(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월28일
(11) 등록번호 10-2800305
(24) 등록일자 2025년04월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 271/06* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/12 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7020398
(22) 출원일자(국제) 2019년01월11일
심사청구일자 2022년01월07일
(85) 번역문제출일자 2020년07월14일
(65) 공개번호 10-2020-0108846
(43) 공개일자 2020년09월21일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/050219
(87) 국제공개번호 WO 2019/138367
국제공개일자 2019년07월18일
(30) 우선권주장
201841001438 2018년01월12일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020170123640 A*
KR1020170123317 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오리진 온콜로지 리미티드
인도 방갈로르 560 100 호수르 로드 페이스 II 일렉트로닉 시티 케이아이에이디비 인더스트리얼 에이리어 39-40
(72) 발명자
사시쿠마 포타열 고빈단 나이르
인도 방갈로르 560100 일렉트로닉 시티 포스트 아나스 나가르 페이즈 2 데칸 팜스 넘버 5
라마찬드라 무라리다라
인도 방갈로르 560103 벨란덜 포스트 아우터 링 로드 아다르쉬 팜 리트릿 브이173
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **CD47 신호전달 경로의 저해제로서의 1,2,4-옥사다이아졸 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물, CD47 신호전달 경로를 저해하는 상기 화학식 (I)과 연루된 조성물, 방법 및 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 제조하는 방법, 및 CD47에 의해 매개된 질환 또는 장애의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07D 271/06 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자
나레마데팔리 시싸라마야 세티 수다르샨
인도 방갈로르 560092 코디지홀리 타타 나가르 라만지니 포트 하우스 아파트먼트 에스와이. 넘버 34/1 넘버220

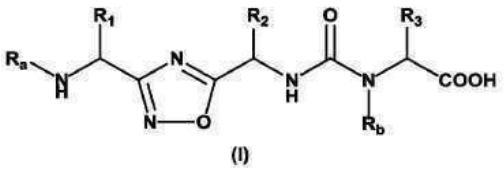
첸나크리시나레디 군달라
인도 방갈로르 560100 일렉트로닉 시티 4번 크로스 아나스 나가르 2 페이즈 넘버6

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체:



(I)

식 중,

R_a는 수소 또는 아실이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내되; 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소(oxo)기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내되; 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되고;

R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-$아릴, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내되; 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

여기서, 화학식 (I)의 화합물의 아마이드 또는 에스터는 카복실산 기의 상응하는 아마이드 기 $-C(O)NH_2$로의 또는 상응하는 에스터 기 $-C(O)OR_{11}$로의 전환을 지칭하며, R_{11}은 하이드로카빌기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내는, 화합물.

청구항 3

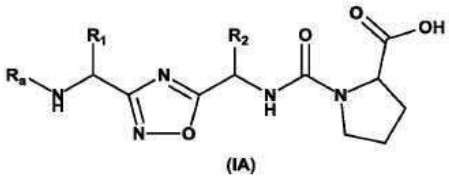
제1항에 있어서, R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$ 이미다졸릴을 나타내는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_3은 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 (IA)의 화합물로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체:



(IA)

청구항 6

제5항에 있어서, R_1은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내는, 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내는, 화합물.

청구항 8

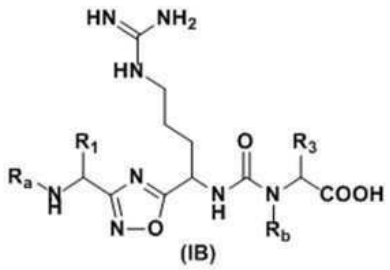
제5항에 있어서,

R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내고;

R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2-$페닐을 나타내는, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화학식 (IB)의 화합물로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체:



(IB)

청구항 10

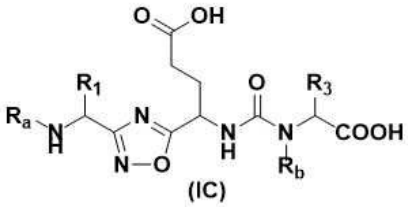
제9항에 있어서,

R_1은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$인돌릴, $-CH_2-$이미다졸릴 또는 $-CH_2-$페닐을 나타내고;

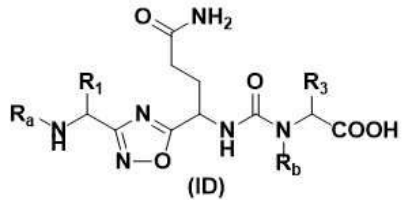
R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐, CH_2-이미다졸릴 또는 CH_2-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 11

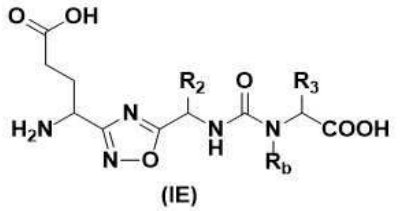
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IC), (ID), (IE) 또는 (IF)의 화합물로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체:



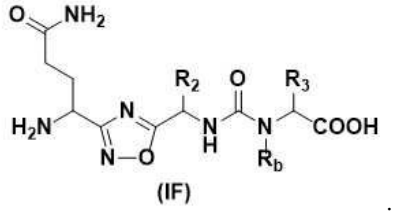
(IC)



(ID)



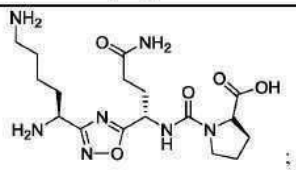
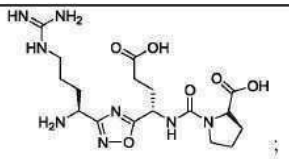
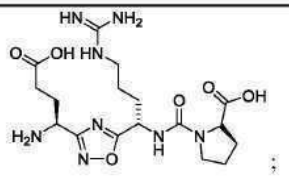
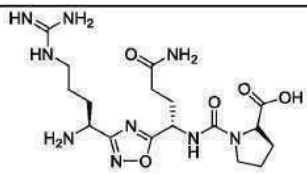
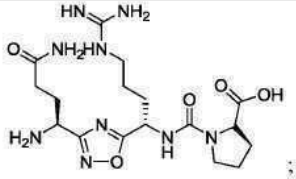
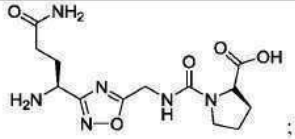
(IE)

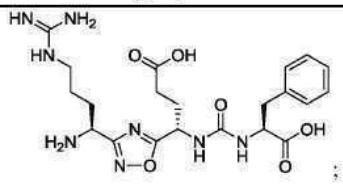
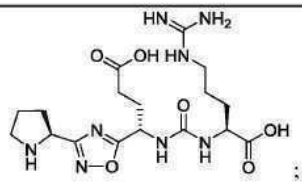
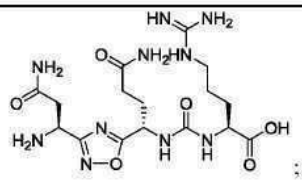
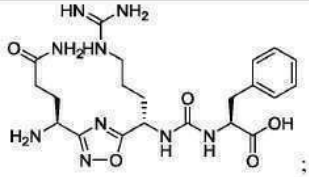
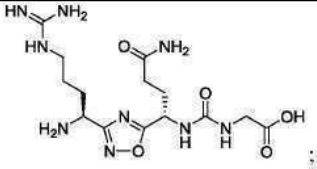
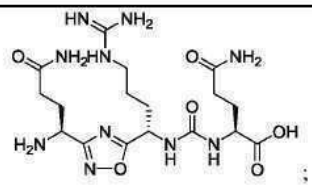


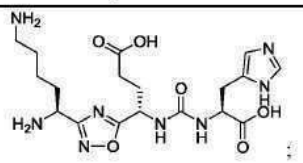
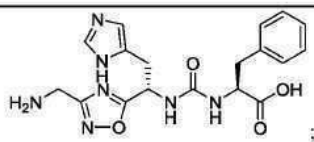
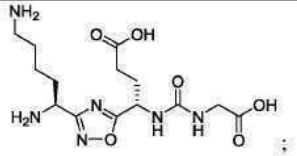
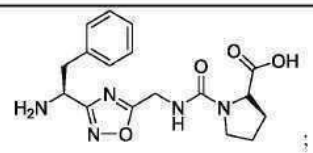
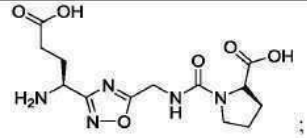
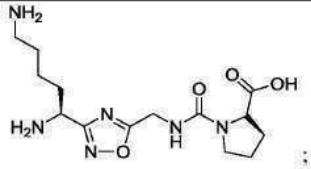
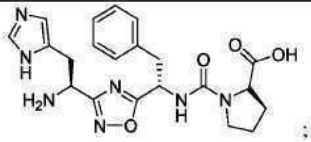
(IF)

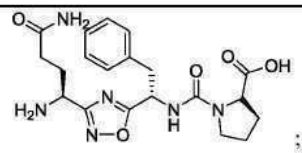
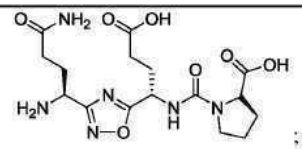
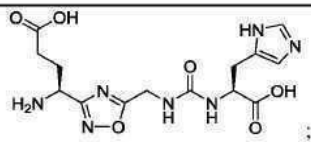
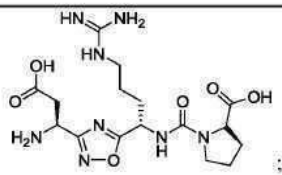
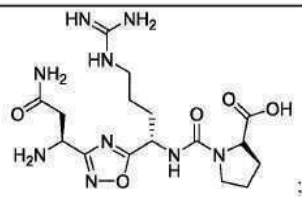
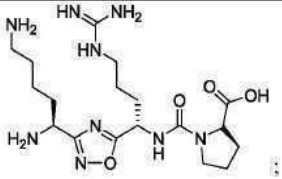
청구항 12

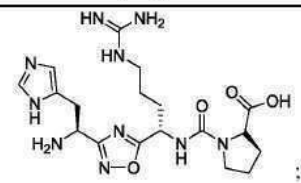
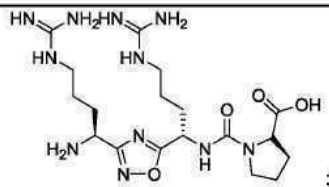
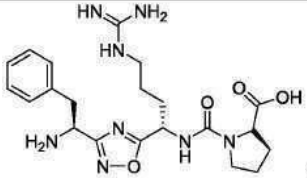
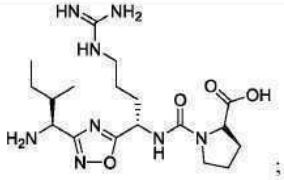
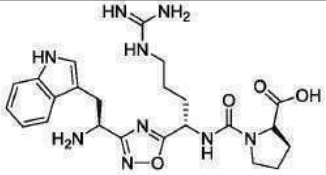
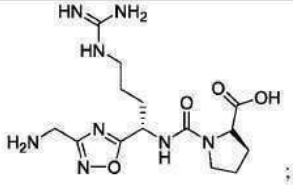
하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체:

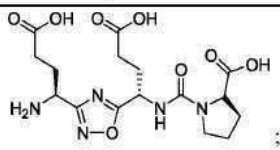
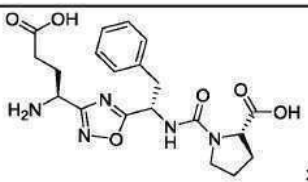
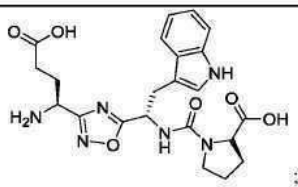
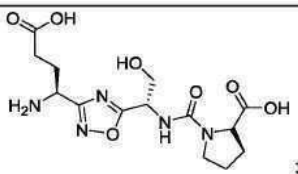
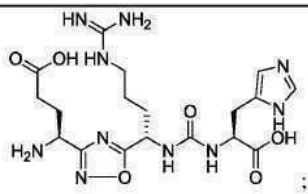
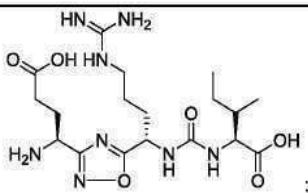
화합물	구조
1	 ;
2	 ;
3	 ;
4	 ;
5	 ;
6	 ;

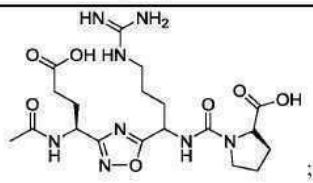
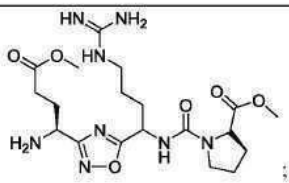
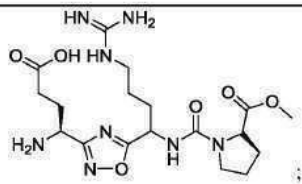
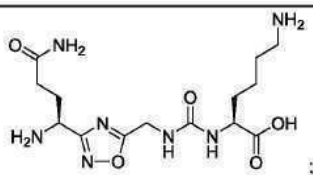
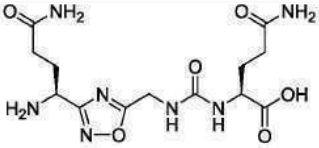
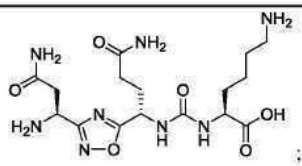
화합물	구조
7	 ;
8	 ;
9	 ;
10	 ;
11	 ;
12	 ;

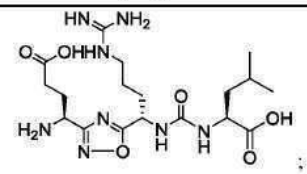
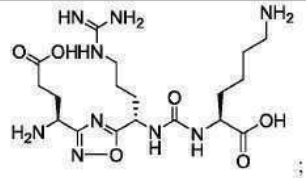
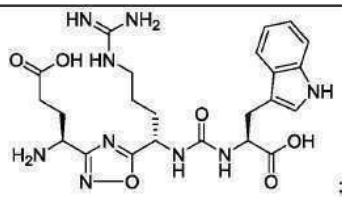
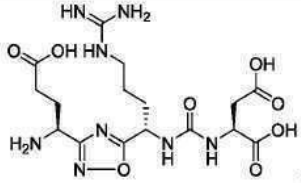
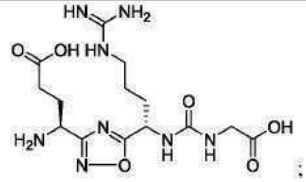
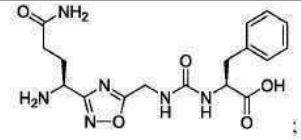
화합물	구조
13	 ;
14	 ;
15	 ;
16	 ;
17	 ;
18	 ;
19	 ;

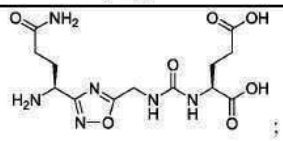
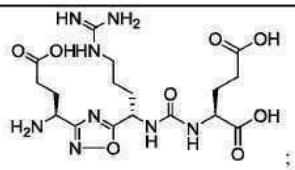
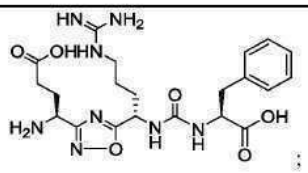
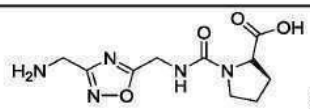
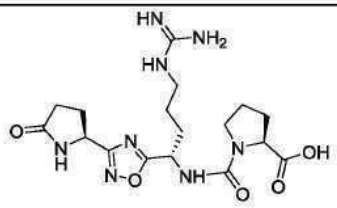
화합물	구조
20	 ;
21	 ;
22	 ;
23	 ;
24	 ;
25	 ;

화합물	구조
26	 ;
27	 ;
28	 ;
29	 ;
30	 ;
31	 ;

화합물	구조
32	 ;
33	 ;
34	 ;
35	 ;
36	 ;
37	 ;

화합물	구조
38	 ;
39	 ;
40	 ;
41	 ;
42	 ;
43	 ;

화합물	구조
44	 ;
45	 ;
46	 ;
47	 ;
48	 ;
49	 ;

화합물	구조
50	 ;
51	 ;
52	 ;
53	 ; 및
54	

여기서, 화합물의 아마이드 또는 에스터는 카복실산 기의 상응하는 아마이드 기 $-C(O)NH_2$로의 또는 상응하는 에스터 기 $-C(O)OR_{11}$로의 전환을 지칭하며, R_{11}은 하이드로카빌기이다.

청구항 13

제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 암 세포 또는 종양 세포를 향한 대식세포 식균 활성(phagocytic activity)을 조절하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 포함하고,

상기 암 세포는 흑색종, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암 및 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부위암, 위암, 고환암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 비소세포 폐암(NSCLC), 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 상피세포암, 편평세포암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암 또는 악성중피종을 포함하는 환경 유발암, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된 암의 세포인, 약제학적 조성물.

청구항 14

CD47에 의해 매개된 질환 또는 장애의 진행을 지연시키거나 또는 치료하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 포함하며,

상기 CD47에 의해 매개된 질환 또는 장애는,

(i) 흑색종, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암 및 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내

악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부위암, 위암, 고환암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 비소세포 폐암(NSCLC), 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 상피세포암, 편평세포암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암 또는 악성중피종을 포함하는 환경 유발암, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된 암;

또는

(ii) HIV, 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아(Giardia), 말라리아, 리슈마니아(*Leishmania*), 간염 바이러스, 간염 A 바이러스, 간염 B 바이러스, 간염 C 바이러스, 헤르페스 바이러스, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스, 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕삭키 바이러스, 코로노바이러스, 호흡기세포융합 바이러스, 멈프스 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 댕기열 바이러스, 유두종바이러스, 물사마귀 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스에 의한 병원균 감염, 박테리아 클라미디아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 포도상구균, 연쇄구균, 폐렴구균, 뇌척수막염균 및 코노코시(conococci), 클렙시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(*serratia*), 슈도모나스(*pseudomonas*), 이. 콜라이(*E. coli*), 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실리(bacilli), 콜레라, 파상풍, 보툴리누스중독증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증, 및 라임병 박테리아에 의한 병원균 감염, 진균인 칸디다(*Candida*), 칸디다 알비칸스(*albicans*), 칸디다 크루세이(*krusei*), 칸디다 글라브라타(*glabrata*), 칸디다 트로피칼리스(*tropicalis*), 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스(*Aspergillus*), 아스페르길루스 푸미가투스(*fumigatus*), 아스페르길루스 니제르(*niger*), 뮤코랄레스(*Mucorales*) 속, 뮤코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizophus*), 스포로트릭스 쉔키(*Sporothrix schenkii*), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라콕시디오이데스 브라실레엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라즈마 캅술라툼(*Histoplasma capsulatum*)에 의한 병원균 감염, 및 기생충 엔타모에바 히스톨리티카, 발란티듐 콜라이(*Balantidium coli*), 파울러자유아메바(Naegleria fowleri), 아칸타모에바 종(*Acanthamoeba* sp.), 지아르디아 람비아(*Giardia lambia*), 크립토스포리디움 종(*Cryptosporidium* sp.), 폐포자충(*Pneumocystis carinii*), 플라스모디움 바이박스(*Plasmodium vivax*), 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*), 트라이파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트라이파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 또는 니포스트론길러스 브라실레엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)에 의한 병원균 감염으로부터 선택된 박테리아, 바이러스 및 진균 감염인, 약제학적 조성물.

청구항 15

CD47에 의해 매개된 죽상동맥경화증 및 다발성 경화증의 진행을 지연시키거나 또는 치료하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2018년 1월 12일자로 출원된 인도 가출원 제201841001438호의 유익을 주장하며; 이의 내용은 그의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 CD47 신호전달 경로 저해제로서의 치료학적으로 유용한 1,2,4-옥사다이아졸 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] CTLA-4, PD-1 및 PD-L1을 표적화하는 길항제 항체는 적응성 면역계, 주로 T 세포에 영향을 미치고, 광범위한 암에 걸쳐서 인상적인 임상 효능을 나타내었다. 환자의 서브세트에서 이들 T-세포 기반 관문 저해제의 성공에도 불구하고, 대부분의 환자는 여전히 적절한 임상 반응을 나타내지 않는다. 선천성 면역계의 세포 상의 관문 단백질은 또한 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 선천성 면역 관문 단백질 중에서, CD47은 대식세포-매개 식세포작용(phagocytosis)을 부정적으로 조절하는 광범위한 악성종양에서 상향 조절된다. CD47 매개 식세포작용은 주로 대식세포 상에서 발현된 SIRP1α와의 상호작용을 통해 이루어진다. SIRP1α/CD47의 봉쇄는 더 양호한 항원 제시를 위하여 종양 세포 식세포작용 및 수지상 세포 성숙을 극적으로 증대시켜 암의 전임상 모델에서 실질적으로 개선된 항종양 반응을 초래하는 것으로 나타났다(M. P. Chao et al. Curr Opin Immunol. 2012 (2): 225-232).

[0006] ***종양 세포를 제거하기 위한 표적으로서의 CD-47***

[0007] 인테그린 연관 단백질(integrin associated protein: IAP), 난소암 항원 OA3, Rh-관련 항원 및 MER6으로 또한 알려진 CD47은, 인간에서, CD47 유전자에 의해 암호화된 막관통 단백질이다. CD47은 막 인테그린과의 면역글로불린 수퍼패밀리 및 파트너에 속하며, 또한 리간드인 트롬보스폰딘-1(TSP-1) 및 신호-조절 단백질 알파(SIRPα)에 결합한다. CD47은 식세포-발현 신호 조절 단백질 알파(SIRPα)에 결합함으로써 건강한 세포의 식세포 제거를 방지함에 있어서 중추적인 역할을 하는 것으로 가장 잘 알려져 있다. 대식세포 상에 발현된 저해 단백질인 SIRPα는, 일단 촉발되면, CD47-발현 세포의 식세포작용을 억제한다. 이 CD47/SIRPα 축은 CD47을 발현하는 건강한 정상 세포의 제거를 방지하는 중요한 항상성 기전이다. 이에 반하여, 손상된, 노화된 그리고 불필요한 세포에 대한 CD47의 하향 조절은 이들의 적시 제거를 보증한다.

[0008] CD47은 사실상 모든 비-악성 세포 상에 발현되고, CD47의 차단 또는 CD47 발현의 손실 또는 막 분포의 변화는 특히 적혈구(RBC)에 대한 노화된 또는 손상된 세포의 마커로서 작용할 수 있다. 대안적으로, SIRPα를 차단하는 것은 또한 프레-식세포 신호(pre-phagocytic signal)가 또한 존재하는 세포에 대해서 정상적으로 포식되지 않는 표적의 탐식을 허용한다. CD47은 단일 Ig-유사 도메인 및 5개의 막 스패닝 영역(membrane spanning region)을 가진 광범위하게 발현된 막관통 당단백질이며, 이는 SIRPα의 NH_2-말단 V-유사 도메인을 통해서 배개된 결합을 갖는 SIRPα에 대해서 세포 리간드로서 기능한다. SIRPα는 골수성 세포, 예컨대, 대식세포, 과립구, 골수성 수지상 세포(DC), 비만 세포, 및 이들의 전구체, 예컨대, 조혈 줄기세포 상에서 주로 발현된다.

[0009] CD47은 또한 비호지킨 림프종(NHL), 급성 골수성 백혈병(AML), 유방암, 결장암, 교모세포종, 신경교종, 난소암, 방광암 및 전립선암과 같은 많은 암에 대해서 구성적으로 상향 조절된다. 종양 세포에 의한 CD47의 과발현은, 이들이 면역 감시를 도피하고 선천성 면역 세포에 의해 사멸되는 것을 효과적으로 돕는다.

[0010] CD47은 죽상동맥경화증의 치료를 위한 잠재적인 표적으로서 고려될 수 있는 것으로 제시되었다. 따라서, 죽종 형성, 즉, 동맥의 벽 상에 아테롬의 형성 과정은, 예정된 세포 제거, 또는 '포식작용(efferocytosis)'에 저항성인 악성 세포를 부여하는 CD47의 상승작용과 연관된다. 포식작용의 이러한 효과는 CD47-차단 항체의 투여 시 역전되어 이환된 혈관 조작의 클리어런스를 정규화시키고 다수의 마우스 모델에서 죽상동맥경화증을 개선시킨다(Kojima Y, et al., Nature. 2016 Aug 4; 536 (7614): 86-90). 또한, CD47-Fc 융합 단백질과의 CD47의 봉쇄는 다발성 경화증(MS), 병적 측면에 대한 동물 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염(Experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE)을 조절하는데 효과적이고 MS를 예방 및 치료하는데 잠재적인 치료적 표적을 제공하는 것으로 보고되었다(Gao Q et al., J Autoimmun. 2016 May; 69: 74-85).

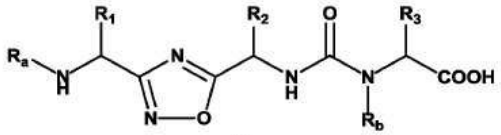
[0011] CD47을 조절하는 화합물(즉, 항체 및 펩타이드)을 개시하는 US20160304609, WO2016188449, US20170081407, WO2017194627 및 WO2017194634와 같은 몇몇 공보가 간행되어 있었다.

[0012] 몇몇 최근의 진보가 이루어졌음에도 불구하고, 상승된 수준의 CD47 발현에 의해 매개된 암의 치료를 위한 SIRPlα-CD47 신호전달 경로를 차단하는 효과적인 CD47 저해제에 대한 충족되지 않은 요구가 여전히 있다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 이러한 화합물은 CD47 신호전달 경로를 억제 및/또는 저해할 수 있다.

[0014] 일 양상에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0015] 

(I)

[0016] 식 중,

[0017] R_a는 수소 또는 아실이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소(oxo)기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0018] R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되고;

[0019] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-$아릴, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0020] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 또 다른 양상은, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함하는, CD47에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

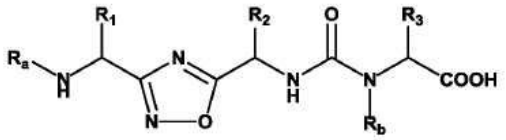
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 CD-47에 의해 매개된 장애의 치료에 유용한 치료제로서의 1,2,4-옥사다이아졸 화합물 및 이의 유도체를 제공한다.

[0023] 각각의 실시형태는 본 발명의 설명에 의해 제공되며, 본 발명의 제한에 의한 것은 아니다. 사실, 본 발명의 범

위 또는 사상을 벗어남 없이 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법에 대해 다양한 변형 및 변경이 이루어질 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 일 실시형태의 일부로서 예시되거나 또는 기술되는 특징은 다른 실시형태에 적용되어 또 다른 추가의 실시형태를 생성할 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 변형 및 변경 그리고 이들의 균등물을 포함하도록 의도된다. 본 발명의 다른 목적, 특징 및 양상은 이하의 상세한 설명에 개시되어 있거나, 또는 이로부터 자명하다. 본 논의는 단지 예시적인 실시형태의 설명이며, 본 발명의 더 넓은 양상을 제한하는 것으로 해석되지 않는 것으로 당업자에게 이해되어야 한다.

[0024] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:



(I)

[0025]

[0026] 식 중,

[0027] R_a는 수소 또는 아실이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0028] R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되고;

[0029] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-$아릴, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0030] 소정의 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:

[0031] 식 중,

[0032] R_a는 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0033] R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고;

[0034] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-$아릴, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0035] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0036] R_a는 수소 또는 아실이고; R_1은 수소, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0037] R_2는 수소, $-CH_2-OH$ 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되고;

[0038] R_b는 수소이고; R_3은 $-CH_2-$아릴, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내고; 여기서 상기 아릴은 비치환된다;

[0039] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다:

[0040] 식 중,

[0041] R_a는 수소 또는 아실이고; R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되고;

[0042] R_2는 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2$-아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴은 비치환되고;

[0043] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환되고; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0044] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$-아릴 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환된다.

[0045] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0046] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0047] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0048] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0049] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$ 또는 $-CH_2$-페닐을 나타낸다.

[0050] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0051] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타낸다.

[0052] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$ 또는 $-CH_2$-아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴은 비치환된다.

[0053] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타낸다.

[0054] 소정의 실시형태에 있어서, R_a는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_a는 아실이다. 소정의 실시형태에 있어서, R_a는 아세틸이다.

[0055] 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 (I)에서, R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0056] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0057] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0058] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2$-페닐을 나타낸다.

[0059] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2$-페닐을 나타낸다.

[0060] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$을 나타낸다.

[0061] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$을 나타낸다.

[0062] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2$-페닐을 나타낸다.

[0063] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소 또는 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$를 나타낸다.

[0064] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0065] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0066] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0067] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환된다.

[0068] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0069] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0070] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$을 나타낸다.

[0071] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, CH_3COOH 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 헤테로아릴은 비치환된다.

[0072] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다;

[0073] 소정의 실시형태에 있어서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0074] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하되:

[0075] 여기서,

[0076] R_a는 수소 또는 아실이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내고; 여기서 상기 페닐, 인돌릴 및 이미다졸릴은 비치환되거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0077] R_2는 수소, CH_2-OH, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내고; 여기서 상기 이미다졸릴은 비치환된다.

[0078] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내고; 여기서 상기 페닐, 인돌릴 및 이미다졸릴은 비치환되거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0079] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하되, 식 중,

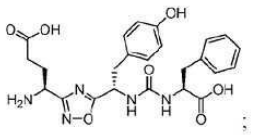
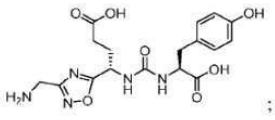
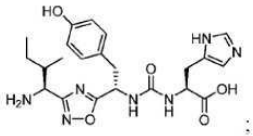
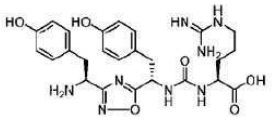
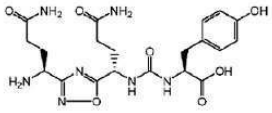
[0080] R_a는 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$-페닐 또

는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0081] R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내고;

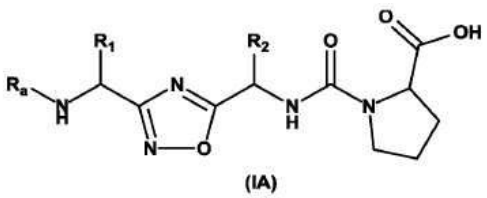
[0082] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0083] 소정의 실시형태에 있어서, 상기 화합물은,


;

;

;

; 및


[0084] 이 아니다.

[0085] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0086]

[0087] 식 중, R_1, R_a 및 R_2는 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0088] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, $-CH_2$-COOH, $-CH_2$-$CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-페닐, $-CH_2$-인돌릴 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0089] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0090] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0091] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타낸다.

[0092] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-CH_2$-OH $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2$-페닐을 나타낸다.

[0093] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$을 나타낸다.

[0094] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$을 나타낸다.

[0095] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0096] R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내고;

[0097] R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0098] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물을 제공한다:

[0099] 식 중,

[0100] R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내고; 여기서 상기 페닐, 인돌릴 및 이미다졸릴은 비치환되고;

[0101] R_2는 수소, $-CH_2-OH$ $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-CH_2-$페닐을 나타내고; 여기서 상기 페닐은 비치환되고;

[0102] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물을 제공한다:

[0103] 식 중,

[0104] R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타내고;

[0105] R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타낸다.

[0106] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물을 제공한다:

[0107] 식 중,

[0108] R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타낸다.

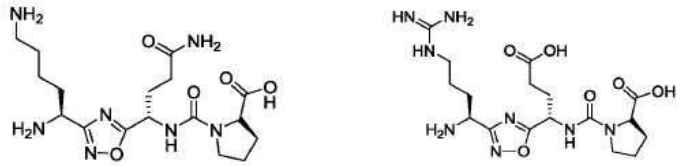
[0109] R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타낸다.

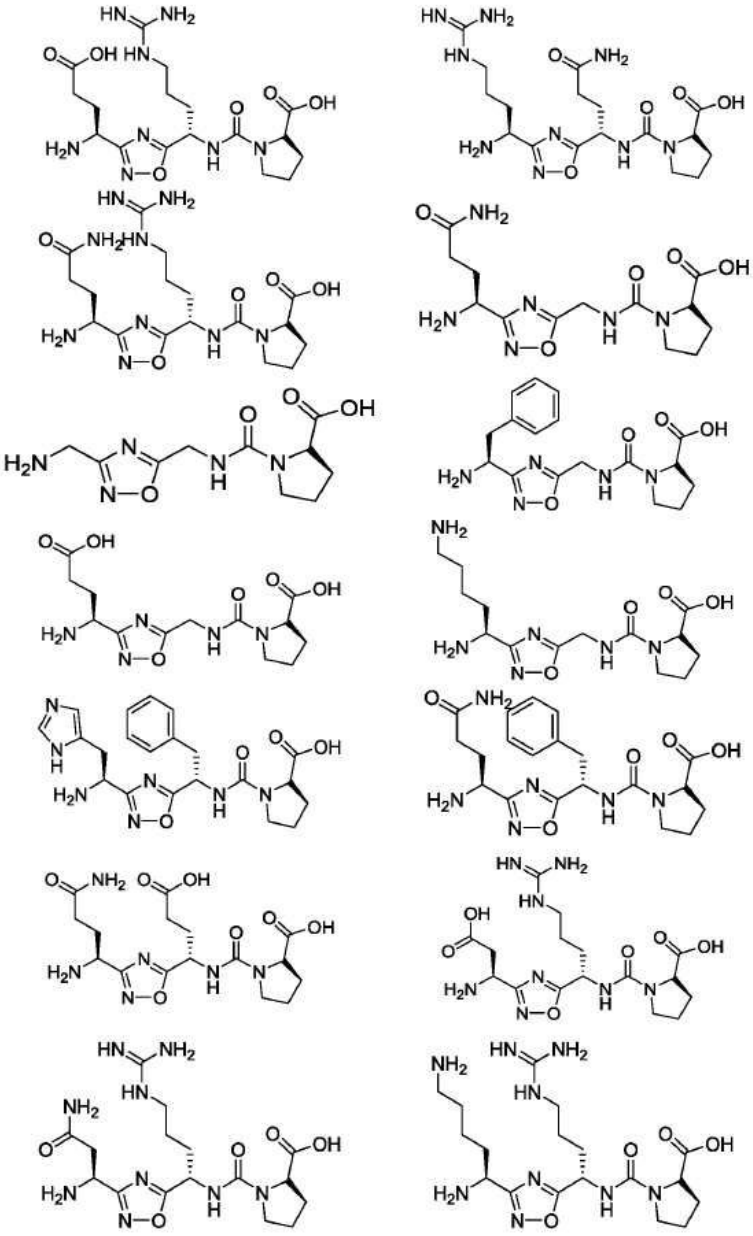
[0110] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물을 제공한다: 식 중,

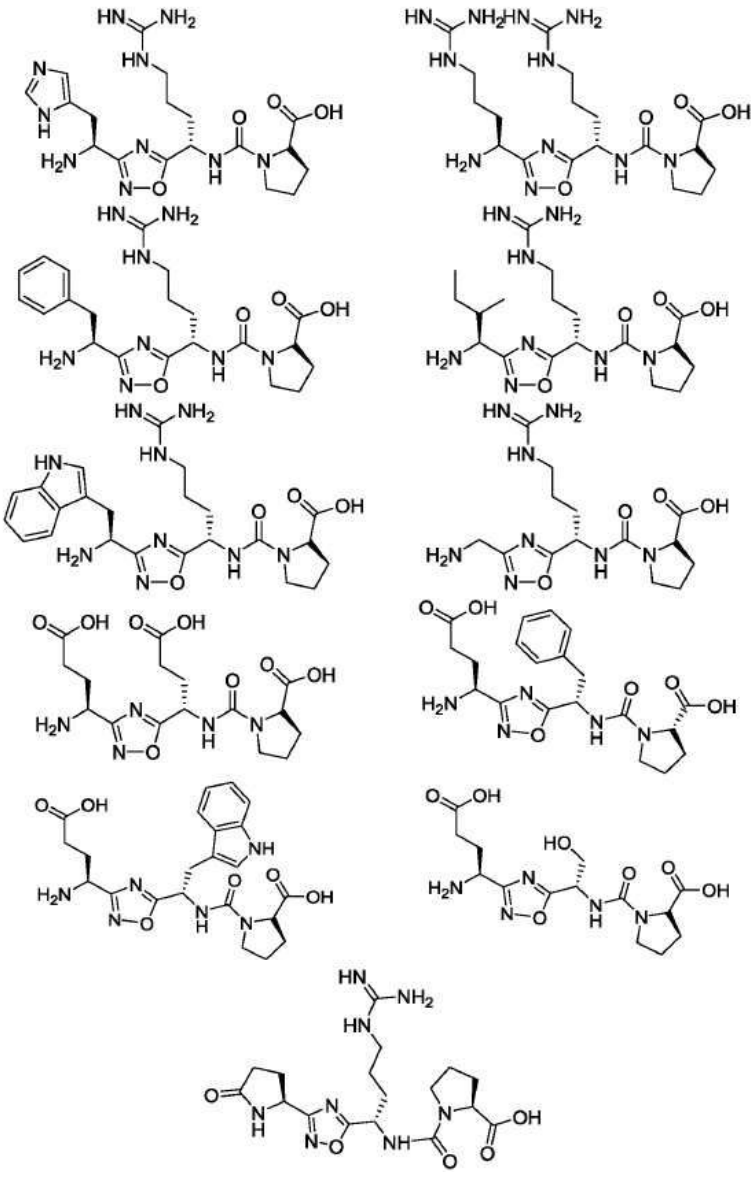
[0111] R_a은 수소이고; R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내고;

[0112] R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$이미다졸릴을 나타낸다.

[0113] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체이다:

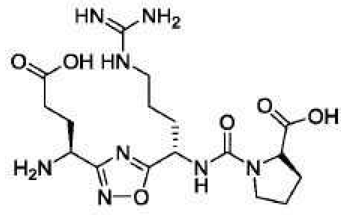
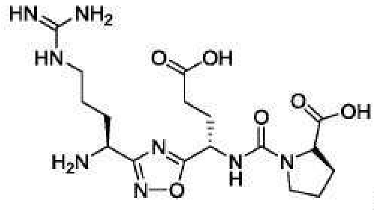
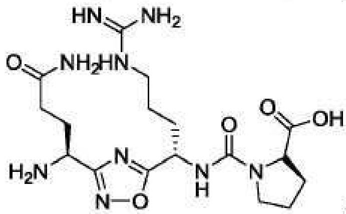
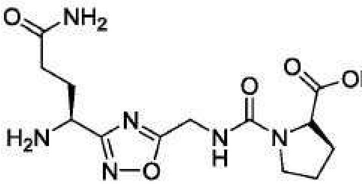
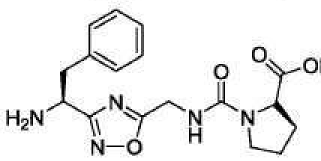
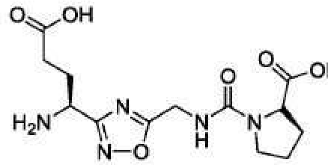
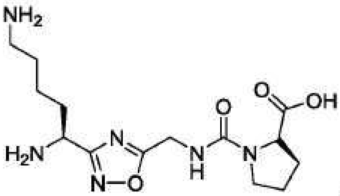
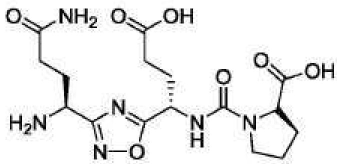
[0114] 

[0115] 

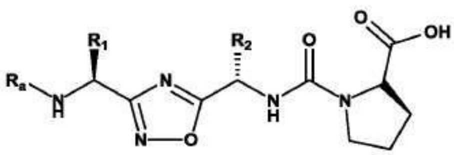


[0116] .

[0117] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체이다:

[0118]  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; 또는  .

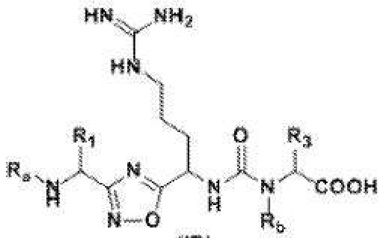
[0119] 본 발명의 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물은 또한 하기와 같이 이의 절대 입체화학을 나타냄으로써 기재될 수 있다:

[0120] 

(IA)

.

[0121] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IB)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0122] 

(IB)

[0123] 식 중, R_1, R_a, R_b 및 R_3은 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0124] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물을 제공한다:

[0125] 식 중,

[0126] R_1은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2$-인돌릴, $-CH_2$-이미다졸릴 또는 $-CH_2$-페닐을 나타낸다.

[0127] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$,

-CH_2-페닐, CH2-이미다졸릴 또는 CH_2-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0128] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, -CH_2-COOH, -CH_2-$CONH_2$, -CH(CH_3)-CH_2-CH_3, -$(CH_2)_2CONH_2$, -$(CH_2)_2$COOH, -$(CH_2)_3$NHC(=NH)NH_2, -$(CH_2)_4NH_2$, -CH_2-인돌릴, -CH_2-이미다졸릴 또는 -CH_2-페닐을 나타낸다.

[0129] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 수소, -$(CH_2)_2CONH_2$, -$(CH_2)_2$COOH, -$(CH_2)_3$NHC(=NH)NH_2, -$(CH_2)_4NH_2$ 또는 -CH_2-페닐을 나타낸다.

[0130] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 -$(CH_2)_2CONH_2$ 또는 -$(CH_2)_2$COOH를 나타낸다.

[0131] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, -CH_2-페닐, -$(CH_2)_2CONH_2$ 또는 -$(CH_2)_2$COOH를 나타낸다.

[0132] 소정의 실시형태에 있어서, R_b는 수소이고; R_3은 수소, -CH_2-COOH, -CH_2-CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)-CH_2-CH_3, -$(CH_2)_4NH_2$, -$(CH_2)_2CONH_2$, -$(CH_2)_2$COOH, -CH_2-페닐, CH2-이미다졸릴 또는 CH_2-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0133] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, 또는 -CH_2-페닐을 나타낸다.

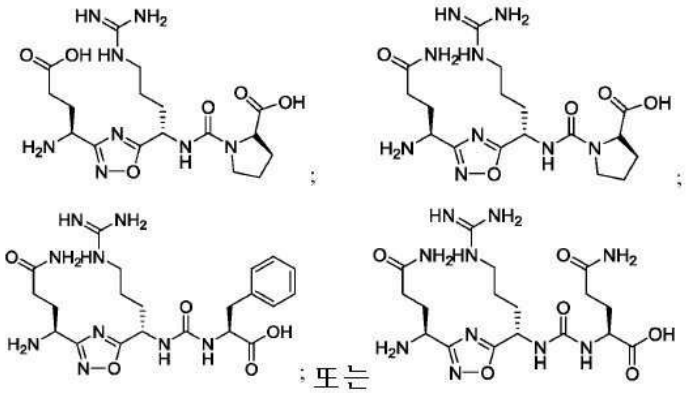
[0134] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)에서, R_b는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IB)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0135] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IB)의 화합물을 제공하되, 식 중,

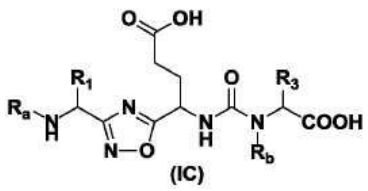
[0136] R_1은 -$(CH_2)_2CONH_2$ 또는 -$(CH_2)_2$COOH를 나타내고;

[0137] R_b는 수소이고; R_3은 수소, 또는 -CH_2-페닐을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0138] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체이다:

[0139]  ; 또는 .

[0140] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IC)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0141] 
(IC)

[0142] 식 중, R_1, R_a, R_3 및 R_b는 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0143] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0144] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0145] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$를 나타낸다.

[0146] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IC)에서, R_a는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IC)에서, R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0147] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0148] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타낸다.

[0149] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IC)에서, R_b는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IC)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0150] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IC)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0151] R_1은 $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내고; 그리고

[0152] R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타낸다.

[0153] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IC)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0154] R_a은 수소이고; R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고; 그리고

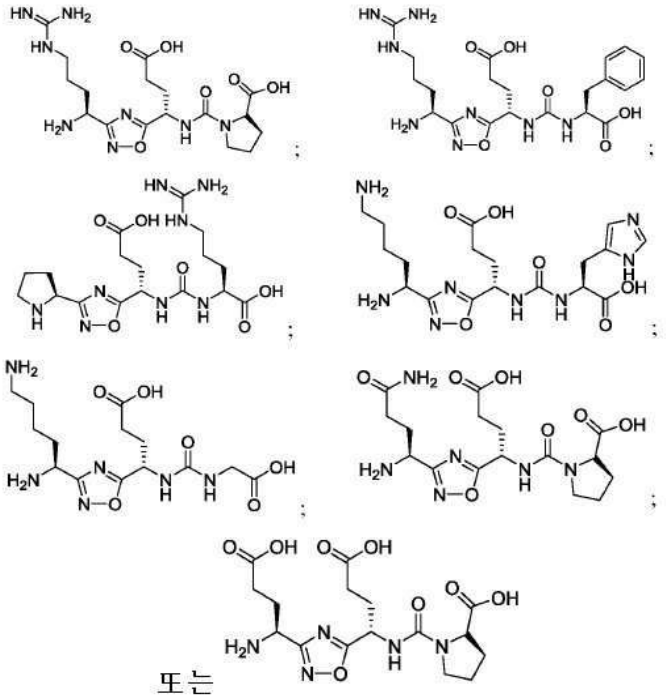
[0155] R_b는 수소이고; R_3은 $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0156] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IC)의 화합물을 제공한다: 식 중,

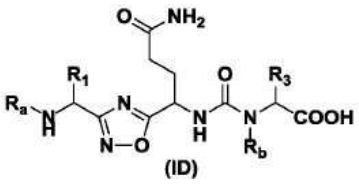
[0157] R_a은 수소이고; R_1은 $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$를 나타내거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고; 그리고

[0158] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0159] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체이다:

[0160] 

[0161] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (ID)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0162] 

[0163] 식 중, R_1, R_a, R_3 및 R_b는 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0164] 소정의 실시형태에 있어서, R_1은 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2CONH_2$를 나타낸다.

[0165] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0166] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (ID)에서, R_b는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (ID)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0167] 소정의 실시형태에 있어서, R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0168] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (ID)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0169] R_1은 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2CONH_2$를 나타내고;

[0170] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다

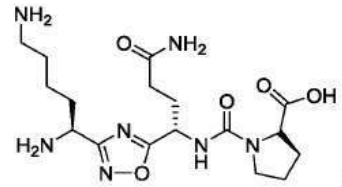
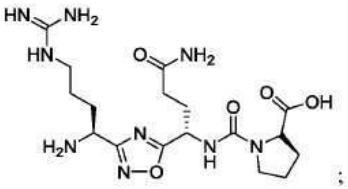
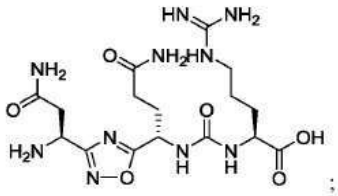
[0171] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (ID)의 화합물을 제공한다: 식 중,

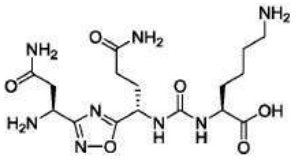
[0172] R_1은 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2CONH_2$를 나타내고;

[0173] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

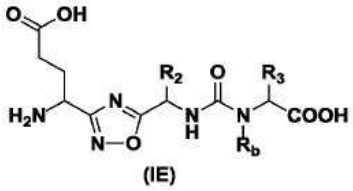
[0174] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택되거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능

한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체이다:

[0175]  ;  ;  ; ; 또는

[0176]  .

[0177] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IE)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0178] 
(IE)

[0179] 식 중, R_2, R_3 및 R_b는 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0180] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$ 인돌릴을 나타낸다.

[0181] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소 또는 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$를 나타낸다.

[0182] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (ID)의 화합물을 제공한다:

[0183] 식 중,

[0184] R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$인돌을 나타내고;

[0185] R_3은 수소, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$ 이미다졸릴을 나타내거나, 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0186] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IF)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

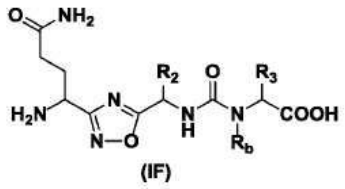
[0187] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2-OH$ $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$페닐 또는 $-CH_2-$인돌릴을 나타낸다.

[0188] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IE)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0189] R_2는 수소, 또는 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$를 나타내거나; R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0190] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 수소, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2-$페닐, $-CH_2-$인돌릴 또는 $-CH_2-$ 이미다졸릴을 나타내거나 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0191] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IF)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0192] 

(IF)

[0193] 식 중, R_2, R_3 및 R_b는 화학식 (I)의 화합물에 정의된 바와 같다.

[0194] 소정의 실시형태에 있어서, R_2는 수소, $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타낸다.

[0195] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0196] 소정의 실시형태에 있어서, R_3은 $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타낸다.

[0197] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IF)에서, R_b는 수소이다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (IF)에서, R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0198] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IF)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0199] R_2는 수소, $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타내고;

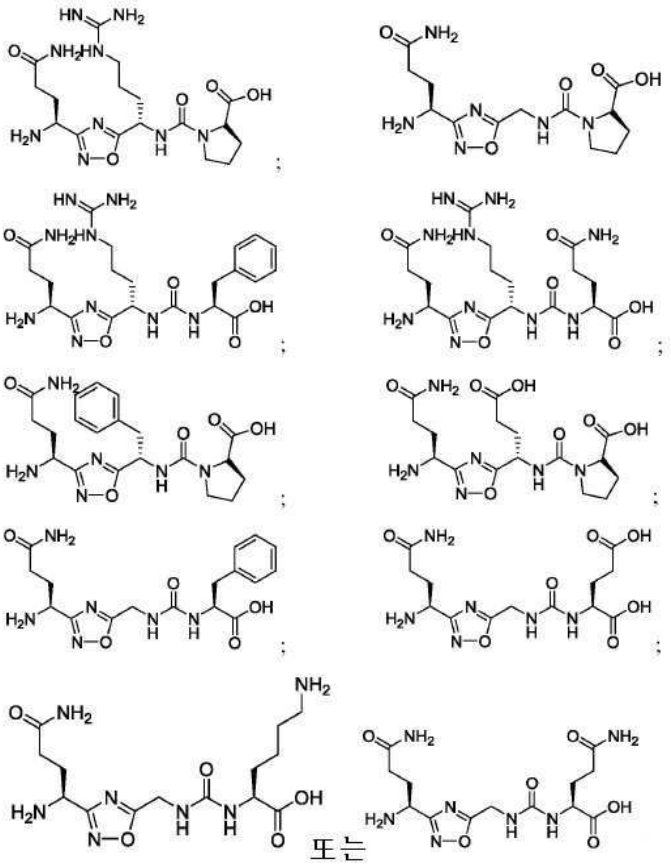
[0200] R_3은 $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$ 또는 $-(CH_2)_4NH_2$를 나타낸다.

[0201] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 (IF)의 화합물을 제공한다: 식 중,

[0202] R_2는 수소, $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타내고;

[0203] R_b는 수소이고; R_3은 $-CH_2-$페닐, $-(CH_2)_2CONH_2$ 또는 $-(CH_2)_2COOH$를 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0204] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택되거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체이다:

[0205] 

[0206] 소정의 실시형태에 있어서, R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$-아릴 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0207] R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-아릴 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내고;

[0208] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2$-아릴, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-헤테로아릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

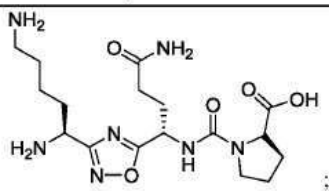
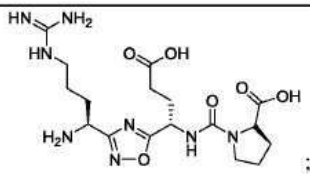
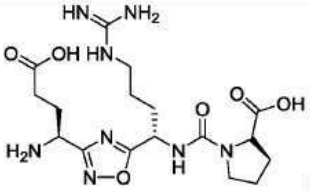
[0209] 소정의 실시형태에 있어서, R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성하고;

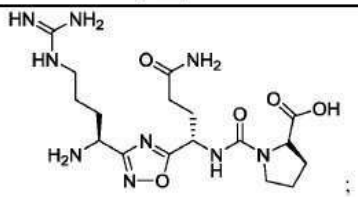
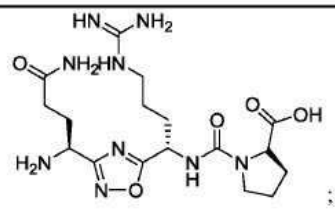
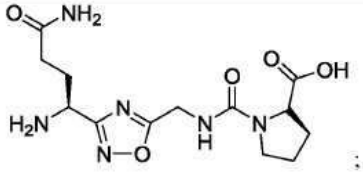
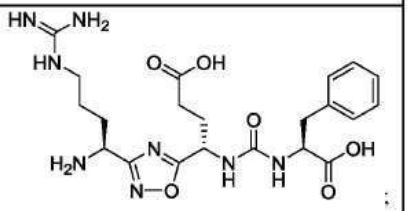
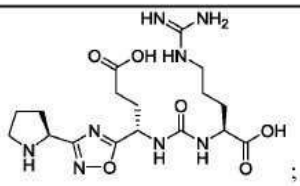
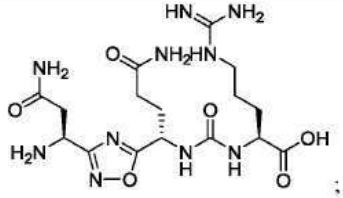
[0210] R_2는 수소, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2$-페닐 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내고;

[0211] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2$-페닐, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2$-이미다졸릴을 나타내거나; 또는 R_b와 R_3은 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0212] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

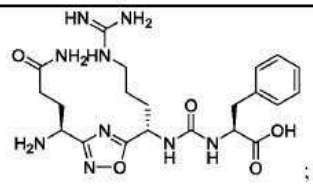
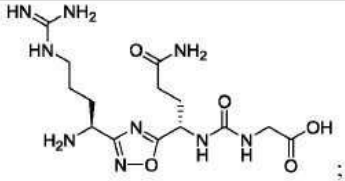
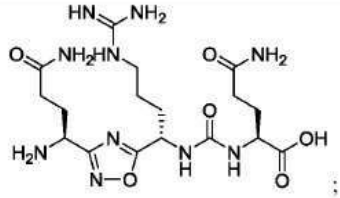
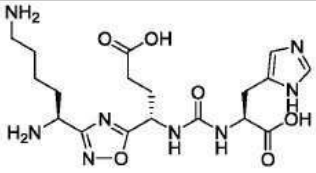
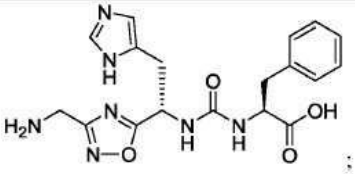
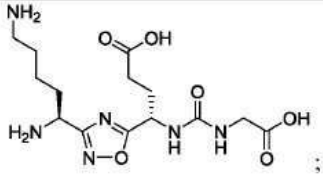
[0213]

화합물	구조
1	 ;
2	 ;
3	 ;

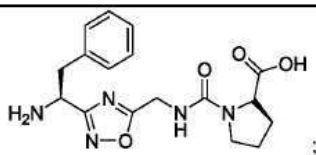
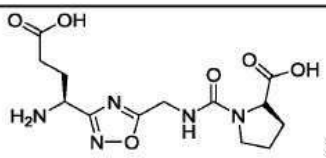
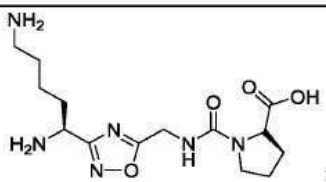
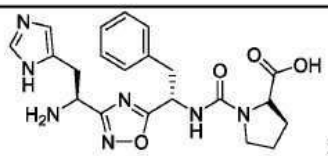
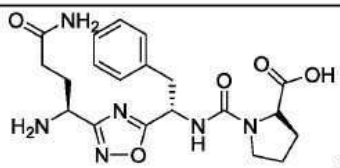
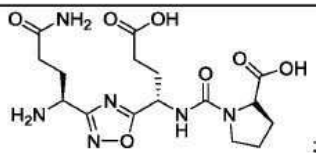
화합물	구조
4	 ;
5	 ;
6	 ;
7	 ;
8	 ;
9	 ;

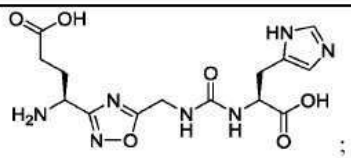
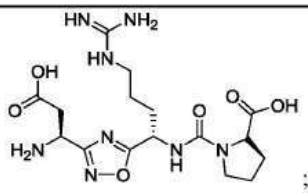
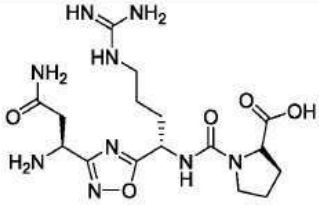
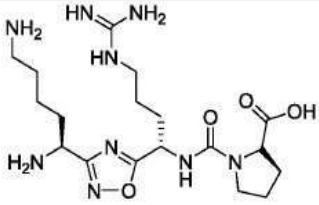
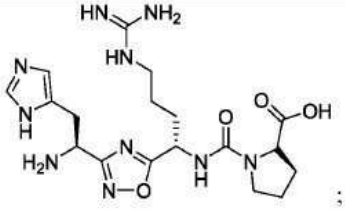
[0214]

[0215]

화합물	구조
10	 ;
11	 ;
12	 ;
13	 ;
14	 ;
15	 ;

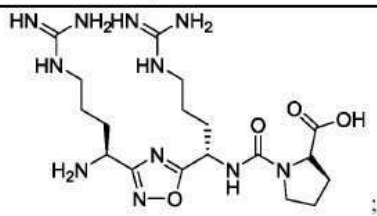
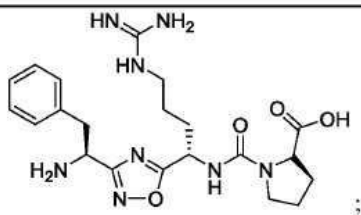
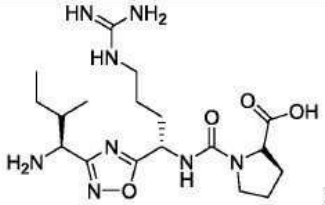
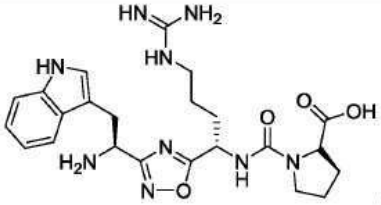
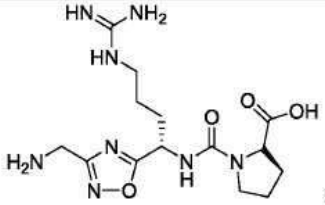
[0216]

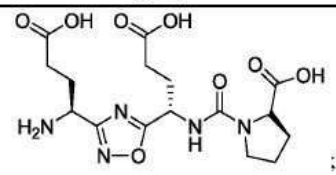
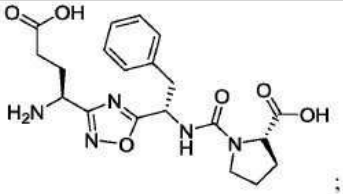
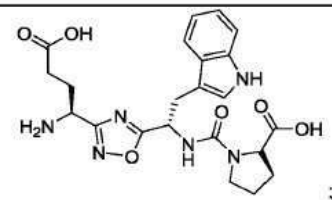
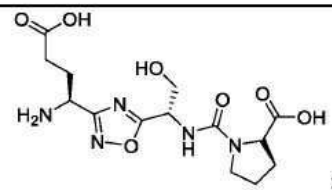
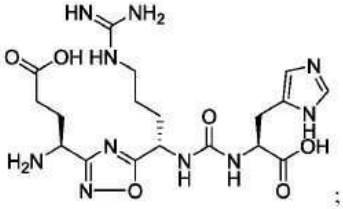
화합물	구조
16	 ;
17	 ;
18	 ;
19	 ;
20	 ;
21	 ;

화합물	구조
22	 ;
23	 ;
24	 ;
25	 ;
26	 ;

[0217]

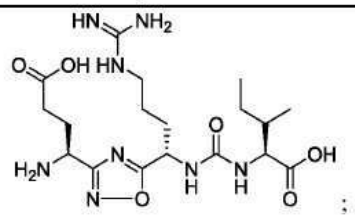
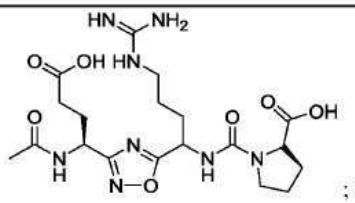
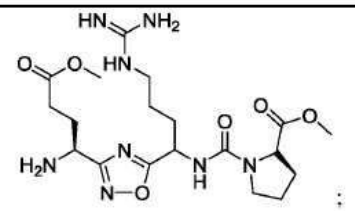
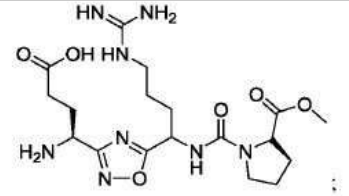
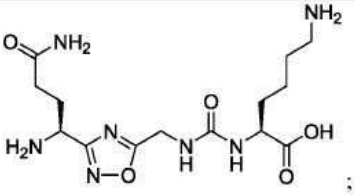
[0218]

화합물	구조
27	 ;
28	 ;
29	 ;
30	 ;
31	 ;

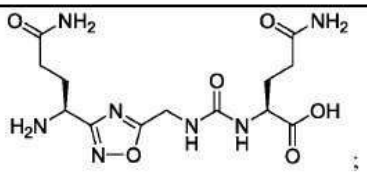
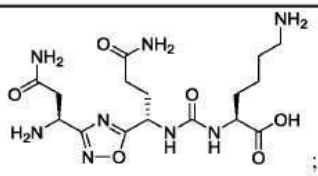
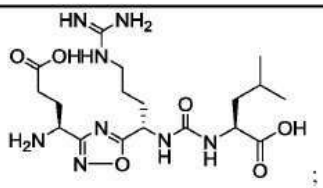
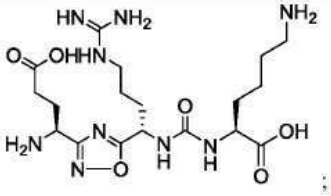
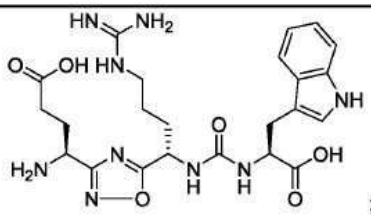
화합물	구조
32	 ;
33	 ;
34	 ;
35	 ;
36	 ;

[0219]

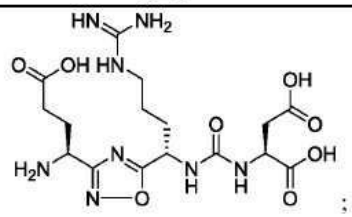
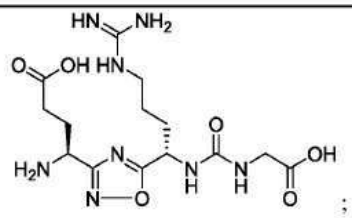
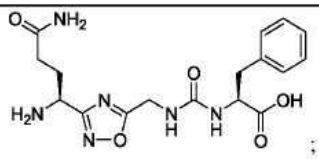
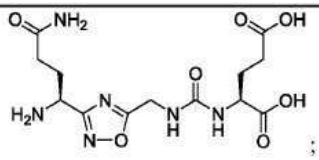
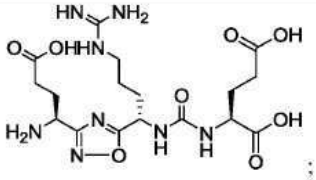
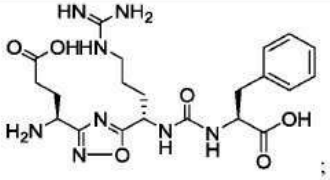
[0220]

화합물	구조
37	 ;
38	 ;
39	 ;
40	 ;
41	 ;

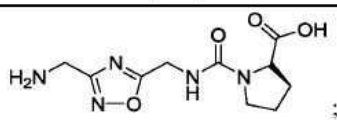
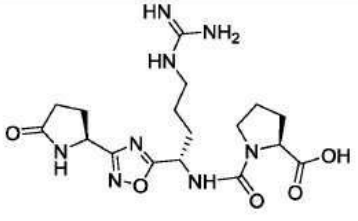
[0221]

화합물	구조
42	 ;
43	 ;
44	 ;
45	 ;
46	 ;

[0222]

화합물	구조
47	 ;
48	 ;
49	 ;
50	 ;
51	 ;
52	 ;

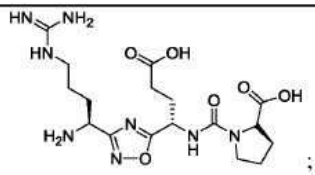
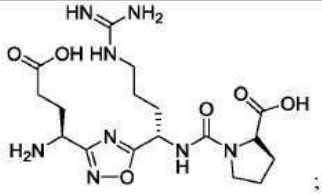
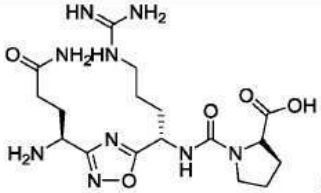
[0223]

화합물	구조
53	 ; 및
54	

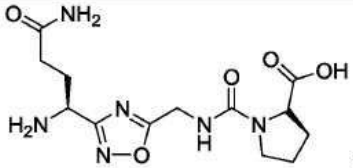
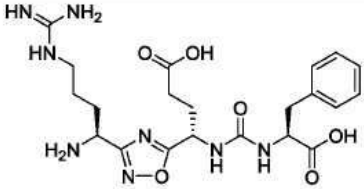
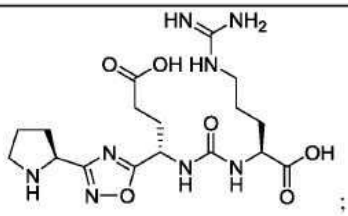
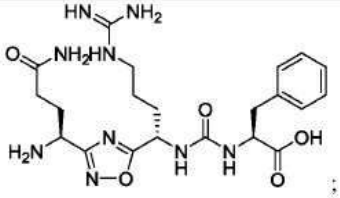
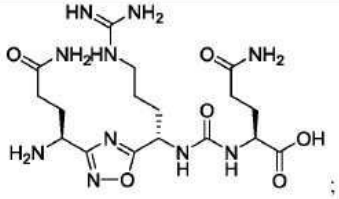
.

[0224] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공한다:

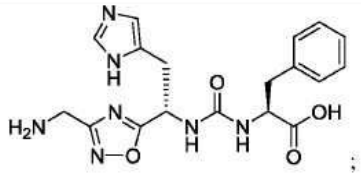
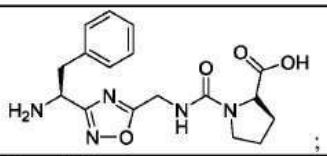
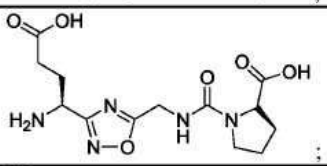
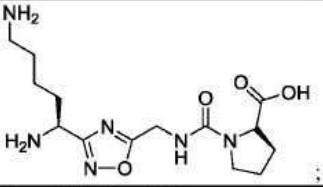
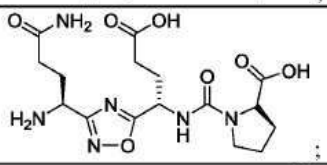
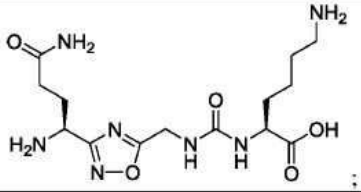
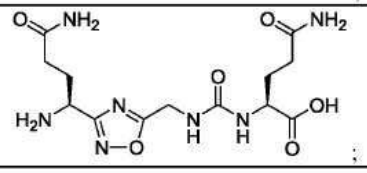
[0225]

화합물	구조
2	 ;
3	 ;
5	 ;

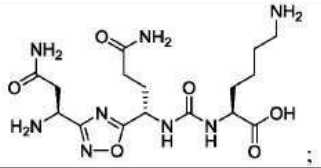
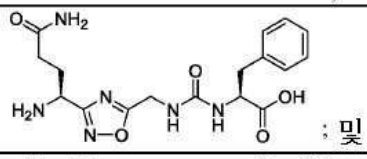
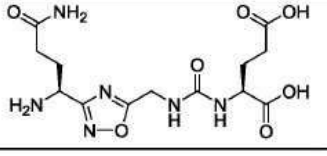
[0226]

6	 ;
7	 ;
8	 ;
10	 ;
12	 ;

[0227]

14	 ;
16	 ;
17	 ;
18	 ;
21	 ;
41	 ;
42	 ;

[0228]

43	 ;
49	 ; 및
50	

[0229] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 선택적으로 혼합된, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0230] 본 발명은 또한 약제학적 투여를 위하여 개시된 화합물을 조제하기 위한 방법을 제공한다.

[0231] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하기 위해 이용될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 개체는 포유동물, 예컨대, 인간 또는 비인간 포유동물이다. 조성물 또는 화합물은, 동물, 예컨대, 인간에게 투여되는 경우, 바람직하게는, 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. 바람직한 실시형태에 있어서, 이러한 약제학적 조성물이 인간 투여를 위한 것, 특히 침습 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 이송 또는 확산을 피하기 위한 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것인 경우, 수용액은 발열원-무함유이거나 또는 실질적으로 발열원-무함유이다. 부형제는, 예를 들어, 작용제의 지연 방출을 달성하기 위해 또는 1종 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하기 위해 선택될 수 있다. 약제학적 조성물은, 예컨대, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성을 위한 친액체(lyophile), 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 등과 같은 투여 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국소 투여에 적합한 용액, 예컨대, 점안액에 존재할 수 있다.

[0232] 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 안정화시키거나, 용해도를 증가시키거나, 또는 흡수를 증가시키도록 작용하는 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용 가능한 제제는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란, 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이팅제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용 가능한 작용제를 비롯한 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 좌우된다. 약제학적 조성물의 제제는 자가-유화 약물 전달 시스템 또는 자가-미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약제학적 조성물(제제)은 또한 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있고, 이것은, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 내부에 혼입할 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여가 비교적 단순한 비독성이고, 생리학적으로 허용 가능하고, 대사 가능한 담체이다.

[0233] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용되고, 이는 타당한 의료적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고, 합리적 유익/유해비에 상응하는 것이다.

[0234] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 " 약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 환자에게 유해하지 않은 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 역할을 할 수 있는 물질의 몇몇 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탤크; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 수; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에서 이용되는 기타 무독성의 상용성 물질.

[0235] 약제학적 조성물(제제)은, 예를 들어, 경구로(예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액에서의 드렌치(drench), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼러스(boluse), 분말, 과립, 페이스트(혀에 대한 적용용)); 경구 점막을 통한 흡수(예를 들어, 설하로); 항문으로, 직장으로 또는 질내로(예를 들어, 페서리, 크림 또는 발포체로서); 비경구로(근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 척추강내로, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 포함); 비강으로; 복강내로; 피하로; 경피로 (예를 들어, 피부에 적용된 패치로서); 및 국소로(예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 분무로서, 또는 점안액으로서)를 포함하는 투여의 다수의 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위해 제형화될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 화합물은 멸균수에 단순히 용해되거나 또는 현탁될 수 있다.

[0236] 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하도록 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 중인 숙주, 특정 투여 방식에 따라서 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 제조하도록 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성시키는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이러한 양은 약 1% 내지 약

99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0237] 이러한 제형 또는 조성물의 제조 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본 발명의 화합물을 담체, 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분화된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시키고, 이어서 필요에 따라 생성물을 정형시킴으로써 제조된다.

[0238] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 사쉐(cachet), 환제, 정제, 로젠지(풍미 기재, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 친액체, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀션으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸(불활성 기재, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)로서 그리고/또는 구강 세척액 등에 존재할 수 있고, 이들 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0239] 경구 투여(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)를 위한 고체 투여 형태를 제조하기 위해서, 활성 성분은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 인산제2칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리바이닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천, 탈산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 소정의 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 탤크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형된 및 비변형된 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 환제의 경우, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 이러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0240] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제와 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0241] 약제학적 조성물의 정제, 및 다른 고체 복용 형태, 예컨대, 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 환제 및 과립은 선택적으로 코팅 및 쉘, 예컨대, 장용 코팅물 및 약학-제형 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅물을 사용하여 스코어링(scored)되거나 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하도록 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미세구체를 사용하여 그 안의 활성 성분의 서방형 또는 제어형 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용하기 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들이 임의로 지연 방식으로 위장관의 특정 부분에서 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우세하게 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물(embedding composition)의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우에 상기에 기재된 부형제 중 하나 이상을 갖는 미세-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0242] 경구 투여를 위해 유용한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 재구성을 위한 친액체, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 본 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 사이클로덱스트린 및 이의 유도체, 가 용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아(germ), 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스터 및 이들의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

[0243] 경구 조성물은, 불활성 희석제 이외에, 또한 아주반트, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제,

착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0244] 현탁제는, 활성 성분 이외에, 예를 들어, 에톡실화된 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물과 같은 현탁화제를 함유할 수 있다.

[0245] 직장, 질 또는 요도 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 좌약으로 존재할 수 있고, 이는 1종 이상의 활성 화합물을, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있고, 이는 실온에서 고체이지만, 체온에서 액체이고, 이에 따라 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0246] 구강으로의 투여를 위한 약제학적 조성물의 제형은 구강 세척제 또는 경구 스프레이 또는 경구 연고로서 제공될 수 있다.

[0247] 대안적으로 또는 부가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 다른 내강내 디바이스(intraluminal device)를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 디바이스를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장으로의 전달에 유용할 수 있다.

[0248] 질내 투여에 적합한 제형은 또한 본 기술 분야에 적절한 것으로 공지된 이러한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포체 또는 분무 제형을 포함한다.

[0249] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 분무, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체, 그리고 요구될 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 함께 멸균 조건하에 혼합될 수 있다.

[0250] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 활성 성분 이외에 부형제, 예컨대, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탤크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0251] 분말 및 스프레이는 활성 성분 이외에 부형제, 예컨대, 락토스, 탤크, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미이드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 종래의 추진제, 예컨대, 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

[0252] 피부전달 패치는 본 발명의 화합물을 신체로의 제어된 전달을 제공하는 추가적인 장점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적절한 매질에 활성 화합물을 용해시키거나 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 향상제는 또한 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 흐름의 속도는 속도 제어막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0253] 본 명세서에 사용되는 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 장관 및 국소 투여 이외에, 보통 주사에 의한 투여 방식을 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0254] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수용액, 분산물, 현탁액 또는 에멀션, 또는 멸균 분말(이것은 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고, 항산화제, 완충액, 정균제, 제형이 의도된 수혈자의 혈액과 등장성이 되게 만드는 용질을 함유할 수 있음) 또는 현탁화제 또는 증점제와 조합하여 1종 이상의 활성 화합물을 포함한다.

[0255] 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 적합한 이들의 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브 오일, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대, 레시틴을 사용하고, 분산물의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다.

[0256] 이러한 조성물은 또한 보조제, 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 솔브산 등의 혼입에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장화제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 부가적으로, 주사 가능한 악제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대, 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴의 혼입에 의해 야기될 수 있다.

[0257] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수용해도가 나쁜 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 이후 용해 속도에 따라 좌우되며, 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0258] 주사 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드에 대상 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비, 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀션에 약물을 포획함으로써 제조된다.

[0259] 본 발명의 방법에서 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99.5%(보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0260] 도입 방법은 또한 재충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 바이오의약품을 비롯한 약물의 제어된 전달을 위해 최근 몇 년 동안 다양한 서방형 중합체 장치가 개발 및 시험되었다. 생분해성 및 비분해성 중합체를 둘 다 포함하는 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔 포함)가 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 임플란트를 형성하는 데 사용될 수 있다.

[0261] 약제학적 조성물에서의 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자에 대한 목적하는 치료 반응, 조성, 및 투여 방식을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위하여 달라질 수 있다.

[0262] 선택된 투여량 수준은 이용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합물, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 이용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0263] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 나타내기에 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이와 같은 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 좌우될 것이다.

[0264] 바람직한 경우, 활성 화합물의 효과적인 1일 용량은 1일에 걸쳐 적절한 간격으로, 선택적으로 단위 투여 형태로, 개별적으로 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 하위 용량(sub-dose)으로 투여될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0265] 이러한 치료를 받는 환자는 일반적으로 영장류, 특히 인간, 및 다른 포유동물, 예컨대, 말, 소, 돼지 및 양; 및 가금류 및 애완동물을 포함하여, 치료를 필요로 하는 임의의 동물이다.

[0266] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0267] 약제학적으로 허용 가능한 항산화제의 예는, (1) 수용성 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대, 아스코빌 팔미테이트, 뷰틸화 하이드록시아니솔(BHA), 뷰틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0268] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 암 세포, 예컨대, AML 세포에 대한 대식세포 식균 활성(phagocytic activity)을 증대시킨다. 다른 실시형태에 있어서, 식균 활성은, 예컨대, 본 명세서에 기재된 화합물의 부재 시의 대식세포에 비해서, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 증대된다.

[0269] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0270] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 의약의 제조를 위한, 예컨대, 암의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0271] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 해당 방법은 이를 필요로

하는 대상체에게 예컨대 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다.

[0272] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 본 발명의 화합물을, 예컨대, 치료적 유효량으로, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 종양 세포의 성장 및/또는 전이를 저해하는 방법을 제공한다.

[0273] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 암의 치료를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 아마이드 또는 에스터, 또는 입체이성질체를 제공하되, 식 중,

[0274] R_a은 수소이고; R_1은 수소, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_a와 R_1은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 옥소기로 선택적으로 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;

[0275] R_2는 수소, $-CH_2-OH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-CH_2-$아릴 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되고;

[0276] R_b는 수소이고; R_3은 수소, $-CH_2-$아릴, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-(CH_2)_2COOH$, $-(CH_2)_4NH_2$ 또는 $-CH_2-$헤테로아릴을 나타내고; 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나; 또는 R_b와 R_3은, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0277] 대표적인 종양 세포는 암 예컨대, 제한 없이, 흑색종, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암 및 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부위암, 위암, 고환암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 비롯한 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 비소세포 폐암(NSCLC), 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 상피세포암, 편평세포암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암(예컨대, 악성중피종)을 포함하는 환경 유발암, 및 상기 암의 조합의 세포를 포함한다.

[0278] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 박테리아, 바이러스 및 진균 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도뿐만 아니라, 박테리아, 바이러스, 또는 진균 감염의 치료를 위하여 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공한다.

[0279] 본 발명의 또 다른 실시형태는, CD-47 경로의 봉쇄에 의한 감염의 치료 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 예컨대 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0280] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 CD-47 경로를 저해하는 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0281] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 감염성 질환의 치료를 위하여, 예컨대, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0282] 대표적인 간염성 질환은 HIV, 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아(Giardia), 말라리아, 리슈마니아(*Leishmania*), 간염 바이러스(A, B 및 C), 헤르페스 바이러스(예컨대, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스), 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕삭키 바이러스, 호흡기세포융합 바이러스, 멈프스 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 댕기열 바이러스, 유두종바이러스, 물사마귀 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스 뇌염 바이러스에 의한 병원균 감염, 박테리아 클라미디아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 포도상구균, 연쇄구균, 폐렴구균, 뇌척수막염균 및 코노코시(conococci), 클렙시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(*serratia*), 슈도모나스(*pseudomonas*), 이. 콜라이(*E. coli*), 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 바실리(bacilli), 콜레라, 파상풍, 보툴리누스중독증, 탄저병, 흑사병, 렙토스피라증 및 라임병 박테리아에 의한 병원균 감염, 진균 칸디다(*Candida*)(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스(*Aspergillus*)(푸미가투스(*fumigatus*), 니제르(*niger*) 등), Genus 뮤코랄레스(*Mucorales*)(뮤코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조푸스(*rhizophus*)), 스포로트릭스 쉔키(*Sporothrix*

schenkii), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라콕시디오이데스 브라실레엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라즈마 캅술라툼(*Histoplasma capsulatum*)에 의한 병원균 감염, 기생충 엔타모에바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 발란티듐 콜라이(*Balantidium coli*), 파울러자유아메바(Naegleriafowleri), 아칸타모에바 종(*Acanthamoeba* sp.), 지아르디아 람비아(*Giardia lambia*), 크립토스포리디움 종(*Cryptosporidium* sp.), 폐포자충(*Pneumocystis carinii*), 플라스모디움 바이박스(*Plasmodium vivax*), 바베시아 마이크로티(*Babesia microti*) 트라이파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트라이파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 리슈마니아 도노바니(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 니포스트론길러스 브라실레엔시스(*Nippostrongylus brasiliensis*)에 의한 병원균 감염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0283] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은 개체에서 CD47에 의해 매개된 죽상동맥경화증 및 다발성 경화증의 진행을 지연시키거나 또는 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 상기 개체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0284] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명은, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 죽상동맥경화증 및 다발성 경화증을 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0285] 화합물은, 그 자체로, 또는 바람직하게는 해당 화합물이 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 물질과 혼합된 약제학적 조성물로 사용될 수 있다.

[0286] 용어 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 당업계에 인식되어 있고, 대상 조성물의 1종 이상을 숙주에게 투여하는 것을 포함한다. 이것이 원치 않는 병태(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여되는 경우, 치료는 예방적이고(즉, 이는 숙주에서 원치 않는 병태가 발달되는 것을 예방함), 반면 이것이 원치 않는 병태의 징후 이후에 투여되는 경우, 치료는 치료적이다(즉, 이는 이의 기존의 원치 않는 병태 또는 부작용을 감소시키거나, 개선시키거나 또는 안정화시키는 것으로 의도됨).

[0287] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 '화합물(들)'은 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체를 포함한다.

[0288] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 달리 특정되지 않는 한, 고리의 각각의 원자가 탄소인 치환된 또는 비치환된 단일-고리 방향족기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 2개 이상의 환식 고리를 갖는 단환식 고리계를 포함하되, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 예컨대, 나머지 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌 등을 포함한다. 바람직하게는 용어 '아릴'은 페닐을 포함한다.

[0289] 용어 "헤테로아릴"은, 달리 특정되지 않는 한, 고리 구조가 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 치환된 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원의 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원의 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 2개 이상의 환식 고리를 갖는 단환식 고리계를 포함하되, 여기서 적어도 하나의 고리는 헤테로방향족이고, 예를 들어, 나머지 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 인돌, 1,2,4-옥사다이아졸, 1,3,4-옥사다이아졸, 1,3,4-티아다이아졸, 벤즈이미다졸, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴기는, 원자가에 의해 허용되는 바와 같이 하나 이상의 위치에서 본 명세서에 기재된 임의의 선택적인 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는 용어 '헤테로아릴'은 이미다졸릴 및 인돌릴을 포함한다.

[0290] 용어 "아실"은 당업계에 인식되어 있고, 일반식 알킬-C(O)-로 표시되는 기를 지칭한다. '아실'기의 예는, 제한없이, 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴이다.

[0291] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 장애 또는 병태를 "예방하는" 치료제는 통계학적 샘플에서 비치환된 대조군 샘플에 비해 치료된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 또는 개시를 지연시키거나, 또는 비치료된 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

[0292] 용어 "치료하는"은 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 당업계에 인식되어 있고, 본 조성물 중 하나 이상의 숙주에 대한 투여를 포함한다. 이것이 원치 않는 병태(예를 들어, 숙주

동물의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여되는 경우, 치료는 예방적이고(즉, 이는 숙주에서 원치 않는 병태가 발달되는 것을 예방함), 반면 이것이 원치 않는 병태의 징후 이후에 투여되는 경우, 치료는 치료적이다(즉, 이는 이의 기존의 원치 않는 병태 또는 부작용을 감소시키거나, 개선시키거나 또는 안정화시키는 것으로 의도됨).

[0293] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 어구 "진행을 지연시키는"은 질환 또는 질환의 증상(특정 질환의 적어도 하나의 증상의 출현 또는 발생을 시간적으로 지연시키는 것을 포함)의 발달을 시간적으로 지연시키도록 의도된 절차 또는 응용을 지칭한다.

[0294] 용어 "전구약물"은 생리 조건하에 본 발명의 치료적 활성제(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)로 전환되는 화합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 전구약물을 제조하는 통상의 방법은 생리 조건하에 가수분해되어 목적하는 분자를 드러내는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 전구약물은 숙주 동물의 효소적 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스터 또는 카보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카복실산의 에스터 또는 카보네이트)는 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 소정의 실시형태에 있어서, 위에서 나타낸 제형에서의 화학식 (I)의 화합물의 일부 또는 전부는 대응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있고, 예컨대, 모 화합물에서의 하이드록실은 에스터로서 존재하거나 또는 모 화합물에 존재하는 카보네이트 또는 카복실산은 에스터로서 존재한다.

[0295] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하는(comprising)"은 일반적으로, 즉, 하나 이상의 추가적인 (명시되지 않은) 특징 또는 성분의 존재를 허용하는 것을 포함하는 의미로 사용된다.

[0296] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "포함하는(including)"뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대, "포함하다(include, includes)" 및 "포함된(included)"은 제한적인 것이 아니다.

[0297] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "질환" 또는 "장애"는, 감염, 획득된 병태, 유전적 병태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 병태로부터 초래되고 인식 가능한 증상을 특징으로 하는 유기체에서의 병리학적 병태를 지칭한다. 질환 및 장애는 또한 TIGIT 조절제와 같은 화합물의 부재에 의해 초래된 것을 포함한다.

[0298] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 치료될 "환자" 또는 "대상체" 또는 "개체"는 포유동물을 비롯한 인간 및/또는 비인간 동물을 포함한다. 포유동물은 영장류, 예컨대, 인간, 침팬지, 고릴라 및 원숭이; 가축, 예컨대, 개, 말, 고양이, 돼지, 염소, 소; 및 설치류, 예컨대, 마우스, 래트, 햄스터 및 게르빌루스쥐(gerbil)를 포함한다.

[0299] 본 발명은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 본 발명의 조성물 및 방법에서의 이의 용도를 포함한다. 특정 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 아연염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0300] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 또한, 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸폼아마이드 등과의 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 유래되거나, 제조 또는 결정화 용매에 고유한 것이거나 또는 이러한 용매에 우발적인 것일 수 있다.

[0301] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 약제학 분야에서 공지되었거나 또는 사용되는 모든 염을 포함하도록 의도된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 아민염, 예컨대, 제한 없이, 아민염, 예컨대, 제한 없이, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-다이벤질-에틸렌다이아민, 암모니아, 다이에탄올아민 및 기타 하이드록시알킬아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질-페네틸아민, 1-파라-클로로-벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸-벤즈이미다졸, 다이에틸아민 및 기타 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시-메틸)아미노메탄; 알칼리 금속염, 예컨대, 제한 없이, 리튬, 칼륨 및 나트륨; 알칼리 토금속염, 예컨대, 제한 없이, 바륨, 칼슘 및 마그네슘; 전이금속염, 예컨대, 제한 없이, 아연; 및 기타 금속염, 예컨대, 제한 없이, 인산수소나트륨 및 인산이나트륨; 그리고 또한 제한 없이, 무기산의 염, 예컨대, 제한 없이, 염산염 및 황산염; 및 유기산의 염, 예컨대, 제한 없이, 아세트산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 시트르산, 아스코르브산염, 석신사염, 부티르산염, 발레르산염 및 푸마르산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 약제학적으

로 허용 가능한 염은, 용해도 또는 가수분해 특성을 조절하기 위한 투여량 형태로서 사용될 수 있거나 또는 지속 방출 또는 전구약물 제형에 사용될 수 있는, 아세테이트, 락토바이오네이트, 벤젠설포네이트, 라우레이트, 벤조에이트, 말레에이트, 바이카보네이트, 말레에이트, 바이설페이트, 만델레이트, 바이타르트레이트, 메실레이트, 보레이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 칼슘 에데테이트, 메틸설페이트, 캄실레이트, 뮤케이트, 카보네이트, 납실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 나이트레이트, 클라불라네이트, N-메틸글루카민, 시트레이트, 암모늄염, 다이하이드로클로라이드, 올레에이트, 에데테이트, 옥살레이트, 에디실레이트, 파모에이트(엠보네이트), 에스톨레이트, 팔미테이트, 에실레이트, 판토테네이트, 퓨마레이트, 포스페이트/다이포스페이트, 글루셉테이트, 폴리갈락투로네이트, 글루코네이트, 살리실레이트, 글루타메이트, 스테아레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 설페이트, 헥실레조르시네이트, 서바세테이트, 하이드라바민, 석시네이트, 하이드로브로마이드, 탄네이트, 하이드로클로라이드, 타르트레이트, 하이드록시나프토에이트, 테오클레이트, 아이오다이드, 토실레이트, 트라이에티오다이드, 락테이트, 파노에이트 및 발레레이트를 포함한다. 위에서 기재된 약제학적으로 허용 가능한 염 및 기타 전형적인 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조는 문헌[Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977)]에 더욱 완전히 기재되어 있다.

[0302] 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 본 발명의 조성물 및 방법에서의 이의 용도를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 알킬, 다이알킬, 트라이알킬 또는 테트라-알킬 암모늄염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아민, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트라이에탄올아민, 트로메타민 및 아연염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 상정되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0303] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 또한 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올, 다이메틸폼아마이드 등과의 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 유래되거나, 제조 또는 결정화 용매에 고유한 것이거나 또는 이러한 용매에 우발적인 것일 수 있다.

[0304] 용어 "입체이성질체"는, 예컨대, 본 발명의 화합물의 임의의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 카이럴인 경우, 이것은 라세미체 형태로 또는 광학 활성 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 라세미체 또는 입체이성질체의 약제학적 활성도는 상이할 수 있기 때문에, 거울상이성질체 중 하나가 풍부한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 최종 생성물 또는 심지어 중간체는 당업자에게 공지되거나 또는 심지어 합성시 이용되는 화학적 또는 물리적 조치에 의해 거울상이성질체 화합물로 분리될 수 있다. 라세미체 아민의 경우, 부분입체이성질체는 광학 활성 분할제(optically active resolving agent)와의 반응에 의해 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분할제의 예는 광학 활성 산, 예컨대, R 형태 및 S 형태의 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 적합한 N-보호된 아미노산(예를 들어, N-벤조일프롤린 또는 N-벤젠설포닐프롤린), 또는 다양한 광학 활성 캄퍼설폰산이다. 또한, 광학 활성 분할제(예를 들어, 실리카겔 상에 고정된 다이나이트로벤조일페닐글리신, 셀룰로스 트라이아세테이트 또는 탄수화물 또는 카이럴 유도체화된 메타크릴레이트 중합체의 다른 유도체)의 원조에 의한 크로마토그래피 거울상이성질체 분할이 유리하다.

[0305] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "에스터"는 $-C(O)OR_{11}$기(여기서 R_{11}은 하이드로카빌기를 나타냄)를 지칭한다.

[0306] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아마이드"는 $-C(O)NH_2$기를 지칭한다.

[0307] 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 라세미체일 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee 초과, 또는 심지어 95% ee 이상일 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나 초과의 입체중심을 가질 수 있다. 이러한 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de 초과 또는 심지어 95% de 이상을 가질 수 있다.

[0308] 용어 "대상체"는 포유동물(특히 인간) 및 다른 동물, 예컨대, 가축(예를 들어, 고양이 및 개를 비롯한 가정용

애완동물) 및 비가축 동물(예컨대, 야생동물)을 포함한다.

[0309] 명세서 전체에서 사용된 약어들은 이들의 특정 의미와 함께 본 명세서에서 하기에 요약될 수 있다.

[0310] ℃(섭씨 온도); %(백분율); ACN(아세토나이트릴), 염수(NaCl 용액); CH_2Cl_2/DCM(다이클로로메탄); Boc(tert-부틸옥시카보닐); DIC: N,N'-DMF(다이메틸 폼아마이드); EtOH(에탄올); Et_2NH(다이에틸아민); ECF(에틸 클로로폼에이트), Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카보닐); g 또는 gr(그램); h 또는 hr(시간); HPLC(고성능 액체 크로마토그래피); K_2CO_3(탄산칼륨); LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광법); mmol(밀리몰); M(몰농도); ㎕(마이크로리터); mℓ(밀리리터); mg(밀리그램); min(분); $NaHCO_3$(중탄산나트륨); NMM(N-메틸몰폴린); Na_2SO_4(황산나트륨); NH_3(암모니아), $NH_2OH.HCl$(하이드록실아민 염산염), prep-HPLC/분취 HOBt(하이드록시벤조트라이아졸); HPLC(분취 고성능 액체 크로마토그래피); TEA/Et_3N(트라이에틸아민); THF(테트라하이드로퓨란); TFA(트라이플루오로아세트산); TFAA(트라이플루오로아세트산 무수물), TIPS(트라이아이소프로필실란); t_R(체류 시간);

[0311] **실험**

[0312] 본 발명은 적절한 물질을 이용해서 이하의 실시예의 절차에 따라서 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 당업자라면, 이러한 화합물을 제조하기 위하여 이하의 제조 절차의 조건 및 과정의 공지된 변경이 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 상세히 기재된 절차를 활용함으로써, 당업자라면 본 발명의 추가의 화합물을 제조할 수 있다.

[0313] 합성에 요구되는 중간체 또는 출발 물질은 상업적으로 입수 가능(상업적 공급원, 예컨대, Sigma-Aldrich(미국 또는 독일 소재); Chem-Impex(미국 소재); G.L. Biochem(중국 소재) 및 Spectrochem(인도 소재))하거나 또는 대안적으로, 이들 중간체 또는 출발 물질은 공지된 문헌 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 본 발명은 구체적인 실시예에 의해서 더욱 상세히 설명된다.

[0314] **분석적 HPLC 방법:**

[0315] **방법-1:**

[0316] 칼럼: ZIC-HILLIC (Sequant), C18 (4.6×250㎜, 5㎛) 200A°

[0317] 유량: 1.0 mℓ/min(분); 칼럼 온도: 25.0℃

[0318] 이동상: A= 5mM 아세트산암모늄 PH-4.0(아세트산), IACN

[0319] 구배(Tim/% B): 0/85, 2/85, 20/40, 20.1/85, 30/85.

[0320] **방법 2:**

[0321] 칼럼: Phenomenex Aeris 펩타이드 C18 (2) 100A (250×4.6㎜, 3.6μ)

[0322] 유량: 1.0 mℓ/분; 칼럼 온도: 25.0℃

[0323] 이동상: A= 0.1%TFA(Aq), B=ACN

[0324] 구배(Time/% B): 0/2, 2/2, 15/70, 20/95, 25/100, 30/100, 32/2, 42/2

[0325] **분취 HPLC 방법:**

[0326] 분취 HPLC는 phenomenex luna 5μ 100A° 칼럼(250㎜×21.2㎜, 5㎛), 유량: 15.0 mℓ/분 상에서 수행되었다. 사용된 용리 조건은 다음과 같다: 완충제 A: 수중 0,1% 폼산, 완충제 B: 아세토나이트릴, 0% 완충제 B를 가진 칼럼의 평형화 및 30분 동안 0% 내지 10% 완충액 B의 구배에 의한 용리.

[0327] LCMS는, G1315 B DAD를 구비하고 Mercury MS 칼럼을 이용하는 Agilent 1100 시리즈 HPLC를 구비한 AP1 2000 LC/MS/MS 삼중 사중극자(triple quad) 상에서 또는 G1315 B DAD를 갖는 Agilent 1100 시리즈 HPLC를 구비하고, Mercury MS 칼럼을 이용하는 Agilent LC/MSD VL 단일 사중극자(single quad)를 이용하거나 또는 SPD-20 A DAD를 갖는 Prominence UFLC 시스템을 구비한 Shimadzu LCMS 2020 단일 사중극자를 이용해서 수행되었다.

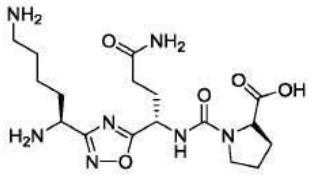
[0328] LCMS는 G1315 B DAD를 가진 Agilent 1100 시리즈 HPLC를 구비하고 Mercury MS 칼럼을 이용하는 AP1 2000 LC/MS/MS 삼중 사중극자(Applied biosystems) 상에서 또는 G1315 B DAD를 가진 Agilent 1100 시리즈 HPLC를 구

비하고 Mercury MS 칼럼을 이용하는 Agilent LC/MSD VL 단일 사중극자를 이용하거나 또는 SPD-20 A DAD를 가진 Prominence UFLC 시스템을 구비한 Shimadzu LCMS 2020 단일 사중극자를 이용해서 수행되었다.

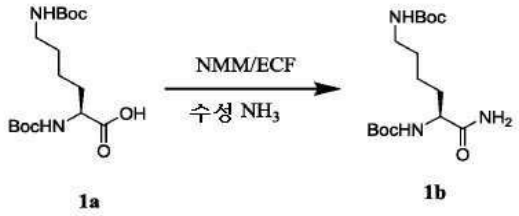
[0329] 본 발명이 실시형태는 적절한 물질을 이용해서, 이하의 실시예(들)의 절차에 따라서 화학식 (I)의 화합물의 제조를 제공한다. 당업자라면, 이하의 제조 절차의 조건 및 과정의 공지된 변형이 이들 화합물을 제조하는데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 상세히 기재된 절차를 활용함으로써, 당업자라면 본 발명의 추가의 화합물을 제조할 수 있다.

[0330] 출발 물질은 일반적으로 상업적 공급원, 예컨대, Sigma-Aldrich(인도 또는 독일 소재); Chem-Blocks(미국 소재), Ark Pharm(미국 소재), Chem-Impex(미국 소재), Biochem(중국 소재) 및 Spectrochem(인도 소재)로부터 입수 가능하다.

[0331] **실시예 1: (((S)-4-아미노-1-(3-((S)-1,5-다이아미노펜틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-4-옥소부틸)카바모일)-L-프롤린(화합물 1)**

[0332] 

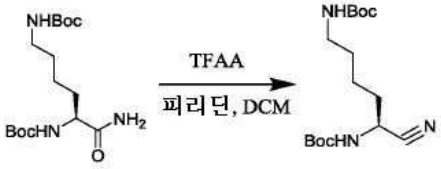
[0333] *화합물 1b의 합성*

[0334] 

1a 1b

[0335] 에틸클로로폼에이트(2.47㎖, 25.9 mmol) 및 NMM(2.9㎖, 25.9 mmol)을 THF(60㎖) 중 화합물 **1a**(6.0g, 17.3 mmol)의 용액에 첨가하고, -20℃에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후에 25%의 수성 암모니아(24㎖)를 이 반응으로부터 얻어진 활성 혼합된 무수물에 첨가하고, 이 반응물을 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 나서 시트르산 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 5.6g의 화합물 **1b**를 수득하였다. **LCMS:** 346.4 $[M+H]^+$.

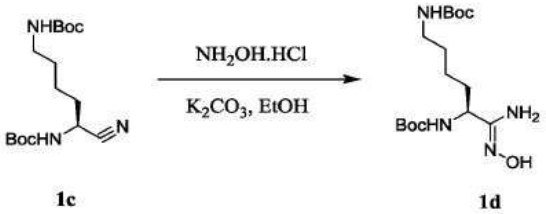
[0336] *화합물 1c의 합성*

[0337] 

1b 1c

[0338] 0℃에서 DCM(60㎖) 중 화합물 **1b**(5.6g, 16.2 mmol), 피리딘(7.84㎖, 97.2 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(6.85㎖, 48.6 mmol)을 첨가하고, 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 물과 CH_2Cl_2 간에 분배시켰다. 유기층을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 나서, 시트르산 및 염수 용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 5.42g의 화합물 **1c**를 수득하였으며, 이것은 다음 단계를 위하여 직접 사용되었다.

[0339] *화합물 1d의 합성*

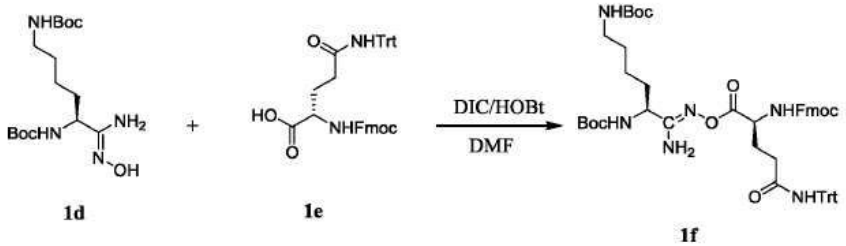


1c 1d

[0340]

[0341] EtOH(60㎖) 중 화합물 **1c**(5.4g, 16.5 mmol)의 용액에 하이드록실아민 염산염(3.43g, 49.5 mmol), 물(10㎖) 및 K_2CO_3(4.54g, 32.9 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 반응의 완결 후에, 물로부터의 화합물을, CH_2Cl_2를 사용해서 추출하고 나서 물, 염수로 유기층을 세척하고, 감압하에 농축시켜 5.8g의 화합물 **1d**를 수득하였다. **LCMS**: 361.3 $[M+H]^+$.

[0342] *화합물 1f의 합성*

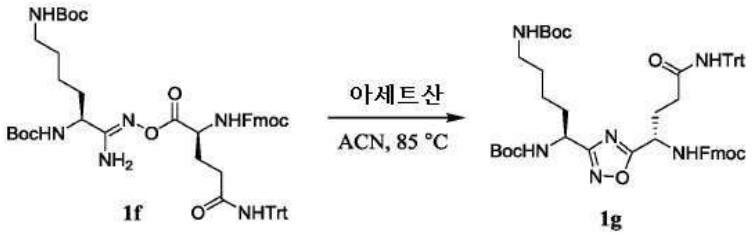


1d 1e 1f

[0343]

[0344] DMF(100㎖) 중 Fmoc-Gln(Trt)-OH(화합물 **1e**)(9.83g, 16.1 mmol)의 용액에 0℃에서 HOBt(3.24g, 24.0 mmol) 및 DIC(3.36㎖, 24.0 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이 반응물에 동일 온도에서 화합물 **1d**(5.8g, 16.1 mmol)를 첨가하고 얻어진 혼합물을 한 시간 동안 동일 온도에서 교반하고 나서, 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 이 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고; 석출된 백색 고체를 여과시키고; 물(150㎖)로 세척하고 고 감압하에 건조시켜 8.62g의 화합물 **1f**를 수득하였다. **LCMS**: 953.7 $[M+H]^+$.

[0345] *화합물 1g의 합성*



1f 1g

[0346]

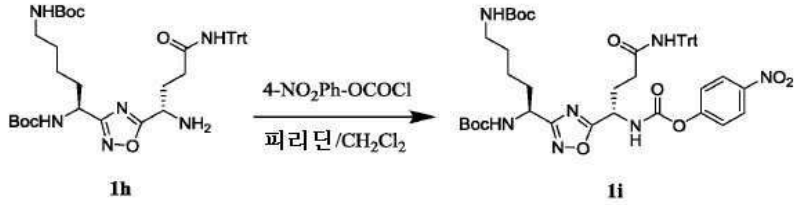
[0347] 아세토나이트릴(50㎖) 중 화합물 **1f**(5.0g, 5.0 mmol)의 용액에 실온에서 아세트산(5㎖)을 첨가하고, 이 반응물을 85℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시켜 조질의 반고체를 얻었으며, 이것을 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 나서, 시트르산 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 고체를 얻었다. 화합물을 칼럼 크로마토그래피를 이용해서 정제시켜 4.3g의 표제의 화합물을 수득하였다. **LCMS**: 935.6 $[M+H]^+$.

[0348] *화합물 **1h**의 합성*

[0349]

[0350] DMF 중 20% 피페리딘(20㎖)의 용액에 0℃에서화합물 **1g**(4.3g, 4.5 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 동일 온도에서 한 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 완결 후, 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응 중지시키고, 얻어진 백색 침전물을 여과시키고, 진공하에 건조시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 헥산으로 희석시키고, 교반시키고, 여과시켜 3.0g의 화합물 **1h**를 수득하였다. **LCMS:** 713.4 $[M+H]^+$.

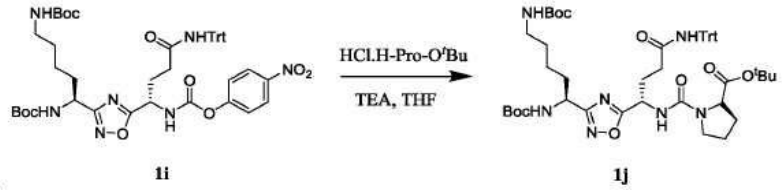
[0351] *화합물 **1i**의 합성*



[0352]

[0353] CH_2Cl_2(15㎖) 중 화합물 **1h**(1.5g, 2.1 mmol)의 용액에 피리딘(0.33㎖, 4.2 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 CH_2Cl_2(15㎖) 중 4-나이트로페닐 클로로폼에이트(0.84g, 4.2 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(TLC에 의해 확인됨), 이것을 CH_2Cl_2(50㎖)로 희석시키고, 물(100㎖×2), 1N HCl(100㎖×2), 물로 세척하고 나서, 염수 용액(100㎖×2)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고; 여과시키고, 감압하에 증발시켜 0.72g의 화합물 **1i**를 수득하였으며, 이것을 임의의 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취하였다. **LCMS:** 878.9 [M-100].

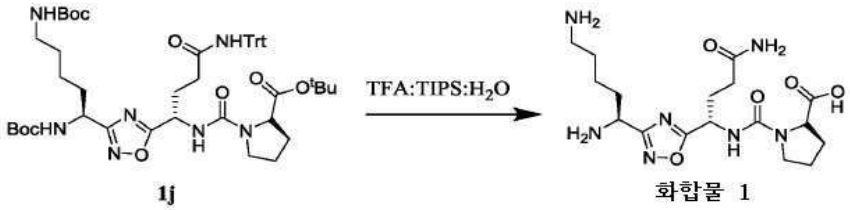
[0354] *화합물 **1j**의 합성*



[0355]

[0356] THF(10㎖) 중 H-Pro-O^{t}Bu.HCl(0.21g, 1.23 mmol) 및 화합물 **1i**(0.72g, 0.82 mmol)의 용액에 실온에서 TEA(0.34㎖, 2.46 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 에틸 아세테이트와 물 간에 분배시켰다. 이 반응 혼합물을 빙수로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 화합물을 헥산 중 50%의 에틸 아세테이트에 용리시킨다. 수율: 0.5g의 화합물 **1j**. **LCMS:** 910.6 $[M+H]^+$.

[0357] *화합물 **1**의 합성*

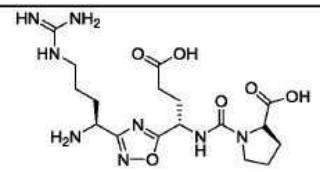
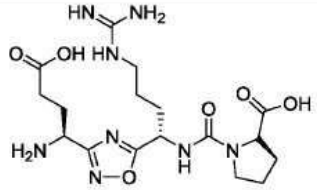


[0358]

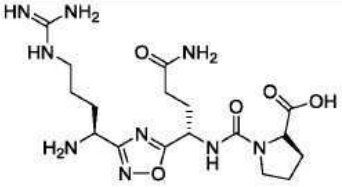
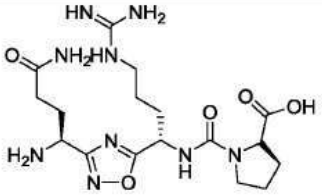
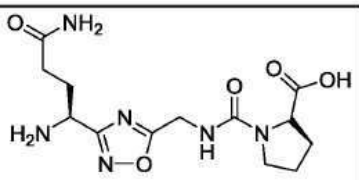
[0359] TFA:TIPS:H_2O(95:2.5:2.5)의 칵테일 혼합물(10㎖)에 화합물 **1j**(0.5g, 0.55 mmol)를 첨가하고,실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 다이에틸 에터로 희석시키고, 여과시켜, 0.2g의 조질의 화합물 **1**을 수득하였다. 조질의 고체 물질을 실험 조건하에 기재된 분취 HPLC 방법에 의해 정제시켰다. **LCMS:** 412.2 $[M+H]^+$. **HPLC** t_R (분): 9.6.

[0360] 이하의 화합물은, 반응물, 시약의 양, 용매 및 반응 조건을 적절하게 변형하여 실시예 **1**에 기재된 것(화합물 **1**)과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 화합물의 특성규명 데이터는 여기서 이하의 표에 요약된다.

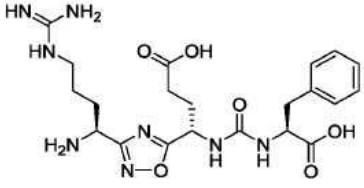
[0361]

화합물	구조	관찰된 질량 $[M+H]^+$
2.		441.4
3.		441.2

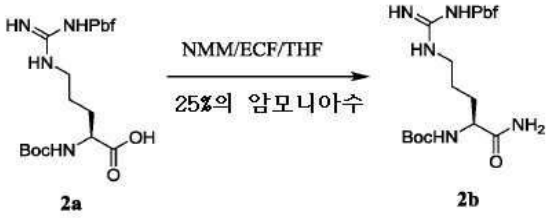
[0362]

화합물	구조	관찰된 질량 $[M+H]^+$
4.		440.3
5.		440.5
6.		341.4

[0363] **실시예 2: (S)-4-(3-((S)-1-아미노-4-구아니디노부틸)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-4-(3-((S)-1-카복시-2-페닐에틸)유레이도)부탄산(화합물 7)**

[0364] 

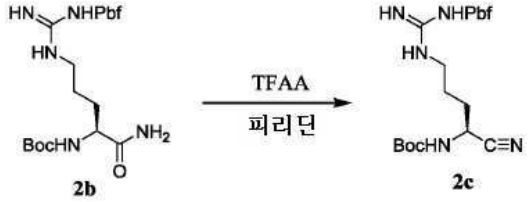
[0365] *화합물 2b의 합성*



[0366]

[0367] 에틸클로로폼에이트(1.75㎖, 18.23 mmol) 및 NMM(2.0㎖, 18.23 mmol)을 THF(45㎖) 중 화합물 **2a**(8.0g, 15.18 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 -20℃에서 20분 동안 교반하였다. 20분 후에, 생성된 활성 혼합 무수물에 25%의 암모니아수(25㎖)를 첨가하고 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 나서 시트르산 용액 및 염수 용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 7.1g의 화합물 **2b**를 수득하였다. **LCMS:** 526.3 $[M+H]^+$.

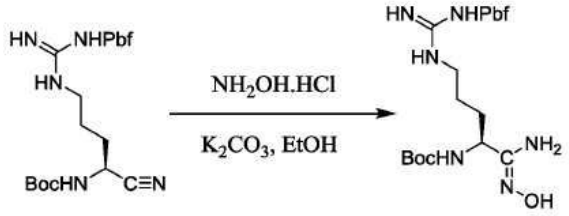
[0368] *화합물 2c의 합성*



[0369]

[0370] 트라이플루오로아세트산 무수물(TFAA)(2.83㎖, 20.26 mmol)을 피리딘(7.08g, 87.80 mmol) 중 화합물 **2b**(7.1g, 13.51 mmol)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 시트르산 및 염수 용액으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 고체를 칼럼 크로마토그래피(60-120 실리카겔)를 통해서 정제시켜 5.8g의 화합물 **2c**를 수득하였다. **LCMS:** 508.3 $[M+H]^+$.

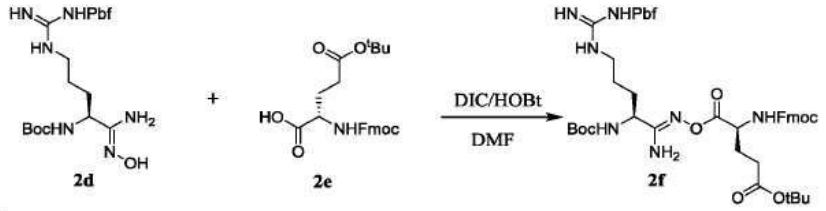
[0371] *화합물 2d의 합성*



[0372]

[0373] EtOH(60㎖) 중 화합물 **2c**(5.8g, 11.25 mmol)의 용액에 하이드록실아민 염산염(1.56g, 22.50 mmol), 물(30㎖) 및 탄산칼륨(3.11g, 11.25 mmol)을 첨가하고, 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시키고, 물과 에틸 아세테이트 간에 분배시켰다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 감압하에 증발시키고, 얻어진 고체를 20% 에틸 아세테이트로 세척하고, 6.1g의 화합물 **2d**를 수득하였다. **LCMS:** 541.3 $[M+H]^+$.

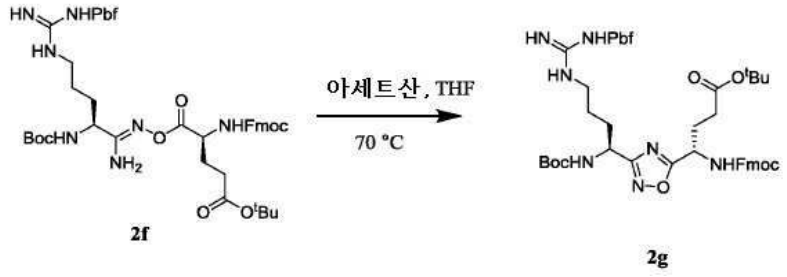
[0374] *화합물 **1e**의 합성*



[0375]

[0376] DMF(60㎖) 중 Fmoc-Glu(O^tBu)-OH(화합물 **2e**)(4.0g, 9.02 mmol)의 용액에 0℃에서 HOBt(2.28g, 16.9 mmol) 및 DIC(2.62㎖, 16.9 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 이어서, 동일 온도에서 상기 혼합물에 화합물 **2d**(6.1g, 11.28 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 계속해서 한 시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응 중지시키고, 석출된 백색 고체를 여과시키고, 물(150㎖)로 세척하고, 감압하에 건조시켰다. 고체를 DCM 중 10% MeOH에 취하고, 유기층을 10% $NaHCO_3$, 물 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8.0g의 화합물 **2f**를 수득하였다. **LCMS**: 948.7 $[M+H]^+$.

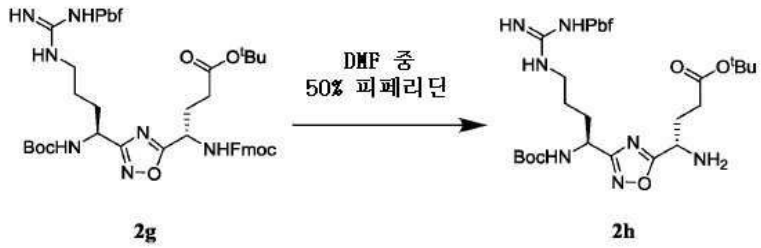
[0377] *화합물 **2g**의 합성*



[0378]

[0379] THF(70㎖) 중 화합물 **2f**(7.0g, 7.38 mmol)의 용액에 실온에서 아세트산(7㎖)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 휘발성 물질을 감압하에 증발시켜 조질의 반고체를 얻었으며, 이것을 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 나서, 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 조질의 고체를 얻었다. 화합물을 칼럼 크로마토그래피(60-120 실리카겔)에 의해 정제시켜 5.4g의 화합물 **2g**를 수득하였다. **LCMS**: 930.5 $[M+H]^+$.

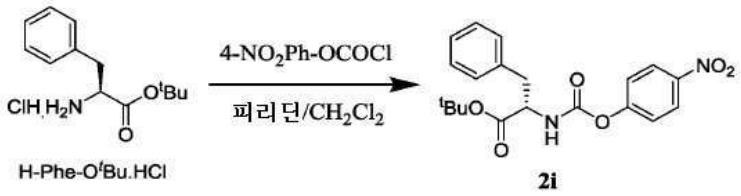
[0380] *화합물 **2h**의 합성*



[0381]

[0382] DMF 중 50% 피페리딘(20㎖) 용액에 0℃에서 화합물 **2g**(5.4g, 5.80 mmol)를 첨가하고 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완결은 TLC 분석에 의해 확인되었다. 이 반응물을 물(100㎖)로 반응 중지시키고, 얻어진 석출물을 여과시켰다. 얻어진 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 유기층을 10% $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 헥산으로 희석시키고, 얻어진 석출물을 여과시키고 나서 헥산으로 세척하여 3.0g의 화합물 **2h**를 얻었다. **LCMS** 708.6 $[M+H]^+$.

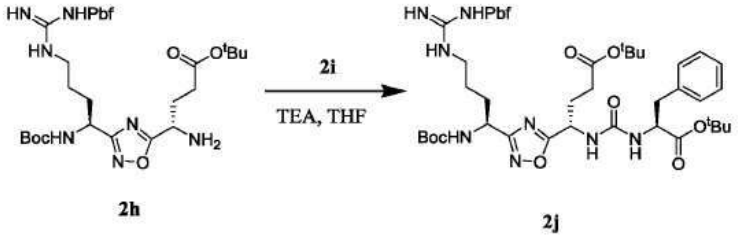
[0383] *화합물 **2i**의 합성*



[0384]

[0385] CH_2Cl_2(20㎖) 중 H-Phe-O^{t}Bu.HCl(2.0g, 7.75 mmol)의 용액에 피리딘(0.75㎖, 9.3 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 실온에서 10분 동안. 이 반응 혼합물에 CH_2Cl_2(20㎖) 중 4-나이트로페닐 클로로폼에이트(1.87g, 9.30 mmol)의 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후(TLC에 의해 확인됨), 이것을 CH_2Cl_2(50㎖)로 희석시키고, 물(100㎖×2), 10% 시트르산(100㎖×2), 물(100㎖)로 세척하고 나서, 염수 용액(100㎖)으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 세척하고, 여과시키고, 감압하에 증발시켜 1.7g의 화합물 **2i**를 수득하였으며, 이것은 임의의 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취하였다.

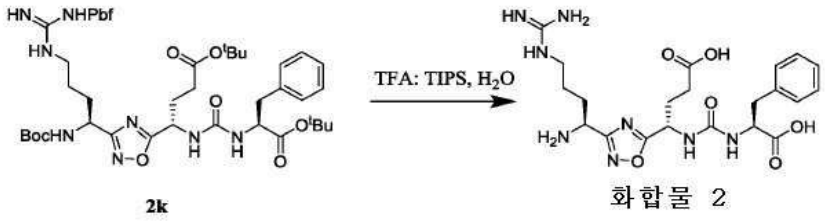
[0386] *화합물 **2j**의 합성*



[0387]

[0388] THF(10㎖) 중 화합물 **2h**(1.0g, 1.41 mmol) 및 화합물 **2i**(0.54g, 1.41 mmol)의 용액에 실온에서 TEA(0.29㎖, 2.1 mmol)를 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 이 반응 혼합물을 빙수로 희석시키고, EtOAc로 추출하고 나서 10% K_2CO_3(100㎖×4), 물 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 헥산으로 희석시키고, 얻어진 석출물을 여과 후 헥산으로 세척하여 0.98g의 화합물 **2j**를 수득하였다. **LCMS**: 955.6 $[M+H]^+$.

[0389] *화합물 **7**의 합성*

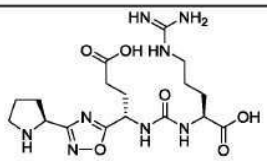


[0390]

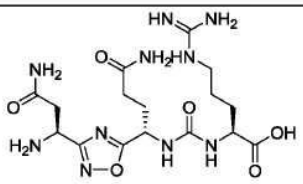
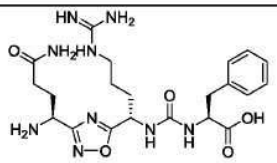
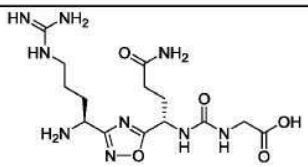
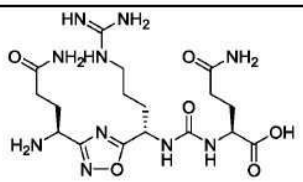
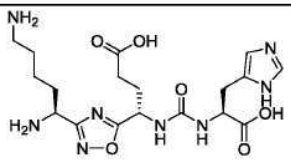
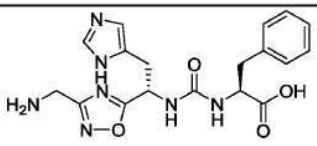
[0391] 트라이플루오로아세트산:TIPS:물(95:2.5:2.5)의 칵테일 혼합물(5㎖)에 화합물 **2j**(0.5g, 5.2 mmol)를 첨가하였다. 분할 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 다이에틸 에터로 희석시키고, 여과시켜 0.34g의 조질의 화합물 **2**를 수득하였다. 조질의 고체 물질을 실험 조건하에 기재된 바와 같은 분취 HPLC 방법에 의해 정제시켰다. **LCMS**: 491.1 $[M+H]^+$. **HPLC** t_R: (분): 11.1

[0392] 이하의 화합물은, 반응물, 시약의 양, 용매 및 반응 조건을 적절하게 변형하여 실시예 **2**에 기재된 것(화합물 **7**)과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 화합물의 특성규명 데이터는 여기서 이하의 표에 요약된다.

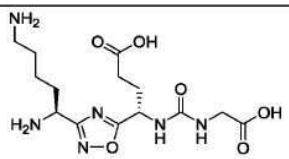
[0393]

화합물	구조	관찰된 질량[M+H]+
8.		441.25

[0394]

화합물	구조	관찰된 질량[M+H]+
9.		457.2
10.		490.6
11.		400.3
12.		471.7
13.		453.8
14.		400.2

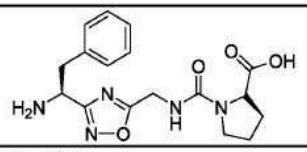
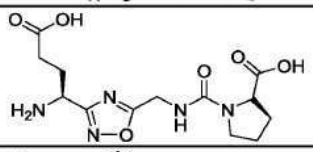
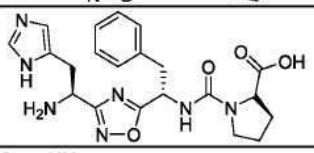
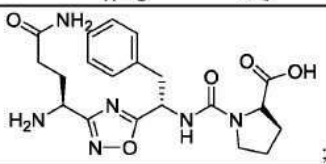
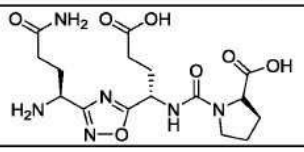
[0395]

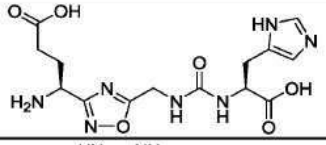
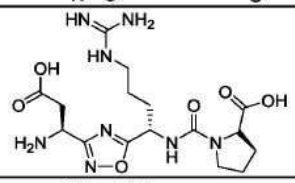
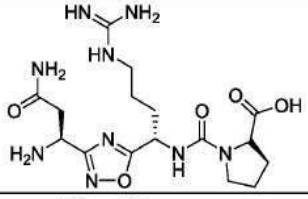
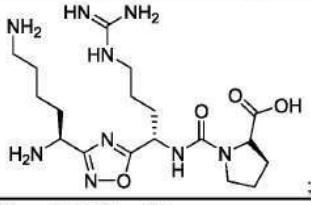
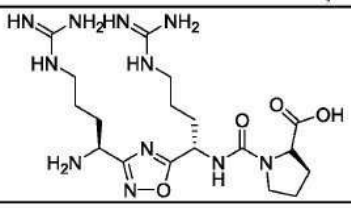
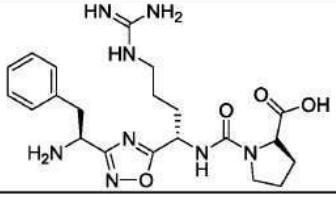
화합물	구조	관찰된 질량[M+H]+
15.		373.0

[0396] 이하의 화합물은 또한, 반응물, 시약의 양, 용매 및 반응 조건을 적절하게 변형하여 실시예 1에 기재된 것(화합

물 1)과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 화합물의 특성규명 데이터는 여기서 이하의 표에 요약된다.

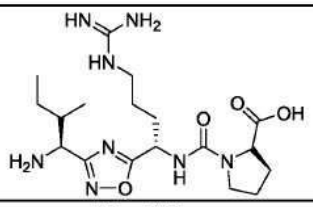
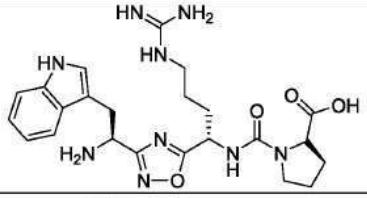
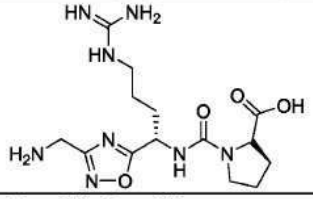
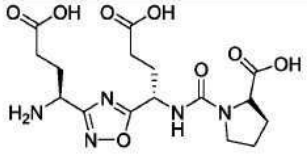
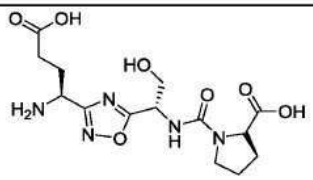
[0397]

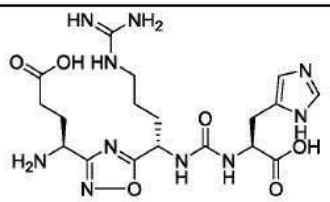
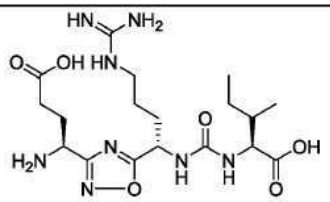
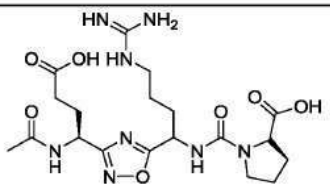
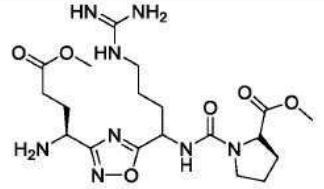
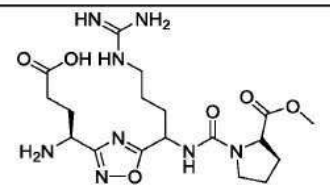
화합물	구조	관찰된 질량
16		360.1 (M+1)
17		342.3 (M+1)
19		439.9 (M+1)
20		431.0 (M+1)
21		413.1 (M+1)

화합물	구조	관찰된 질량
22		382.0 (M+1)
23		427.0 (M+1)
24		473.4 (M+1)
25		440.5 (M+1)
27		468.5 (M+1)
28		459.5 (M+1)

[0398]

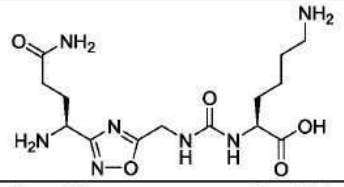
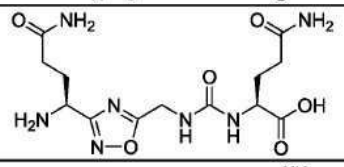
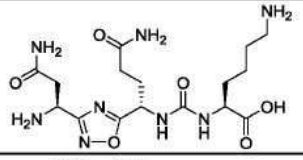
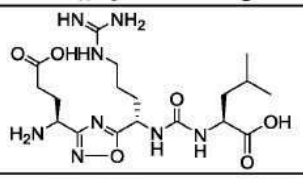
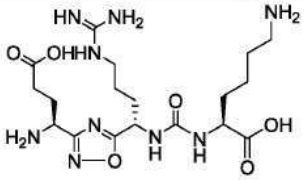
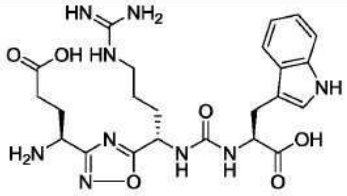
[0399]

화합물	구조	관찰된 질량
29		425.4 (M+1)
30		498.4(M+1)
31		369.4 (M+1)
32		414.3 (M+1)
33		432.3 (M+1)
35		372.0 (M+1)

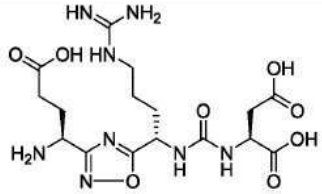
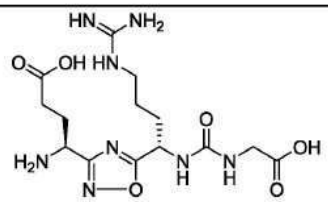
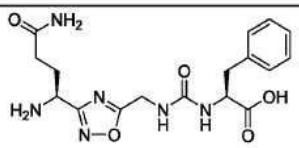
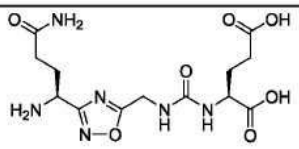
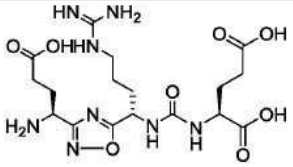
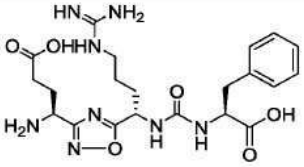
화합물	구조	관찰된 질량
36		480.8 (M+1)
37		457.4 (M+1)
38		483.4 (M+1)
39		469.3 (M+1)
40		455.3 (M+1)

[0400]

[0401] 이하의 화합물은 또한, 반응물, 시약의 양, 용매 및 반응 조건을 적절하게 변형하여 실시예 2에 기재된 것(화합물 7)과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 화합물의 특성규명 데이터는 여기서 이하의 표에 요약된다.

화합물	구조	관찰된 질량
41		372.3 (M+1)
42		372.3 (M+1)
43		429.3 (M+1)
44		457.3 (M+1)
45		472.3 (M+1)
46		530.3 (M+1)

[0402]

화합물	구조	관찰된 질량
47		459.1 (M+1)
48		401.0 (M+1)
49		491.3 (M+1)
50		373.2 (M+1)
51		473.4 (M+1)
52		473.4(M+1)

[0403]

[0404] **실시예-3: 식세포작용의 구제 퍼센트**

[0405] **시약**

[0406] DPBS(Gibco), HEPES 및 L-GLN-500 ML를 가진 RPMI 1640(Lonza), 재조합 인간 M-CSF(R& D 시스템s), CD47 단클론성 항체(B6H12), 기능적 등급 항체(Ebioscience), 마우스 IgG1 카파 아이소형 대조, 기능적 등급(Ebioscience), 진공채혈기(Vacutainer)(다수 샘플 루어 어댑터)(BD), 진공채혈기(나트륨 헤파린(NH) 158USP 단위, 채혈관(BD), Histopaque(밀도-1.077 gm/㎖)(SIGMA 1077), 트리판 블루 용액(SIGMA-T8154), 혈구계(Bright line-SIGMA Z359629), 스칼프 베인 주입 세트(Scalp vein infusion set)(JMS), 세포 용해 완충제(Gibco), 48-웰 멸균 평탄 바닥 플레이트(Corning), 루시페라제 발현 라지 세포(Raji cell)(라지 세포에서 루시페라제 유전자의 형질주입에 의해 사내에서 생성됨) 루미노미터(Luminometer), Hygromycin B(Invitrogen), Bright Glo 루시페라제 검정 시스템(Promega), 96 웰 플레이트, 폴리스타이렌, 하이 밴드, 백색 평탄 바닥 웰(Sigma CLS3912), APC 항-마우스/인간 CD11b 항체(Biolegend), H929 세포, CFSE(Ebioscience), 소태아 혈청(Gibco 카탈로그 번호: 10437028), 둥근-바닥 FACs 튜브(BD), 유세포 분석기 BD FACS Verse, 96 웰 플레이트, 울트라-로 어태치먼트(ultra-low attachment)(Corning).

[0407] **프로토콜 - 1: 루시페라제 기반 식세포작용 검정법**

[0408] 시험관내 식세포작용 검정법은 대식세포의 식균 활성을 증대시키는 시험 품목의 능력을 평가하기 위하여 수행되었다. 단핵구를 건강한 공여체의 혈액으로부터 단리시켜 10% RPMI(Roswell Park Memorial Institute) 배지 및 재조합 인간 M-CSF를 사용해서 6 내지 8일 동안 배양시켜 대식세포로 분화시켰다. 배지는 하루 걸러

교환하였다. 분화 후, 착생 대식세포를 온화한 스크레이핑에 의해 수집하고, 48 웰 조직 배양 플레이트에서 웰당 0.1 백만의 밀도로 10% RPMI에서 하룻밤 배양하였다. 동시에, 루시페라제 발현 라지 세포를 조직 배양 플라스크에서 100 ㎍/㎖의 하이그로마이신 B와 함께 10% RPMI 배지에서 배양하였다. 식세포작용일에, 대식세포를 2시간 동안 혈청 기아시켰다. 웰당 0.4 백만 루시페라제 발현 라지 세포를, 37℃에서 30분 동안 무혈청 배지에서 항인간 CD47 정제된 B6H12 또는 마우스 IgG1 K 아이소형 대조군 항체 또는 각종 농도의 시험 품목과 함께 인큐베이팅하고 대식세포가 파종된 48 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 2시간 후에, 세포를 PBS로 2회 세척하고, 각 웰에 100㎕ 무혈청 RPMI를 첨가하였다. 또한, 각 웰에 50㎕ Bright Glow 시약을 첨가하고 나서, 세포를 혼합하고 암소(dark)에서 5분 동안 인큐베이팅하였다. 각 웰의 내용물을 백색 플레이트로 옮긴 후에 플레이트 판독기를 사용해서 발광 판독을 취하였다. 발광 강도는 식세포작용의 정도를 나타내었다. 각 실험 조건은 이중으로 수행되었다. 본 발명의 선택된 화합물의 결과는 이하의 표에 제공된다.

화합물	정규화된 식균작용 % (10 μM 에서)
1	39
3	42
6	66
7	58
8	20
9	38
12	44
13	49
14	47

[0409]

[0410] **프로토콜 - 2: FACS 기반 식세포작용 검정법**

[0411] 단핵구를 건강한 공여체의 혈액으로부터 단리시켜 10% RPMI(Roswell Park Memorial Institute) 배지 및 재조합 인간 M-CSF를 사용해서 6 내지 8일 동안 배양시켜 대식세포로 분화시켰다. 배지는 하루 걸러 교환하였다. 동시에, H929 세포를 조직 배양 플라스크에서 50 ㎍/㎖의 베타머캅토에탄올과 함께 10% RPMI 배지에서 배양하였다. 식세포작용일에, 착생 대식세포를 RPMI 배지에서 2시간 동안 혈청 기아시켰다. 동시에 H929 세포를 0.3 μM CFSE 착색제로 염색하였다. 세척 후, 0.2 백만개의 CFSE 염색된 H929 세포를, 37℃에서 30분 동안 무혈청 배지에서 항인간 CD47 또는 마우스 IgG1 K 아이소형 대조군 항체 또는 각종 농도의 시험 품목과 함께 인큐베이팅하였다. 혈청 기아 2시간 후에, 대식세포를 세포 용해 완충제로 해리시키고, 온화한 스크레이핑에 의해 수집하고, H929 세포가 파종된 울트라-로 어태치먼트 96 웰 플레이트의 각 웰에 웰당 0.05 백만개의 농도로 첨가하였다. 식세포작용을 2시간 동안 허용하였다. 2시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, 암소에서 4℃에서 30분 동안 100㎕의 PBS로 제조된 1㎕의 항-인간 CD11b-APC 항체로 염색하였다. 세포를 더욱 세척하고, 유세포분석기에 의해 획득될 때까지 100㎕의 고정 완충제에서 고정시켰다. 인간 대식세포에 의한 H929 세포의 식세포작용의 정도는 유세포 분석기에 의해 샘플을 획득함으로써 측정되었다. 유세포 분석기에 의해 획득된 샘플은 FlowJo 소프트웨어를 사용해서 분석하였다. 각 실험 조건은 이중으로 수행되었다. FITC(CFSE) 및 CD11b-APC에 대해서 양성인 세포는 식세포작용된 대식세포로 간주되었다. 대식세포에 의한 식세포작용 %의 원시 데이터는 FlowJo로부터의 엑셀 시트 형태로 얻었다. 아이소형 대조군(배경 식세포작용)의 식세포작용 %는 화합물로 처리된 대식세포뿐만 아니라 다른 대조군의 식세포작용 %로부터 차감하여 보정된 식세포작용 값을 얻었다. 화합물 처리된 샘플의 보정된 식세포작용값은 하기 식을 이용해서 양성 대조군(B6H12)의 식세포작용으로 정규화시켰다:

[0412] 정규화된 식세포작용 % = [(화합물의 보정된 식세포작용 %)/(B6H12의 보정된 식세포작용)*100]

[0413]

화합물	정규화된 식균작용 % (10 μM 에서)
1	45
2	37
3	73
5	56
6	74
7	38
8	40
10	28
12	20
13	29
14	26
15	62
16	27
17	33
19	52
21	13

화합물	정규화된 식균작용 % (10 μM 에서)
22	33
23	60
24	37
29	26
30	23
31	58
32	46
33	31
35	35
37	17
39	23
40	27
41	31
43	43
44	20
46	30

[0414]

화합물	정규화된 식균작용 % (10 μM 에서)
47	18
48	29
49	35

화합물	정규화된 식균작용 % (10 μM 에서)
50	26
51	24
52	77

[0415] **실시예-4: A20 상승작용적 림프종 모델에서의 화합물 6의 효능**

[0416] 인하우스에서 사용된 암컷 Balb/c(BALB/cAnNTac) 마우스(6 내지 8주령)를 A20 상승작용적 림프종 모델에서의 이 효능 연구에 사용하였다. 동물은 꼬리 마크로 개별적으로 마킹하고, 연구 코드, 실험 일자, 성별 및 동물의 수를 나타내는 케이지 카드에 의해 식별된 케이지에 유지하였다. 실험 동안, 동물은 매일 체중을 쟀다. A20 세포주(늙은 BALB/cAnN 마우스에서 발견된 자발적 세망 세포 신생물로부터 유래된 B-세포 림프종 세포주)를 ATCC로부터 구입하였다. 평균 종양 용적이 대략 75㎣에 도달한 때에, 동물을 종양 용적에 기초하여 각 군당 12마리의 동물의 4군으로 무작위화하였다. 각종 치료군으로의 무작위화 후에, 비히클 및 화합물 6의 투여를 개시하였다. 모든 치료제는 3 mg/kg, 10 mg/Kg 및 30 mg/Kg의 투여량을 이용해서 하루 2회 투여 빈도로 구강으로 투여하였다. 치료는 21일의 기간 동안 계속되었고, 그 후 전체 효능 및 내약성을 치료 기간 동안 관찰된 종양 용적 및 체중 변화에 기초하여 평가하였다. 치료 21일째에, 모든 치료군으로부터의 동물을 최종 용량 투여 후 1시간에 순차로 희생시켰다.

[0417] 개별 동물 체중은 실험 기간 전체를 통해서 시험 품목의 투여 전에 매일 기록하였다. 동물은 실험 기간 전체를 통해서 하루 한번 사망률/이환율에 대해서 관찰되었고, 또한 실험 기간 전체를 통해서 하루 한번 임상적 징후에 대해서 관찰되었다. 종양 용적은 디지탈 Vernier 캘리퍼스를 이용해서 주 3회(2 내지 3일마다 1회) 모든 치료군

동물에서 측정하였다. 윤리적 관점에서, 동물 체중의 10%를 초과하는 평균 종양 중량을 가진 임의의 치료군/대조군은 인도적으로 희생시켰다. 효능의 척도로서, T%(치료군)/C(대조군) 및 TGI%(종양 성장 저해%)값을 계산하였다. 그래프 및 통계학적 분석은 GraphPad Prism®, 버전 7.0을 이용해서 수행하였다. 종양 용적 데이터의 분석을 위하여, 통계학적 비교는 던네트의 다중비교 검정(Dunnett's multiple comparison test)과 함께 일원 ANOVA를 이용해서 모든 군에 대해서 21일째에 행하였다. 모든 분석 및 비교는 5%($p<0.05$) 수준에서 평가되었다. 0.05 미만의 "p"값이 유의한 것으로 간주되었다.

[0418] **화합물 6**은 체중 감소의 어떠한 징후 및/또는 독성의 임상적 징후 없이 내성이 양호했다. 항종양 효능의 관점에서, 화합물 6은 모든 시험된 투여량 수준에서 통계학적으로 유의한 종양 성장 저해(TGI)를 입증하였다. 화합물 6 치료는 각각 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg의 투여량에서 53%, 64% 및 67%의 종양 성장 저해값의 결과가 얻어졌다.

A20 모델에서의 화합물 6에 의한 종양 성장의 저해

군	화합물	투여량	TGI(%)
1	비히클 대조군	0 mg/kg (bid)	-
2	화합물 6	3 mg/kg (bid)	53*
3	화합물 6	10 mg/kg (bid)	64**
4	화합물 6	30 mg/kg (bid)	67**

[0419] 통계학: 일원 ANOVA, 던네트의 다중비교 검정: *-$p<0.05$; **-$p<0.01$