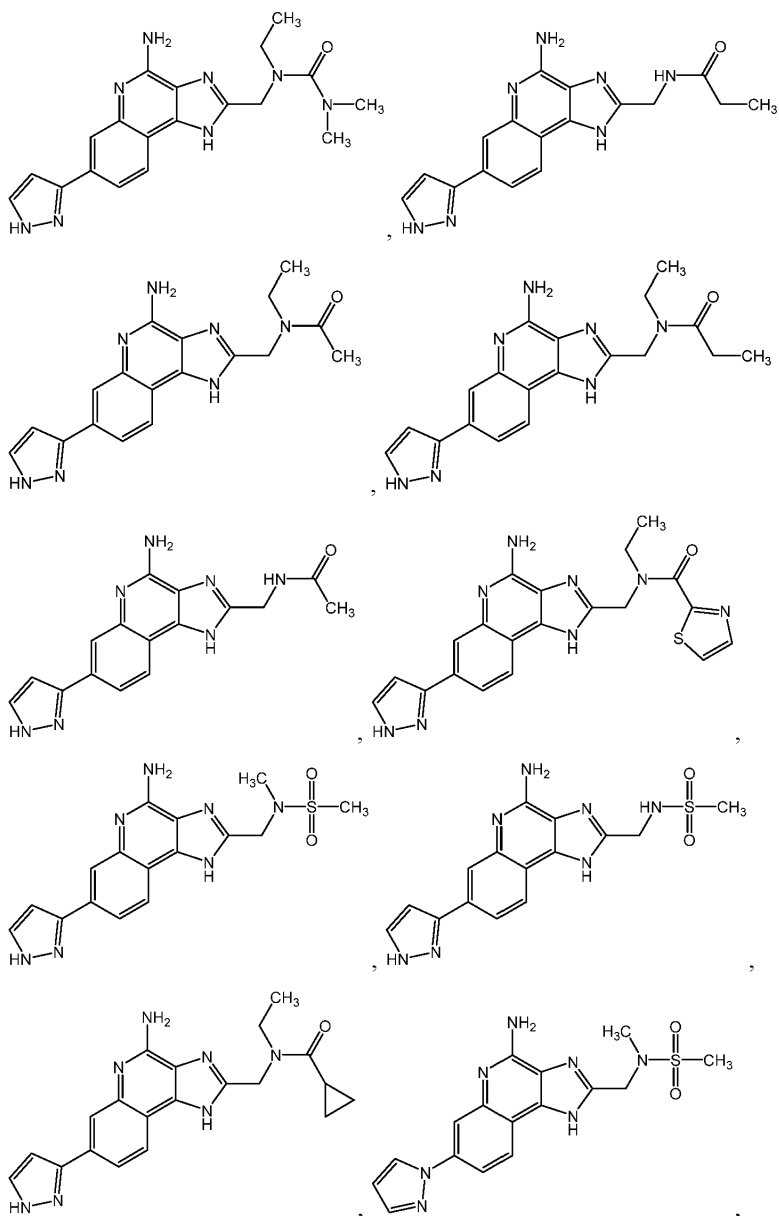
는  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ , 또는 시클로프로필이다. 다른 측면에서,  $\text{R}^a$ 는  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 또는  $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ 이다.

[0534] 다른 측면에서,  $\text{R}^a$ 는 시클로프로필이다.

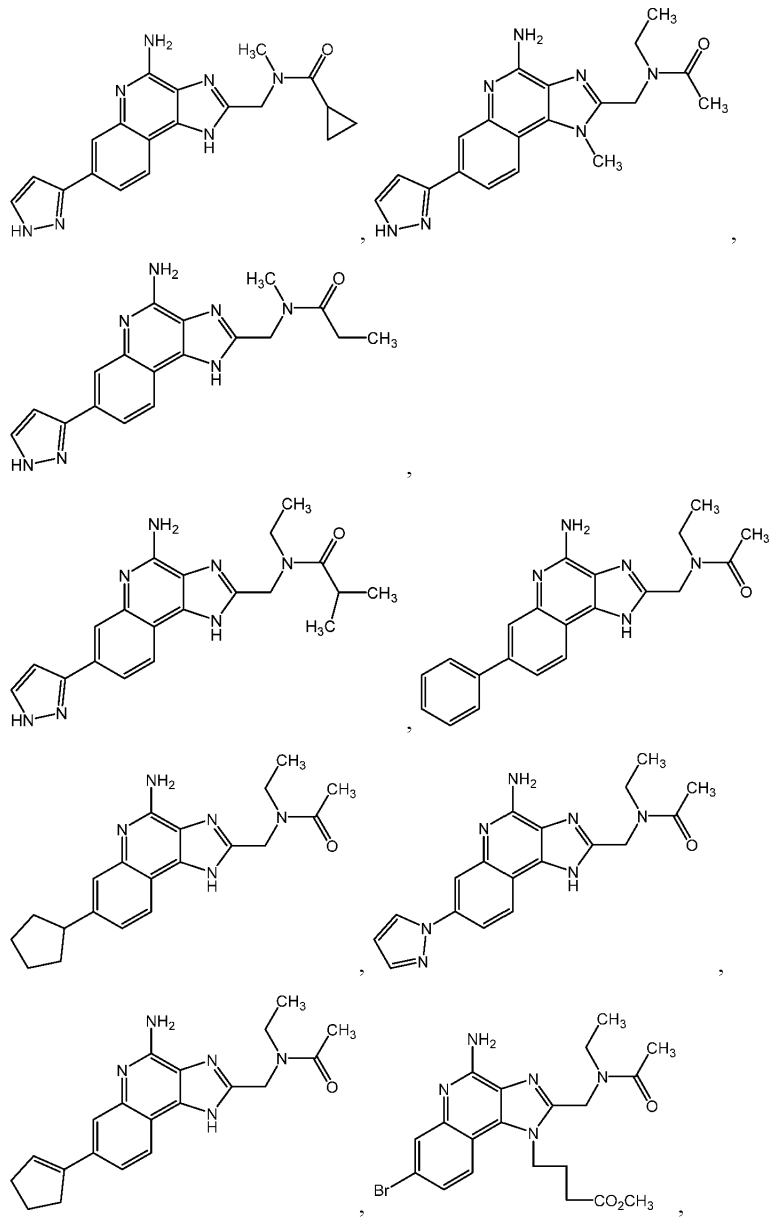
[0535] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



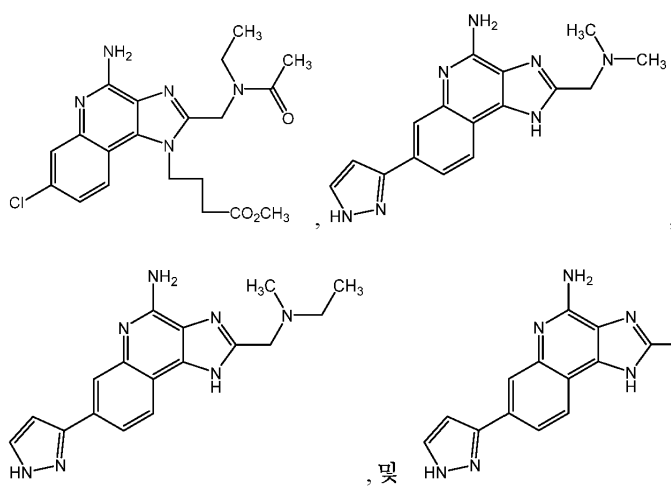
[0536]



[0537]



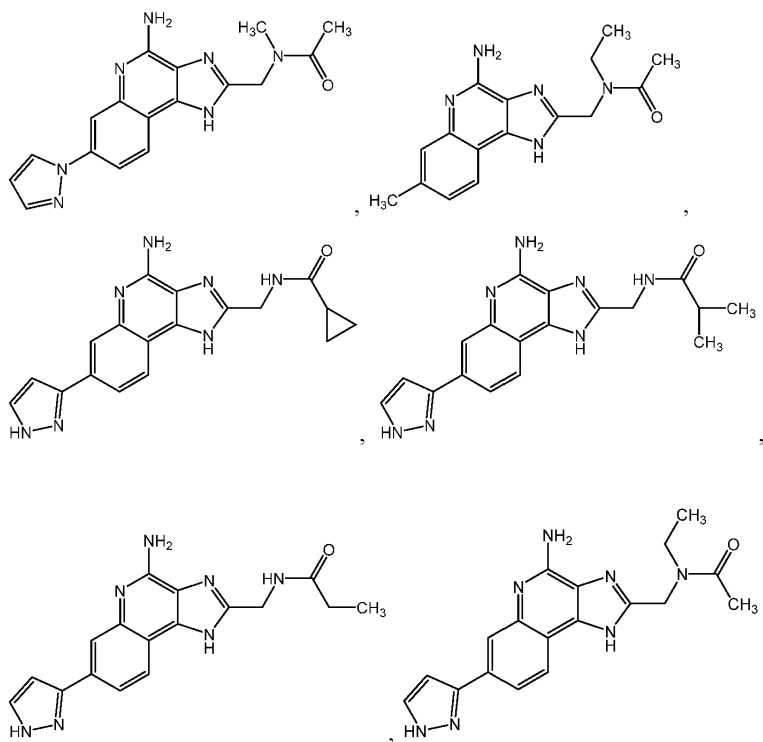
[0538]



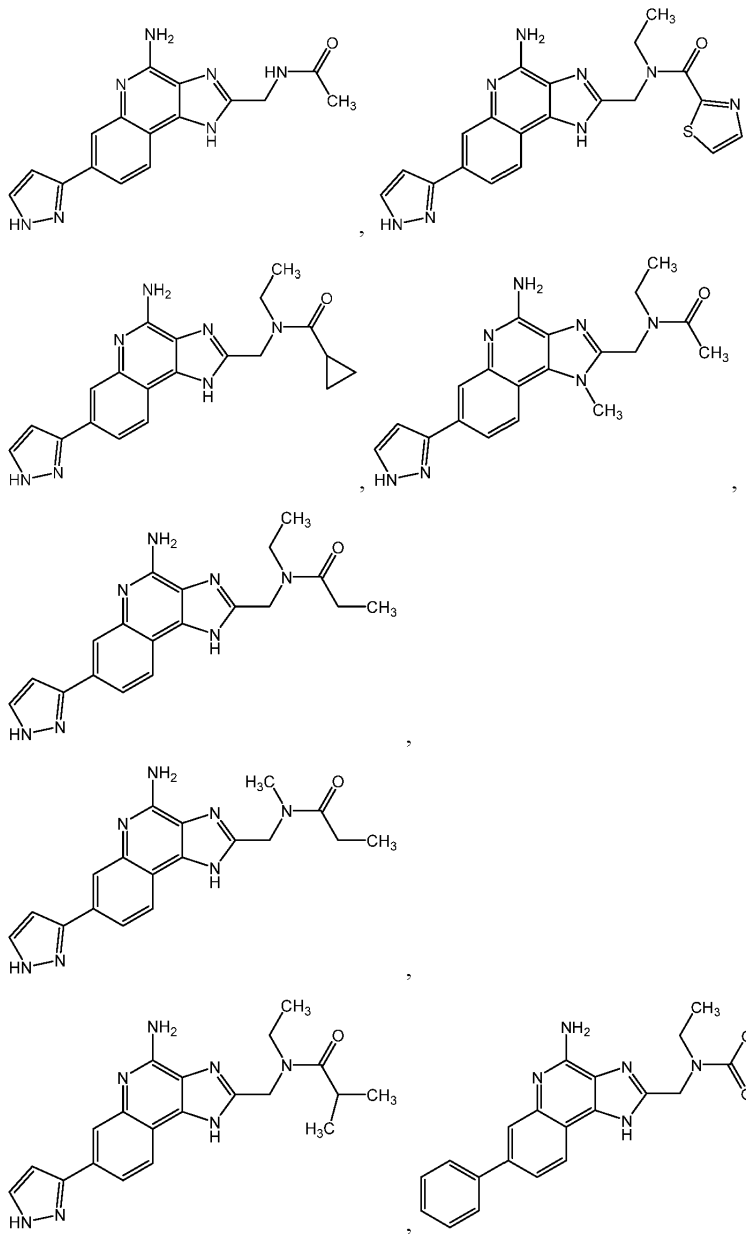
[0539]

[0540]

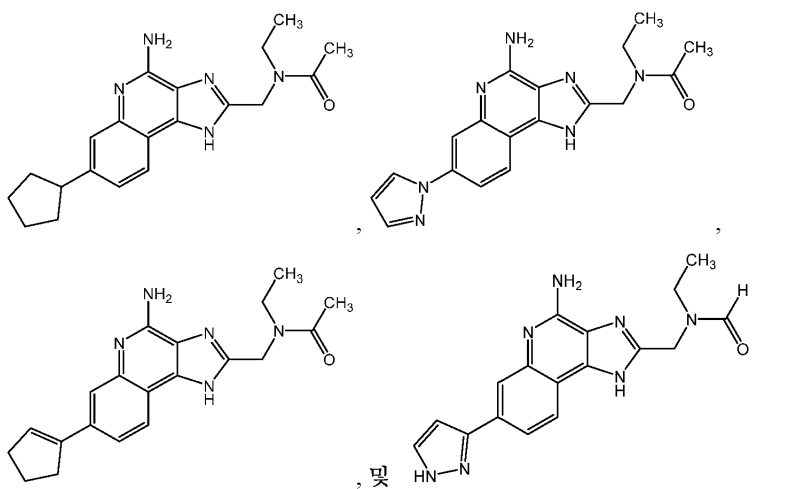
또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0541]

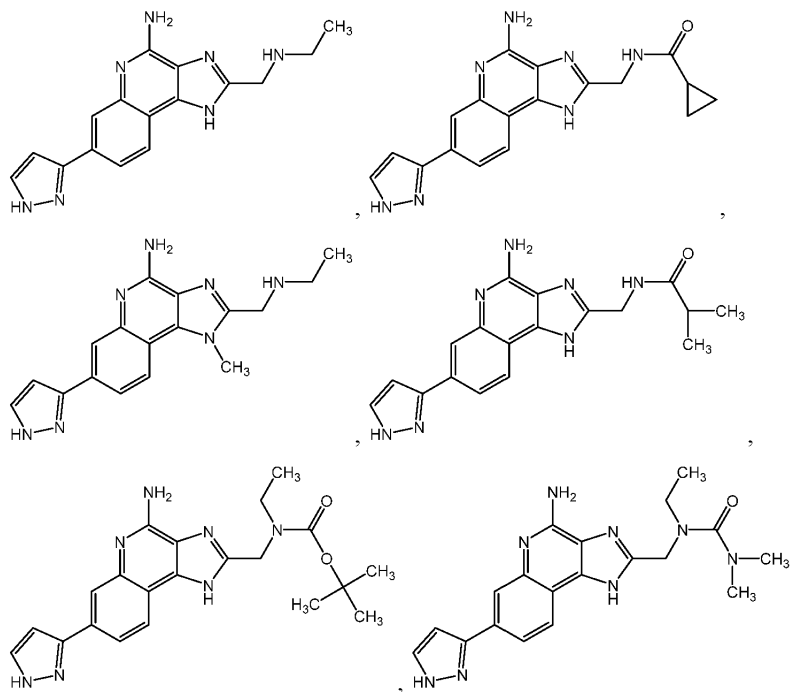


[0542]

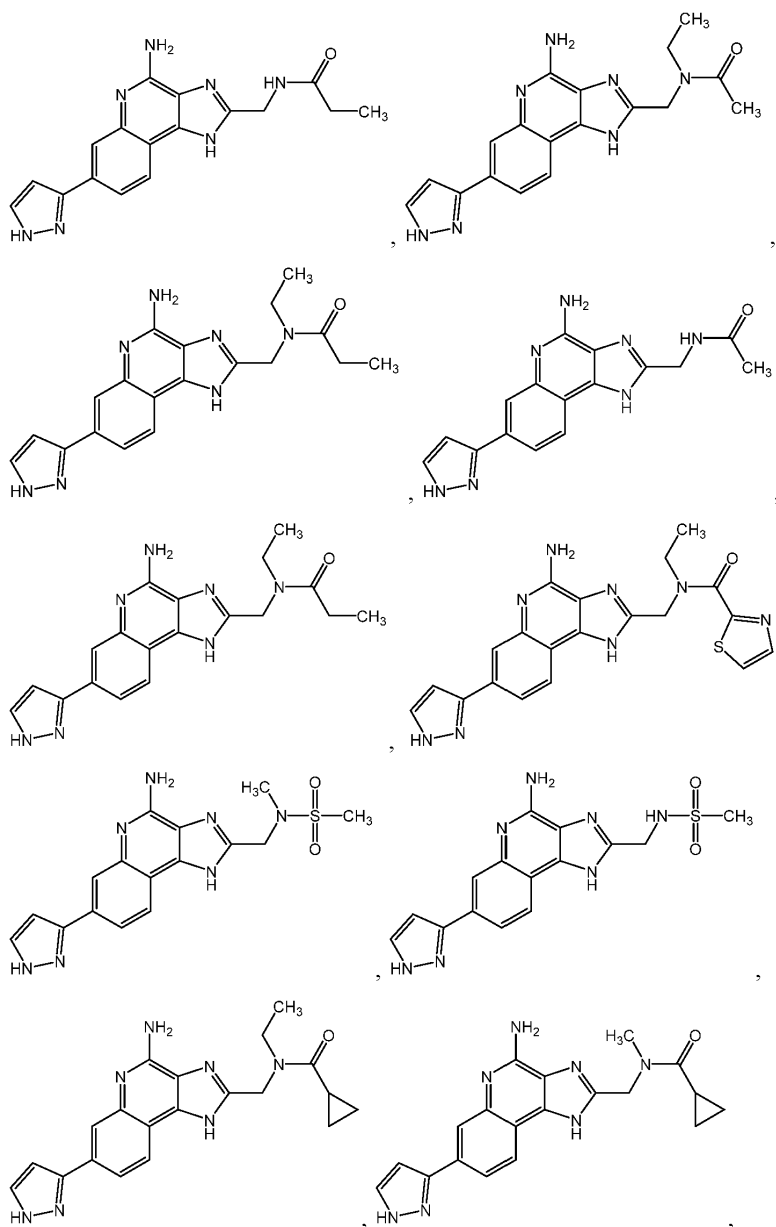


[0543]

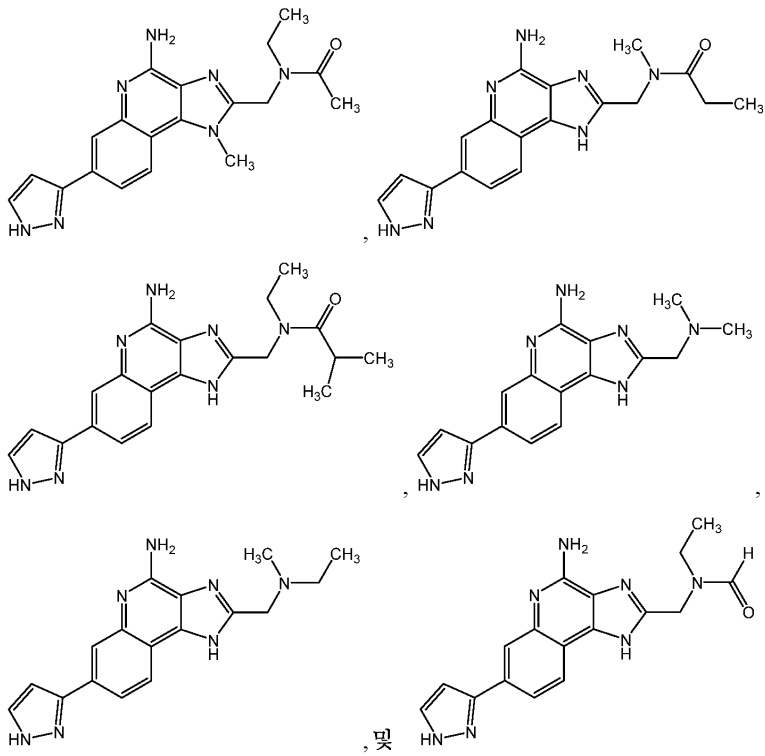
[0544] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



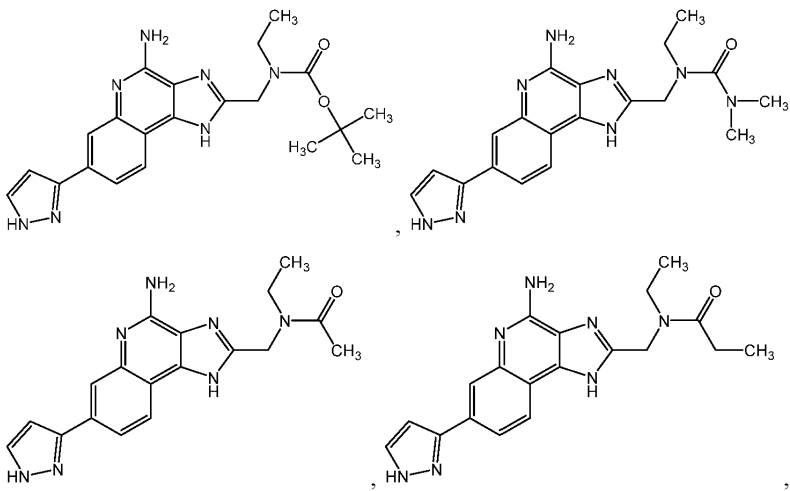
[0545]



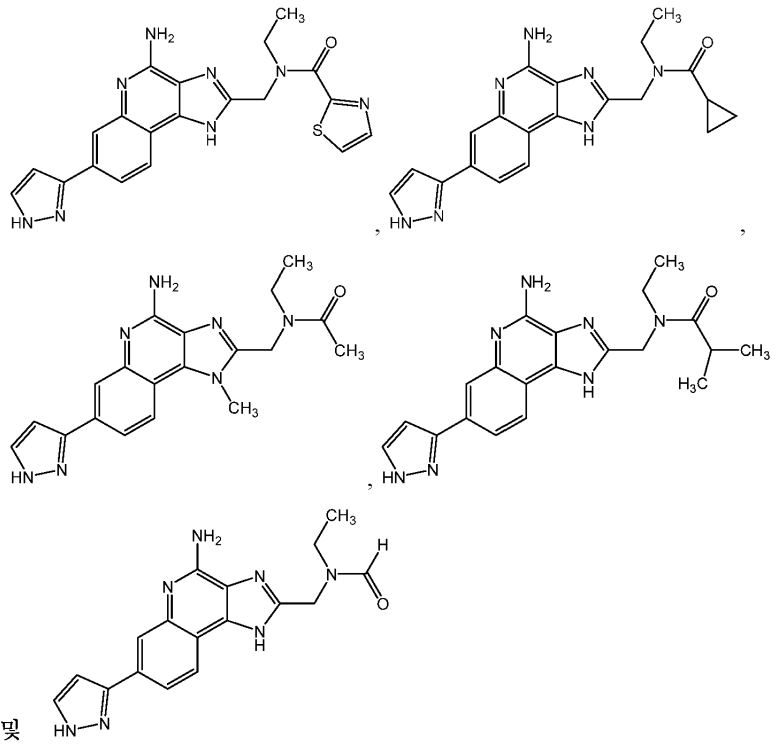
[0546]



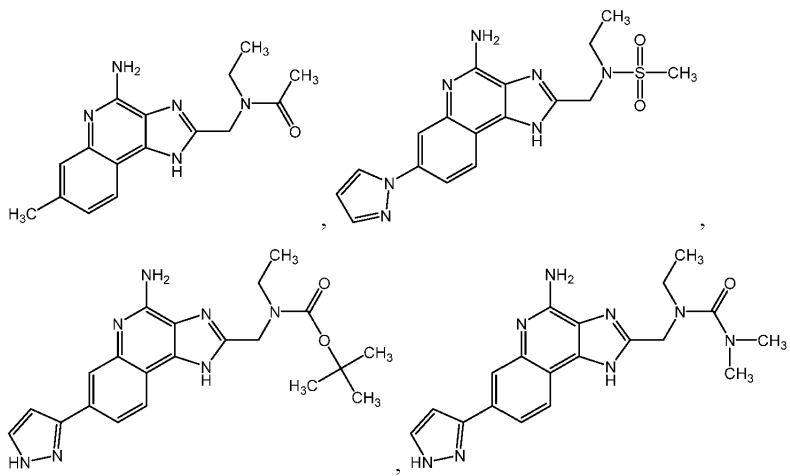
또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

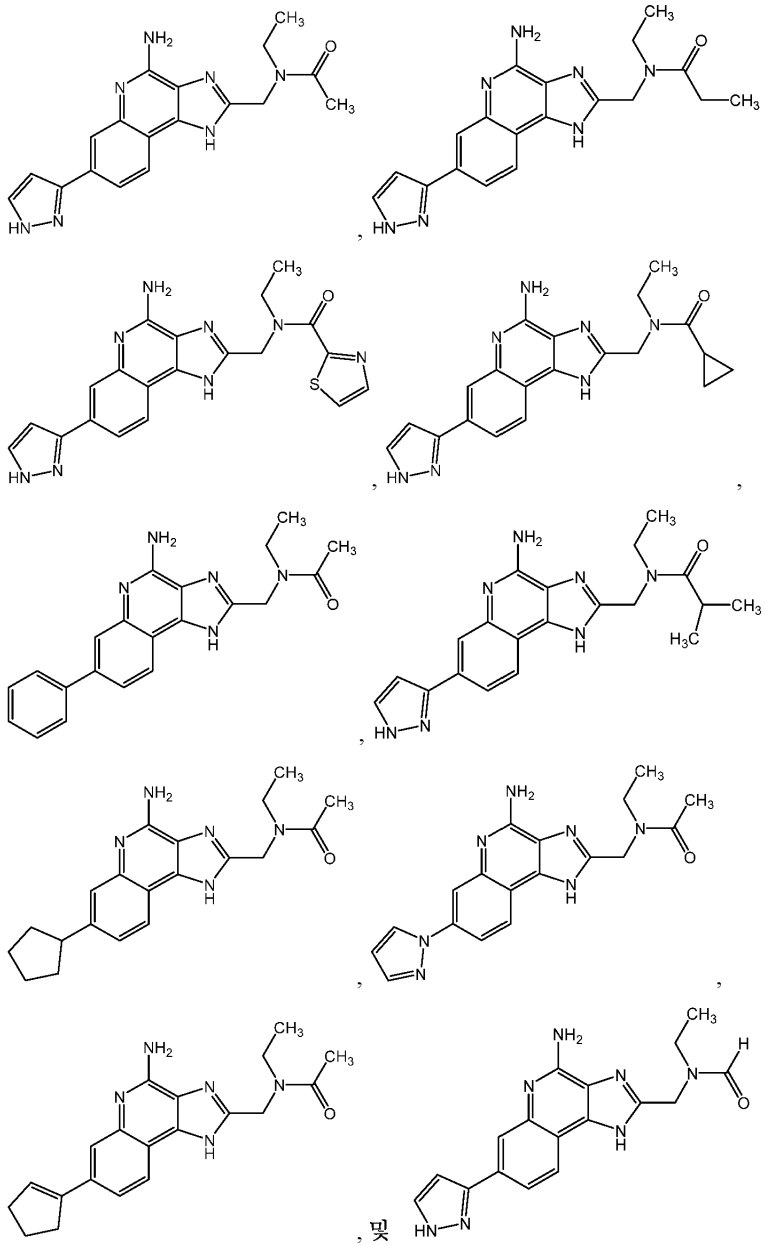






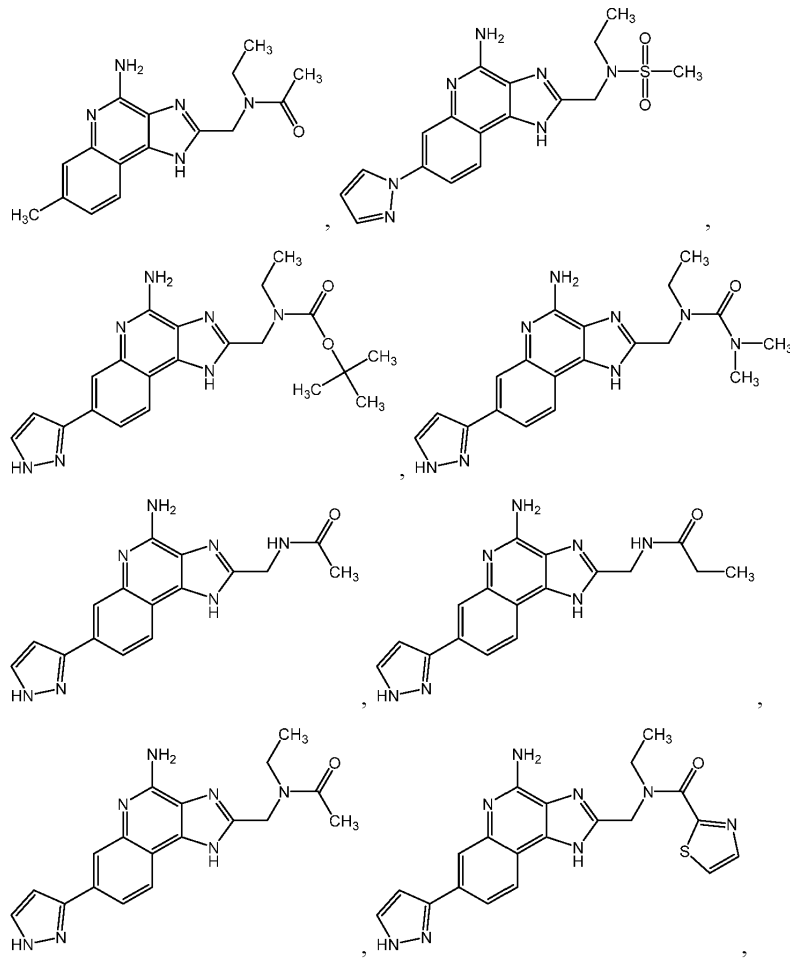
또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



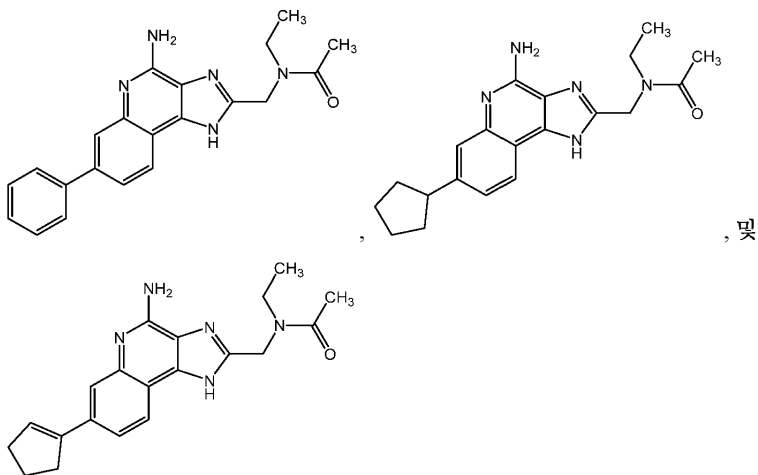


[0553]

[0554] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

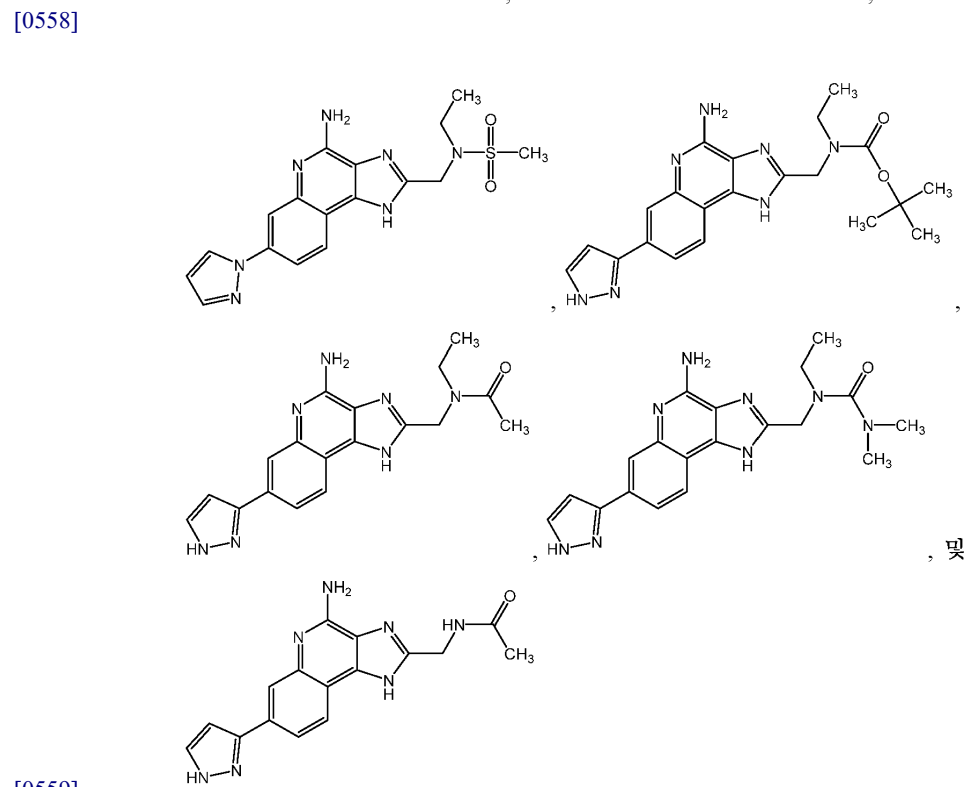
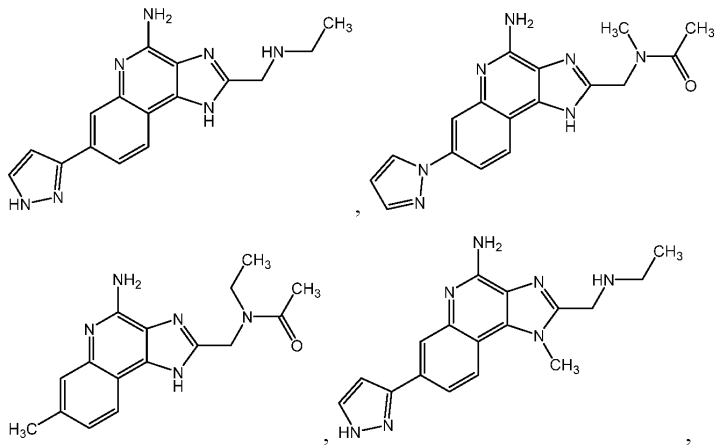


[0555]

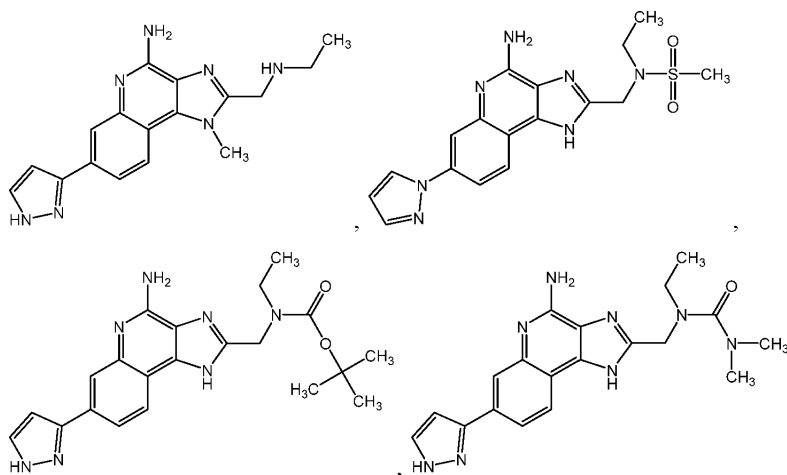


[0556]

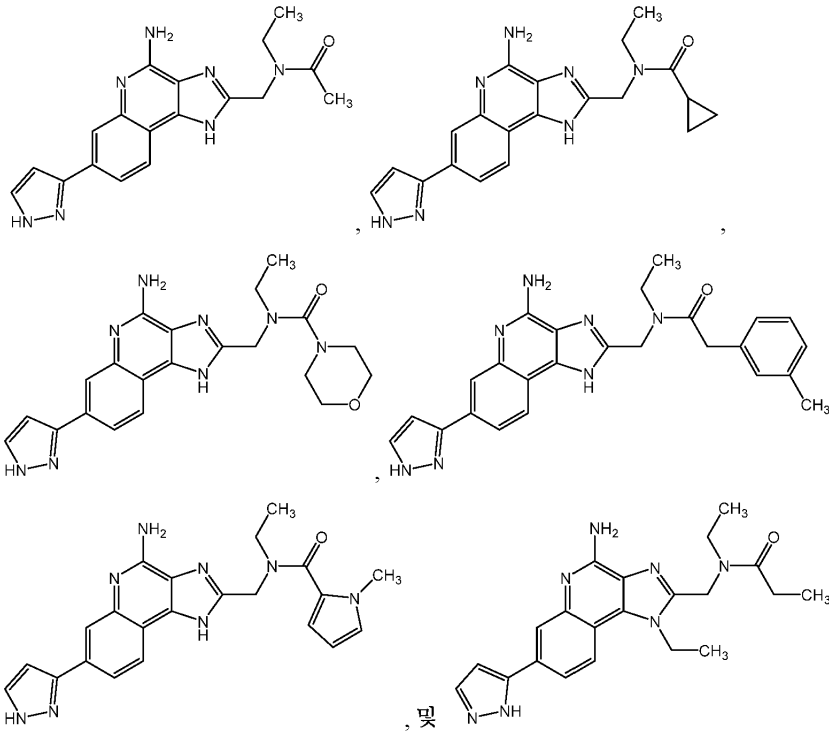
[0557] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0560] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



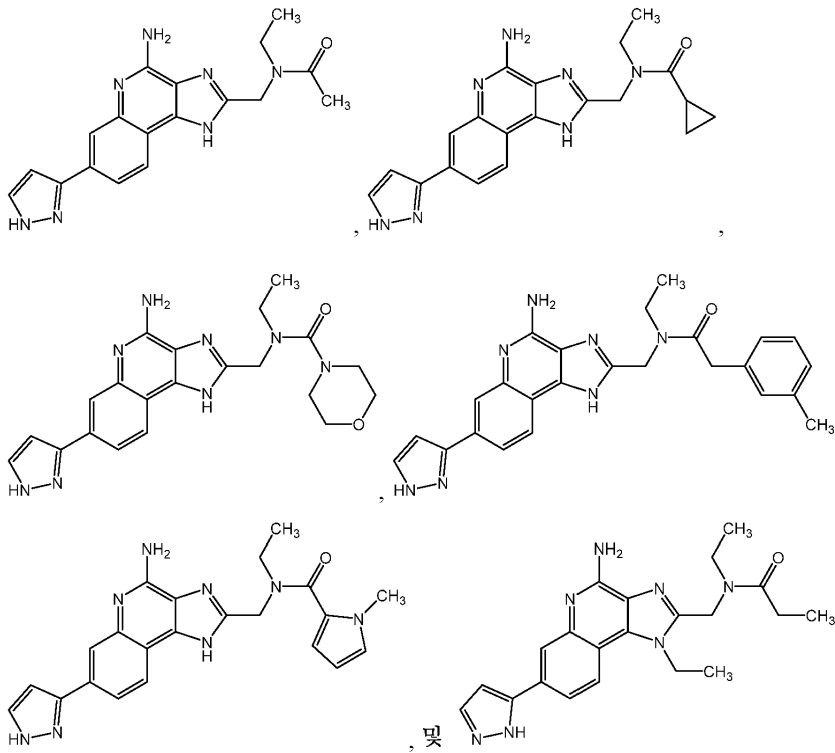
[0561]



[0562]

[0563]

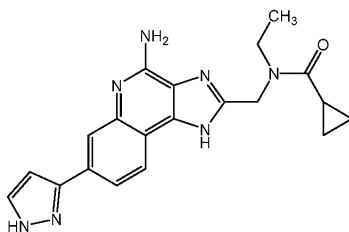
또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



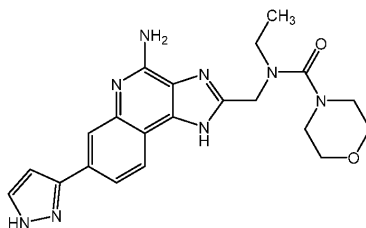
[0564]

[0565]

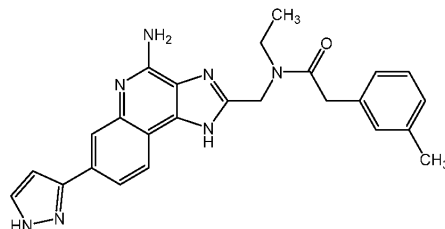
또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



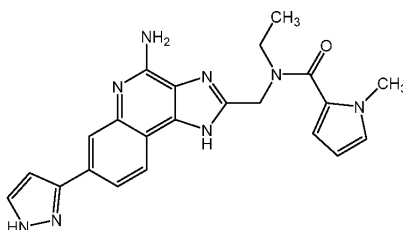
[0566] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



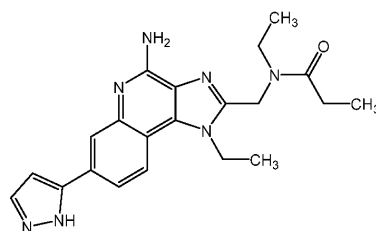
[0567] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0568] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0569] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0570] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0571] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0572] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:

[0573] (a) 각각이 1 내지 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>f</sup>로 임의로 치환된 것인 3 내지 5개의 고리 탄소 원자; 및

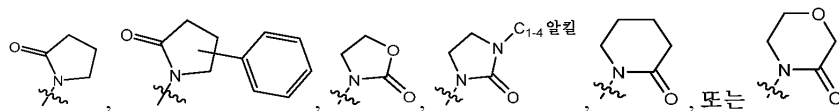
[0574] (b) (R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>에 부착된 질소 원자 외의) 독립적으로 N, N(R<sup>e</sup>), O, 및 S로부터 선택된 것인 0 내지 1개의 고리 헤테로원자;

- [0575] 단 5 내지 6개의 고리 원자 중 1개는 -C(O)-이고;
- [0576]  $R^3$ 은 하기와 같고:
- [0577] (i) H;
- [0578] (ii) 비치환된  $C_{1-2}$  알킬;
- [0579] (iii)  $X-R^8$  (여기서, X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은 -OH,  $C_{1-4}$  알콕시,  $-C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2R^a$ ,  $-CONR^cR^d$ , 시아노, 또는  $-NR^{c'}R^{d'}$  임);
- [0580] (iv) 아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴); 또는
- [0581] (v) 5-6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1-4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기로 임의로 치환된 것인 ( $C_{1-3}$  알킬렌)헤테로아릴;
- [0582]  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로 하기로부터 선택되고:
- [0583] (i) H;
- [0584] (ii) 할로;
- [0585] (iv) 시클로알킬이 1 내지 4개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-C<sub>3-10</sub> 시클로알킬;
- [0586] (v) 3 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로시클릴이 1 내지 4개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-헤테로시클릴;
- [0587] (vi) 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴);
- [0588] (vii) 5 내지 10개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 4개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-헤테로아릴;
- [0589] (viii) 1-2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및
- [0590] (ix) 시클로알케닐이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-C<sub>4-10</sub> 시클로알케닐;
- [0591] 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 H 또는 비치환된  $C_{1-2}$  알킬이고;
- [0592]  $R^a$ 는 하기와 같고:
- [0593] (i) 1 내지 2개의  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 또는
- [0594] (ii) 시클로알킬이 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 -(C<sub>0-3</sub> 알킬렌)-C<sub>3-10</sub> 시클로알킬;
- [0595]  $R^b$ 는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0596] 각 경우의  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0597] 각 경우의  $R^e$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

- [0598] 각 경우의  $R^f$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, -OH, F, Cl,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 시아노, 또는 1 내지 4개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0599] 각 경우의  $R^g$ 는 독립적으로 할로, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 또는  $C_{1-4}$  할로알콕시이고;
- [0600] 각 경우의  $R^h$ 는 독립적으로 -OH, F,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 또는 시아노인
- [0601] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0602] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0603]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:
- [0604] (a) 각각이 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 3 내지 5개의 고리 탄소 원자,
- [0605] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택된 것인 0 내지 1개의 고리 헤테로원자;
- [0606] 단 고리 원자 중 1개는 -C(O)-이고;
- [0607]  $R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬,  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{1-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2R^a$ , 또는  $-CONR^cR^d$ 이고;
- [0608]  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 할로이고;
- [0609]  $R^5$ 는 독립적으로
- [0610] (i) H;
- [0611] (ii) 할로;
- [0612] (iii) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{3-8}$  시클로알킬;
- [0613] (iv) 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐; 및
- [0614] (v) 5 내지 9개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴;
- [0615] (vi) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^h$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬; 및
- [0616] (vii) 1 내지 2개의  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐
- [0617] 로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0618] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0619]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고:
- [0620] (a) 각각이 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 3 내지 5개의 고리 탄소 원자,
- [0621] (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , 및 O로부터 선택된 것인 0 내지 1개의 고리 헤테로원자;
- [0622] 단 고리 원자 중 1개는 -C(O)-이고;



- [0623]  $R^3$ 은 H,  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-6}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2(C_{1-4}$  알킬)이고;
- [0624]  $R^4$ 는 H이고;
- [0625]  $R^5$ 는 독립적으로 하기로부터 선택되고:
- [0626] (i) 할로;
- [0627] (ii) 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된  $C_{3-7}$  시클로알킬;
- [0628] (iii) 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 페닐;
- [0629] (iv) 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며 여기서 1 내지 3개의 고리 원자는 각각 독립적으로 N, NH, O, 및 S로부터 선택되고 헤테로아릴이 1 내지 3개의  $R^g$ 로 임의로 치환된 것인 헤테로아릴;
- [0630] 각 경우의  $R^f$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, -OH, F, Cl,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 시아노, 또는 페닐인
- [0631] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0632] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0633]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



- [0634] 을 형성하고;
- [0635] 을 형성하고;
- [0636]  $R^3$ 은 H, 비치환된  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $X-R^8$ 이고, 여기서 X는 비분지형  $C_{2-4}$  알킬렌이고,  $R^8$ 은  $CO_2(C_{1-4}$  알킬)이고;
- [0637]  $R^4$ 는 H이고;
- [0638]  $R^5$ 는 독립적으로 Br,  $C_{6-7}$  시클로알킬, (할로,  $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-2}$  알콕시, 및 CN으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환된 페닐) 또는 (피라졸릴, 티에닐 및 피리딜로부터 선택된 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로아릴은 할로,  $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-2}$  알콕시, 및 CN으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의로 치환됨)이고;
- [0639]  $R^6$ 은 H 또는 비치환된  $C_{1-2}$  알킬이고;
- [0640]  $R^7$ 은 H인
- [0641] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0642] 또 다른 측면에서, 본 발명은
- [0643]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,
- [0644] 를 형성하고;
- [0645] 를 형성하고;
- [0646]  $R^3$ 은 H이고;

- [0647]  $R^4$ 는 H이고;
- [0648]  $R^5$ 는 독립적으로 Br, 시클로헥실, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, (F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, 및 CN 으로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환된 페닐), 또는 (F 및 Cl로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환된 피리드-3-일)이고;

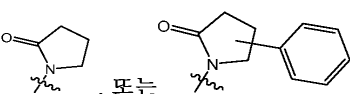
[0649]  $R^6$ 은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

[0650]  $R^7$ 은 H인

[0651] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0652] 또 다른 측면에서, 본 발명은

[0653]  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,

[0654] , 또는 을 형성하고;

[0655]  $R^3$ 은 독립적으로 H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH이고;

[0656]  $R^4$ 는 H이고;

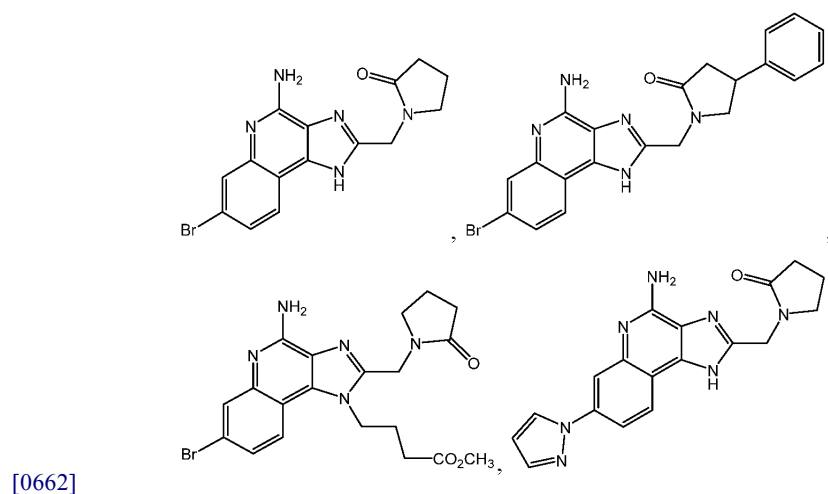
[0657]  $R^5$ 는 독립적으로 시클로헥실, 피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, (F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, 및 CN 으로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환된 페닐), 또는 (F 및 Cl로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환된 피리드-3-일)이고;

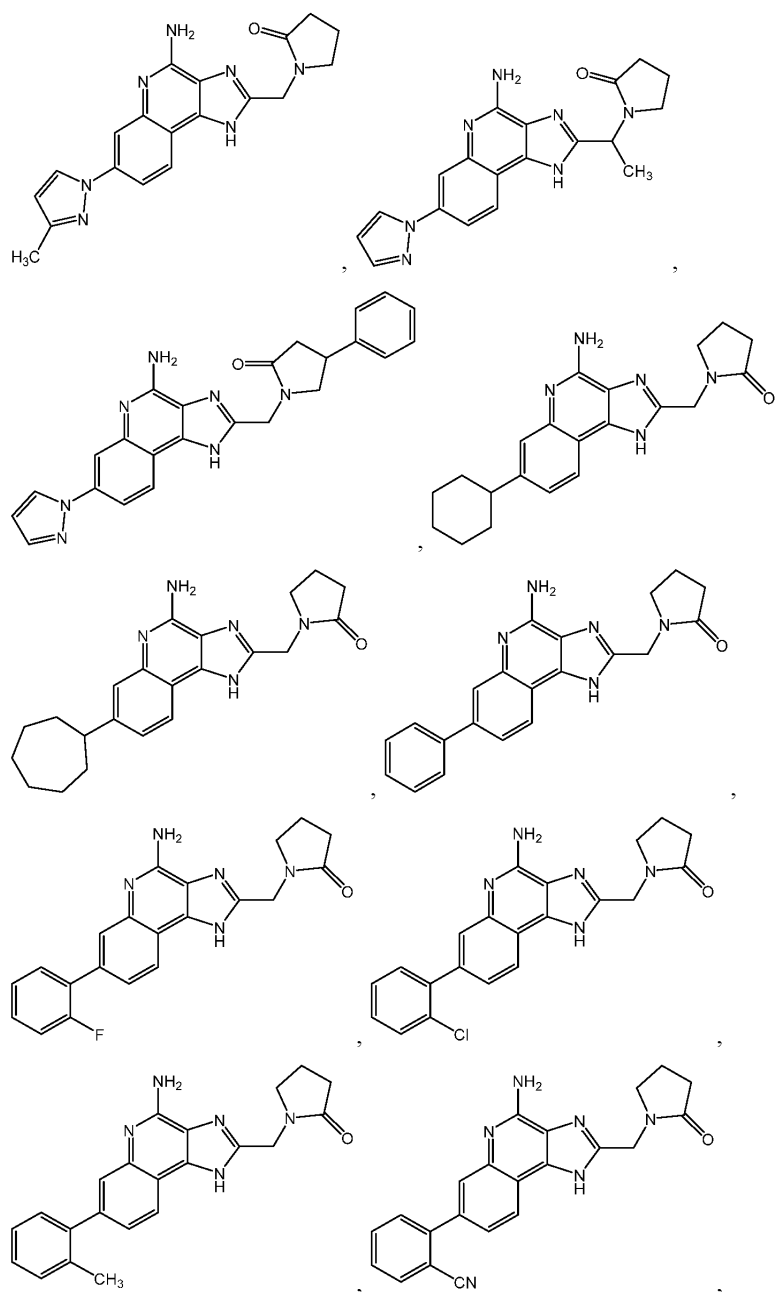
[0658]  $R^6$ 은 H이고;

[0659]  $R^7$ 은 H인

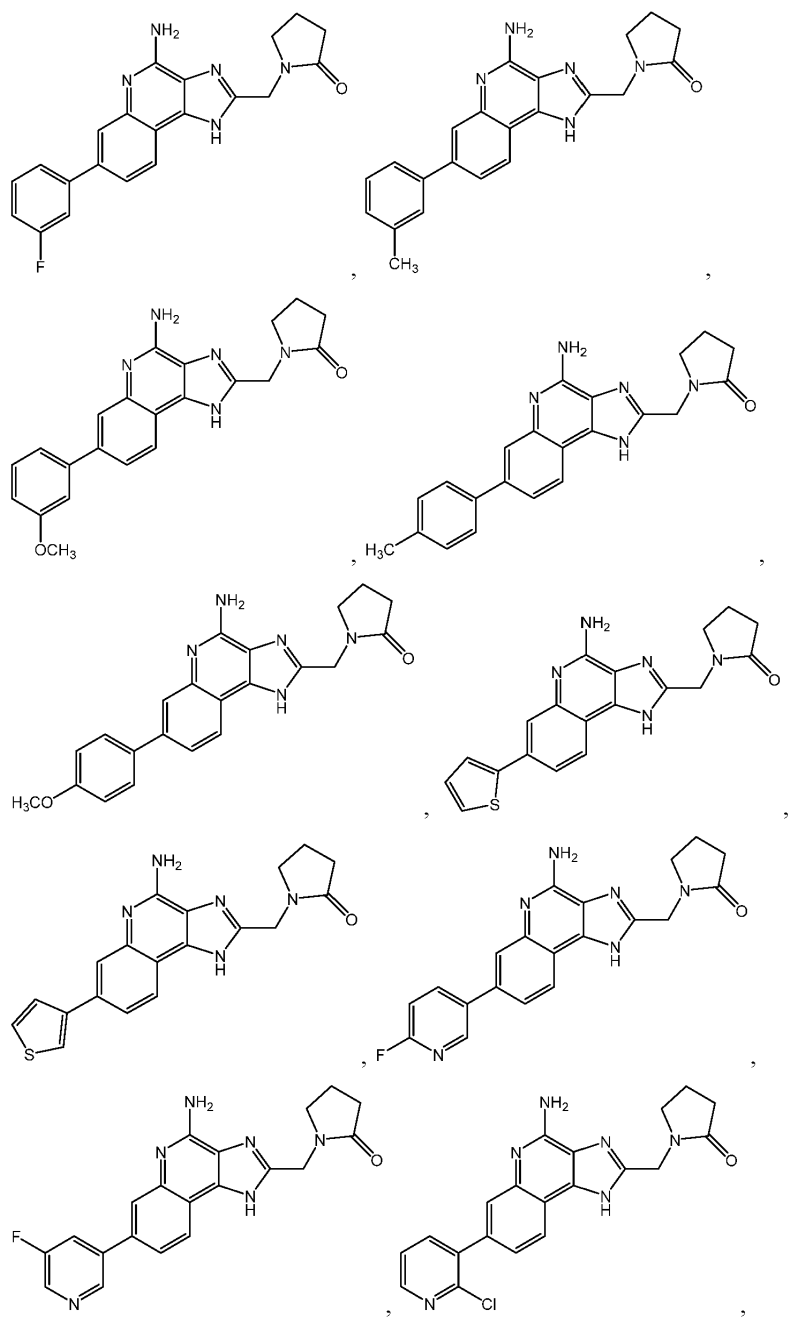
[0660] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0661] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

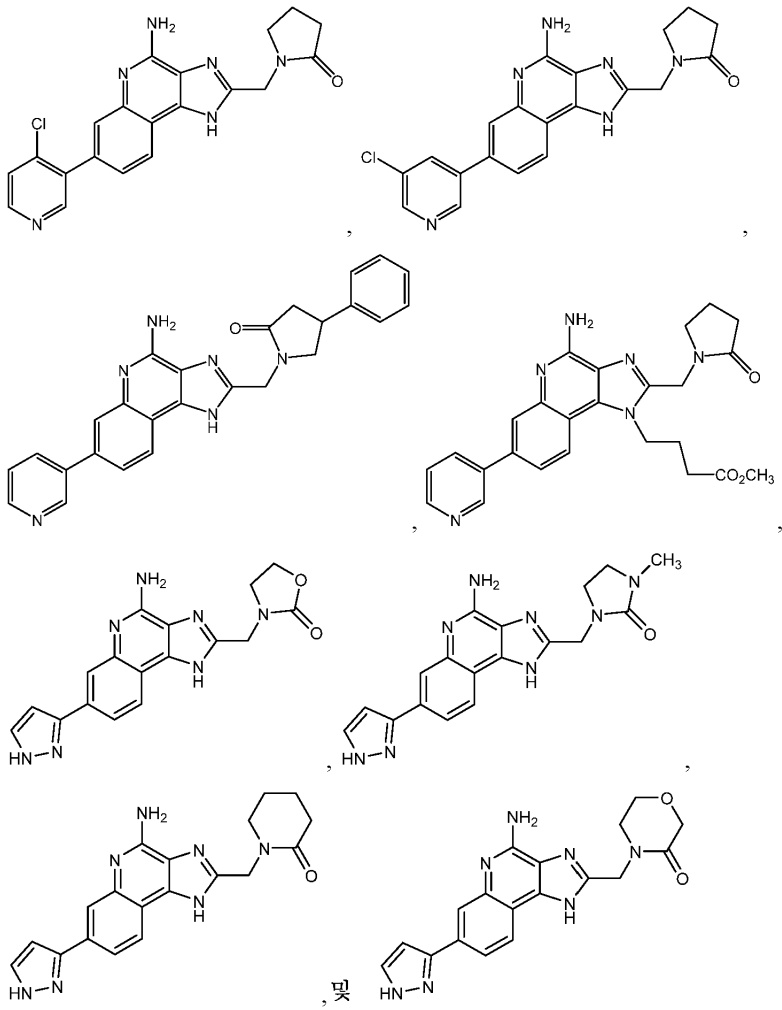




[0663]



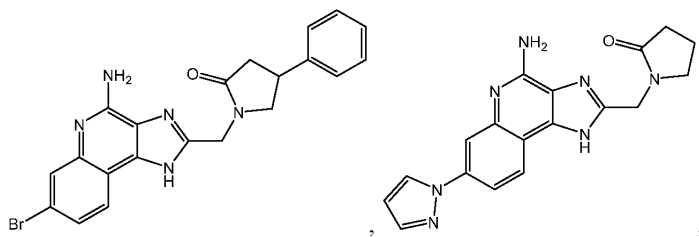
[0664]



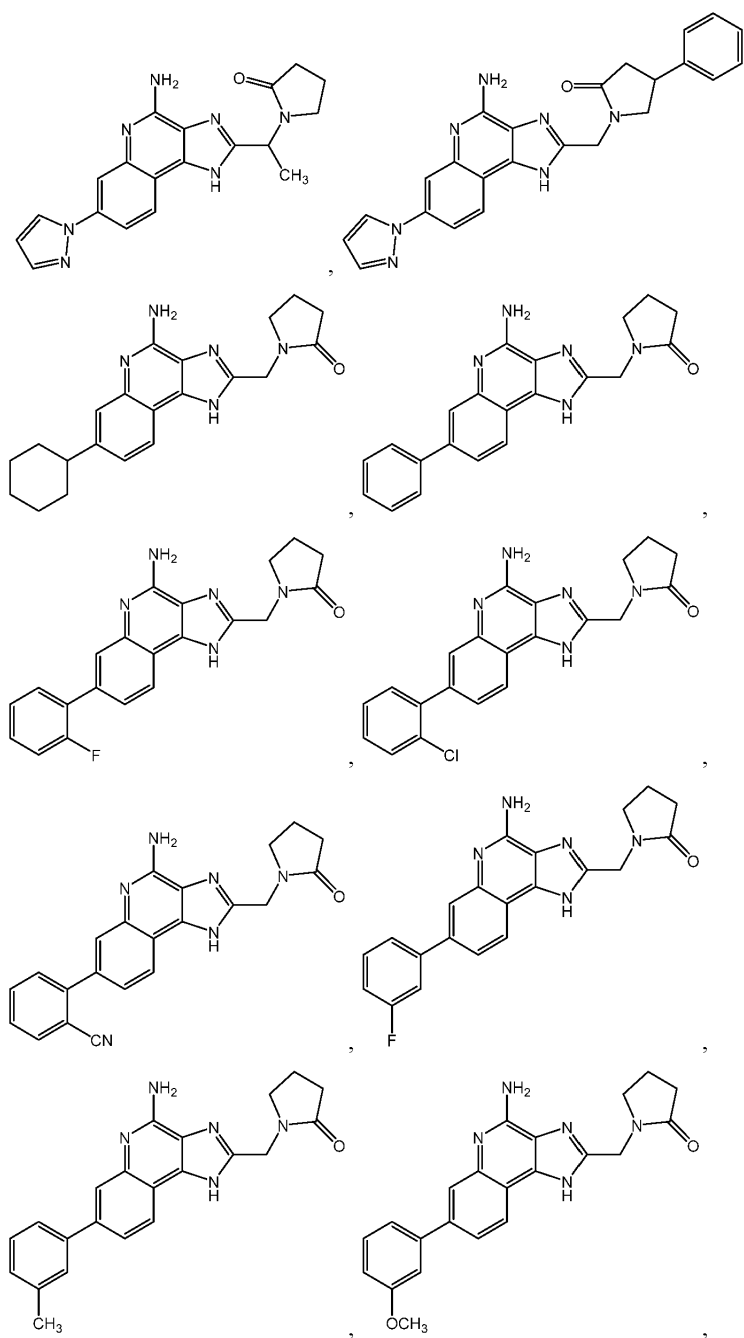
[0665]

[0666]

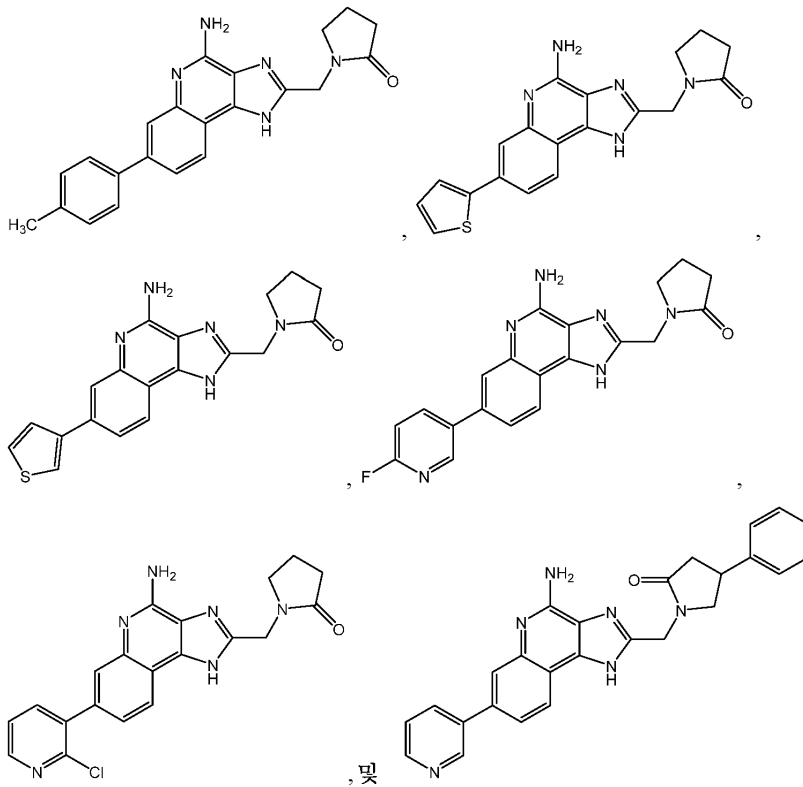
또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



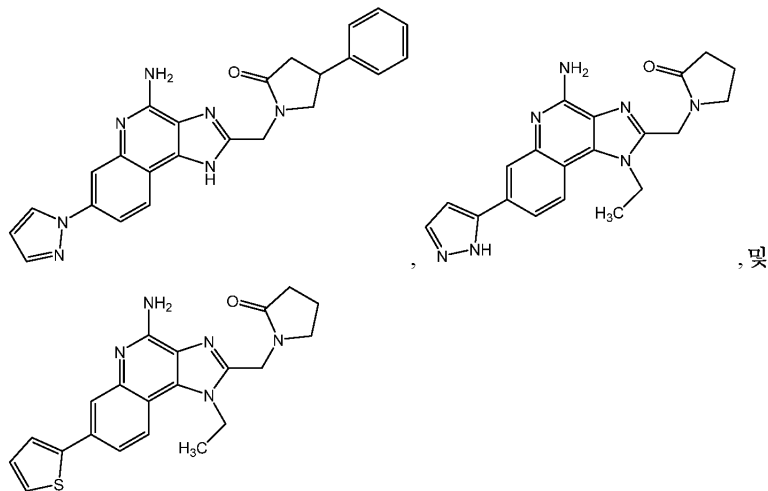
[0667]



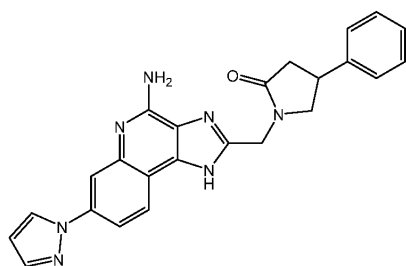
[0668]

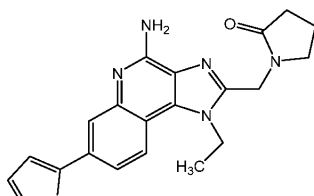


또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

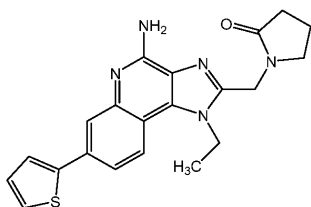


또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



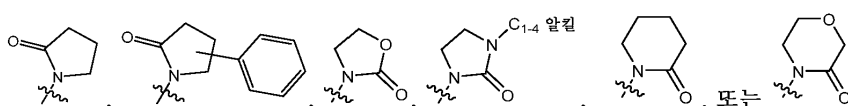


[0674] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

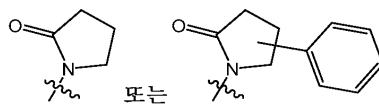


[0675] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0676] 일부 측면에서,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고: (a) 각각이 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 3 내지 5개의 고리 탄소 원자, 및 (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택된 것인 0 내지 1개의 고리 헤테로원자; 단 고리 원자 중 1개는  $-C(O)-$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 고리는 하기를 포함하고: (a) 각각이 1 내지 2개의 독립적으로 선택된  $R^f$ 로 임의로 치환된 것인 3 내지 5개의 고리 탄소 원자, 및 (b) ( $R^1$  및  $R^2$ 에 부착된 질소 원자 외의) 독립적으로 N,  $N(R^e)$ , O, 및 S로부터 선택된 것인 0 내지 1개의 고리 헤테로원자; 단 고리 원자 중 1개는  $-C(O)-$ 이다. 다른 측면에서,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께,



을 형성한다. 다른 측면에서,



$R^1$ 과  $R^2$ 는 각각이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 또는 을 형성한다.

[0677] 또 다른 측면에서, 본 발명은 예시된 예 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[0678] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 측면의 범주 내에 있는 화합물들의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물 또는 예시된 실시예로부터의 단일 화합물을 제공한다.

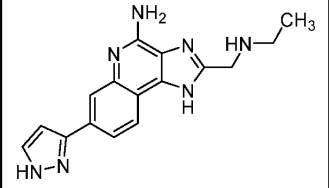
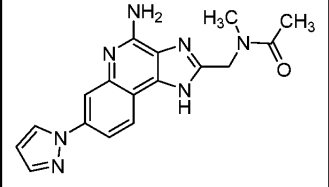
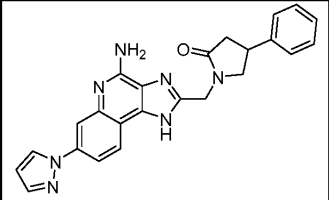
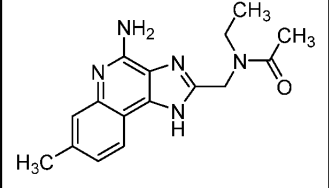
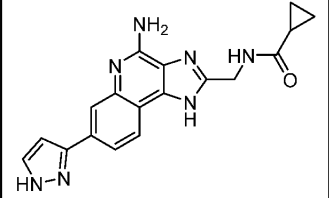
[0679] 통상의 기술자는 본원에 기재된 일부 화학 구조가 종이 상에서 하나 이상의 다른 공명 형태에 의해 나타내어질 수 있거나; 또는 심지어 통상의 기술자가 동역학적으로 이러한 호변이성질체 형태가 이러한 화합물(들)의 샘플의 단지 매우 일부분만을 나타낸다는 것을 인지하는 경우에도 1종 이상의 다른 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 이러한 화합물은 명백히 본 개시내용의 범주 내로 고려되나, 이러한 공명 형태 또는 호변이성질체는 본원에 명백하게 나타내지는 않았다.

[0680] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물이다. 화합물을 시험하기 위해 사용된 생물학적 검정은 실시예 섹션에 논의되어 있다. 활성 범위에 대한 설명: A =  $\leq 1 \mu M$ ; B =  $> 1 \mu M$ ,

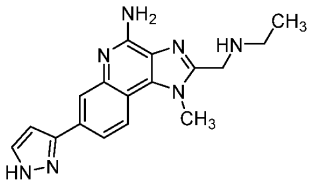
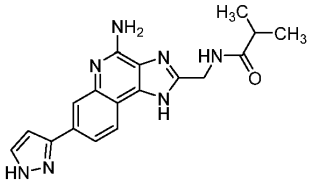
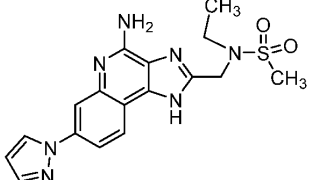
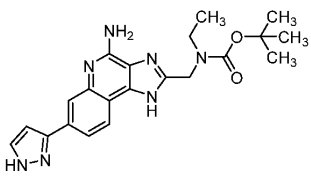
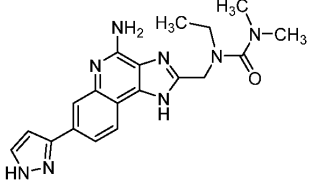
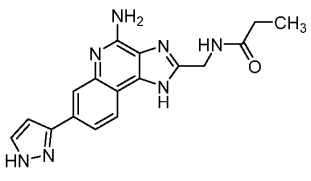


≤20 μM; C = >20 μM, ≤100 μM; D = >100 μM.

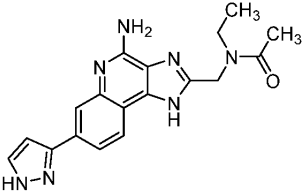
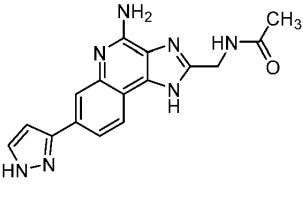
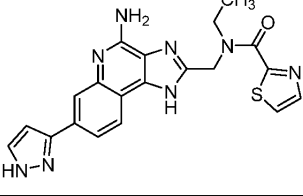
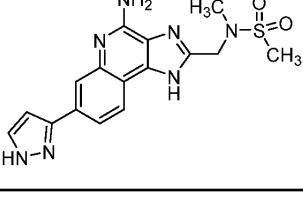
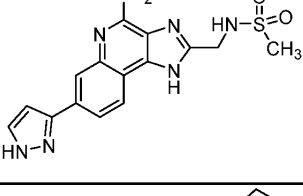
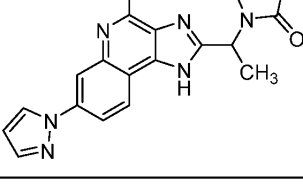
[0681] 표 1.

구조	화합물	hNLRP3 효능제 EC <sub>50</sub> (μM)	TLR7 EC <sub>50</sub> (μM)	TLR8 EC <sub>50</sub> (μM)	LCMS [M+H] <sup>+</sup>
	101	0.27	D	D	308.3
	102	1.60	D	D	336.3
	103	0.52	D	D	424.3
	104	0.60	D	D	298.1
	105	0.69			348.2

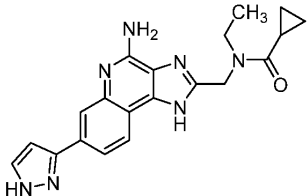
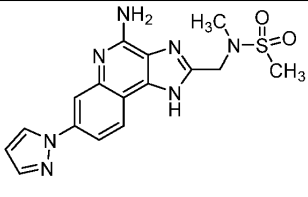
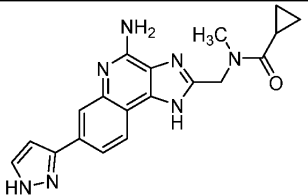
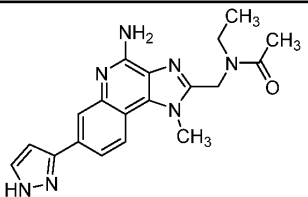
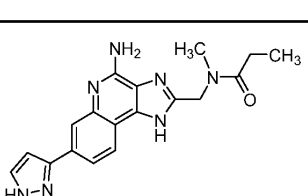
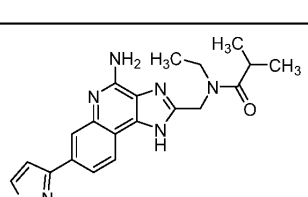
[0682]

	<b>106</b>	0.70	D	D	322.1
	<b>107</b>	0.64			350.3
	<b>108</b>	0.87	D	D	386.3
	<b>109</b>	0.88	D	D	408.3
	<b>110</b>	0.90	D	D	379.3
	<b>111</b>	0.72	D	D	336.3

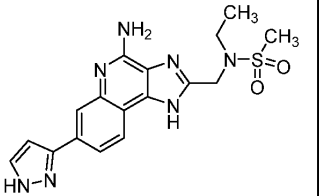
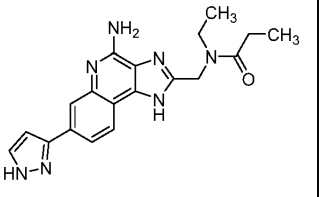
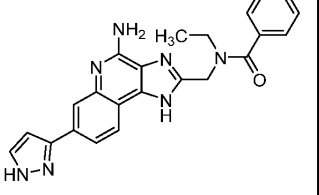
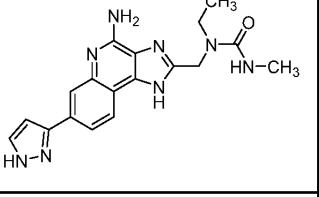
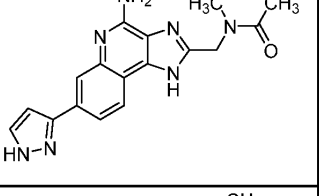
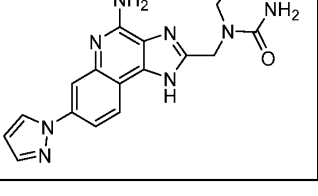
[0683]

	<b>112</b>	1.28	D	D	350.1
	<b>113</b>	0.56			322.3
	<b>114</b>	1.04	D	D	419.4
	<b>115</b>	0.90	D	D	372.1
	<b>116</b>	1.16			358.0
	<b>117</b>	1.26	C	D	362.4

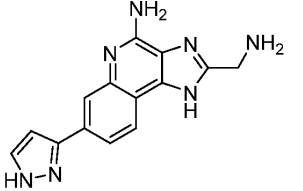
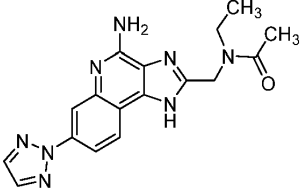
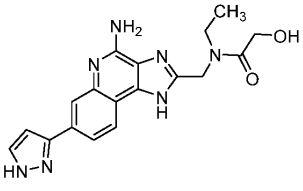
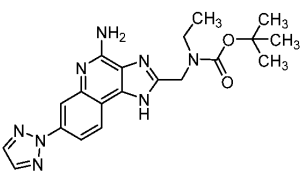
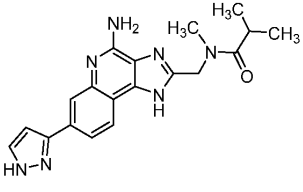
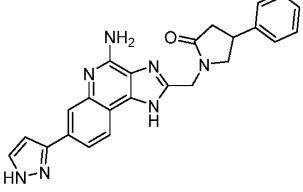
[0684]

	<b>118</b>	1.36	D	D	376.2
	<b>119</b>	1.38	D	D	372.1
	<b>120</b>	1.69	D	D	362.2
	<b>121</b>	1.82	D	D	364.2
	<b>122</b>	1.40	D	D	350.2
	<b>123</b>	1.9	D	D	376.2

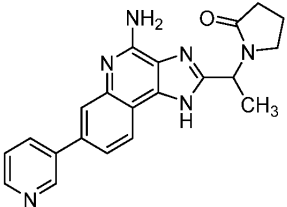
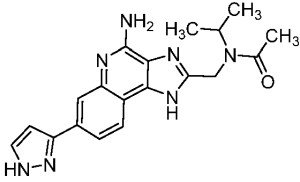
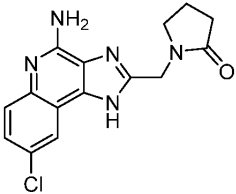
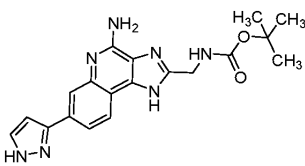
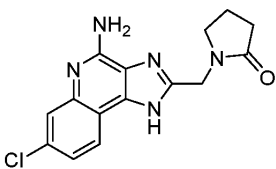
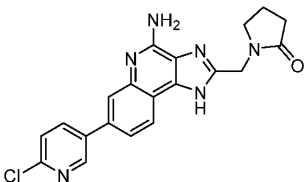
[0685]

	<b>124</b>	2.4	D	D	386.2
	<b>125</b>	2.1	D	D	364.2
	<b>126</b>	2.1			412.4
	<b>128</b>	2.9	D	D	365.2
	<b>129</b>	3.6	D	D	336.2
	<b>130</b>	3.3	D	D	351.2

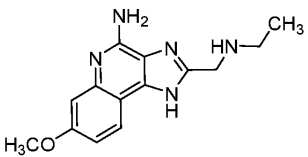
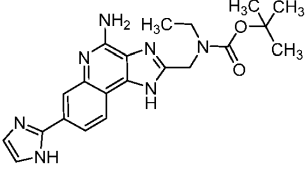
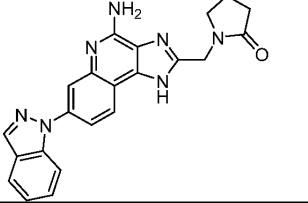
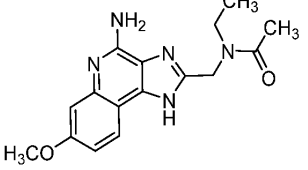
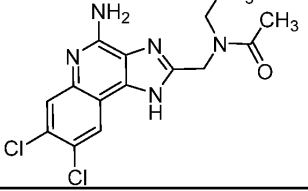
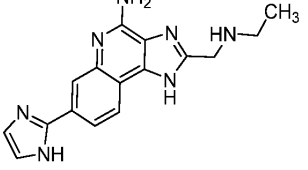
[0686]

	<b>131</b>	3.5	D	D	280.3
	<b>132</b>	3.5	D	D	350.9
	<b>133</b>	3.5			366.3
	<b>135</b>	4.6			409.2
	<b>136</b>	4.8	D	D	362.2
	<b>137</b>	5.4			424.4

[0687]

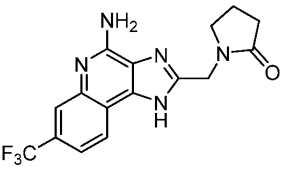
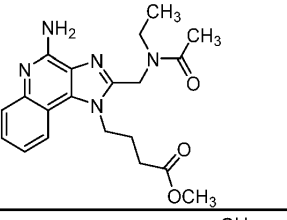
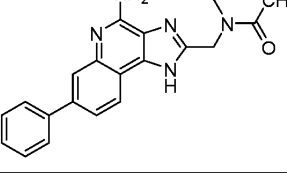
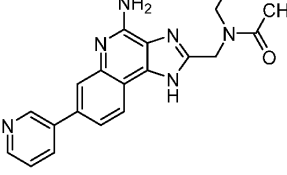
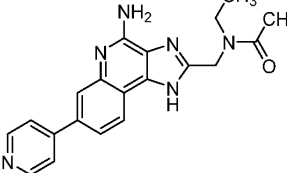
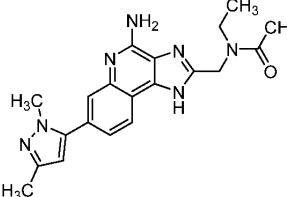
	<b>138</b>	6.7	C	D	373.2
	<b>140</b>	7.3	D	D	364.2
	<b>141</b>	9.0	D	D	316.1
	<b>142</b>	9.1	D	D	380.2
	<b>143</b>	9.4	C	D	316.1
	<b>153</b>	12.0	C	D	393.4

[0688]

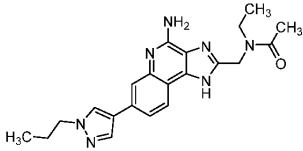
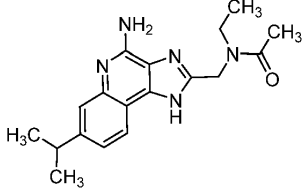
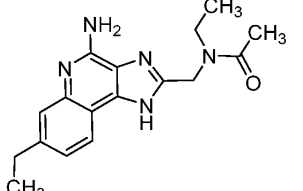
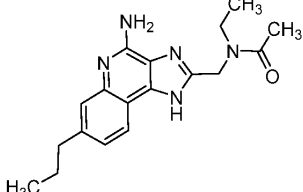
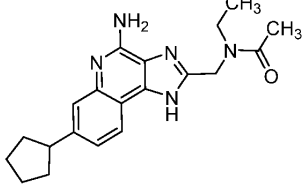
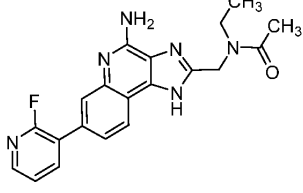
	<b>154</b>	16.1	D	C	272.0
	<b>155</b>	17.4	D	D	408.2
	<b>157</b>	23.4	C	C	398.2
	<b>158</b>	24.5	D	D	314.3
	<b>159</b>	25.9	D	D	352.0
	<b>162</b>	42.0	D	D	308.3

[0689]

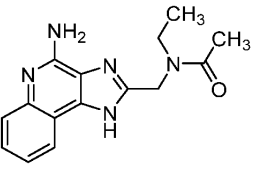
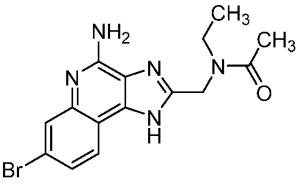
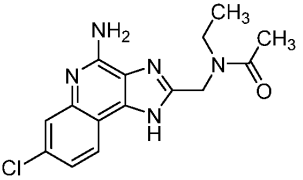
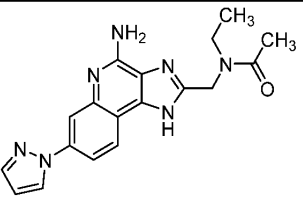
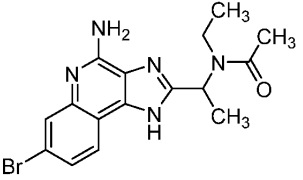
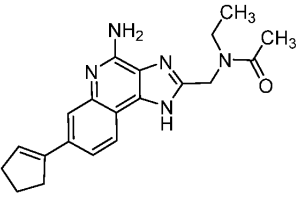


	<b>163</b>	48.4	C	D	350.2
	<b>164</b>	4.6	D	D	384.2
	<b>165</b>	0.19	D	D	360.2
	<b>166</b>	3.4	D	D	361.2
	<b>167</b>	58	D	D	361.2
	<b>168</b>	101	D	D	378.2

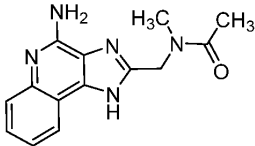
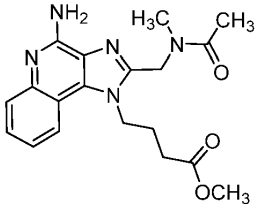
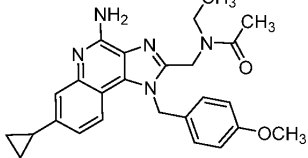
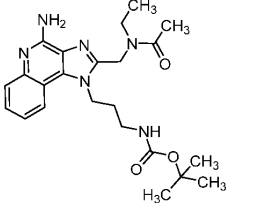
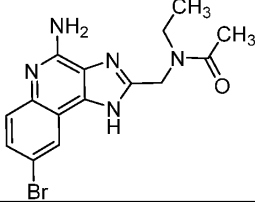
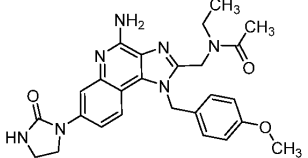
[0690]

	<b>169</b>	92	D	D	392.2
	<b>170</b>	7.9	C	D	326.2
	<b>171</b>	3.2	B	D	312.2
	<b>172</b>	2.1	B	D	326.2
	<b>173</b>	0.84	D	D	352.2
	<b>175</b>	2.6	D	D	379.2

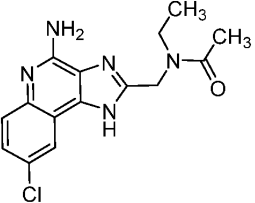
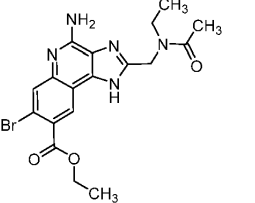
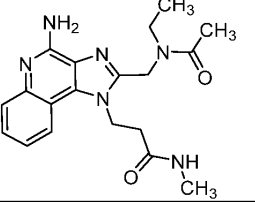
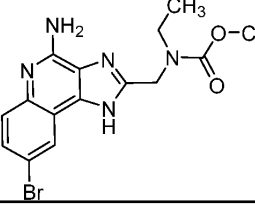
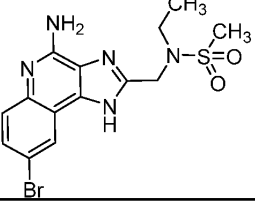
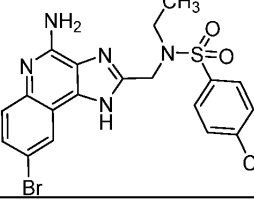
[0691]

	<b>176</b>	25.7	D	D	284.1
	<b>177</b>	7.4	D	D	362.1
	<b>179</b>	12.5	D	D	318.1
	<b>180</b>	1.5	D	D	350.2
	<b>182</b>	5.9	D		376.1
	<b>183</b>	0.52	D	D	350.3

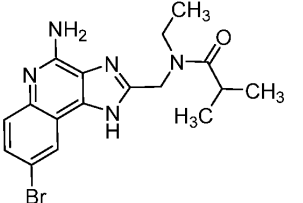
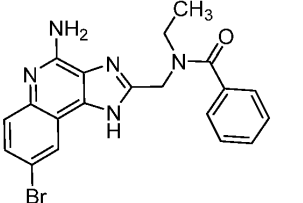
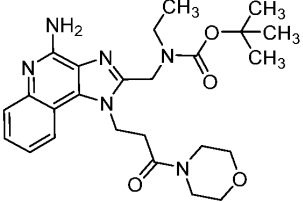
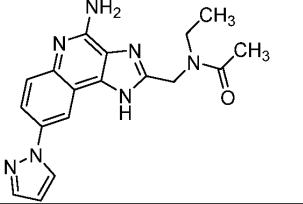
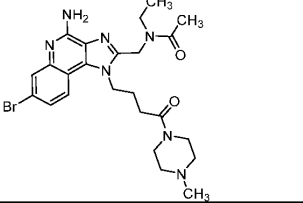
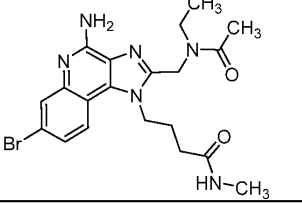
[0692]

	<b>187</b>	64	B	C	270.2
	<b>188</b>	5.7	D	D	370.2
	<b>190</b>	10.3	D	D	444.4
	<b>191</b>	65	D	D	441.2
	<b>194</b>	7.9	D	D	362.1
	<b>196</b>	32.7	D	D	488.2

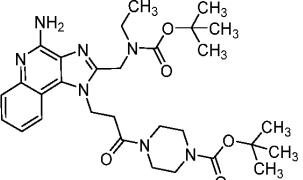
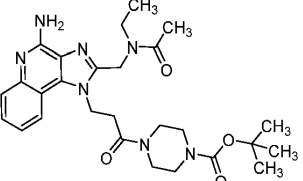
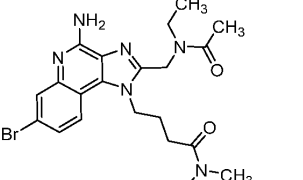
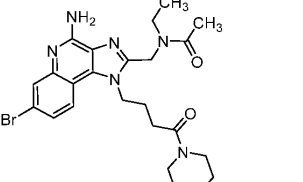
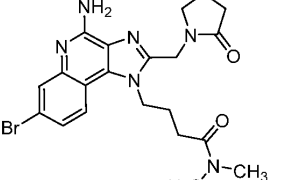
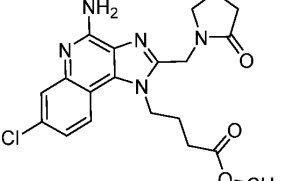
[0693]

	197	13.7	D	D	318.0
	198	24.2	D	D	434.2
	199		D	D	369.3
	200	11.9	D	D	378.0
	201	20.8	D	D	398.2
	202	35.9	D	D	474.1

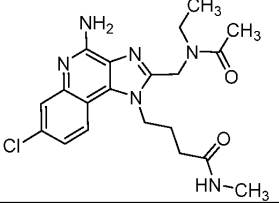
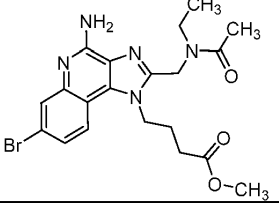
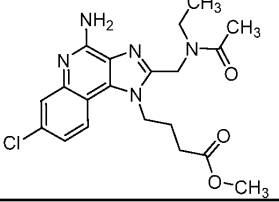
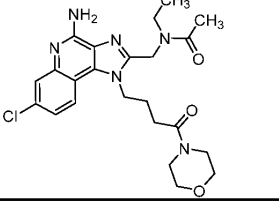
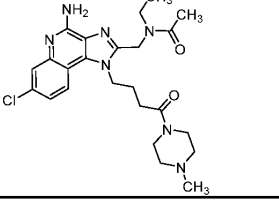
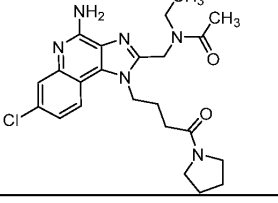
[0694]

	<b>203</b>	10.8	D	D	390.4
	<b>204</b>	6.7	D	D	424.0
	<b>205</b>	36	D	D	483.4
	<b>207</b>	73	D	D	350.1
	<b>209</b>	22	D	D	530.2
	<b>210</b>	61	D	D	463.2

[0695]

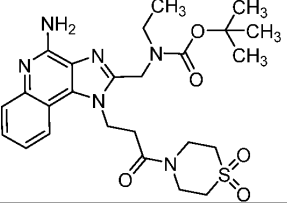
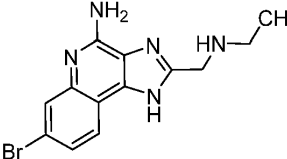
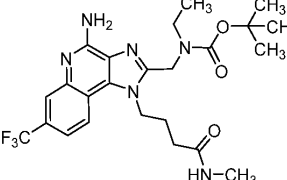
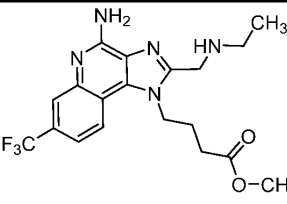
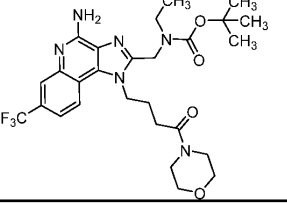
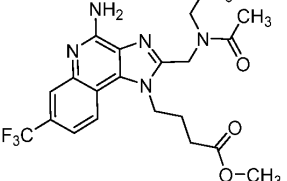
	<b>211</b>	40	D	D	582.4
	<b>212</b>	85	D	D	524.4
	<b>213</b>	17.6	D	D	477.2
	<b>214</b>	51.5	D	D	517.2
	<b>215</b>	18.2	D	D	473.1
	<b>216</b>	6.6	D	D	416.2

[0696]

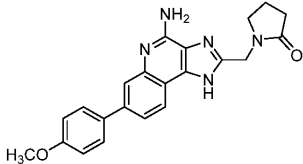
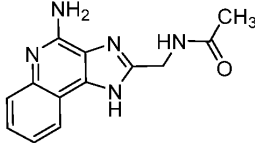
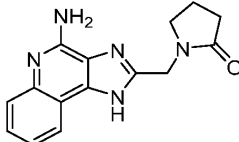
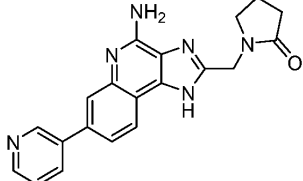
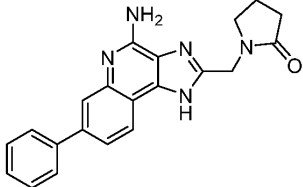
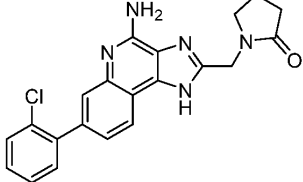
	<b>217</b>	96	D	D	417.2
	<b>218</b>	1.2	D	D	464.2
	<b>219</b>	2.0	D	D	418.2
	<b>220</b>	51	D	D	473.2
	<b>221</b>	85	D	D	486.4
	<b>222</b>	42	D	D	457.2

[0697]

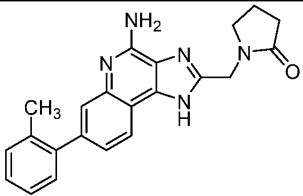
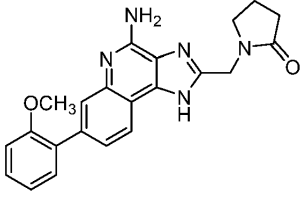
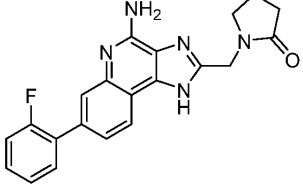
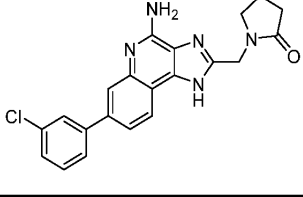
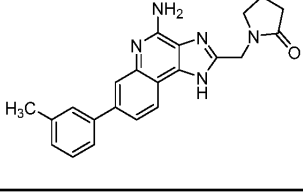
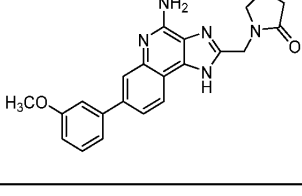


	<b>223</b>	77	C	D	531.3
	<b>225</b>	10.9	D	B	321.9
	<b>226</b>	85	D	D	509.4
	<b>227</b>	22.7	C	D	410.3
	<b>228</b>	93	D	D	565.3
	<b>229</b>	12.3	D	D	452.2

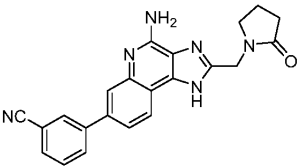
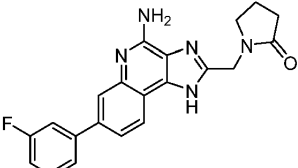
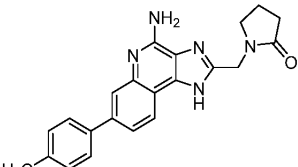
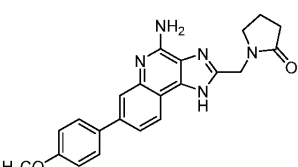
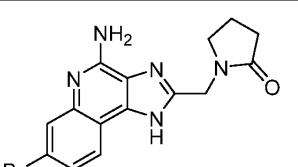
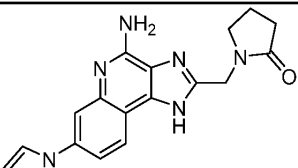
[0698]

	<b>230</b>	4.5	D	D	388.2
	<b>233</b>	120	B	D	256.1
	<b>278</b>	10.8	C	D	282.1
	<b>279</b>	7.5	D	D	359.1
	<b>280</b>	0.22	D	D	358.2
	<b>281</b>	1.4	D	D	392.1

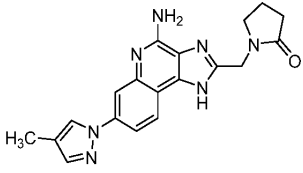
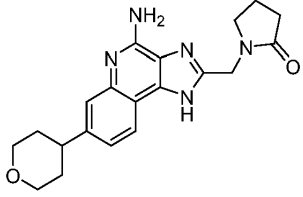
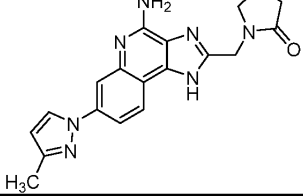
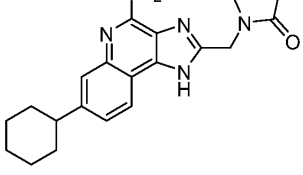
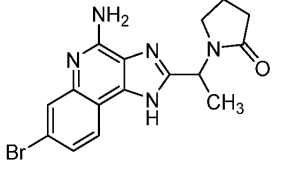
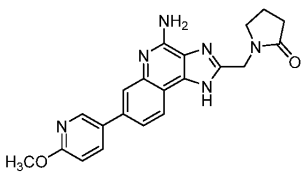
[0699]

	<b>282</b>	4.8	D	D	372.2
	<b>283</b>	6.5	D	D	388.2
	<b>284</b>	0.86	D	D	376.1
	<b>285</b>	5.7	D	D	392.1
	<b>286</b>	0.61	D	D	372.2
	<b>287</b>	1.08	D	D	388.2

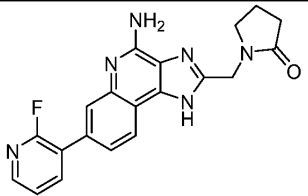
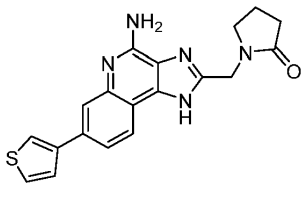
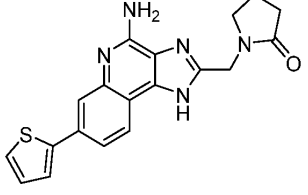
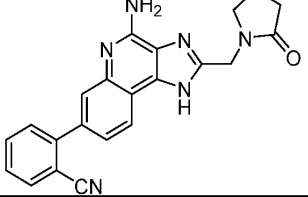
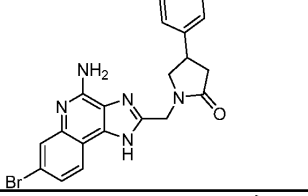
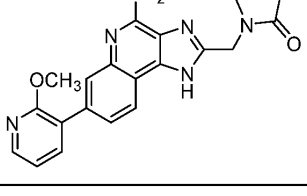
[0700]

	<b>288</b>	10.1	D	D	383.1
	<b>289</b>	1.58	D	D	376.1
	<b>291</b>	0.11	D	D	372.2
	<b>292</b>	4.48	D	D	388.2
	<b>294</b>	4.6	C	D	360.0
	<b>295</b>	1.20	D	D	348.1

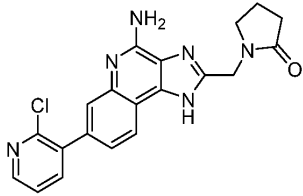
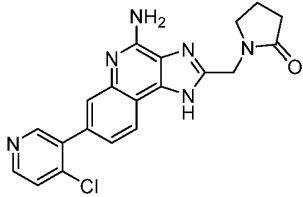
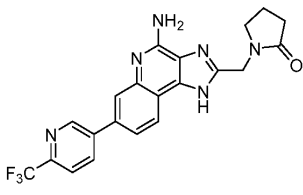
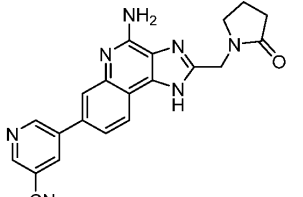
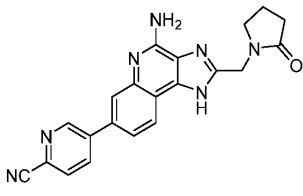
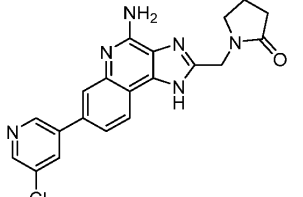
[0701]

	<b>296</b>	5.1	D	D	362.2
	<b>298</b>	21	B	D	366.2
	<b>301</b>	2.93	D	D	362.2
	<b>302</b>	0.93	D	D	364.2
	<b>303</b>	11.1	C	C	373.8
	<b>304</b>	36.4			389.2

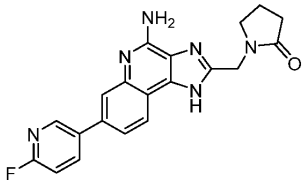
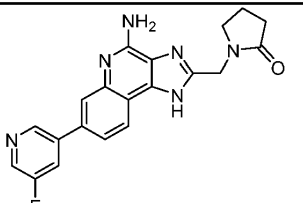
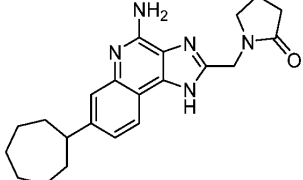
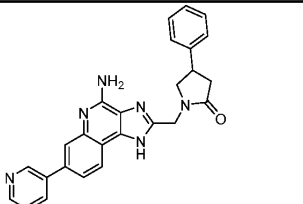
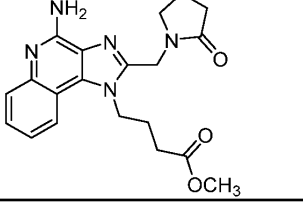
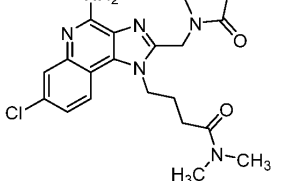
[0702]

	<b>307</b>	12.3			377.1
	<b>308</b>	1.06			364.1
	<b>309</b>	0.24	D	D	364.1
	<b>315</b>	1.18	D	D	383.2
	<b>316</b>	1.10	D	D	436.1
	<b>319</b>	6.2	D	D	389.2

[0703]

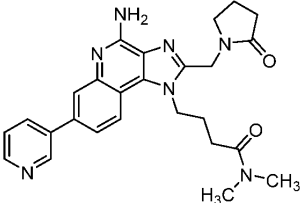
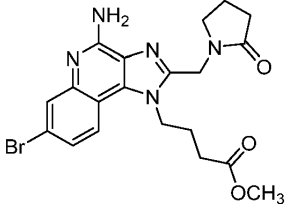
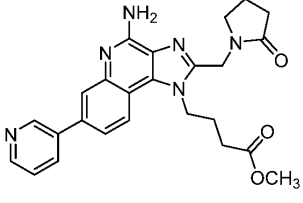
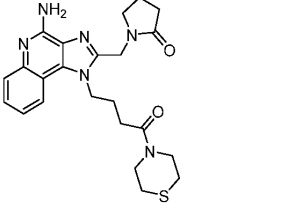
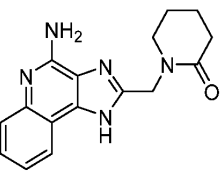
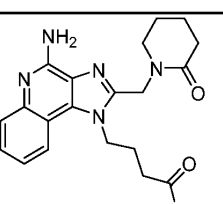
	<b>320</b>	1.5	D	D	393.1
	<b>321</b>	4.5	C	D	393.1
	<b>324</b>	6.7	D	D	427.1
	<b>326</b>	2.7	D	D	384.1
	<b>327</b>	13	D	D	384.1
	<b>328</b>	4.1	D	D	393.1

[0704]

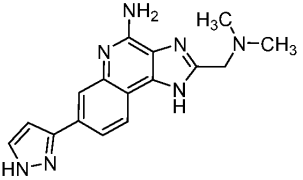
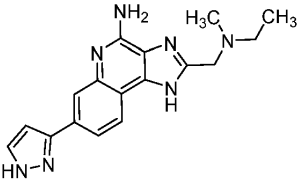
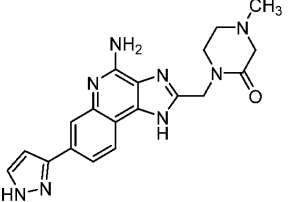
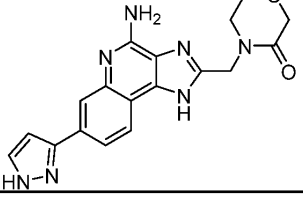
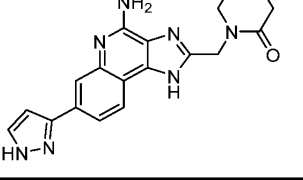
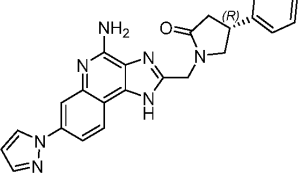
	<b>330</b>	1.6	D	D	377.1
	<b>331</b>	3.2	D	D	377.1
	<b>332</b>	3.3	D	D	378.2
	<b>333</b>	1.9	D	D	435.2
	<b>335</b>	6.5	D	D	382.2
	<b>337</b>	80	D	D	429.2

[0705]

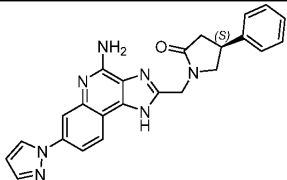
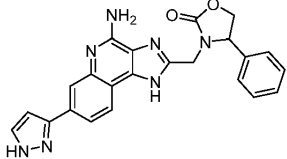
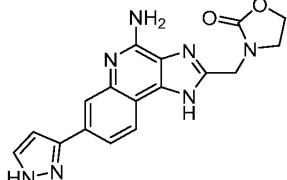
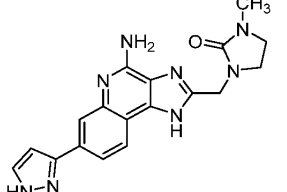
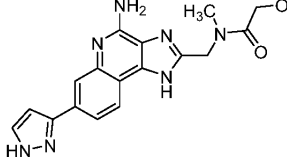
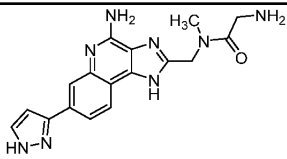


	<b>340</b>	50	D	D	472.4
	<b>341</b>	2.1	D	D	462.2
	<b>342</b>	3.3	D	D	459.3
	<b>345</b>	64			453.2
	<b>346</b>	17.3	D	D	296.1
	<b>347</b>	41	D	D	396.2

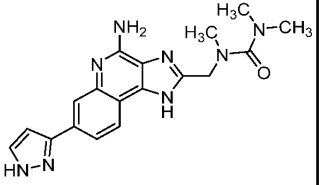
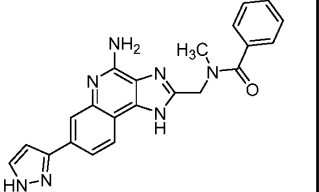
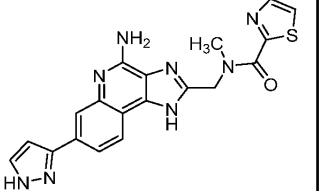
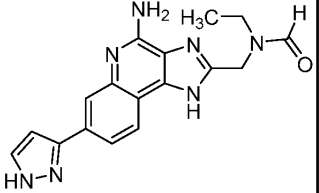
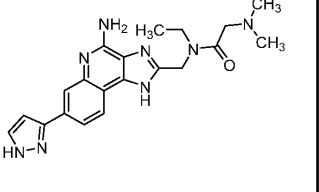
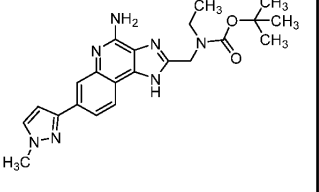
[0706]

	<b>348</b>	0.89	D	D	308.0
	<b>349</b>	0.60	D	D	322.1
	<b>350</b>	10			377.2
	<b>351</b>	2.17			364.2
	<b>352</b>	2.23			362.1
 (R)-거울상이성질체	<b>357</b>	0.64	D	D	424.4

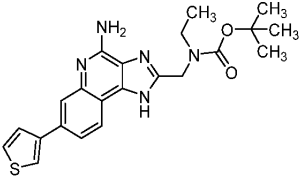
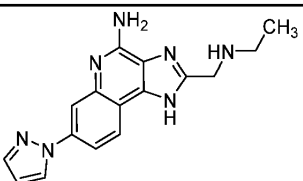
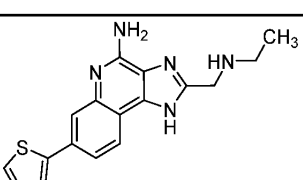
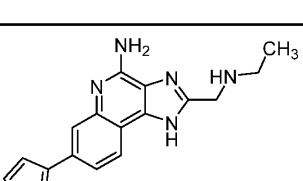
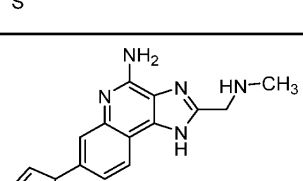
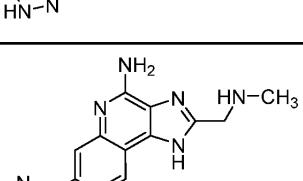
[0707]

 <p>(S)-거울상이성질체</p>	358	0.63	D	D	424.4
	363	5.8	D	D	426.4
	365	5.0	D	D	350.2
	368	3.9	D	D	363.2
	370	4.8	D	D	352.3
	372	8.3	D	D	351.3

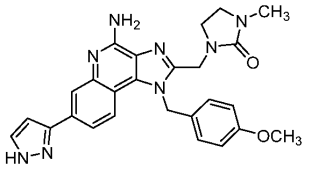
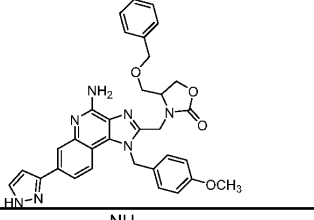
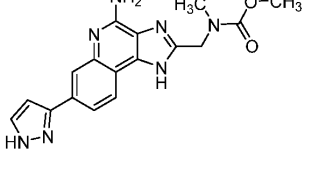
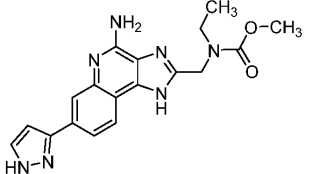
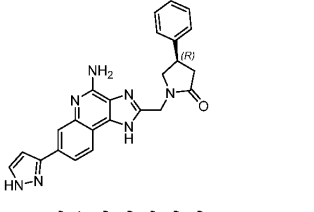
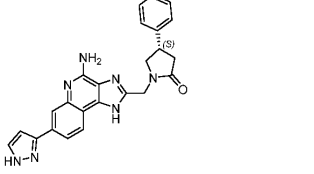
[0708]

	<b>375</b>	2.4	D	D	365.2
	<b>376</b>	3.6	D	D	398.3
	<b>377</b>	4.3	D	D	405.3
	<b>379</b>	2.0	D	D	336.3
	<b>383</b>	3.6	D	D	393.4
	<b>393</b>	7.11	D	D	422.2

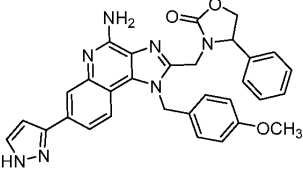
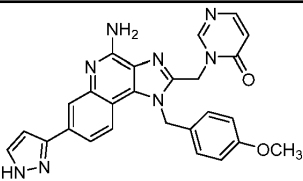
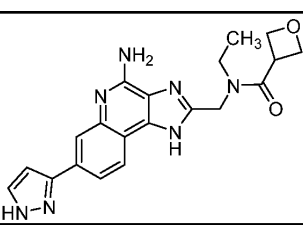
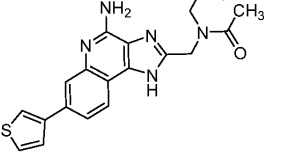
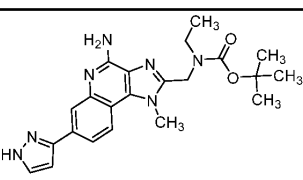
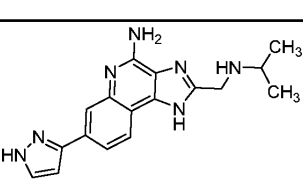
[0709]

	<b>397</b>	1.05	D	D	424.4
	<b>398</b>	1.22	D	D	308.3
	<b>399</b>	1.06	D	D	324.2
	<b>400</b>	1.79	D	D	324.2
	<b>401</b>	1.23	D	D	294.3
	<b>402</b>	1.31	D	D	294.3

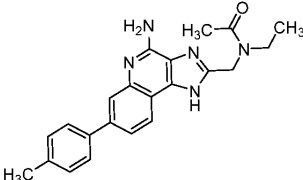
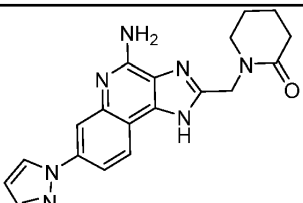
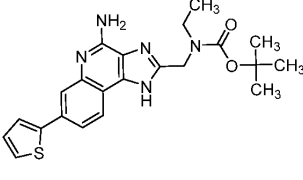
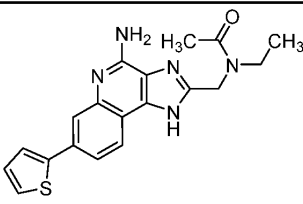
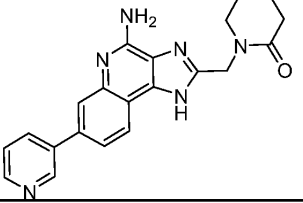
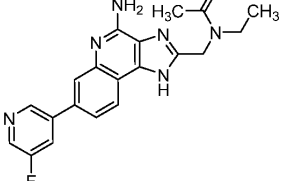
[0710]

	403	3.66	D	D	483.3
	404	2.50	D	D	590.3
	405	2.19	D	D	352.3
	406	1.37	D	D	366.1
 (R)-거울상이성질체	407	6.55	D	D	424.2
 (S)-거울상이성질체	408	5.23	D	D	424.2

[0711]

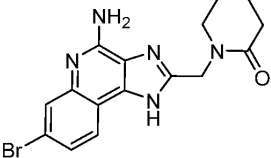
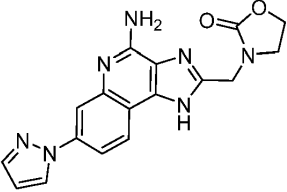
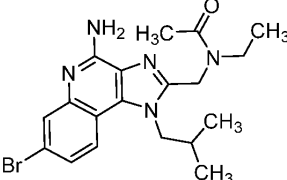
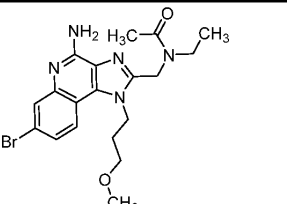
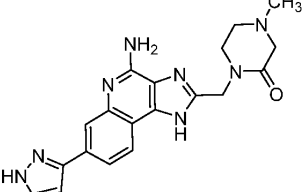
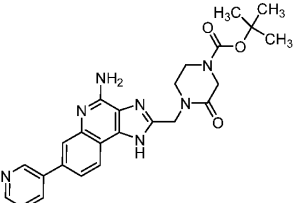
	<b>409</b>	2.36	D	D	546.5
	<b>414</b>	3.83	D	D	479.4
	<b>417</b>	7.4	D	D	392.4
	<b>419</b>	0.91	D	D	366.3
	<b>420</b>	0.19	D	D	422.4
	<b>421</b>	0.24			322.0

[0712]

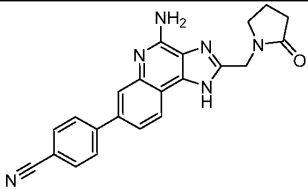
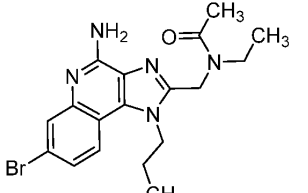
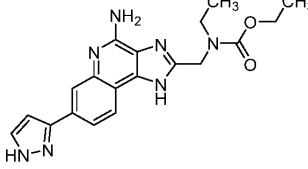
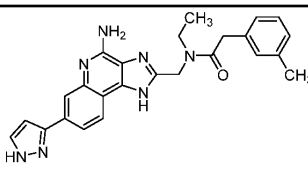
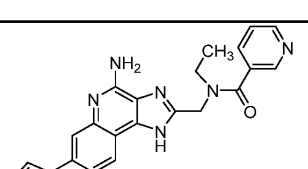
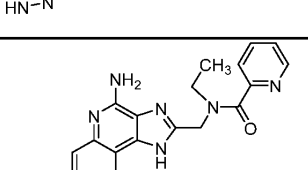
	<b>422</b>	0.28	>10	>10	374.1
	<b>423</b>	0.62	D	D	
	<b>424</b>	0.79	D		424.2
	<b>425</b>	0.44	D		366.2
	<b>426</b>	4.3	D		
	<b>427</b>	5.0	D	D	379.0

[0713]

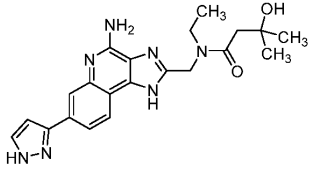
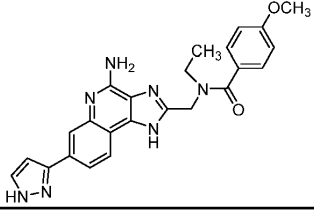
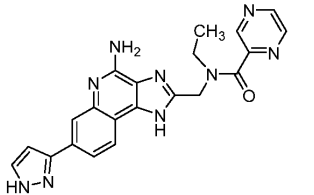
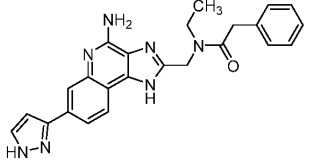
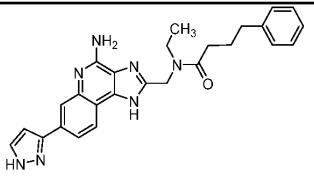
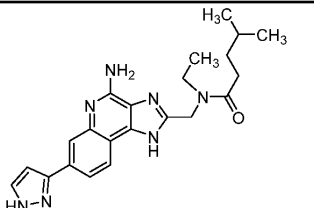


	428	5.1	D		
	429	5.8	D		350.2
	430	7.45	D	>10	418.1
	431	8.67	D	>10	434.1
	432	~10			377.2
	433	11.5			474.3

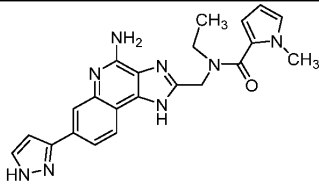
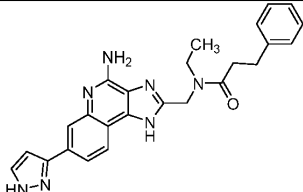
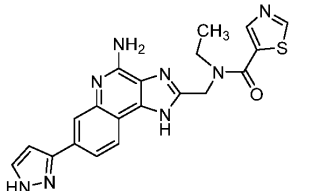
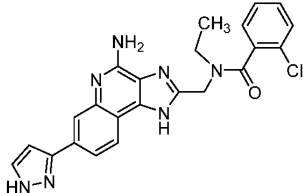
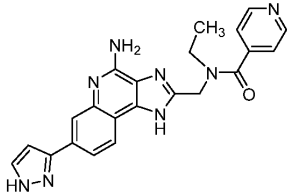
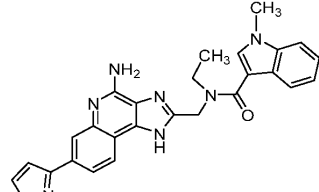
[0714]

	434	15.5	>30	>30	
	435	19.3	D		404.2
	436	1.3	>50	>50	390.0
	437	1.1	D	D	440.4
	438	4.2	D	D	413.0
	439	5.7	D	D	413.2

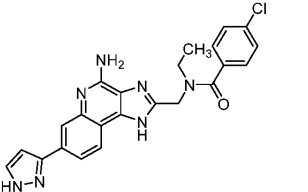
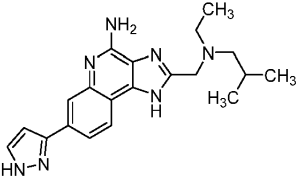
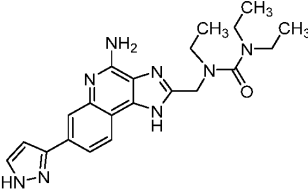
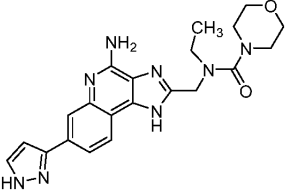
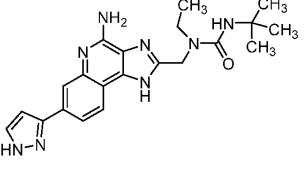
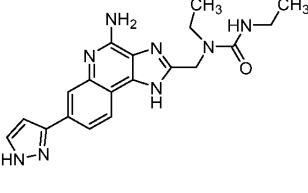
[0715]

	<b>440</b>	18.4	D	D	408.4
	<b>441</b>	0.69	D	>62	442.0
	<b>442</b>	2.6	D	D	414.0
	<b>443</b>	0.86	D	>62	426.0
	<b>444</b>	0.93	D	B	454.1
	<b>445</b>	0.74	D	>62	406.1

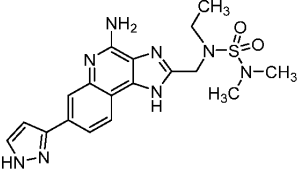
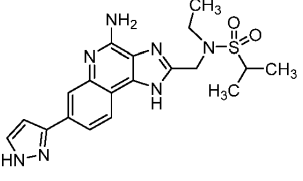
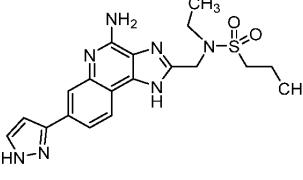
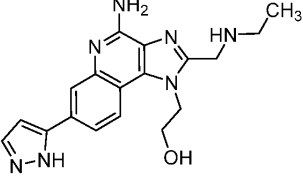
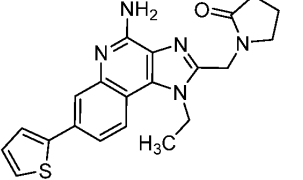
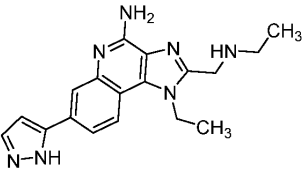
[0716]

	<b>446</b>	0.67	D	D	415.2
	<b>447</b>	1.5	D	B	440.2
	<b>448</b>	2.0	D	D	419.3
	<b>449</b>	0.90	D	C	446.0
	<b>450</b>	4.5	D	D	413.0
	<b>451</b>	1.3	D	C	465.2

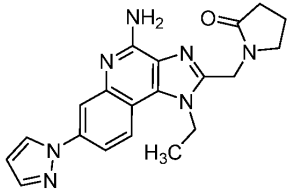
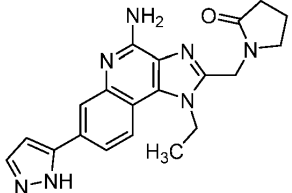
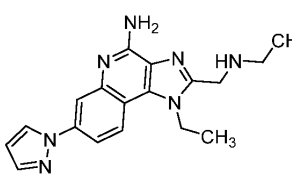
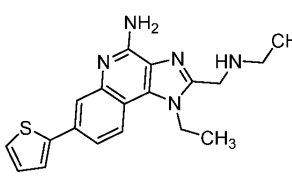
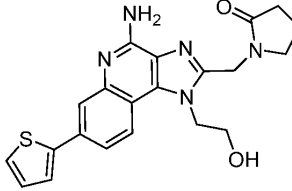
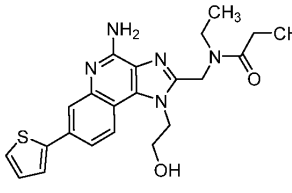
[0717]

	<b>452</b>	1.2	D	>62	446.0
	<b>453</b>	0.71	D	D	364.1
	<b>454</b>	0.74	D	D	407.1
	<b>455</b>	2.0	D	D	421.4
	<b>456</b>	2.2	D	D	407.1
	<b>457</b>	6.6	D	D	379.3

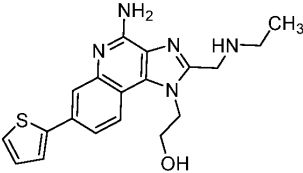
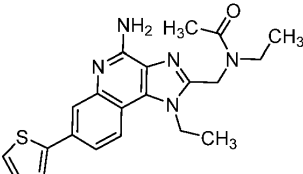
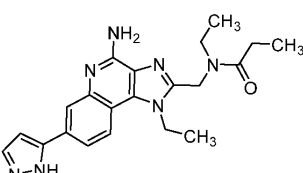
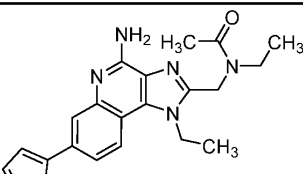
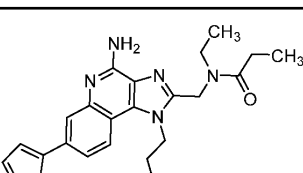
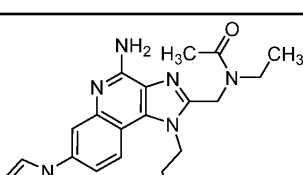
[0718]

	<b>458</b>	2.1	D	D	415.0
	<b>459</b>	6.7	D	D	413.9
	<b>460</b>	1.5	D	>62	414.0
	<b>462</b>	5.5	D	D	352.3
	<b>463</b>	0.22	D	D	392.2
	<b>464</b>	0.24	D	D	336.3

[0719]

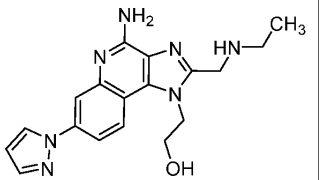
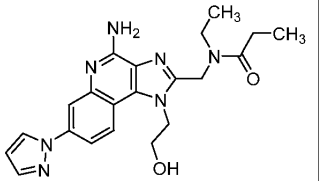
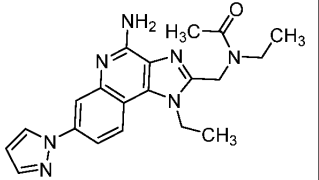
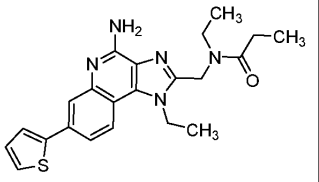
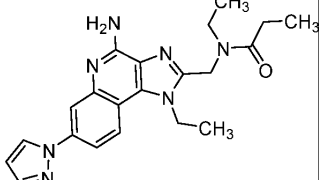
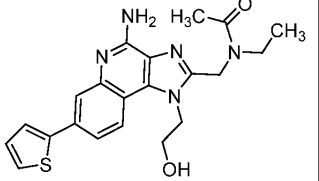
	<b>465</b>	1.0	D	D	376.2
	<b>466</b>	1.1	D	D	376.2
	<b>467</b>	1.2	D	D	336.3
	<b>468</b>	2.1	D	D	352.1
	<b>469</b>	0.67	D	D	408.0
	<b>470</b>	0.69	D	D	424.1

[0720]

	<b>471</b>	1.2	D	D	368.1
	<b>472</b>	0.43	D	D	393.9
	<b>473</b>	0.22	D	D	392.3
	<b>474</b>	1.2	D	D	378.3
	<b>475</b>	23	D	D	408.1
	<b>476</b>	6.1	D	D	394.1

[0721]



	477	6.3	D	D	352.1
	478	3.7	D	D	408.1
	479	0.67	D	D	378.0
	480	1.9	D	D	408.0
	481	0.63	D	D	392.2
	482	0.43	D	D	410.1

[0722]

[0723]

및 그의 제약상 허용되는 염.

[0724]

제약 조성물 및 투여

[0725]

일반사항

[0726]

일부 실시양태에서, 화학 물질 (예를 들어, NLRP3을 조정 (예를 들어, 그에 대해 효능작용 또는 부분 효능작용)하는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 및/또는 공결정 및/또는 약물 조합물)은, 상기 화학 물질 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 및 임의로 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제약 조성물로서 투여된다.

[0727]

일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0728]

일부 실시양태에서, 화학 물질은 1종 이상의 통상적인 제약 부형제와 조합되어 투여될 수 있다. 제약상 허용되는 부형제는 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS) 예컨대

d- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제 예컨대 트윈 (Tween), 폴록사머 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 트리스, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 및 양모 지방을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로텍스트린 예컨대  $\alpha$ -,  $\beta$ , 및  $\gamma$ -시클로텍스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필- $\beta$ -시클로텍스트린을 포함하는 히드록시알킬시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에 기재된 화합물의 전달을 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화학 물질을 0.005% 내지 100% 범위로 함유하며 나머지는 비-독성 부형제로 구성된 투여 형태 또는 조성물이 제조될 수 있다. 고려되는 조성물은 본원에 제공된 화학 물질을 0.001%-100%, 일부 실시양태에서 0.1-95%, 또 다른 실시양태에서 75-85%, 추가 실시양태에서 20-80%로 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 이러한 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 분명할 것이며; 예를 들어, 상기 언급된 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)]을 참조한다.

[0729]

투여 경로 및 조성물 성분

[0730]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질 또는 그의 제약 조성물은 임의의 허용되는 투여 경로에 의해 그들 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 허용되는 투여 경로는 협측, 피부, 자궁경내, 부비동내, 기관내, 경장, 경막외, 간질성, 복강내, 동맥내, 기관지내, 활액낭내, 뇌내, 수조내, 관상동맥내, 피내, 관내, 십이지장내, 경막내, 표피내, 식도내, 위내, 치은내, 회장내, 림프내, 수질내, 수막내, 근육내, 난소내, 복강내, 전립선내, 폐내, 부비동 또는 안와주위동내, 척수내, 활막내, 고환내, 척수강내, 세관내, 종양내, 자궁내, 혈관내, 정맥내, 비강, 경비위관, 경구, 비경구, 경피, 경막주위, 직장, 호흡 (흡입), 피하, 설하, 점막하, 국소, 경피, 경점막, 경기관, 요관, 요도 및 질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 바람직한 투여 경로는 비경구 (예를 들어, 종양내)이다. 특정 실시양태에서, 바람직한 투여 경로는 전신이다.

[0731]

조성물은 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있으며, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 또는 심지어 복강내 경로를 통한 주사를 위해 제제화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 또한 액체 용액 또는 현탁액으로서의 주사제로서 제조될 수 있고; 주사 전에 액체의 첨가 시에 용액 또는 현탁액을 제조하는데 사용하기에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있으며; 이러한 제제는 또한 유화될 수 있다. 이러한 제제의 제조법은 본 개시내용에 비추어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지될 것이다.

[0732]

주사제 용도에 적합한 제약 형태는 멸균 수용액 또는 분산액; 참깨 오일, 땅콩 오일 또는 수성 프로필렌 글리콜을 포함한 제제; 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균되어야 하고, 용이하게 주사될 수 있을 정도로 유동성이어야 한다. 이는 또한 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다.

[0733]

담체는 또한, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 일어날 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수는, 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용함으로써 일어날 수 있다.

[0734]

멸균 주사가 가능한 용액은 필요한 양의 활성 화합물을, 필요에 따라 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 혼합하고, 이어서 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분들, 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분들 함유하는 멸균 비히클 내에 혼합시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성시키는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다.

[0735]

종양내 주사는, 예를 들어 문헌 [Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems"

Neoplasia. 10:788-795 (2006)]에 논의되어 있다.

- [0736] 겔, 크림, 관장제 또는 직장 좌제로서의 직장 조성물에 사용가능한 약리학상 허용되는 부형제는 비제한적으로 코코아 버터 글리세리드, 합성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈, PEG (예컨대 PEG 연고), 글리세린, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성 오일, 폴록사머, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물인 바셀린(Vaseline), 무수 라놀린, 상어 간 오일, 소듐 사카리네이트, 멘톨, 스위트 아몬드 오일, 소르비톨, 벤조산나트륨, 아녹시드(anoxid) SBN, 바닐라 에센셜 오일, 에어로졸, 폐독시에탄올 중 파라벤, 소듐 메틸 p-옥시벤조에이트, 소듐 프로필 p-옥시벤조에이트, 디에틸아민, 카르보머, 카르보폴, 메틸옥시벤조에이트, 마크로콜 세토스테아릴 에테르, 코코일 카프틸로카프레이트, 이소프로필 알콜, 프로필렌 글리콜, 액체 파라핀, 크산탄 검, 카르복시-메타비셀파이트, 에데트산나트륨, 벤조산나트륨, 메타중아황산칼륨, 그레이프프루트 종자 추출물, 메틸 술폰일 메탄 (MSM), 락트산, 글리신, 비타민, 예컨대 비타민 A 및 E 및 아세트산칼륨 중 임의의 1종 이상을 포함한다.
- [0737] 특정 실시양태에서, 좌제는 본원에 기재된 화학 물질을, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며 따라서 직장에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 다른 실시양태에서, 직장 투여를 위한 조성물은 관장제 형태이다.
- [0738] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물은 경구 투여 (예를 들어, 고체 또는 액체 투여 형태)에 의한 소화관 또는 GI 관으로의 국부 전달에 적합하다.
- [0739] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화학 물질은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 합습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이이트, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 부형제 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0740] 한 실시양태에서, 조성물은 단위 투여 형태 예컨대 환제 또는 정제의 형태를 취할 것이며, 따라서 조성물은 본원에 제공된 화학 물질과 함께, 희석제 예컨대 락토스, 수크로스, 인산이칼슘 등; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘 등; 및 결합제 예컨대 전분, 아카시아 검, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 등을 함유할 수 있다. 또 다른 고체 투여 형태에서, 분말, 마름, 용액 또는 현탁액 (예를 들어, 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일, PEG, 폴록사머 124 또는 트리글리세리드 중)이, 캡슐 (젤라틴 또는 셀룰로스 기재 캡슐) 내에 캡슐화된다. 본원에 제공된 1종 이상의 화학 물질 또는 추가의 활성제가 물리적으로 별개인 단위 투여 형태; 예를 들어, 각각의 약물의 과립을 갖는 캡슐 (또는 캡슐 내 정제) 2-층 정제; 2-구획 겔 캡 등이 또한 고려된다. 장용 코팅된 또는 지연 방출 경구 투여 형태가 또한 고려된다.
- [0741] 다른 생리학상 허용되는 화합물은, 미생물의 성장 또는 작용을 방지하기에 특히 유용한 습윤제, 유화제, 분산제 또는 보존제를 포함한다. 다양한 보존제가 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 페놀 및 아스코르브산을 포함한다.
- [0742] 특정 실시양태에서, 부형제는 멸균되고, 일반적으로 바람직하지 않은 물질을 함유하지 않는다. 이들 조성물은 통상적인 널리 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 다양한 경구 투여 형태 부형제 예컨대 정제 및 캡슐에 대해, 멸균성은 필요하지 않다. USP/NF 표준이 통상적으로 충분하다.
- [0743] 특정 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태는, 조성물이 화학적으로 및/또는 구조적으로 화학 물질을 위 또는 하부 GI; 예를 들어, 상행 결장 및/또는 횡행 결장 및/또는 원위 결장 및/또는 소장으로 전달하는 성향을 갖게 하는 1종 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 제제화 기술은, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Filipski, K.J., et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13, 776-802]에 기재되어 있다.

- [0744] 예는 상부-GI 표적화 기술, 예를 들어 아코디언 환제 (인텍 파마(Intec Pharma)), 부유 캡슐, 및 점막 벽에 부착할 수 있는 물질을 포함한다.
- [0745] 다른 예는 하부-GI 표적화 기술을 포함한다. 장관의 다양한 영역을 표적화를 위해, 여러 장용/pH-반응성 코팅 및 부형제가 이용가능하다. 이들 물질은 전형적으로 원하는 약물 방출의 GI 영역에 기초하여 선택된 특정한 pH 범위에서 용해 또는 부식되도록 설계된 중합체이다. 이들 물질은 또한, 위액으로부터 산 불안정성 약물을 보호하거나 또는 활성 성분이 상부 GI에 대해 자극성일 수 있는 경우에는 노출을 제한하도록 기능한다 (예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 시리즈, 코테릭(Coateric) (폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 유드라짓(Eudragit) 시리즈 (메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체) 및 마르코트(Marcoat)). 다른 기술은 GI 관, 압력-제어 결장 전달 캡슐 및 펄신캡(Pulsincap)에서 국부 플로라에 응답한 투여 형태를 포함한다.
- [0746] 안구 조성물은 비제한적으로 비스코젠 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 글리세린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜); 안정화제 (예를 들어, 플루로닉 (삼블록 공중합체), 시클로텍스트린); 보존제 (예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, EDTA, 소프지아(SofZia) (붕산, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 및 염화아연; 알콘 래보러토리즈, 인크.(Alcon Laboratories, Inc.)), 퓨리트(Purite) (안정화된 옥시클로로 착물; 엘러간, 인크.(Allergan, Inc.))) 중 임의의 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0747] 국소 조성물은 연고 크림을 포함할 수 있다. 연고는, 전형적으로 페트롤라툼 또는 다른 석유 유도체를 기재로 하는 반고체 제제이다. 선택된 활성제를 함유하는 크림은 전형적으로, 종종 수중유 또는 유중수인 점성 액체 또는 반고체 에멀전이다. 크림 베이스는 전형적으로 물-세척가능하며, 종종 오일 상, 유화제 및 수성 상을 함유한다. 때때로 "내부" 상으로도 칭하는 오일 상은, 일반적으로 페트롤라툼 및 지방 알콜 에센셜 세틸 또는 스테아릴 알콜로 이루어지고; 수성 상은 만드지는 아니지만 통상적으로 부피에 있어서 오일 상을 초과하며, 일반적으로 함유제를 함유한다. 크림 제제 중 유화제는 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다. 다른 담체 또는 비히클에서와 같이, 연고 베이스는 불활성이고 안정하고 비자극성 및 비감작성이어야 한다.
- [0748] 상기 실시양태 중 어느 하나에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 지질, 이중층내 가교 다층 소포, 생분해성 폴리(D,L-락트산-코-글리콜산) [PLGA]-기재 또는 폴리 무수물-기재 나노입자 또는 마이크로입자 및 나노다공성 입자-지지된 지질 이중층 중 1종 이상을 포함한다.
- [0749] 투여량
- [0750] 투여량은 환자의 요건, 치료될 상태의 중증도 및 사용되는 특정한 화합물에 따라 달라질 수 있다. 특정한 상황에 적절한 투여량의 결정은 의학 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 총 1일 투여량은 분할될 수 있고, 하루 전반에 걸쳐 여러 부분으로 또는 연속 전달을 제공하는 수단에 의해 투여될 수 있다.
- [0751] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약 0.001 mg/Kg 내지 약 500 mg/Kg (예를 들면, 약 0.001 mg/Kg 내지 약 200 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 200 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 150 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 100 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 50 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 5 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 1 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 0.5 mg/Kg; 약 0.01 mg/Kg 내지 약 0.1 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 200 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 150 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 100 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 50 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 10 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 5 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 내지 약 1 mg/Kg; 약 0.1 mg/Kg 약 0.5 mg/Kg)의 투여량으로 투여된다.
- [0752] 요법
- [0753] 상기 투여량은 1일 기준 (예를 들어, 단일 용량으로서 또는 2회 이상의 분할 용량으로서), 또는 비-1일 기준 (예를 들어, 격일, 2일마다, 3일마다, 매주 1회, 매주 2회, 2주마다 1회, 1개월 1회)으로 투여될 수 있다.
- [0754] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 투여 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 그 초과 동안이다. 추가 실시양태에서, 투여가 정지되는 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 그 초과 동안이다. 한 실시양태에서, 치료 화합물은 소정 시간 기간에 이어서 별개의 시간 기간 동안 개체에



투여된다. 또 다른 실시양태에서, 치료 화합물은 제1 기간 동안 투여되고, 제1 기간 후 제2 기간 동안 투여가 정지되고, 이어서 치료 화합물의 투여가 시작되는 제3 기간이 시작된 다음, 제3 기간 후 투여가 정지되는 제4 기간이 이어진다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 치료 화합물의 투여 기간에 이어서 투여가 정지되는 기간은 결정되거나 결정되지 않은 시간 기간 동안 반복된다. 추가 실시양태에서, 투여 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 그 초과 동안이다. 추가 실시양태에서, 투여가 정지되는 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 그 초과 동안이다.

- [0755] 치료 방법
- [0756] 일부 실시양태에서, NLRP3 신호전달의 증가가 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성화의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 불충분한 면역 반응과 연관된 상태, 질환 또는 장애)를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0757] 적응증
- [0758] 본원에 기재된 임의의 방법에서, 대상체는 암을 가질 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 예에서, 포유동물은 암을 갖는 것으로 확인되거나 또는 암을 갖는 것으로 진단된 것이다.
- [0759] 암의 비제한적 예는 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, 카포시 육종, 림프종, 항문암, 충수암, 기형양/황문근양 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 기관지 종양, 카르시노이드 종양, 심장 종양, 자궁경부암, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 담관암, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 안암, 난관암, 담낭암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 배세포 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 하인두암, 췌장암, 신장암, 후두암, 만성 골수 백혈병, 구순암 및 구강암, 폐암, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 구내암, 구강암, 골육종, 난소암, 음경암, 인두암, 전립선암, 직장암, 타액선암, 피부암, 소장암, 연부 조직 육종, 고환암, 인후암, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 및 외음부암을 포함한다.
- [0760] 특정 실시양태에서, 암의 비제한적 예는 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 췌장암 및 전립선암을 포함한다.
- [0761] 대상체를 암을 갖는 것으로 진단하거나 또는 포유동물을 암을 갖는 것으로 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 의료 전문가 (예를 들어, 의사, 의사의 보조자, 또는 기술자)는 포유동물에서 암의 1종 이상의 증상을 관찰함으로써 포유동물에서 암을 진단할 수 있다. 암의 증상의 비제한적 예는 피로, 피부 아래에서 느껴지는 덩어리 또는 비후 영역, 체중 변화, 황달, 피부의 암색화 또는 발적, 치유되지 않는 통증, 기존 모반의 변화, 장 또는 방광 습관에서의 변화, 지속성 기침 또는 호흡 곤란, 삼킴 곤란, 애성, 지속성 소화불량 또는 식후 불편감, 지속성, 설명되지 않는 근육통 또는 관절통, 설명되지 않는 지속성 열 또는 야간 발한, 및 설명되지 않는 출혈 또는 타박상을 포함한다. 대상체를 암을 갖는 것으로 진단하거나 또는 대상체를 암을 갖는 것으로 확인하는 방법은, 1종 이상의 진단 시험을 수행하는 것 (예를 들어, 생검 또는 혈액 샘플에 대해 1종 이상의 진단 시험을 수행하는 것)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0762] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 예에서, 대상체는 암에 대해 이전에 투여된 치료에 대해 비반응성이었던 암을 갖는 대상체, 암을 갖는 것으로 진단된 대상체, 또는 암을 갖는 것으로 확인된 대상체일 수 있다. 대상체를 암을 갖는 것으로 진단하거나 또는 포유동물을 암을 갖는 것으로 확인하기 위한 진단 시험은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0763] 일부 실시양태에서, NLRP3 신호전달의 증가가 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)의 병리상태 및/또는 증상 및/또는 진행에 기여하는 선천성 면역 활성화의 결핍을 교정할 수 있는 것인 상기 상태, 질환 또는 장애 (예를 들어, 불충분한 면역 반응과 연관된 상태, 질환 또는 장애)를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0764] 일부 실시양태에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 암은 최적 선천성 면역계 반응을 도출하지 않은 임의의 암일 수 있다.
- [0765] 선천성 면역계는 항원-비-특이적 방법으로 감염 또는 암과 같이 유기체에 대한 위협에 반응하고, 적응 항원-특이적 면역계를 자극하는 세포로 이루어진 면역계의 일부를 지칭한다. 일반적으로, 위협의 완전한 제거 및 장기 간 지속 방어 (=면역)는 차례로 선천성 면역계에 의한 자극에 의존하는 적응 항원-특이적 면역계의 활성을 요구

한다.

- [0766] 일부 실시양태에서, 본 발명은 암이, 암 유형과 무관하게 이전 T-세포 체크포인트 억제제 요법에 대한 반응의 실패를 기준으로 하여, 또는 일반적으로 T-세포 체크포인트 억제제 요법에 대해 저항성인 암 유형, 예컨대 호르몬 수용체 양성 유방암, 미소위성체 안정한 결장암 또는 직장암, 췌장암 및 전립선암을 기준으로 하여, T-세포 체크포인트 억제제에 대한 저항성을 기준으로 선택되는 것인 경우를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0767] 특정의 다른 실시양태에서, 본 발명은 종양 면역원성을 증진시키고 염증 반응을 촉진하기 위해 낮은 CD8+ T-세포 침윤을 갖는 비염증발생 종양을 치료하기 위한 본 발명의 NLRP3 효능제를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 조합은 낮은 CD8+ T-세포 침윤 또는 CD8+ T-세포에 의해 생산된 유전자의 낮은 발현을 입증하는 생검의 결과를 기반으로 고형 종양을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0768] T-세포 체크포인트 억제제에 대한 저항성은 각각의 암에 대한 컨센서스 반응 기준, 예컨대 대부분의 고형 종양의 경우 RECIST1.1에 따라 요법 중 암 진행 또는 요법 6개월 내 반응의 결여를 지칭한다.
- [0769] T-세포 침윤은 종양 생검 시편의 면역조직화학에 의한 모든 유핵 세포 중 T-세포의 퍼센트를 지칭한다.
- [0770] CD8+ T-세포 침윤은 종양 생검 시편의 면역조직화학에 의한 모든 유핵 세포 중 CD8+ 세포의 퍼센트를 지칭한다.
- [0771] 생검 시편 중 CD8+ T-세포를 정량하기 위한 면역조직화학 외에도, 인터페론- $\gamma$ 와 같은 CD8+ T-세포에 의해 생산된 유전자의 발현을, 예를 들어 차세대 서열분석을 사용하여 mRNA를 정량함으로써 측정하고, 이는 CD8+ T-세포 침윤에 대해 통지할 수 있다. mRNA 정량 기술의 면역조직화학에 의한 낮은 CD8+ T-세포 침윤 및 높은 CD8+ T-세포 침윤에 대한 역치는 다양한 그룹에 의해 개발되고 있고, 특정한 암뿐만 아니라 암 전반에 걸친 CD8+ T-세포 침윤의 스펙트럼을 고려한다.
- [0772] 본원에 기재된 임의의 방법에서, 대상체는 감염성 질환을 가질 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 예에서, 대상체는 감염성 질환을 갖는 것으로 확인되거나 또는 감염성 질환을 갖는 것으로 진단된 것이다. 예를 들어, 감염성 질환은 박테리아, 바이러스, 진균, 기생충, 또는 미코박테리움에 의해 유발될 수 있다.
- [0773] 감염성 질환의 비제한적 예는 아시노박터(*Acinobacter*) 감염, 방선균증, 아프리카 수면병, 후천성 면역결핍 증후군, 아메바증, 아나플라스마증, 탄저병, 아르카노박테리움 하에몰리티쿰(*Arcanobacterium haemolyticum*) 감염, 아르헨티나 출혈열, 회충증, 아스페르길루스증, 아스트로바이러스 감염, 바베시아증, 바실루스 세레우스(*Bacillus cereus*) 감염, 박테리아성 폐렴, 박테리아성 질증, 박테로이데스(*Bacteroides*) 감염, 발란티디움증, 바일리사스카리스(*Baylisascaris*) 감염, BK 바이러스 감염, 흑색 사모증, 블라스토시스티스 호미니스(*Blastocystis hominis*) 감염, 블라스토미세스증, 볼리비아 출혈열, 보툴리눔독소증, 브라질 출혈열, 브루셀라증, 가래트 흑사병, 부르크홀데리아(*Burkholderi*) 감염, 부물리 케양, 칼리시바이러스(*Calicivirus*) 감염, 캄필로박터증, 칸디다증, 고양이 찰과상, 연조직염, 샤가스병, 연성하감, 수두, 치쿤군야, 클라미디아, 클라미도필라 뉴모니아에(*Chlamydia pneumoniae*) 감염, 콜레라, 색소모세포진균증, 간흡충증, 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*) 감염, 콕시디오이데스진균증, 콜로라도 진드기열, 감기, 크로이츠펠트-야콥병, 크립-쿵고 출혈열, 크립토코쿠스증, 크립토스포리디움증, 피부 유충 이행증, 원포자충증, 낭미충증, 시토메갈로바이러스 감염, 탕기열, 테스모데스무스(*Desmodesmus*) 감염, 디엔타아메바증, 디프테리아, 열두조충증, 메디나충증, 에볼라 출혈열, 에키노코쿠스증, 에를리히아증, 요충증, 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 감염, 엔테로바이러스(*Enterovirus*) 감염, 유행성 발진티푸스, 홍반 감염, 돌발성 발진, 비대흡충증, 간질증, 치명적 가족성 불면증, 사상충증, 클로스트리디움 근괴사(*Clostridium myonecrosis*)에 의한 식중독, 자유-생활 아메바 감염, 푸소박테리움(*Fusobacterium*) 감염, 가스 괴저, 지오텐리쿰증, 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군, 편모충증, 마비저, 악구충증, 임질, 서해부 육아종, A군 스트렙토코쿠스 감염, B군 스트렙토코쿠스 감염, 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*) 감염, 수족구병, 한타바이러스 폐 증후군, 하트랜드 바이러스 질환, 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*) 감염, 용혈성-요독성 증후군, 신장 증후군 동반 출혈열, A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 간염 E, 단순 포진, 히스토플라스마증, 구충 감염, 인간 보카바이러스 감염, 인간 에윅기이 에를리히아증, 인간 과립구 아나플라스마증, 인간 메타뉴모바이러스 감염, 인간 단핵구성 에를리히아증, 인간 유두종바이러스 감염, 인간 파라인플루엔자 바이러스 감염, 왜소조충증, 엡스타인-바르 바이러스 감염성 단핵구성, 인플루엔자, 포자충증, 가와사키병, 각막염, 킨겔라 킹가에(*Kingella kingae*) 감염, 쿠루병, 라사열, 레지오넬라병, 폰티악열, 리슈마니아증, 나병, 랩토스피라증, 리스테리아증, 라임병, 림프 사상충증, 림프구성 맥락수막염, 말라리아, 마르부르크 출혈열, 홍역, 중동 호흡기 증후군, 유킨저, 수막염, 수막구균 질환, 요코가와흡충증, 미포자충증, 전염성 연속증, 원두, 불거리, 발진열, 미코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma*

*pneumonia*), 균중, 구더기증, 신생아 결막염, 변종 크로이츠펠트-야콥병, 노카르디아증, 회선사상충증, 파라콕시디오이데스진균증, 폐흡충증, 파스테우렐라증, 이감염증 카피티스, 이감염증 코르포르스, 이감염증 푸비스, 골반 염증성 질환, 페르투스시, 흑사병, 폐렴, 회색질척수염, 프레보텔라(*Prevotella*) 감염, 원발성 아메바 수막뇌염, 진행성 다초점성 백질뇌병증, 앵무새병, Q 열, 광견병, 재귀열, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 리노스포리둠증, 리노바이러스 감염, 리케치아 감염, 리케치아폭스, 리프트 밸리 열, 록키산 홍반열, 로타바이러스 감염, 풍진, 살모넬라증, 중증 급성 호흡기 증후군, 음, 주혈흡충증, 패혈증, 시겔라증, 대상포진, 천연두, 스포로트리콰증, 스타필로코쿠스 식중독, 스타필로코쿠스 감염, 스타필로코쿠스 감염, 분선충증, 아급성 경화성 범뇌염, 매독, 조충증, 파상풍, 모창 백선, 두부 백선, 체부 백선, 고부 백선, 수부 백선, 흑색 백선, 족부 백선, 조갑 백선, 백선 베르시콜로르, 톡소카라증, 트라코마, 톡소플라스마증, 선모충증, 트리코모나스증, 편충증, 결핵, 야토병, 장티푸스열, 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*) 감염, 밸리 열, 베네수엘라 출혈열, 바이러스성 폐렴, 웨스트 나일 열, 백색 사모증, 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(*Yersinia pseudotuberculosis*) 감염, 예르시니아증, 황열, 및 접합균증을 포함한다.

[0774] 대상체를 감염성 질환을 갖는 것으로 진단하거나 또는 대상체를 감염성 질환을 갖는 것으로 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 의료 전문가 (예를 들어, 의사, 의사의 보조자, 또는 기술자) 는 대상체에서 감염성 질환의 1종 이상의 증상을 관찰함으로써 대상체에서 감염성 질환을 진단할 수 있다. 감염성 질환의 증상의 비제한적 예는 열, 설사, 피로 및 근육통을 포함한다. 포유동물을 감염성 질환을 갖는 것으로 진단하거나 또는 대상체를 감염성 질환을 갖는 것으로 확인하는 방법은 1종 이상의 진단 시험을 수행하는 것 (예를 들어, 생검 또는 혈액 샘플에 대해 1종 이상의 진단 시험을 수행하는 것)을 추가로 포함할 수 있다. 대상체를 감염성 질환을 갖는 것으로 진단하거나 또는 대상체를 감염성 질환을 갖는 것으로 확인하기 위한 진단 시험은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0775] 조합 요법

[0776] 본 개시내용은 단독치료 요법 뿐만 아니라 조합 치료 요법 둘 다를 고려한다.

[0777] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 화합물의 투여와 조합하여, 1종 이상의 추가의 요법 (예를 들어, 1종 이상의 추가의 치료제 및/또는 1종 이상의 치료 요법)을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0778] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 1종 이상의 추가의 암 요법을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0779] 1종 이상의 추가의 암 요법은 비제한적으로 수술, 방사선요법, 화학요법, 독소 요법, 면역요법, 동결요법, 암 백신 (예를 들어, HPV 백신, B형 간염 백신, 온코파지, 프로벤지) 및 유전자 요법, 뿐만 아니라 그의 조합을 포함할 수 있다. 면역요법은 비제한적으로 입양 세포 요법, 줄기 세포 및/또는 수지상 세포의 유도, 수혈, 세척, 및/또는 비제한적으로 종양의 동결을 포함한 다른 치료를 포함한다.

[0780] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 암 요법은, 1종 이상의 추가의 화학요법제를 투여하는 것을 포함할 수 있는 화학요법이다.

[0781] 특정 실시양태에서, 추가의 암 요법은 (화학요법제) 면역조절 모이어티, 예를 들어, 면역 체크포인트 억제제를 포함한다. 특정의 이들 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1, PD-1 - PD-L2, T 세포 이뮤노글로불린 및 뮤신 3 (TIM3 또는 HAVCR2), 갈렉틴 9 - TIM3, 포스파티딜세린 - TIM3, 림프구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG3), MHC 부류 II - LAG3, 4-1BB-4-1BB 리간드, OX40-OX40 리간드, GITR, GITR 리간드 - GITR, CD27, CD70-CD27, TNFRSF25, TNFRSF25-TL1A, CD40L, CD40-CD40 리간드, HVEM-LIGHT-LTA, HVEM, HVEM - BTLA, HVEM - CD160, HVEM - LIGHT, HVEM-BTLA-CD160, CD80, CD80 - PDL-1, PDL2 - CD80, CD244, CD48 - CD244, CD244, ICOS, ICOS-ICOS 리간드, B7-H3, B7-H4, VISTA, TMIGD2, HHLA2-TMIGD2, BTNL2를 포함한 부티로필린, Siglec 패밀리를 포함한다. TIGIT 및 PVR 패밀리를 포함한다. KIR, ILT 및 LIR, NKG2D 및 NKG2A, MICA 및 MICB, CD244, CD28, CD86 - CD28, CD86 - CTLA, CD80 - CD28, 포스파티딜세린, TIM3, 포스파티딜세린 - TIM3, SIRPA-CD47, VEGF, 뉴로필린, CD160, CD30, 및 CD155 (예를 들어, CTLA-4 또는 PD1 또는 PD-L1)로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 수용체 및 다른 면역조절제, 예컨대 인터류킨-2 (IL-2), 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO), IL-10, 형질전환 성장 인자- $\beta$  (TGF $\beta$ ), CD39, CD73 아데노신-CD39-CD73, 및 CXCR4-CXCL12를 표적화한다. 예를 들어, 문헌 [Postow, M. J. Clin. Oncol. 33, 1 (2015)]을 참조한다.

[0782] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제 표적 면역 체크포인트 수용체는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-1 - PD-L1 및 PD-1 - PD-L2로부터 선택된다.

- [0783] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하기로부터 선택된다: 니볼루맵 ("옵디보"로도 공지되어 있음; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106 또는 ONO-4538로 나타내어짐), 캄브롤리주맵 ("키트루다", 램브롤리주맵 및 MK-3475로도 공지되어 있음. WO 2008/156712 참조), PDR001 (노파르티스; WO 2015/112900 참조), MEDI-0680 (아스트라제네카; AMP-514; WO 2012/145493 참조), 세미플리맵 (REGN-2810) (레게네론; WO 2015/112800 참조), JS001 (타이조우 준시 파마; 문헌 [Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)] 참조), BGB-A317 (베이진; WO 2015/35606 및 US 2015/0079109 참조), INCSHR1210 (SHR-1210; 지양수 웬그루이 메디슨; WO 2015/085847; 문헌 [Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)] 참조), TSR-042 (ANB011; 테사로 바이오파마슈티칼; WO2014/179664 참조), GLS-010 (WBP3055; 옥시/하르빈 글로리아 파마슈티칼; 문헌 [Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)] 참조), AM-0001 (아르모), STI-1110 (소렌토 테라퓨틱스; WO 2014/194302 참조), AGEN2034 (아제누스; WO 2017/040790 참조), MGD013 (마크로제닉스); IBI308 (이노벤투; WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825, WO2017/133540 참조); BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105; 예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743 및 WO 2013/173223 참조), MPDL3280A (RG7446, 아테졸리주맵, 및 테센트릭으로도 공지됨; US 8,217,149; 또한 문헌 [Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000] 참조), 두르발루맵 (IMFINZI; MEDI-4736; 아스트라제네카; WO 2011/066389 참조), 아벨루맵 (화이자; MSB-0010718C; 바베니코; WO 2013/079174 참조), STI-1014 (소렌토; WO2013/181634 참조), CX-072 (시토엠엑스; WO2016/149201 참조), KN035 (3D 메드/알파맵; 문헌 [Zhang et al., *Cell Discov.* 7:3 (March 2017)] 참조), LY3300054 (일라이 릴리 코포레이션; 예를 들어, WO 2017/034916 참조), CK-301 (체크포인트 테라퓨틱스; 문헌 [Gorelik et al., *AACR:Abstract* 4606 (Apr 2016)] 참조); 우렐루맵, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, 바를리루맵, CP-870893, BMS-986016, MGA271, 리틸루맵, IPH2201, 예막투주맵, INCB024360, 갈루니세르티프, 울로쿠플루맵, BKT140, 바비톡시맵, CC-90002, 베바시주맵, MNRP1685A, 이필리루맵 (예르보이; 미국 특허 번호 6,984,720), MK-1308 (머크), AGEN-1884 (아제누스 인크.; WO 2016/196237), 및 트레멜리루맵 (이전에 티실리루맵, CP-675,206; 아스트라제네카; 예를 들어 WO 2000/037504 및 문헌 [Ribas, *Update Cancer Ther.* 2(3): 133-39 (2007)] 참조).
- [0784] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하기로부터 선택된다: 니볼루맵, 캄브롤리주맵, JS001, BGB-A317, INCSHR1210, TSR-042, GLS-010, STI-1110, MGD013, IBI308, BMS-936559, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 아벨루맵, STI-1014, CX-072, KN035, LY3300054, CK-301, 우렐루맵, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, 바를리루맵, BMS-986016, 이필리루맵, AGEN-1884, 및 트레멜리루맵.
- [0785] 이들 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하기로부터 선택된다: 우렐루맵, PF-05082566, MEDI6469, TRX518, 바를리루맵, CP-870893, 캄브롤리주맵 (PD1), 니볼루맵 (PD1), 아테졸리주맵 (이전에 MPDL3280A) (PDL1), MEDI4736 (PD-L1), 아벨루맵 (PD-L1), PDR001 (PD1), BMS-986016, MGA271, 리틸루맵, IPH2201, 예막투주맵, INCB024360, 갈루니세르티프, 울로쿠플루맵, BKT140, 바비톡시맵, CC-90002, 베바시주맵, 및 MNRP1685A.
- [0786] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 니볼루맵, 이필리루맵, 캄브롤리주맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵 및 아벨루맵으로부터 선택된다.
- [0787] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 니볼루맵 및 이필리루맵으로부터 선택된다.
- [0788] 특정 실시양태에서, 추가의 항암제 (화학요법제)는 STING 효능제이다. 예를 들어, STING 효능제는 시클릭 디-뉴클레오티드, 예컨대 cAMP, cGMP, 및 cGAMP 뿐만 아니라 하기 변형 특색: 2'-O/3'-O 연결, 포스포로티오에이트 연결, 아데닌 및/또는 구아닌 유사체, 2'-OH 변형 (예를 들어, -OCH<sub>3</sub> 또는 대체물, 예를 들어 -F 또는 N<sub>3</sub>) 중 하나 이상을 포함하는 변형된 시클릭 디-뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, WO 2014/189805을 참조한다.
- [0789] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 알킬화제이다. 알킬화제는, 암 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 세포 내에 존재하는 상태 하에 많은 친핵성 관능기를 알킬화시키는 그의 능력 때문에 그와 같이 명명된다. 추가 실시양태에서, 알킬화제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 메클로레타틴, 시클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드 및/또는 옥살리플라틴을 포함한다. 한 실시양태에서, 알킬화제는 생물학적으로 중요한 분자 내에서 아미노, 카르복실, 술폰하이드릴 및 포스페이트 기와의 공유 결합을 형성함으로써 세포 기능을 손상시킴으로써 기능할 수 있거나, 또는 세포의 DNA를 변경시킴으로써 작용할 수 있다. 추가 실시양태에서, 알킬화제는 합성, 반합성 또는 유도체이다.
- [0790] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 항대사물이다. 항대사물은 DNA의 빌딩 블록인 퓨린 또는 피리미딘처



럼 가장하며, 일반적으로 이들 물질이 (세포 주기의) "S" 기 동안 DNA 내로 혼입되어 정상 발생 및 분할을 정지시키는 것을 막는다. 항대사물은 또한 RNA 합성에 영향을 미칠 수 있다. 한 실시양태에서, 항대사물은 아자티오프린 및/또는 메르캅토포린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 항대사물은 합성, 반합성 또는 유도체이다.

[0791] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 식물 알칼로이드 및/또는 테르페노이드이다. 이들 알칼로이드는 식물로부터 유래하고, 세포 분열을 차단하여, 일반적으로 미세관 기능을 막는다. 한 실시양태에서, 식물 알칼로이드 및/또는 테르페노이드는 빈카 알칼로이드, 포도필로톡신 및/또는 타산이다. 빈카 알칼로이드는 일반적으로 튜불린의 특이적 부위에 결합하여, 일반적으로 세포 주기의 M 기 동안, 튜불린이 미세관으로 어셈블리되는 것을 억제한다. 한 실시양태에서, 빈카 알칼로이드는 비제한적으로 마다가스카르 페리윙클(Madagascar periwinkle), 카타란투스 로세우스(Catharanthus roseus) (이전에 빈카 로세아(Vinca rosea)로 공지됨)로부터 유래한다. 한 실시양태에서, 빈카 알칼로이드는 비제한적으로 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 및/또는 빈데신을 포함한다. 한 실시양태에서, 타산은 타솔, 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 식물 알칼로이드 또는 테르페노이드는 합성, 반합성 또는 유도체이다. 추가 실시양태에서, 포도필로톡신은 비제한적으로 에토포시드 및/또는 테니포시드이다. 한 실시양태에서, 타산은 비제한적으로 도세탁셀 및/또는 오르타탁셀이다. 한 실시양태에서, 암 치료제는 토포이소머라제이다. 토포이소머라제는 DNA의 위상을 유지시키는 필수 효소이다. 제I형 또는 제II형 토포이소머라제의 억제는 적절한 DNA 슈퍼코일링을 전복시킴으로써 DNA의 전사 및 복제 둘 다를 방해한다. 추가 실시양태에서, 토포이소머라제는 비제한적으로 제I형 토포이소머라제 억제제 또는 제II형 토포이소머라제 억제제이다. 한 실시양태에서, 제I형 토포이소머라제 억제제는 비제한적으로 캄프토테신이다. 또 다른 실시양태에서, 캄프토테신은 비제한적으로 엑사테칸, 이리노테칸, 루르토테칸, 토포테칸, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) 및/또는 ST 1481이다. 한 실시양태에서, 제II형 토포이소머라제 억제제는 비제한적으로 에피도도필로톡신이다. 추가 실시양태에서, 에피도도필로톡신은 비제한적으로 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트 및/또는 테니포시드이다. 추가 실시양태에서, 토포이소머라제는 합성, 반합성 또는 유도체이며, 자연에서 발견되는 것들 예컨대 비제한적으로 아메리칸 메이애플(American Mayapple) (포도필룸 펠타툼(Podophyllum peltatum))의 뿌리에서 자연 발생하는 물질인 에피도도필로톡신을 포함한다.

[0792] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 스틸베노이드이다. 추가 실시양태에서, 스틸베노이드는 레스베라트롤, 피세아타놀, 피노실빈, 프테로스틸벤, 알파-비니페린, 암펠롭신 A, 암펠롭신 E, 덩토인도네신 C, 덩토인도네신 F, 엠실론-비니페린, 플렉수오솔 A, 그네틴 H, 햄슬레야나 D, 호페아페놀, 트랜스-덩토인도네신 B, 아스트린긴, 피세이드 및 덩토인도네신 A를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가 실시양태에서, 스틸베노이드는 합성, 반합성 또는 유도체이다.

[0793] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 세포독성 항생제이다. 한 실시양테에서, 세포독성 항생제는 비제한적으로 악티노마이신, 안트라센디온, 안트라시클린, 탈리도미드, 디클로로아세트산, 니코틴산, 2-데옥시글루코스 및/또는 클로파지민이다. 한 실시양태에서, 악티노마이신은 비제한적으로 악티노마이신 D, 바시트라신, 콜리스틴 (폴리믹신 E) 및/또는 폴리믹신 B이다. 또 다른 실시양태에서, 안트라센디온은 비제한적으로 미톡산트론 및/또는 픽산트론이다. 추가 실시양태에서, 안트라시클린은 비제한적으로 블레오마이신, 독소루비신 (아드리아마이신), 다우노루비신 (다우노마이신), 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신, 플리카마이신 및/또는 발루비신이다. 추가 실시양태에서, 세포독성 항생제는 합성, 반합성 또는 유도체이다.

[0794] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 엔도스타틴, 안지오제닌, 안지오스타틴, 케모카인, 안지오아레스틴, 안지오스타틴 (플라스미노겐 단편), 기저막 콜라겐-유래 항혈관신생 인자 (툽스타틴, 칸스타틴, 또는 아레스틴), 항혈관신생 항트롬빈 III, 신호 전달 억제제, 연골-유래 억제제 (CDI), CD59 보체 단편, 피브로넥틴 단편, gro-베타, 헤파리나제, 헤파린 헥사사카라이드 단편, 인간 융모성 고나도트로핀 (hCG), 인터페론 알파/베타/감마, 인터페론 유도성 단백질 (IP-10), 인터류킨-12, 크링글 5 (플라스미노겐 단편), 메탈로프로테이나제 억제제 (TIMP), 2-메톡시에스트라디올, 태반 리보뉴클레아제 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제, 혈소판 인자-4 (PF4), 프로락틴 16 kD 단편, 프로리페린-관련 단백질 (PRP), 다양한 레티노이드, 테트라히드로코르티솔-S, 트롬보스폰딘-1 (TSP-1), 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-β), 바스쿨로스타틴, 바소스타틴 (칼레티쿨린 단편) 등으로부터 선택된다.

[0795] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 아비라테론 아세테이트, 알트레타민, 안히드로빈블라스틴, 아우리스타틴, 백사로텐, 비칼루타미드, BMS 184476, 2,3,4,5,6-헵타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠 술폰아미드, 블레오마이신, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤린-1-L-프롤린-t-부틸아미드, 카렉틴, 세마도

틴, 클로람부실, 시클로포스파미드, 3',4'-디데히드로-4'-데옥시-8'-노르빈카류코블라스틴, 도세탁셀, 도세탁셀, 시클로포스파미드, 카르보플라틴, 카르무스틴, 시스플라틴, 크립토피신, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진 (DTIC), 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 돌라스타틴, 독소루비신 (아드리아마이신), 에토포시드, 5-플루오로우라실, 피나스테리드, 플루타미드, 히드록시우레아 및 히드록시우레아탁산, 이포스파미드, 리아로줄, 로니다민, 로무스틴 (CCNU), MDV3100, 메클로레타민 (질소 머스타드), 멜팔란, 미보볼린 이세티오네이트, 리족신, 세르테네프, 스트렙토조신, 미토마이신, 메토크세이트, 탁산, 닐루타미드, 오나프리스톤, 파클리탁셀, 프레드니무스틴, 프로카르바진, RPR109881, 스트라무스틴 포스페이트, 타목시펜, 타소네르민, 탁셀, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈테신, 술페이트, 및 빈플루닌으로부터 선택된다.

[0796] 특정 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 백금, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 아자티오프린, 메르캅토피린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비도렐빈, 빈테신, 에토포시드 및 테니포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 5-플루오로우라실, 류코보린, 메토크세이트, 겐시타빈, 탁산, 류코보린, 미토마이신 C, 테가푸르-우라실, 이다루비신, 플루다라빈, 미톡산트론, 이포스파미드 및 독소루비신이다. 추가의 작용제는, 라파마이신, 에베롤리무스, 템시롤리무스 및 데포롤리무스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 mTOR (포유동물 라파마이신 표적)의 억제제를 포함한다.

[0797] 또 다른 실시양태에서, 추가의 화학요법제는 미국 특허 7,927,613에 서술된 것들로부터 선택될 수 있다.

[0798] 또 다른 실시양태에서, 방법은, (i) 1종 이상의 항진균제 (예를 들어, 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 케토코나졸, 룰리코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 술코나졸, 티오코나졸, 알바코나졸, 에피코나졸, 에폭시코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 테르코나졸, 보리코나졸, 아바편진, 아모롤핀, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀, 아니둘라편진, 카스포핀진, 미카핀진, 벤조산, 시클로피록스, 플루시토신, 5-플루오로시토신, 그리세오폴빈, 할로프로진, 톨나프테이트, 운데실렌산, 및 페루 발삼의 균으로부터 선택됨) 및 (ii) 1종 이상의 항생제 (예를 들어, 아미카신, 겐타미신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신, 토브라마이신, 파로모마이신, 스트렙토마이신, 스펙티노마이신, 겐다나마이신, 헤르비마이신, 리팍시민, 로라카르베프, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 메로페넴, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴(cefalotin), 세팔로틴(cefalothin), 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지덤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세페픽, 세프타롤린 포사밀, 세프트비프롤, 테이코플라닌, 반코마이신, 텔라반신, 달바반신, 오리타반신, 클린다마이신, 린코마이신, 답토마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 스피라마이신, 아즈트레오남, 푸라졸리돈, 니트로푸란토인, 리네졸리드, 포시졸리드, 라테졸리드, 토레졸리드, 아목시실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린, 페니실린 G, 테모실린, 티카르실린, 아목시실린, 클라불라네이트, 암피실린, 술팩탐, 피페라실린, 타조박탐, 티카르실린, 클라불라네이트, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 B, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 게미플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 마페니드, 술프아세트아미드, 술파디아진, 은 술파디아진, 술파디메톡신, 술파메톡사졸, 술파닐이미드, 술파살라진, 술프이속사졸, 트리메토프림-술파메톡사졸, 술폰아미도크리소이딘, 데메클로시클린, 미노시클린, 옥시테트라시클린, 테트라시클린, 클로파지민, 답손, 카프레오마이신, 시클로세린, 에탐부톨, 에티온아미드, 이소니아지드, 피라진아미드, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 스트렙토마이신, 아르스페나민, 클로람페니콜, 포스포마이신, 푸시드산, 메트로니다졸, 뮤피로신, 플라텐시마이신, 퀴누프리스틴, 달포프리스틴, 티암페니콜, 티게시클린, 티니다졸, 트리메토프림, 및 테익소박틴의 균으로부터 선택됨) 중 1종 또는 이들 둘 다를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0799] 특정 실시양태에서, 제2 치료제 또는 요법은 화학 물질과 접촉시키거나 또는 그를 투여하기 전 (예를 들어, 약 1시간 전, 또는 약 6시간 전, 또는 약 12시간 전, 또는 약 24시간 전, 또는 약 48시간 전, 또는 약 1주일 전, 또는 약 1개월 전)에 대상체에게 투여된다.

[0800] 다른 실시양태에서, 제2 치료제 또는 요법은 화학 물질과 접촉시키거나 또는 그를 투여하는 시점에 거의 동시에 대상체에게 투여된다. 예로서, 제2 치료제 또는 요법 및 화학 물질은 동일한 투여 형태로 동시에 대상체에게 제공된다. 또 다른 예로서, 제2 치료제 또는 요법 및 화학 물질은 개별 투여 형태에서 공동으로 대상체에게 제

공된다.

- [0801] 또 다른 실시양태에서, 제2 치료제 또는 요법은 화학 물질은 화학 물질과 접촉시키거나 또는 그를 투여한 후 (예를 들어, 약 1시간 후, 또는 약 6시간 후, 또는 약 12시간 후, 또는 약 24시간 후, 또는 약 48시간 후, 또는 약 1주일 후, 또는 약 1개월 후)에 대상체에게 투여된다.
- [0802] 환자 선택
- [0803] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 환자)를 (예를 들어, 생검, 내시경검사, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 통상적인 방법에 의해) 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, NLRP3 단백질은 특정 유형의 암에 대한 바이오마커로서 기능할 수 있다.
- [0804] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질, 방법 및 조성물은 특정 치료-저항성 환자 집단 (예를 들어, 체크 포인트 억제제에 대해 저항성인 환자)에게 투여될 수 있다.
- [0805] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0806] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그를 함유하는 제약 조성물이 의약으로서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 암의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0807] 실시예:
- [0808] 통상의 기술자에 의해 인지될 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물을 합성하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 예를 들면, 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 하나 이상의 방법을 사용하고/거나 예를 들어, US 2015/0056224에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 합성에서 유용한 합성 화학 변환 및 보호기 방법론 (보호 및 탈보호)는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), 및 그의 후속판]에 기재된 것을 포함한다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질은 공지되어 있거나, 공지된 방법에 의해 제조되거나, 또는 상업적으로 입수가능하다. 통상의 기술자는 또한 본원에 기재된 조건 및 시약이 관련 기술분야에서 인식되는 대안적인 등가물과 상호교환될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 많은 반응에서, 트리에틸아민은 다른 염기, 예컨대 비-친핵성 염기 (예를 들어, 디이소프로필아민, 1,8-디아자비시클로헵텐-7-엔, 2,6-디-tert-부틸피리딘, 또는 테트라부틸포스파젠)와 상호교환될 수 있다.
- [0809] 통상의 기술자는 예를 들어,  $^1\text{H}$  NMR, 이핵성 NMR, 질량 분광측정법, 액체 크로마토그래피 및 적외선 분광분석법을 포함하는 본원에 기재된 화합물을 특징화하기 위해 사용될 수 있는 다양한 분석 방법을 인지할 것이다. 상기 목록은 통상의 기술자가 이용가능한 특징화 방법의 하위세트이며, 제한하도록 의도된 것은 아니다.
- [0810] 상기를 추가로 예시하기 위해, 하기의 비제한적이고 예시적인 합성 반응식이 포함된다. 청구범위의 범주 내의 이들 예의 변형은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 범주 내이며, 본원에 기재 및 청구된 바와 같은 본 발명의 범주 내에 해당하는 것으로 간주된다. 독자는 본 개시내용 및 관련 기술분야의 기술을 갖춘 통상의 기술자가 본 발명을 철저한 예 없이 제조 및 사용할 수 있음을 인식할 것이다.
- [0811] 하기 약어는 나타낸 의미를 갖는다:
- [0812] ACN = 아세토니트릴
- [0813]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 디클로로메탄
- [0814]  $\text{CH}_3\text{ReO}_3$  = 메틸트리옥소레늄
- [0815]  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  = 탄산세슘
- [0816] d = 이중선

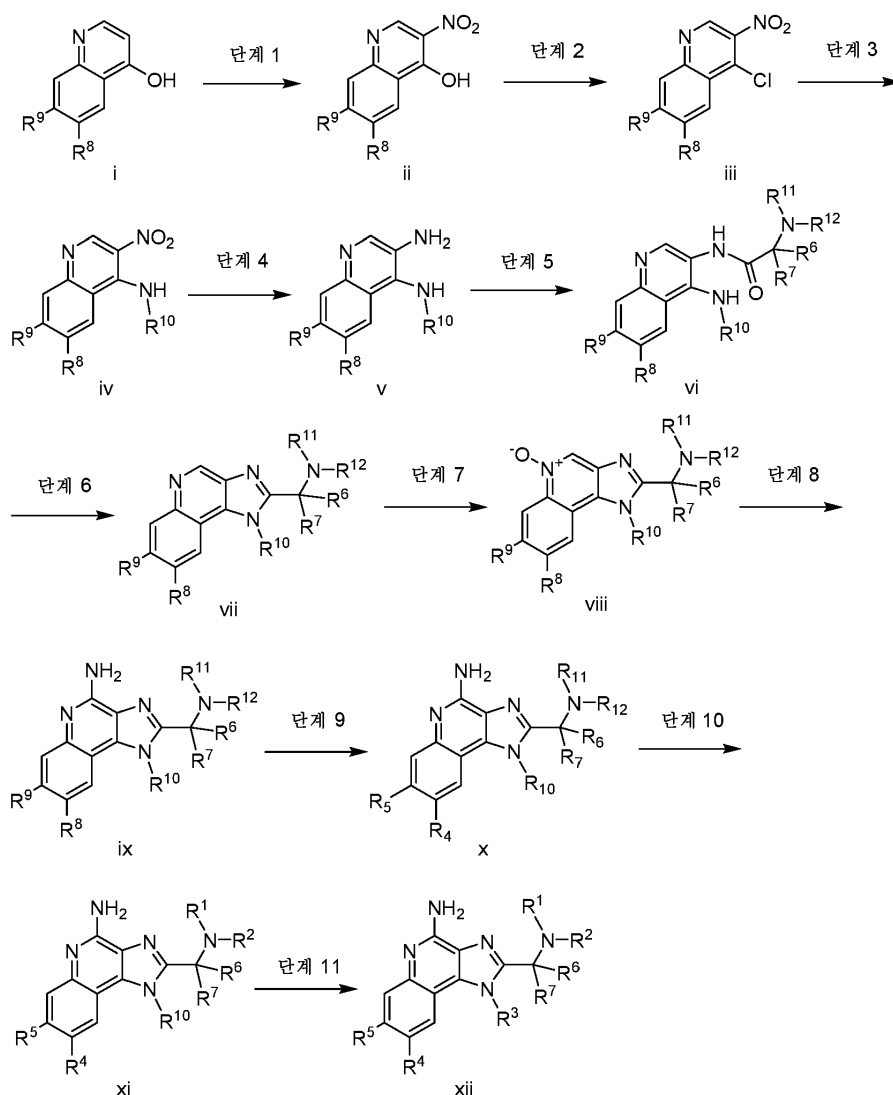
[0817]	DCM = 디클로로메탄
[0818]	DIEA = N,N-디에틸이소프로필아민
[0819]	DMF = N,N-디메틸포름아미드
[0820]	DMSO = 디메틸설폭시드
[0821]	ES = 전기분무 이온화
[0822]	EA, EtOAc = 에틸 아세테이트
[0823]	EtOH = 에탄올
[0824]	equiv = 당량
[0825]	g = 그램
[0826]	h = 시간
[0827]	HCl = 염화수소 (통상적으로 용액으로서)
[0828]	H <sub>2</sub> O = 물
[0829]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> = 과산화수소
[0830]	HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0831]	HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
[0832]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 탄산칼륨
[0833]	LC/MS = 액체 크로마토그래피 질량 분광계
[0834]	LiBH <sub>4</sub> = 수소화붕소리튬
[0835]	m = 다중선
[0836]	M = 몰
[0837]	m-CPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산
[0838]	mg = 밀리그램
[0839]	MeOH = 메탄올
[0840]	MHz = 메가헤르츠
[0841]	mL = 밀리리터
[0842]	mmol = 밀리몰
[0843]	NaHCO <sub>3</sub> = 탄산수소나트륨
[0844]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 탄산나트륨
[0845]	NaOH = 수산화나트륨
[0846]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = 황산나트륨
[0847]	NEt <sub>3</sub> = 트리메틸아민
[0848]	NH <sub>3</sub> = 암모니아
[0849]	NH <sub>4</sub> OH 또는 NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O = 수산화암모늄

- [0850]  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  = 탄산수소암모늄
- [0851] nm = 나노미터
- [0852]  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  = 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
- [0853]  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II)
- [0854] PE = 석유 에테르;
- [0855] PMB = 파라-메톡시벤질
- [0856]  $\text{POCl}_3$  = 옥시염화인
- [0857] ppm = 백만분율
- [0858] Py = 피리딘
- [0859] s = 단일선
- [0860] t = 삼중선
- [0861]  $\text{T}_3\text{P}$  = 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드
- [0862] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0863] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0864] TsCl = 파라-톨루엔설포닐 클로라이드
- [0865]  $^{\circ}\text{C}$  = 섭씨 온도
- [0866]  $\mu\text{mol}$  = 마이크로몰
- [0867] 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 일반적 절차
- [0868] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0869] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 본 분야의 임의의 합성 경로의 계획 시의 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택인 것으로 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위 있는 설명은 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.
- [0870] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 (I)과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I)의 임의의 화합물은 적절한 치환을 갖는 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.



[0871] 화학식 (I)의 화합물의 합성은 반응식 1에 요약된 방법을 사용하여 수행할 수 있다.

[0872] 반응식 1



[0873]

[0874] 단계 1: 반응식 1의 제1 단계는 적합하게 관능화된 퀴놀리놀 (i)으로 시작한다. 원하는 경우에, 기  $R^8$  및  $R^9$ 는 최종 생성물 (xii)에서 발견되는 기  $R^4$  및  $R^5$ 일 수 있다. 대안적으로,  $R^8$  및  $R^9$  중 1개 또는 둘 다는 합성의 이후 단계에서 변형될 수 있는 기, 예컨대 브로모일 수 있다. 반응식 1의 제1 단계는 적합한 니트로화제, 예컨대 질산을 사용하여 적합한 용매, 예컨대 프로피온산 중에서, 적절한 온도, 예컨대 130℃에서 화합물 (i)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (ii)를 수득할 수 있다.

[0875] 단계 2: 반응식 1의 제2 단계는 적합한 염소화제, 예컨대 옥시염화인을 사용하여 적절한 온도, 예컨대 120℃에서 화합물 (ii)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (iii)를 수득할 수 있다.

[0876] 단계 3: 반응식 1의 제3 단계에서, 도입된 기  $R^{10}$ 는 최종 생성물 (xii)에서 발견되는 목적하는 기  $R^3$ 일 수 있다. 대안적으로, 보호기 예컨대 p-메톡시벤질을 합성의 이후 단계에서 도입 및 제거할 수 있다. 단계 3은 적합한 온도, 예컨대 실온에서, 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서, 적합한 아민, 예컨대 p-메톡시벤질아민 및 염기 예컨대 트리에틸아민을 사용하여 화합물 (iii)을 사용하여 처리함으로써 달성하여 화합물 (iv)를 수득할 수 있다.

[0877] 단계 4: 반응식 1의 제4 단계를 적절한 온도, 예컨대 65℃에서, 용매 예컨대 에탄올 중에서, 적합한 환원제, 예컨대 염화구속(II)을 사용하여, 화합물 (iv)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (v)를 수득할 수 있다.

[0878] 단계 5: 반응식 1의 제5 단계에서, 도입된 기  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 최종 생성물 (xii)의 목적하는 기  $R^1$  및  $R^2$ 일 수

있다. 대안적으로, 그들은 이후 단계에서  $R^1$  및/또는  $R^2$ 의 도입을 가능하게 하는 기, 예컨대 Boc 보호기일 수 있다. 단계 5를 적절한 온도, 예컨대 실온에서, 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서 적합한 관능화된 카르복실산, 예컨대 N-Boc-N-에틸 글리신, 적합한 커플링 작용제, 예컨대 HATU 및 적합한 아민, 예컨대 트리에틸아민을 사용하여 화합물 (v)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (vi)를 수득할 수 있다.

[0879] 단계 6: 반응식 1의 제6 단계를 적절한 온도, 예컨대 70℃에서 용매 예컨대 에탄올 중에서 적합한 염기, 예컨대 트리에틸아민을 사용하여 화합물 (vi)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (vii)를 수득할 수 있다.

[0880] 단계 7: 반응식 1의 제7 단계를 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서 적합한 산화제, 예컨대 m-CPBA를 사용하여 화합물 (vii)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (viii)를 수득할 수 있다.

[0881] 단계 8: 반응식 1의 제8 단계를 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서 시약, 예컨대 토실 클로라이드 및 아민, 예컨대 암모니아를 사용하여 화합물 (viii)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (ix)를 수득할 수 있다.

[0882] 반응식 1의 단계 9, 10 및 11를 임의로 수행하여 기  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 1개 이상을 최종 생성물 (xii)의 목적하는 기  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$ 로 변환할 수 있다. 관련 기술분야의 숙련된 기술자는 목적하는 합성 및 최종 생성물에 앞서 선택된 시약에 따라, 이들 단계 중 하나 이상이 필요하지 않을 수 있다는 것을 인지할 것이다. 게다가, 관련 기술분야의 숙련된 기술자는 목적하는 최종 생성물에 따라, 이들 단계를 대안적 순서로 수행할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0883] 단계 9: 반응식 1의 제9 단계를 임의로 수행하여 기  $R^8$  및  $R^9$  중 1개 또는 둘 다를 최종 생성물의 목적하는 기  $R^4$  및  $R^5$ 로 변환시킬 수 있다. 예를 들면,  $R^9$ 가 브로모이고, 목적하는  $R^5$ 가 3-피라조일인 경우, 이 변환은, 적절한 온도, 예컨대 100℃에서, 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물 중에서, 촉매 예컨대  $Pd(dppf)Cl_2$  디클로로메탄 착물 및 염기 예컨대 탄산세슘의 존재 하에, 적합한 보론산 에스테르, 예컨대 3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 화합물 (ix)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (x)를 수득할 수 있다. 대안적으로,  $R^9$ 가 브로모이고, 목적하는  $R^5$ 가 1-피라졸릴인 경우, 이 단계를 적절한 온도, 예컨대 120℃에서, 용매 예컨대 디메틸술폰에서, 촉매, 예컨대 아이오딘화구리(I), 리간드, 예컨대 N,N'-디메틸에틸렌디아민 및 염기, 예컨대 탄산나트륨의 존재 하에, 피라졸을 사용하여 화합물 (ix)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (x)를 수득할 수 있다.

[0884] 단계 10: 반응식 1의 제10 단계를 임의로 수행하여 기  $R^{11}$  및  $R^{12}$  중 1개 또는 둘 다를 최종 생성물의 목적하는 기  $R^1$  및  $R^2$ 로 변환시킬 수 있다. 기  $R^{11}$  및  $R^{12}$  중 1개 또는 둘 다가 보호기 예컨대 Boc인 경우, 이 기는 적합한 조건 하에, 예컨대 디옥산 중 화합물 (x)을 HCl을 사용하여 처리함으로써 제거될 수 있다.  $R^{11}$  및/또는  $R^{12}$ 가 H이고, 목적하는  $R^1$  및/또는  $R^2$ 가 아미드인 경우, 이 단계를, 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서, 적합한 무수물 및 염기, 예컨대 아세트산 무수물 및 트리에틸아민을 사용하여 화합물 (x)를 처리함으로써, 또는 용매 예컨대 DMF 중에서 적합한 산, 커플링제 및 염기, 예컨대 3-히드록시-3-메틸부탄산, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 및 휘니그 염기를 사용하여 화합물 (x)을 처리함으로써 달성하여 화합물 (xi)를 수득할 수 있다. 대안적으로,  $R^{11}$  및/또는  $R^{12}$ 가 H이고, 목적하는  $R^1$  및/또는  $R^2$ 가 아민인 경우, 이 단계를 용매 예컨대 메탄올 중에서, 적절한 알데히드 또는 케톤, 예컨대 이소부티르알데히드 및 환원제, 예컨대 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 사용하여 화합물 (x)를 처리함으로써 달성하여 화합물 (xi)를 수득할 수 있다. 대안적으로,  $R^{11}$  및/또는  $R^{12}$ 가 H이고, 목적하는  $R^1$  및/또는  $R^2$ 가 카르바메이트인 경우, 이 단계를 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서, 적절한 클로로포르메이트, 예컨대 에틸 클로로포르메이트 및 적절한 염기, 예컨대 트리에틸아민을 사용하여 화합물 (x)를 처리하고, 이어서 알콜 용매, 예컨대 메탄올 중에서 적절한 염기, 예컨대 트리에틸아민을 사용하여 처리함으로써 달성하여 화합물 (xi)를 수득할 수 있다. 대안적으로,  $R^{11}$  및/또는  $R^{12}$ 가 H이고, 목적하는  $R^1$  및/또는  $R^2$ 가 우레아인 경우, 이 단계를 용매 예컨대 DMF 중에서, 염기 예컨대 휘니그 염기의 존재 하에, 적절한 카르바모일 클로라이드, 예컨대 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드, 또는 적절한 이소시아네이트, 예컨대 에틸 이소시아네이트를 사용하여 화합물 (x)을 처리함으로써 달성할 수 있다. 대안적으로,  $R^{11}$  및/또는  $R^{12}$ 가 H이고, 목적하는  $R^1$  및/또는  $R^2$ 가 술폰일우레아인 경우, 이 단계를 용매 예컨대 DMF 중에서, 적절한 술폰모일 클로라이드, 예컨대 디메틸술폰모일 클로라이드 및 염기, 예컨대 휘니그 염기로 처리함으로써

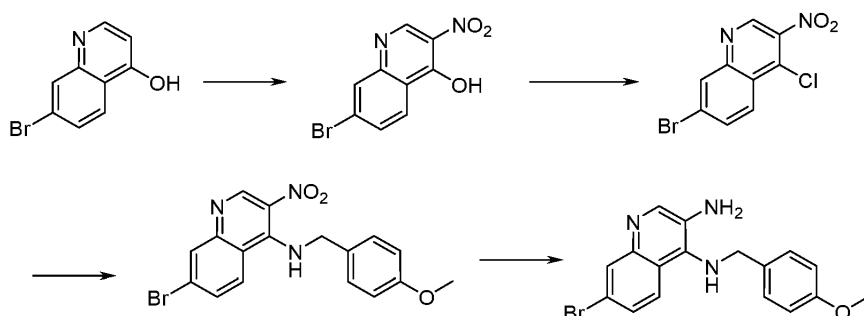
화합물 (x)을 달성하여 화합물 (xi)를 수득할 수 있다. 대안적으로,  $R^{11}$  및/또는  $R^{12}$ 가 H이고 목적하는  $R^1$  및/또는  $R^2$ 가 술폰아미드인 경우, 이 단계를 용매 예컨대 DMF 중에서, 적절한 술폰닐 클로라이드 및 염기, 예컨대 2-프로필술폰닐 클로라이드 및 휘니그 염기를 사용하여 화합물 (x)을 처리함으로써 달성할 수 있다.

[0885] 단계 11: 반응식 1의 제11 단계를 임의로 수행하여 기  $R^{10}$ 을 최종 생성물 (xii)의 목적하는 기  $R^3$ 으로 변환할 수 있다. 예를 들면,  $R^{10}$ 이 보호기 예컨대 p-메톡시벤질인 경우, 이를 적절한 조건 하에, 예컨대 적합한 온도, 예컨대 70℃에서 트리플루오로아세트산을 사용하여 처리함으로써 제거하여 화합물 (xii)를 수득할 수 있다.

[0886] 실시예 1

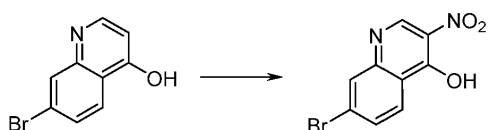
[0887] 7-브로모-N<sup>4</sup>-(4-메톡시벤질)퀴놀린-3,4-디아민의 합성에 대한 절차

[0888] 반응식 2



[0889]

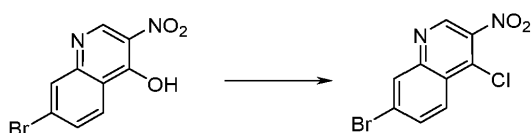
[0890] 단계 1. 7-브로모-3-니트로퀴놀린-4-올의 제조



[0891]

[0892] 7-브로모퀴놀린-4-올 (4.5 g, 20.0 mmol)을 프로피온산 (34 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 130℃로 가열하고, 질산 (1.7 mL, 70%)을 첨가하였다. 반응물을 130℃ (조 온도)에서 4시간 동안 가열하고, 이 시점에서 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 생성된 고체를 물 (3 x 20 mL), 2-프로판올 (20 mL), 및 헥산 (20 mL)으로 세척하였다. 이어서, 생성물을 고진공 하에 건조시켜 7-브로모-3-니트로퀴놀린-4-올 3.8 g (70.6%)을 황갈색 분말로 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 269.2 / 271.3$ .

[0893] 단계 2. 7-브로모-4-클로로-3-니트로퀴놀린의 제조



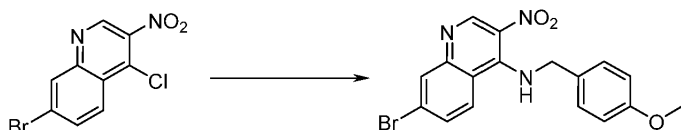
[0894]

[0895] 7-브로모-3-니트로퀴놀린-4-올 (3.8 g, 14.12 mmol)을  $POCl_3$  (20 mL) 중에 현탁시켰다. 무수 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 질소 분위기 하에 120℃로 3시간 동안 가열하고, 이 시점에서 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음,  $CH_2Cl_2$  (60 mL)와  $Na_2CO_3$ 의 포화 수용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 7-브로모-4-클로로-3-니트로퀴놀린 3.3 g (11.5 mmol, 81%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 287.1 / 288.9$ .

[0896] 주: 보다 높은 온도 및 보다 긴 반응 시간을 사용하는 경우, 상당한 양의 Cl-Br 교환이 발생하여 후속 교차 커플링 반응을 겪지 않는 중간체를 수득한다는 것을 발견하였다.



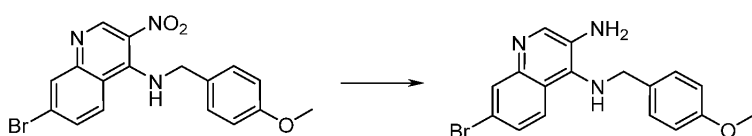
[0897] 단계 3. 7-브로모-N-(4-메톡시벤질)-3-니트로퀴놀린-4-아민의 제조



[0898]

[0899] 7-브로모-4-클로로-3-니트로퀴놀린 (1.9 g, 6.62 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중에 용해시켰다. 4-메톡시 벤질아민 (0.85 mL, 6.7 mmol)을 첨가하고, 이어서 NEt<sub>3</sub> (0.95 mL, 6.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 이 때 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 용액을 증발 건조시켜 (7-브로모-3-니트로-퀴놀린-4-일)-(4-메톡시-벤질)-아민을 황색 발포체 (2.5 g, 6.44 mmol, 97%)로서 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 388.3 / 390.1.

[0900] 단계 4. 7-브로모-N<sup>4</sup>-(4-메톡시벤질)퀴놀린-3,4-디아민의 제조



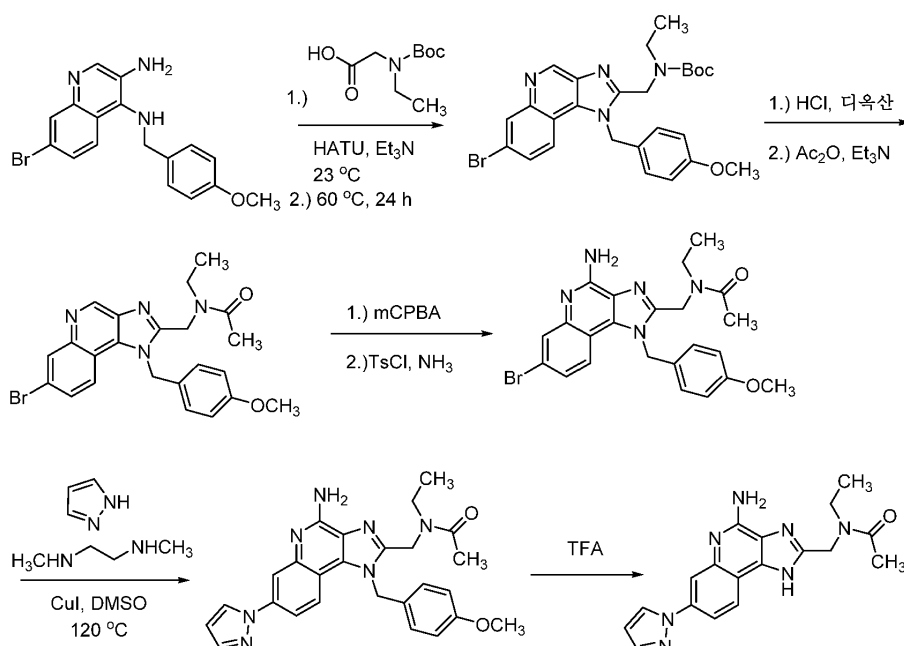
[0901]

[0902] (7-브로모-3-니트로-퀴놀린-4-일)-(4-메톡시-벤질)-아민 (2.5 g, 6.44 mmol)을 실온에서 에탄올 (60 mL) 중에 용해시켰다. 염화주석(II) 수화물 (4.8 g, 21.2 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였으며, 이 때 물 (50 mL)을 첨가하고, 이어서 pH ~9가 되도록 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 7-브로모-N<sup>4</sup>-(4-메톡시-벤질)-퀴놀린-3,4-디아민 (1.5 g, 4.2 mmol, 65%)을 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 357.9 / 360.1

[0903] 실시예 2

[0904] R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> = 알킬, 아세틸 및 R<sup>5</sup> = 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 아미노인 유사체의 제조 방법.

[0905] 반응식 3



[0906]

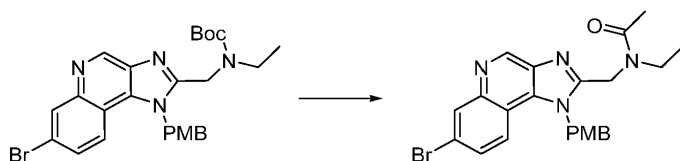
[0907] 단계 1. tert-부틸 ((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)(에틸)카르바메이트의 제조



[0908]

[0909]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 중 7-브로모-N4-(4-메톡시벤질)-퀴놀린-3,4-디아민 (0.950 g, 2.65 mmol, 실시예 1) 및 (tert-부톡시카르보닐-에틸-아미노)-아세트산 (0.600 g, 2.92 mmol)의 용액에 HATU (1.1 g, 2.65 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (0.4 mL, 2.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였으며, 이 때 이를 이어서 농축시켜 모든 휘발물 제거하였다. EtOH (10 mL)를 첨가하고, 이어서  $\text{NEt}_3$  (4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃ 오일 조 중에서 15시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 대부분의 휘발성 물질을 진공 하에 증발시키고, 생성된 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL)와 물 (30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 추가로 물 (30 mL), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 tert-부틸 ((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)(에틸)카르바메이트 (0.972 g, 1.85 mmol, 70% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.1 / 527.4$

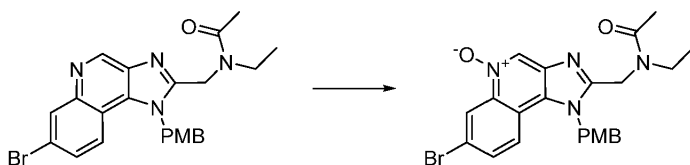
[0910] 단계 2. N-((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드의 제조



[0911]

[0912] 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 ((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)(에틸)카르바메이트 (0.972 g, 1.85 mmol)의 용액에 HCl (10 mL, 디옥산 중 4 N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 이 때 이를 농축시켜 모든 휘발물을 제거하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 중에 녹였다. 혼합물을 빙수 조에서 5분 동안 교반하고, 이어서  $\text{NEt}_3$  (0.4 mL, 2.88 mmol) 및  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.25 mL, 2.64 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반한 다음, 물 (20 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 (20 mL), 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 N-((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (0.800 g, 1.71 mmol, 92% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.2 / 469.4$

[0913] 단계 3. 7-브로모-2-((N-에틸아세트아미도)메틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 5-옥시드의 제조



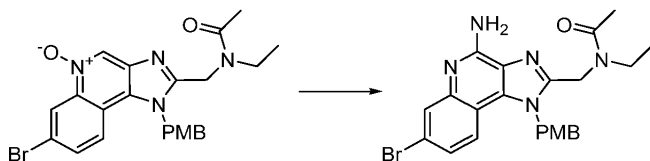
[0914]

[0915]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 중 N-((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (0.800 g, 1.71 mmol)의 용액에  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 mL) 및 m-클로로퍼옥시벤조산 (70% 등급, 0.500 g, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이 때 이것을  $\text{NaHCO}_3$ 의 포화 수용액으로 희석하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 7-브로모-2-((N-에틸아세트아미도)메틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 5-옥시드 (0.800 g,

1.65 mmol, 96% 수율)를 갈색빛 발포체로서 수득하였다. (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 483.2 / 485.5$ .

[0916]

단계 4. N-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드의 제조



[0917]

[0918]

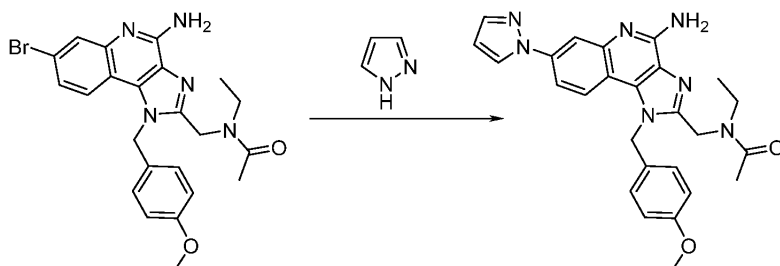
병수조에서 냉각시킨 디클로로메탄 (20 mL) 중 7-브로모-2-((N-에틸아세트아미도)메틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 5-옥사이드 (0.800 g, 1.65 mmol) 및  $NH_4OH$  (10 mL)의 용액에  $CH_2Cl_2$  (10 mL) 중 p-톨루엔술폰 포닐 클로라이드 (0.439 g, 2.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을  $CH_2Cl_2$  (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$ 의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc / 헥산 (1 / 3)로 연화처리하고, 고진공 하에 건조시켜 N-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (677 mg, 1.4 mmol, 85% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 482.3 / 484.2$ .

[0919]

단계 5. 아릴 브로마이드와의 커플링

[0920]

5a. N-((4-아미노-1-(4-메톡시벤질)-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드의 제조 (N-헤테로사이클의 올만 커플링에 대한 일반적 절차)



[0921]

[0922]

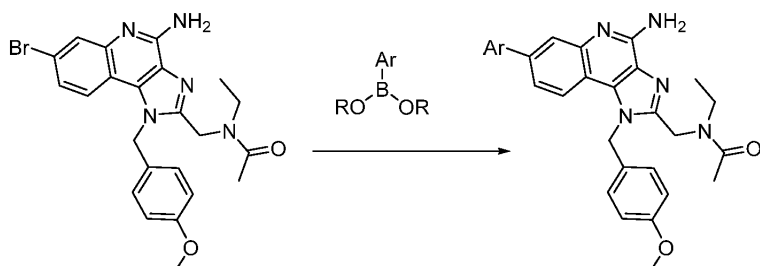
건조 DMSO (2 mL) 중 N-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (25 mg, 52  $\mu$ mol)의 용액에 N-헤테로사이클 (2 당량; 상기 실시예 중 피라졸)에 이어서 CuI (25 mg, 2 당량) 및  $Na_2CO_3$  (30 mg, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, N,N'-디메틸에틸렌디아민 (20 mg, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 생성된 조 N-((4-아미노-1-(4-메톡시벤질)-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드를 탈보호 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0923]

또는

[0924]

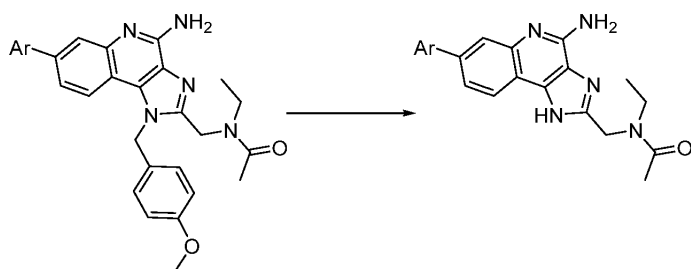
5b. N-헤테로사이클 대신 아릴 기를 도입하기 위한 대안적 제조: 아릴보론산과 에스테르의 스즈키 커플링을 위한 일반적 절차



[0925]

[0926] N-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (25 mg, 52  $\mu$ mol)의 용액에 아릴(헤테로아릴)보론산 (또는 아릴 보로네이트 에스테르) (2 당량)에 이어서 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mg) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL, 2M 수성)의 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 바이오타지 이니시에이터 마이크 로웨이브 반응기에서 120℃에서 10분 동안 가열하였다. 유기 층을 EtOAc로 희석하고, 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 상을 여과하고, 증발시키고, 생성물 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사 용하였다.

[0927] 단계 6. 일반적 탈보호 절차 - N-((4-아미노-7-아릴(헤테로아릴)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸 아세트아미드의 제조



[0928]

[0929] 이전 단계로부터의 조 생성물을 TFA (2 mL) 중에 용해시키고, LC/MS에 의해 반응의 진행을 모니터링하면서 70℃ 에서 1시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의해 나타난 바와 같이, PMB 보호기가 완전히 절단된 후, 용매를 증발시 키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 N-((4-아미노-7-아릴(헤테로아릴)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)- N-에틸아세트아미드를 트리플루오로아세트레이트 염으로서 수득하였다.

[0930] 표 2에 도시된 화합물을 상기 합성 절차에 따라 제조하였다.

[0931] 표 2.

화합물	명칭	[M+H] <sup>+</sup>
165	N-[(4-아미노-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	360.2
166	N-[(4-아미노-7-피리딘-3-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	361.2
167	N-[(4-아미노-7-피리딘-4-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	361.2
168	N-[(4-아미노-7-(2,5-디메틸피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	378.2
169	N-[(4-아미노-7-(1-프로필피라졸-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	392.2
170	N-[(4-아미노-7-프로판-2-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	326.2
171	N-[(4-아미노-7-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	312.2
172	N-[(4-아미노-7-프로필-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	326.2
173	N-[(4-아미노-7-시클로헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	352.2
175	N-[(4-아미노-7-(2-플루오로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	379.2
177	N-[(4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	362.1
179	N-[(4-아미노-7-클로로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	318.1
180	N-[(4-아미노-7-피라졸-1-일-1H-이미다조[4,5-	350.2

	c]퀴놀린-2-일)메틸]-N-에틸아세트아미드	
182	N-[1-(4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)에틸]-N-에틸아세트아미드	376.1

[0932]

[0933]

[0934]

[0935]

[0936]

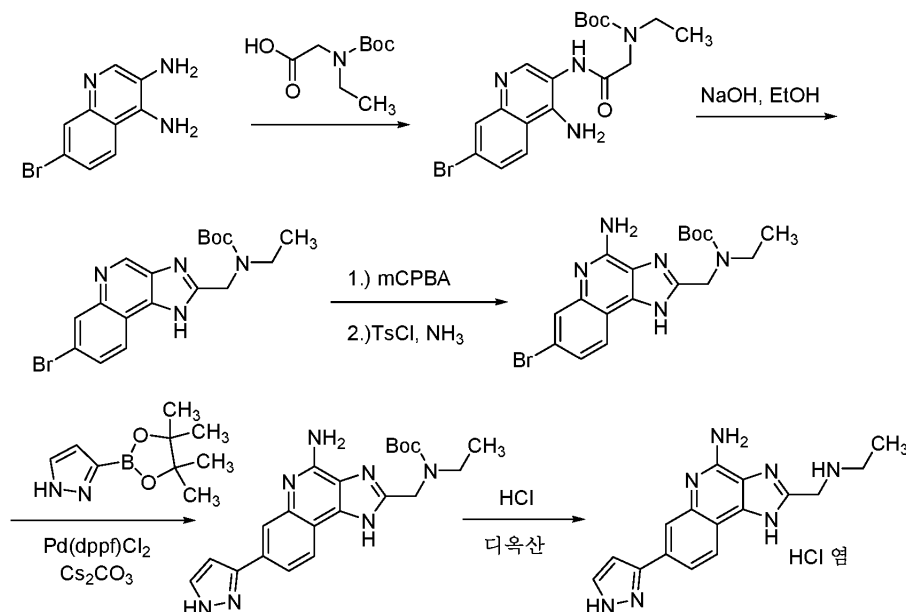
실시예 3

$R^1 = H$ ,  $R^2 = \text{알킬}$ , 및  $R^5 = \text{아릴}$ , 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 아미노인 유사체의 실시예 제조 방법.

하기 합성 반응식을 사용하여 화합물 101 및 관련 유사체, 화합물 463, 465 및 468을 제조하였다. 실시예 4에 기재된 바와 같이, 관련 기술분야의 숙련된 기술자에게 공지된 변환을 사용하여, 예를 들어, 아실화 및 술포닐화에 의해, 예를 들어, 이들 화합물의 추가의 유사체를 화합물 101의 2급 아미노기의 수소를 다양한 치환기로 치환함으로써 이들 화합물의 추가의 유사체를 제조할 수 있다. 이러한 방식으로 제조되는 추가의 유사체는, 예를 들어, 화합물 105, 109, 110, 112 (실시예 4a에 기재되어 있음), 114, 118, 121, 123, 124, 125, 126, 133, 379, 383, 395, 406, 410, 및 411를 포함한다.

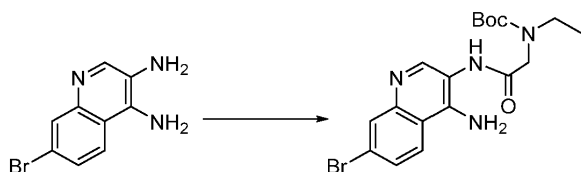
[0937] 실시예 3a. 2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드 (화합물 101)의 제조

[0938] 반응식 4



[0939]

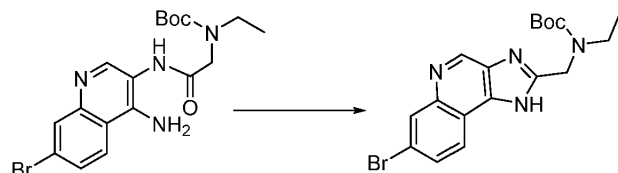
[0940] 단계 1. tert-부틸 N-[(4-아미노-7-브로모퀴놀린-3-일)카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트



[0941]

[0942] 질소의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지된 10-L 3구 둥근 바닥 플라스크에, 에틸 아세테이트 (6 L) 중 7-브로모퀴놀린-3,4-디아민 (375 g, 1.58 mol, 1.00 당량; 문헌 [Bioorg. Med. Chem. Lett, 2012, 22, 285])의 용액을 두었다. 상기 용액에 피리딘 (623 g, 7.88 mol, 5.00 당량), 2-[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노아세트산 (480 g, 2.36 mol, 1.50 당량) 및 T<sub>3</sub>P (2004 g, 3.15 mol, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 수성 수산화나트륨 (3x10 L) 및 염수 (2x10 L)로 세척하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. tert-부틸 N-[(4-아미노-7-브로모퀴놀린-3-일)카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트 592 g (89%)을 황색 고체로서 수득하였다.

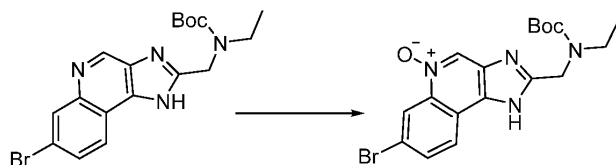
[0943] 단계 2. tert-부틸 N-([7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



[0944]

[0945] 10-L 둥근 바닥 플라스크에 에탄올 (6 L) 중 tert-부틸 N-[(4-아미노-7-브로모퀴놀린-3-일)카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트 (592 g, 1.40 mol, 1.00 당량)의 용액을 두었다. 상기 용액에, 수산화나트륨 (558 g, 13.95 mol, 10.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 오일 조 중에서 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM 5 L로 희석하였다. 생성된 혼합물을 염수 (5x10 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. tert-부틸 N-([7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 400 g (71%)을 황색 고체로서 수득하였다.

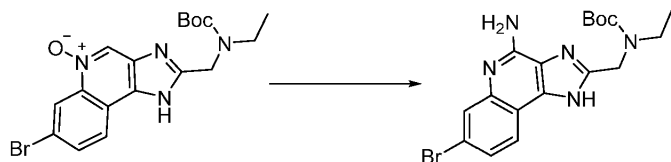
[0946] 단계 3. 7-브로모-2-([[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-옴-5-올레이트



[0947]

[0948] 질소의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지된 10-L 3구 둥근 바닥 플라스크에, 디클로로메탄 (6 L) 중 tert-부틸 N-([7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (400 g, 986.95 mmol, 1.00 당량)의 용액을 두었다. 상기 용액에, mCPBA (342 g, 1.98 mol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 수성 탄산나트륨 (3x10 L)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 5 L로 세척하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 7-브로모-2-([[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-옴-5-올레이트 218.6 g (순수) 및 341 g(조 물질)을 담황색 고체로서 수득하였다.

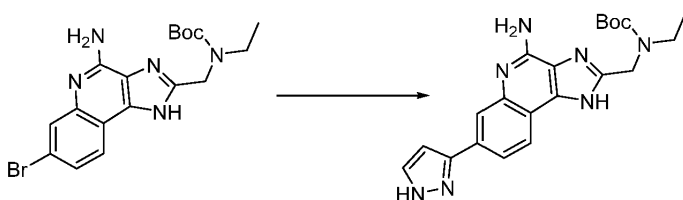
[0949] 단계 4. tert-부틸 N-([4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



[0950]

[0951] 5-L 3구 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (3 L) 및 NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (1 L) 중 7-브로모-2-([[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-옴-5-올레이트 (214 g, 518.31 mmol, 1.00 당량)의 용액을 두었다. 이어서, 상기 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (194 g, 1.037 mol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM (3x2 L)으로 세척하고, 건조시켰다. tert-부틸 N-([4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 188 g (86%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

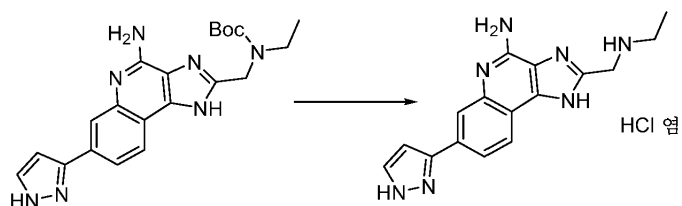
[0952] 단계 5. tert-부틸 N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



[0953]

[0954] 질소의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지된 5-L 둥근 바닥 플라스크에 1,4-디옥산/H<sub>2</sub>O (3/0.3 L) 중 tert-부틸 N-([4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (156 g, 371.16 mmol, 1.00 당량)의 용액을 두었다. 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (363 g, 1.11 mol, 3.00 당량), 3-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (144 g, 742.12 mmol, 2.00 당량) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> 디클로로메탄 착물 (30 g, 36.72 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 오일 조 중에서 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O 3 L로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 디클로로메탄/메탄올 (20/1)을 사용하여 실리카 겔 칼럼 상에 적용하였다. tert-부틸 N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 76.3 g (50%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0955] 단계 6. 화합물 101

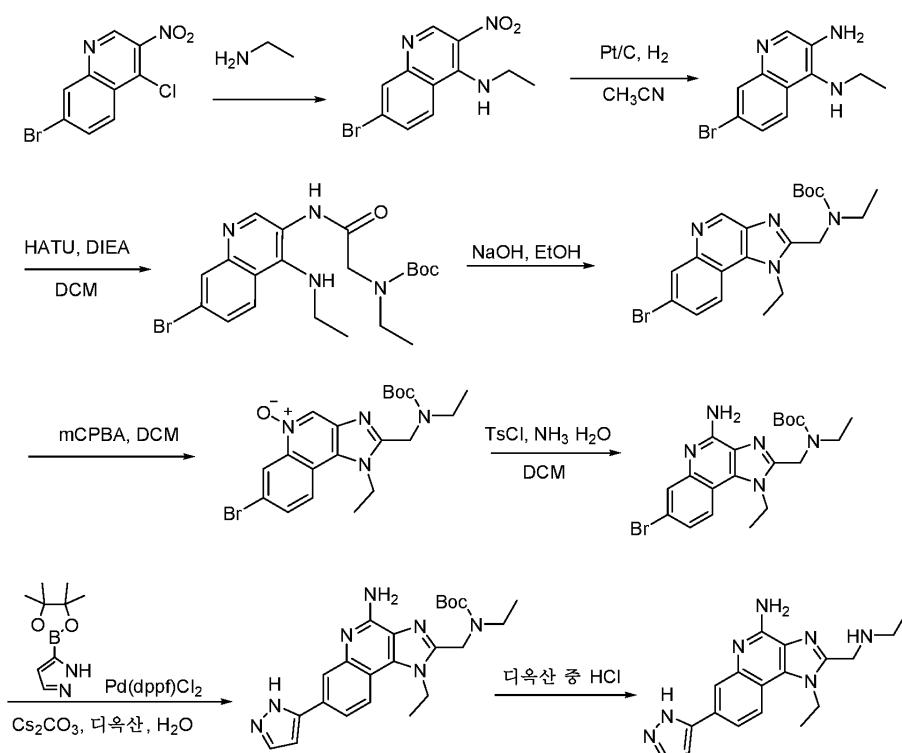


[0956]

[0957] 5-L 둥근 바닥 플라스크에 1,4-디옥산/HCl (2 L, 4M) 중 tert-부틸 N-[[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸카르바메이트 (75.6 g, 185.54 mmol, 1.00 당량)의 용액을 두었다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 2 L 중 슬러리로 제조하고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이 절차를 3회 반복하였다. 이어서, 수집된 고체를 건조시키고, 75.7 g (조 물질)의 2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드를 황색 고체로서 수득하였다. LC/MS  $[M+H]^+$  308.3. LC/MS 방법 조건: 칼럼: BEH C18 2.1 x 50mm; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 50°C, 구배: 1.7분에 걸쳐 2-98% B; 유량: 0.8 mL/분; LC RT = 0.46분.  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0958] 실시예 3b. 1-에틸-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (화합물 464)의 제조

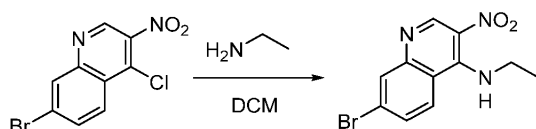
[0959] 반응식 5



[0960]



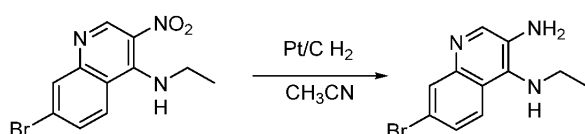
[0961] 단계 1. 7-브로모-N-에틸-3-니트로퀴놀린-4-아민



[0962]

[0963] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (300 mL) 중 7-브로모-4-클로로-3-니트로퀴놀린 (20 g, 62.61 mmol, 1 당량, 90%)의 용액을 두었다. 이어서, 에탄아민 (4.23 g, 93.91 mmol, 1.5 당량) 및 트리에틸아민 (19.01 g, 187.83 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 3x100ml로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 7-브로모-N-에틸-3-니트로퀴놀린-4-아민 20 g을 황색 조 고체로서 수득하였다.

[0964] 단계 2. 7-브로모-N<sup>4</sup>-에틸퀴놀린-3,4-디아민

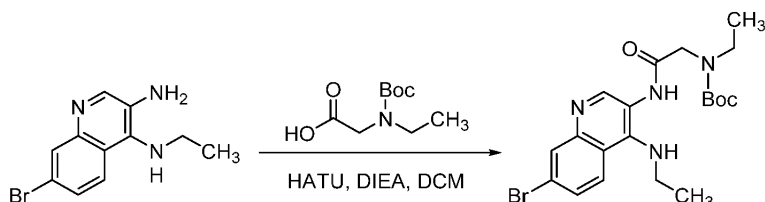


[0965]

[0966] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에 CH<sub>3</sub>CN (500 mL) 중 7-브로모-N-에틸-3-니트로퀴놀린-4-아민 (20 g, 67.54 mmol, 1 당량)의 용액을 두었다. 상기 용액에 Pt/C (3 g, 15.38 mmol, 0.23 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 탈기하고, H<sub>2</sub>로 재충전하였다. 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 농축시켜 7-브로모-N<sup>4</sup>-에틸퀴놀린-3,4-디아민을 황색 조 오일 19.7 g로서 수득하였다.

[0967] LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 226.1

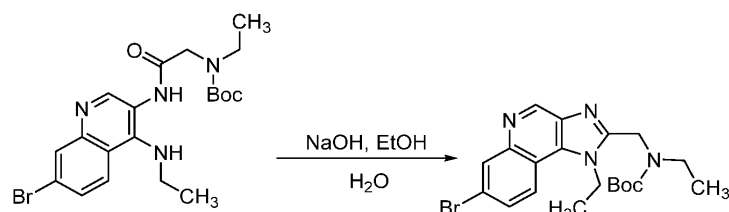
[0968] 단계 3. tert-부틸 (2-((7-브로모-4-(에틸아미노)퀴놀린-3-일)아미노)-2-옥소에틸)(에틸)카르바메이트



[0969]

[0970] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (500 mL) 중 7-브로모-N<sup>4</sup>-에틸퀴놀린-3,4-디아민 (10 g, 35.70 mmol, 1 당량, 95%) 및 2-[[tert-부톡시]카르보닐](에틸)아미노]아세트산 (10.88 g, 53.54 mmol, 1.5 당량)의 용액을 두었다. 이어서, 여기에 HATU (16.29 g, 42.83 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA (15.34 g, 107.09 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 3x100ml로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. tert-부틸 N-[[7-브로모-4-(에틸아미노)퀴놀린-3-일]카르바모일]메틸)-N-에틸카르바메이트 40 g (조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0971] 단계 4. tert-부틸 N-([7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트

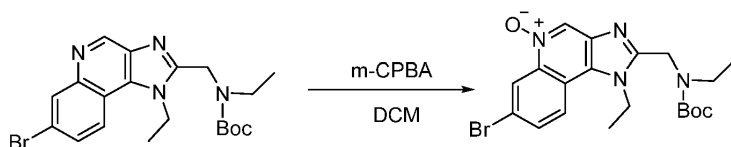


[0972]

[0973] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에 에탄올 (500 mL) 및 물 (20 mL) 중 tert-부틸 N-[[[3-아미노-7-브로모퀴놀린-4-일](에틸)카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트 (40 g, 88.62 mmol, 1 당량)의 용액을 두었다. 상기 용액에 수산화나트륨 (35.45 g, 886.20 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하였다. 이어서, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. tert-부틸 N-([7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 34.8 g (조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0974] LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 433.3$

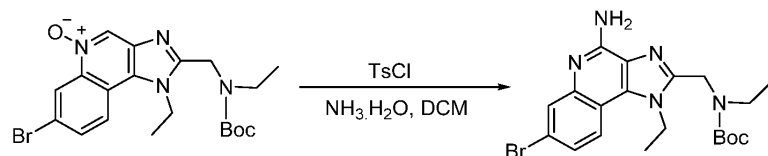
[0975] 단계 5. 7-브로모-2-([[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]메틸)-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-일-5-올레이트



[0976]

[0977] 1000-mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (300 mL) 중 tert-부틸 N-([7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (6 g, 13.85 mmol, 1 당량)를 두었다. 이어서, 여기에 m-CPBA (3.58 g, 20.77 mmol, 1.5 당량)를 부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 150 ml H<sub>2</sub>O의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 7-브로모-2-([[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]메틸)-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-일-5-올레이트 7.5 g을 황색 조 고체로서 수득하였다.

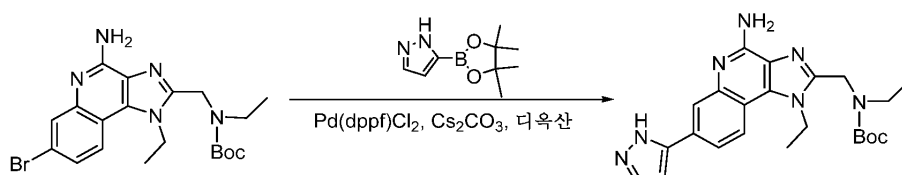
[0978] 단계 6. tert-부틸 N-([4-아미노-7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



[0979]

[0980] 500-mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (250 mL) 및 NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (5 mL, 20 mmol) 중 7-브로모-2-([[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]메틸)-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-일-5-올레이트 (6 g, 13.35 mmol, 1 당량, 조 물질)를 두었다. 이어서, 교반하면서 여기에 디클로로메탄 (10 mL) 중 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (5.09 g, 26.71 mmol, 2 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. tert-부틸 N-([4-아미노-7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 2 g을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 448.1$ . <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.04-8.02 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.5-1.29 (m, 12H), 1.09-0.89 (m, 3H).

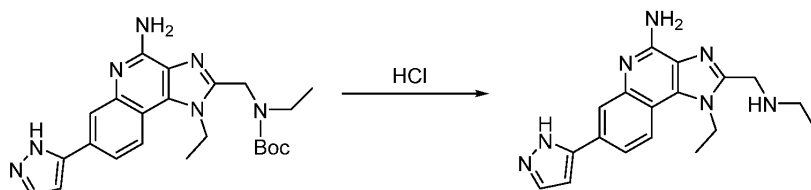
[0981] 단계 7. tert-부틸 N-[[[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸카르바메이트



[0982]

[0983] 질소의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지된 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 N<sub>2</sub> 하에 디옥산 (25 mL) 중 tert-부틸 N-([4-아미노-7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (150 mg, 0.30 mmol, 1 당량, 90%), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (116.8 mg, 0.60 mmol, 2 당량)의 용액을 두었다. 상기 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (294.3 mg, 0.90 mmol, 3 당량), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에 적용하고, 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용리시켰다. tert-부틸 N-[[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸카르바메이트 100 mg (76%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0984] 단계 8. 화합물 465의 합성

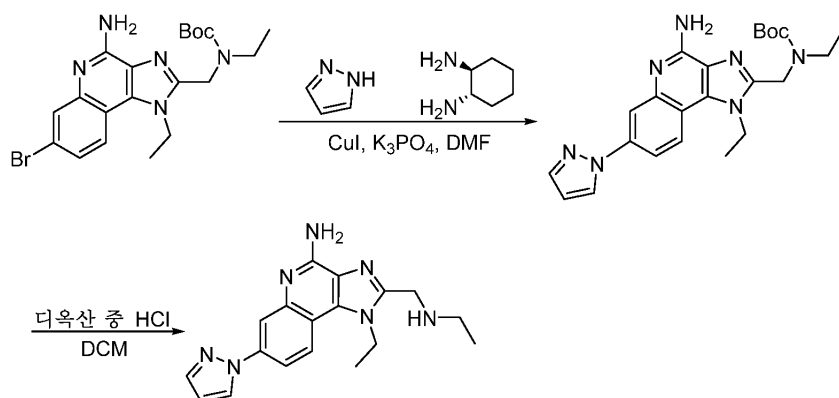


[0985]

[0986] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (20 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸카르바메이트 (100 mg, 0.23 mmol, 1 당량)를 두었다. 이어서, 교반하면서 여기에 디옥산 (1.5 mL) 중 HCl을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 하기 조건을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 칼럼: 선과 이어 C18 OBD 정제용 칼럼, 100Å, 5 μm, 19 mm X 250 mm; 이동상 A: 물 (0.05%TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 8분 동안 5% B에서 30% B; 254/210 nm; Rt: 7.03분. 18 mg (13.77%)의 1-에틸-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민; 비스(트리플루오로아세트산)을 백색 고체로서 수득하였다. LC 방법: 칼럼: 익스프레스 C18 2.1 mm x 50 mm, 2.7 μm 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 5%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분. LC 체류 시간: 0.81분. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 336.3. <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm) δ 8.38-8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.80-7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 2H), 1.63 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

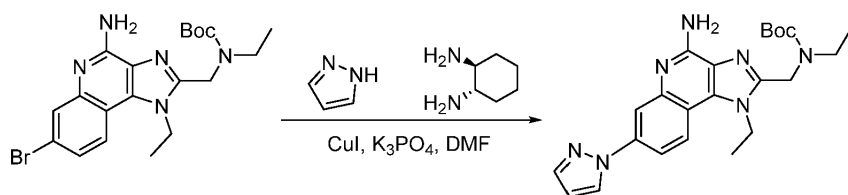
[0987] 실시예 3c. 1-에틸-2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (화합물 467)의 제조

[0988] 반응식 6



[0989]

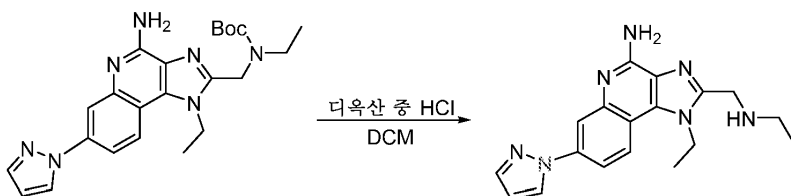
[0990] 단계 1. 1-에틸-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민의 합성



[0991]

[0992] 질소의 불활성 분위기로 퍼징 및 유지된 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-아미노-7-브로모-1-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸카르바메이트 (150 mg, 0.33 mmol, 1 당량), 1H-피라졸 (45.6 mg, 0.67 mmol, 2 당량) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (213.0 mg, 1.00 mmol, 3 당량)를 두었다. (1S,2S)-시클로헥산-1,2-디아민(15.3 mg, 0.13 mmol, 0.4 당량) 및 CuI (25.5 mg, 0.13 mmol, 0.4 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트의 3x50 mL로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에 디클로로메탄/메탄올 (10:1)을 사용하여 적용하였다. 1-에틸-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 100 mg (80.20%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 436.2.

[0993] 단계 2. 화합물 468의 합성



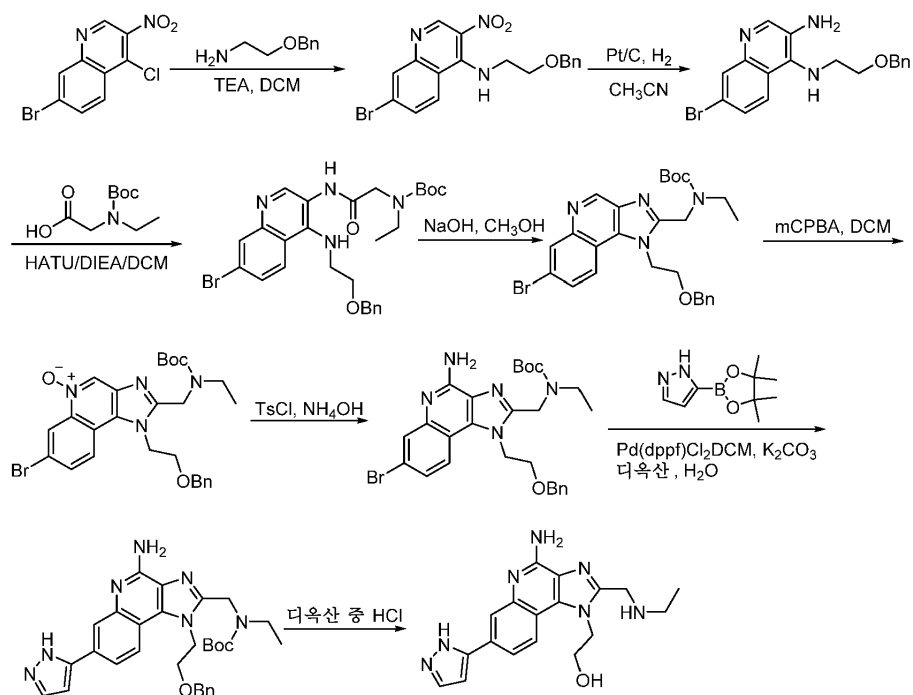
[0994]

[0995] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸카르바메이트 (100 mg, 0.23 mmol, 1 당량)의 용액을 두었다. 이어서, 교반하면서 여기에 디옥산 (1.5 mL) 중 HCl을 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다. 칼럼: 선파이어 C18 OBD 정제용 칼럼, 100Å, 5 μm, 19 mm X 250 mm; 이동상 A: 물(0.05%TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 10분 동안 5% B에서 30% B; 254/210 nm; Rt: 9.20분. 1-에틸-2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 33.5 mg (25.64%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS 조건: 칼럼: 키네틱스 EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 입자; 이동상 A: 물, 5 mM 중탄산암모늄 함유; 이동상 B: 아세트니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 10%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.79분 유지; 유량: 1 mL/분. LC 체류 시간: 1.01분. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 336.3;

[0996] <sup>1</sup>H NMR: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.46-8.40 (m, 2H), 8.25-8.24 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.70-4.63 (m, 2H), 3.54-3.08 (m, 2H), 1.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 9.0 Hz, 3H).

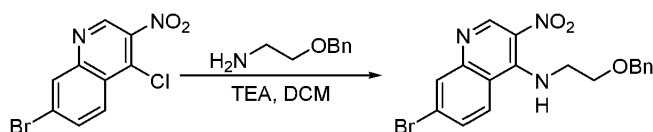
[0997] 실시예 3d. 2-[4-아미노-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]에탄-1-올 (화합물 462)의 제조

[0998] 반응식 7



[0999]

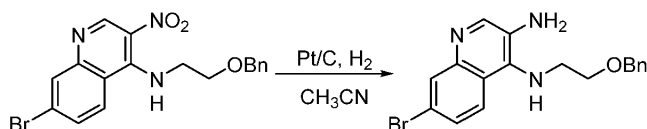
[1000] 단계 1. N-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-3-니트로퀴놀린-4-아민



[1001]

[1002] DCM(400 mL) 중 7-브로모-4-클로로-3-니트로퀴놀린 (20 g, 69.57 mmol, 1 당량) 및 2-(벤질옥시)에탄-1-아민 (12.0 g, 79.30 mmol, 1.14 당량)의 교반 혼합물에 질소 분위기 하에 실온에서 TEA(10.6 g, 104.35 mmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축하였다. N-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-3-니트로퀴놀린-4-아민(30 g)을 황색 조 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 402.2/404.2$ .

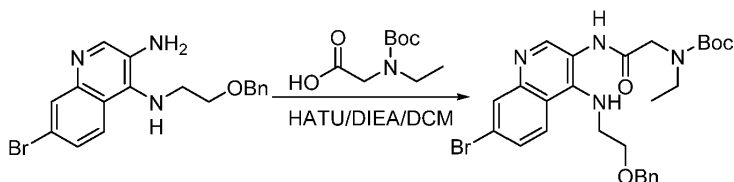
[1003] 단계 2. N<sup>4</sup>-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모퀴놀린-3,4-디아민



[1004]

[1005] 질소 분위기 하에 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에 CH<sub>3</sub>CN (400 mL) 중 N-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-3-니트로퀴놀린-4-아민 (30 g, 74.58 mmol, 1 당량)의 용액에 Pt/C(2.9 g, 14.87 mmol, 0.20 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 수소 풍선을 사용하여 실온에서 16시간 동안 수소화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하여 N<sup>4</sup>-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모퀴놀린-3,4-디아민 (23.4g, 84.28%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 372.3/374.2$ .

[1006] 단계 3. tert-부틸 N-[[4-[[2-(벤질옥시)에틸]아미노]-7-브로모퀴놀린-3-일]카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트



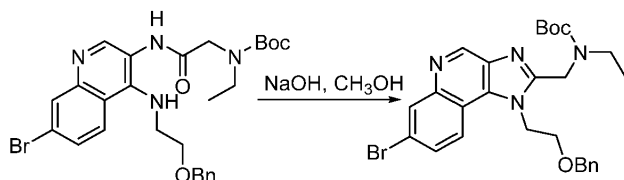
[1007]

[1008]

실온에서 DCM(500 mL) 중  $N^4$ -[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모퀴놀린-3,4-디아민(14.9 g, 40.03 mmol, 1 당량) 및 2-[[[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]아세트산(8.9 g, 44.03 mmol, 1.1 당량)의 교반 혼합물을 HATU(18.3 g, 48.03 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA(10.3 g, 79.69 mmol, 1.99 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축하였다. tert-부틸 N-[[4-[[2-(벤질옥시)에틸]아미노]-7-브로모퀴놀린-3-일]카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트(24g, 107.56%)를 적색 조 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 557.2/559.2$

[1009]

단계 4. tert-부틸 N-([1-2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



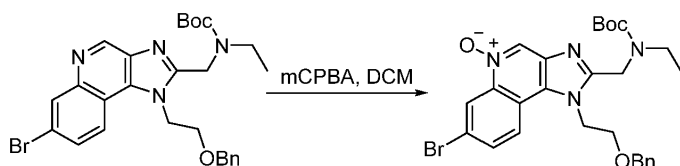
[1010]

[1011]

MeOH (250 mL) 중 tert-부틸 N-[[4-[[2-(벤질옥시)에틸]아미노]-7-브로모퀴놀린-3-일]카르바모일]메틸]-N-에틸카르바메이트(23 g, 41.26 mmol, 1 당량) 및 NaOH (3.3 g, 82.51 mmol, 2 당량)의 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc (1.5:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 N-([1-2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (17.4g, 78.18%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 539.2/541.2$  H-NMR:  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.42 – 8.31 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 3H), 7.00 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (p, J = 1.8 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 42.6 Hz, 9H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1012]

단계 5. tert-부틸 N-([1-2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



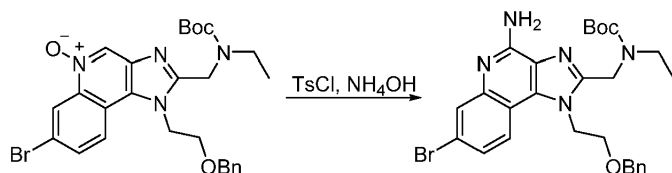
[1013]

[1014]

DCM (35 mL) 중 1-2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]메틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-일]-5-올레이트(2.1 g, 3.78 mmol, 1 당량) 및 mCPBA (1.0 g, 5.67 mol, 1.5 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해  $CH_2Cl_2$ /MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 N-([1-2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (1.15 g, 56.39%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z):  $[M+H]^+ = 555.2/557.2$ .

[1015]

단계 6. tert-부틸 N-([4-아미노-1-2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



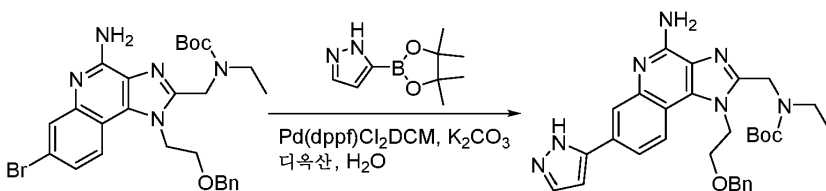
[1016]

[1017]

DCM (20 mL) 중 1-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-2-[[[(tert-부톡시)카르보닐](에틸)아미노]메틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-5-일-5-올레이트 (1.15 g, 2.07 mmol, 1 당량) 및 NH<sub>4</sub>OH (5 mL)의 교반 혼합물에 실온에서 TsCl (0.8 g, 4.20 mol, 2.03 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 N-([4-아미노-1-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트(775 mg, 67.51%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 554.2/556.2.

[1018]

단계 7. tert-부틸 N-([4-아미노-1-[2-(벤질옥시)에틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트



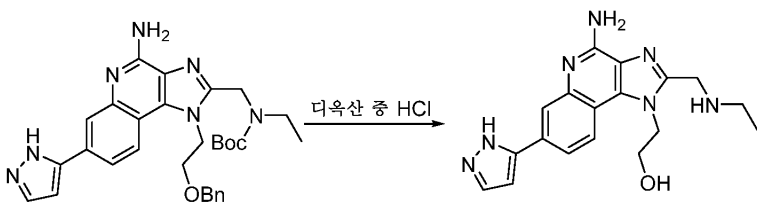
[1019]

[1020]

디옥산 (8 mL) 및 H<sub>2</sub>O (0.8 mL) 중 tert-부틸 N-([4-아미노-1-[2-(벤질옥시)에틸]-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트(350 mg, 0.63 mmol, 1 당량) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (245.0 mg, 1.26 mmol, 2.00 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (261.7 mg, 1.89 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(103.1 mg, 0.13 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 질소 분위기 하에, 90℃에서 20시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 N-([4-아미노-1-[2-(벤질옥시)에틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (250 mg, 73.12%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 542.2.

[1021]

단계 8. 화합물 463



[1022]

[1023]

디옥산 (10 mL, 4 mol/L) 중 HCl 중 tert-부틸 N-([4-아미노-1-[2-(벤질옥시)에틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트(210 mg, 390 mmol, 1 당량)의 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건 (칼럼: 엑스브리지 정제용 C18 OBD 칼럼, 5um, 19\*150mm; 이동상 A: 물(10MMOL/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 10분 동안 12% B에서 26% B; 254/210 nm; Rt: 8.63분)을 사용하여 정제하여 2-[4-아미노-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]에탄-1-올(8.1 mg, 5.95%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC 방법: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 3.0 mm x 50 mm, 2.2 μm 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 0%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.7분 유지; 유량: 1.5 mL/분. LC 체류 시간: 0.76분. LC-MS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 352.3 H-NMR: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.15 (m, 1H), 8.16 - 7.95 (m, 2H), 7.89 - 7.48 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.57



(s, 1H), 4.75 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.61 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1024] 표 3의 화합물을 상기 제시된 절차로 제조하였다.

[1025] 표 3.

Cmpd	명칭	LC/MS [M <sup>+</sup> +H]	LC RT	LC 방법
468	1-에틸-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민	352.1	1.29 min	A
471	2-{4-아미노-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일}에탄-1-올	368.1	1.12 min	B
477	2-[4-아미노-2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]에탄-1-올	352.0	0.92 min	B

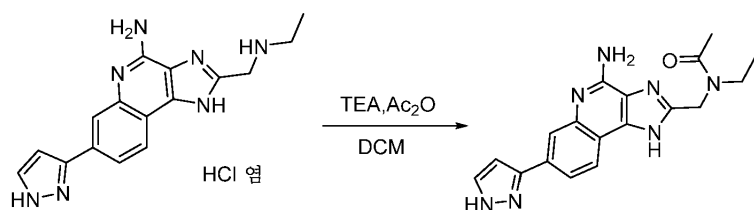
[1026]

[1027] LC 방법: A: 칼럼: 키네텍스 EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 입자; 이동상 A: 물, 5 mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 10%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.79분 유지; 유량: 1 mL/분. B: 칼럼: 키네텍스 EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6 μm 입자; 이동상 A: 물, 0.03% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O 함유; 이동상 B: 아세토니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 10%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.60분 유지; 유량: 1.2 mL/분.

[1028] 실시예 4

[1029] R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> = H, 알킬, 아세틸, 술폰일, 카르보닐, 아미도, 카르복시 및 R<sup>5</sup> = 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 아미노인 유사체의 실시예 제조 방법

[1030] 실시예 4a. 아세트아미드 형성에 대한 실시예 절차



[1031]

[1032] N-[[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸아세트아미드 (화합물 112)의 제조:

[1033] 5-L 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (2 L) 중 2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (75.7 g, 245.97 mmol, 1.00 당량, 실시예 3a)의 용액을 두었다. 상기 용액에, TEA (124 g, 1.23 mol, 5.00 당량) 및 아세트산 무수물 (50 g, 490.20 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 3 L 중에 용해시키고 온도를 오일 조에서 80℃에서 유지하면서 추가의 16시간 동안 교반하면서 반응되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 DCM 2 L과 함께 교반하고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이 절차를 3회 반복하였다. 생성된 고체를 물 3 L과 함께 교반하고, pH를 수성 NH<sub>3</sub>를 첨가하여 10으로 조정하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 모액을 증발시키고, 생성된 침전물을 여과 (3X)에 의해 수집하였다. 합한 고체를 메탄올 중에 용해시키고, 환류 하에 4-6시간 동안 ~ 10% Si-티올과 함께 교반하고, 여과하였다. 여과물을 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 절차를 생성된 생성물 중 Pd 함량이 <50 ppm일 때까지 반복하였다. 조 생성물을 물 250 mL로 3회 세척하고, 여과에 의해 수집하고, 건조



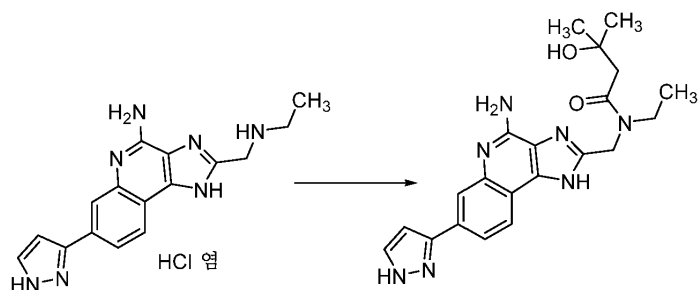
시켰다. 화합물 112 20.28 g (24%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1034]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD, ppm)  $\delta$ : 8.15-8.07 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.88-4.85 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> 350.1. LC/MS 방법 조건: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 3.0 x 50 mm, 2.2  $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40°C; 구배: 3.8분에 걸쳐 5-100% B; 유량: 1.2 mL/분; 5분 실행 시간. LC RT 1.349분.

[1035] N-[[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸아세트아미드의 제조 (화합물 112, 대안적 절차):

[1036] 2-[(에틸아미노)메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 히드로클로라이드 (107 g, 311 mmol) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 L)를 실온에서 교반하였다. 온도를 15-25°C로 유지하면서  $\text{Et}_3\text{N}$  (130 mL, 3 당량)을 15 내지 30분에 걸쳐 첨가하였다. 아세트산 무수물 (41 mL, 1.4 당량)을 15 내지 30분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 90분 동안 교반하였다.  $\text{CH}_3\text{OH}$  (54 mL)를 첨가하고, 반응물을 20분 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 조 물질을 MeOH (2.2 L)로 처리하고, 60-70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 조 생성물을 여과에 의해 수집하고,  $\text{CH}_3\text{OH}$  (220 mL)로 세척하였다. 생성된 고체를 진공 하에 건조시킨 다음 n-부탄올 (5.4 L) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (1.3 L) 증으로 교반하였다. 혼합물을 60°C로 가열하고, pH를 20% 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액 (~60 mL)을 사용하여 8로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 60°C에서 n-부탄올 (540 mL)의 추가의 부분으로 추출하였다. 합한 유기 층을 50°C에서 15분 동안 염수 (540 mL)으로 세척(2X)하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을  $\text{CH}_3\text{OH}$  (7.6 L) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (540 mL)로 처리하고, 70°C로 가열하였다. 실리야메트레스-티올 (22 g)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 60°C에서 여과하였다. 필터 케이크를  $\text{CH}_3\text{OH}$  (220 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 약 800 mL로 농축시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, MeOH (220 mL), 및  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 220 mL)로 세척하였다. 생성된 고체를 진공 및  $\text{N}_2$  하에 건조시킨 다음, 100°C 진공 오븐으로 옮겨 건조 공정을 완료하였다. 이와 같이 하여 화합물 112 83.5 g (77%)을 수득하였다.

[1037] 실시예 4b. 아마이드 형성을 위한 실시예 절차



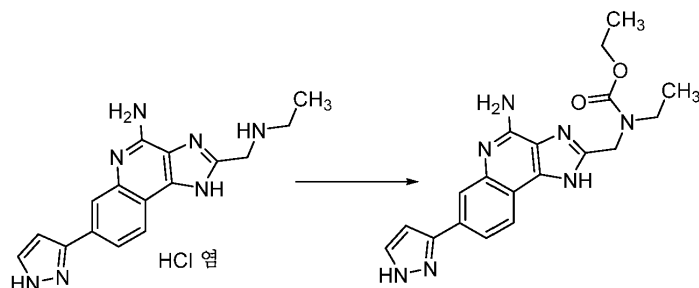
[1038]

[1039] N-[[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸-3-히드록시-3-메틸부탄아미드 (화합물 440)의 제조

[1040] DMF (582  $\mu\text{l}$ ) 중 3-히드록시-3-메틸부탄산 (10.31 mg, 0.087 mmol) 및 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, HCl (20 mg, 0.058 mmol)의 현탁액에 휘니그 염기 (25.4  $\mu\text{l}$ , 0.145 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥시드 (DMF 중 50%) (37.2  $\mu\text{l}$ , 0.064 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, MeOH로 희석하고, 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 13% B에서 0-분 유지, 25분에 걸쳐 13-38% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-[[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]-N-에틸-3-히드록시-3-메틸부탄아미드를 비스 트리플루오로아세테이트 염 (8.4 mg, 22%)으로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (br d, J=14.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.12 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.03 - 4.73 (m, 2H), 3.65 - 3.41 (m,

2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.31 - 0.84 (m, 9H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분. LC RT: 0.933분. M/Z= 408.3.

[1041] 실시예 4c. 카르바메이트 형성을 위한 실시예 절차

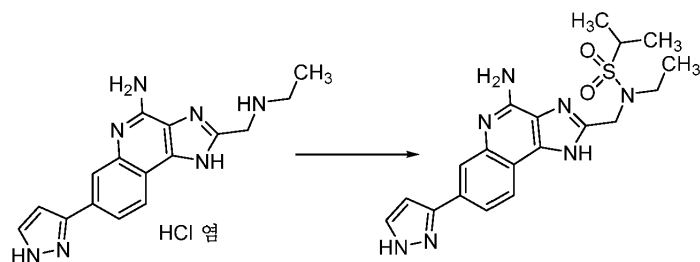


[1042]

[1043] 에틸 N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (화합물 436)의 제조

[1044] 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (15 mg, 0.049 mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (488  $\mu$ l) 중에 실온에서 현탁시켰다. 피리딘 (15.79  $\mu$ l, 0.195 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸 클로로포르메이트 (9.37  $\mu$ l, 0.098 mmol)를 첨가하였다. 2일 후, 반응물을 농축시키고, MeOH 중에 재용해시켰다. TEA (13.60  $\mu$ l, 0.098 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH로 희석하고, 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 4% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 4-44% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 에틸 N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸카르바메이트 (7.4 mg, 39%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.12 (br d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (br d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.52 - 3.32 (m, 2H), 1.29 - 1.11 (m, 3H), 1.08 (br t,  $J=6.9$  Hz, 3H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분. LC RT: 1.29분. M/Z= 390.0.

[1045] 실시예 4d. 술폰아미드 형성을 위한 실시예 절차



[1046]

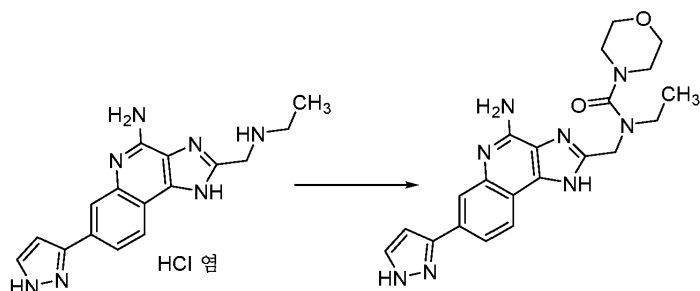
[1047] N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸프로판-2-술폰아미드 (화합물 459)의 제조

[1048] DMF (582  $\mu$ l) 중 프로판-2-술폰일 클로라이드 (10.37 mg, 0.073 mmol)의 용액에 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, HCl (20 mg, 0.058 mmol) 및 휘니그 염기 (25.4  $\mu$ l, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DMF로 희석하고, 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 3% B에서 0-분 유지, 30분에 걸쳐 3-43% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C.

목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸프로판-2-술폰아미드 (1.4 mg, 4.6%)를 수득하였다.

[1049]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 1.24 (br d, J=6.4 Hz, 6H), 1.13 (br t, J=6.9 Hz, 3H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분. LC RT: 1.24분. M/Z = 413.9.

[1050] 실시예 4e. 카르바모일 염화물과의 우레아 형성을 위한 실시예 절차

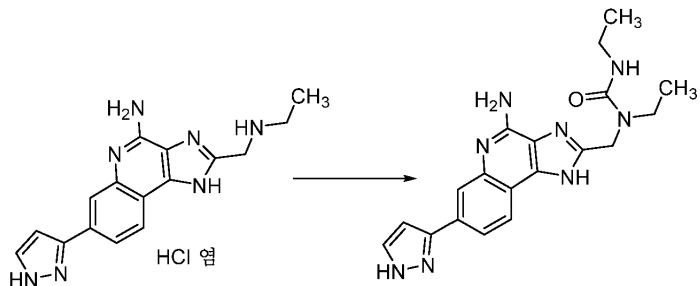


[1051]

[1052] N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸모르폴린-4-카르복사미드 (화합물 455)의 제조

[1053] DMF (582  $\mu\text{l}$ ) 중 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, HCl (20 mg, 0.058 mmol)의 현탁액에 휘니그 염기 (25.4  $\mu\text{l}$ , 0.145 mmol) 및 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (10.18  $\mu\text{l}$ , 0.087 mmol)를 첨가하였다. 약 1.5시간 후, 반응을 MeOH로 켄칭하고, 시린지 필터로 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 0% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 0-40% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-N-에틸모르폴린-4-카르복사미드 (14.9 mg, 60%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 1.90 (s, 4H), 1.10 (br t, J=6.7 Hz, 3H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu\text{m}$  입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분. LC RT: 0.914분, M/Z= 421.4.

[1054] 실시예 4f. 이소시아네이트와의 우레아 형성을 위한 실시예 절차



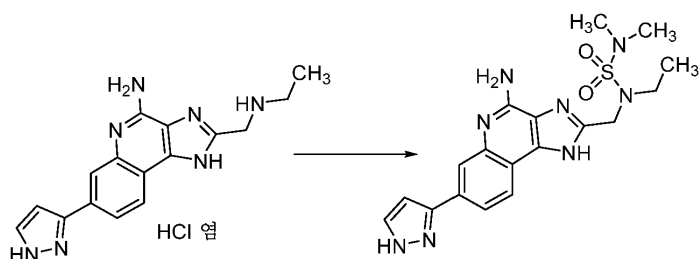
[1055]

[1056] 1-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-1,3-디에틸우레아 (화합물 457)의 제조

[1057] DMF (582  $\mu\text{l}$ ) 중 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, HCl (20 mg,

0.058 mmol)의 현탁액에 휘니그 염기 (25.4  $\mu$ l, 0.145 mmol) 및 이소시아네이트에탄 (5.76  $\mu$ l, 0.073 mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응물을 MeOH로 킨칭하고, 시린지 필터로 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 0% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 0-40% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 1-([4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸)-1,3-디에틸우레아 (4.8 mg, 21%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 6H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분. LC RT: 0.82분. M/Z = 379.3.

[1058] 실시예 4g. 술포닐우레아 형성을 위한 실시예 절차



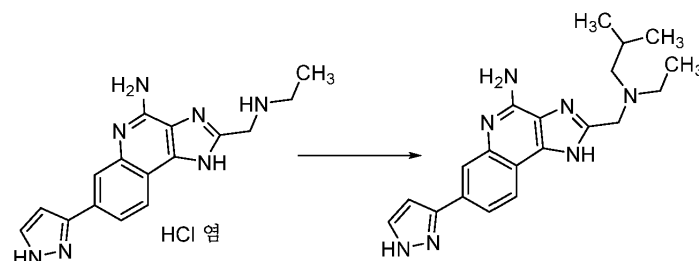
[1059]

[1060] 2-([[(디메틸술포모일)(에틸)아미노]메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (화합물 458)의 제조

[1061]

DMF (582  $\mu$ l) 중 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, HCl (20 mg, 0.058 mmol)의 현탁액에 휘니그 염기 (25.4  $\mu$ l, 0.145 mmol) 및 디메틸술포모일 클로라이드 (10.44 mg, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, MeOH로 킨칭하고, 시린지 필터로 여과하고, 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 16% B에서 0-분 유지, 25분에 걸쳐 16-40% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-([[(디메틸술포모일)(에틸)아미노]메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민을 비스-트리플루오로아세트이트 염 (13.5 mg, 35%)으로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.00 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.82 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.43 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분. LC RT: 1.17분. M/Z= 415.04.

[1062] 실시예 4h. 아민 형성을 위한 실시예 절차



[1063]

[1064] 2-([[(에틸(2-메틸프로필)아미노]메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (화합물 453)의 제조

조

- [1065] MeOH (582  $\mu$ l) 중 이소부티르알데히드 (20.97 mg, 0.291 mmol) 및 2-((에틸아미노)메틸)-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, HCl (20 mg, 0.058 mmol)의 현탁액에 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (37.0 mg, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 4.5시간 후, 이소부티르알데히드 (20.97 mg, 0.291 mmol) 및 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (37.0 mg, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 2.75시간 후, 반응물을 부분적으로 농축하고, 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20% B에서 0-분 유지, 25분에 걸쳐 20-44% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-[[에틸(2-메틸프로필)아미노]메틸]-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 (1.1 mg, 5.2%)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 6.73 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.61 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.27 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.6 Hz, 6H). LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; LC RT: 1.36분; M/Z =364.1.
- [1066] 표 4의 화합물을 상기 요약된 절차를 사용하여 제조하였다. LC/MS 방법 조건: 칼럼: BEH C18 2.1 x 50mm; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 50°C; 구배: 1.7분에 걸쳐 2-98% B; 유량: 0.8 mL/분.

[1067] 표 4.

Cmpd	명칭	LC/MS [M <sup>+</sup> +H]	LC RT	NMR Data
102	N-((4-아미노-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-메틸아세트아미드	336.3	0.54 min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.36 - 8.31 (m, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.26 (s, 2H)
106	2-((에틸아미노)메틸)-1-메틸-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민	322.1	0.48 min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.30 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.15 - 7.98 (m, 1H), 7.89 - 7.64 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H)
108	N-((4-아미노-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)-N-에틸메탄술폰아미드	386.3	0.59 min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 1H), 7.99 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 6.59 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.46 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H)
109	tert-부틸 ((4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)(에틸)카르바메이트	408.3	0.69 min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.22 - 8.09 (m, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.91 - 7.51 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 1.64 - 1.32 (m, 9H), 1.19 (br s, 3H)
110	1-((4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-	379.3	0.58 min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.25 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.65 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.39 - 3.34 (m,

[1068]

	2-일)메틸)-1-에틸-3,3- 디메틸우레아			2H), 2.97 (s, 6H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)
113	N-((4-아미노-7-(1H- 피라졸-3-일)-1H- 이미다조[4,5-c]퀴놀린- 2- 일)메틸)아세트아미드	322.3	0.49 min	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.13 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)
158	N-((4-아미노-7-메톡시- 1H-이미다조[4,5- c]퀴놀린-2-일)메틸)-N- 에틸아세트아미드	314.3	0.55 min	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.13 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)
419	N-((4-아미노-7-(티오펜- 3-일)-1H-이미다조[4,5- c]퀴놀린-2-일)메틸)-N- 에틸아세트아미드	366.3	0.65 min	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 1H)

[1069]

[1070]

표 5의 화합물을 상기 요약된 절차를 사용하여 제조하였다.

[1071] 표 5.

Cmpd	명칭	LC/MS [M <sup>+</sup> +H]	LC RT	LC 방법
436	에틸 N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸카르바메이트	390.0	1.29 min	A
437	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-2-(3-메틸페닐)아세트아미드	440.4	1.30 min	A
438	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸피리딘-3-카르복스아미드	413.0	1.13 min	B
439	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸피리딘-2-카르복스아미드	413.2	1.19 min	B
440	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-3-히드록시-3-메틸부탄아미드	408.4	0.97 min	B
441	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-4-메톡시벤즈아미드	442.01	1.21 min	A
442	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸피라진-2-카르복스아미드	414.0	0.88 min	A
443	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-2-페닐아세트아미드	426.0	1.26 min	B
444	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-4-페닐부탄아미드	454.1	1.48 min	A

[1072]



445	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-4-메틸펜탄아미드	406.1	1.41 min	A
446	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미드	415.2	1.17 min	A
447	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-3-페닐프로판아미드	440.2	1.37 min	A
448	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-1,3-티아졸-4-카르복스아미드	419.3	1.12 min	A
449	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-2-클로로-N-에틸벤즈아미드	446.0	1.28 min	A
450	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸피리딘-4-카르복스아미드	413.0	0.92 min	A
451	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸-1-메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드	465.2	1.31 min	B
452	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-4-클로로-N-에틸벤즈아미드	446.0	1.36 min	A
453	2-{[에틸(2-메틸프로필)아미노]메틸}-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민	364.1	1.36 min	A
454	1-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-1,3,3-트리에틸우레아	407.1	1.31 min	A

[1073]

455	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸모르폴린-4-카르복스아미드	421.4	0.91 min	B
456	1-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-3-tert-부틸-1-에틸우레아	407.1	1.29 min	A
457	1-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-1,3-디에틸우레아	379.3	0.82 min	A
458	2-{[(디메틸술파모일)(에틸)아미노]메틸}-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민	415.0	1.17 min	A
459	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판-2-술폰아미드	413.9	1.24 min	A
460	N-{[4-아미노-7-(1H-피라졸-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판-1-술폰아미드	414.0	1.16 min	A
470	N-{[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판아미드	424.1	1.24 min	D
472	N-{[4-아미노-1-에틸-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸아세트아미드	393.9	2.27min	E
473	N-{[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판아미드	392.3	1.75 min	E
474	N-{[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸아세트아미드	378.3	1.95 min	C

[1074]

475	N-{[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판아미드	408.1	0.92 min	D
476	N-{[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸아세트아미드	394.1	0.93 min	D
478	N-{[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판아미드	408.1	1.00 min	D
479	N-{[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸아세트아미드	378.0	1.12 min	E
480	N-{[4-아미노-1-에틸-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판아미드	408.0	1.50 min	E
481	N-{[4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸프로판아미드	392.2	1.33 min	C
482	N-{[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸}-N-에틸아세트아미드	410.1	1.79 min	D

[1075]

[1076]

표 4에 대한 LC 방법: A: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분. B: 칼럼: 워터스 엑스브리지 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분. C: 칼럼: 심-팩 XR-ODS 3.0 mm x 50 mm, 2.2  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세트니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 0%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.7분 유지; 유량: 1.5 mL/분. D: 칼럼: 키네틱스 EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 물, 0.03% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O 함유; 이동상 B: 아세트니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 10%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.60분 유지; 유량: 1.2 mL/분. E: 칼럼: 엑스브리지 BEH 셸드 RP18, 2.1 mm x 50 mm, 2.5  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 물, 6.5 mM 중탄산암모늄 함유; 이동상 B: 아세트니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2.2분에 걸쳐 10%B에서 50%B, 이어서 0.60분에 걸쳐 95%B, 이어서 95%B에서 0.70분 유지; 유량: 1 mL/분.

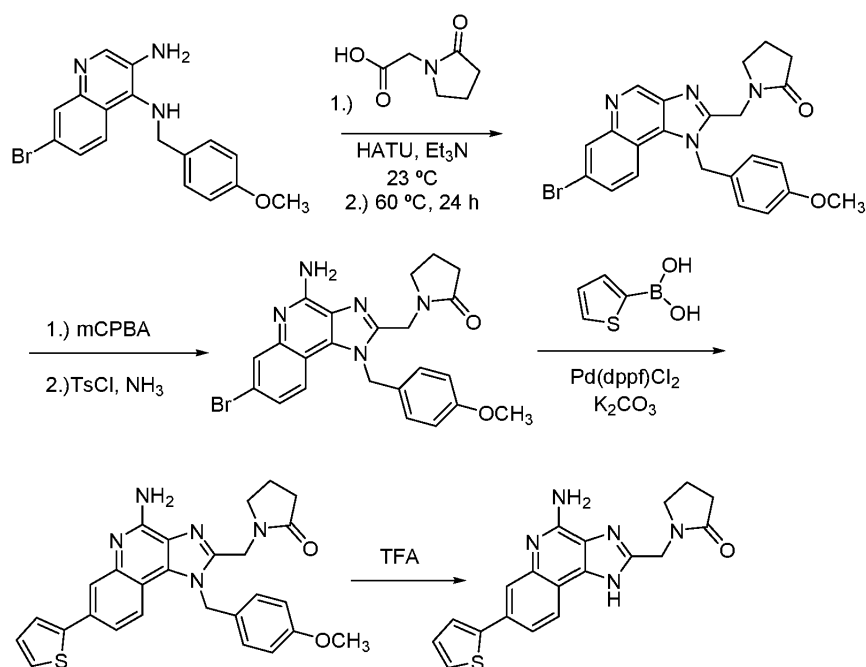
[1077]

실시예 5

[1078]

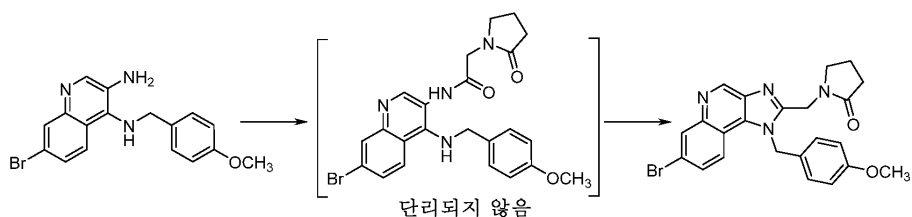
$R^1/R^2$  = 락탐 및  $R^5$  = 아릴인 유사체의 실시예 제조 방법.

[1079] 반응식 8



[1080]

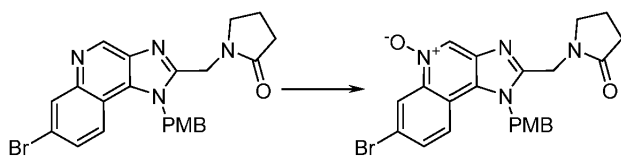
[1081] 단계 1. 1-((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온의 제조



[1082]

[1083] DMF (10 mL) 중 7-브로모-N-(4-메톡시벤질)-퀴놀린-3,4-디아민 (1 g, 2.8 mmol) 및 (2-옥소-피롤리딘-1-일)-아세트산 (0.450 g, 3.15 mmol)의 용액에 HATU (1.4 g, 3.68 mmol) 및 NEt<sub>3</sub> (0.78 mL, 5.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 60°C 오일 조에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 모두 제거하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 건조시켜 조 1-((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (1.4 g, > 100% 수율) (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 465.2/467.1

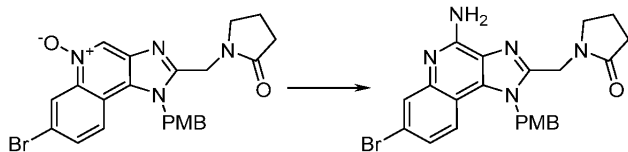
[1084] 단계 2. 7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 5-옥시드의 제조



[1085]

[1086] CHCl<sub>3</sub> (10 mL) 중 1-((7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온 (370 mg, 1.01 mmol)의 용액에 m-클로로퍼옥시벤조산 (70% 등급, 263 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 이 시점에서 냉각된 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 수용액으로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 N-옥시드 (400 mg, 1.05 mmol, 99%)를 갈색빛 발포체로서 수득하였다. (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 481.2/483.1

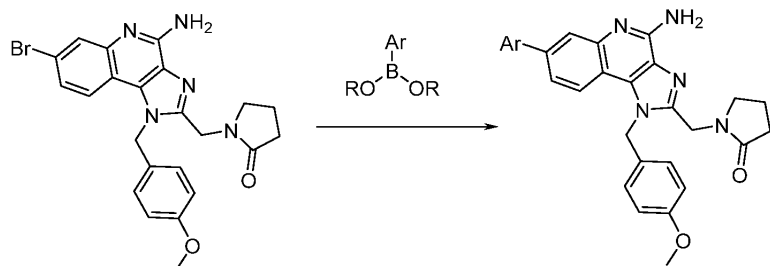
[1087] 단계 3. 1-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온의 제조



[1088]

[1089] 빙수조에서 냉각시킨 디클로로메탄 (20 mL) 중 7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린 5-옥사이드 (400 mg, 1.05 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 mL)의 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 중 p-톨루엔술폰일 클로라이드 (300 mg, 1.57 mmol)를 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL)로 추가로 1회 추출하였다. 용액을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc / 헥산 (1 / 3)로 연화처리하고, 고진공 하에 건조시켜 1-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온을 황색 고체 (317 mg, 0.66 mmol, 66%)로서 수득하였다. (ES, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.3/482.2$

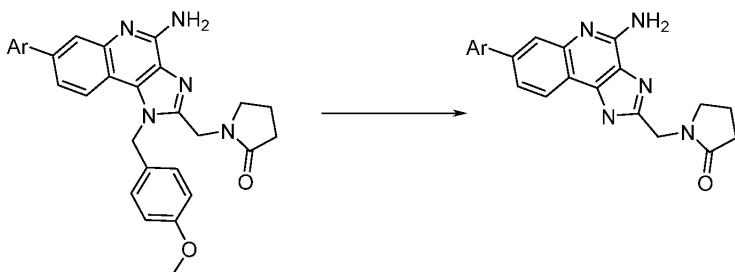
[1090] 단계 4. 1-((4-아미노-1-(4-메톡시벤질)-7-아릴 (헤테로아릴)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온의 제조



[1091]

[1092] 1-((4-아미노-7-브로모-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온 (400 mg, 833  $\mu\text{mol}$ )의 디옥산 용액에 아릴 (헤테로아릴) 보론산 (또는 아릴보로네이트 에스테르) (1.5 당량),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mg), 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 의 수용액 (10 mL, 2M)을 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 바이오타지 이니시에이터 마이크로웨이브 장치로 120°C에서 10분 동안 조사하였다. 유기 층을 EtOAc로 희석하고 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 층을 여과하고, 증발시키고, 플래쉬를 실리카 겔 상에서 클로로포름 / 메탄올로 용리시키면서 크로마토그래피하여 순수한 1-((4-아미노-1-(4-메톡시벤질)-7-아릴 (헤테로아릴)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온을 수득하였다.

[1093] 단계 5. 탈보호를 위한 일반적 절차



[1094]

[1095] 이전 단계로부터의 생성물을 TFA (20 mL) 중에 용해시키고 70°C에서 1시간 동안 교반하였고, 이 시점에서 LCMS 분석은 PMB 보호기가 완전히 절단되었음을 나타냈다. 혼합물을 증발시키고, 플래쉬를 실리카 겔 상에서 클로로포름 / 메탄올로 용리시키면서 크로마토그래피하여 생성물을 유리 염기로서 수득하였다. 물질을 염화수소의 메탄올성 용액 (1 N) 중에 용해시키고, 용매를 증발시키고, 생성된 고체를 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 1-((4-아미노-7-아릴 (헤테로아릴)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸)피롤리딘-2-온을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

[1096] 표 6에 도시된 화합물을 상기 합성 절차에 따라 제조하였다.

[1097] 표 6.

화합물	명칭	[M+H] <sup>+</sup>
279	1-[(4-아미노-7-피리딘-3-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	359.1
280	1-[(4-아미노-7-페닐-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	358.2
281	1-[(4-아미노-7-(2-클로로페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	392.1
282	1-[(4-아미노-7-(2-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	372.2
283	1-[(4-아미노-7-(2-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	388.2
284	1-[(4-아미노-7-(2-플루오로페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	376.1
285	1-[(4-아미노-7-(3-클로로페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	392.1
286	1-[(4-아미노-7-(3-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	372.2
287	1-[(4-아미노-7-(3-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	388.2
288	3-[4-아미노-2-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-7-일]벤조니트릴	383.1
289	1-[(4-아미노-7-(3-플루오로페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	376.1
291	1-[(4-아미노-7-(4-메틸페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	372.2
292	1-[(4-아미노-7-(4-메톡시페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	388.2
294	1-[(4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	360.0

[1098]

295	1-[(4-아미노-7-피라졸-1-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	348.1
296	1-[[4-아미노-7-(4-메틸피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	362.2
298	1-[[4-아미노-7-(옥산-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	366.2
301	1-[[4-아미노-7-(3-메틸피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	362.2
302	1-[(4-아미노-7-시클로헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	364.2
303	1-[1-(4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)에틸]피롤리딘-2-온	374.1
304	1-[[4-아미노-7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	389.2
307	1-[[4-아미노-7-(2-플루오로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	377.1
308	1-[(4-아미노-7-티오펜-3-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	364.1
309	1-[(4-아미노-7-티오펜-2-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	364.1
315	2-[4-아미노-2-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-7-일]벤조니트릴	383.2
316	1-[(4-아미노-7-브로모-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-4-페닐피롤리딘-2-온	436.1
319	1-[[4-아미노-7-(2-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	389.2
320	1-[[4-아미노-7-(2-클로로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	393.1
321	1-[[4-아미노-7-(4-클로로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	393.1

[1099]

324	1-[[4-아미노-7-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	427.1
326	5-[4-아미노-2-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-7-일]피리딘-3-카르보니트릴	384.1
327	5-[4-아미노-2-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르보니트릴	384.1
328	1-[[4-아미노-7-(5-클로로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	393.1
330	1-[[4-아미노-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	377.1
331	1-[[4-아미노-7-(5-플루오로피리딘-3-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일]메틸]피롤리딘-2-온	377.1
332	1-[(4-아미노-7-시클로헥실-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]피롤리딘-2-온	378.2
333	1-[(4-아미노-7-피리딘-3-일-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일)메틸]-4-페닐피롤리딘-2-온	435.2

[1100]

[1101] 표 7에 도시된 화합물을 상기 합성 절차에 따라 제조하였다.

[1102]

표 7.

화합물	명칭	LC/MS [M <sup>+</sup> +H]	LC RT	LC 방법
463	1-{{4-아미노-1-에틸-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일}메틸}피롤리딘-2-온	392.2	1.16 min	C
465	1-{{4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-1-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일}메틸}피롤리딘-2-온	376.2	0.98 min	C
466	1-{{4-아미노-1-에틸-7-(1H-피라졸-5-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일}메틸}피롤리딘-2-온	376.2	0.95 min	C
469	1-{{4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-7-(티오펜-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-일}메틸}피롤리딘-2-온	408.0	1.16 min	A

[1103]

[1104]

LC 방법: A: 칼럼: 키네틱스 EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 물, 5 mM 중탄산암모늄 함유; 이동상 B: 아세트니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 10%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.79분 유지; 유량: 1 mL/분; B: 칼럼: 키네틱스 EVO, 3.0 mm x 50 mm, 2.6  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 물, 0.03% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O 함유; 이동상 B: 아세트니트릴; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 10%B에서 95%B, 이어서 95%B에서 0.60분 유지; 유량: 1.2 mL/분; C: 칼럼: 익스프레스 C18 2.1 mm x 50 mm, 2.7  $\mu$ m 입자; 이동상 A: 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 아세트니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배: 2분에 걸쳐 5%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량:



0.8 mL/분.

- [1105] 실시예 6: 생물학적 검증.
- [1106] PMA-분화 THP-1 세포에서의 IL-1 $\beta$  생산의 측정
- [1107] THP-1 세포를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)으로부터 구매하고, 공급업체로부터의 지침서에 따라 계대배양하였다. 실험 전에, 세포를 10% 열 불활성화 FBS, 페니실린 (100 유닛/ml) 및 스트렙토마이신 (100  $\mu$ g/ml) 함유 RPMI 1640 중에서 배양하고, 실험 설정 전에 대수기로 유지하였다. 실험 전에, THP-1을 PMA (포르볼(Phorbol) 12-미리스테이트 13-아세테이트) (10  $\mu$ g/ml)로 24시간 동안 처리하였다. 실험일에, 배지를 제거하고, 부착 세포를 트립신으로 2분 동안 처리하고, 이어서 세포를 수집하고, PBS (포스페이트 완충제 염수)로 세척하고, 회전 침강시키고, 2% 열 불활성화 FBS 함유 RPMI 중에  $1 \times 10^6$  개 세포/ml의 농도로 재현탁시키고, 100  $\mu$ l을 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 화합물을 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에 용해시키고, 원하는 농도 (예를 들어, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3 또는 0.1  $\mu$ M)가 달성되도록 배양 배지에 첨가하였다. 세포를 화합물과 함께 4시간 동안 인큐베이션하였다. 무세포 상청액을 수집하고, IL-1 $\beta$ 의 생산을 ELISA에 의해 평가하였다. 비히클 단독 대조군을 각각의 실험과 공동으로 시험하였다. 최종 DMSO 농도는 1%였다. 화합물은 PMA-분화 THP-1 세포에서 IL-1 $\beta$  생산의 용량-관련 증가를 나타내었다.
- [1108] PMA-분화 THP-1 세포에서의 IL-1 $\beta$  생산의 측정 (대안적 절차)
- [1109] THP-1 세포를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)으로부터 구매하고, 공급업체로부터의 지침서에 따라 계대배양하였다. 실험 전에, 세포를 10% 열 불활성화 FBS, 페니실린 (100 유닛/ml) 및 스트렙토마이신 (100  $\mu$ g/ml), HEPES (10 mM) 및 피루브산나트륨 (1 mM) 함유 RPMI 1640 중에서 배양하고, 실험 설정 전에 대수기로 유지하였다. 실험전에, THP-1 세포는 PMA (포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트) (20  $\mu$ g/ml)으로 밤새 처리하였다. 실험일에, 배지를 제거하고, 부착 세포를 트립신으로 2분 동안 처리하고, 이어서 세포를 수집하고, PBS (포스페이트 완충제 염수)로 세척하고, 원심분리에 의해 펠릿화하고, 384 웰 플레이트에 2% 열 불활성화 FBS 함유 RPMI 중에 50,000개 세포/웰의 농도로 재현탁시켰다. 무세포 상청액을 수집하고, IL-1 $\beta$ 의 생산을 ELISA에 의해 평가하였다. 화합물을 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에 용해시키고, 목적하는 농도 (예를 들어, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3 또는 0.1  $\mu$ M)가 달성되도록 배양 배지에 첨가하였다. 세포를 화합물과 함께 2시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 단독 대조군을 각각의 실험과 공동으로 시험하였다. 최종 DMSO 농도는 1%였다. 화합물은 PMA-분화 THP-1 세포에서 IL-1 $\beta$  생산의 용량-관련 증가를 나타내었다.
- [1110] IL-1 $\beta$  생산의 측정 - hTRF 프로토콜 (제2 대안적 절차)
- [1111] DMSO 중 화합물의 연속 희석물을 ECHO 550 음향 분배기 (랩사이트)를 사용하여 낮은 부피 384 웰 플레이트에 100 nl/웰로 첨가하여 검정에서 10  $\mu$ M의 최종 출발 농도를 달성하였다.
- [1112] T175 플라스크에 들은, 10% FBS를 함유하는 RPMI (김코, 11875) 배지 중  $1 \times 10^6$  개 세포/ml의 밀도의 THP-1 세포를 분화를 위해 5% CO<sub>2</sub>에서 37°C에서 밤새 50 ng/ml의 최종 농도의 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA) (시그마,P1585)로 처리하였다. 다음날, 0.5% 트립신을 사용하여 dPBS로 잘 행군 후 세포를 수확하였다.  $1 \times 10^6$  개 세포/ml의 세포 용액을 제조하여 2% FBS 함유 RPMI 배지 중 50  $\mu$ l/웰로 50,000개 세포가 되도록 하였다. 다중채널 피펫을 사용하여 세포를, 그라이너 384 웰, 흑색 투명 하부 조직 배양 처리된 플레이트 (781090) 내의 화합물 희석물 상에 플레이팅하였다. 플레이트를 5% CO<sub>2</sub>에서 37°C 인큐베이터 내에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.
- [1113] 2시간 인큐베이션 후에, 세포 플레이트를 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리기에서 회전시켰다. 펠릭스 (Felix) (사이바이오)를 사용하여, 상청액 8  $\mu$ l를 384 웰, 낮은 부피, 백색 프록시 플레이트 (퍼킨 엘머, 6008230)로 옮겼다. 인간 IL1베타 hTRF 키트를 사용하여 상청액을 분석하였다 (시스바이오, 62HIL1BPEG). 키트 지침서에 따라 IL1베타 표준 곡선을 작성하고, 이어서 키트로부터의 항체를 키트에 지시된 1:20이 아닌 1:40으로 희석하였다. 합한 후, 항체를 5  $\mu$ l/웰로 플레이트 전반에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 밤새 4°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 hTRF 레이저를 사용하여 665/615 nm에서 퍼킨 엘머 엔비전 상에서 판독하였다. 화합물은 IL-1 $\beta$  생산의 용량-관련 증가를 나타냈다.
- [1114] IL-1 $\beta$  생산의 측정 - 인간 전혈 검증
- [1115] DMSO 중 화합물의 연속 희석물을 ECHO 550 음향 분배기 (랩사이트)를 사용하여 100nl/웰로 낮은 부피 384 웰 플

레이트에 첨가하여 검정에서 10uM의 최종 출발 농도를 달성하였다.

- [1116] 건강한 공여자로부터 수득한 인간 정맥 전혈을 습윤 95% 공기/5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 37℃에서 4시간 동안 1ng/ml의 LPS (인비보젠, Cat# tlr1-eblps)으로 사전처리하였다. 프라이밍된 혈액을 화합물 플레이트에 첨가하고, 37℃에서 추가의 4시간 동안 인큐베이션하였다. 상청액 중 IL-1beta를 제조업체의 지침서에 따라 AlphLISA 키트 (Cat#AL220)를 사용하여 측정하였다. 화합물은 IL-1β 생산의 용량-관련 증가를 나타냈다. EC<sub>50</sub>을 프라이밍되었으나 비처리된 혈액을 기준선으로 사용하여 결정하였다.
- [1117] IL-1β 생산의 측정 - 마우스 hTRF 프로토콜
- [1118] C57BL/6 마우스로부터 유래된 불멸화 마우스 대식세포는 본 대학/매사추세츠주 매사추세츠 우스터 대학의 에릭 케 라츠(Ericke Latz)로부터 수득하였다. 세포를 0.05% 트립신을 사용하여 수확하고, PBS로 세척하였다. 세포를 2%FBS 보충된 DMEM (김코, 11965) 25ul 중 웰당 30,000개의 세포로 플레이팅하고, 5% CO<sub>2</sub>에서 37℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. LPS-EB (인비보젠, tlr-eblps)를 5ul/웰에 200ng/ml의 최종 농도로 첨가하고, 세포를 5% CO<sub>2</sub>에서 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.
- [1119] DMSO 중 화합물의 연속 희석물을 ECHO 550 음향 분배기 (랩사이트)를 사용하여 60nl/웰로 낮은 부피 384 웰 플레이트에 첨가하여 검정에서 50uM의 최종 출발 농도를 달성하고, 5% CO<sub>2</sub>에서 37℃에서 추가의 2시간 동안 화합물과 함께 인큐베이션하였다.
- [1120] 2시간 인큐베이션 후에, 세포 플레이트를 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리에서 회전시켰다. 펠릭스 (사이바이오)를 사용하여, 상청액의 8 ul를 384 웰, 낮은 부피, 백색 프로키스 플레이트 (퍼킨 엘머, 6008230)로 옮겼다. 인간 IL1베타 hTRF 키트를 사용하여 상청액 (시스바이오, 62MIL1BPEH)를 분석하였다. 키트 지침서에 따라 IL1 베타 표준 곡선을 작성하였다 (키트로부터의 항체를 키트에 지시된 1:20이 아닌 1:40으로 희석하였다). 합한 후, 항체를 5 μl/웰로 플레이트 상에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 밤새 4℃에서 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 hTRF 레이저를 사용하여 665/615 nm에서 퍼킨 엘머 엔비전 상에서 판독하였다. 데이터를 이어서, pg/ml의 I11베타로 변환하였다. 화합물은 IL-1β 생산의 용량-관련 증가를 나타냈다.
- [1121] 시험관내 인간 TLR7 및 TLR8 결합 리포터 검정
- [1122] TLR7 또는 TLR8 유전자 및 NF-κB/AP1-유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제; 인비보젠, 샌디에고, CA) 리포터 유전자를 공동-발현하는 대수적으로 성장하는 인간 HEK-블루 세포를 384-웰 플레이트의 개별 웰에 첨가하고 (웰당 20 μL당 15,000개의 세포) 37℃, 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 유지하였다. 시험 화합물 또는 DMSO를 음향 액체 취급 기술을 사용하여 다음날 개별 웰에 분배하고 (웰당 100 nL), 세포를 후속적으로 37℃, 5% CO<sub>2</sub>에서 18시간 동안 인큐베이션하였다. 새로이 제조된 퀀티-블루(Quant i-Blue) 시약 (제조업체 지침서에 따라 제조함; 인비보젠, 샌디에고, CA)를 HEK-블루 TLR Nf-κB-SEAP 세포 반응에 첨가하고 30분 후, 엔비전 플레이트 판독기 기기를 사용하여 세포 SEAP 생산을 측정하였다. 모든 EC<sub>50</sub> 값 (반수 최대 유효 농도)를 독점의 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 결정하였다. 정규화 EC<sub>50</sub> 값 = 50 μM의 참조 표준물로 처리된 세포로부터의 참조 표준 RLU (상대 광 단위) 값을 사용하여 100% Ymax을 설정함으로써 결정된 절대값.
- [1123] 생체내 약리학
- [1124] 화합물을 전임상 동계 종양 모델 예컨대 MC38, CT26 및 4T1 각각에서의 생체내 효능에 대해 평가하였다. 종양 세포주를 동계, 면역적격 마우스에 피하로 주입하였다. 화합물 투여의 종양내 (IT) 경로를 위해 압스코팔 (abscopal) 종양 모델을 이용하였다. 압스코팔 모델 마우스에, 25g 마늘을 갖는 1 mL 투베르쿨린 시린지를 사용하여 0.1 mL 세포 (1x10<sup>7</sup>개 세포/ml)를 각각 우측 및 좌측 측복부 내로 피하로 주사하였다. 종양의 양쪽 측면이 대략 100 mm<sup>3</sup>에 도달했을 때 종양 동물을 분류하고, 무작위화하였다. 화합물을 단독으로 또는 체크포인트 차단제 예컨대 항-PD-1 및/또는 항-CTLA4와 조합하여 적절한 용량 및 투여 빈도로 우측 측복부에 IT 주사로 투여하였다. 조합 연구를 위해 체크포인트 차단제를 최적 용량 및 투여 빈도로 복강내로 (IP) 투여하였다. 주입된 종양 부피 및 압스코팔 종양을 각각 모니터링함으로써 효능을 결정하였다.
- [1125] PK/PD 관계를 결정하기 위해, 뿐만 아니라 종양-침윤 림프구 (TIL)의 프로파일을 평가하기 위해 압스코팔 종양 모델에서 추가의 연구를 수행하였다. 다른 투여 경로, 예컨대 정맥내 또는 근육내를 다양한 투여 요법과 함께 연구하여 최적 효능을 제공하는 투여 경로 및 요법을 결정하였다.

- [1126] 상기 도시된 표 1은 상기 절차 중 하나 이상을 사용하여 검정된 화합물의 생물학적 데이터를 포함한다.
- [1127] 본 발명의 다수의 실시양태가 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 다른 실시양태도 하기 청구범위의 범주 내이다.