



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월15일
(11) 등록번호 10-2729910
(24) 등록일자 2024년11월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7014111(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년05월16일
심사청구일자 2024년05월22일
- (85) 번역문제출일자 2024년04월26일
- (65) 공개번호 10-2024-0063187
- (43) 공개일자 2024년05월10일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7030853
원출원일자(국제) 2014년05월16일
심사청구일자 2022년10월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/038388
- (87) 국제공개번호 WO 2014/186706
국제공개일자 2014년11월20일
- (30) 우선권주장
61/824,683 2013년05월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2012177606 A1
WO2011130146 A1
WO2009114512 A1
WO2012076063 A1

- (73) 특허권자
인사이트 홀딩스 코포레이션
미국 텔라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자
리 윈-룡
미국 펜실베이니아주 19317 체즈 포트 핀 오크 드 라이브 1
취 진충
미국 펜실베이니아주 19060 가넷 밸리 포워드 드 라이브 17
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 46 항

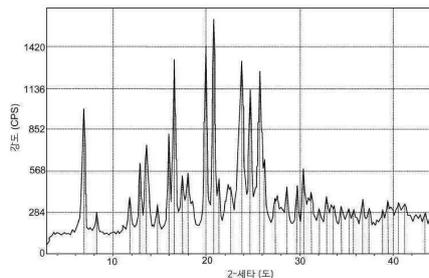
심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 JAK 저해제로서 비피라졸 유도체

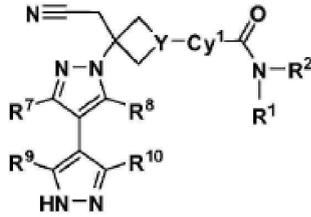
(57) 요약

본 발명은 야누스 키나아제 (JAK)의 활성을 저해하고 예를 들어 염증 장애, 자가면역 장애, 암, 및 다른 질환을 (뒷면에 계속)

대표도



비롯하여 JAK의 활성과 관련된 질환의 치료에서 유용한 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 뿐만 아니라 이들의 조성물과 이용 방법을 제공한다:



I

(52) CPC특허분류

- A61P 1/04 (2018.01)
- A61P 11/06 (2018.01)
- A61P 17/00 (2018.01)
- A61P 19/10 (2018.01)
- A61P 31/14 (2018.01)
- A61P 31/18 (2018.01)
- A61P 31/20 (2018.01)
- A61P 37/00 (2018.01)
- A61P 37/06 (2018.01)

(72) 발명자

첸 덩-취안

미국 델라웨어주 19702 뉴어크 도날드 프레스턴 드라이브 10

메이 쑹

미국 델라웨어주 19808 윌밍턴 모네 씨클 151

차오 간평

미국 델라웨어주 19701 뉴어크 클리어 크릭 드라이브 119

관 용춘

미국 델라웨어주 19702 뉴어크 아파트먼트 비6 캐피노 드라이브 11

리 쉰

미국 델라웨어주 19702 뉴어크 크립프턴 코트 10

자 중장

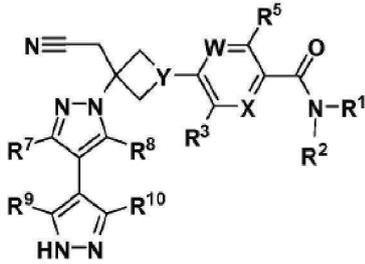
미국 펜실베이니아주 19348 케네트 스퀘어 실버 폭스 로드 516

명세서

청구범위

청구항 1

JAK1의 활성을 저해하여 동족이식편 거부반응, 이식편대 숙주병, 천식, 여드름모양 발진, 궤양성 결장염, 바이러스 질환, 또는 골감소증을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물:



Ia

여기서

X는 N 또는 CR⁴이고;

W는 N 또는 CR⁶이고;

Y는 N 또는 CH이고;

R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 및 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬은, 플루오로, -CF₃, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;

R²는 H 또는 메틸이고;

R³은 H, F, 또는 Cl이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H 또는 F이고;

R⁶은 H 또는 F이고;

R⁷은 H, 메틸, 에틸 또는 HO-CH₂-이고;

R⁸은 H 또는 메틸이고;

R⁹은 H, 메틸 또는 에틸이고;

R¹⁰은 H, 메틸, 에틸 또는 HO-CH₂-이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 Y는 N인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 Y는 CH, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 X는 N인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 X는 CR⁴인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 W는 N인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 W는 CR⁶인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R⁶은 H인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R³은 H 또는 F인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R²는 H인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R¹은 이소프로필, 에틸, 1-메틸프로필, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸, 1-사이클로프로필에틸, 사이클로프로필, 1-트리플루오로메틸사이클로프로필, 1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 또는 2,2-디플루오로에틸인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R¹은 이소프로필, 에틸, 1-메틸프로필, 또는 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R⁷은 H, 메틸, 또는 HO-CH₂-인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R⁸은 H인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R⁹는 H인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R⁹는 메틸인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R¹⁰은 H인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R¹⁰은 메틸인, 약제학적 조성물.

청구항 19

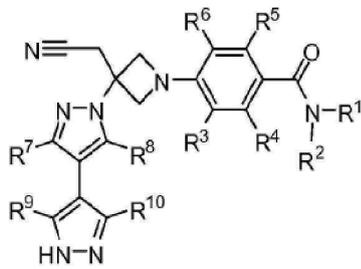
제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R¹⁰은 에틸인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 화학식 Ia에서 R¹⁰은 HO-CH₂-인, 약제학적 조성물.

청구항 21

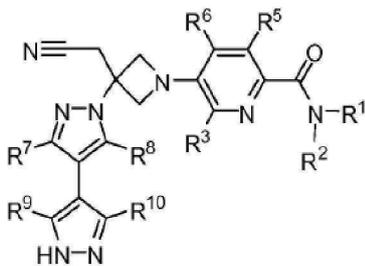
제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 화학식 II의 화합물인, 약제학적 조성물:



II

청구항 22

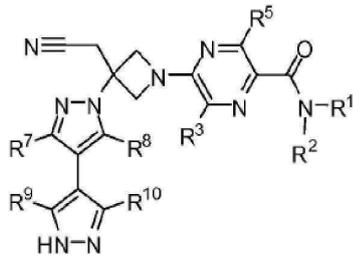
제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 화학식 III의 화합물인, 약제학적 조성물:



III

청구항 23

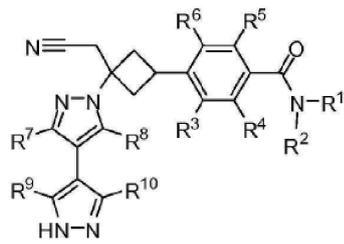
제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 화학식 IV의 화합물인, 약제학적 조성물:



IV

청구항 24

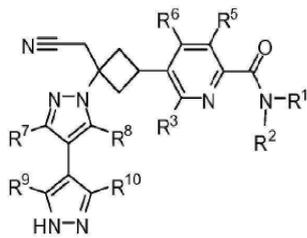
제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 화학식 IIa의 화합물인, 약제학적 조성물:



IIa

청구항 25

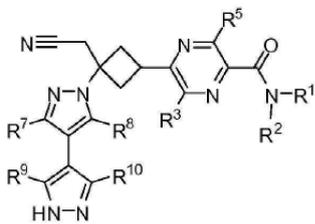
제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 화학식 IIIa의 화합물인, 약제학적 조성물:



IIIa

청구항 26

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 화학식 IVa의 화합물인, 약제학적 조성물:



IVa

청구항 27

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이

5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드;

5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드;

- 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필벤즈아미드;
- 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드;
- 4-[3-(1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드;
- 5-[3-(시아노메틸)-3-(3,3'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드;
- 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드;
- 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드;
- 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드;
- 5-[3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드;
- 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-에틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드;
- 4-{3-(시아노메틸)-3-[3'-(하이드록시메틸)-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드; 및
- 4-{3-(시아노메틸)-3-[3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드;
- 에서 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물이, JAK1의 활성을 저해하여 천식을 치료하기 위한 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 30

염을 포함하는, JAK1의 활성을 저해하여 동족이식편 거부반응, 이식편대 숙주병, 천식, 여드름모양 발진, 궤양성 결장염, 바이러스 질환, 또는 골감소증을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 염은

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염;

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염산 염;

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 브롬화 수소산 염; 및

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 황산 염으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 JAK2보다는 JAK1에 선택적인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 동족이식편 거부반응을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 이식편대 숙주병을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 천식을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 여드름모양 발진을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 궤양성 결장염을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 골감소증을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, JAK1의 활성을 저해하는 것이 바이러스 질환을 치료하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 엡스타인 바(Epstein Barr) 바이러스 (EBV), 간염 B, 간염 C, HIV, HTLV 1, 마리셀라-조스터(Varicella-Zoster) 바이러스 (VZV) 또는 사람 유두종 바이러스(HPV)인, 약제학적 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 엡스타인 바(Epstein Barr) 바이러스 (EBV)인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 간염 B인, 약제학적 조성물.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 간염 C인, 약제학적 조성물.

청구항 43

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 HIV인, 약제학적 조성물.

청구항 44

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 HTLV 1인, 약제학적 조성물.

청구항 45

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 바리셀라-조스터(Varicella-Zoster) 바이러스 (VZV)인, 약제학적 조성물.

청구항 46

제38항에 있어서, 상기 바이러스 질환이 사람 유두종 바이러스 (HPV)인, 약제학적 조성물.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 5월 17일에 제출된, 미국 가출원 번호 제61/824,683호의 우선권의 이익을 청구하며, 이는 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.

[0002] 본 발명은 야누스 키나아제 (JAK)의 활성을 조절하고 예를 들어 염증 장애, 자가면역 장애, 암, 및 다른 질환을 비롯하여 JAK의 활성과 관련된 질환의 치료에서 유용한 비피라졸 유도체, 뿐만 아니라 이들의 조성물과 이용 방법을 제공한다.

배경 기술

[0003] 단백질 키나아제 (PK)는 세포 성장, 생존, 분화, 기관 형성, 형태발생, 신혈관 형성, 조직 수복, 및 재생 등을 비롯하여 다양한 생물학적 과정을 조절한다. 단백질 키나아제는 또한, 암을 비롯하여 다수의 인간 질환에서 특수화된 역할을 하기도 한다. 사이토카인, 저분자량 폴리펩티드 또는 글리코단백질은 패혈증에 대한 숙주 염증 반응에 관여하는 많은 경로를 조절한다. 사이토카인은 세포 분화, 증식 및 활성화에 영향을 주고, 그리고 숙주가 병원체에 대해 적절하게 반응하게 하도록 하는 친-염증성 및 항-염증성 반응을 모두 조절할 수 있다. 광범위한 사이토카인의 신호전달은 단백질 타이로신 키나아제의 야누스 키나아제 패밀리 (JAK) 및 신호 변환 및 전사의 활성화 (STAT)를 수반한다. 4가지 공지된 포유류 JAK가 있다: JAK1 (야누스 키나아제-1), JAK2, JAK3 (또한 야누스 키나아제, 백혈구; JAKL; 그리고 L-JAK로도 공지됨), 및 TYK2 (단백질-타이로신 키나아제 2).

[0004] 사이토카인-자극 면역 및 염증 반응은 질환의 발병에 기여한다: 중증 복합 면역결핍증 (SCID)과 같은 병리는 면역계의 역제가 원인인 반면, 과활성 또는 부적절한 면역/염증 반응은 자가면역 질환 (가령, 천식, 전신성 홍반루푸스, 갑상선염, 심근염), 그리고 피부경화증 및 골관절염과 같은 질병의 병리에 기여한다 (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

[0005] JAK의 발현에서의 결함은 수많은 질환 상태와 연관된다. 예를 들어, Jak1-/- 생쥐는 출생시 한 배 새끼 중 가장 작으며, 양육하는 데에 실패하고 주산기에 사망한다 (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Jak2-/- 생쥐 배아는 빈혈이 있고 명확한 적혈구 생성의 부재로 인하여 성교 후 약 제12.5일에 사망한다.

[0006] JAK/STAT 경로, 그리고 특히 4가지 JAK 모두는 천식 반응, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지염, 그리고 허부 기도의 다른 관련 염증성 질환의 발병에서 역할을 하는 것으로 간주된다. JAK를 통해 신호를 보내는 다수의 사이토카인은 고전적으로 알러지 반응이든 아니든 간에, 상부 호흡관의 염증성 질환/질병, 가령 코와 부비강에 영향을 주는 것들 (가령, 비염 및 부비강염)과 연관되어 왔다. JAK/STAT 경로는 눈의 염증성 질환/질병 그리고 만성 알러지 반응에도 또한 연관되어 왔다.

[0007] 암에서 JAK/STAT의 활성화는 사이토카인 자극 (가령, IL-6 또는 GM-CSF)에 의해 또는 JAK 신호전달의 내생 억제자, 가령 SOCS (억제제 또는 사이토카인 신호전달) 또는 PIAS (활성화된 STAT의 단백질 저해제)에서의 감소에 의해 일어날 수 있다 (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). JAK 하류의 다른 경로 (가령, Akt)뿐만 아니라, STAT 신호전달의 활성화는 많은 암 유형에서의 불량한 예후와 관련되어 왔다 (Bowman, T., *et al. Oncogene* 19:2474-2488, 2000). JAK/STAT를 통해 신호를 보내는 순환 사이토카인의 상승된 수준은 악액질 및/또는 만성 피로에서 인과 관계의 역할을 한다. 따라서, JAK 저해는 잠재적인 항-종양 활성 너머까지 미친다는 이유로 암 환자에게 이로울 수 있다.

[0008] JAK2 타이로신 키나아제는 골수증식성 장애, 가령, 진성 적혈구증가증 (PV), 진성고혈소판증 (ET), 골수양화생을 동반한 골수섬유증 (MMM)을 가진 환자에게 이로울 수 있다 (Levin, *et al., Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). JAK2V617F 키나아제의 저해는 조혈 세포의 증식을 감소시키고, 이는 PV, ET, 및 MMM을 가진 환자에서 약학 저해를 위한 잠재적인 표적으로서 JAK2를 암시한다.

[0009] JAK의 저해는 피부 면역 장애, 가령 건선, 및 피부 감각으로부터 고통받는 환자에게 이로울 수 있다. 건선의 지속은 다양한 케모카인 및 성장 인자 외에도 다수의 염증 사이토카인에 의존하는 것으로 간주되고 (JCI, 113:1664-1675), 이들 중 다수가 JAK를 통해 신호를 보낸다 (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74).

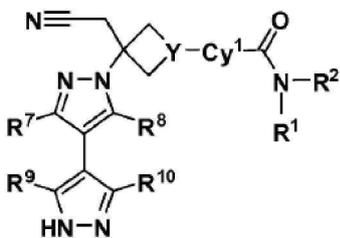
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 따라서, 면역 및 염증 경로의 증대 또는 억제 (가령 기관 이식을 위한 면역억제제)를 목표로 하는 새롭고 더욱 효과적인 의약품을 개발하기 위해 자가면역 질환, 과활성 염증 반응 (가령, 습진)과 관련 있는 질환, 알러지, 암 (가령, 전립선암, 백혈병, 다발성 골수종), 그리고 다른 치료제에 의해 야기되는 몇몇 면역 반응 (가령, 피부 발진 또는 접촉성 피부염 또는 설사)의 예방 및 치료를 위한 작용제뿐만 아니라, JAK와 같은 키나아제를 저해하는 새로운 또는 개선된 작용제가 지속적으로 요구된다. 본 발명의 화합물, 그리고 이의 조성물 및 본 명세서에서 설명된 방법은 이들 요구 및 다른 목적을 지향한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 그 중에서도, 화학식 I의 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



I

[0012] 여기서 Y, Cy¹, R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 아래에서 정의됨.

[0014] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한 조성물을 추가로 제공한다.

[0015] 본 발명은 JAK1의 활성을 조절하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과 JAK1을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0016] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 환자에게 투여함으로써 환자에서 비정상적인 키나아제 발현 또는 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0017] 본 발명은 자가면역 질환, 암, 골수증식성 장애, 골수형성이상 증후군 (MDS), 염증성 질환, 골 흡수 질환, 또는 기관 이식 거부 치료의 필요로 하는 환자에서 이들을 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 상기 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 본 발명은 자가면역 질환, 암, 골수증식성 장애, 골수형성이상 증후군 (MDS), 염증성 질환, 골 흡수 질환, 또는 기관 이식 거부 치료에서의 용도를 위하여 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 또한 제공한다.

[0019] 본 발명은 JAK1을 조절하는 것에서의 용도를 위하여, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 추가로 제공한다.

[0020] 본 발명은 JAK1을 조절하는 방법에서 이용하기 위한 약물의 제조를 위하여, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 용도를 또한 제공한다.

발명의 효과

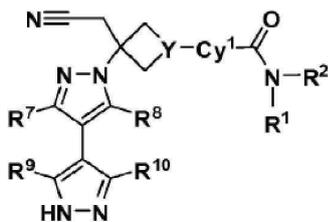
[0021] 본 발명은 야누스 키나아제 (JAK)의 활성을 저해하여, 염증 장애, 자가면역 장애, 암, 및 다른 질환을 비롯하여 JAK의 활성과 관련된 질환의 치료에서 유용한 억제학적 조성물을 제공한다

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 실시예 14의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 2는 실시예 15의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 3은 실시예 16의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 4A는 실시예 17의 염의 DSC 서모그램(thermogram) 특징을 보여준다.
- 도 4B는 실시예 17의 염의 TGA 데이터 특징을 보여준다.
- 도 4C는 실시예 17의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 5A는 실시예 18의 염의 DSC 서모그램 특징을 보여준다.
- 도 5B는 실시예 18의 염의 TGA 데이터 특징을 보여준다.
- 도 5C는 실시예 18의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 6은 실시예 19의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 7A는 실시예 20의 염의 DSC 서모그램 특징을 보여준다.
- 도 7B는 실시예 20의 염의 TGA 데이터 특징을 보여준다.
- 도 7C는 실시예 20의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 8A는 실시예 21의 염의 DSC 서모그램 특징을 보여준다.
- 도 8B는 실시예 21의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.
- 도 9는 실시예 22의 염의 XRPD 패턴 특징을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명은 그 중에서도, 화학식 I의 화합물 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



I

[0024] 여기서:

[0026] Cy¹은 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이고, 이들 각각은 R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶에서 독립적으로

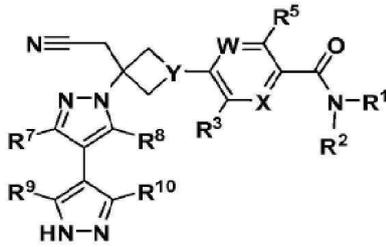
로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 선택적으로 치환되고;

- [0027] Y는 N 또는 CH이고;
- [0028] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬, 페닐, 페닐-C₁₋₃ 알킬, 5-6 원 헤테로아릴 또는 5-6 원 헤테로아릴-C₁₋₃ 알킬이고, 이들 각각은 플루오로, 클로로, C₁₋₃ 알킬, -OH, -O(C₁₋₃ 알킬), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), -N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ 알킬), -S(=O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(=O)₂(C₃₋₆ 사이클로알킬), -C(=O)(C₃₋₆ 사이클로알킬), 및 -C(=O)(C₁₋₃ 알킬)에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0029] R²는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; 여기서 상기 C₁₋₃ 알킬은 플루오로, 클로로, -OH, -O(C₁₋₃ 알킬), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), 및 -N(C₁₋₃ 알킬)₂에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 또는
- [0030] R¹ 및 R²는 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이는 F, Cl, -OH, -O(C₁₋₃ 알킬), -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), -N(C₁₋₃ 알킬)₂, -CH₂CN, 및 -CH₂OH에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0031] R³은 H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, -O(C₁₋₃ 알킬), 또는 -O(C₁₋₃ 플루오로알킬)이고;
- [0032] R⁴는 H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, -O(C₁₋₃ 알킬), 또는 -OC(C₁₋₃ 플루오로알킬)이고;
- [0033] R⁵는 H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, -O(C₁₋₃ 알킬), 또는 -OC(C₁₋₃ 플루오로알킬)이고;
- [0034] R⁶은 H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, -O(C₁₋₃ 알킬), 또는 -OC(C₁₋₃ 플루오로알킬)이고;
- [0035] R⁷은 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b}, 또는 -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}이고, 여기서 상기 C₁₋₃ 알킬은 F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, 및 -OCF₃, -OCHF₂, 및 -OCH₂F에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0036] R⁸은 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, 또는 C₁₋₃ 할로알킬이고;
- [0037] R⁹는 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, 사이클로프로필, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)₂이고, 여기서 상기 C₁₋₃ 알킬은 F, 클로로, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, 및 OH에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0038] R¹⁰은 H, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, 사이클로프로필, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)₂이고, 여기서 상기 C₁₋₃ 알킬은 F, 클로로, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, 및 OH에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0039] R¹⁷은 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R²⁷ 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0040] R^{17a}는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고;
- [0041] R^{17b}는 F, 클로로, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, 및 -OCF₃, -OCHF₂, 및 -OCH₂F

에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬이고; 그리고

[0042] 각각의 R²⁷은 할로, -OH, NO₂, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₂₋₃ 알키닐, C₁₋₃ 할로알킬, 시아노-C₁₋₃ 알킬, HO-C₁₋₃ 알킬, CF₃-C₁₋₃ 하이드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₃ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, H₂N-, (C₁₋₃ 알킬)NH-, (C₁₋₃ 알킬)₂N-, HS-, C₁₋₃ 알킬-S-, C₁₋₃ 알킬-S(=O)-, C₁₋₃ 알킬-S(=O)₂-, 카르바밀, C₁₋₃ 알킬카르바밀, 디(C₁₋₃ 알킬)카르바밀, 카르복시, C₁₋₃ 알킬-C(=O)-, C₁₋₄ 알콕시-C(=O)-, C₁₋₃ 알킬-C(=O)O-, C₁₋₃ 알킬-C(=O)NH-, C₁₋₃ 알킬-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C₁₋₃ 알킬-NH-S(=O)₂-, (C₁₋₃ 알킬)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C₁₋₃ 알킬-NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃ 알킬)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃ 알킬-NHC(=O)NH-, 및 (C₁₋₃ 알킬)₂N-C(=O)NH-에서 독립적으로 선택됨.

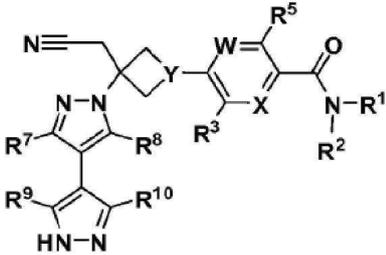
[0043] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



Ia

[0044]

[0045] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이며:



Ia

[0046]

[0047] 여기서:

[0048] X는 N 또는 CR⁴이고;

[0049] W는 N 또는 CR⁶이고;

[0050] Y는 N 또는 CH이고;

[0051] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬, 4-6 원 헤테로사이클로알킬, 또는 4-6 원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 이들 각각은 플루오로, 클로로, C₁₋₃ 알킬, -OH, -O(C₁₋₃ 알킬), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), -N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ 알킬), -S(=O)₂(C₁₋₃ 알킬), -S(=O)₂(C₃₋₆ 사이클로알킬), -C(=O)(C₃₋₆ 사이클로알킬), 및 -C(=O)(C₁₋₃ 알킬)에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0052] R²는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; 여기서 상기 C₁₋₃ 알킬은 플루오로, 클로로, -OH, -O(C₁₋₃ 알킬), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), 및 -N(C₁₋₃ 알킬)₂에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 또는

[0053] R¹ 및 R²는, 그들이 부착되는 질소 원자와 함께, 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이는 플루오로, -OH, -O(C₁₋₃ 알킬), -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₃ 알킬), -N(C₁₋₃ 알킬)₂, 및 -CH₂CN에

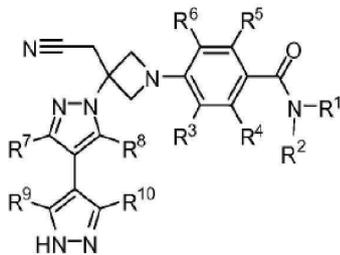
서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

- [0054] R^3 은 H, F, Cl, -CN, C_{1-3} 알킬, $-OCF_3$, $-CF_3$, 또는 $-O(C_{1-3}$ 알킬)이고;
- [0055] R^4 는 H, F, Cl, -CN, C_{1-3} 알킬, 또는 $-O(C_{1-3}$ 알킬)이고;
- [0056] R^5 는 H, F, Cl, -CN, C_{1-3} 알킬, 또는 $-O(C_{1-3}$ 알킬)이고;
- [0057] R^6 은 H, F, Cl, -CN, 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0058] R^7 은 H, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-NR^{17}R^{17a}$, $-NHC(=O)R^{17b}$, $-C(=O)NR^{17a}R^{17b}$, $-NHS(=O)_2R^{17b}$, 또는 $-S(=O)_2NR^{17a}R^{17b}$ 이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 F, Cl, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, 및 OH에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0059] R^8 은 H, F, Cl, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 할로알킬이고;
- [0060] R^9 는 H, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 사이클로프로필, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), 또는 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 F, 클로로, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, 및 OH에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0061] R^{10} 은 H, F, Cl, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 사이클로프로필, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ 알킬), 또는 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬은 F, 클로로, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, 및 OH에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0062] R^{17} 은 C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 이들 각각은 R^{27} 에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0063] R^{17a} 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0064] R^{17b} 는 F, 클로로, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NH_2$, 및 OH에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이고 그리고
- [0065] 각각의 R^{27} 은 할로, -OH, NO_2 , -CN, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐, C_{1-3} 할로알킬, 시아노- C_{1-3} 알킬, $HO-C_{1-3}$ 알킬, CF_3-C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, H_2N- , $(C_{1-3}$ 알킬)NH-, $(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ N-, HS-, C_{1-3} 알킬-S-, C_{1-3} 알킬-S(=O)-, C_{1-3} 알킬-S(=O) $_2$ -, 카르바밀, C_{1-3} 알킬카르바밀, 디(C_{1-3} 알킬)카르바밀, 카르복시, C_{1-3} 알킬-C(=O)-, C_{1-4} 알콕시-C(=O)-, C_{1-3} 알킬-C(=O)O-, C_{1-3} 알킬-C(=O)NH-, C_{1-3} 알킬-S(=O) $_2$ NH-, H_2N-SO_2- , C_{1-3} 알킬-NH-S(=O) $_2$ -, $(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ N-S(=O) $_2$ -, $H_2N-S(=O)_2NH-$, C_{1-3} 알킬-NHS(=O) $_2$ NH-, $(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ N-S(=O) $_2$ NH-, $H_2N-C(=O)NH-$, C_{1-3} 알킬-NHC(=O)NH-, 및 $(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ N-C(=O)NH-에서 독립적으로 선택됨.
- [0066] 몇몇 구체예에서:
- [0067] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0068] R^2 는 H 또는 메틸이고;
- [0069] R^3 은 H, F, 또는 Cl이고;

- [0070] R^4 는 H 또는 F이고;
- [0071] R^5 는 H 또는 F이고;
- [0072] R^6 은 H 또는 F이고;
- [0073] R^7 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이고;
- [0074] R^8 은 H 또는 메틸이고;
- [0075] R^9 는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0076] R^{10} 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이다.
- [0077] 몇몇 구체예에서, Y는 N이다.
- [0078] 몇몇 구체예에서, Y는 CH이다.
- [0079] 몇몇 구체예에서, X는 N이다.
- [0080] 몇몇 구체예에서, X는 CR^4 이다.
- [0081] 몇몇 구체예에서, R^4 는 H 또는 F이다.
- [0082] 몇몇 구체예에서, R^4 는 H이다.
- [0083] 몇몇 구체예에서, R^4 는 F이다.
- [0084] 몇몇 구체예에서, W는 N이다.
- [0085] 몇몇 구체예에서, W는 CR^6 이다.
- [0086] 몇몇 구체예에서, R^6 은 H, F, 또는 Cl이다.
- [0087] 몇몇 구체예에서, R^6 은 H 또는 F이다.
- [0088] 몇몇 구체예에서, R^6 은 H이다.
- [0089] 몇몇 구체예에서, R^6 은 F이다.
- [0090] 몇몇 구체예에서, R^3 은 H 또는 F이다.
- [0091] 몇몇 구체예에서, R^5 는 H 또는 F이다.
- [0092] 몇몇 구체예에서, R^2 는 H 또는 메틸이다.
- [0093] 몇몇 구체예에서, R^2 는 H이다.
- [0094] 몇몇 구체예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0095] 몇몇 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 각각 선택적으로 치환된다.
- [0096] 몇몇 구체예에서, R^1 은 이소프로필, 에틸, 1-메틸프로필, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸, 1-사이클로프로필에틸, 사이클로프로필, 1-트리플루오로메틸사이클로프로필, 1-사이클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트

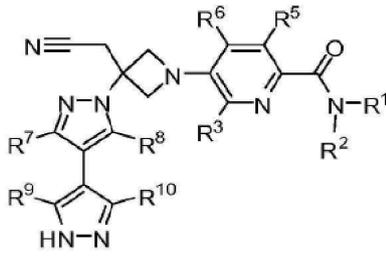
리플루오로에틸, 또는 2,2-디플루오로에틸이다.

- [0097] 몇몇 구체예에서, R¹은 이소프로필, 에틸, 1-메틸프로필, 또는 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸이다.
- [0098] 몇몇 구체예에서, R¹은 이소프로필이다.
- [0099] 몇몇 구체예에서, R¹은 에틸이다.
- [0100] 몇몇 구체예에서, R¹은 1-메틸프로필이다.
- [0101] 몇몇 구체예에서, R¹은 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸이다.
- [0102] 몇몇 구체예에서, R⁷은 H, 메틸, 에틸, 또는 HO-CH₂-이다.
- [0103] 몇몇 구체예에서, R⁷은 H이다.
- [0104] 몇몇 구체예에서, R⁷은 메틸이다.
- [0105] 몇몇 구체예에서, R⁸은 H 또는 메틸이다.
- [0106] 몇몇 구체예에서, R⁸은 H이다.
- [0107] 몇몇 구체예에서, R⁹은 H, 메틸 또는 에틸이다.
- [0108] 몇몇 구체예에서, R⁹은 H이다.
- [0109] 몇몇 구체예에서, R⁹은 메틸이다.
- [0110] 몇몇 구체예에서, R¹⁰은 H, 메틸, 에틸, 또는 HO-CH₂-이다.
- [0111] 몇몇 구체예에서, R¹⁰은 H이다.
- [0112] 몇몇 구체예에서, R¹⁰은 메틸이다.
- [0113] 몇몇 구체예에서, R¹⁰은 에틸이다.
- [0114] 몇몇 구체예에서, R¹⁰은 HO-CH₂-이다.
- [0115] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



II

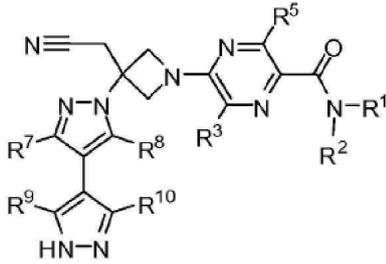
- [0116]
- [0117] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



III

[0118]

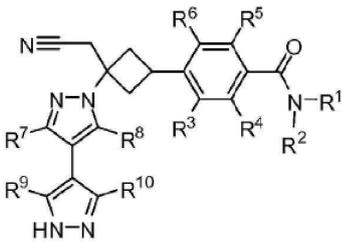
[0119] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



IV

[0120]

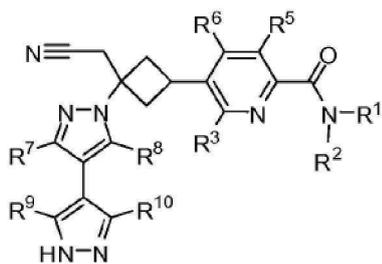
[0121] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



IIa

[0122]

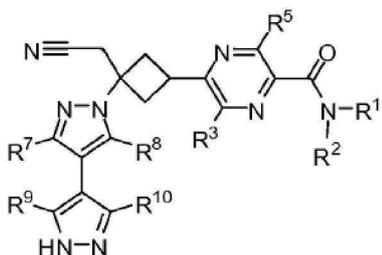
[0123] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



IIIa

[0124]

[0125] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IVa의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다:



IVa

[0126]

- [0127] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서:
- [0128] X는 N 또는 CR⁴이고;
- [0129] W는 N 또는 CR⁶이고;
- [0130] Y는 N 또는 CH이고;
- [0131] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 및 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬은 플루오로, -CF₃, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0132] R²는 H 또는 메틸이고;
- [0133] R³은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0134] R⁴는 H 또는 F이고;
- [0135] R⁵는 H 또는 F이고;
- [0136] R⁶은 H 또는 F이고;
- [0137] R⁷은 H, 메틸, 에틸 또는 HO-CH₂-이고;
- [0138] R⁸은 H 또는 메틸이고;
- [0139] R⁹는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0140] R¹⁰은 H, 메틸, 에틸 또는 HO-CH₂-이다.
- [0141] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서:
- [0142] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 및 C₃₋₆ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬은 플루오로, -CF₃, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0143] R²는 H 또는 메틸이고;
- [0144] R³은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0145] R⁴는 H 또는 F이고;
- [0146] R⁵는 H 또는 F이고;
- [0147] R⁶은 H 또는 F이고;
- [0148] R⁷은 H, 메틸, 에틸 또는 HO-CH₂-이고;
- [0149] R⁸은 H 또는 메틸이고;
- [0150] R⁹는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0151] R¹⁰은 H, 메틸, 에틸 또는 HO-CH₂-이다.
- [0152] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서:

- [0153] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0154] R^2 는 H 또는 메틸이고;
- [0155] R^3 은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0156] R^4 는 H 또는 F이고;
- [0157] R^5 는 H 또는 F이고;
- [0158] R^7 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이고;
- [0159] R^8 은 H 또는 메틸이고;
- [0160] R^9 는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0161] R^{10} 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이다.
- [0162] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서:
- [0163] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0164] R^2 는 H 또는 메틸이고;
- [0165] R^3 은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0166] R^5 는 H 또는 F이고;
- [0167] R^7 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이고;
- [0168] R^8 은 H 또는 메틸이고;
- [0169] R^9 는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0170] R^{10} 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이다.
- [0171] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서:
- [0172] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0173] R^2 는 H 또는 메틸이고;
- [0174] R^3 은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0175] R^4 는 H 또는 F이고;
- [0176] R^5 는 H 또는 F이고;

- [0177] R^6 은 H 또는 F이고;
- [0178] R^7 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이고;
- [0179] R^8 은 H 또는 메틸이고;
- [0180] R^9 는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0181] R^{10} 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이다.
- [0182] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이고, 여기서:
- [0183] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0184] R^2 는 H 또는 메틸이고;
- [0185] R^3 은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0186] R^4 는 H 또는 F이고;
- [0187] R^5 는 H 또는 F이고;
- [0188] R^7 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이고;
- [0189] R^8 은 H 또는 메틸이고;
- [0190] R^9 는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0191] R^{10} 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이다.
- [0192] 몇몇 구체예에서, 화합물은 화학식 IVa의 화합물이고, 여기서:
- [0193] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬은 플루오로, $-CF_3$, 및 메틸에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환되고;
- [0194] R^2 는 H 또는 메틸이고;
- [0195] R^3 은 H, F, 또는 Cl이고;
- [0196] R^5 는 H 또는 F이고;
- [0197] R^7 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이고;
- [0198] R^8 은 H 또는 메틸이고;
- [0199] R^9 는 H, 메틸 또는 에틸이고; 그리고
- [0200] R^{10} 은 H, 메틸, 에틸 또는 $HO-CH_2-$ 이다.
- [0201] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을

제공한다.

- [0202] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0203] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필벤즈아미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0204] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0205] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-[3-(1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0206] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3,3'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0207] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0208] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0209] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0210] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0211] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-에틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0212] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-{3-(시아노메틸)-3-[3'-(하이드록시메틸)-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0213] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-{3-(시아노메틸)-3-[3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0214] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 다음에서 선택된 염을 제공한다:
- [0215] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염;
- [0216] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염산 염;
- [0217] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 브롬화 수소산 염; 그리고
- [0218] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 황산 염.
- [0219] 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염이다. 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염을 제공한다.

오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 대 인산의 1:1 화학량론 비이다. 몇몇 구체예에서, 염은 결정질이다. 몇몇 구체예에서, 염은 실질적으로 단리된다.

[0220] 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염산 염이다. 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 대 염산의 1:1 화학량론 비이다. 몇몇 구체예에서, 염은 결정질이다. 몇몇 구체예에서, 염은 실질적으로 단리된다.

[0221] 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 브롬화 수소산 염이다. 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 대 브롬화 수소산의 1:1 화학량론 비이다. 몇몇 구체예에서, 염은 결정질이다. 몇몇 구체예에서, 염은 실질적으로 단리된다.

[0222] 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 황산 염이다. 몇몇 구체예에서, 염은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 대 황산의 1:1 화학량론 비이다. 몇몇 구체예에서, 염은 결정질이다. 몇몇 구체예에서, 염은 실질적으로 단리된다.

[0223] 몇몇 구체예에서, 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염은 약 228°C에서 흡열 피크(endothermic peak)를 갖는 DSC 서모그램으로 특징지어 진다. 몇몇 구체예에서, 인산 염은 도 4A에서 나타난 바와 같이 실질적으로 DSC 서모그램을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 인산 염은 2-세타(theta)에 관하여, 약 6.8°, 약 16.5°, 약 19.8°, 약 20.7°, 및 약 23.6° 에서 선택된, 적어도 1개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 인산 염은 2-세타에 관하여, 약 6.8°, 약 16.5°, 약 19.8°, 약 20.7°, 및 약 23.6° 에서 선택된, 적어도 2개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 인산 염은 2-세타에 관하여, 약 6.8°, 약 16.5°, 약 19.8°, 약 20.7°, 및 약 23.6° 에서 선택된, 적어도 3개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 인산 염은 2-세타에 관하여, 약 6.8°, 약 16.5°, 약 19.8°, 약 20.7°, 및 약 23.6° 에서 선택된, 적어도 4개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 인산 염은 도 4C에서 나타난 바와 같이 실질적으로 XRPD 프로필을 갖는다.

[0224] 몇몇 구체예에서, 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염산 염은 약 213°C에서 흡열 피크를 갖는 DSC 서모그램으로 특징지어 진다. 몇몇 구체예에서, 염산 염은 도 5A에서 나타난 바와 같이 실질적으로 DSC 서모그램을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 염산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 12.1°, 약 13.7°, 약 14.8°, 약 15.5°, 약 16.6°, 약 17.1°, 약 19.7°, 약 20.4°, 약 20.8°, 약 23.9°, 약 24.7°, 약 25.1°, 약 25.7°, 약 27.4°, 및 약 28.3° 에서 선택된, 적어도 1개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 염산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 12.1°, 약 13.7°, 약 14.8°, 약 15.5°, 약 16.6°, 약 17.1°, 약 19.7°, 약 20.4°, 약 20.8°, 약 23.9°, 약 24.7°, 약 25.1°, 약 25.7°, 약 27.4°, 및 약 28.3° 에서 선택된, 적어도 2개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 염산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 12.1°, 약 13.7°, 약 14.8°, 약 15.5°, 약 16.6°, 약 17.1°, 약 19.7°, 약 20.4°, 약 20.8°, 약 23.9°, 약 24.7°, 약 25.1°, 약 25.7°, 약 27.4°, 및 약 28.3° 에서 선택된, 적어도 3개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 염산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 12.1°, 약 13.7°, 약 14.8°, 약 15.5°, 약 16.6°, 약 17.1°, 약 19.7°, 약 20.4°, 약 20.8°, 약 23.9°, 약 24.7°, 약 25.1°, 약 25.7°, 약 27.4°, 및 약 28.3° 에서 선택된, 적어도 4개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 염산 염은 도 5C에서 나타난 바와 같이 실질적으로 XRPD 프로필을 갖는다.

[0225] 몇몇 구체예에서, 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 브롬화 수소산 염은 약 203°C에서 흡열 피크를 갖는 DSC 서모그램으로 특징지어 진다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 도 7A에서 나타난 바와 같이 실질적으로 DSC 서모그램을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 14.4°, 약 17.1°, 약 20.2°, 약 21.1°, 약 22.8°, 약 23.5°, 약 24.9°, 약 26.6°, 약 27.1°, 및 약 28.2° 에서 선택된, 적어도 1개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°,

약 14.4°, 약 17.1°, 약 20.2°, 약 21.1°, 약 22.8°, 약 23.5°, 약 24.9°, 약 26.6°, 약 27.1°, 및 약 28.2° 에서 선택된, 적어도 2개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 14.4°, 약 17.1°, 약 20.2°, 약 21.1°, 약 22.8°, 약 23.5°, 약 24.9°, 약 26.6°, 약 27.1°, 및 약 28.2° 에서 선택된, 적어도 3개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 염은 2-세타에 관하여, 약 7.0°, 약 14.4°, 약 17.1°, 약 20.2°, 약 21.1°, 약 22.8°, 약 23.5°, 약 24.9°, 약 26.6°, 약 27.1°, 및 약 28.2° 에서 선택된, 적어도 4개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 도 7C에서 나타난 바와 같이 실질적으로 XRPD 프로필을 갖는다.

[0226] 몇몇 구체예에서, 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 황산 염은 약 259°C에서 흡열 피크를 갖는 DSC 서모그램으로 특징지어 진다. 몇몇 구체예에서, 황산 염은 약 136°C, 약 147°C, 및 약 259°C에서 3개의 흡열 피크를 갖는 DSC 서모그램으로 특징지어 진다. 몇몇 구체예에서, 황산 염은 도 8A에서 나타난 바와 같이 실질적으로 DSC 서모그램을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 황산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.3°, 약 14.7°, 약 9.9°, 약 19.0°, 약 19.6°, 약 21.3°, 및 약 24.6° 에서 선택된, 적어도 1개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 황산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.3°, 약 14.7°, 약 9.9°, 약 19.0°, 약 19.6°, 약 21.3°, 및 약 24.6° 에서 선택된, 적어도 2개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 황산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.3°, 약 14.7°, 약 9.9°, 약 19.0°, 약 19.6°, 약 21.3°, 및 약 24.6° 에서 선택된, 적어도 3개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 황산 염은 2-세타에 관하여, 약 7.3°, 약 14.7°, 약 9.9°, 약 19.0°, 약 19.6°, 약 21.3°, 및 약 24.6° 에서 선택된, 적어도 4개의 XRPD 피크를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 브롬화 수소산 염은 도 8B에서 나타난 바와 같이 실질적으로 XRPD 프로필을 갖는다.

[0227] 상이한 결정질 형태는 상이한 결정질 격자 (가령, 단위 격자)를 가질 수 있고 그리고 주로 결과로서, 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 상이한 염 형태는 X-레이 분말 회절 (XRPD)과 같은 고체 상태 특징화 방법으로 식별될 수 있다. 시차 주사 열량측정법 (DSC), 열중량 분석 (TGA), 동적 증기 흡착기 (DVS) 등과 같은 다른 특징화 방법은 안정도 및 용매/물 함량을 결정하는 것을 도울 뿐만 아니라 형태를 식별하는 것을 추가로 돕는다.

[0228] 반사의 XRPD 패턴 (피크)은 특정한 결정질 형태의 지문으로 전형적으로 간주된다. XRPD 피크의 상대적인 강도는 그 중에서도, 샘플 제조 기술, 결정 입도 분포, 사용된 여러 가지 여과기, 샘플 고정 절차, 및 이용되는 특정 한 기기에 따라서 광범위하게 달라질 수 있다는 점이 잘 공지된다. 몇몇 경우에, 기기의 유형 또는 설정에 따라서, 새로운 피크가 관찰될 수도 있고 그리고 기존의 피크가 사라질 수도 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "피크"는 적어도 약 4%의 최대 피크 높이/강도의 상대적인 높이/강도를 갖는 반사를 나타낸다. 더욱이, 기기 변화 및 다른 요인은 2-세타 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 피크 배치, 가령 본 명세서에서 보고된 것들은 약 0.2° (2-세타) 플러스 또는 마이너스만큼 달라질 수 있고, 그리고 본 명세서에서 XRPD의 맥락에서 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로" 및 "약"은 상기-언급된 변화를 아우르는 것으로 의도된다.

[0229] 동일한 방식으로 DSC, TGA, 또는 다른 열 실험과 관련된 온도 수치는 기기, 특정한 설정, 샘플 제조 등에 따라서 약 ±3°C 달라질 수 있다. 이에 따라, 도면들 중 어느 하나에서 나타난 바와 같이 "실질적으로" DSC 서모그램을 갖는 것으로 본 명세서에서 보고된 결정질 형태 또는 용어 "약(about)"은 이러한 변화를 수용하는 것으로 이해된다.

[0230] 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"에 의하면 화합물은 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다. 부분적인 분리는 예를 들어, 본 명세서에서 설명된 염에서 강화된 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 중량으로 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 본 명세서에서 설명된 염을 함유한 조성물, 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 화합물 및 이들의 염을 단리시키기 위한 방법은 해당 분야에서 일과적이다.

[0231] 명확성을 위하여 별개의 구체예의 맥락에서 설명된, 본 발명의 특정한 특징은 단일 구체예에서의 조합으로 또한 제공될 수 있다는 점이 인지된다 (반면에 구체예는 복합적으로 의존형으로 쓰여진 것처럼 조합되는 것으로 의도됨). 대조적으로, 간결성을 위하여 단일 구체예의 맥락에서 설명된, 본 발명의 다양한 특징은 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0232] 본 명세서내 다양한 위치에서, 본 발명의 화합물의 치환기는 군으로 또는 범위로 개시된다. 본 발명은 이러한 군과 범위의 구성원의 각기 모든 개별적인 하위조합을 포함한다는 점이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬, 및 C₆ 알킬을 개별적으로 나타낸다는 점이 구체적으로 의

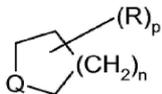
도된다.

[0233] 본 명세서내 다양한 위치에서, 연결 치환기가 설명된다. 구조가 명백하게 연결기를 요구하는 경우에, 그 기에 대해 열거된 마쿠쉬(Markush) 변수는 연결기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 구조가 그 변수 목록 "알킬" 또는 "아릴"에 대한 연결기 및 마쿠쉬 기 정의를 요구한다면, "알킬" 또는 "아릴"은 각각, 연결 알킬렌 기 또는 아릴렌 기를 나타내는 것으로 이해된다.

[0234] 본 명세서내 다양한 위치에서, 고리가 설명된다 (가령 "피페리딘 고리"). 달리 명시되지 않는 한, 이들 고리는 원자가에 의해 허용되는 바와 같은 임의의 고리 구성원에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 예를 들어, 용어 "2H-헤테로하이드로피란 고리"는 2H-헤테로하이드로피란-2-일, 2H-헤테로하이드로피란 -3-일, 2H-헤테로하이드로피란-4-일 고리 등을 나타낸다.

[0235] 용어 "n-원"은 모이어티내 고리-형성 원자의 수를 전형적으로 설명하고, 여기서 n은 정수이고, 고리-형성 원자의 수는 n이다. 예를 들어, 2H-헤테로하이드로피란은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예시이고, 1H-1,2,4-트리아졸은 5-원 헤테로아릴 고리의 예시이고, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 고리의 예시이고 그리고 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬기의 예시이다.

[0236] 변수가 한 번 이상으로 나타나는 본 발명의 화합물에 대하여, 각각의 변수는 변수를 정의하는 기에서 독립적으로 선택된 상이한 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 구조는 동일한 화합물 상에서 동시에 존재하는 2개의 R기를 가지는 것으로 설명되는 경우, 2개의 R기는 R에 대해 정의되는 기에서 독립적으로 선택된 상이한 모이어티를 나타낼 수 있다. 또 다른 구체예에서, 선택적으로 다수의 치환기가 다음 형태로 표기되고:



[0237]

[0238] 그 다음 치환기 R은 고리 상에서 p 회수만큼 발생할 수 있고, 그리고 R은 각각의 발생에서 상이한 모이어티일 수 있다는 것으로 이해된다. 각각의 R기는 (CH₂)_n 수소 원자 중 하나 또는 둘 모두를 비롯하여, 고리 원자에 부착된 임의의 수소 원자를 대체시킬 수 있다는 것으로 이해된다. 추가로, 상기 예시에서, 변수 Q가 수소를 포함하는 것으로 정의된다면, 가령 Q가 CH₂, NH 등이라고 할 때, 임의의 유동적인 치환기, 가령 상기 예시에서 R은 Q 변수의 수소, 뿐만 아니라 고리의 임의의 다른 비-가변 성분에서의 수소를 대체시킬 수 있다.

[0239] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 구절 "선택적으로 치환된"은 비치환된 또는 치환된을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 수소 원자가 제거되고 치환기로 대체된 것을 의미한다. 주어진 원자에서 치환은 원자가에 의해 제한된다는 것으로 이해된다.

[0240] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 "C_{n-m} 알킬"은 n 내지 m개의 탄소 원자를 가지는, 직쇄이거나 분지될 수 있는 포화된 탄화수소기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 알킬기는 1 내지 6개, 1 내지 4개 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예시는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, n-펜틸, 2-메틸-1-부틸, 3-펜틸, n-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필 등과 같은 화학기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0241] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 "알킬렌"은 2가 (divalent) 알킬 연결기를 나타내고, 이는 분지되거나 직쇄일 수 있고, 이때 2개의 치환기는 알킬렌 연결기의 임의의 위치에 부착될 수 있다. 알킬렌기의 예시는 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0242] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C_{n-m} 알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 가지는 그리고 n 내지 m개의 탄소를 가지는 알킬기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐기의 예시는 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부테닐, 이차-부테닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0243] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "C_{n-m} 알키닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 가지는 그리고 n 내지 m개의 탄소를 가지는 알킬기를 나타낸다. 알키닐기의 예시는 에티닐, 프로판-1-일, 프로판-2-일 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 구체예에서, 알키닐 모이어티는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.

- [0244] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 " C_{1-3} 알콕시"는 화학식 $-O-$ 알킬의 기를 나타내고, 여기서 알킬기는 1 내지 3개의 탄소를 갖는다. 알콕시기의 예시는 메톡시, 에톡시, 및 프로톡시 (가령, n -프로톡시 및 이소프로톡시)를 포함한다.
- [0245] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " CF_3-C_{1-3} 하이드록시알킬"은 하나의 CF_3 기 및 하나의 OH기로 치환된 C_{1-3} 알킬기를 나타낸다.
- [0246] $(C_{1-3}$ 알킬) $_2N^-$, $(C_{1-3}$ 알킬) $_2N-S(=O)_2NH^-$, 및 $(C_{1-3}$ 알킬) $_2N-C(=O)NH-$ 내 C_{1-3} 기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0247] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카르복시"는 화학식 $-C(=O)OH$ 의 기를 나타낸다.
- [0248] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카르바밀"은 화학식 $-C(=O)-NH_2$ 의 기를 나타낸다.
- [0249] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{1-3} 알킬카르바밀"은 화학식 $-C(=O)-NH(\text{알킬})$ 의 기를 나타내고, 여기서 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0250] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "디(C_{1-3} -알킬)카르바밀"은 화학식 $-C(=O)N(\text{알킬})_2$ 의 기를 나타내고, 여기서 2개의 알킬기 각각은 독립적으로, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0251] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $HO-C_{n-m}$ -알킬"은 화학식 $-알킬렌-OH$ 의 기를 나타내고, 여기서 상기 알킬렌기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 알킬렌기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0252] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{o-p} 알콕시- C_{n-m} -알킬"은 화학식 $-알킬렌-O-알킬$ 의 기를 나타내고, 여기서 상기 알킬렌기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖고 그리고 상기 알킬기는 o 내지 p 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 알킬 및 알킬렌기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0253] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0254] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은 동일하거나 상이할 수도 있는 최대 $\{2(n \text{ 내지 } m)+1\}$ 개의 할로겐 원자를 갖는 C_{n-m} 알킬기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 할로겐 원자는 플루오로 원자이다. 몇몇 구체예에서, 알킬기는 1-6개 또는 1-3개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬기의 예시는 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 등을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 할로알킬기는 플루오로알킬기이다.
- [0255] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " C_{1-3} 플루오로알킬"은 플루오로 원자로 부분적으로 또는 완전하게 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬기를 나타낸다.
- [0256] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " C_{n-m} 할로알콕시"는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 화학식 $-O-$ 할로알킬의 기를 나타낸다. 할로알콕시기의 예시는 OCF_3 이다. 몇몇 구체예에서, 할로알콕시기는 단지 플루오로화만 된다. 몇몇 구체예에서, 알킬기는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0257] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노- C_{n-m} 알킬"은 시아노기로 치환된 C_{n-m} 알킬을 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0258] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 모이어티 명칭 앞에 용어 "단일환형"의 출현은 모이어티가 단일 고리를 갖는다는 것을 명시한다.
- [0259] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "페닐알킬"은 화학식 $-알킬렌-페닐$ 의 기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 페닐알킬은 페닐- C_{1-3} 알킬이다.
- [0260] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 "사이클로알킬"은 비-방향족 환형 탄화수소 모이어티를 나타내고, 이는 고리 구조의 부분으로서 하나 이상의 알케닐렌기를 선택적으로 함유할 수 있다. 사이클로 알킬기는 단일- 또는 다환형 (가령, 2, 3, 또는 4개의 융합된, 스피로환

형, 또는 가교된 고리를 가짐) 고리계를 포함할 수 있다. 사이클로알킬 고리, 예를 들어, 사이클로펜탄, 사이클로헥센, 사이클로헥산 등의 벤조 유도체에 융합된 (즉, 공통으로 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 또한 사이클로알킬의 정의에 포함된다. 사이클로알킬기의 하나 이상의 고리-형성 탄소 원자는 카르보닐 링키지를 형성하기 위해 산화될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 사이클로알킬은 3-7 원 사이클로알킬이고, 이는 단일환형 또는 이환형이다. 몇몇 구체예에서, 사이클로알킬은 3-6 또는 3-7 단일환형 사이클로알킬이다. 예시적인 사이클로알킬기는 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 아다만틸 등을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0261] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬알킬"은 화학식 -알킬렌-사이클로알킬의 기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 사이클로알킬알킬은 C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 사이클로알킬 부분은 단일환형이다.

[0262] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 "헤테로아릴"은 질소, 황 및 산소에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는, 단일환형 또는 다환형 (가령 2, 3, 또는 4개의 융합된 고리를 가짐) 방향족 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 헤테로아릴은 5-6 원 헤테로아릴이고, 이는 질소, 황, 및 산소에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원 그리고 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함하는, 단일환형 또는 비환형이다. 헤테로아릴기가 하나 이상의 헤테로원자 고리 구성원을 함유할 때, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예시는 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피롤, 피라졸, 아졸릴, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 푸란, 티오펜 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0263] 5-원 고리 헤테로아릴은 5개의 고리 원자를 갖는 고리를 가진 헤테로아릴이고 여기서 하나 이상 (가령, 1, 2, 또는 3개) 고리 원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 예시적인 5-원 고리 헤테로아릴은 티네일, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 및 1,3,4-옥사디아졸릴이다.

[0264] 6-원 고리 헤테로아릴은 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 가진 헤테로아릴이고 여기서 하나 이상 (즉, 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자는 N, O, 및 S에서 독립적으로 선택된다. 예시적인 6-원 고리 헤테로아릴은 피리딘, 피라진, 피리미디닐, 트리아지닐 및 피리다지닐이다.

[0265] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴알킬"은 화학식 -알킬렌-헤테로아릴의 기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 헤테로아릴알킬은 5-6 원 헤테로아릴-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 헤테로아릴 부분은 질소, 황 및 산소에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원 그리고 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함하는, 단일환형이다.

[0266] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 이용되거나 다른 용어와 조합하여 이용되는, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 비-방향족 고리계를 나타내고, 이는 고리 구조의 부분으로서 하나 이상의 알케닐렌 또는 알킬닐렌기를 선택적으로 함유할 수 있고, 그리고 질소, 황 및 산소에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 헤테로사이클로알킬기가 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 때, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 단일- 또는 다환형 (가령, 2, 3, 또는 4개의 융합된, 스피로환형, 또는 가교된 고리를 가짐) 고리계를 포함할 수 있다. 비-방향족 고리, 예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 등에 융합된 (즉, 공통으로 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 또한 헤테로사이클로알킬의 정의에 포함된다. 헤테로사이클로알킬기의 고리(들)내 탄소 원자 또는 헤테로원자는 카르보닐, 또는 설포닐기 (또는 다른 산화된 링키지)를 형성하기 위해 산화될 수 있고 또는 질소 원자가 4차화(quaternized)될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 헤테로사이클로알킬은 4-7 원 헤테로사이클로알킬이고, 이는 질소, 황, 및 산소에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원 그리고 2-6개의 탄소 원자를 포함하는, 단일환형이다. 헤테로사이클로알킬기의 예시는 아제티딘, 아제판, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 및 2-옥소-1,3-옥사졸리딘 고리를 포함한다.

[0267] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬알킬"은 화학식 -알킬렌-헤테로사이클로알킬의 기를 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 헤테로사이클로알킬알킬은 4-7 원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 헤테

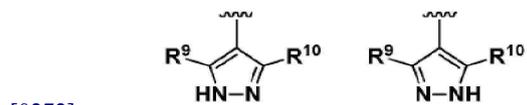
테로사이클로알킬 부분은 질소, 황, 및 산소에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성 원 그리고 2-6개의 탄소 원자를 포함하는, 단일환형이다.

[0268] 본 명세서에서 설명된 화합물은 비대칭일 수 있다 (가령, 하나 이상의 입체중심(stereocenter)을 가짐). 달리 명시되지 않는 한, 모든 입체이성질체, 가령 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유한 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 라세미 혼합물의 분할(resolution)에 의해 또는 입체선별적 합성에 의해, 광학 비활성 개시 물질로부터 광학 활성 형태를 어떻게 제조하는지에 대한 방법은 해당 분야에 공지된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하이성질체는 본 명세서에서 설명된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 그리고 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스(*Cis*) 및 트랜스(*trans*) 기하이성질체가 설명되고 그리고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0269] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 해당 분야에서 공지된 수많은 방법 중 하나로 수행될 수 있다. 방법의 예시는 광학 활성, 염-형성 유기산인 키랄 분할 산을 이용하여 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정 방법을 위한 적합한 분할 산은 예를 들어, 광학 활성 산, 가령 D 및 L 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포르설포산, 가령 β-캄포르설포산이다. 분별 재결정 방법을 위해 적합한 다른 분할제(resolving agent)는 입체이성질성으로 순수한 형태의 α-메틸-벤질아민 (가령, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질성으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등을 포함한다.

[0270] 라세미 혼합물의 분할은 또한, 광학 활성 분할제 (가령, 디니트로벤조일페닐글리신)로 채워진 칼럼에서 용리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 해당 분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0271] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성 형태를 포함한다. 호변이성 형태는 양성자의 동반된 이동과 함께 근접한 이중 결합으로의 단일 결합의 스와핑(swapping)으로부터 발생한다. 호변이성 형태는 동일한 실험식(empirical formula) 및 전체 전하를 갖는 이성질성 양성자 첨가 상태인 양성자성 호변이체를 포함한다. 양성자성 호변이체의 예시는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 에나민 - 이민 쌍, 그리고 양성자가 헤테로 환형 시스템의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환상 형태(annular form), 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H- 1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 그리고 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이성 형태는 균형 상태에 있거나 적절한 치환으로 하나의 형태로 입체적으로 잠금될 수 있다. 예를 들어, 다음 피라졸 고리가 2개의 호변이체를 형성할 수 있다는 점이 인식될 것이다:



[0273] 청구항은 두 호변이성질체 모두를 아우르는 것으로 의도된다.

[0274] 본 발명의 화합물은 또한, 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 수를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 화학식 I의 아제티딘 고리내 1, 2, 또는 3개의 CH₂기는 CHD 또는 CD₂기로 대체된다. 몇몇 구체예에서, 화학식 I의 피페리딘 고리내 1, 2, 또는 3개의 CH₂ 또는 CH기는 각각, CHD, CD₂ 또는 CD기로 대체된다. 몇몇 구체예에서, 화학식 I의 피페리딘 고리내 1, 2, 3, 4, 또는 5개 CH₂ 또는 CH기는 각각, CHD, CD₂ 또는 CD기로 대체된다.

[0275] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화합물"은 모든 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이체, 그리고 도시된 구조의 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 한 가지 특정한 호변이성 형태로서 명칭 또는 구조에 의해 식별된 본 명세서에서의 화합물은 달리 명시되지 않는 한, 다른 호변이성 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0276] 모든 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용되는 염은 다른 물질, 가령 물 및 용매 (가령, 수화물 및 용매화합물) 과 함께 발견될 수 있고 또는 단리될 수 있다.

[0277] 몇몇 구체예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리되는"은 화합물이 그 자신이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다.

부분적인 분리는 예를 들어, 본 발명의 화합물에서 강화된 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 중량으로 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 본 발명의 화합물을 함유한 조성물, 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 화합물 및 이들의 염을 분리시키기 위한 방법은 해당 분야에서 일과적이다.

[0278] 구절 "제약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율로 상응하는, 과독한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 인간과 동물의 조직과의 접촉에서의 이용에 적합한, 이들 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 제형을 나타내는 데에 본 명세서에서 이용된다.

[0279] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "주변 온도" 및 "실온"은 해당 분야에서 이해되고, 그리고 가령, 반응 온도, 즉 반응이 예를 들어 약 20°C 내지 약 30°C의 온도에서 수행되는 대략적인 실온인 온도를 일반적으로 나타낸다.

[0280] 본 발명은 본 명세서에서 설명된 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 또한 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "제약학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 나타내고, 여기서 모 화합물은 현존하는 산 또는 염기 모이머티를 이의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된다. 제약학적으로 허용되는 염의 예시는 염기성 잔기, 가령 아민의 무기산 또는 유기산 염; 산성 잔기, 가령 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 제약학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 비-독성 염을 포함한다. 본 발명의 제약학적으로 허용되는 염은 종래의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유한 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이런 염은 물에서 또는 유기 용매에서, 또는 이 둘의 혼합물에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다; 일반적으로, 비-수성 매체, 가령 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올 (가령, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올, 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴 (ACN)이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)에서 찾아볼 수 있고, 이들은 이들 전체로 참조로서 본 명세서에서 편입된다. 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 화합물은 N-옥사이드 형태를 포함한다.

[0281] 합성

[0282] 염을 비롯한 본 발명의 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 이용하여 제조될 수 있고 그리고 다수의 가능한 합성 경로, 가령 하기 도식에서의 경로 중 어느 하나에 따라 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성의 분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 선별될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어 용매의 동결 건조 온도에서부터 용매의 끓는 온도까지 변할 수 있는 온도에서, 개시 물질 (반응물), 중간체, 또는 산물과 실질적으로 비-반응일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매에서 또는 하나 이상의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라서, 특정한 반응 단계를 위한 적합한 용매는 해당 분야의 통상의 기술자에 의해 선별될 수 있다.

[0283] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 요구, 그리고 적절한 보호기의 선별은 해당 분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학적 성질은 예를 들어, Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007)에서 찾아볼 수 있고, 이는 이의 전체로서 참조로 본 명세서에 편입된다.

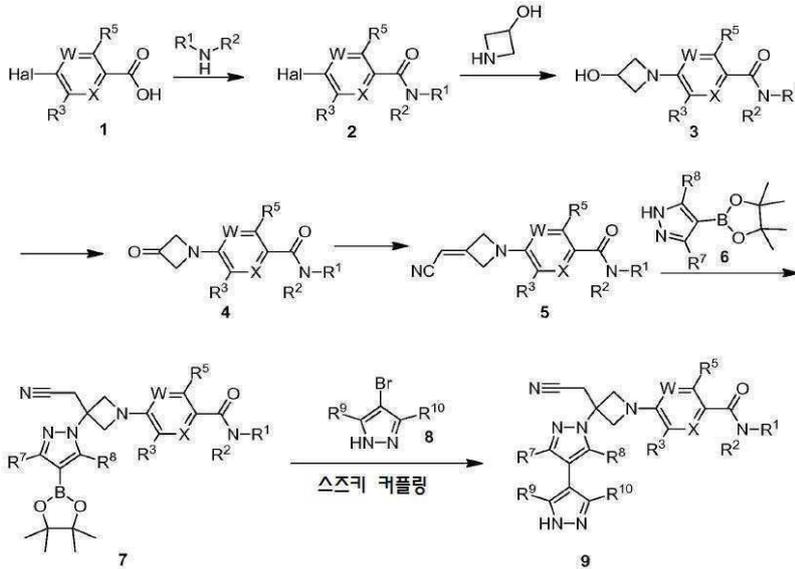
[0284] 해당 분야에서 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 반응이 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 산물 형성은 핵 자기 공명 분광학 (가령, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광측정법 (가령, UV-가시광선), 질량 분석법과 같은 분광 수단으로, 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박층 크로마토그래피 (TLC)와 같은 크로마토그래피 방법으로 모니터링될 수 있다.

[0285] 화학식 I의 화합물은 아래 도식의 것들과 유사한 절차에 의해 합성될 수 있다. 일련의 비-피라졸 유도체 **9**는 도식 1에서 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 방향족 산 **1**은 아마이드 커플링 시약, 가령 BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC, 또는 CDI를 이용함으로써 상응하는 아마이드 **2**로 편리하게 전환될 수 있다. 화합물 **3**을 생성하기 위해 3-하이드록시아세트딘으로 **2**에서의 이탈기 Hal (Hal은 할로젠, OT 또는 OTf일 수 있음)의 대체는 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 또는 소듐 카보네이트와 같은 염기의 존재에서 DMSO, 디옥산, DMF, 또는 NMP와 같은, 하지만 이에 제한되지 않는 적합한 용매에서 열 조건 하에; 또는 코퍼(I) 아이오다이드 및 포타슘 카보네이트를 이용함으로써 코퍼-촉매된 울만(Ullmann) 유형 N-아릴화 반응 조건 하에; 또는 리간드로서 잔포스, BINAP, 또는

P(o-Tol)₃ 그리고 염기로서 포타슘 카보네이트 또는 세슘 카보네이트를 이용하여 팔라듐-촉매된 C-N 결합 형성 반응 하에 성취될 수 있다. α,β-불포화된 니트릴 5는 3의 스윈(Swern) 산화로 제조될 수 있는 케톤 4와 디에틸 시아노메틸포스포네이트의 비티히(Wittig) 반응으로 얻을 수 있다. α,β-불포화된 니트릴 5와 6의 마이클(Michael) 첨가는 보론 에스테르 7를 제공할 수 있다. 적합한 피라졸 할라이드 8과 보론 에스테르 7의 스즈키(Suzuki) 커플링은 상응하는 비-피라졸 유도체 9를 제공할 수 있다.

[0286]

도식 1



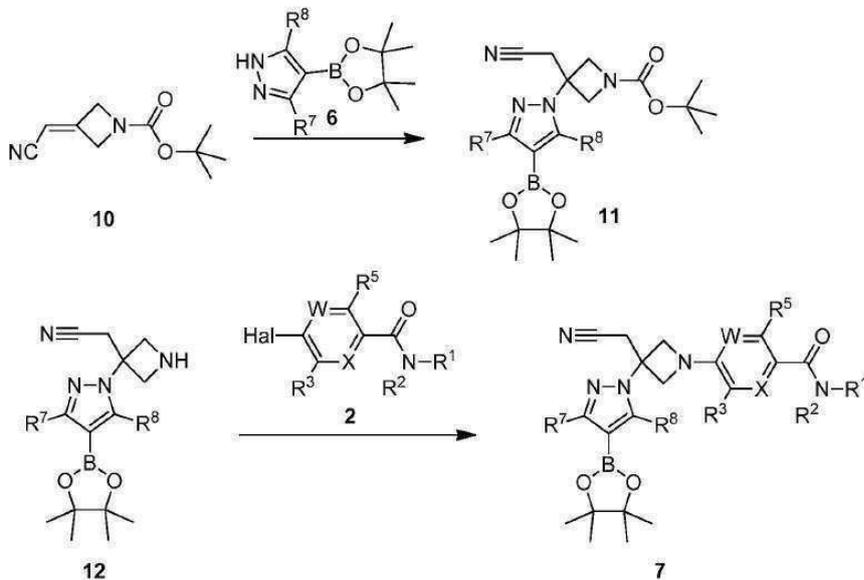
[0287]

일련의 보론 에스테르 유도체 7은 도식 2에서 요약된 절차에 따라 제조될 수 있다. α,β-불포화된 니트릴 10과 6의 마이클 첨가는 보론 에스테르 11을 제공할 수 있다. Boc-기의 제거는 산 조건 하에 성취되어 상응하는 아민 12를 제공할 수 있다. 12로 2에서의 이탈기 Hal의 대체는 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 후니그(hunig) 염기 또는 DBU와 같은 염기의 존재에서 아세토니트릴, DMSO, 디옥산, DMF, 또는 NMP와 같은, 하지만 이에 제한되지 않는 적합한 용매에서 열 조건 하에 보론 에스테르 7을 생성할 수 있다.

[0288]

[0289]

도식 2



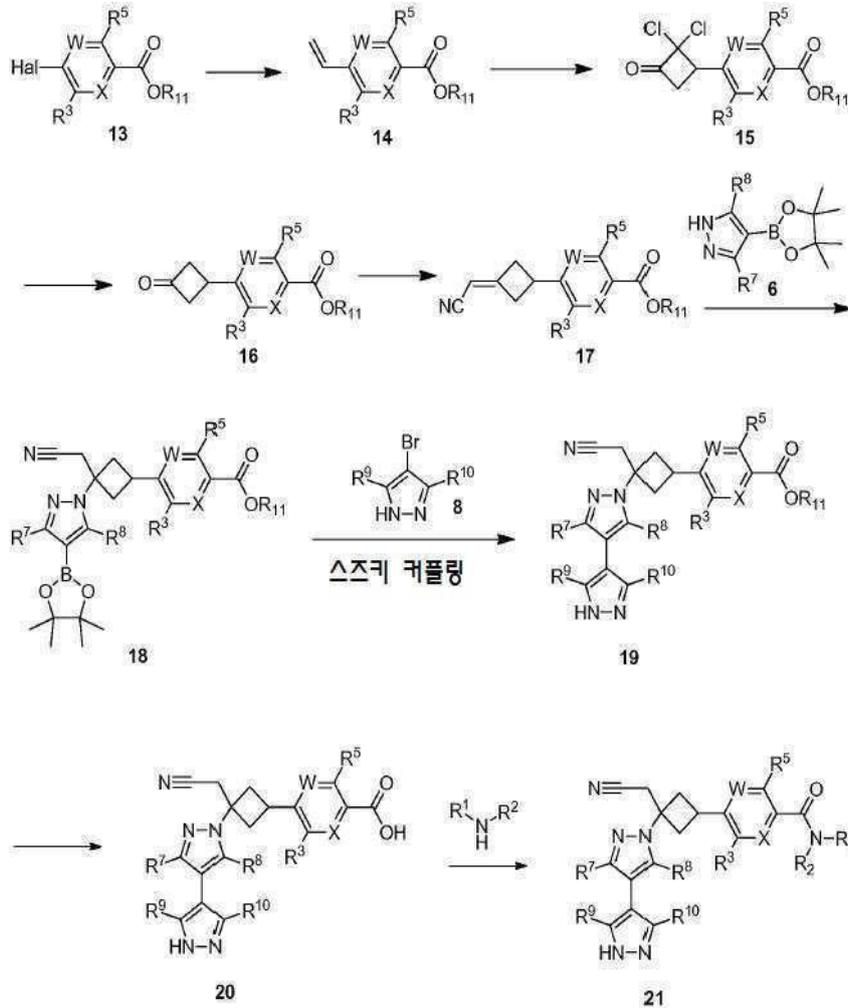
[0290]

[0291]

일련의 비-피라졸 유도체 21은 도식 3에서 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 할로-방향족 에스테르 13은 비닐 보론 에스테르와 할로-방향족 에스테르 13의 스즈키 커플링에 의해 상응하는 알켄 14로 전환될 수 있다. 알켄 14는 2+2 사이클로 첨가 하에 적절하게 치환된 케텐 (가령, 디클로로케텐)과 반응되어 디클로로사이클로부탄

은 15를 제공할 수 있다. 환원 조건 (가령, 열 조건 하에 아세트산내 아연) 하에, 디클로로사이클로부탄은 15는 사이클로부탄은 16으로 전환될 수 있다. α, β -불포화된 니트릴 17은 호너-워즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 시약과 사이클로부탄은 16의 시약에 의해 형성될 수 있다. 보론 에스테르 6은 커플링제의 존재에서 마이클 첨가 조건 하에 α, β -불포화된 니트릴 17과 반응되어 화합물 18을 제공할 수 있다. 적합한 피라졸 할라이드 8과 보론 에스테르 18의 스즈키 커플링은 상응하는 비-피라졸 19를 제공할 수 있다. 염기 조건 하에 에스테르 19의 가수분해는 산 20을 제공할 수 있다. 아마이드 21은 아마이드 커플링 시약, 가령 BOP, PyBop, HATU, HBTU, EDC, 또는 CDI를 이용하여 적절하게 치환된 아민과 산 20의 커플링에 의해 합성될 수 있다.

[0292] 도식 3



[0293]

[0294] 공정

[0295] 본 출원은 본 명세서에서 설명된 염을 형성하는 공정을 제공하고, 상기 공정은 인산, 염산, 브롬화 수소산, 및 황산에서 선택된 산과 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드를 반응시켜 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드의 당량 당 산의 약 0.55 내지 1.5 당량을 활용한다.

[0296] 몇몇 구체예에서, 공정은 실온 위의 온도에서의 용매 성분에서 인산과 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드를 반응시켜 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드의 인산 염을 형성하는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 온도는 약 40°C 내지 약 70°C이다. 몇몇 구체예에서, 온도는 약 45°C 내지 약 55°C이다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 에탄올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 아세트니트릴을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성

본은 이소프로판올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 메탄올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 메탄올 및 이소프로판올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 메탄올, 이소프로판올, 및 n-헵탄을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 실온까지 혼합물을 냉각시키고 여과시켜 염을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 상기 여과 단계 전에 용매의 일부를 제거하여 농축된 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매의 일부는 증류에 의해 제거된다.

- [0297] 본 출원은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염을 형성하는 공정을 추가로 제공하고, 상기 공정은 약 40°C 내지 약 70°C의 온도에서 메탄올 및 이소프로판올을 포함한 용매 성분에서 인산과 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드를 반응시켜 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염의 인산 염을 포함한 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 약 40°C 내지 약 70°C의 온도에서 혼합물에 n-헵탄을 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 45°C 내지 약 55°C의 온도에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 50°C의 온도에서 수행된다.
- [0298] 몇몇 구체예에서, 본 출원은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산을 제조하는 공정을 추가로 제공하고, 상기 공정은 다음을 포함한다:
- [0299] (a) 약 40°C 내지 약 70°C의 온도에서의 메탄올에서 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염을 용해시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계;
- [0300] (b) 약 40°C 내지 약 70°C의 온도에서 일차 혼합물에 n-헵탄을 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; 그리고
- [0301] (c) 제2 혼합물을 냉각시켜 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염을 제공하는 단계.
- [0302] 몇몇 구체예에서, 전술한 구체예의 공정은 단계 (b)에 앞서 제1 혼합물로부터 메탄올의 적어도 일부를 증류시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 전술한 구체예의 공정은 단계 (c)에 앞서 제2 혼합물로부터 메탄올 및/또는 n-헵탄의 적어도 일부를 증류시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 단계 (a) 및 (b)는 약 45°C 내지 약 55°C의 온도에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 단계 (a) 및 (b)는 약 50°C의 온도에서 수행된다.
- [0303] 몇몇 구체예에서, 공정은 실온 위의 온도에서의 용매 성분에서 염산과 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드를 반응시켜 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드의 염산 염을 형성하는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 실온에서의 온도에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 2-부탄올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 이소프로판올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 이소프로판올 및 이소프로필아세테이트를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 여과시켜 염을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 메틸 삼차-부틸 에테르로 단리된 염을 세척하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0304] 몇몇 구체예에서, 공정은 실온 위의 온도에서의 용매 성분에서 브롬화 수소산과 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드를 반응시켜 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드의 브롬화 수소산 염을 형성하는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 실온에서의 온도에서 수행된다. 몇몇 구체예에서 용매 성분은 이소프로판올을 포함한다. 몇몇 구체예에서 용매 성분은 이소프로판올 및 물을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 여과시켜 염을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 메틸 삼차-부틸 에테르로 단리된 염을 세척하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0305] 몇몇 구체예에서, 공정은 용매 성분에서 황산과 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드를 반응시켜 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라

졸-1-일)아세트딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드의 황산 염을 형성하는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 실온에서의 온도에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 이소프로판올을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 여과시켜 염을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 60°C의 온도에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 용매 성분은 이소프로판올 및 물을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 실온까지 혼합물을 냉각시키고 여과시켜 염을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 공정은 메틸 삼차-부틸 에테르로 단리된 염을 세척하는 단계를 추가로 포함한다.

[0306] 방법

[0307] 본 발명의 화합물은 JAK 저해제이고, 본 발명의 화합물의 다수는 JAK1 선별성 저해제이다. JAK1 선별성 저해제는 다른 야누스 키나아제보다는 바람직하게 JAK1 활성을 저해하는 화합물이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 JAK2, JAK3, 및 TYK2 중 하나 이상보다는 JAK1을 바람직하게 저해한다. 몇몇 구체예에서, 화합물은 JAK2 보다는 바람직하게 JAK1을 저해한다 (가령, JAK1/JAK2 IC₅₀ 비 >1을 가짐). 몇몇 구체예에서, 화합물은 JAK2 보다는 JAK1에 대해 약 10배 더 선별적이다. 몇몇 구체예에서, 화합물은 1 mM ATP에서 IC₅₀을 측정함으로써 계산된 바와 같이 JAK2 보다는 JAK1에 대해 약 3배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 또는 약 20배 더 선별적이다 (가령, 실시예 A를 참고).

[0308] JAK1은, 조절 부전이 있을 때, 질병 상태를 야기하거나 기여할 수 있는, 다수의 사이토카인 및 성장 인자 신호 전달 경로에서 중요한 역할을 한다. 예를 들어, IL-6 수준은 해로운 효과를 갖는 것으로 제시되었던 질병인, 류마티스 관절염에서 상승된다 (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). IL-6은 JAK1을 통해, 적어도 부분적으로, 신호를 보내기 때문에, JAK1 저해를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 IL-6을 길항하는 것은 임상적인 이익을 제공하는 것으로 기대된다 (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). 더욱이, 몇몇 암에서 JAK1은 돌연변이가 되어 구성하는 바람직하지 않은 중앙 세포 성장과 생존을 야기한다 (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). 다른 자가면역 질환 및 암에서, JAK1을 활성화하는 염증성 사이토카인의 상승된 전신 수준은 또한, 질병 및/또는 연관된 증상에 기여할 수 있다. 이에 따라, 이러한 질병을 가진 환자는 JAK1 저해로부터 이익을 얻을 수 있다. JAK1의 선별성 저해제는 다른 JAK 키나아제를 저해하는 불필요하고 잠재적으로 바람직하지 않은 효과를 회피하면서 효과적일 수 있다.

[0309] 다른 JAK 키나아제에 비해, JAK1의 선별성 저해제는 덜 선별적인 저해제보다 다중 치료 장점을 가질 수 있다. JAK2에 대한 선별성에 관하여, 다수의 중요한 사이토카인 및 성장 인자는 예를 들어, 에리스로포이에틴 (Epo) 및 트롬보포이에틴 (Tpo)을 비롯하여 JAK2를 통해 신호를 보낸다 (Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). Epo는 적혈구 세포 생산을 위한 주요 성장 인자이다; 그러므로 Epo-의존 신호전달의 부족은 적혈구 세포의 감소된 수 그리고 빈혈을 야기할 수 있다 (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). JAK2-의존 성장 인자의 또 다른 예시인, Tpo는 거핵세포 - 혈소판이 생성되는 세포의 증식과 성숙을 조절하는 데 있어 중요한 역할을 한다 (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). 따라서, 감소된 Tpo 신호전달은 거핵세포 수를 감소시킬 것이고 (거핵세포 감소증(megakaryo혈구감소증)) 그리고 순환하는 혈소판 수를 낮출 것이다 (혈소판 감소증(thrombo혈구감소증)). 이것은 바람직하지 않은 및/또는 조절불가능한 출혈을 야기할 수 있다. 다른 JAK, 가령 JAK3 및 Tyk2의 감소된 저해도 또한 바람직할 수 있는데, 그 이유는 이들 키나아제의 기능적 버전이 결핍된 인간은 수많은 병, 가령 중증-복합 면역결핍 또는 과면역글로불린 E 증후군으로부터 고통받는 것으로 나타났기 때문이다 (Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. *Nature*. 377:65-8, 1995). 따라서 다른 JAK에 대해 감소된 친화도를 갖는 JAK1 저해제는 면역 억제, 빈혈 및 혈소판 감소증과 관련 있는 부작용 감소에 관하여, 덜-선별적인 저해제보다 유의적인 장점을 가질 것이다.

[0310] 본 발명의 또 다른 측면은 JAK-연관 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량 또는 용량을 투여함으로써 개체 (가령, 환자)에서 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관계한다. JAK-연관 질환은 과발현 및/또는 비정상적인 활성 수준을 비롯하여, JAK의 발현 또는 활성과 직접적으로 또는 간접적으로 연관된 임의의 질환, 장애 또는 질병을 또한 포함할 수 있다. JAK-연관 질환은 JAK 활성을 조절함으로써 예방되고, 개선되고, 또는 치유될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 질병을 또한 포함할 수 있다.

[0311] JAK-연관 질환의 예시는 예를 들어, 기관 이식 거부 (가령, 동족이식편 거부반응 및 이식편대 숙주병)를 비롯하여, 면역계에 관련 있는 질환을 포함한다.

- [0312] JAK-연관 질환의 추가적인 예시는 자가면역 질환, 가령 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 연소성 관절염, 건성 성 관절염, 제I형 당뇨병, 루푸스, 건선, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 중증 근무력증, 면역글로불린 신장병, 심근염, 자가면역 갑상선 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 등을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 자가면역 질환은 자가면역 수포성 피부 장애, 가령 심상성 천포창 (PV) 또는 수포성 유천포창 (BP)이다.
- [0313] JAK-연관 질환의 추가적인 예시는 알리지 질병, 가령 천식, 음식 알리지, 습진성 피부염, 접촉성 피부염, 아토피 피부염 (아토피 습진), 및 비염을 포함한다. JAK-연관 질환의 추가적인 예시는 바이러스 질환, 가령 엡스타인 바(Epstein Barr) 바이러스 (EBV), 간염 B, 간염 C, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터(Varicella-Zoster) 바이러스 (VZV) 및 사람 유두종 바이러스(HPV)을 포함한다.
- [0314] JAK-연관 질환의 추가적인 예시는 연골 턴오버(cartilage turnover)와 연관된 질환, 예를 들면 통풍성 관절염, 폐혈성 또는 감염성 관절염, 반응성 관절염, 복합부위 통증 증후군, 동통성 영양장애, 티체(Tietze) 증후군, 늑골 관절증, 지방병성 변형성 골관절염, 메셀리니(Mseleni) 질환, 한디고두(Handigodu) 질환, 섬유근육통으로 인한 퇴화, 전신성 홍반 루푸스, 피부경화증, 또는 강직성 척추염을 포함한다.
- [0315] JAK-연관 질환의 추가적인 예시는 유전적 연골용해, 연골이형성증, 및 거짓 연골이형성증 (가령, 소이증, 이노티아(enotia), 및 골간단부 연골 이형성증)을 비롯하여, 선천성 연골 기형을 포함한다.
- [0316] JAK-연관 질환 또는 질병의 추가적인 예시는 피부 장애, 가령 건선 (예를 들어, 심상성 건선), 아토피 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감각 (가령, 접촉성 피부염 또는 알리지성 접촉성 피부염)을 포함한다. 예를 들어, 국부적으로 적용될 때 몇 가지 약품을 비롯하여, 특정한 물질은 피부 감각을 야기할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 원치않는 감각을 야기하는 작용제와 함께 본 발명의 적어도 하나의 JAK 저해제의 공동-투여 또는 순차적 투여는 이러한 원치않는 감각 또는 피부염을 치료하는 데에 도움이 될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 피부 장애는 본 발명의 적어도 하나의 JAK 저해제의 국부적 투여로 치료된다.
- [0317] 추가적인 구체예에서, JAK-연관 질환은 고행 중앙 (가령, 전립선암, 신장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선 암, 교아중, 카포시 육종, 캐슬만 병, 자궁 평활근육종, 흑색종 등), 혈액암 (가령, 림프종, 백혈병, 가령 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 다발성 골수종), 및 피부암, 가령 피부 T-세포 림프종 (CTCL) 및 피부 B-세포 림프종으로 특징지어지는 것들을 비롯한 암이다. CTCL의 예시는 세자리(Sezary) 증후군 및 균상식 육종을 포함한다.
- [0318] 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명된, 또는 미국 일련 번호 제11/637,545호에서 보고된 것들과 같은 다른 JAK와 조합한 JAK 저해제는 염증-연관 암을 치료하는 데에 이용될 수 있으며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 몇몇 구체예에서, 암은 염증성 장 질환과 연관된다. 몇몇 구체예에서, 염증성 장 질환은 궤양성 결장염이다 몇몇 구체예에서, 염증성 장 질환은 크론병이다. 몇몇 구체예에서, 염증-연관 암은 결장암-연관 암이다. 몇몇 구체예에서, 염증-연관 암은 결장암(colon cancer) 또는 결장직장암(colorectal cancer)이다. 몇몇 구체예에서, 암은 위암, 위장 유암종, 위장관 간질 중앙 (GIST), 선암, 소장암, 또는 직장암이다.
- [0319] JAK-연관 질환은 슈도(pseudo)-키나아제 도메인내 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 것들과 같은 JAK2 돌연변이체 (가령, JAK2V617F); 슈도-키나아제 도메인의 바깥쪽에서 적어도 하나의 돌연변이를 갖는 JAK2 돌연변이체; JAK1 돌연변이체; JAK3 돌연변이체; 에리스로포이에틴 수용체 (EPOR) 돌연변이체의 발현; 또는 CRLF2의 비조절 발현으로 특징지어지는 것들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0320] JAK-연관 질환은 골수증식성 장애 (MPD), 가령 진성 적혈구증가증 (PV), 진성고혈소판증 (ET), 골수양화생을 동반한 골수섬유증 (MMM), 일차성 골수섬유증 (PMF), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML), 호산구증가 증후군 (HES), 전신성 비만세포 병 (SMCD) 등을 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 골수증식성 장애는 골수섬유증 (가령, 일차성 골수섬유증 (PMF) 또는 진성 적혈구증가증 후/진성고혈소판증 골수섬유증 (Post-PV/ET MF))이다. 몇몇 구체예에서, 골수증식성 장애는 진성 고혈소판증증가증-후 골수섬유증 (Post-ET MF)이다. 몇몇 구체예에서, 골수증식성 장애는 진성 적혈구증가증 후 골수섬유증 (Post-PV MF)이다.
- [0321] 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 골수형성이상 증후군 (MDS)의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 환자는 적혈구 세포 수혈 의존적이다.
- [0322] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 골수형성이상 증후군은 주요 골수성 세포 계통 중 하나 이상에서 효과 없는 조혈작용으로 특징지어지는 이종 및 클론 조혈 장애를 아우르는 것으로 의도된다. 골수형성이상 증후군은 골수

부전, 말초 혈액 혈구감소증, 그리고 급성 골수성 백혈병 (AML)을 진행시키는 경향과 연관된다. 더욱이, 클론 세포유전 이상은 MDS를 가진 사례 중 약 50%에서 검출될 수 있다. 1997년도에, 혈액 병리학 협회(Society for Hematopathology (SH)) 및 혈액 병리학 유럽 연합(European Association of Hematopathology (EAHP))과 협력하여 세계 보건 기구 (World Health Organization (WHO))는 조혈 신생물에 대한 새로운 분류를 제안하였다 (Harris, et al., *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849; Vardiman, et al., *Blood* 2002;100:2292-2302). MDS에 대하여, WHO는 프랑스-미국-영국 (FAB) 분류로부터의 형태학상 기준뿐만 아니라, 또한 MDS의 서브세트를 정의하는 편입된 이용가능한 유전적, 생물학적, 및 임상적 특징을 활용하였다 (Bennett, et al., *Br J Haematol* 1982;51:189-199). 2008년도에, MDS의 WHO 분류 (표 1)는 새로운 임상적 및 과학적 정보를 편입시킴으로써 단일 계열 형성이상 의 정확하고 예측적으로 관련된 하위분류를 허용하도록 추가 개선되었다 (Vardiman, et al., *Blood* 2009;114:937-951; Swerdlow, et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. Lyon France: IARC Press; 2008:88-103; Bunning and Germing, "Myelodysplastic syndromes/neoplasms" in Chapter 5, Swerdlow, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. 4th edition): Lyon, France: IARC Press;2008:88-103).

표 1

데 노보(De Novo) 골수형성이상 증후군에 대한 2008 WHO 분류

하위유형	혈액	골수
단일계열 형성이상 불응성혈구감소증 (RCUD)	단일 또는 이중혈구감소증	1 가지 세포주의 $\geq 10\%$ 에서 형성이상, $< 5\%$ 모세포
환상철적모구 불응성 빈혈 (RARS)	빈혈, 모세포(blast) 없음	$\geq 15\%$ 의 적혈구 전구체 w/ 환상철적모구, 오로지 적혈구 형성이상, $< 5\%$ 모세포
다계열 형성이상 불응성혈구감소증	혈구감소증(들), $< 1 \times 10^9/L$ 단핵구	≥ 2 가지 조혈계(hematopoietic lineage)내 $\geq 10\%$ 의 세포에서 형성이상, $\pm 15\%$ 환상철적모구, $< 5\%$ 모세포
골수모세포가 증가된 불응성 빈혈-1 (RAEB-1)	혈구감소증(들), $\leq 2\%$ 내지 4% 모세포, $< 1 \times 10^9/L$ 단핵구	단일계열 또는 다계열 형성이상, 아우어 로드(Auer rod) 없음, 5% 내지 9% 모세포
골수모세포가 증가된 불응성 빈혈-2 (RAEB-2)	혈구감소증(들), $\leq 5\%$ 내지 19% 모세포, $< 1 \times 10^9/L$ 단핵구	단일계열 또는 다계열 형성이상, \pm 아우어 로드, 10% 내지 19% 모세포
미분류된, 골수형성이상 증후군 (MDS-U)	혈구감소증	단일계열 또는 형성이상 없음 하지만 특징적인 MDS 세포 유전학, $< 5\%$ 모세포
(5q) 단독 결손 MDS	빈혈, 정상 또는 증가된 혈소판	단일계열 적혈구. (5q) 단독 결손, $< 5\%$ 모세포

[0323]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 단일계열 형성이상 불응성혈구감소증 (RCUD)이다.

[0324]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 환상철적모구 불응성 빈혈 (RARS)이다.

[0325]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 다계열 형성이상 불응성혈구감소증이다.

[0326]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 골수모세포가 증가된 불응성 빈혈-1 (RAEB-1)이다.

[0327]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 골수모세포가 증가된 불응성 빈혈-2 (RAEB-2)이다.

[0328]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 미분류된, 골수형성이상 증후군 (MDS-U)이다.

[0329]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 (5q) 단독 결손 골수형성이상 증후군이다.

[0330]

몇몇 구체예에서, 골수형성이상 증후군은 적혈구생성-자극제에 대해 불응성이다.

[0331]

- [0332] 본 발명은 본 발명의 화합물을 함유한 국부 제제의 투여에 의해 건선 또는 다른 피부 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0333] 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 폐 동맥 고혈압을 치료하는 데에 이용될 수 있다.
- [0334] 본 발명은 본 발명의 화합물의 투여에 의해 다른 약품의 피부학적 부작용을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 예를 들어, 수많은 약제는 여드름모양 발진 또는 관련된 피부염으로서 나타날 수 있는 원치 않는 알러지 반응을 야기한다. 이러한 바람직하지 않은 부작용을 갖는 약제의 예시는 항암 약물, 가령 제피티닙(gefitinib), 세특시맵(cetuximab), 에를로티닙(erlotinib) 등을 포함한다. 본 발명은 바람직하지 않은 피부학적 부작용을 갖는 약제와 (가령 동시에 또는 순차적으로) 조합하여 전신적으로 또는 국부적으로 (가령, 피부염 부근에 국한됨) 투여될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 약품과 함께 국부적으로 투여될 수 있고, 여기서 다른 약품은 본 발명의 화합물의 부제에서 국부적으로 적용될 때, 접촉성 피부염, 알러지성 접촉 감각, 또는 유사한 피부 장애를 야기한다. 이에 따라, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물을 함유한 국부 제제 그리고 피부염, 피부 장애, 또는 관련된 부작용을 야기할 수 있는 추가적인 약제를 포함한다.
- [0335] 추가로, JAK-연관 질환은 염증 및 염증성 질환을 포함한다. 염증성 질환의 예시는 유육종증, 눈의 염증성 질환 (가령, 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염, 또는 관련 질환), 기도의 염증성 질환 (가령, 가령 비염 또는 부비강염과 같은 코와 부비강을 비롯하여 상부 기도의 염증성 질환, 또는 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환 등을 비롯하여 하부 기도의 염증성 질환), 염증성 근육병증, 가령 심근염, 및 다른 염증성 질환을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 눈의 염증성 질환은 안검염이다.
- [0336] 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 허혈 재관류 손상 또는 염증성 허혈 사건과 관련된 질환 또는 질병, 가령 뇌졸중 또는 심정지를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 내독소-유발 질환 상태 (가령, 우회술(bypass surgery) 후 합병증 또는 만성 심부전에 기여하는 만성 내독소 상태)를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 거식증, 악액질, 또는 피로감, 가령 암에 기인하는 또는 암과 연관된 것들을 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 재협착증, 경피성 피부염, 또는 섬유증을 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 저산소증 또는 정상교세포증과 연관된 질병, 예를 들어, 당뇨 망막병증, 암, 또는 신경퇴화를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 가령, Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 및 Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2를 참고하고, 이 둘 모두 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 알츠하이머(Alzheimer) 질환을 치료하는 데에 이용될 수 있다.
- [0337] 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 다른 염증성 질환, 가령 전신성 염증 반응 증후군 (SIRS) 및 패혈증성 쇼크를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다.
- [0338] 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 통풍 그리고 가령, 양성 전립선 비대증(benign prostatic hypertrophy) 또는 양성 전립선 비대(benign prostatic hyperplasia)로 인한 증가된 전립선 크기를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다.
- [0339] 추가로, JAK-연관 질환은 골 흡수 질환, 가령 골다공증, 골관절염을 포함한다. 골 흡수는 호르몬 불균형 및/또는 호르몬 요법, 자가면역 질환 (가령 골성 유육종증), 또는 암 (가령 흑색종)과 같은 다른 질병과 또한 연관될 수 있다. JAK 저해제로 인한 골 흡수의 감소는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90%일 수 있다.
- [0340] 몇몇 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 JAK 저해제는 건성 안 장애를 치료하는 데에 추가로 이용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "건성 안 장애"는 "불쾌감, 시력 장애, 그리고 안구 표면에 잠재적인 손상과 함께 눈물막 불안정성의 증상을 야기하는 눈물 및 안구 표면의 다인성 질환. 이는 눈물막의 증가된 삼투도 그리고 안구 표면의 염증을 수반한다"는 것으로서 건성 안을 정의한, Dry Eye Workshop (DEWS)의 최근 공식적인 보고서에서 요약된 질환 상태를 아우르는 것으로 의도된다. Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007, 이는 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 몇몇 구체예에서, 건성 안 장애는 수성 눈물-결핍 건성 안 (ADDE) 또는 증발성 건성 안 장애, 또는 이의 적절한 조합에서 선택된다. 몇몇 구체예에서, 건성 안 장애는 건성 안 쇼그렌(Sjogren) 증후군 (SSDE)이다. 몇몇 구체예에서, 건성 안 장애는 건성 안 비-쇼그렌 증후군 (NSSDE)이다.

- [0341] 추가적인 측면에서, 본 발명은 결막염, 포도막염 (만성 포도막염을 포함), 맥락막염, 망막염, 모양체염, 공막염, 상공막염, 또는 홍채염을 치료하는 방법; 각막 이식, LASIK (레이저 각막 절삭 성형술), 굴절 교정 각막 절제술, 또는 LASEK (레이저 각막상피 절삭 성형술)과 관련된 염증 또는 통증을 치료하는 방법; 각막 이식, LASIK, 굴절 교정 각막 절제술, 또는 LASEK과 연관된 시력 손실을 저해하는 방법; 또는 이식을 필요로 하는 환자에서 이식 거부를 저해하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0342] 추가로, 본 발명의 화합물, 또는 미국 일련 번호 제11/637,545호에서 보고된 것들과 같은 다른 JAK 저해제와 조합한 화합물은 바이러스 감염과 연관된 호흡 기능장애 또는 호흡 부전, 가령 인플루엔자(influenza) 및 SARS를 치료하는 데에 이용될 수 있으며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.
- [0343] 몇몇 구체예에서, 본 발명은 본 명세서에서 설명된 질환 또는 장애 중 어느 하나를 치료하는 방법에서 이용하기 위하여, 본 명세서에서의 구체예에 중 어느 하나에서 설명되는 바와 같은, 화학식 I의 화합물, 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 몇몇 구체예에서, 본 발명은 본 명세서에서 설명된 질환 또는 장애 중 어느 하나를 치료하는 방법에서 이용하기 위한 약물의 제조를 위하여, 본 명세서에서의 구체예 중 어느 하나에서 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0344] 몇몇 구체예에서, 본 발명은 JAK1을 조절하는 방법에서 이용하기 위하여, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 몇몇 구체예에서, 본 발명은 JAK1을 조절하는 방법에서 이용하기 위한 약물의 제조를 위하여, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 용도를 또한 제공한다.
- [0345] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 명시된 모이 어티를 합치는 것을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 화합물과 JAK를 "접촉시키는" 것은 예를 들어, JAK를 함유한 세포성 또는 정제된 제조물을 함유한 샘플 내로 본 발명의 화합물을 도입하는 것뿐만 아니라, JAK를 가진, 인간과 같은 개체 또는 환자에게 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다.
- [0346] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "개체" 또는 "환자"는 호환적으로 사용되기도 하며, 포유류를 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 생쥐, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 그리고 가장 바람직하게는 인간을 나타낸다.
- [0347] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 구절 "제약학적 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상 의에 의해 조직, 기관계, 동물, 개체 또는 인간에서 연구되고 있는 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 제약학적 유효량은 약 5 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0348] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 예방하는 것; 예를 들어, 질환, 질병 또는 장애에 대한 성향이 있지만 아직 경험하지 않은 또는 질환의 병리 또는 징후를 나타내지 않은 개체에서 질환, 질병 또는 장애를 예방하는 것; (2) 질환을 저해하는 것; 예를 들어, 질환, 질병 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 질병 또는 장애를 저해하는 것 (즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 확장을 저지하는 것); 그리고 (3) 질환을 개선시키는 것; 예를 들어, 질환, 질병 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 질병 또는 장애를 개선시키는 것 (즉, 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것), 가령 질환의 중증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 나타낸다.
- [0349] **조합 요법**
- [0350] 본 명세서에서 설명된 방법은 하나 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 치료제는 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0351] 몇몇 구체예에서, 방법은 IMiD, 항-IL-6 작용제, 항-TNF- α 작용제, 하이포메틸화제, 및 생체 반응 조절물질(BRM)에서 선택된 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0352] 일반적으로, BRM은 질환을 치료하기 위해 살아있는 유기체에서 만들어지는 물질이며, 이는 신체에서 자연적으로 발생할 수 있거나 실험실에서 만들어질 수 있다. BRM의 예시는 IL-2, 인터페론, 여러 가지 유형의 집락-자극 인자(CSF, GM-CSF, G-CSF), 단클론 항체, 가령 암시시맙(abciximab), 에타너셉트(etanercept), 인플릭시맙(infliximab), 리툭시맙(rituximab), 트라스투주맙(trastuzumab), 및 고용량 아스코르베이트를 포함한다.

- [0353] 몇몇 구체예에서, 항-TNF- α 작용제는 인플릭시맵(infliximab), 및 에타너셉트이다.
- [0354] 몇몇 구체예에서, 하이포메틸화제는 DNA 메틸전달효소 저해제이다. 몇몇 구체예에서, DNA 메틸전달효소 저해제는 5 아자시티딘 및 데시타빈에서 선택된다.
- [0355] 일반적으로, IMiD는 면역조절제이다. 몇몇 구체예에서, IMiD는 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide), 포말리도마이드(pomalidomide), CC-11006, 및 CC-10015에서 선택된다.
- [0356] 몇몇 구체예에서, 방법은 항-흉선세포 글로불린, 재조합 인간 과립구 집락-자극 인자 (G-CSF), 과립구-단핵구 CSF (GM-CSF), 적혈구 생성-자극제 (ESA), 및 사이클로스포린에서 선택된 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0357] 몇몇 구체예에서, 방법은 환자에게 추가적인 JAK 저해제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 추가적인 JAK 저해제는 토파시티닙(tofacitinib) 또는 룩솔리티닙(ruxolitinib)이다.
- [0358] 하나 이상의 추가적인 약제, 가령 화학치료제, 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제, 뿐만 아니라 PI3K δ , mTor, Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나아제 저해제, 가령 WO 2006/056399에서 설명된 것들, 또는 다른 작용제는 JAK-연관 질환, 장애 또는 질병의 치료를 위해 본 명세서에서 설명된 화합물과 조합하여 이용될 수 있으며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 하나 이상의 추가적인 약제는 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0359] 화학치료제의 예시는 프로테오솜 저해제 (가령, 보르테조밐(bortezomib)), 탈리도마이드, 레블리마이드(revlimid), 및 DNA-손상제, 가령 멜팔란(melphalan), 독소루비신(doxorubicin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 빈스크리스틴(vincristine), 에토포시드(etoposide), 카르머스틴(carmustine) 등을 포함한다.
- [0360] 스테로이드의 예시는 코르티코스테로이드, 가령 덱사메타손(dexamethasone) 또는 프레드니손(prednisone)을 포함한다.
- [0361] Bcr-Abl 저해제의 예시는 미국 특허 번호 제5,521,184호, WO 04/005281, 및 미국 일련 번호 제60/578,491호에서 설명된 부류 및 종류의 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 상기 문헌 모두 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.
- [0362] 적합한 Flt-3 저해제의 예시는 WO 03/037347, WO 03/099771, 및 WO 04/046120에서 개시된 바와 같은 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 상기 문헌 모두 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.
- [0363] 적합한 RAF 저해제의 예시는 WO 00/09495 및 WO 05/028444에서 개시된 바와 같은 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 두 가지 상기 문헌 모두 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.
- [0364] 적합한 FAK 저해제의 예시는 WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, 및 WO 01/014402에서 개시된 바와 같은 화합물, 및 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 상기 문헌 모두 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.
- [0365] 몇몇 구체예에서, 본 발명의 화합물들 중 하나 이상은 특히 이마티닙(imatinib) 또는 다른 키나아제 저해제에 대한 저항성이 있는 환자를 치료하기 위하여, 이마티닙을 비롯하여 하나 이상의 다른 키나아제 저해제와 조합하여 이용될 수 있다.
- [0366] 몇몇 구체예에서, 적합한 화학치료제는 항대사물질 작용제, 토포이소머라아제1 저해제, 백금 유사체, 탁산(taxane), 안트라사이클린(anthracycline), 및 EGFR 저해제, 및 이의 조합물에서 선택될 수 있다.
- [0367] 몇몇 구체예에서, 항대사물질 작용제는 카페시타빈(capecitabine), 겐시타빈(gemcitabine), 및 플루오로우라실(5-FU)을 포함한다.
- [0368] 몇몇 구체예에서, 탁산은 파클리탁셀(paclitaxel), Abraxane® (주사용 현탁액을 위한 파클리탁셀 단백질-결합입자), 및 Taxotere® (도세탁셀(docetaxel))를 포함한다.
- [0369] 몇몇 구체예에서, 백금 유사체는 옥살리플라틴(oxaliplatin), 시스플라틴(cisplatin), 및 카르보플라틴(carboplatin)을 포함한다.
- [0370] 몇몇 구체예에서, 토포이소머라아제 1 저해제는 이리노테칸(irinotecan) 및 토포테칸(topotecan)을 포함한다.

- [0371] 몇몇 구체예에서, 안트라사이클린은 독소루비신 또는 독소루비신의 리포솜 제제를 포함한다.
- [0372] 몇몇 구체예에서, 화학치료제는 FOLFIRINOX (5-FU, 레코보린(levovorin), 이리노테칸 및 옥살리플라틴이다. 몇몇 구체예에서, 화학치료제는 켄시타빈 및 Abraxane® (주사용 현탁액을 위한 파클리탁셀 단백질-결합 입자)이다.
- [0373] 몇몇 구체예에서, 본 발명의 하나 이상의 JAK 저해제는 암, 가령 다발성 골수종의 치료에서 화학치료제와 조합하여 이용될 수 있고, 그리고 이의 독성 효과의 악화 없이, 화학치료제 단독에 대한 반응과 비교하여 치료 반응을 개선시킬 수 있다. 예를 들어 다발성 골수종의 치료에서 이용되는 추가적인 약제의 예시는 제한 없이, 메팔란, 메팔란 플러스 프레드니손 [MP], 독소루비신, 텍사메타손, 및 벨케이드(Velcade) (보르테조밐)를 포함할 수 있다. 추가로 다발성 골수종의 치료에서 이용되는 첨가제는 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나아제 저해제를 포함한다. 상가 효과 또는 시너지 효과는 첨가제와 본 발명의 JAK 저해제를 조합한 바람직한 결과이다. 추가로, 텍사메타손과 같은 작용제에 대한 다발성 골수종 세포의 저항성은 본 발명의 JAK 저해제로의 치료시 가역성이 될 수 있다. 작용제는 단일 또는 지속적인 제형으로 본 화합물과 조합될 수 있고, 또는 작용제는 분리된 제형으로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0374] 몇몇 구체예에서, 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드는 적어도 하나의 JAK 저해제와 조합하여 환자에게 투여되고, 여기서 텍사메타손은 지속적으로 투여되는 것과는 대조적으로 간헐적으로 투여된다.
- [0375] 몇몇 추가적인 구체예에서, 다른 치료제와 본 발명의 하나 이상의 JAK 저해제의 조합은 골수 이식 또는 줄기세포 이식 전에, 동안에, 및/또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.
- [0376] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 플루오시놀론 아세토나이드 (Retisert®), 또는 리멕솔론(rimexolone) (AL-2178, Vexol, Alcon)이다.
- [0377] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 사이클로스포린 (Restasis®)이다.
- [0378] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 코르티코스테로이드이다. 몇몇 구체예에서, 코르티코스테로이드는 트리암시놀론(triamcinolone), 텍사메타손, 플루오시놀론(fluocinolone), 코르티손(cortisone), 프레드니솔론(prednisolone), 또는 플루메톨론(flumetholone)이다.
- [0379] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 Dehydrex™ (Hollis Labs), 시바미드(Civamide) (Opko), 소뎀 히알루루네이트 (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), 사이클로스포린 (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (테스토스테론, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), 에카베트(ecabet) 소뎀 (Senju-Ista), 게파르나트(gefarnate) (Santen), 15-(s)-하이드록시에이코사테트라엔산 (15(S)-HETE), 세빌레민(cevimine), 독시사이클린(doxycycline) (ALTY-0501, Alacrity), 미노사이클린(minocycline), iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), 사이클로스포린 A (Nova22007, Novagali), 옥시테트라사이클린 (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-[6-[(3-아이오도페닐)메틸아미노]퓨린-9-일]-N-메틸-옥살란-2-카르바밀, Can-Fite Biopharma), 보클로스포린(voclosporin) (LX212 또는 LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (합성 레솔빈(resolvin) 유사체, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), 리보글리타존(rivoglitazone) (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), 라크리틴(Lacritin) (Senju), 레바미피드 (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania 및 Temple University), 필로카르핀(pilocarpine), 타크로리무스(tacrolimus), 피메크로리무스(pimecrolimus) (AMS981, Novartis), 로테프레드놀 에타보네이트 (loteprednol etabonate), 리톡시맙, 디쿠어포솔 테트라 소뎀 (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), 테하이드로에피안드로스테론, 아나킨라(anakinra), 에팔리주맙(efalizumab), 마이코페놀레이트 소뎀, 에타너셉트 (Embrex®), 하이드록시클로로퀸, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), 악템라(actemra), 켄시타빈, 옥살리플라틴, L-아스파라기나아제, 또는 탈리도마이드에서 선택된다.
- [0380] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 예를 들어, WO 2006/056399에서 설명된 것들과 같은 항-혈관신생제, 콜린 작용제, TRP-1 수용체 조절자, 칼슘 채널 차단제, 뮤신 분비촉진제, MUC1 자극제, 칼시뉴린 저해제, 코르티코스테로이드, P2Y2 수용체 작용제, 무스카린 수용체 작용제, mTOR 저해제, 또 다른 JAK 저해제, Bcr-Abl 키나아제 저해제, Flt-3 키나아제 저해제, RAF 키나아제 저해제, 및 FAK 키나아제 저해제이며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 테트라사이클린 유도체 (가령, 미노사이클린 또는 독시클린)이다. 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 FKBP12에 결합한다.

- [0381] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 알킬화제 또는 DNA 가교제; 항-대사물질/탈메틸화제 (가령, 5-플루로우라실, 카페시타빈 또는 아자시티딘(azacitidine)); 항-호르몬 요법 (가령, 호르몬 수용체 길항제, SERM, 또는 방향화효소 저해제); 유사분열 저해제 (가령 빈크리스틴 또는 파클리탁셀); 토포이소머라아제 (I 또는 II) 저해제 (가령 미톡산트론(mitoxantrone) 및 이리노테칸(irinotecan)); 세포사멸 유도제 (가령 ABT-737); 핵산 요법 (가령 안티센스 또는 RNAi); 핵 수용체 리간드 (가령, 작동제 및/또는 길항제: 모두-트랜스 레티노산 또는 벅사로텐(bexarotene)); 후성적 표적제, 가령 히스톤 데아세틸라아제 저해제 (가령 보리노스태트(vorinostat)), 하이포메틸화제 (가령 데시타빈); 단백질 안정도 조절자, 가령 Hsp90 저해제, 유비퀴틴 및/또는 유비퀴틴 유사 접합 또는 비접합 분자; 또는 EGFR 저해제 (에를로티닙(erlotinib))이다.
- [0382] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제(들)는 완화 점안약 (또한 "인공 눈물"로도 공지됨)이고, 이는 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 (가령 PEG400), 또는 카르복시메틸 셀룰로오스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 인공 눈물은 눈물막의 감소된 습윤 및 윤활 능력을 보충함으로써 건성 안의 치료에 도움을 줄 수 있다. 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 무코 다당류 가수분해성(mucoytic) 약물, 가령 N-아세틸-시스테인이고, 이는 뮤코단백질과 상호작용할 수 있고, 따라서 눈물막의 점도를 감소시킨다.
- [0383] 몇몇 구체예에서, 추가적인 치료제는 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 마취제, 스테로이드성 및 항-스테로이드성 항-염증제를 비롯한 항-염증제, 및 항-알러지제를 포함한다. 적합한 약물의 예시는 아미노글리코사이드, 가령 아미카신(amikacin), 젠타마이신(gentamycin), 토브라마이신(tobramycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 네틸마이신(netilmycin), 및 카나마이신(kanamycin); 플루오로퀴놀론, 가령 시프로플록사신(ciprofloxacin), 노르플록사신(norfloxacin), 오픈록사신(ofloxacin), 트로바플록사신(trovafloxacin), 로메플록사신(lomefloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 및 에녹사신(enoxacin); 나프티리딘(naphthyridine); 설혘아미드(sulfonamide); 폴리믹신(polymyxin); 클로로암페니콜(chloramphenicol); 네오마이신(neomycin); 파라모마이신(paramomycin); 콜리스티메테이트(colistimethate); 바시트라신(bacitracin); 반코마이신(vancomycin); 테트라사이클린(tetracycline); 리팜핀(rifampin) 및 이의 유도체 ("리팜핀스"(rifampins)); 사이클로세린; 베타-락탐; 세팔로스포린(cephalosporin); 암포테리신(amphotericin); 플루코나졸(fluconazole); 플루사이토신(flucytosine); 나타마이신(natamycin); 미코나졸(miconazole); 키토코나졸(ketoconazole); 코르티코스테로이드; 디클로페낙(diclofenac); 플루르비프로펜(flurbiprofen); 케톨락(ketorolac); 수프로펜(suprofen); 크로몰린(cromolyn); 로독사미드(lodoxamide); 레보카바스틴(levocabastin); 나파졸린(naphazoline); 안타졸린(antazoline); 페니라민(pheniramine); 또는 아잘라이드 항생제를 포함한다.
- [0384] *제약학적 제제 및 제형*
- [0385] 약품으로서 이용될 때, 본 발명의 화합물은 제약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 제약 분야에서 잘 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 그리고 국소 또는 전신 치료가 바람직한지에 따라 그리고 치료되어야 할 부위에 따라 여러 가지 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국부 투여 (경피, 표피, 눈 그리고 비강내, 질내 및 직장 전달을 비롯한 점막), 폐 투여 (가령, 분무기에 의한 것을 비롯한 에어로졸 또는 분말의 흡입 또는 통기에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 투여 또는 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 기관내, 가령, 척추강내 또는 심실내, 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스(bolus) 용량의 형태로 될 수 있고, 또는 예를 들어, 지속적인 관류 펌프에 의해 이루어질 수 있다. 국부 투여를 위한 제약학적 조성물 및 제제는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적약, 좌제, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래의 제약학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 기체, 증점제 등은 필수적이거나 바람직할 수 있다.
- [0386] 또한 본 발명은 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체 (부형제)와 조합하여, 유효 성분으로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 함유한 제약학적 조성물을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 국부 투여에 적합하다. 본 발명의 조성물을 만드는 것에 있어서, 유효 성분은 전형적으로, 부형제와 혼합되고, 부형제에 의해 희석되고 또는 예를 들어, 캡슐, 사켓(sachet), 종이, 또는 다른 용기의 형태로 이러한 담체 내에 내포된다. 부형제가 희석제로서 역할을 할 때, 상기 부형제는 고형, 반-고형, 또는 액상 물질일 수 있으며, 이는 유효 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매체로서 역할을 한다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지(lozenge), 사켓, 카셋(cachet), 엑실시르(elixir), 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액상 매체에서), 예를 들어 중량으로 최대 10%의 활성 화합물을 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사 용액, 및 멸균 포장 분말의 형태로 될 수 있다.

- [0387] 제제를 제조하는 것에 있어서, 활성 화합물은 다른 성분과 조합하기에 앞서 적절한 입자 크기를 제공하기 위해 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성이라면, 이는 200 메시(mesh) 미만의 입자 크기로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성이라면, 입자 크기는 제제에서 실질적으로 균등 분포, 가령 약 40 메시지를 제공하기 위해 분쇄됨으로써 조정될 수 있다.
- [0388] 본 발명의 화합물은 정제 형태에 적합한 그리고 다른 제제 유형에 적합한 입자 크기를 얻기 위해 공지된 분쇄 절차, 가령 습식 분쇄(wet milling)를 이용하여 분쇄될 수 있다. 본 발명의 화합물의 잘게 나뉜(나노미립자) 제조물은 해당 분야에 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다, 가령 국제 출원 번호 제WO 2002/000196호를 참고한다.
- [0389] 적합한 부형제의 몇 가지 예시는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트래거캔스, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 제제는 추가적으로 다음을 포함할 수 있다: 윤활제, 가령 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광유; 습윤제; 에멀전화제 및 현탁화제; 보존제, 가령 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 그리고 향미제. 해당 분야에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에게 투여 후 유효 성분의 빠르고, 지속적인 또는 지연된 방출을 제공하기 위하여 본 발명의 조성물이 조제될 수 있다.
- [0390] 몇몇 구체예에서, 제약학적 조성물은 규화된 미정질 셀룰로오스(SMCC) 및 본 명세서에서 설명된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 규화된 미정질 셀룰로오스는 약 98% 미정질 셀룰로오스 및 약 2% 실리콘 디옥사이드 w/w를 포함한다.
- [0391] 몇몇 구체예에서, 조성물은 본 명세서에서 설명된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한 지속 방출형 조성물이다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 본 명세서에서 설명된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 미정질 셀룰로오스, 락토오스 모노하이드레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리에틸렌 옥사이드에서 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 본 명세서에서 설명된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 미정질 셀룰로오스, 락토오스 모노하이드레이트, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 본 명세서에서 설명된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 미정질 셀룰로오스, 락토오스 모노하이드레이트, 및 폴리에틸렌 옥사이드를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 마그네슘 스테아레이트 또는 실리콘 디옥사이드를 추가로 포함한다. 몇몇 구체예에서, 미정질 셀룰로오스는 Avicel PH102™이다. 몇몇 구체예에서, 락토오스 모노하이드레이트는 Fastflo 316™이다. 몇몇 구체예에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 2208 K4M (가령, Methocel K4 M Premier™) 및/또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 2208 K100LV (가령, Methocel K00LV™)이다. 몇몇 구체예에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드 WSR 1105 (가령, Polyox WSR 1105™)이다.
- [0392] 몇몇 구체예에서, 조성물을 생성하는 데에 습식 과립화 공정이 이용된다. 몇몇 구체예에서, 조성물을 생성하는 데에 건식 과립화 공정이 이용된다.
- [0393] 조성물은 단위 제형으로 제조될 수 있고, 각각의 투여량은 약 1 내지 약 1,000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 및 약 1 mg 내지 10 mg의 유효 성분을 함유한다. 바람직하게, 투여량은 약 1 mg 내지 약 50 mg 또는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 유효 성분이다. 몇몇 구체예에서, 각각의 투여량은 약 10 mg의 유효 성분이다. 몇몇 구체예에서, 각각의 투여량은 약 50 mg의 유효 성분이다. 몇몇 구체예에서, 각각의 투여량은 약 25 mg의 유효 성분이다. 용어 "단위 제형"은 인간 대상 및 다른 포유류에게 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 나타내고, 각각의 단위는 적합한 제약학적 부형제와 함께, 바람직한 치료 효과를 산출하기 위해 계산된 활성 물질의 예정된 양을 포함한다.
- [0394] 몇몇 구체예에서, 조성물은 약 1 내지 약 1,000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 1 mg 내지 약 50 mg, 및 약 1 mg 내지 10 mg의 유효 성분을 포함한다. 바람직하게, 조성물은 약 1 mg 내지 약 50 mg 또는 약 1 mg 내지 약 10 mg의 유효 성분을 포함한다. 해당 분야의 통상의 기술자는 이것이 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 20 mg, 약 1 mg 내지 약 25 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg의 유효 성분을 함유한 화합물 또는 조성물을 구현한다는 점을 인지할 것이다.
- [0395] 활성 화합물은 광범위한 투여량에 걸쳐 효과적일 수 있고 일반적으로는 제약학적 유효량으로 투여된다. 하지만, 실제로 투여되는 화합물의 양은 주로, 치료되는 증세, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별적인 환자

의 연령, 체중, 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 비롯하여, 관련된 환경에 따라, 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

- [0396] 고형 조성물, 가령 정제를 제조하기 위하여, 주된 유효 성분은 본 발명의 화합물의 균질 혼합물을 함유한 고형 예비제 조성물(solid preformulation composition)을 형성하기 위해 제약학적 부형제와 혼합된다. 이들 예비제 조성물이 균질한 것으로서 나타날 때, 유효 성분은 전형적으로, 조성물이 동등하게 효과적인 단위 제형, 가령 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있도록 조성물 전체에 고르게 분산된다. 이후, 이 고형 예비제제는 예를 들어, 약 0.1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유한 상기 설명된 유형의 단위 제형으로 세분된다.
- [0397] 본 발명의 정제 또는 알약은 지속성 작용의 장점을 제공하는 제형을 제공하기 위해 코팅되거나 그렇지 않으면 복합물이 될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 안쪽 투약 성분 또는 바깥쪽 투약 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자를 감싸는 형태일 수 있다. 이들 두 성분은 위에서의 분해에 저항하고 안쪽 성분이 십이지장 내로 완전하게 통과하도록 또는 방출을 지연시키도록 하는 역할을 하는 장용성 층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 여러 가지 물질은 이러한 장용성 층 또는 코팅제에 이용될 수 있고, 이러한 물질은 다수의 폴리머산 그리고 셀락(shellac), 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과 폴리머산의 혼합물을 포함한다.
- [0398] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구로 또는 주사에 의한 투여를 위해 포함될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적절하게 풍미된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 그리고 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 또는 땅콩유와 같은 식용 가능한 오일로 풍미된 에멀전, 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 제약학적 비히클을 포함한다.
- [0399] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 제약학적으로 허용되는 수성 또는 유기성 용매, 또는 이들의 혼합물, 그리고 분말에서 용액 및 수용체를 포함한다. 액상 또는 고형 조성물은 상기 설명된 바와 같은 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 코 호흡 경로로 투여된다. 조성물은 불활성 기체의 용도에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡될 수 있고 또는 분무 장치는 페이스 마스크 텐트(face masks tent), 또는 간헐적 양압 압호흡(intermittent positive pressure breathing) 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터 경구로 또는 코로 투여될 수 있다.
- [0400] 국부 제제는 하나 이상의 종래의 담체를 함유할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 연고는 물 그리고 예를 들어, 액상 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 백색 바셀린 등에서 선택된 하나 이상의 소수성 담체를 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 하나 이상의 다른 성분, 가령 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합하여 물에 기초될 수 있다. 겔은 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로오스 등과 같은 다른 성분과 적절하게 조합하여, 이소프로필 알코올 및 물을 이용하여 조제될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 국부 제제는 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 또는 적어도 약 5 wt %의 본 발명의 화합물을 함유한다. 국부 제제는 선택적 징후, 가령 건선 또는 다른 피부 질병의 치료를 위한 설명서가 선택적으로 부착된, 예를 들어, 100g의 튜브에 적절하게 포장될 수 있다.
- [0401] 환자에게 투여된 화합물 또는 조성물의 양은 무엇이 투여되는가에 따라, 예방 또는 치료와 같이, 투여의 목적이 무엇인가에 따라, 환자의 상태가 어떤가에 따라, 투여 방식이 무엇인가에 따라 달라질 것이다. 치료학적 적용에서, 조성물은 이미 질환으로 고통받고 있는 환자에게 질환 및 이의 합병증을 치료하거나 이의 증상을 적어도 부분적으로 저지하는 데에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 효과적인 용량은 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 그리고 전반적인 상태 등과 같은 요인에 따라 주치의의 판단에 의한 것뿐만 아니라 치료되는 질환 상태에 좌우될 것이다.
- [0402] 환자에게 투여되어야 하는 조성물은 상기 설명된 제약학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 종래의 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있고, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수성 용액은 있는 그대로 이용되도록 포장될 수 있고, 또는 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제조물은 투여에 앞서 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제조물의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9 그리고 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 전술한 부형제, 담체, 또는 안정화제의 특정 용도는 제약학적 염의 형성을 야기할 것으로 이해될 것이다.
- [0403] 본 발명의 화합물의 치료학적 투여량은 예를 들어, 치료가 행해지기 위한 특정한 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 그리고 처방 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다. 제약학적 조성물내 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특징 (가령, 소수성), 및 투여 경로를 비롯하여 다수의 요인에 따라 달라질

수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유한 수성 생리학적 완충 용액으로 제공될 수 있다. 몇 가지 전형적인 용량 범위는 하루 약 1 µg/kg 내지 약 1 g/kg 체중이다. 몇몇 구체예에서, 용량 범위는 하루 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 체중이다. 투여량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선별된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형 및 이의 투여 경로로서 이러한 변수에 좌우되기 쉽다. 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 파생된 용량-반응 곡선으로부터 효과적인 용량이 추정될 수 있다.

[0404] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 추가적인 약제, 가령 화학치료제, 스테로이드, 항-염증 화합물, 또는 면역억제제를 추가로 포함할 수 있고, 이들의 예시는 상기에 열거된다.

[0405] 몇몇 구체예에서, 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 안과 조성물로서 투여된다. 이에 따라, 몇몇 구체예에서, 방법은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 안과적으로 허용되는 담체의 투여를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 액상 조성물, 반-고형 조성물, 삽입물, 필름, 마이크로입자 또는 나노입자이다.

[0406] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 액상 조성물이다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 반-고형 조성물이다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 국부 조성물이다. 국부 조성물은 액상 및 반-고형 조성물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 국부 조성물이다. 몇몇 구체예에서, 국부 조성물은 수성 용액, 수성 현탁액, 연고 또는 겔을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 눈 앞쪽에, 윗 눈꺼풀 아래에, 아랫 눈꺼풀 상에 그리고 컬드삭(cul-de-sac) 내에 국부적으로 적용된다. 몇몇 구체예에서, 국부 조성물은 멸균된다. 멸균은 용액의 멸균 여과법과 같은 공지된 기술에 의해 또는 사용할 준비가 된 앰플내 용액의 가열에 의해 성취될 수 있다. 본 발명의 안과 조성물은 안과 제제의 제조에 적합한 제약학적 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 이러한 부형제의 예시는 보존제, 완충제, 킬레이트제, 항산화제 그리고 삼투압을 조절하기 위한 염이다.

[0407] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안과적으로 허용되는 담체"는 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하고 방출할 수 있는, 그리고 눈에 적합한 임의의 물질을 나타낸다. 몇몇 구체예에서, 안과적으로 허용되는 담체는 물 또는 수성 용액 또는 현탁액이지만 연고를 만드는 데에 이용되는 것들과 같은 오일 그리고 안구 삽입에서 이용되는 것과 같은 폴리머 매트릭스도 또한 포함한다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한 수성 현탁액일 수 있다. 연고 및 현탁액을 비롯하여, 액상 안과 조성물은 선별된 투여 경로에 적합한 점도를 가질 수 있다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 약 1,000 내지 약 30,000 센티푸아즈(centipoise)의 범위의 점도를 갖는다.

[0408] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 계면활성제, 어쥘렌트, 완충액, 항산화제, 긴장성 조정제, 보존제 (가령, EDTA, BAK (벤잘코늄 클로라이드), 소듐 클로라이드, 소듐 퍼보레이트, 폴리쿼터리움(polyquaterium)-1), 증점제 또는 점도 조절제 (가령, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리콜 400, 프로필렌 글리콜 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필-구아, 히알루론산, 및 하이드록시프로필 셀룰로오스) 등 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 제제내 첨가물은 소듐 클로라이드, 소듐 비카보네이트, 소르빈산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 클로르헥시딘, 캐스터 오일, 및 소듐 퍼보레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0409] 수성 안과 조성물 (용액 또는 현탁액)은 일반적으로, 생리학적으로 또는 안과적으로 해로운 요소를 함유하지 않는다. 몇몇 구체예에서, 정제수 또는 탈이온수가 조성물에 이용된다. 생리학적으로 그리고 안과적으로 허용되는 pH 조정 산, 염기 또는 완충액을 첨가함으로써 pH가 약 5.0 내지 8.5의 범위 내에서 조정될 수 있다. 산의 안과적으로 허용되는 예시는 아세트산, 붕소산, 시트르산, 락트산, 인산, 염산 등을 포함하고, 그리고 염기의 예시는 소듐 하이드록사이드, 소듐 포스페이트, 소듐 보레이트, 소듐 시트레이트, 소듐 아세테이트, 소듐 락테이트, 트로메타민, 트리스하이드록시메틸아미노-메탄을 포함한다. 염과 완충액은 시트레이트/텍스트로오스, 소듐 비카보네이트, 암모늄 클로라이드 및 전술한 산과 염기의 혼합물을 포함한다.

[0410] 몇몇 구체예에서, 방법은 눈의 외부 표면과 접촉하는 치료제의 데포(depot)를 형성하거나 공급하는 단계를 수반한다. 데포는 눈물에 의해 빠르게 제거되지 않는 치료제의 공급원 또는 다른 눈 청소 기작(eye clearance mechanism)을 나타낸다. 이것은 지속적이고, 일관된 고농도의 치료제가 단일 적용에 의해 눈의 외부 표면 상의 유체에 존재하도록 한다. 임의의 이론에 한정되는 것 없이, 흡수와 침투는 용해된 약물 농도 및 약물 함유 유체와 외부 조직의 접촉 지속기간 모두에 좌우될 수 있다는 점이 간주된다. 약물이 안구 유체의 청소 및/또는 눈 조직 내로의 흡수에 의해 제거되므로, 더 많은 약물이 제공되고, 가령 데포에서부터 보충된 안구 유체 내로 용해된다. 이에 따라, 데포의 용도는 더욱 불용성인 치료제에 대해 안구 조직의 로딩을 더욱 쉽게 촉진할 수

있다. 몇몇 구체예에서, 데포는 최대 8시간 이상까지 남아있을 수 있다. 몇몇 구체예에서, 안과 데포 형태는 수성 폴리머 현탁액, 연고 및 고형 삽입물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0411] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 연고 또는 겔이다. 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 오일-기반 전달 비히클이다. 몇몇 구체예에서, 조성물은 부형제 그리고 주로 0.1 내지 2%로서, 유효 성분이 첨가되는 석유 또는 라놀린 기제를 포함한다. 공통적인 기제는 광유, 석유 및 이의 조합물을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 구체예에서, 연고는 아랫 눈꺼풀 상에 리본으로 적용된다.

[0412] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 안과 삽입물이다. 몇몇 구체예에서, 안과 삽입물은 생물학적으로 불활성이고, 연질이고, 생분해성이고, 점탄성이고, 치료제에 노출 후 멸균에 대하여 안정하고, 공수 박테리아로부터의 감염에 저항성이 있고, 생분해성이고, 생체적합하며, 및/또는 점탄성이 있다. 몇몇 구체예에서, 삽입물은 안과적으로 허용가능한 매트릭스, 가령 폴리머 매트릭스를 포함한다. 매트릭스는 전형적으로 폴리머이고 그리고 치료제는 일반적으로 그 안에서 분산되고 또는 폴리머 매트릭스에 결합된다. 몇몇 구체예에서, 치료제는 공유 결합의 분해 또는 가수분해를 통하여 매트릭스로부터 천천히 방출될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 폴리머는 생분해성 (용해성)이고 이의 용해율은 이 안에 분산된 치료제의 방출 속도를 조절할 수 있다. 또 다른 형태에서, 폴리머 매트릭스는 가령 가수분해에 의해 파괴되어 그렇게 함으로써 이에 결합되거나 이 안에 분산된 치료제를 방출시키는 생체분해성 폴리머이다. 추가적인 구체예에서, 매트릭스 및 치료제는 방출을 추가로 조절하기 위해 추가적인 폴리머성 코팅으로 둘러싸일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 삽입물은 폴리카프로락톤 (PCL), 에틸렌/비닐 아세테이트 코폴리머 (EVA), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 나일론, 또는 폴리(dl-락티드-코-글리콜라이드) (PLGA), 또는 이들 중 어느 하나의 코폴리머와 같은 생체분해성 폴리머를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 치료제는 매트릭스 물질 내로 분산되고 또는 폴리머화에 앞서 매트릭스 물질을 만드는 데에 이용된 모노머 조성물 사이로 분산된다. 몇몇 구체예에서, 치료제의 양은 약 0.1 내지 약 50%, 또는 약 2 내지 약 20%이다. 추가적인 구체예에서, 생체분해성 또는 생분해성 폴리머 매트릭스는 사용된 삽입물이 제거되어야 할 필요가 없도록 이용된다. 생체분해성 또는 생분해성 폴리머가 분해되거나 용해되면, 치료제가 방출된다.

[0413] 추가적인 구체예에서, 안과 삽입물은 Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, pages 12-17 (Jan. 2008)에서 설명된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 폴리머를 포함하며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 몇몇 구체예에서, 삽입물은 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 폴리머 또는 코폴리머 (가령, Rohm 또는 Degussa로부터의 폴리머의 Eudragit® 패밀리), 하이드록시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 폴리(아미도아민) 덴드리머, 폴리(디메틸 실록산), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리(락티드-코-글리콜라이드), 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(비닐 알코올), 또는 폴리(프로필렌 푸마레이트)에서 선택된 폴리머를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 삽입물은 Gelfoam® R을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 삽입물은 450 kDa-시스테인 접합체의 폴리아크릴산이다.

[0414] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 안과 필름이다. 이러한 필름에 적합한 폴리머는 Wagh, et al. (동일 문헌)에서 설명된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 구체예에서, 필름은 에틸렌글리콜 디메틸아크릴레이트와 가교된 메타아크릴산 그리고 N,N-디에틸아크릴아미드의 코폴리머로부터 만들어진 것들과 같은 소프트-컨택트 렌즈이다.

[0415] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 미소구체 또는 나노입자를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 미소구체는 젤라틴을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 미소구체는 후안부에, 맥락막 공간내, 공막내, 유리체 내로 또는 망막하로 주사된다. 몇몇 구체예에서, 미소구체 또는 나노입자는 Wagh, et al. (동일 문헌)에서 설명된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 폴리머를 포함하며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 몇몇 구체예에서, 폴리머는 키토산, 폴리카복실산, 가령 폴리아크릴산, 알부민 입자, 히알루론산 에스테르, 폴리이타콘산, 폴리(부틸)시아노아크릴레이트, 폴리카프로락톤, 폴리(이소부틸) 카프로락톤, 폴리(락트산-코-글리콜산), 또는 폴리(락트산)이다. 몇몇 구체예에서, 미소구체 또는 나노입자는 고형 지질 입자를 포함한다.

[0416] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 이온-교환 수지를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 이온-교환 수지는 무기성 제올라이트 또는 합성 유기 수지이다. 몇몇 구체예에서, 이온-교환 수지는 Wagh, et al. (동일 문헌)에서 설명된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 상기 문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 몇몇 구체예에서, 이온-교환 수지는 부분적으로 분무된 폴리아크릴산이다.

[0417] 몇몇 구체예에서, 안과 조성물은 수성 폴리머 현탁액이다. 몇몇 구체예에서, 치료제 또는 폴리머 현탁화제는 수성 매체에서 현탁된다. 몇몇 구체예에서, 수성 폴리머 현탁액은 그들이, 눈으로의 투여에 앞서 그들이 가진 점도를 눈에서와 동일한 또는 실질적으로 동일한 점도로 보유하도록 조절될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 그들은 눈

물과 접촉시 겔화가 증가되도록 조절될 수 있다.

[0418] 표지된 화합물 및 어세이 방법

[0419] 본 발명의 또 다른 측면은 인간을 비롯한, 조직 샘플내 JAK를 국소화하고 이의 양을 평가하기 위하여, 그리고 표지된 화합물의 결합 저해로 JAK 리간드를 식별하기 위하여, 이미징(imaging) 기술에서뿐만 아니라 또한 시험관 내에서 그리고 생체 내에서의 어세이에서 유용할 본 발명의 표지된 화합물 (방사성-표지된, 형광-표지된 화합물 등)과 관련된다. 이에 따라, 본 발명은 이러한 표지된 화합물을 함유한 JAK 어세이를 포함한다.

[0420] 본 발명은 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 추가로 포함한다. "동위원소" 또는 "방사성-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는 (즉, 자연적으로 생성되는) 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 가진 원자로 대체되거나 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 편입될 수 있는 적합한 방사성 핵종은 ³H (또한 삼중 수소의 경우 T로 씌여짐), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I를 포함하거나 이에 제한될 수 있다. 즉각적인 방사성-표지된 화합물에 편입되는 방사성 핵종은 방사성-표지된 화합물의 특정한 적용에 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 JAK 표지화 및 경쟁 어세이의 경우, ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S를 편입시키는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사성-이미징 적용의 경우 ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br 또는 ⁷⁷Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0421] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 하나의 방사성 핵종을 편입시킨 화합물인 것으로 이해된다. 몇몇 구체예에서, 방사성 핵종은 ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S 및 ⁸²Br로 구성된 군에서 선택된다. 몇몇 구체예에서, 화합물은 1, 2, 또는 3개의 중수소 원자를 편입시킨다.

[0422] 본 발명은 본 발명의 화합물 내로 방사성-동위원소를 편입시키기 위한 합성 방법을 추가로 포함할 수 있다. 유기 화합물 내로 방사성-동위원소를 편입시키기 위한 합성 방법은 해당 분야에서 잘 공지되고, 그리고 해당 분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물에 적용가능한 방법을 쉽게 인식할 것이다.

[0423] 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 식별/평가하기 위해 스크리닝 어세이에서 이용될 수 있다. 예를 들어, 새롭게 합성된 또는 식별된, 표지된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 표지화의 추적을 통하여, JAK와 접촉할 때 이의 농도 변화를 모니터링함으로써 JAK에 결합하는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, (표지된) 시험 화합물은 JAK에 결합하는 것으로 공지된 또 다른 화합물 (즉, 표준 화합물)의 결합을 감소시키는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다. 이에 따라, JAK에 결합하는 것에 대해 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 이의 결합 친화도와 직접적으로 연관성이 있다. 대조적으로, 몇 가지 다른 스크리닝 어세이에서, 표준 화합물은 표지되고 시험 화합물은 표지되지 않는다. 이에 따라, 표지된 표준 화합물의 농도는 표준 화합물과 시험 화합물 사이의 경쟁을 평가하기 위하여 모니터링되고, 따라서 시험 화합물의 상대적인 결합 친화도가 확인된다.

[0424] 키트

[0425] 본 발명은 예를 들어, JAK-연관 질환 또는 장애, 가령 암의 치료에서 유용한 제약학적 키트를 또한 포함하며, 상기 키트는 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한 제약학적 조성물을 함유한 하나 이상의 용기를 포함한다. 해당 분야의 통상의 기술자에게 쉽게 명확해지는 바와 같이, 이러한 키트는 요망되는 경우, 예를 들어 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체를 가진 용기, 추가적인 용기 등과 같은 여러 가지 종래의 제약학적 키트 성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 삽입물 또는 표지로서, 투여되어야 할 성분의 양, 투여를 위한 지침, 및/또는 성분을 혼합하기 위한 지침을 명시한 설명서가 또한, 키트에 포함될 수 있다.

[0426] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해 더 상세하게 설명될 것이다. 다음 실시예는 설명의 목적을 위해 제공되고, 그리고 임의의 방식으로 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 해당 분야의 통상의 기술자는 본질적으로 동일한 결과를 얻기 위해 변화되거나 변형될 수 있는 여러 가지 비-결정적인 파라미터를 쉽게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 본 명세서에서 설명된 적어도 하나의 어세이에 따라 JAK 저해제인 것으로 밝혀졌다.

[0427] 실시예

[0428] 본 발명의 화합물을 위한 실험 절차가 아래에 제공된다. 제조된 화합물들 중 몇 가지의 오픈 어세스 제조용 LC-MS 정제를 Waters 질량 기반 분별(mass directed fractionation) 시스템 상에서 수행하였다. 기본적인 장비 셋업(setup), 프로토콜(protocol), 그리고 이들 시스템의 작동을 위한 제어 소프트웨어는 문헌에서 상세하게 설명

되었다 가령, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); 그리고 "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)을 참고한다. 분리된 화합물은 다음 조건 하에 순도를 위하여 전형적으로 분석용 액체 크로마토그래피 질량 분석법 (LCMS)의 대상이 되었다: 기기; Agilent 1100 시리즈, LC/MSD, 칼럼: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm, 2.1 x 5.0 mm, 완충액: 이동상 A: 물에서 0.025% TFA 그리고 이동상 B: 아세토니트릴에서 0.025% TFA; 유속 1.5 mL/분으로 3분간 B의 2% 내지 80% 구배.

[0429] 제조된 화합물들 중 몇 가지를 또한, 실시예에서 명시된 바와 같은 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔) 또는 MS 검출기가 있는 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)로 제조용 규모 상에서 분리시켰다. 전형적인 제조용 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC) 칼럼 조건은 다음과 같다:

[0430] pH = 2 정제: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 um, 19 x 100 mm 칼럼, 이동상 A: 물에서 0.1% TFA (트리플루오로아세트산) 그리고 이동상 B: 아세토니트릴로 용리시킴; 유속은 30 mL/분이었고, 분리 구배는 문헌 ["Preparative LCMS 정제: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)을 참고]에서 설명된 바와 같은 화합물 특정 방법 최적화(Compound Specific Method Optimization) 프로토콜을 이용하여 각각의 화합물에 대해 최적화시켰다. 전형적으로, 30 x 100 mm 칼럼으로 이용된 유속은 60 mL/분이었다.

[0431] pH = 10 정제: Waters XBridge C₁₈ 5 um, 19 x 100 mm 칼럼, 이동상 A: 물에서 0.15% NH₄OH 그리고 이동상 B: 아세토니트릴로 용리시킴; 유속은 30 mL/분이었고, 분리 구배는 문헌 ["Preparative LCMS 정제: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)을 참고]에서 설명된 바와 같은 화합물 특정 방법 최적화 프로토콜을 이용하여 각각의 화합물에 대해 최적화시켰다. 전형적으로, 30 x 100 mm 칼럼으로 이용된 유속은 60 mL/분이었다.

[0432] 제조된 화합물들 중 몇 가지를 또한, 시차주사 열량측정법 (DSC)을 통해 분석하였다. 전형적인 DSC 기기 조건은 다음과 같다:

[0433] 오토샘플러(autosampler)을 가진 TA 기기 시차주사 열량측정법, 모델 Q200. 일반적인 조건: 10°C/분에서 30-350°C; Tzero 알루미늄 샘플 냄비와 뚜껑; 50 mL/분으로 질소 기체 유동.

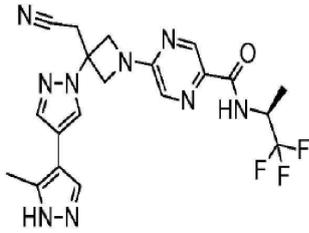
[0434] 제조된 화합물들 중 몇 가지를 또한, 열중량 분석 (TGA)을 통해 분석하였다. 전형적인 TGA 기기 조건은 다음과 같다:

[0435] TA 기기 열중량 분석기, 모델 Q500. 일반적인 방법 조건: 20°C/분에서 20°C 내지 600°C의 램프(ramp); 40 mL/분으로 질소 퍼지(purge), 기체 유동 그 다음 퍼지 유동의 평형; 60 mL/분으로 샘플 퍼지 유동; 백금 샘플 냄비.

[0436] 제조된 화합물들 중 몇 가지를 또한, X-선 분말 회절 (XRPD)을 통해 분석하였다. 전형적인 XRPD 기기 조건은 다음과 같다:

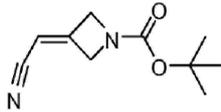
[0437] Rigaku MiniFlex X-선 분말 회절 (XRPD). 일반적인 실험 절차: K_β 여과기를 가진 1.054056 Å에서의 코퍼로부터 X-선 방사선; X-선 전력은 30 KV, 15 mA이다; 샘플 분말은 제로-백그라운드 샘플 홀더(zero-background sample holder) 상에서 분산된다. 일반적인 측정 속도: 시작 각도 - 3 도; 정지 각도 - 45 도; 샘플링 - 0.02 도; 스캔 속도 - 2 도/분.

[0438] 실시예 1. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피리졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트



[0439]

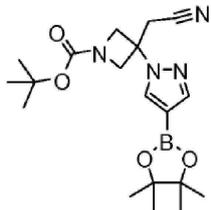
[0440] 단계 1: 삼차-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카르복실레이트



[0441]

[0442] 0°C에서 테트라하이드로푸란 (30.7 mL, 30.7 mmol)내 1.0 M 포타슘 삼차-부록사이드의 용액에 테트라하이드로푸란 (39 mL)내 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (5.20 mL, 32.2 mmol)의 용액을 점적하여 첨가하였다. 반응물을 실온까지 데웠고 이후 다시 0°C에서 냉각시켰다. 반응 혼합물에 테트라하이드로푸란 (8 mL)내 삼차-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트 (5.0 g, 0.029 mol, Aldrich에서 입수)의 용액을 첨가하였다. 반응물이 실온까지 데워지도록 하고 하룻밤 동안 교반하였다. 물로 퀀칭한 후, 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 혼합물을 추출하였다. 조합된 유기 층을 소금물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 그리고 감압 하에 증발시켰다. 미가공 혼합물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-70%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물을 산출하였다 (5.40 g, 95%). C₁₀H₁₄N₂O₂Na (M+Na)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 217.1; 확인: 217.1.

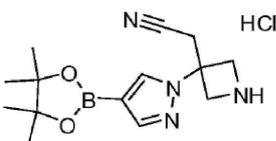
[0443] 단계 2: 삼차-부틸 3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트



[0444]

[0445] 아세토니트릴 (20 mL)에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (0.990 g, 5.10 mmol), 삼차-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.15 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]헵트-7-엔 (0.38 mL, 2.6 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 60°C에서 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-60%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (1.68 g, 84.8%)을 제공하였다. C₁₅H₂₂BN₄O₄ (M-55)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 333.2; 확인: 333.1.

[0446] 단계 3: {3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세토니트릴 하이드로클로라이드

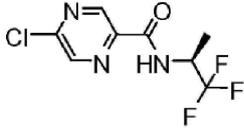


[0447]

[0448] 1,4-디옥산 (2.0 mL)내 4.0 N HCl을 메틸렌 클로라이드 (10 mL)내 삼차-부틸 3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트 (1.68 g, 4.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였고, 이후 감압 하에 농축시켜 추가적인 정제 없이 다

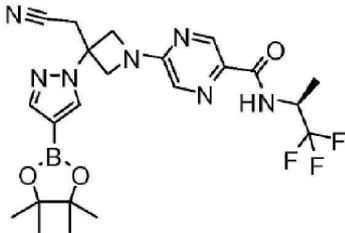
음 단계에서 바로 이용되는 HCl 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다. $C_{14}H_{22}BN_4O_2$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 289.2; 확인: 289.1.

[0449] 단계 4: 5-클로로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드



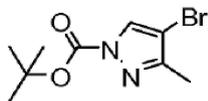
[0450] N,N-디이소프로필에틸아민 (1.3 mL, 7.5 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (10 mL)내 5-클로로피라진-2-카르복실산 (0.40 g, 2.5 mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.0 g, 2.8 mmol) 및 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (0.28 g, 2.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃으로 반응 혼합물의 반응을 마무리하였고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 층을 소금물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-15%)와 함께 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (0.47 g, 73%)을 제공하였다. $C_8H_8ClF_3N_3O$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 254.0; 확인: 253.9.

[0452] 단계 5: 5-{3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드



[0453] 1,4-디옥산 (5.0 mL)내 5-클로로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 (254 mg, 1.00 mmol), {3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 HCl 염 (325 mg, 1.00 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (401 μL, 2.30 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (구배: 20-80%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (0.49 g, 97%)을 제공하였다. $C_{22}H_{28}BF_3N_7O_3$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 506.2; 확인: 506.1.

[0455] 단계 6: 삼차-부틸 4-브로모-3-메틸-1H-피라졸-1-카르복실레이트



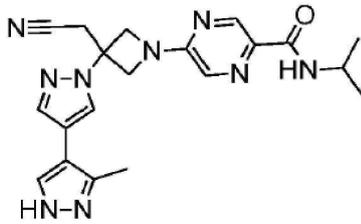
[0456] 아세트니트릴 (2 mL)내 4-브로모-3-메틸-1H-피라졸 (0.2 g, 1 mmol), 디-삼차-부틸디카보네이트 (0.30 g, 1.4 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.02 g, 0.1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.26 mL, 1.9 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 그리고 헥산내 에틸 아세테이트 (0-15%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (0.32 g)을 제공하였다. $C_5H_6BrN_2O_2$ (M-55)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 205.0; 확인: 204.9.

[0458] 단계 7: 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[0459] 질소 하에 1,4-디옥산 (1.6 mL) 그리고 물 (0.8 mL)내 5-{3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디

옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 (27.0 mg, 0.0533 mmol), 삼차-부틸 4-브로모-3-메틸-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.059 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.1 mg, 0.0027 mmol) 및 소듐 카보네이트 (17.0 mg, 0.160 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, RP-HPLC (pH = 2 조건)로 정제하여 TFA 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. C₂₀H₂₁F₃N₉O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 460.2; 확인: 460.0.

[0460] 실시예 2. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트



[0461]

[0462] 단계 1: 5-클로로-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드

[0463] *N,N*-다이소프로필에틸아민 (2.6 mL, 15 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (20 mL)내 5-클로로피라진-2-카르복실산 (0.80 g, 5.0 mmol), 벤조트라이졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (2.46 g, 5.56 mmol) 및 2-프로판아민 (0.47 mL, 5.6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃으로 반응 혼합물의 반응을 마무리하였고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 층을 소금물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-15%)로 용리시켜 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물을 제공하였다. C₈H₁₁ClN₃O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 200.1; 확인: 200.1.

[0464] 단계 2: 5-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드

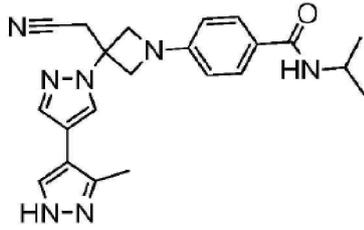
[0465] 1,4-디옥산 (5.0 mL)내 5-클로로-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드 (200 mg, 1.00 mmol), {3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 HCl 염 (325 mg, 1.00 mmol, 실시예 1, 단계 3으로부터 얻음) 및 *N,N*-다이소프로필에틸아민 (401 μL, 2.30 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (구배: 20-80%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (0.26 g, 58%)을 제공하였다. C₂₂H₃₁N₇O₃ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 452.3; 확인: 452.2.

[0466] 단계 3: 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[0467] 반응 유리병에서 디옥산 (0.5 mL) 그리고 물 (0.2 mL)내 디클로로메탄 (1:1) (2.3 mg, 0.0028 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (0.036 g, 0.17 mmol)와 삼차-부틸 4-브로모-3-메틸-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트 (15.7 mg, 0.0600 mmol), 5-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드 (25.8 mg, 0.0571 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) 복합체의 혼합물의 가스를 제거하고 밀봉하였다. 혼합물을 3시간 동안 110°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과시키고 그리고 RP-HPLC (pH = 2 조건)로 정제하여 TFA 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다. C₂₀H₂₄N₉O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 406.2; 확인: 406.1.

[0468] 실시예 3. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필벤즈아미드

트리플루오로아세테이트



[0469]

[0470]

단계 1: 에틸 4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조에이트

[0471]

디메틸 설펝사이드 (4 mL)내 에틸 4-플루오로벤조에이트 (0.841 g, 5.00 mmol, Aldrich에서 입수), 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (0.438 g, 4.00 mmol, Aldrich에서 입수) 및 포타슘 카보네이트 (1.38 g, 9.98 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 180°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 그리고 물과 소금물로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-50%)와 함께 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (0.643, 72.6%)을 제공하였다. C₁₂H₁₆NO₃ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 222.1; 확인: 222.1.

[0472]

단계 2: 4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조산

[0473]

물 (4 mL), 메탄올 (3 mL) 및 THF (6 mL)내 1-[4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐]-2-메톡시에탄올 (1.33 g, 6.00 mmol) 및 리튬 하이드로가이드 모노하이드레이트 (504 mg, 12.0 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 40°C 교반하였다. 혼합물을 3 N HCl 수성 용액 (~4 mL)으로 pH 약 7까지 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켜 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 바로 이용되는 미가공 산물 (1.10 g, 94.9%)을 제공하였다. C₁₀H₁₂NO₃ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 194.1; 확인: 194.1.

[0474]

단계 3: 4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-N-이소프로필벤즈아미드

[0475]

벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (4.64 g, 10.5 mmol, Aldrich에서 입수)를 디클로로메틸렌 (10 mL)내 4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)벤조산(1.93 g, 10.0 mmol), 2-프로판아민 (4.26 mL, 50.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.88 g, 30.0 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였고, 그리고 디클로로메탄으로 희석하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃과 소금물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (구배: 0-50%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (2.21 g, 94.3%)을 제공하였다. C₁₃H₁₉N₃O₂ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 235.1; 확인: 235.1.

[0476]

단계 4: N-이소프로필-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤즈아미드

[0477]

디클로로메틸렌 (20 mL)내 옥살릴 클로라이드 (1.05 mL, 12.4 mmol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 디메틸 설펝사이드 (1.71 mL, 24.1 mmol)를 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 -78°C에서 교반하였다. 이후 디클로로메틸렌 (20 mL)내 4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-N-이소프로필벤즈아미드 (1.72 g, 7.34 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78°C에서 교반하였고, 이후 트리에틸아민 (7.04 mL, 50.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가적인 1.5시간 동안 -78°C에서 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃과 소금물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켰다. 침전물을 에테르로 세척하고 여과로 수집하여 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 바로 이용되는 바람직한 산물 (1.32 g, 77%)을 제공하였다. C₁₃H₁₇N₂O₂ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 233.1; 확인: 233.1.

[0478]

단계 5: 4-[3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-일]-N-이소프로필벤즈아미드

[0479]

10분의 기간에 걸쳐 그리고 -6 - 0°C에서 테트라하이드로푸란 (7.10 mL, 7.10 mmol)내 1.0 M 포타슘 삼차-부톡사이드의 냉각된 (-6 - 0°C에서) 용액에 테트라하이드로푸란 (10 mL)내 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (1.20 mL, 7.43 mmol, Aldrich에서 입수)의 용액을 점적하여 첨가하였다. 반응물을 데우고 1시간 동안 실온에서 교반

하였다. 반응 혼합물을 -6℃에서 다시 냉각시켰다. 이후 10분의 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 테트라하이드로푸란 (10 mL)내 *N*-이소프로필-4-(3-옥소아제티딘-1-일)벤즈아미드 (1.30 g, 5.60 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 시간 동안 반응 혼합물의 온도는 -5 내지 0℃였다. 반응물을 실온까지 데워지도록 하였고 그리고 3시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔의 패드(pad)를 통해 여과시키고 그리고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과 물을 농축시켰고, 그리고 잔여물을 에테르로 처리하였다. 형성된 침전물을 여과로 수집하여 0.60 g의 바람직한 산물을 산출하였다. 모액(mother liquid)을 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (구배: 30-80%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (0.21 g)을 제공하였다. 전체 산물은 0.81 g (57%)이다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.88 (p, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 2H), 4.62 (dt, *J* = 5.1, 2.6 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm. C₁₅H₁₈N₃O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 256.1; 확인: 256.1.

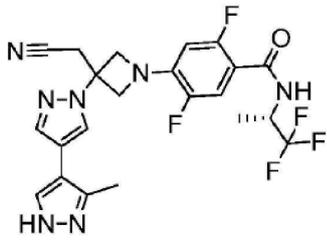
[0480] 단계 6: 4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필벤즈아미드

[0481] 이소프로필 알코올 (10 mL)내 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸 (2.98 g, 15.3 mmol), 4-[3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필벤즈아미드 (4.00 g, 15.7 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔 (1.17 g, 7.68 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 가열하였다. 혼합물을 35℃까지 냉각시켰다. 현탁액에 30 ml의 메틸 삼차-부틸 에테르 (MTBE)를 첨가하였고, 그리고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, MTBE로 세척하고, 그리고 감압 하에 건조시켜 바람직한 산물 (6.2 g 89.8%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm. C₂₄H₃₃BN₅O₃ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 450.3; 확인: 450.3.

[0482] 단계 7: 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

[0483] 반응 유리병에서 디옥산 (0.5 mL)과 물 (0.2 mL)내 디클로로메탄 (1:1) (2.33 mg, 0.00286 mmol)과 삼차-부틸 4-브로모-3-메틸-1*H*-피라졸-1-카복실레이트 (15.7 mg, 0.0600 mmol), 4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필벤즈아미드 (25.7 mg, 0.0571 mmol), 포타슘 포스페이트 (36.4 mg, 0.171 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페라신]디클로로팔라듐(II) 복합체의 혼합물의 가스를 제거하고 밀봉하였다. 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과시키고 그리고 RP-HPLC (pH = 2 조건)로 정제하여 TFA 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다. C₂₂H₂₆N₇O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 404.2; 확인: 404.1.

[0484] 실시예 4. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트



[0485] 단계 1: 2,4,5-트리플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드

[0487] 아세토니트릴 (50 mL)내 2,4,5-트리플루오로벤조산(5.00 g, 28.4 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 (40 μL)를 첨가하였고 그 다음 옥실릴 클로라이드 (3.60 mL, 42.6 mmol)를 첨가하였다. 90분 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 아세토니트릴 (50 mL)과 함께 공동-증발시켰다. 이후 잔여물을 메틸렌 클로라이드

(50 mL)에서 용해시켰다. 이 용액을 톨루엔 (100 mL)과 0.5 M 소듐 하이드록사이드 수성 용액 (142 mL, 71.0 mmol)내 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 하이드로클로라이드 (5.52 g, 36.9 mmol) (Synquest에서 입수, 98% ee)의 냉각된 (얼음조) 혼합물 내로 점적하여 첨가하였다. 첨가 후, 얼음조를 제거하였고, 그리고 반응물을 실온까지 데워지도록 하였다. 반응물을 하룻밤 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 메틸렌 클로라이드 (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 20% 소금물 (75 mL)과 물 (2 x 75 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켜 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 바로 이용되는 바람직한 산물 (6.49 g, 84%)을 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.50 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. C₁₀H₈F₆N₂O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 272.0; 확인: 272.0.

[0488] 단계 2: 2,5-디플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드

[0489] 아세트니트릴 (25 mL)내 2,4,5-트리플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (6.39 g, 23.6 mmol), 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (3.19 g, 28.3 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔 (8.81 mL, 58.9 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (75 mL)로 희석하였고 그리고 1N HCl (50 mL), 1N NaHCO₃ (60 mL), 20% 소금물 (50 mL) 및 물 (75 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켜 바람직한 산물 (7.59 g, 91.8%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (dp, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. C₁₃H₁₄F₅N₂O₂ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 325.1; 확인: 325.1.

[0490] 단계 3: 2,5-디플루오로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드

[0491] 실온에서 메틸렌 클로라이드 (93 mL)내 2,5-디플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (7.57 g, 23.3 mmol)의 용액에 아이오도벤젠 디아세테이트 (9.40 g, 29.2 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘일옥시 유리 라디칼 (1.82 g, 11.7 mmol) (TEMPO)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 0.5N NaHCO₃ (2x80 mL)로 세척하고, 20% 소금물 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (75 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 메틸렌 클로라이드내 0% 내지 5% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 MTBE (50 mL) 및 헵탄 (100 mL)으로부터 재결정화되어 무색의 고체로서 바람직한 산물 (5.44g, 72%)을 산출하는 미가공 산물을 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 12.1, 7.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. C₁₃H₁₂F₅N₂O₂ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 323.1; 확인: 323.0.

[0492] 단계 4: 4-[3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드

[0493] 디에틸 시아노메틸포스포네이트 (1.95 mL, 11.8 mmol)을 테트라하이드로푸란 (12 mL)으로 희석한 THF (11.8 mL, 11.8 mmol)내 1.0 M 포타슘 삼차-부톡사이드의 냉각된 (얼음조) 용액에 점적하여 첨가하였다. 얼음조를 제거하였고 그리고 반응물을 실온까지 데우고, 90분 동안 교반하였다. 반응 용액을 얼음조에서 다시 냉각시켰다. 이후 상기 제조된 용액을 테트라하이드로푸란 (50 mL)내 2,5-디플루오로-4-(3-옥소아제티딘-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (4.00 g, 12.4 mmol)의 냉각된 (얼음조) 용액에 12분간 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 얼음조를 제거하였고, 그리고 반응물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 20% 소금물 (75 mL)과 에틸 아세테이트 (75 mL)의 첨가로 퀴징하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0% 내지 30%)와 함께 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마

토그래피로 정제하여 바람직한 산물 (2.6g)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 - 8.37 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.94 - 4.75 (m, 4H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. C₁₅H₁₃F₅N₃O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 346.1; 확인: 346.1.

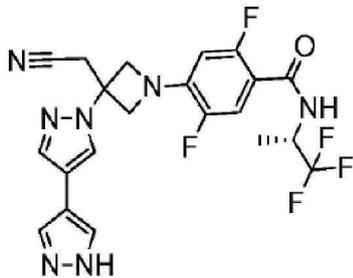
[0494] 단계 5: 4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드

[0495] 아세트니트릴 (20.2 mL)내 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸 (1.00 g, 5.15 mmol), 4-[3-(시아노메틸)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (1.78 g, 5.15 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]넵텐-7-엔 (0.31 mL, 2.1 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 50°C에서 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 잔여물을 이용하였다. C₂₄H₂₈BF₅N₅O₃ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 540.2; 확인: 540.1.

[0496] 단계 6: 4-[3-(시아노메틸)-3-(3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

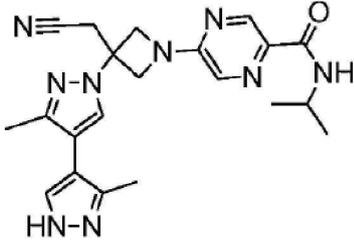
[0497] 질소 기체 하에 1,4-디옥산 (1.6 mL)과 물 (0.8 mL)내 4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (28.8 mg, 0.0533 mmol), 삼차-부틸 4-브로모-5-메틸-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.059 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.1 mg, 0.0027 mmol) 및 소듐 카보네이트 (17.0 mg, 0.160 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 층을 소금물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 RP-HPLC (pH = 2 조건)로 정제하여 TFA 염으로서 바람직한 산물을 제공하였다. C₂₂H₂₁F₅N₇O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 494.2; 확인: 494.0.

[0498] 실시예 5. 4-[3-(1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트



[0499] 4-브로모-1*H*-피라졸 및 4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드로 시작하여 실시예 4, 단계 6의 합성에 대해 설명된 것들과 유사한 절차를 이용하여 본 화합물을 제조하였다. C₂₁H₁₉F₅N₇O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 480.2; 확인: 480.0.

[0501] 실시예 6. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3,3'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-이소프로필피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트



[0502]

[0503] 단계 1: 삼차-부틸 3-(시아노메틸)-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트

[0504] 아세트니트릴 (20 mL)내 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸 (1.06 g, 5.10 mmol), 삼차-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카르복실레이트 (1.00 g, 5.15 mmol) 및 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]헵트-7-엔 (0.38 mL, 2.6 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 60°C에서 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-60%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물을 제공하였다. C₁₆H₂₄BN₄O₄ (M-55)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 347.2; 확인: 347.1.

[0505] 단계 2: {3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 하이드로클로라이드

[0506] 디옥산 (3 mL)내 4.0 N HCl을 메틸렌 클로라이드 (10 mL)내 삼차-부틸 3-(시아노메틸)-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 HCl 염으로서 미가공 산물을 제공하였다. C₁₅H₂₄BN₄O₂ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 303.2; 확인: 303.1.

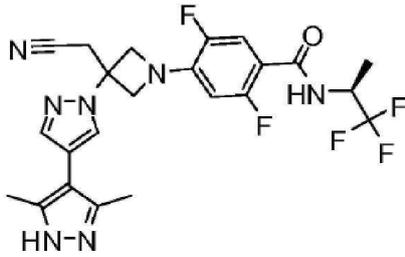
[0507] 단계 3: 5-{3-(시아노메틸)-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드

[0508] 삼차-부틸 알코올 (12 mL, 120 mmol)내 {3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 HCl 염 (0.43 g, 1.3 mmol), 5-클로로-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드 (0.24 g, 1.2 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.63 mL, 3.6 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 헥산내 에틸 아세테이트 (0-60%)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 바람직한 산물을 제공하였다. C₂₃H₃₃BN₇O₃ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 466.3; 확인: 466.2.

[0509] 단계 4: 5-[3-(시아노메틸)-3-(3,3'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

[0510] 4-브로모-3-메틸-1H-피라졸 및 5-{3-(시아노메틸)-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드로 시작하여 실시예 4, 단계 6의 합성에 대해 설명된 것들과 유사한 절차를 이용하여 본 화합물을 제조하였다. C₂₁H₂₆N₉O (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 420.2; 확인: 420.1.

[0511] 실시예 7. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드



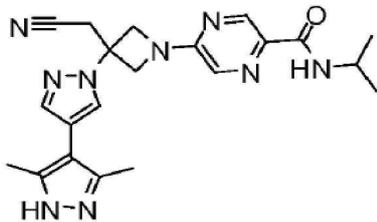
[0512]

[0513]

1,4-디옥산 (10 mL)/물 (5 mL)내 4-{3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (329 mg, 0.610 mmol, 실시예 4, 단계 5로부터 얻음), 4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸 (206 mg, 1.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (110 mg, 0.098 mmol) 및 소듐 카보네이트 (320 mg, 3.0 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하였고 그리고 1시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물과 소금물로 세척하고, 농축시켰다. 잔여물을 우선 실리카 겔 (0-100% EtOAc/헥산 그 다음 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴)로, 이후 제조용-LCMS (60 mL/분의 유속으로, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유한 아세트니트릴/물의 구배로 용리시키는, XBridge C18 칼럼)로 정제하여 바람직한 산물 (30 mg, 9.7%)을 산출하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (1H, s), 8.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.10 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.34 (1H, m), 6.61 (1H, s), 4.77 (1H, m), 4.62 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.64 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.31 (6H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm. C₂₃H₂₃F₃N₇O (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 508.2; 확인: 508.0.

[0514]

실시예 8. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드



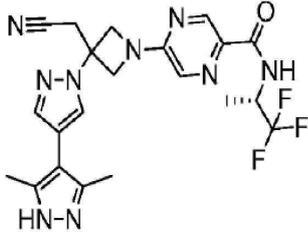
[0515]

[0516]

1,4-디옥산 (2 mL)/물 (1 mL)내 5-{3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드 (256 mg, 0.567 mmol, 실시예 2, 단계 2로부터 얻음), 4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸 (119 mg, 0.681 mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀 - (2'-아미노비페닐-2-일)(클로로)팔라듐 (1:1) (67 mg, 0.085 mmol) 및 세슘 카보네이트 (550 mg, 1.7 mmol)의 혼합물을 질소로 3회 퍼징하였다. 반응물을 2시간 동안 53°C까지 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 소금물로 세척하고 농축시켰다. 결과적 잔여물을 우선 실리카 겔 (0-100% EtOAc/헥산 그 다음 10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴)로, 이후 제조용-LCMS (60 mL/분의 유속으로, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유한 아세트니트릴/물의 구배로 용리시키는, XBridge C18 칼럼)로 정제하여 바람직한 산물 (0.1 g, 40%)을 산출하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.12(1H, s), 8.06 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.71 (1H, s), 4.72 (2H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.08 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.22 (6H, s), 1.16 (6H, d, *J* = 6.5 Hz) ppm. C₂₁H₂₆N₉O (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 420.2; 확인: 420.0.

[0517]

실시예 9. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트



[0518]

[0519]

[0520]

단계 1. [3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아세트아미드]아세토니트릴 하이드로클로라이드

1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL)내 삼차-부틸 3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아세트아미드-1-카르복실레이트 (381 mg, 0.981 mmol, 실시예 1, 단계 2로부터 얻음), 4-브로모-3,5-디메틸-1H-피라졸 (206 mg, 1.18 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (110 mg, 0.098 mmol) 및 소듐 카보네이트 (310 mg, 2.9 mmol)의 혼합물을 N₂로 퍼징하였고, 그리고 2시간 동안 110°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, EtOAc로 희석하고, 이후 물로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고 실리카 겔 (0-100% EtOAc/헥산 그 다음 0-10% MeOH/디클로로메탄으로 용리시킴) 상에서 정제하여 삼차-부틸 3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아세트아미드-1-카르복실레이트 (90 mg, 26%)를 산출하였다. C₁₈H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 357.2; 확인: 357.2. 이 중간체를 2시간 동안 실온에서 메틸렌 클로라이드 (1 mL)에서 디옥산 (1.2 mL, 4.9 mmol)내 4.0 M 염화수소로 처리하였다. 혼합물을 건조상태까지 스트리핑(striping)하여 바람직한 산물을 산출하였다. C₁₃H₁₇N₆ (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 257.1; 확인: 257.1.

[0521]

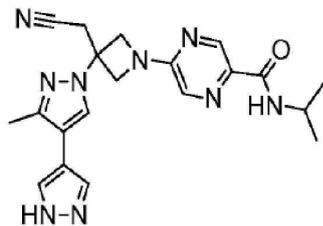
단계 2. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아세트아미드-1-일]-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세트레이트

[0522]

삼차-부틸 알코올 (1 mL)내 [3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아세트아미드-3-일]아세토니트릴 하이드로클로라이드 (13 mg, 0.039 mmol), 5-클로로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 (11 mg, 0.043 mmol, 실시예 1, 단계 4로부터 얻음) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (28 μL, 0.16 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 MeOH로 희석하고 제조용 LCMS (pH=2 조건)로 정제하여 TFA 염 (4.1 mg, 22%)으로서 바람직한 산물을 산출하였다. C₂₁H₂₃F₃N₉O (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 474.2; 확인: 474.0.

[0523]

실시예 10. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아세트아미드-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세트레이트



[0524]

단계 1: 삼차-부틸 4-브로모-1H-피라졸-1-카르복실레이트

[0525]

4-브로모-1H-피라졸로 시작하여 실시예 1, 단계 6의 합성에 대해 설명된 것들과 유사한 절차를 이용하여 본 화합물을 제조하였다. C₄H₄BrN₂O₂ (M-55)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 191.0; 확인: 190.9.

[0526]

단계 2: 5-[3-(시아노메틸)-3-(3-메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아세트아미드-1-일]-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세트레이트

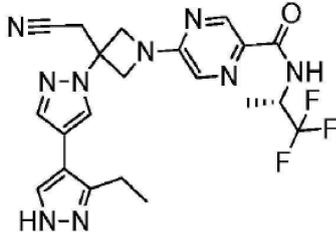
[0527]

삼차-부틸 4-브로모-1H-피라졸-1-카르복실레이트 및 5-{3-(시아노메틸)-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸-1-일]아세트아미드-1-일}-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드로 시작하여 실시

[0528]

예 4, 단계 6의 합성에 대해 설명된 것들과 유사한 절차를 이용하여 본 화합물을 TFA 염으로서 제조하였다. $C_{20}H_{24}N_9O$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 406.2; 확인: 406.1.

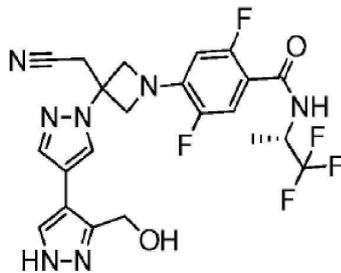
[0529] 실시예 11. 5-[3-(시아노메틸)-3-(3'-에틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트



[0530]

[0531] 5-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피라진-2-카르복사미드 (실시예 1, 단계 5) 및 4-브로모-3-에틸-1*H*-피라졸로 시작하여 실시예 4, 단계 6의 합성에 대해 설명된 것들과 유사한 절차를 이용함으로써 본 화합물을 TFA 염으로서 제조하였다. $C_{21}H_{23}F_3N_9O$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 474.2; 확인: 474.0.

[0532] 실시예 12. 4-[3-(시아노메틸)-3-[3'-(하이드록시메틸)-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트



[0533]

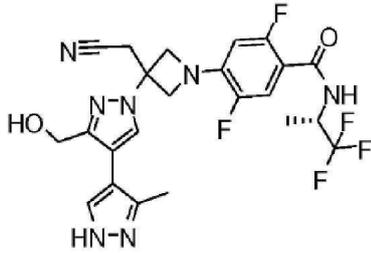
[0534] 단계 1: (4-브로모-1*H*-피라졸-5-일)메탄올

[0535] 소듐 테트라하이드로보레이트 (0.13 g, 3.4 mmol)는 테트라하이드로푸란 (5 mL)내 4-브로모-1*H*-피라졸-5-카르발데하이드 (0.30 g, 1.7 mmol, Maybridge로부터 입수)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ 으로 퀴칭하였고, 그리고 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 소금물로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고 그리고 감압 하에 농축시켜 추가적인 정제 없이 다음 단계 반응에서 바로 이용되는 미가공 산물을 제공하였다. $C_4H_6BrN_2O$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 177.0; 확인: 176.9.

[0536] 단계 2: 4-[3-(시아노메틸)-3-[3'-(하이드록시메틸)-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

[0537] 4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 및 (4-브로모-1*H*-피라졸-3-일)메탄올로 시작하여 실시예 4, 단계 6의 합성에 대해 설명된 것들과 유사한 절차를 이용함으로써 본 화합물을 TFA 염으로서 제조하였다. $C_{22}H_{21}F_3N_7O_2$ (M+1)⁺에 대하여 계산된 LCMS: m/z = 510.2; 확인: 510.0.

[0538] 실시예 13. 4-[3-(시아노메틸)-3-[3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드



[0539]

[0540]

단계 1. 에틸 4-브로모-1-*(3-(시아노메틸)-1-[2,5-디플루오로-4-({[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}카르보닐)페닐]아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트*

[0541]

마이크로파 유리병(microwave vial)에 이소프로필 알코올 (10 mL), 에틸 4-브로모-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트 (ChemBridge로부터 입수) (788 mg, 3.60 mmol), 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔 (48.9 μ L, 0.327 mmol) 및 4-[3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (실시예 4, 단계 4로부터 얻음, 1.13 g, 3.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 80°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 진공에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (헥산내 0-35% 에틸 아세테이트로 용리시킴)로 정제하여 백색 거품으로서 바람직한 산물을 산출하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 12.5 및 6.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 11.9 및 7.3 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 15.5 및 7.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.31 (m, 6H) ppm. C₂₁H₂₀BrF₅N₅O₃ (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 564.1; 확인: 563.8.

[0542]

단계 2. 에틸 1-*(3-(시아노메틸)-1-[2,5-디플루오로-4-({[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}카르보닐)페닐]아제티딘-3-일)-3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-3-카르복실레이트*

[0543]

마이크로파 유리병을 삼차-부틸 알코올 (1.2 mL), 및 물 (1.2 mL), 세슘 플루오라이드 (683 mg, 4.50 mmol), 에틸 4-브로모-1-*(3-(시아노메틸)-1-[2,5-디플루오로-4-({[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}카르보닐)페닐]아제티딘-3-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트* (725 mg, 1.28 mmol) 및 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1*H*-피라졸 (401 mg, 1.93 mmol)로, 그 다음 Pd-127 (49 mg, 0.064 mmol) (Johnson Mathew로부터 입수)로 채웠다. 반응 혼합물을 48시간 동안 85°C에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 결과적인 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (헥산내 30-100% 에틸 아세테이트로 용리시킴)로 정제하여 오일로서 바람직한 산물을 산출하였다. C₂₅H₂₆F₅N₇O₃ (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 566.2; 확인: 566.0.

[0544]

단계 3. 4-*(3-(시아노메틸)-3-[3-(하이드록시메틸)-3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일]아제티딘-1-일)-2,5-디플루오로-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드*

[0545]

THF (0.5 mL)내 에틸 1-*(3-(시아노메틸)-1-[2,5-디플루오로-4-({[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}카르보닐)페닐]아제티딘-3-일)-3'-메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-3-카르복실레이트* (35 mg, 0.062 mmol)의 용액에 THF (0.12 mL, 0.25 mmol)내 2.0 M 리튬 테트라하이드로보레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 천천히 퀴칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 결과적 잔여물을 제조용-LCMS (60 mL/분의 유속으로, 0.1% 암모늄 하이드록사이드를 함유한 아세토니트릴/물의 구배로 용리시키는, XBridge C18 칼럼)로 정제하여 바람직한 산물을 산출하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.45 (dd, *J* = 8.9 및 2.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). C₂₃H₂₃F₅N₇O₂ (M+H)⁺에 대하여 계산된 LCMS: *m/z* = 524.2; 확인: 524.0.

[0546]

실시예 14. 4-*(3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일)-2,5-디플루오로-*N*-*

[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (절차 1)

[0547]

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (24.8 mg, 0.0489 mmol)에 에탄올 (0.3 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 형성하였다. 이소프로판올내 인산 (0.064 mL, 1 M, 0.064 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 2분 동안 교반하여 슬러리(slurry)를 형성하였다. 이후 이 슬러리를 하룻밤 동안 지속적으로 교반하였다. 혼합물을 여과시켰고, 그리고 여과 케이크(filter cake)를 메틸 삼차-부틸 에테르 (MTBE)로 세척하였다. 여과 케이크를 공기-건조시켜 표제 염 (26.3 mg, 88.9%)을 제공하였다. 인산 염에 대하여 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 결정하였고 이는 도 1에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 2에서 제공된다.

표 2

2-세타	높이	H%
6.848	841	64.7
8.225	135	10.4
11.778	214	16.5
12.854	378	29.1
13.577	543	41.7
14.741	157	12.1
15.967	589	45.3
16.557	1061	81.6
17.425	216	16.6
18.021	299	23
19.907	1139	87.6
20.791	1300	100
21.267	248	19.1
22.556	168	12.9
23.77	949	73
24.667	716	55.1
25.698	913	70.2
26.159	434	33.4
27.392	140	10.8
28.647	199	15.3
29.667	251	19.3
30.411	333	25.6
31.213	141	10.9
32.115	84	6.5
32.893	170	13.1
33.572	109	8.4
34.449	108	8.3
35.264	82	6.3
35.741	78	6
36.709	170	13.1
37.381	103	7.9
38.828	63	4.9
39.443	117	9
40.559	88	6.8
41.227	88	6.8
43.396	61	4.7
44.1	90	6.9

[0548]

[0549]

실시예 15. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-

[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (절차 2)

[0550]

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (24.6 mg, 0.0485 mmol)에 아세트니트릴 (0.3 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 형성하였다. 이소프로판올내 인산 (0.063 mL, 1 M, 0.063 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 2시간 동안 교반하여 슬러리를 형성하였으며, 이후 상기 슬러리를 하룻밤 동안 지속적으로 교반하였다. 이 혼합물을 여과시켰고, 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과 케이크를 공기-건조시켜 표제 염 (26.27 mg, 89.5%)을 제공하였다. 인산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 이는 도 2에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 3에서 제공된다.

표 3

2-세타	높이	H%
6.884	499	54.1
8.305	90	9.7
11.868	165	17.9
12.945	302	32.8
13.685	411	44.6
14.831	125	13.6
16.116	368	40
16.656	818	88.8
17.528	184	19.9
18.135	278	30.1
20.003	845	91.7
20.898	921	100
21.335	178	19.3
22.409	139	15.1
22.701	135	14.6
23.894	711	77.2
24.796	535	58.1
25.821	778	84.4
26.266	245	26.6
27.483	122	13.2
28.742	160	17.4
29.761	208	22.6
30.539	237	25.7
31.331	111	12
32.176	55	5.9
33.026	134	14.5
33.714	88	9.5
34.542	69	7.5
35.263	60	6.5
35.829	48	5.3
36.838	108	11.8
37.369	64	7
38.956	53	5.8
39.631	89	9.7
40.7	75	8.2
41.298	71	7.7
43.504	54	5.9
44.228	76	8.3

[0551]

[0552]

실시예 16. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-

[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (절차 3)

[0553]

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (98.93 mg, 0.195 mmol)에 이소프로판올 (1.23 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 형성하였다. 이소프로판올내 인산 (0.273 mL, 1 M, 0.273 mmol, 1.4 당량)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하여 슬러리를 형성하였다. 이후 이 슬러리를 실온까지 냉각시켰고 그리고 하룻밤 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시켰고, 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과 케이크를 공기-건조시켜 표제 염 (109.1 mg, 92.4%)을 제공하였다. 인산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 이는 도 3에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 4에서 제공된다.

표 4

2-세타	높이	H%
6.856	1268	100
8.237	133	10.5
11.765	209	16.5
12.859	343	27
13.596	472	37.2
14.74	127	10
15.931	403	31.8
16.569	912	72
17.425	177	13.9
17.964	80	6.3
18.495	117	9.2
19.926	876	69
20.783	865	68.2
21.274	197	15.6
22.561	152	12
23.727	634	50
24.637	370	29.2
25.706	443	35
26.157	290	22.9
27.597	117	9.3
28.627	120	9.5
29.682	151	11.9
30.389	186	14.6
31.186	103	8.1
32.128	55	4.3
32.872	98	7.7
33.483	72	5.7
34.435	87	6.8
35.257	42	3.3
35.742	56	4.4
36.667	95	7.5
37.413	84	6.7
39.574	56	4.4
41.182	60	4.8
44.124	64	5

[0554]

[0555]

실시예 17. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (절차 4)

- [0556] 단계 1. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (미가공)
- [0557] 18분에 걸쳐 50℃에서 메탄올 (520.0 mL) 및 이소프로판올 (2550.0 mL)내 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (405.0 g, 798.1 mmol)의 투명한 용액에 이소프로판올 (120.0 mL)내 85% 인산 (119.65 g, 1037.8 mmol)의 수성 용액을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 결과적 슬러리를 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 이후 40분에 걸쳐 n-헵탄 (4050.0 mL)을 슬러리에 첨가하였고, 동시에 슬러리의 내부 온도는 46 내지 53℃로 유지하였다. n-헵탄의 첨가 후, 슬러리를 실온까지 점진적으로 냉각시켰고 그리고 19시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 고체를 여과로 수집하고, 이소프로판올과 n-헵탄의 혼합물 (부피로 3 : 10, 2 x 700 mL), 그 다음 n-헵탄 (3 x 550 mL)으로 세척하고, 그리고 실온에서 진공 하에 건조시켜 미가공 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (434.6 g, 89.9% 수득율)을 제공하였다.
- [0558] 단계 2. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (정제됨)
- [0559] 실온에서 오버헤드 교반 기작(overhead stirring mechanism) 및 Teflon-코팅 열전대를 갖춘 22 L 둥근 바닥 플라스크 내로 단계 1의 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산 염 (958.3 g, 1583 mmol) 및 메탄올 (MeOH, 9583.0 mL)을 첨가하였다. 결과적 슬러리를 50℃까지 가열하여 투명하고, 밝은 오렌지 색의 용액을 산출하였다. 용액을 광택 여과시키고, 22 L 플라스크로 다시 옮기고 그리고 가열하여 70분에 걸쳐 증류 메탄올 (4793 g, 6090 mL)에 환류시켰다. 이후 30분에 걸쳐 이소프로판올 (7700 mL)을 플라스크에 첨가하였고, 동시에 용액의 온도는 50 내지 65℃로 유지하였다. 이소프로판올의 완전한 첨가 후, n-헵탄 (14400 mL)을 소량으로(portion-wise) 첨가하였고 동시에 2.5시간에 걸쳐 용매 혼합물 (MeOH, IPA 및 n-헵탄)의 완전한 증류를 유지하였다. 총 10818 g (15000 mL)의 용매 혼합물을 증류시켰다. 결과적 슬러리를 실온까지 점진적으로 냉각시켰고, 그리고 17 시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 이소프로판올 및 n-헵탄의 혼합물 (부피로 1 : 5, 3000 mL), 그 다음 n-헵탄 (3 x 4000 mL)으로 세척하고, 그리고 실온에서 진공 하에 건조시켜 황백색의 결정질 분말로서 표제 화합물 (925.7 g, 96.6% 수득율)을 제공하였다.
- [0560] 인산 염은 ¹H NMR에 의해 1:1 염으로 나타났고 그리고 결정도(crystallinity)는 XRPD로 확인하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.35 (br. s, 4H), 8.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.8, 156.7 (d, J_{CF} = 246.5 Hz), 146.9 (d, J_{CF} = 236.1 Hz), 141.6 (dd, J_{CF} = 13.0, 11.7 Hz), 140.3, 138.3, 125.8 (q, J_{CF} = 281.8 Hz), 125.6, 117.2, 116.4 (dd, J_{CF} = 22.3, 4.6 Hz), 115.1, 111.3 (dd, J_{CF} = 15.7, 5.8 Hz), 107.7, 102.0 (dd, J_{CF} = 29.5, 4.5 Hz), 62.3, 57.7, 57.7, 45.8 (q, J_{CF} = 30.5 Hz), 27.0, 13.3 (d, J_{CF} = 1.7 Hz), 11.7. C₂₃H₂₂F₅N₇O (calc. MW 507.46); LCMS: (EI) m/e 508.1 (M⁺ + H). DSC는 도 4A에서 나타난 바와 같이 약 227.62℃ (224.45℃ 에서 개시)에서 뾰족한 용해 피크를 보여주었다. 표제 화합물은 도 4B에서 나타난 바와 같이 최대 200℃에서 0.129%의 무게 손실을 보여주었다. 인산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 그리고 이는 도 4C에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 5에서 제공된다.

표 5

2-세타	높이	H%
6.805	8160	100
7.278	56	0.7
8.164	230	2.8
11.065	68	0.8
11.685	1060	13
12.798	260	3.2
13.512	920	11.3
14.667	110	1.3
15.923	686	8.4
16.49	2186	26.8
17.022	236	2.9
17.292	111	1.4
17.991	137	1.7
18.448	703	8.6
19.827	1407	17.2
20.677	2119	26
21.236	199	2.4
22.079	275	3.4
22.421	406	5
23.592	2119	26
24.635	424	5.2
25.317	296	3.6
25.64	674	8.3
26.161	363	4.5
27.284	94	1.2
27.989	198	2.4
28.628	118	1.4
29.63	135	1.7
30.419	455	5.6
32.099	60	0.7
32.832	148	1.8
33.346	166	2
34.436	447	5.5
35.711	117	1.4
36.719	295	3.6
37.349	135	1.7
38.802	53	0.6
39.585	108	1.3
40.565	64	0.8
41.224	260	3.2
42.44	68	0.8

[0561]

[0562]

실시예 18. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염산 염 (절차 1)

[0563]

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (97.64 mg, 0.192 mmol)에 2-부탄올 (1.2 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 2분 동안 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 이소프로판올/이소프로필아세테이트내 염산 (0.29 mL, IPAc내 3.7 M HCl로부터 IPA/IPAc내 1 M, 0.29 mmol, 1.5 당량)을 첨가하여 투명한 용액을 산출하였다. 이 용액을 6분 동안 교반하여 슬러리를 형성하였다. 이후 이 슬러리를 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 슬러리를 여과시켰고 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과 케이크를 45-50°C에서 12시간 동안 진공 하에 건조시켜 표제 염 (97.8 mg, 93.4%)을 제공하였다. DSC는 도 5A에서 나타난 바와 같이 약 213.07°C (209.22°C에서 개시)에서 뾰족한 용해 피크를 보여주었다. 표제 화합물은 도 5B에서 나타난 바와 같이 최대 약 210°C에서

4.635%의 무게 손실을 보여주었다. 염산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 그리고 이는 도 5C에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 6에서 제공된다.

표 6

2-세타	높이	H%
7.067	208	38
12.234	289	53
13.716	308	56.4
14.48	133	24.4
14.784	295	54
15.459	289	52.9
16.259	181	33.1
16.609	359	65.7
17.121	347	63.5
19.486	129	23.5
20.439	147	27
21.259	95	17.4
22.865	223	40.8
23.857	335	61.3
24.771	546	100
25.704	204	37.4
26.496	284	51.9
27.429	334	61.1
28.354	194	35.6
28.71	106	19.3
31.472	70	12.8
31.84	117	21.4
34.09	117	21.5
40.551	58	10.6
41.48	75	13.8
44.075	53	9.7

[0564]

[0565] 실시예 19. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 염산 염 (절차 2)

[0566] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (52.12 mg, 0.103 mmol)에 이소프로판올 (0.5 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 3분 동안 교반하여 투명한 용액을 형성하였다. 이후 이소프로판올/이소프로필아세테이트내 염산 (0.144 mL, IPAc내 3.7 M HCl로부터 IPA/IPAc내 1 M, 0.144 mmol, 1.4 당량)을 첨가하여, 투명한 용액을 야기 하였다. 투명한 용액을 6-8분 동안 교반하여 슬러리를 형성하였다. 이후 이 슬러리를 5시간 동안 실온에서 교반 하였다. 이후 슬러리를 여과시켰고 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과 케이크를 공기-건조시켜 표 제 염 (51.2 mg, 91.6%)을 제공하였다. 염산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 그리고 이는 도 6에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 7에서 제공된다.

표 7

2-세타	높이	H%
6.967	164	47.1
12.082	267	76.8
13.388	202	58
13.71	150	43.1
14.831	101	29.1
15.438	97	27.9
16.243	174	50.1
16.634	348	100
16.97	189	54.2
17.576	76	21.8
19.672	96	27.5
20.758	141	40.6
21.163	94	27.1
22.879	110	31.7
23.928	115	33
24.735	128	36.8
25.097	149	42.9
26.444	120	34.4
26.767	112	32.2
27.416	147	42.3
28.344	105	30.2
28.686	105	30.2
29.508	58	16.7
30.156	67	19.2
31.853	50	14.3
41.126	44	12.7

[0567]

[0568] 실시예 20. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 브롬화 수소산 염

[0569] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (54.74 mg, 0.108 mmol)에 이소프로판올 (0.6 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 3분 동안 교반하여 투명한 용액을 산출하였다. 이소프로판올/물내 브롬화 수소산 (0.151 mL, 물내 48% HBr로부터 1 M IPA/물, 0.144 mmol, 1.4 당량)을 첨가하여, 투명한 용액을 야기하였고, 이후 상기 용액을 8분 동안 교반하여 슬러리를 형성하였다. 이 슬러리를 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 슬러리를 여과시켰고 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과 케이크를 공기-건조시켜 표제 염 (53.12 mg, 83.7%)을 제공하였다. DSC는 도 7A에서 나타난 바와 같이 약 203.19°C (199.26°C에서 개시)에서 뾰족한 용해 피크를 보여주었다. 표제 화합물은 도 7B에서 나타난 바와 같이 최대 약 100°C에서 오로지 약간의 무게 손실을 보여주었다. 브롬화 수소산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 그리고 이는 도 7C에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 8에서 제공된다.

표 8

2-세타	높이	H%
7.007	254	36.6
12.179	139	20.1
12.445	116	16.8
13.468	86	12.4
14.377	297	42.9
15.042	65	9.4
15.622	192	27.6
16.211	140	20.1
17.051	281	40.5
17.407	87	12.5
18.5	62	8.9
19.583	121	17.5
20.222	308	44.4
21.104	347	50
22.821	376	54.2
23.484	338	48.8
23.663	137	19.8
24.279	137	19.8
24.889	693	100
25.425	171	24.7
25.99	76	11
26.62	203	29.3
27.095	330	47.6
27.483	116	16.7
28.208	382	55.1
28.572	159	22.9
29.801	134	19.3
30.33	89	12.8
31.278	160	23
31.971	66	9.5
33.731	118	17.1
34.608	103	14.8
35.638	68	9.8
36.746	111	16
38.497	72	10.3
39.297	112	16.2
40.476	98	14.2
41.364	169	24.4
43.37	68	9.8
43.804	60	8.7

[0570]

[0571] 실시예 21. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 황산 염 (절차 1)

[0572] 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (47 mg, 0.103 mmol)에 이소프로판올 (0.5 mL)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 3분 동안 교반하여 투명한 용액을 산출하였다. 이소프로판올내 황산 (98% 황산으로부터 IPA내 0.5 M, 0.051 mmol, 0.55 당량)을 첨가하여, 투명한 용액을 야기하였고, 이후 상기 용액을 6-8분 동안 교반하여 슬러리를 형성하였다. 이후 이 슬러리를 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후 슬러리를 여과시켰고 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과 케이크를 공기-건조시켜 표제 염 (18.84 mg, 33.6%)을 제공하였다. DSC는 도 8A에서 나타난 바와 같이 136.16°C 및 146.97°C (122.15°C에서 개시)에서 2개의 흡열값(endotherm) 그리고 259.16°C (255.09°C에서 개시)에서 뾰족한 흡열값을 보여주었다. 황산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 그

리고 이는 도 8B에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 9에서 제공된다.

표 9

2-세타	높이	H%
3.742	151	18.4
7.322	228	27.7
9.892	93	11.3
12.57	74	9
13.642	56	6.8
14.713	341	41.4
16.307	81	9.8
17.412	60	7.3
18.978	125	15.2
19.628	823	100
20.982	73	8.9
21.256	212	25.8
22.041	66	8
24.625	691	84
25.902	66	8
26.529	123	15
27.083	174	21.1
28.18	175	21.2
30.706	91	11.1
32.369	53	6.4
34.766	96	11.6
38.298	50	6
38.663	74	9
42.485	48	5.8

[0573]

[0574]

실시예 22. 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 황산 염 (절차 2)

[0575]

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1*H*,1'*H*-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 (27.91 mg, 0.055 mmol)에 이소프로판올 (0.5 mL)을 첨가하여 투명한 용액을 형성하였다. 물내 황산 (1.0 M, 0.06 mmol, 1.09 당량)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 교반하여 슬러리를 형성하였다. 이 슬러리를 60°C까지 가열하였고 그리고 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 실온까지 교반하였고 그리고 하룻밤 동안 지속적으로 교반하였다. 결과적 혼합물을 여과시켰고 그리고 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 이후 여과 케이크를 건조시켜 표제 염을 제공하였다. 황산 염에 대하여 XRPD 패턴을 결정하였고 그리고 이는 도 9에서 나타난다. 2-세타 피크의 목록이 아래 표 10에서 제공된다.

표 10

2-세타	높이	H%
4.843	191	22.5
7.313	218	25.8
9.856	116	13.7
12.556	95	11.2
13.61	57	6.8
14.703	361	42.6
15.261	64	7.5
16.309	147	17.3
18.941	149	17.6
19.611	847	100
20.952	113	13.3
21.242	241	28.4
21.708	100	11.8
24.609	620	73.2
26.513	130	15.3
27.026	126	14.8
28.19	167	19.7
30.659	86	10.1
32.346	60	7
34.711	108	12.7
38.597	82	9.7
41.082	55	6.4
42.435	43	5.1

[0576]

[0577] 실시예 A: 시험관내 JAK 키나아제 어세이

[0578]

본 명세서에서의 화합물을 Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94-104에서 설명된 다음 시험관내 어세이에 따라 JAK 표적의 저해제 활성화에 대해 시험하였다. 곤충 세포에서 바칼로바이러스를 이용하여 N-말단 His 태그를 가진 인간 JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) 및 JAK3 (a.a. 781-1124)의 촉매 도메인을 발현시켰고 그리고 정제시켰다. 비오틸화 펩티드의 인산화를 측정함으로써 JAK1, JAK2 또는 JAK3의 촉매 활성을 어세이하였다. 균일 시간 분해 형광(homogenous time resolved fluorescence (HTRF))으로 인산화 펩티드를 검출하였다. 100 mM NaCl, 5 mM DTT, 및 0.1 mg/mL (0.01%) BSA와 50 mM 트리스 (pH 7.8) 완충액내 효소, ATP 및 500 nM 펩티드를 함유한 40 μ L 반응물에서 각각의 키나아제에 대해 화합물의 IC₅₀을 측정하였다. 1 mM IC₅₀ 측정을 위하여, 반응에서 ATP 농도는 1 mM이었다. 1시간 동안 실온에서 반응을 수행하였고, 이후 어세이 완충액내 20 μ L 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20으로 중단시켰다 (Perkin Elmer, Boston, MA). 유로폼 표지된 항체에 결합하는 것은 40분 동안 일어났고 그리고 퓨전 플레이트 판독기(Fusion plate reader)에서 HTRF 신호를 측정하였다 (Perkin Elmer, Boston, MA). 예시 화합물과 관련된 데이터에 대하여 표 11을 참고한다.

표 11

JAK 효소 어세이 (1 mM ATP 에서)에 대한 IC₅₀ 데이터

실시에 번호	JAK1 IC ₅₀ (nM)*	JAK2 IC ₅₀ (nM)*	JAK2/ JAK1
1	+	++++	>10
2	+	++	>10
3	+	+++	>10
4	+	++	>10
5	++	+++	>10
6	+	+++	>10
7	+	++	>10
8	+	++	>10
9	+	++	>10
10	++	+++	
11	++	+++	
12	++	+++	
13	+	+++	>10
17	+	++	>10

*300 nM 이하 (+); >300 nM 내지 1000 nM (++); >1000 nM (+++); >700 nM (++++)

[0579]

[0580]

실시에 B: 세포 어세이

[0581]

성장을 위해, 사이토카인에 좌우되고 따라서 JAK/STAT 신호 변환에 좌우되는 암 세포주들 RPMI 1640, 10% FBS, 및 1 nG/mL의 적절한 사이토카인에서 웰당 6000개 세포로 도말하였다 (96 웰 플레이트 형식). 화합물을 DMSO/배지 (최종 농도 0.2% DMSO)내 세포에 첨가할 수 있고 그리고 37°C, 5% CO₂에서 72시간 동안 인큐베이션할 수 있었다. CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) 그 다음 TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA) 정량을 이용하여 세포 생존력에 미치는 화합물의 효과를 평가한다. 비-JAK 유도 세포주들 이용하여 동일한 어세이 판독과 병행하여 화합물의 잠재적인 오프-타겟(off-target) 효과를 측정한다. 전형적으로 모든 실험을 이중으로 수행한다.

[0582]

또한, JAK 키나아제 또는 잠재적인 하류 기질, 가령 STAT 단백질, Akt, Shp2, 또는 Erk의 인산화에 미치는 화합물의 효과를 검사하는 데에 상기 세포주들 이용할 수 있다. 하룻밤 동안의 사이토카인 결핍, 그 다음 화합물과 간단한 전인큐베이션 (2시간 이하) 그리고 대략 1시간 이하의 사이토카인 자극에 따라 이들 실험을 수행할 수 있다. 이후 단백질을 세포로부터 추출하였고 그리고 인산화된 단백질과 완전한 단백질을 구별할 수 있는 항체를 이용한 웨스턴 블롯팅 또는 ELISA를 비롯하여 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자에게 익숙한 기술로 분석하였다. 이들 실험은 정상 세포 또는 암세포를 활용하여 종양 세포 생존 생물학 상에서 또는 염증 질환의 매개자 상에서 화합물의 활성을 조사할 수 있다. 예를 들어, 후자와 관련하여, STAT 단백질(들)의 인산화 그리고 잠재적으로는 전사 프로파일 (어세이 또는 qPCR 기술에 의해 평가됨) 또는 IL-17과 같은 단백질의 생성 및/또는 분비를 야기하는 JAK 활성화를 자극하는 데에 IL-6, IL-12, IL-23, 또는 IFN과 같은 사이토카인을 이용할 수 있다. 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자에게 일반적인 기술을 이용하여 이들 사이토카인 매개된 효과를 저해하는 화합물의 능력을 측정할 수 있다.

[0583]

돌연변이체 JAK, 예를 들어 골수 증식성 장애에서 발견되는 JAK2V617F 돌연변이에 대하여 이들의 능력 및 활성을 평가하도록 지정된 세포 모델에서 본 명세서에서의 화합물을 또한 시험할 수 있다. 이들 실험은 야생형 또는 돌연변이체 JAK 키나아제가 이소성으로 발현되는 혈액학 계열의 사이토카인 의존 세포 (가령 BaF/3)를 종종 활용한다 (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). 중점은 세포 생존, 증식, 및 인산화 JAK, STAT, Akt, 또는 Erk 단백질에 미치는 효과를 포함한다.

[0584]

본 명세서에서 특정한 화합물을, T-세포 증식을 저해하는 이들의 활성에 대해 평가할 수 있다. 이러한 어세이는 이차 사이토카인 (즉, JAK) 유도 증식 어세이 그리고 또한 면역 억제 또는 면역 활성화의 저해의 단순화 어세이

로 간주할 수 있다. 다음은 이러한 실험이 어떻게 수행될 수 있는지에 대한 간략한 요약이다. Ficoll Hypaque 분리법을 이용하여 인간의 전체 혈액 샘플로부터 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 제조하고 그리고 세정 (elutriation)으로 PBMC로부터 T-세포 (분획 2000)를 얻을 수 있다. 새로 단리된 인간 T-세포를 최대 2일 동안 37°C에서 2×10^6 개 세포/ml의 밀도로 배양 배지 (10% 소태아 혈청, 100 U/ml 페니실린, 100 µg/ml 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640)에서 유지시킬 수 있다. IL-2 자극된 세포 증식 분석을 위하여, 72시간 동안 10 µg/mL의 최종 농도에서 식물성 응집소 (PHA)로 T-세포를 일차 처리한다. PBS로 한번 세척한 후, 6000개의 세포/웰을 96-웰 플레이트에 도말하고 100 U/mL 인간 IL-2가 존재하는 배양 배지에서 상이한 농도의 화합물로 처리한다 (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). 플레이트를 72시간 동안 37°C에서 인큐베이션하고 그리고 증식 지수는 제조업체 제안 프로토콜에 따라 CellTiter-Glo Luminescent 시약을 이용하여 평가한다 (Promega; Madison, WI).

[0585] 실시예 C: 생체내 항-종양 효능

[0586] 면역 약화된 생쥐에서의 인간 종양 이종 이식 모델에서 본 명세서에서의 화합물을 평가할 수 있다. 예를 들어, SCID 생쥐를 피하로 접종하는 데에 INA-6 형질세포종 세포주의 발암성 변이체를 이용할 수 있다 (Burger, R., et al. *Hematol J.* 2:42-53, 2001). 이후 종양을 가진 동물을 약물 또는 비히클 처리군으로 랜덤화할 수 있고 그리고 상이한 용량의 화합물을 경구, 복강내(i.p.) 또는 이식가능한 펌프를 이용한 지속적인 주입을 비롯한 다수의 통상적인 경로로 투여할 수 있다. 캘리퍼(caliper)를 이용하여 시간에 걸친 종양의 성장을 추적한다. 추가로, 상기 (실시예 B) 설명된 바와 같은 분석을 위해 처리 시작 후 임의의 시간에 종양 샘플을 수확하여 JAK 활성 및 하류 신호전달 경로에 미치는 화합물 효과를 평가할 수 있다. 추가로, 다른 공지된 키나아제 (가령 Bcr-Ab1)에 의해 유도되는 이종 이식 종양 모델, 가령 K562 종양 모델을 이용하여 화합물(들)의 선별성을 평가할 수 있다.

[0587] 실시예 D: 쥐과 피부 접촉 지연 과민감성 반응 시험

[0588] 또한 본 명세서에서의 화합물을 T-세포 유도된 쥐과 지연 과민성 시험 모델에서 이들의 효능 (JAK 표적을 저해)에 대해 시험할 수 있다. 쥐과 피부 접촉 지연형 과민성 (DTH) 반응을 임상적 접촉성 피부염, 및 다른 T-림프구 매개 피부 면역 장애, 가령 건선의 유효한 모델인 것으로 간주한다 (*Immunol Today.* 1998 Jan;19(1):37-44). 쥐과 DTH는 면역 침윤, 염증성 사이토카인의 동반 증가, 그리고 케라틴 세포 과다증식을 비롯하여, 건선과 다수의 특징을 공유한다. 추가로, 임상에서 건선을 치료하는 데에 효과적인 많은 종류의 작용제는 또한, 생쥐에서 DTH 반응의 효과적인 저해제이다 (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

[0589] 제0일 및 제1일에, Balb/c 생쥐를 그들의 면도된 복부에 항원 2,4,디니트로-플루오로 벤젠 (DNFB)의 국부적인 적용으로 감각한다. 제5일에, 엔지니어 마이크로미터를 이용하여 귀의 두께를 측정한다. 이 측정치를 기록하고 기준으로서 이용한다. 이후 동물의 양쪽 귀 모두를 0.2%의 농도에서 전체 20 µL (내부 귓바퀴에 10 µL 그리고 외부 귓바퀴에 10 µL)로 DNFB를 국부적 적용하여 면역 공격한다. 면역 공격 후 24시간 내지 72시간에, 귀를 다시 측정한다. 감각 및 면역 공격 단계 (제-1일 내지 제7일) 동안 내내 또는 면역 공격 단계 (주로 제4일 내지 제7일의 오후)에 앞서 그리고 상기 단계 동안 내내 시험 화합물로의 처리가 이루어진다. (상이한 농도로) 시험 화합물의 처리는 전신적으로 또는 국부적으로 (귀에 국부적 적용으로 처리) 투여된다. 처리하지 않은 상황과 비교하여 귀의 부어오름의 감소로 시험 화합물의 효능이 나타난다. 20% 이상의 감소를 야기하는 화합물은 효과적인 것으로 간주하였다. 몇 가지 실험에서, 생쥐에게 면역 공격을 하지만 감각하지는 않았다 (음성 대조).

[0590] 면역조직화학적 분석으로 시험 화합물의 저해 효과 (JAK-STAT 경로의 활성화를 저해)를 확인할 수 있다. JAK-STAT 경로(들)의 활성화는 기능적인 전사 인자의 형성 및 전사를 야기한다. 추가로, 면역 세포의 유입 그리고 케라틴 세포의 증가된 증식은 또한, 조사되고 정량화될 수 있는 귀에서의 고유한 발현 프로파일 변화를 제공하여야 한다. 인산화된 STAT3 (클론 58E12, Cell Signaling Technologies)과 특이적으로 상호작용하는 항체를 이용하여 포르말린 고정된 그리고 파라핀 내장된 귀 절편 (DTH 모델에서 면역 공격 단계 후 수확됨)에 대해 면역조직화학적 분석을 하였다. 비교를 위해 DTH 모델에서 생쥐 귀를 시험 화합물, 비히클, 또는 텍사메타손으로 처리하거나 (건선에 대해 임상적으로 효과적인 처리), 또는 어떠한 처리도 하지 않았다. 시험 화합물 및 텍사메타손은 정량적으로 그리고 정성적으로 유사한 전사 변화를 야기할 수 있고, 그리고 시험 화합물 및 텍사메타손 모두, 침윤 세포의 수를 감소시킬 수 있다. 시험 화합물의 전신적 및 국부적 투여 모두, 저해 효과, 즉 침윤 세포 수의 감소 및 전사 변화의 저해를 야기할 수 있다.

[0591] 실시예 E: 생체내 항-염증 활성

[0592] 단일 또는 복합 염증 반응을 모사하도록 제작된 설치류 또는 비-설치류 모델에서 본 명세서에서의 화합물을 평가할 수 있다. 예를 들어, 예방학적으로 또는 치료학적으로 투약된 화합물의 치료학적 잠재성을 평가하는 데에 관절염의 설치류 모델을 이용할 수 있다. 이들 모델은 생쥐 또는 랫트 콜라겐-유도된 관절염, 랫트 어쥬번트-유도된 관절염, 및 콜라겐 항체-유도된 관절염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서의 화합물의 치료학적 잠재성을 평가하는 데에 다발성 경화증, 제I형-진성 당뇨병, 포도막염, 갑상선염, 중증 근무력증, 면역글로불린 신장병, 심근염, 기도 감작 (천식), 루푸스, 또는 결장염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 자가 면역 질환을 또한 이용할 수 있다. 이들 모델은 연구 공동체에서 잘 확립되고 그리고 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자에게 익숙하다 (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

[0593] **실시예 F: 건성 안, 포도막염, 및 결막염의 치료를 위한 동물 모델**

[0594] 토끼 콘카나발린 A (ConA) 눈물샘 모델, 스코폴라민 생쥐 모델 (피하 또는 경피), 보툴리눔(Botulinum) 생쥐 눈물샘 모델, 또는 안구 샘 기능장애를 야기하는 임의의 다양한 자발적 설치류 자가-면역 모델 (가령 NOD-SCID, MRL/lpr, 또는 NZB/NZW)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자에게 공지된, 건성 안의 하나 이상의 전임상 모델에서 작용제를 평가할 수 있다 (Barabino *et al.*, *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 및 Schrader *et al.*, *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312, 이들 각각은 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입됨). 이들 모델에서 중점은 안구 샘 및 눈 (각막 등)의 조직병리학, 그리고 가능한 대로, 눈물 생성을 측정하는 고전적인 슈르머(Schirmer) 시험 또는 이의 변형된 버전 (Barabino *et al.*)을 포함할 수 있다. 측정가능한 질환이 존재하기 전에 또는 후에 시작할 수 있는 (가령 전신적 또는 국부적) 투여의 다수 경로를 통하여 투약함으로써 활성을 평가할 수 있다.

[0595] 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자에게 공지된 포도막염의 하나 이상의 전임상 모델에서 작용제를 평가할 수 있다. 이들은 실험적 자가면역 포도막염 (EAU) 및 내독소 유도된 포도막염 (EIU)의 모델을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. EAU 실험은 토끼, 랫트, 또는 생쥐에서 수행할 수 있고 그리고 수동 또는 능동 면역화를 수반할 수 있다. 예를 들면, 다수의 망막 항원 중 어느 하나를 관련 면역원에 대해 동물을 감작시키는 데에 이용할 수 있고 그리고 나서 동일한 항원으로 동물의 안구에 면역 공격할 수 있다. EIU 모델은 더욱 급성이고 그리고 아치사 용량으로 리포폴리사카라이드의 국소 투여 또는 전신 투여를 수반한다. EIU 및 EAU 모델 모두에 대한 중점은 안저 검사, 다른 것들 중에서도 조직병리학을 포함할 수 있다. 이들 모델은 Smith *et al.* (*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512, 이는 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입됨)로 재고된다. 측정가능한 질환이 존재하기 전에 또는 후에 시작할 수 있는 (가령, 전신적 또는 국부적) 투여의 다수 경로를 통해 투약함으로써 활성을 평가한다. 상기 열거된 몇 가지 모델은 또한 공막염/상공막염, 맥락막염, 모양체염, 또는 홍채염을 발병시킬 수 있고 따라서 이들 질환의 치료학적 처리를 위한 화합물의 잠재적인 활성을 조사하는 데에서 유용하다.

[0596] 또한, 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자들에게 공지된 결막염의 하나 이상의 전임상 모델에서 작용제를 평가할 수 있다. 이들은 기니아-피그, 랫트, 또는 생쥐를 활용하는 설치류 모델을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 기니아-피그 모델은 능동 또는 수동 면역화 및/또는 난백 알부민 또는 돼지풀(ragweed)과 같은 항원을 이용한 면역 공격 프로토콜을 활용한 것들을 포함한다 (Groneberg, D.A., *et al.*, *Allergy* 2003, 58, 1101-1113에서 재고되고, 이는 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입됨). 랫트와 생쥐 모델은 일반적인 설계에서 기니아-피그에서의 것들과 유사하다 (또한 Groneberg로 재고됨). 측정가능한 질환이 존재하기 전에 또는 후에 시작할 수 있는 (가령, 전신적 또는 국부적) 투여의 다수 경로를 통해 투약함으로써 활성을 평가할 수 있다. 이러한 연구에 대한 중점은 예를 들어, 안구 조직, 가령 결막의 조직학적, 면역학적, 생화학적, 또는 분자학적 분석을 포함할 수 있다.

[0597] **실시예 G: 골의 생체내 보호**

[0598] 해당 분야에서 교육받은 통상의 기술자에게 공지된 골감소증, 골다공증, 또는 골 흡수의 다양한 전임상 모델에서 화합물을 평가할 수 있다. 예를 들어, 골 재형성 및/또는 밀도의 징후 및 마커에 영향을 주는 화합물의 능력을 평가하는 데에 난소가 절제된 설치류를 이용할 수 있다 (W.S.S. Jee and W. Yao, *J Musculoskel. Nueron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207, 이는 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입됨). 대안으로, 골감소증이 유도되는 요법 (가령 글루코코르티코이드)의 모델에서의 대조 또는 화합물 처리된 설치류에서 골 밀도 및 구조를 평가할 수 있다. (Yao, *et al. Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; 그리고 *id.* 58(11), 1674-

1686, 이 둘 모두 이들 전체로 참조로서 본 명세서에 편입됨). 추가로, 골 흡수 및 밀도에 미치는 화합물의 효과는 상기 (실시예 E) 논의된 관절염의 설치류 모델에서 평가가능할 수 있다. 이들 모델 모두에 대한 중점은 변화할 수 있지만 골 재형성의 적절한 생화학적 마커 및 면역조직학뿐만 아니라 조직학적 및 방사선학적 평가를 종종 포함할 수 있다.

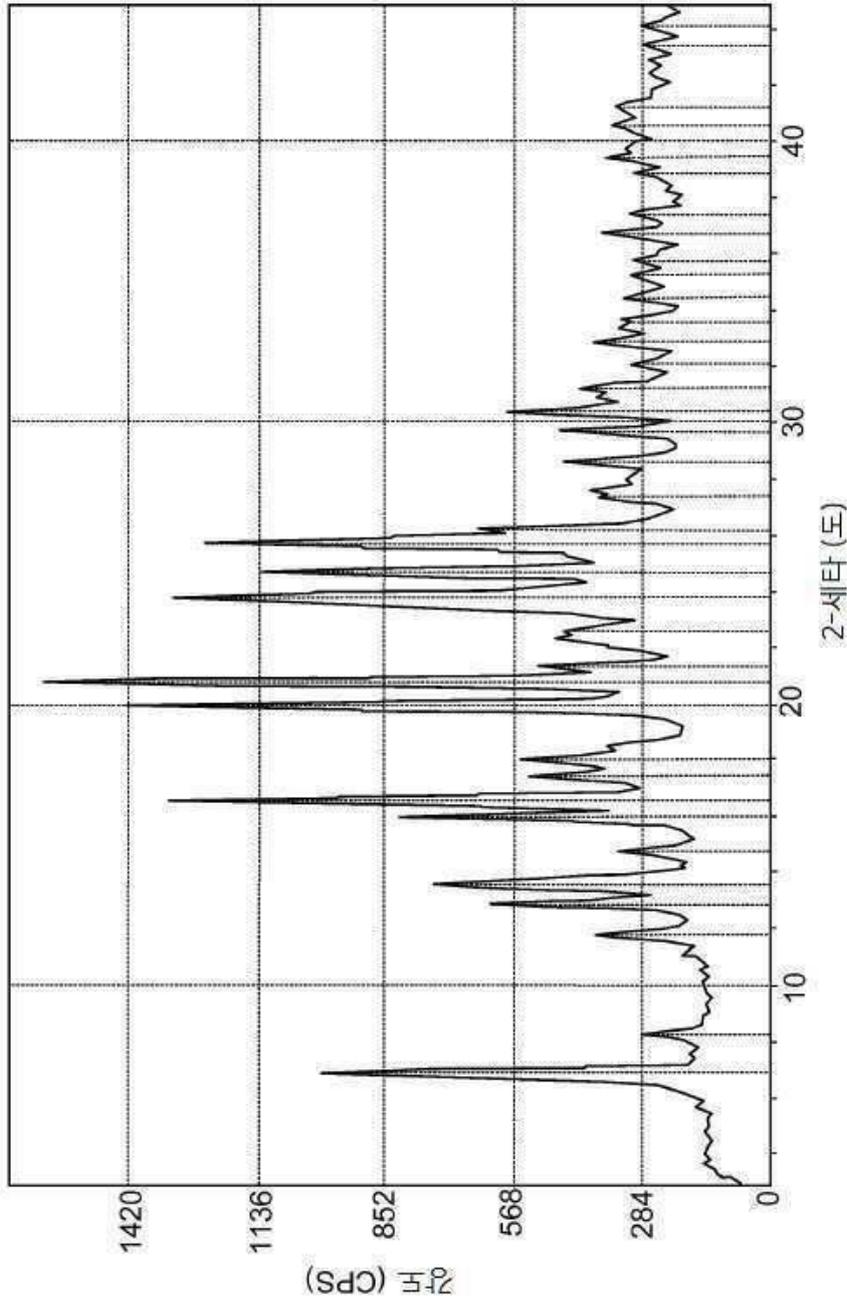
[0599] 실시예 H: S100A9 형질전환 생쥐 모델

[0600] S100A9 형질전환 생쥐는 진행성 다계열 혈구감소증 및 MDS와 유사한 세포학적 형성이상의 발병을 수반하는 MDSC의 골수 축적을 나타낸다는 점이 이전에 보여졌다. 추가로, CD33 신호전달의 활성 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프-포함 (ITAM-포함) 개작 단백질 (DAP12) 방해 또는 올-트랜스-레티노산(*all-trans-retinoic acid*) 처리에 의한 MDSC의 초기 강요된 성숙은 혈액학적 표현형을 구제하였고 그리고 질환을 완화시켰다. 전임상 모델에서 MDS-유사 질환에서 JAK1 저해에 미치는 효과를 시험하는 데에 이 시스템이 유용할 수 있다. *J. Clin. Invest.*, 123(11):4595-4611 (2013). 이에 따라, JAK1 선별적 저해제는 경구 위관영양으로 투약된다. S100A9 형질전환 생쥐에서 관찰되는 혈구감소증 및 세포학적 형성이상을 감소시키는 화합물의 능력을 모니터링한다.

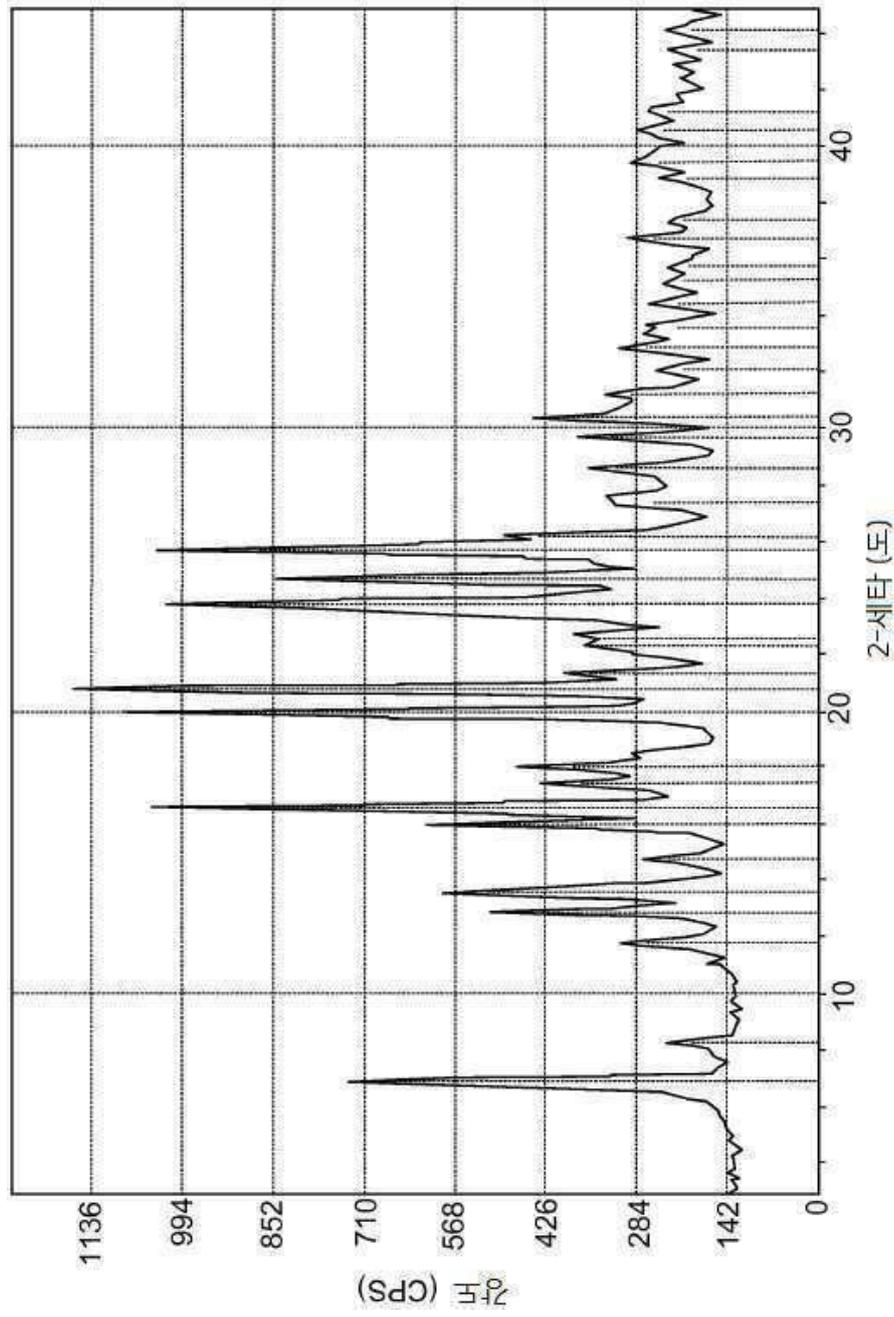
[0601] 본 명세서에서 설명된 것들 외에도, 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 해당 분야의 통상의 기술자에게 명확해 것이다. 이러한 변형은 또한, 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 출원에서 인용된, 모든 특허, 특허 출원, 및 공개공보를 비롯한, 각각의 참고문헌은 이의 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.

도면

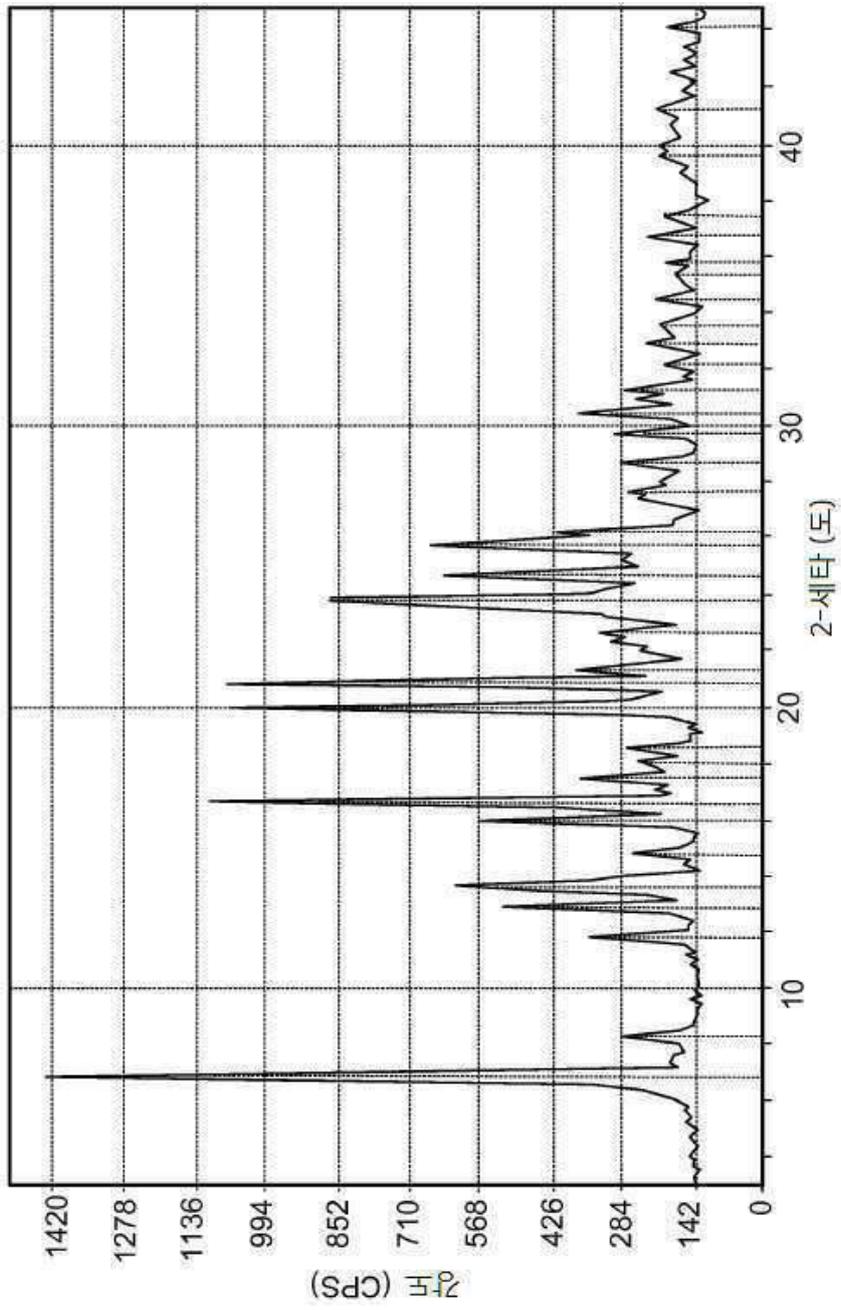
도면1



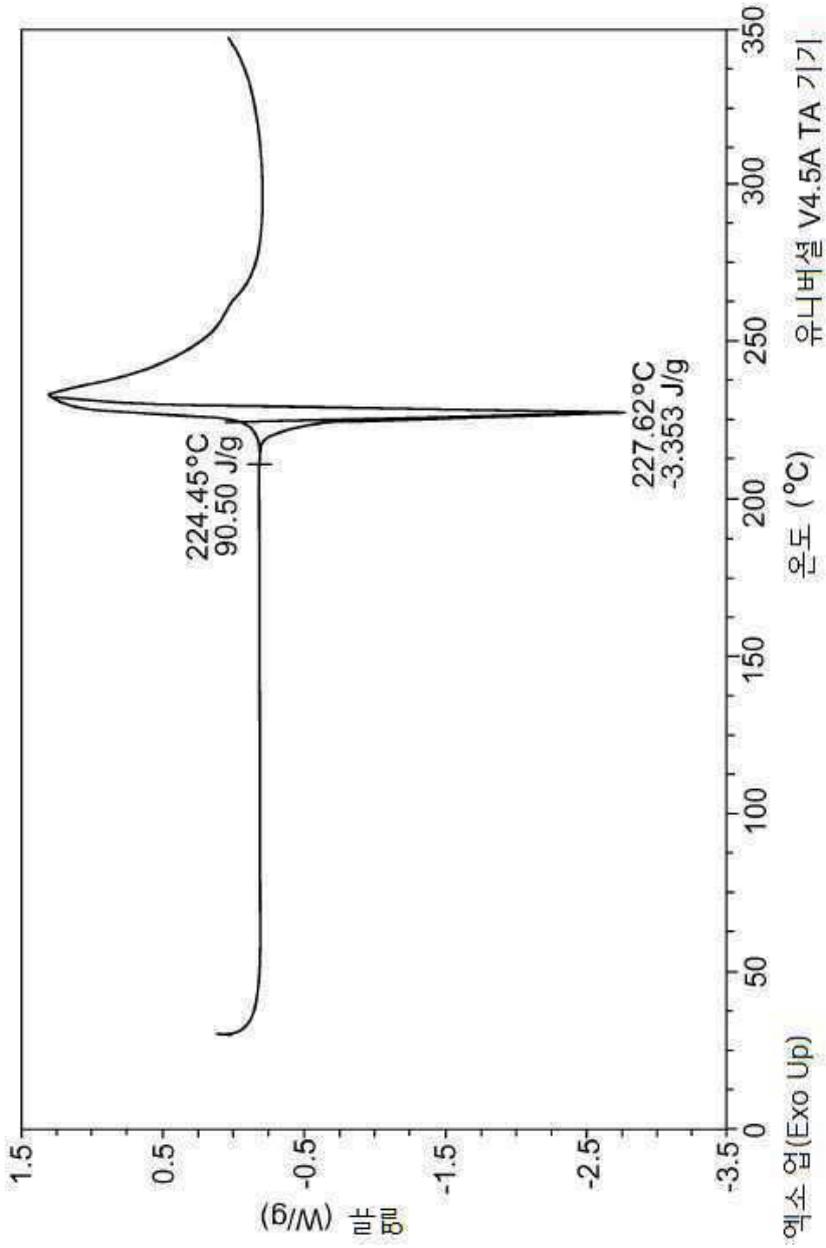
도면2



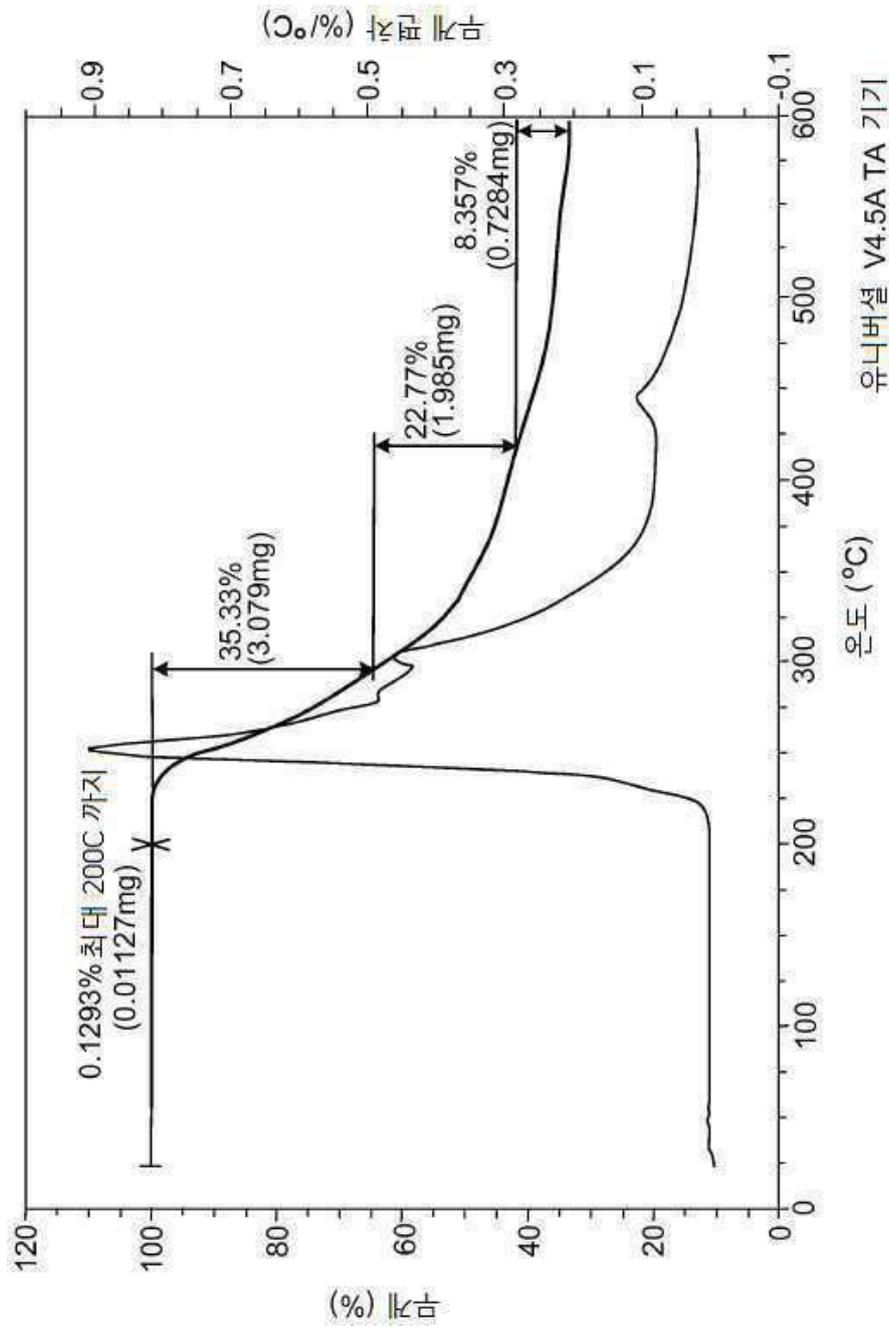
도면3



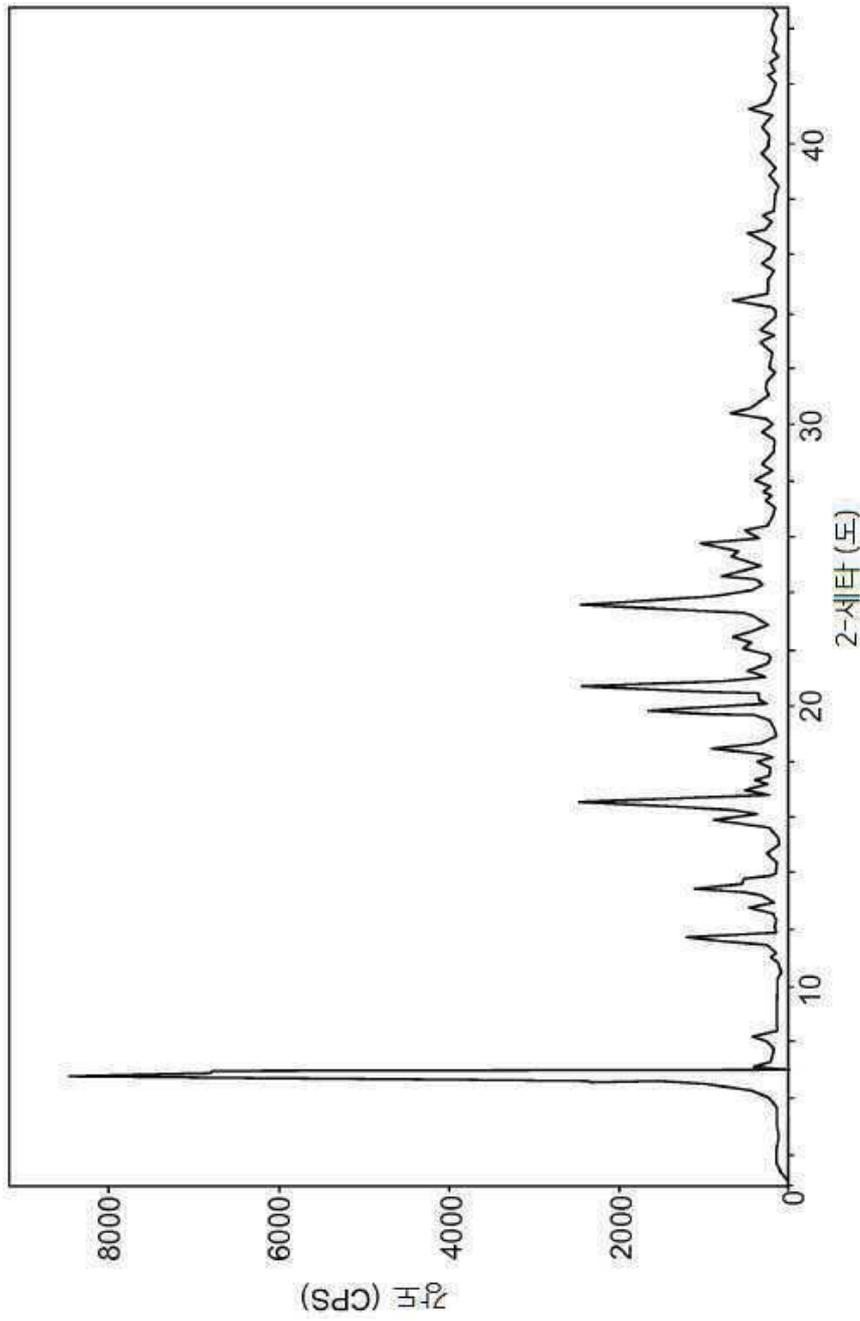
도면4a



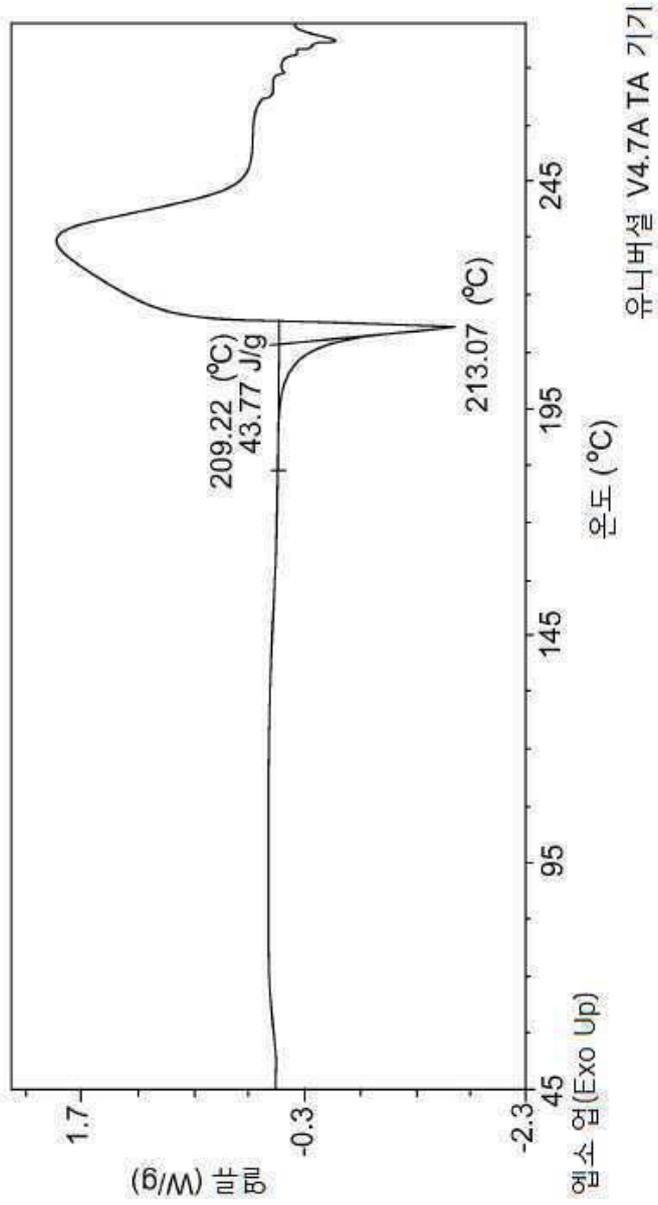
도면4b



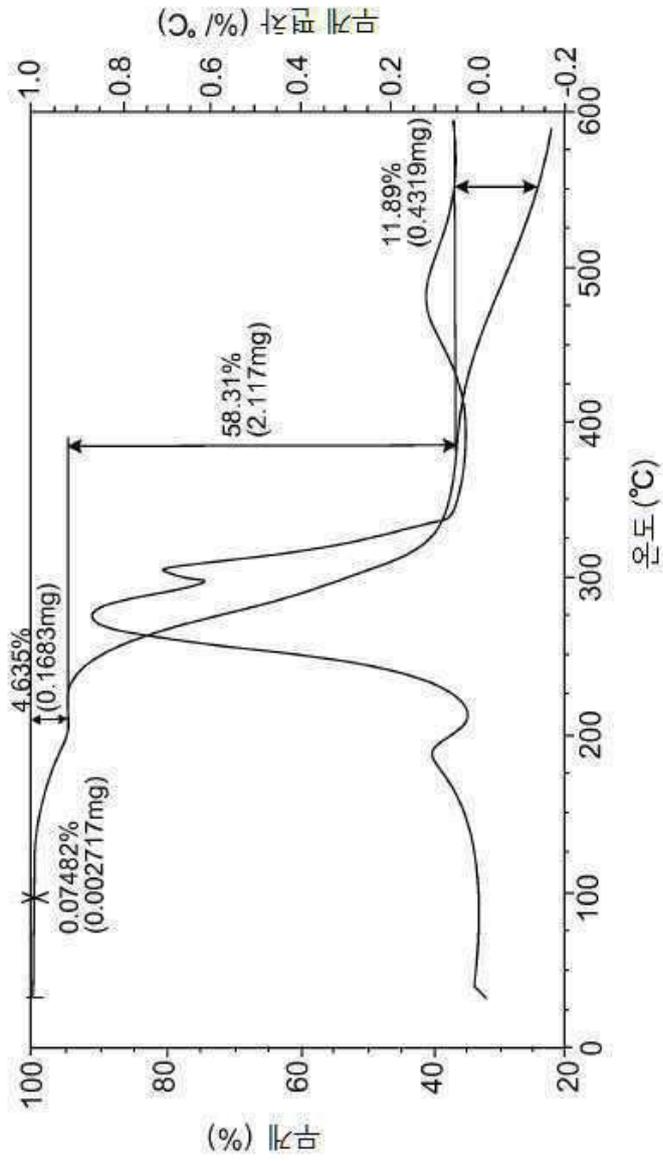
도면4c



도면5a

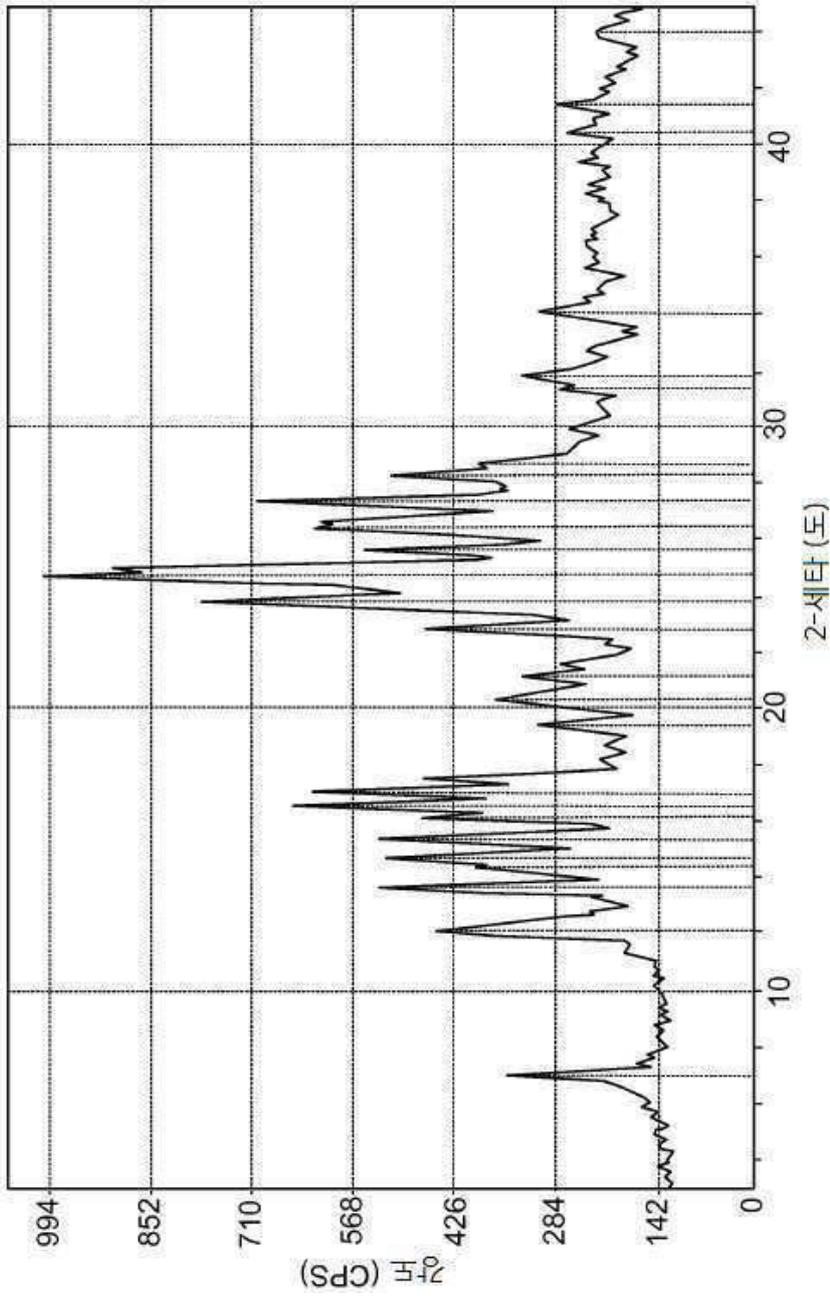


도면5b

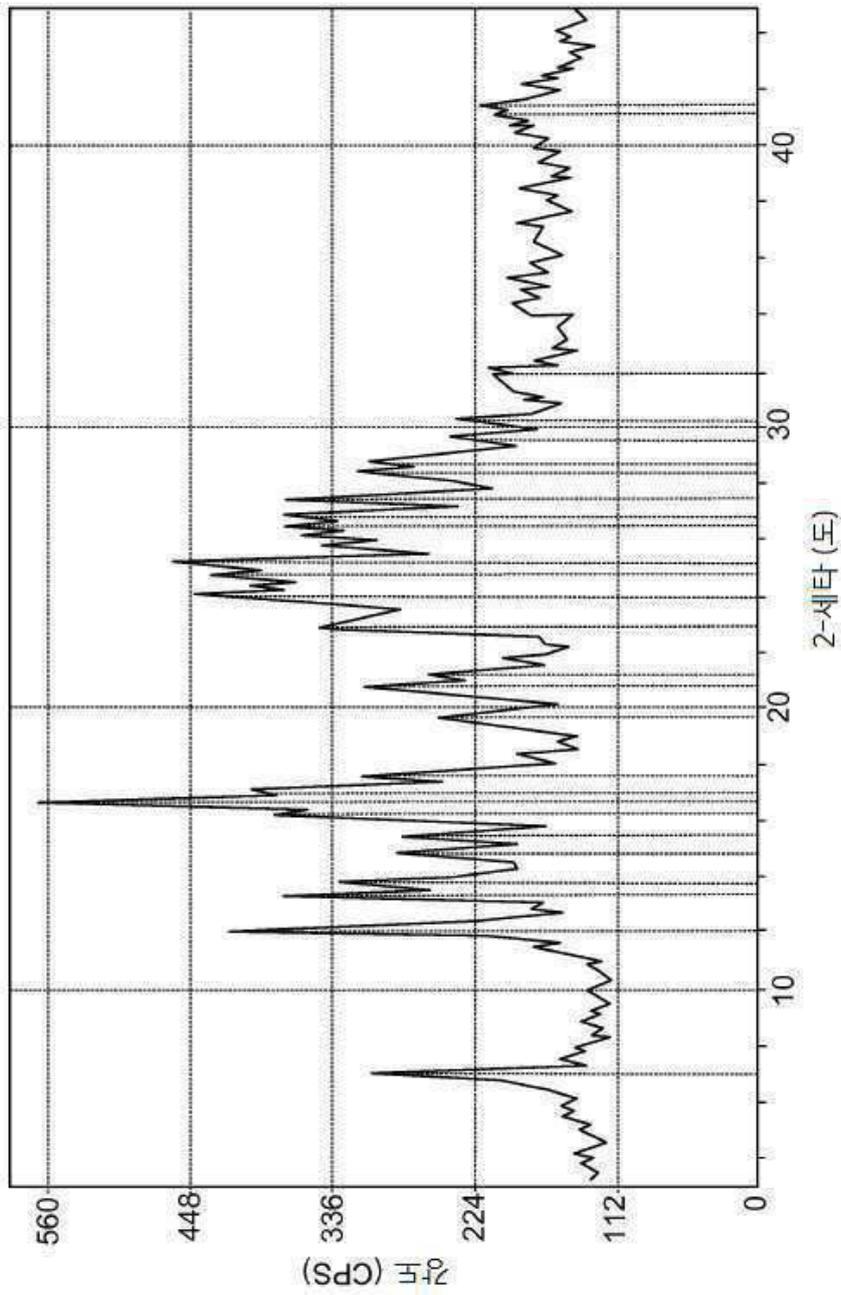


유니버설 V4.5A TA 기기

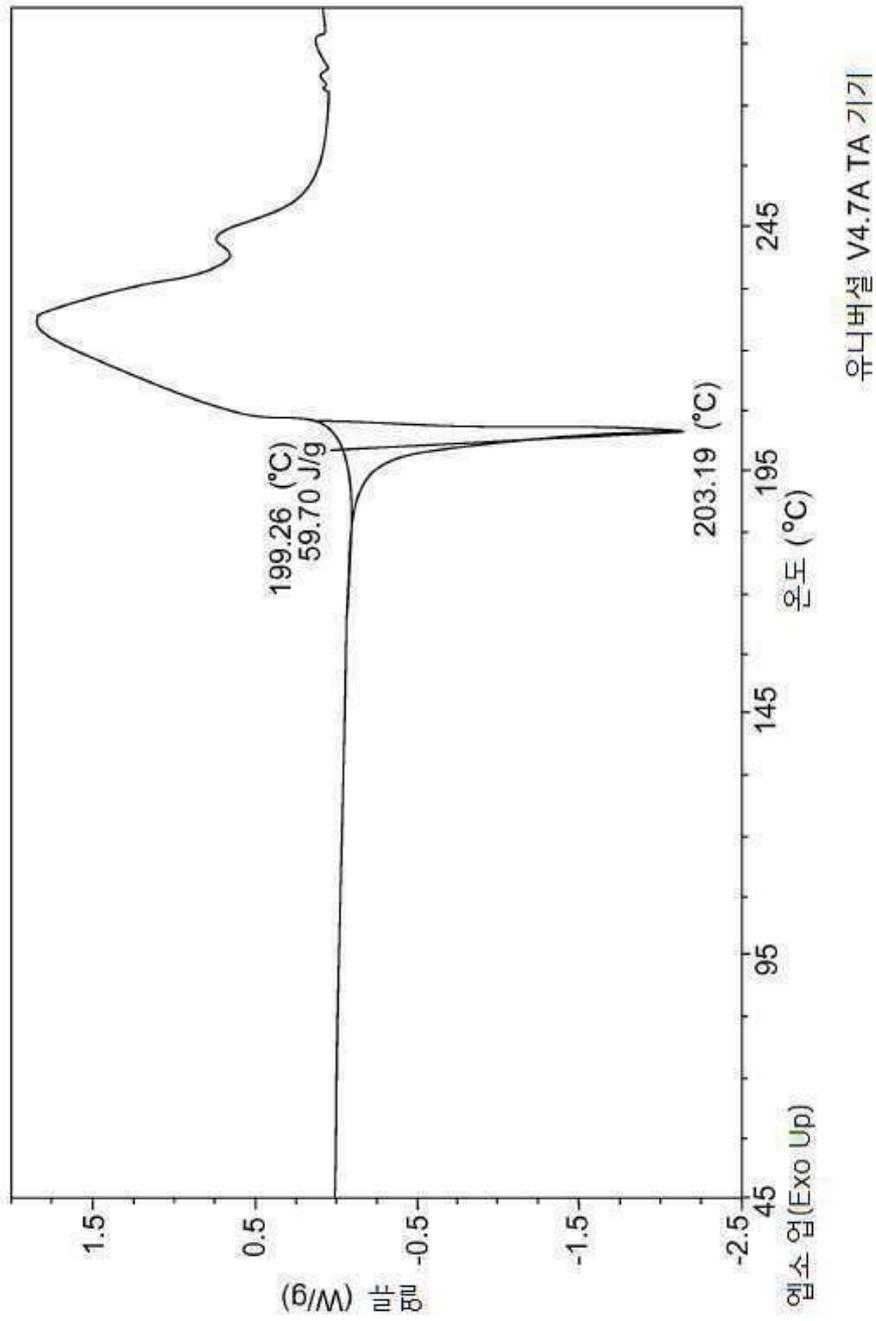
도면5c



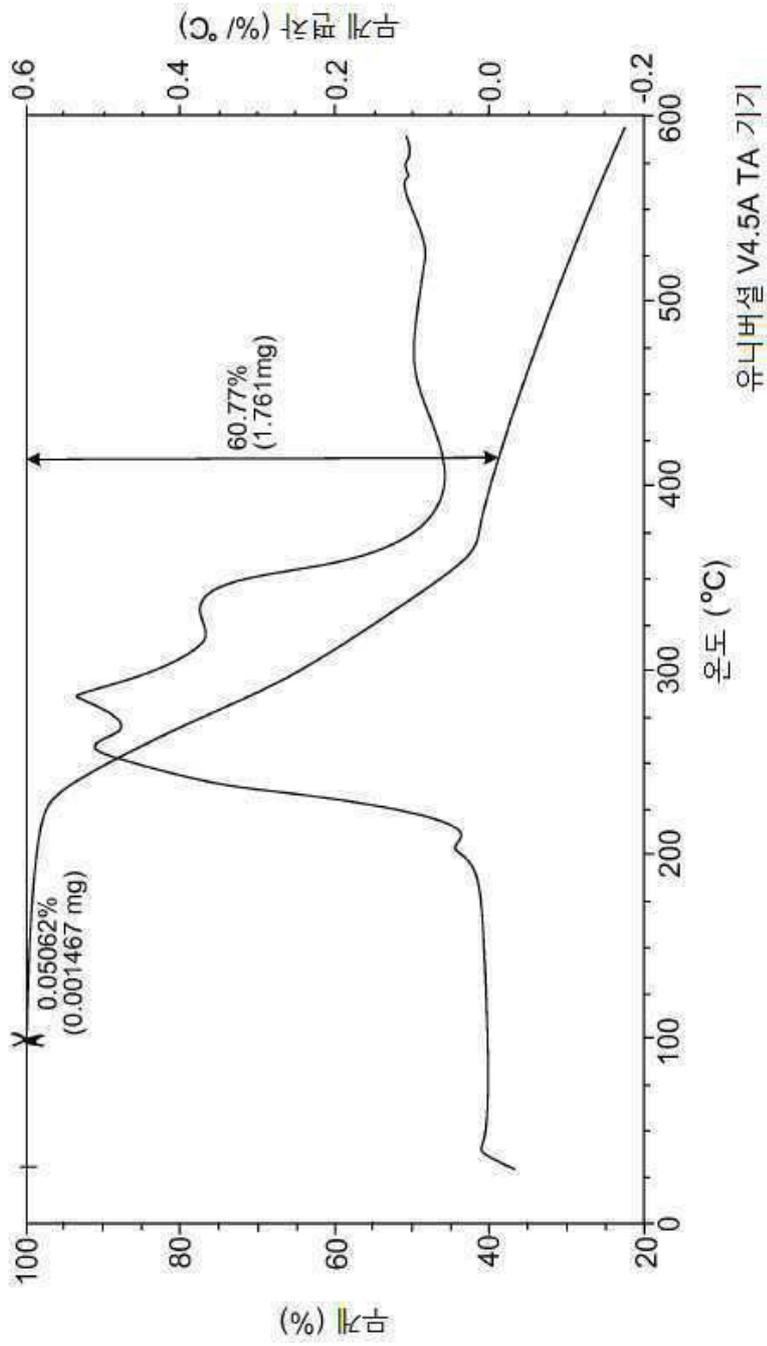
도면6



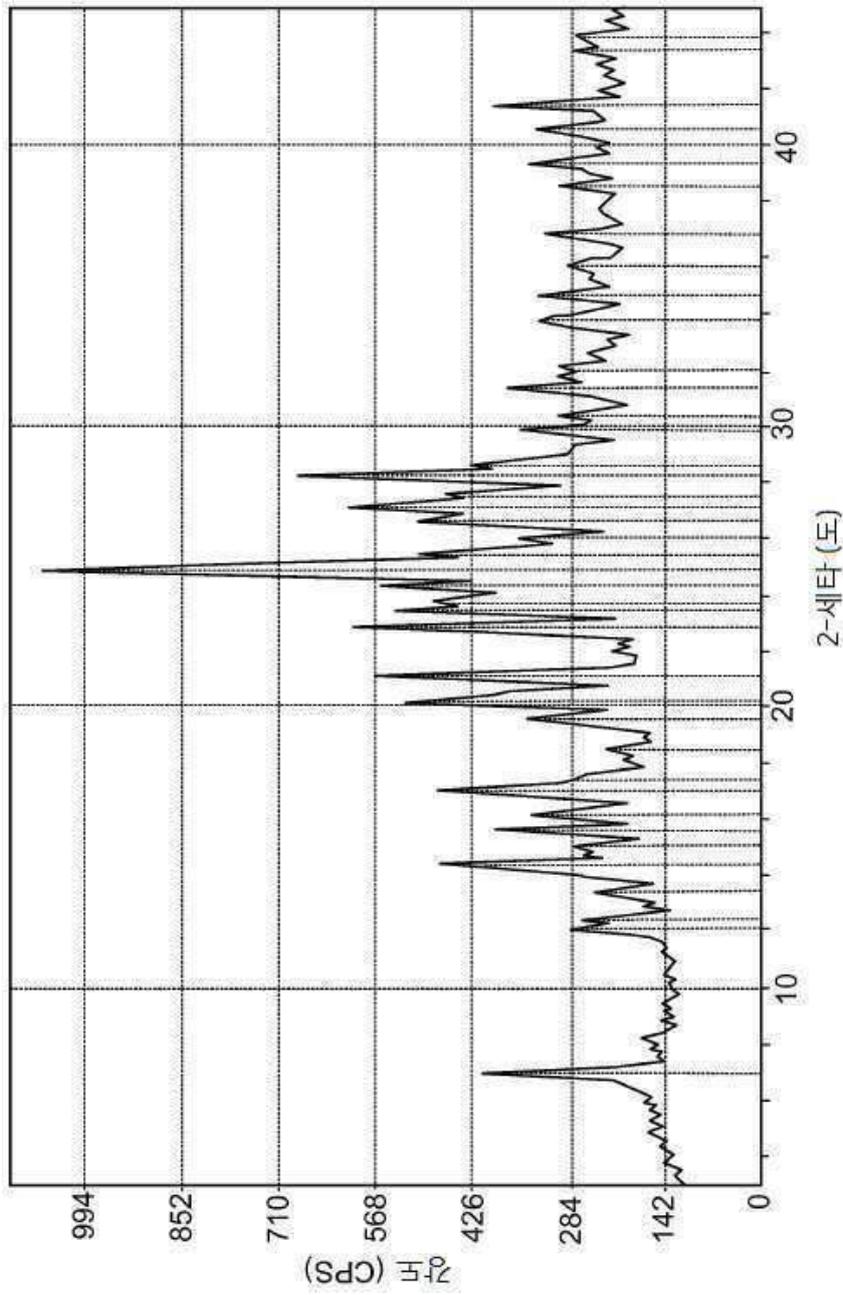
도면7a



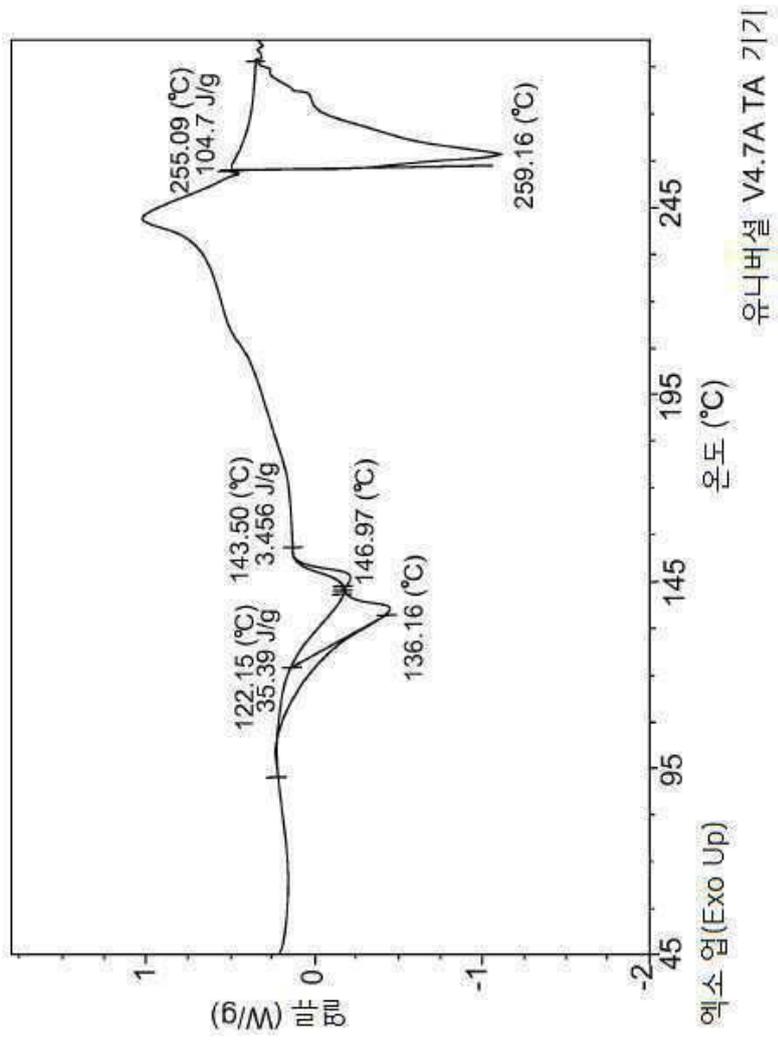
도면7b



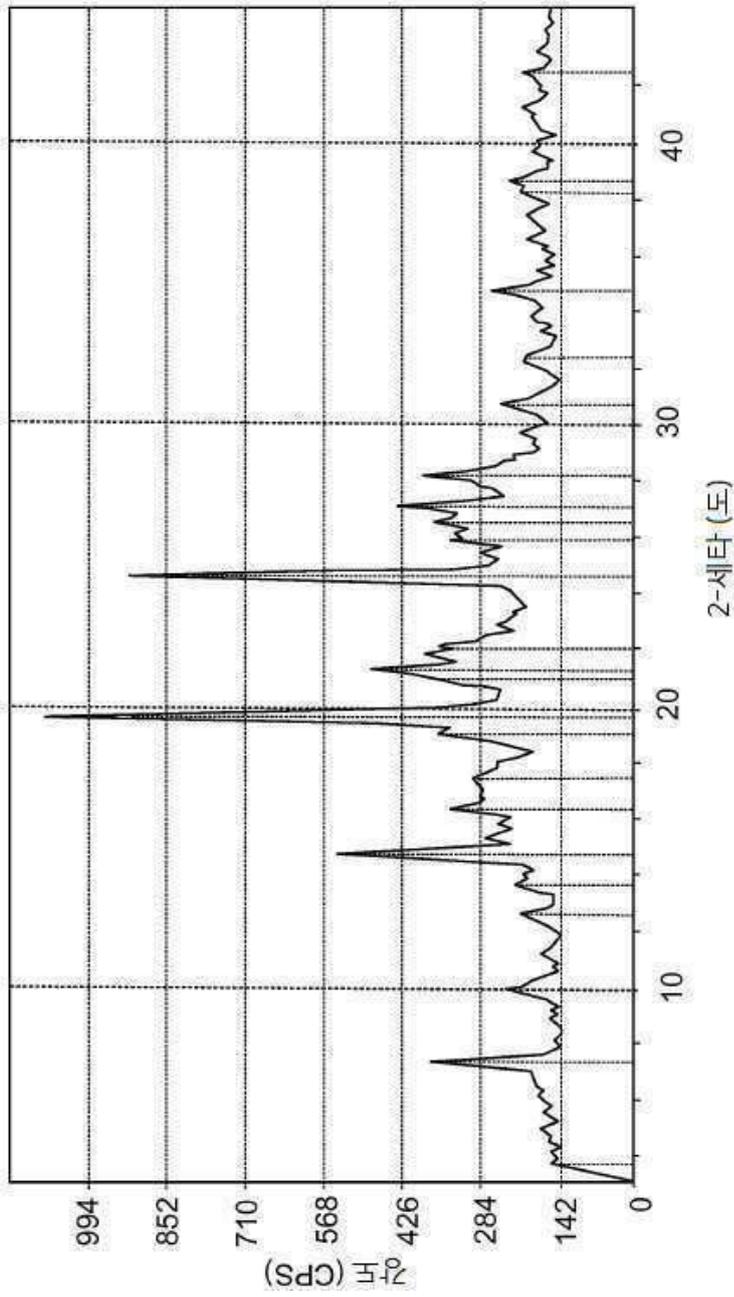
도면7c



도면8a



도면8b



도면9

