



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월20일
(11) 등록번호 10-2823195
(24) 등록일자 2025년06월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7034544
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월02일
심사청구일자 2022년04월13일
- (85) 번역문제출일자 2020년12월01일
- (65) 공개번호 10-2021-0006407
- (43) 공개일자 2021년01월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/030473
- (87) 국제공개번호 WO 2019/213445
국제공개일자 2019년11월07일
- (30) 우선권주장
62/666,452 2018년05월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020150119174 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
리겔 파마슈티칼스, 인크.
미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 게이 트웨이 불러바드 611
- (72) 발명자
다위시 아이합
미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 아잘리 레인 4
위 자신
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 낸투켓 스트리트 475
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 RIP1 억제 화합물 및 이를 제조하고 사용하는 방법

(57) 요약

키나제 억제 화합물, 예컨대 수용체-상호 작용 단백질-1(RIP1) 키나제 억제제 화합물, 및 이러한 억제 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 조합이 본원에 개시된다. 개시된 화합물, 약제학적 조성물 및/또는 조합은 RIP1 키나제를 생체내 또는 생체외에서 억제하는 데 사용될 수 있으며, 또한 키나제-관련 질병 또는 질환, 특히 RIP1-관련 질병 또는 질환을 치료 또는 예방할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 37/02 (2018.01)

C07D 413/12 (2013.01)

C07D 471/08 (2013.01)

C07D 471/10 (2013.01)

C07D 491/107 (2013.01)

C07D 498/08 (2013.01)

(72) 발명자

천 안

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 알바코어 레
인 178

마스다 에스테반

미국 94025 캘리포니아주 먼로 파크 오크허스트 플
레이스 232

테일러 바네사

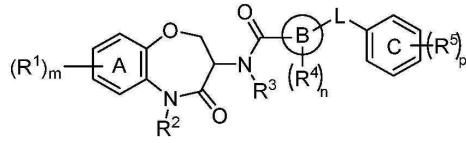
미국 94121 캘리포니아주 샌프란시스코 29번 애비
뉴 564

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 화학식에서

환 B는 5원 헤테로아릴이고;

L은 C₁₋₁₀지방족 링커이고;

R¹은 R^a 또는 R^b이고 여기서 적어도 하나의 R¹은 R^b이고;

R² 및 R³ 각각은 독립적으로 R^a이고;

각각의 R⁴ 및 각각의 R⁵는 독립적으로 할로젠, R^a 또는 R^b이고;

R^a는 각각의 경우에 독립적으로 H, D, C₁₋₁₀지방족, 또는 C₁₋₁₀사이클로지방족이고;

R^b는 각각의 경우에 독립적으로 -NR^dR^d이고 여기서 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께 하나 이상의 R^e 기, 하나 이상의 R^f 기 또는 둘 다로 치환될 수 있는 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하고;

R^e는 각각의 경우에 독립적으로 -OR^a, -N(R^a)₂, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆헤테로알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알킬이거나, 2개의 R^e 기는 함께 연결되어 2개의 R^e 기가 결합된 R^b 기와 함께 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하고, R^f 기는 할로젠, C₁₋₁₀지방족-C₅₋₁₀방향족, 또는 =O이고;

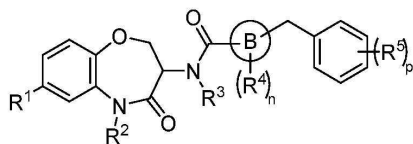
m은 1 내지 4이고;

n은 0, 1 또는 2이고;


p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식을 만족시키는 구조를 갖는, 화합물:

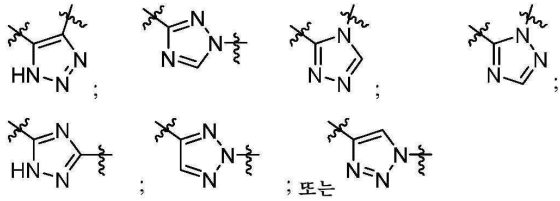


청구항 3

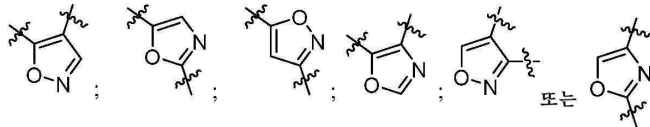
제1항 또는 제2항에 있어서, 환 B는 화학식  을 만족시키는 구조를 갖고, 여기서 적어도 하나의 W는 질소이고, 남아있는 각각의 W는 독립적으로 탄소, CH, 산소, 황, 질소, 또는 NH로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 환 B는 하기로부터 선택된 트리아졸:



또는 하기로부터 선택된 옥사졸:



인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁵는 R^a이고, 여기서 R^a는 C₁-C₄지방족이거나, R⁵는 할로젠이고/이거나; R²는 R^a이고 여기서 R^a는 C₁-C₄지방족이고, R³은 R^a이고, 여기서 R^a는 수소인, 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹은 R^b이고 여기서 R^b는 -NR^dR^d이고 여기서 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께, 2개의 R^e 기를 포함하는 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하고, 2개의 R^e 기는 함께 연결되어 제2 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하는, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 2개의 R^e 기에 의해 형성된 제2 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 및 R^b의 2개의 R^d 기에 의해 형성된 C₃₋₁₀헤테로사이클릭은 스피로사이클릭 기 또는 바이사이클릭 기를 제공하는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 스피로사이클릭 기는 적어도 2개의 환을 포함하고, 여기서 스피로사이클릭 기의 제1 환 및 제2 환은 상이한 수의 탄소 원자, 상이한 수의 헤테로원자, 또는 둘 모두를 가지며, 스피로사이클릭 기의 각각의 환은 환에 헤테로원자를 포함하는, 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, 스피로사이클릭 기는 적어도 하나의 산소 원자 및 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는, 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서, 스피로사이클릭 기는 화합물의 탄소 원자에 커플링된, 3개 내지 7개의 원자를 갖는 제1 환, 및 3개 내지 7개의 원자를 갖는 제2 환을 포함하는, 화합물.

청구항 11

제7항에 있어서, 스피로사이클릭 기는 스피로사이클릭 시스템에 총 7개 초과를 원자를 포함하는, 화합물.

청구항 12

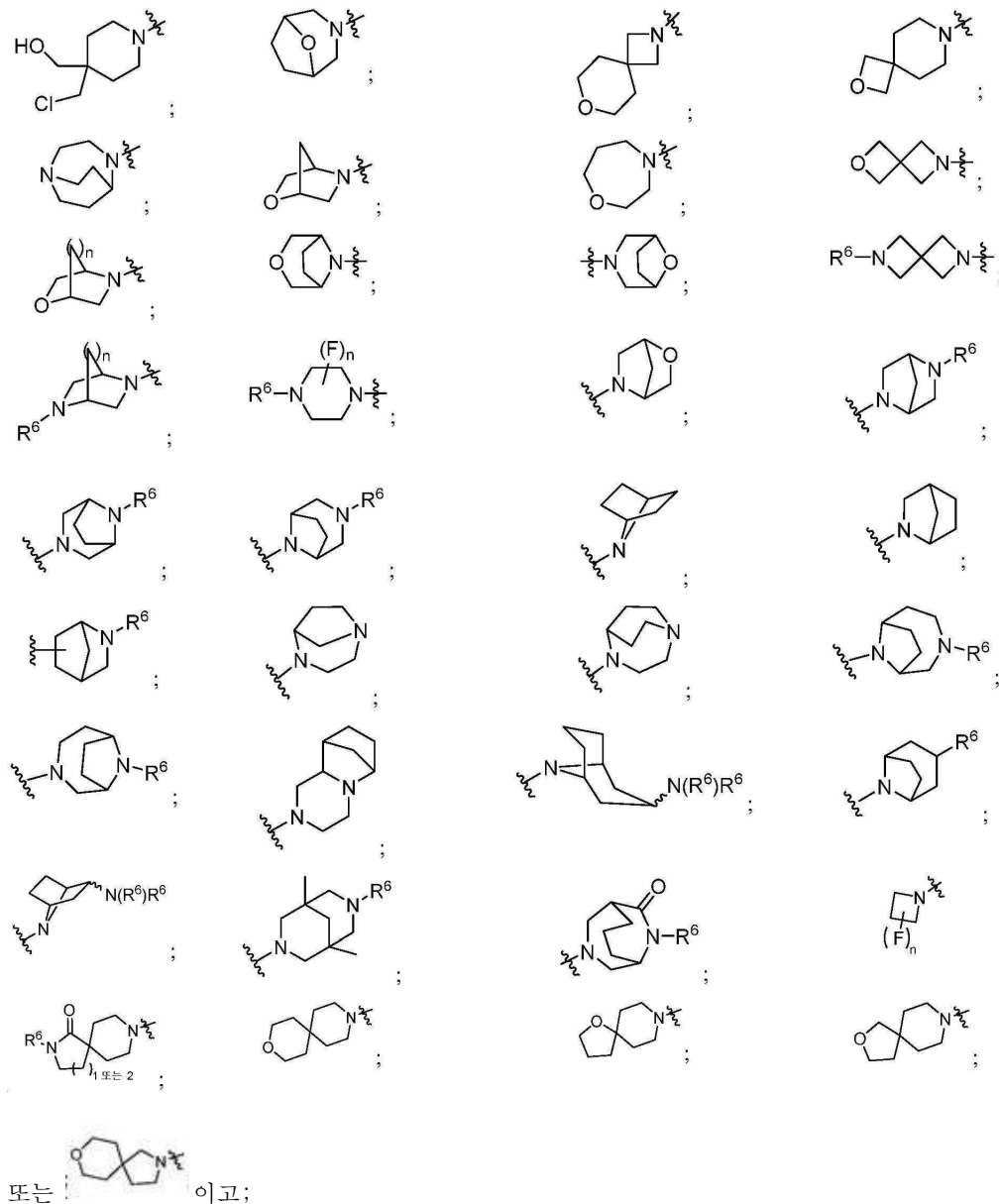
제6항에 있어서, 2개의 R^e 기에 의해 형성된 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 및 R^b의 2개의 R^d 기에 의해 형성된 C₃₋₁₀헤테로사이클릭은 바이사이클릭 기를 제공하고, 바이사이클릭 기는 바이사이클릭 기에 2개 이상의 헤테로원자를 포함하는, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 바이사이클릭 기는 융합된 바이사이클릭 기 또는 브릿징된 바이사이클릭 기이고, 바이사이클릭 기는 바이사이클릭 기의 질소 원자를 통해 화학식 I의 환 A 페닐기에 부착되는, 화합물.

청구항 14

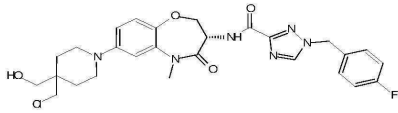
제1항 또는 제2항에 있어서, R¹은



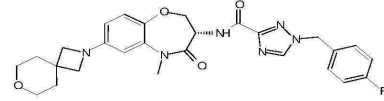
여기서 각각의 n은 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수이고, R⁶은 독립적으로 수소, 지방족, 방향족, 또는 헤테로 지방족으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

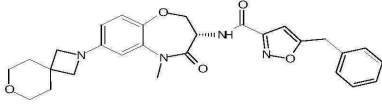
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기로부터 선택되는, 화합물:



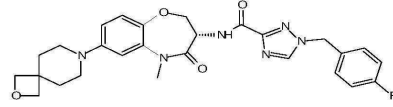
I-1;



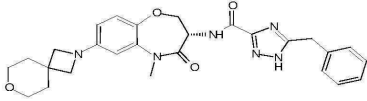
I-2;



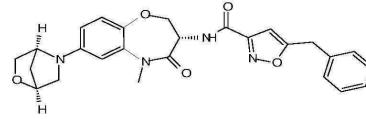
I-3;



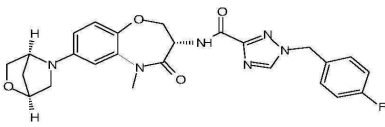
I-4;



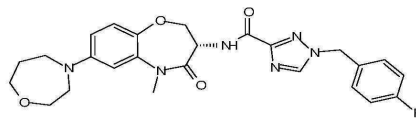
I-5;



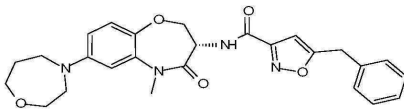
I-6;



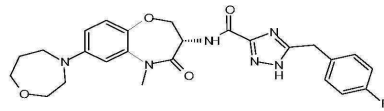
I-7;



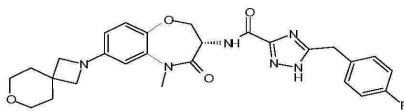
I-8;



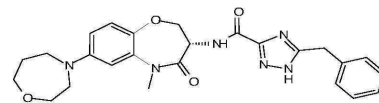
I-9;



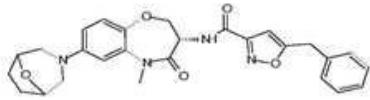
I-10;



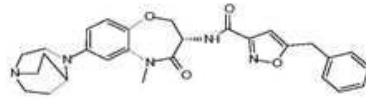
I-11;



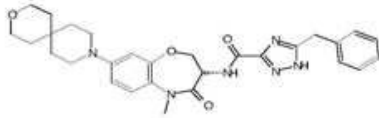
I-12;



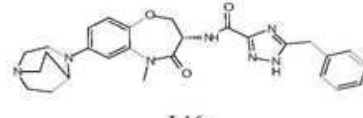
I-13;



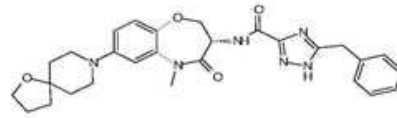
I-14;



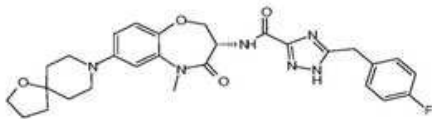
I-15;



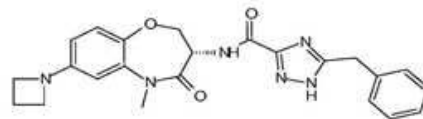
I-16;



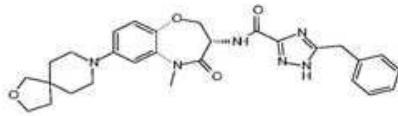
I-18;



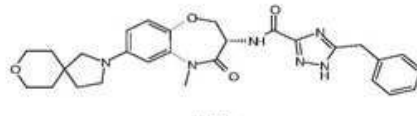
I-19;



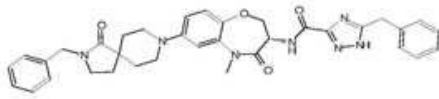
I-20;



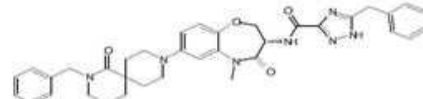
I-21;



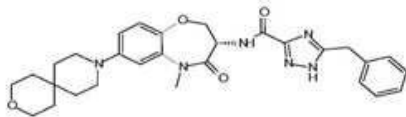
I-22;



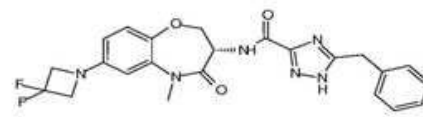
I-23;



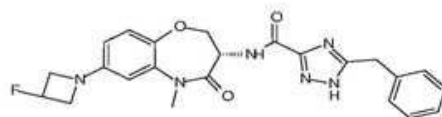
I-24;



I-25;



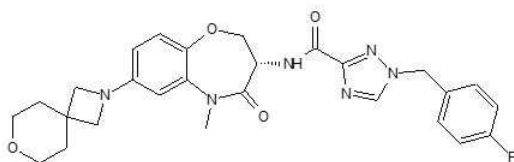
I-26; 또는



I-27.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 다음과 같은, 화합물:



청구항 17

치료적 유효량의 제1항 또는 제2항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 또는 동위원소를 포함하는, 대상체에서 질병을 치료하기 위한 약제학적 조성물이며, 여기서 대상체는 질병을 갖고 있거나, 갖거나 발생시킬 것으로 의심되고, 여기서 질병은 류마티스 관절염, 건선, 궤양성 대장염, 건선성 관절염, 크론병, 낭창성 신장염, 전신 홍반 루푸스 또는 아토피

피부염인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항의 화합물을 제조하는 방법으로서,

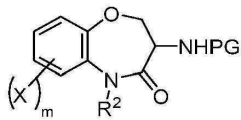
화학식 A를 갖는 출발 물질 및 화학식 R¹-H를 갖는 R¹-함유 시약을 전이 금속 촉매, 리간드 성분, 및 용매와 조합함으로써 상기 출발 물질을 상기 R¹-함유 시약과 커플링시켜 R¹-작용화된 생성물을 형성하는 단계;

R¹-작용화된 생성물의 아민기를 탈보호하여 아민 화합물을 제공하는 단계; 및

아민 화합물과 산-함유 커플링 파트너 사이에 아마이드 결합을 형성하는 단계를 포함하고;

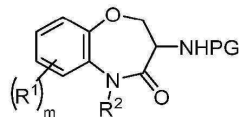
여기서 화학식 A는 하기와 같고

[화학식 A]



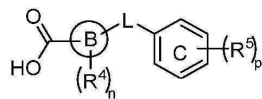
R¹-작용화된 생성물은 화학식 B를 만족시키는 구조를 갖고

[화학식 B]



산-함유 커플링 파트너는 화학식 C를 만족시키는 구조를 갖고

[화학식 C]



; 여기서

X는 할로젠 또는 트리플레이트이고;

PG는 아민 보호기이고;

환 B, L, R¹, R², R⁴, R⁵, m, n, 및 p 각각은 제1항에 기재된 바와 같은, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 아마이드 결합은 프로필포스폰산 무수물 및 디소프로필에틸아민의 존재 하에 아민 화합물 및 산-함유 커플링 파트너를 커플링시켜 형성되는, 방법.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 3일자로 출원된 미국 가출원 제62/666,452호의 이전 출원일의 이익을 주장하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 예컨대 수용체-상호 작용 단백질-1 키나제("RIP1")를 억제하고 RIP1과 관련된 질병 및/또는 질환을 치료하기 위한 화합물 및 그 화합물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

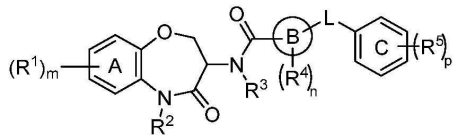
배경 기술

[0005] 수용체-상호 작용 단백질-1 키나제(본원에서는 "RIP1"로 지칭됨)는 티로신 키나제-유사 패밀리에 속하고, 선천적 면역 신호 전달에 관여하는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. RIP1은 세포 신호 전달을 조절하는 데 중추적인 역할을 하며, 세포예정사에서 이의 역할은 염증성 장 질병, 건선, 및 염증 및/또는 네크로토틱(necroptotic) 세포 사멸과 관련된 기타 질병 및/또는 질환과 같은 다양한 염증성 질병과 관련이 있다.

발명의 내용

[0006] 본원에서는 화학식 I을 갖는 화합물 구현에 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 개시되어 있다.

[0007] [화학식 I]

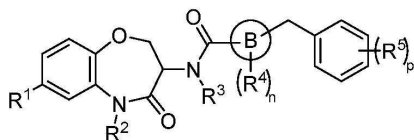


[0008]

[0009] 당업자는 화학식 I의 범위 내의 화합물이 또한 이의 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소, 및/또는 전구약물을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

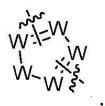
[0010] 화학식 I과 관련하여, 환 B는 5원 헤테로아릴이고; L은 C₁₋₁₀지방족 링커이고; R¹은 R^a 또는 R^b이고 여기서 적어도 하나의 R¹은 R^b이고; R² 및 R³ 각각은 독립적으로 R^a이고; 각각의 R⁴ 및 각각의 R⁵는 독립적으로 R^a 또는 R^b이고; R^a는 각각의 경우에 독립적으로 H, D, C₁₋₁₀지방족, 또는 C₁₋₁₀사이클로지방족이고; R^b는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠 또는 -NR^d이고 여기서 (i) 각각의 R^d는 독립적으로 R^a 또는 R^e이거나; (ii) 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하고; R^e는 각각의 경우에 독립적으로 -OR^a, -NR^a, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆헤테로알킬, C₃₋₆사이클로알킬이거나, 2개의 R^e 기는 함께 연결되어 2개의 R^e 기가 결합된 R^b 기와 함께 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하고; m은 1 내지 4, 예컨대 1, 2, 3 또는 4이고, 특정 구현에는 1 또는 2이고; n은 0, 1 또는 2이고; p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0011] 개시된 화합물은 하기 화학식을 만족시키는 구조를 가질 수 있다:



[0012]

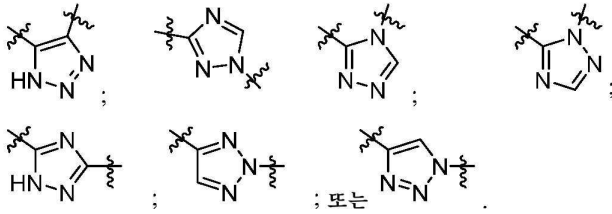
[0013] 임의의 또는 모든 상기 구현예에서, 환 B는 하기 화학식을 만족시키는 구조를 가질 수 있다:



[0014]

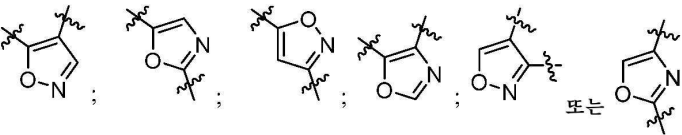
[0015] 여기서 적어도 하나의 W는 질소이고, 남아있는 각각의 W는 독립적으로 탄소, CH, 산소, 황, 질소, 또는 NH로부터 선택되고, 특정 환 B 구현예는 트리아졸 또는 옥사졸이다. 적합한 예시적인 트리아졸은 하기 중 어느 것을

포함한다:



[0016]

적합한 예시적인 옥사졸은 하기 중 어느 것을 포함한다:



[0018]

특정 개시된 화합물은, R^a 기(여기서 R^a 는 C_1 - C_4 지방족임)이거나 R^b 기(여기서 R^b 는 할로젠임)인 R^5 기를 포함하고, R^2 는 C_1 - C_4 지방족인 R^a 이고, R^3 은 R^a 이고, 여기서 R^a 는 수소이다.

[0019]

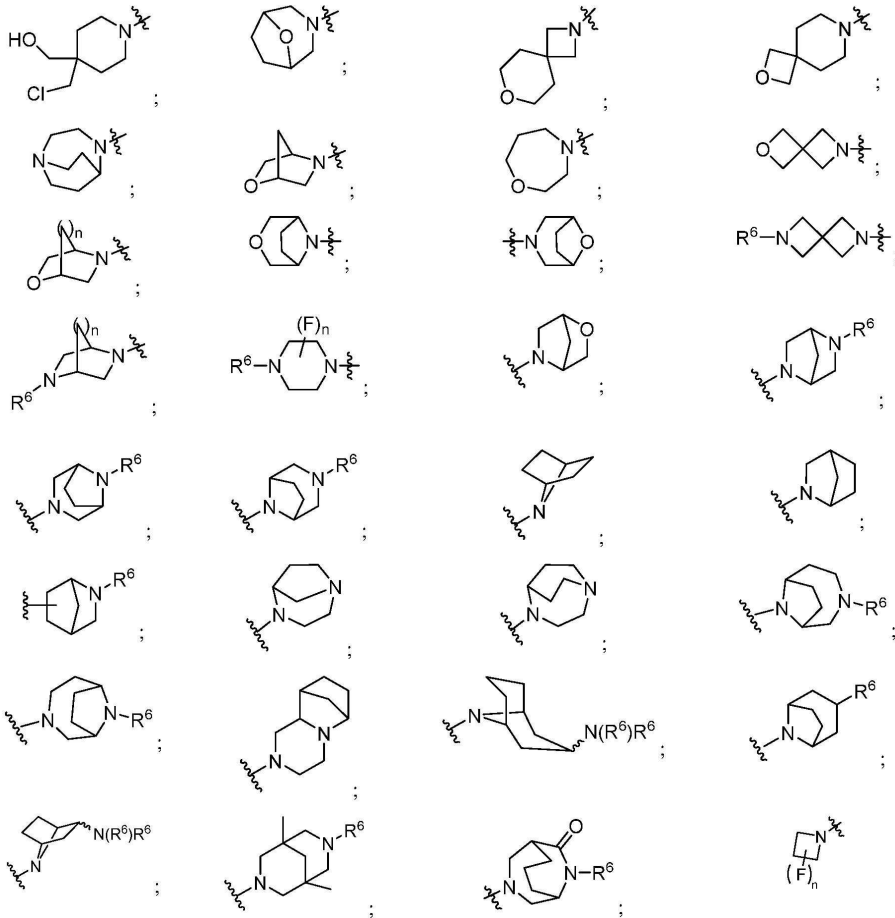
R^1 은 R^b 이고 여기서 R^b 는 $-NR^dR^d$ 이고 여기서 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께 C_{3-10} 헤테로사이클릭 기를 제공한다. 일부 구현예에서, C_{3-10} 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^c 기로 치환되고/되거나 특정 구현예에서 두 R^d 기 모두가 결합된 질소 이외에 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, C_{3-10} 헤테로사이클릭 기는 함께 연결된 2개의 R^c 기로 치환되어 C_{3-10} 헤테로사이클릭 기를 제공하고, 이 C_{3-10} 헤테로사이클릭은, R^b 기와 함께 스피로사이클릭 기 또는 바이사이클릭 기를 제공한다. 특정 개시된 스피로사이클릭 기는 적어도 2개의 환을 포함하고, 각각의 환은 환 내에 상이한 수의 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 스피로사이클릭 기는 적어도 2개의 환을 포함하고, 여기서 스피로사이클릭 기의 제1 환 및 제2 환은 상이한 수의 탄소 원자, 상이한 수의 헤테로원자 또는 둘 모두를 갖는다. 추가의 구현예에서, 스피로사이클릭 기의 각각의 환은 환 내에 헤테로원자를 포함하며, 스피로사이클릭 기의 각각의 환은 환 내에 상이한 헤테로원자 또는 환 내에 동일한 헤테로원자, 예컨대 적어도 하나의 산소 원자 및 적어도 하나의 질소 원자를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 스피로사이클릭 기는 질소 원자를 포함하는 제1 환 및 산소 원자를 포함하는 제2 환을 포함한다. 스피로사이클릭 기는 환 A 페닐기에 커플링된 제1 환을 포함하고, 여기서 제1 환은 3개 내지 7개의 원자를 갖고, 제2 환은 3개 내지 7개의 원자를 갖는다. 통상적으로, 스피로사이클릭 기는 스피로사이클릭 시스템 내에 7개 초과와 총 원자를 포함하고, 일부 구현예는 스피로사이클릭 시스템 내에 총 9개의 원자를 포함하는 스피로사이클릭 기를 갖는다.

[0020]

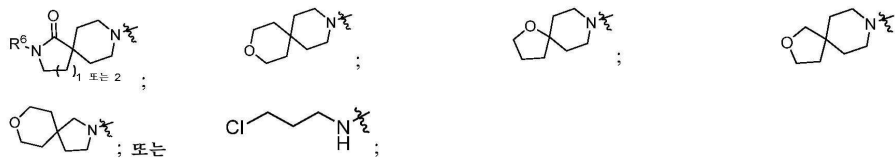
2개의 R^c 기에 의해 형성된 C_{3-10} 헤테로사이클릭 및 R^b 의 2개의 R^d 기에 의해 형성된 C_{3-10} 헤테로사이클릭은 바이사이클릭 기, 예컨대 바이사이클릭 기에 2개 이상의 헤테로원자, 예컨대 질소 및/또는 산소를 포함하는 바이사이클릭 기를 제공할 수 있다. 바이사이클릭 기는 바이사이클릭 기의 질소 원자를 통해 환 A 페닐기에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 바이사이클릭 기는 융합된 바이사이클릭 기 또는 브릿징된 바이사이클릭 기일 수 있다.

[0021]

[0022] 임의의 또는 모든 상기 구현예에서, R¹은 하기로부터 선택되고:



[0023]



[0024]

[0025] 여기서 각각의 n은 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수, 예컨대 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁶은 독립적으로 수소; 지방족, 예컨대 C₁₋₁₀ 지방족; 방향족, 예컨대 C₅₋₁₀ 방향족; 또는 헤테로지방족, 예컨대 C₁₋₁₀ 헤테로지방족으로부터 선택된다. 예시적인 화합물 구현예가 본원에 개시되어 있으며 화합물 I-1 내지 화합물 I-27 중 어느 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0026] 또한, 본원에 개시된 임의의 화학식 및/또는 종에 따른 화합물(또는 화합물들)(또는 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소, 또는 이의 전구약물), 및 적어도 하나의 추가 활성제 및/또는 비-활성제, 예컨대 부형제, 치료제, 보조제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물 구현예가 본원에 개시되어 있다.

[0027] 또한, 개시된 화합물을 사용하는 방법의 구현예가 본원에 개시되어 있다. 하나의 이러한 구현예는 수용체-상호작용 단백질-1(RIP1) 키나제를, 본원에 개시된 임의의 화학식 및/또는 종에 따른 화합물(또는 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소, 또는 이의 전구약물), 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물 구현예와 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 생체의 또는 생체내에서 발생할 수 있다.

[0028] 또한, 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, (i) 치료적 유효량의 본원에 개시된 임의의 화학식 및/또는 종에 따른 화합물(또는 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소, 또는 이의 전구약물), 및/또는 (ii) 치료적 유효량의 본원에 기재된 약제학적 조성물 구현예를 대상체

에게 부여하는 단계를 포함하는 방법이 개시되어 있으며; 여기서 대상체는 수용체-상호 작용 단백질-1(RIP1) 키나제를 수반하는 질병을 갖고 있거나, 갖거나 발생시킬 것으로 의심된다.

[0029] 본 개시내용의 상기 및 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

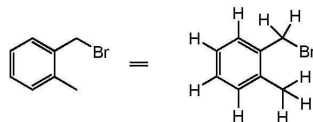
[0030] **I. 용어의 개요**

[0031] 용어 및 방법에 대한 다음의 설명은 본 개시내용을 더 잘 설명하고 본 개시내용의 실시에서 당업자를 안내하기 위해 제공된다. 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한 하나 이상을 지칭한다. 용어 "또는"은 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 언급된 대체 요소의 단일 요소 또는 둘 이상의 요소의 조합을 지칭한다. 본원에 사용된 "포함하다(comprises)"는 "포함하다(includes)"를 의미한다. 따라서, "A 또는 B를 포함하는(comprising)"은 추가 요소를 제외하지 않고 "A, B, 또는 A 및 B를 포함하는(including)"을 의미한다. 본원에 인용된 특허 및 특허 출원을 포함한 모든 참고문헌은 참조로 포함된다.

[0032] 달리 지시되지 않는 한, 명세서 또는 청구범위에 사용된 성분, 분자량, 백분율, 온도, 시간 등의 양을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 지시되지 않는 한, 암시적 또는 명시적으로, 제시된 수치 파라미터는 추구되는 원하는 특성 및/또는 표준 시험 조건/방법하의 검출 한계에 의해 좌우될 수 있는 근사치이다. 논의된 종래 기술과 구현예를 직접적이고 명시적으로 구별할 때, 구현예 수치는 "약"이라는 단어가 명확히 언급되지 않는 한 근사치가 아니다.

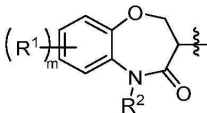
[0033] 달리 설명되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 숙련자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 하기 기재된다. 재료, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0034] 화학 구조를 묘사하거나 설명할 때, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 모든 탄소는 각각의 탄소가 4의 원자를 준수하도록 수소를 포함하는 것으로 간주된다. 예를 들어, 하기 도식의 좌측에 있는 구조에는 9개의 수소 원자가 암시되어 있다. 9개의 수소 원자는 우측 구조에서 묘사된다.



[0035] 때때로 구조에서의 특정 원자는, 예를 들어 -CH₂CH₂-와 같이 수소 또는 수소 원자를 갖는 것으로서 텍스트 화학식으로 설명된다. 당업자는 상기 언급된 설명적 기술이 유기 구조의 설명에 간결함과 단순성을 제공하기 위해 화학 분야에서 일반적이라는 것을 이해할 것이다.

[0037] R 기가, 예를 들어 하기 기에서의 R¹과 같이, 환 시스템에서 "부유하는(floating)" 것으로 묘사되는 경우:



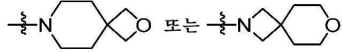
[0038] 달리 정의되지 않는 한, 치환체 R(예를 들어, 상기 R¹)은 안정한 구조가 형성되는 한 "wavy" 기호가 있는 결합을 보유한 원자를 제외하고, 융합된 바이사이클릭 환 시스템의 임의의 원자에 존재할 수 있다.

[0040] 기 R이, 예를 들어 하기 화학식에서와 같이, 포화 탄소를 함유하는 환 시스템에 존재하는 것으로 묘사되는 경우:



[0041] 여기서, 이 예에서, y는 각각이 환에서 현재 묘사되거나 암시되거나 명확히 정의된 수소를 대체한다고 가정하면

하나 초과될 수 있으며; 이어서, 달리 정의되지 않으면, 2개의 R이 동일한 탄소에 존재할 수 있다. 간단한 예는 R이 메틸기일 때이다. 묘사된 구조는 묘사된 환의 탄소("고리형(annular)" 탄소)에 제미날(geminal) 디메틸로 존재할 수 있다. 또 다른 예에서, 동일한 탄소를 포함하여 동일한 탄소에 있는 2개의 R이 환에 포함될 수 있으므로 스피로사이클릭 환("스피로사이클릭" 기) 구조를 생성할 수 있다. 예를 들어, 하기 도시된 바와 같이 2개의 R은 아래와 같이 피페리딘 또는 아제티딘 환과 스피로사이클릭 배열로 옥세탄 또는 테트라하이드로피란 환을 형성할 수 있다:



[0043]

[0044]

본원에 사용된 용어 "치환된"은 예를 들어 용어 "치환된 아릴C₁₋₈알킬"에서 용어의 모든 후속 수식어를 지칭하며, 치환은 아릴C₁₋₈알킬기의 "C₁₋₈알킬" 부분, "아릴" 부분 또는 두 부분 모두에서 발생할 수 있다.

[0045]

명시된 기 또는 모이어티를 수식하기 위해 사용되는 경우 "치환된"은 명시된 기 또는 모이어티의 적어도 하나, 및 아마도 2개 이상의 수소 원자가 하기 정의된 동일하거나 상이한 치환기로 독립적으로 대체됨을 의미한다. 특정 구현예에서, 기, 모이어티 또는 치환체는, "치환되지 않은" 또는 "치환된"으로 명확히 정의되지 않는 한, 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 따라서, 본원에 명시된 임의의 기는 문맥상 달리 지시되거나 특정 구조식이 치환을 불가능하게 하지 않는 한 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 치환체는 치환된 것으로 명확히 정의되거나 정의되지 않을 수 있지만, 선택적으로 치환되는 것으로 여전히 고려된다. 예를 들어, "지방족" 또는 "사이클릭" 모이어티는 치환되지 않거나 치환될 수 있지만, "치환되지 않은 지방족" 또는 "치환되지 않은 사이클릭"은 치환되지 않는다.

[0046]

명시된 기 또는 모이어티에서 포화된 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하기 위한 "치환체" 또는 "치환기"는, 달리 명시되지 않는 한, -R⁶⁰, 할로, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, 할로알킬, 퍼할로알킬, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ 및 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂일 수 있으며, 여기서 R⁶⁰은 C₁₋₁₀지방족, 헤테로지방족, 또는 사이클로지방족, 통상적으로, C₁₋₆지방족, 보다 통상적으로 C₁₋₆알킬이고, 여기서 R⁶⁰은 선택적으로 치환될 수 있고; 각각의 R⁷⁰은 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 R⁶⁰이고; 각각의 R⁸⁰은 각각의 경우에 독립적으로 R⁷⁰이거나 대안적으로, 2개의 R⁸⁰ 기는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 3원 내지 7원 헤테로사이클로지방족을 형성하고, 이는 선택적으로 O, N 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 포함하고, 이중 N은 선택적으로 R⁷⁰ 치환, 예컨대 H 또는 C₁-C₃알킬 치환을 갖고; 각각의 M⁺는 순 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M⁺는 각각의 경우에 독립적으로, 예를 들어, 알칼리금속 이온, 예컨대 K⁺, Na⁺, Li⁺; 암모늄 이온, 예컨대 N(R⁶⁰)₄⁺; 양성자화된 아미노산 이온, 예컨대 리신 이온, 또는 아르기닌 이온; 또는 알칼리토금속 이온, 예컨대 [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5}, 또는 [Ba²⁺]_{0.5}(아래 첨자 "0.5"는, 예를 들어, 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온 중 하나가 본 발명의 화합물의 이온화된 형태일 수 있고, 다른, 클로라이드와 같은 통상적인 반대 이온, 또는 2개의 이온화된 화합물은 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온으로 작용할 수 있거나 이중 이온화 화합물은 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온으로 작용할 수 있음의 의미함)이다. 구체적인 예로서, -N(R⁸⁰)₂는 -NH₂, -NH-알킬, -NH-피롤리딘-3-일, N-피롤리디닐, N-피페라지닐, 4N-메틸-피페라진-1-일, N-모르폴리닐 등을 포함한다. 단일 탄소 상의 임의의 2개의 수소 원자는 또한, 예를 들어, =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ 또는 =S로 대체될 수 있다.

[0047]

불포화된 탄소를 함유하는 기에서 불포화된 탄소 원자 상의 수소 원자를 대체하기 위한 치환기는, 달리 명시되

지 않는 한, $-R^{60}$, 할로, $-O\bar{M}^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S\bar{M}^+$, $-N(R^{80})_2$, 퍼할로알킬, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3\bar{M}^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3\bar{M}^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O\bar{M}^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2\bar{M}^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2\bar{M}^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2\bar{M}^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ 이며, 여기서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 이전에 정의된 바와 같다. 독립적인 구현예에서, 치환체는 $-O\bar{M}^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, 또는 $-S\bar{M}^+$ 가 아니다.

[0048] 질소 원자를 함유하는 기에서 이러한 질소 원자 상의 수소 원자를 대체하기 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-R^{60}$, $-O\bar{M}^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S\bar{M}^+$, $-N(R^{80})_2$, 퍼할로알킬, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3\bar{M}^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3\bar{M}^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O\bar{M}^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$ 이며, 여기서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 이전에 정의된 바와 같다.

[0049] 일 구현예에서, 치환된 기는 적어도 하나의, 그리고 1개의 치환체, 2개의 치환체, 3개의 치환체 또는 4개의 치환체와 같이 특정 모이어티에 대해 가능한 치환체의 수까지 치환체를 갖는다.

[0050] 추가로, 기 또는 모이어티가 치환된 치환체로 치환되는 구현예에서, 이러한 치환된 치환체의 내포(nesting)는 3개로 제한되어 중합체 형성을 방지한다. 따라서, 그 자체가 모 구조에 부착된 제3 기 상의 치환체인 제2 기 상의 치환체인 제1 기를 포함하는 기 또는 모이어티에서, 제1 (최외측) 기는 치환되지 않은 치환체로만 치환될 수 있다. 예를 들어, -(아릴-1)-(아릴-2)-(아릴-3)을 포함하는 기에서 아릴-3은 그 자체로 치환되지 않은 치환체로만 치환될 수 있다.

[0051] 본원에 정의된 임의의 기 또는 모이어티는, 구조의 다른 부분에 대한 기 또는 모이어티의 연결이 명확히 언급되거나 문맥상 암시되지 않는 한, 예컨대 원자가 규칙 고려, 예시적인 종에 대한 비교 및/또는 기능성 고려에 의해 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 모 구조 또는 코어 구조와 같은 개시된 구조의 임의의 다른 부분에 연결될 수 있다.

[0052] "아실"은 기 $-C(O)R$ 을 지칭하며, 여기서 R은 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족(아릴 및 헤테로아릴 둘 모두를 포함)이다. 예시적인 아실 모이어티는 $-C(O)H$, $-C(O)$ 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 할로알킬, $-C(O)$ 사이클로알킬, $-C(O)$ 알케닐, $-C(O)$ 사이클로알케닐, $-C(O)$ 아릴, $-C(O)$ 헤테로아릴, 또는 $-C(O)$ 헤테로사이클릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 구체적인 예로는 $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$, 또는 $-C(O)$ 사이클로프로필이 포함된다.

[0053] "지방족"은 실질적으로 탄화수소-기반 기 또는 모이어티를 지칭한다. 지방족 기 또는 모이어티는 알킬, 알케닐 또는 알키닐기(및 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 기)를 포함하는 비사이클릭(acyclic), 이의 사이클릭 버전, 예컨대 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 사이클로알키닐을 포함하고, 추가로 직쇄 및 측쇄 배열, 및 모든 입체 및 위치 이성질체도 포함하는 사이클로지방족 기 또는 모이어티일 수 있다. 달리 명확히 언급되지 않는 한, 지방족 기는 비사이클릭 지방족 기 또는 모이어티에 대해 1개 내지 25개의 탄소 원자(C_{1-25}); 예를 들어, 1개 내지 15개(C_{1-15}), 1개 내지 10개(C_{1-10}) 1개 내지 6개(C_{1-6}), 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자(C_{1-4})를 함유하거나 사이클로지방족 기 또는 모이어티에 대해 3개 내지 15개(C_{3-15}) 3개 내지 10개(C_{3-10}), 3개 내지 6개(C_{3-6}), 또는 3개 내지 4개(C_{3-4})의 탄소 원자를 함유한다. 지방족 기는 "치환되지 않은 지방족" 또는 "치환된 지방족"으로 명확히 지칭되지 않는 한, 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 지방족 기는 하나 이상의 치환체(지방족 사슬에서 각각의 메틸렌 탄소에 대해 최대 2개의 치환체, 또는 지방족 사슬에서 $-C=C-$ 이중 결합의 각각의 탄소에 대해 최대 1개의 치환체, 또는 말단 메틸 기의 탄소에 대해 최대 1개의 치환체)로 치환될 수 있다.

[0054] "저급 지방족"은 1개 내지 10개의 탄소 원자(C_{1-10}), 예컨대 1개 내지 6개(C_{1-6}), 또는 1개 내지 4개(C_{1-4})의 탄소

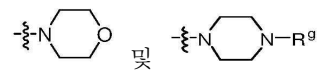
원자; 또는 저급 사이클로지방족 기의 경우 3개 내지 10개(C₃₋₁₀), 예컨대 3개 내지 6개(C₃₋₆)의 탄소 원자를 함유하는 지방족 기를 지칭한다.

[0055] "알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 치환된 또는 치환되지 않은 알킬 또는 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬기이다. 특정 예에서 R은 C₁₋₆ 알킬기 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬기이다. 메톡시(-OCH₃) 및 에톡시(-OCH₂CH₃)가 예시적인 알콕시 기이다. 치환된 알콕시에서, R은 치환된 알킬 또는 치환된 사이클로알킬이고, 현재 개시된 화합물에서 이의 예는 할로알콕시 기, 예컨대 -OCF₂H를 포함한다.

[0056] "알콕시알킬"은 기 -알킬-OR을 지칭하며, 여기서 R은 치환된 또는 치환되지 않은 알킬 또는 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬기이고; -CH₂CH₂-O-CH₂CH₃이 예시적인 알콕시알킬기이다.

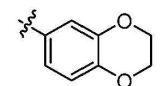
[0057] "알킬"은 1개 내지 적어도 25개(C₁₋₂₅)의 탄소 원자, 보다 통상적으로 1개 내지 10개(C₁₋₁₀)의 탄소 원자 예컨대 1개 내지 6개(C₁₋₆)의 탄소 원자를 갖는 포화된 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이 용어는, 예로서, 선형 및 분지된 하이드로카르빌 기 예컨대 메틸(CH₃), 에틸(-CH₂CH₃), n-프로필(-CH₂CH₂CH₃), 이소프로필(-CH(CH₃)-₂), n-부틸(-CH₂CH₂CH₂CH₃), 이소부틸(-CH₂CH₂(CH₃)₂), 2차-부틸(-CH(CH₃)(CH₂CH₃)), 3차-부틸(-C(CH₃)₃), n-펜틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 및 네오펜틸(-CH₂C(CH₃)₃)을 포함한다.

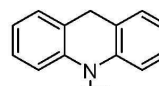
[0058] "아미노"는 기 -NH₂, -NHR, 또는 -NRR을 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 지방족, 헤테로지방족, 아릴 및 헤테로아릴 둘 모두를 포함하는 방향족, 또는 헤테로사이클로지방족으로부터 선택되거나, 2개의 R 기는 이에 부착된 질소와 함께 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 이러한 헤테로사이클릭 환의 예는 2개의 R 기가 이들

이 부착된 질소와 함께, 기  (여기서 R^g는 R⁷⁰, -C(O)R⁷⁰, -C(O)OR⁶⁰ 또는 -C(O)N(R⁸⁰)₂ 임)와 같이, -O- 또는 -N(R^g)와 같은 1개 또는 2개의 헤테로원자 기에 의해 선택적으로 중단된 -(CH₂)₂₋₅- 환을 형성하는 것들을 포함한다.

[0059] "아미드"는 기 -N(R)아실을 지칭하며, 여기서 R은 수소, 헤테로지방족, 또는 지방족, 예컨대 알킬, 특히 C₁₋₆ 알킬이다.

[0060] "방향족"은, 달리 명시되지 않는 한, 단일 환(예를 들어, 페닐, 피리디닐, 또는 피라졸릴) 또는 적어도 하나의 환이 방향족인 다중 축합환(예를 들어, 나프틸, 인돌릴, 또는 피라졸로피리디닐)을 갖는 5개 내지 15개의 환 원자의 사이클릭, 공액 기 또는 모이어티를 지칭하며, 즉 적어도 하나의 환 및 선택적으로 다중 축합환은 연속적이고, 비편재된 π-전자 시스템을 갖는다. 통상적으로, 면외(out of plane) π-전자의 수는 휘켈(Hückel) 법칙(4n + 2)에 해당한다. 모 구조에 대한 부착점은 통상적으로 축합환 시스템의 방향족 부분을 통해서이다. 예를

들어,  . 그러나, 특정 예에서, 문맥 또는 명시적 개시내용은 부착점이 축합환 시스템의 비-방향족

부분을 통해서임을 나타낼 수 있다. 예를 들어,  . 방향족 기 또는 모이어티는 환, 예컨대 아릴 기 또는 모이어티에 탄소 원자만을 포함할 수 있거나, 예컨대 헤테로아릴 기 또는 모이어티 내에서 고립 전자쌍(예를 들어 S, O, N, P, 또는 Si)을 포함하는 하나 이상의 환 헤테로원자 및 하나 이상의 환 탄소 원자를 포함할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 방향족 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0061] "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 단일 환(예를 들어, 페닐) 또는 적어도 하나의 환이 방향족인 다중 축합환(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 벤조디옥솔 등)을 갖는 6개 내지 15개의 탄소 원자의 방향족 카보사이클릭 기를 지칭한다. 임의의 방향족 환 부분이 헤테로원자를 함유하는 경우, 기는 헤테로아릴이며, 아릴이 아니다. 아릴 기는, 예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0062] "방향지방족(araliphatic)"은 지방족 모이어티를 통해 모 분자(parent)에 부착된 아릴 기를 지칭한다. 방향지방

족은 아랄킬(aralkyl) 또는 아릴알킬기 예컨대 벤질 및 페닐에틸을 포함한다.

- [0063] "카복실"은 $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0064] "카복스아미드"는 $-C(O)NH_2$ 를 지칭한다.
- [0065] "카복실 에스테르" 또는 "카복시 에스테르"는 기 $-C(O)OR$ 를 지칭하며, 여기서 R은 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족(아릴 및 헤테로아릴 둘 모두 포함)이다.
- [0066] "카복실레이트"는 $-C(O)O^-$ 또는 이의 염을 지칭한다.
- [0067] "시아노"는 기 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0068] "사이클로지방족"은 단일 환(예를 들어, 사이클로헥실), 또는 다중 환, 예컨대 융합된, 브릿징된 또는 스피로사이클릭 시스템을 갖는 사이클릭 지방족 기를 지칭하며, 환 또는 시스템의 적어도 하나의 환은 지방족이다. 통상적으로, 모 구조에 대한 부착점은 다중 환 시스템의 지방족 부분을 통해서이다. 사이클로지방족은 **사이클로알킬**, **사이클로알케닐** 및 **사이클로알키닐**을 포함하여 포화된 및 불포화된 시스템을 포함한다. 사이클로지방족 기는 3개 내지 25개의 탄소 원자; 예를 들어 3개 내지 15개, 3개 내지 10개, 또는 3개 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 사이클로지방족 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예시적인 사이클로지방족 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로로펜테닐, 또는 사이클로헥세닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0069] "할로", "할로겐화물" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다.
- [0070] "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 할로알킬 모이어티는 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 및 $-CF_3$ 을 포함한다.
- [0071] "헤테로지방족"은 적어도 하나의 헤테로원자 및 적어도 하나의 탄소 원자를 갖는 지방족 화합물 또는 기를 지칭하며, 즉, 지방족 화합물 또는 적어도 2개의 탄소 원자를 포함하는 기로부터의 적어도 하나의 탄소 원자는 적어도 하나의 고립 전자쌍을 갖는 원자, 통상적으로 질소, 산소, 인, 규소 또는 황으로 대체되었다. 헤테로지방족 화합물 또는 기는 치환되거나 치환되지 않고/않거나, 분지되거나 분지되지 않고/않거나, 키랄이거나 비키랄(achiral)이고/이거나, 비사이클릭이거나 사이클릭, 예컨대 헤테로사이클로지방족 기일 수 있다.
- [0072] "헤테로아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자, 예컨대 N, S, O, P, 또는 Si를 포함하는 5개 내지 15개의 환 원자를 갖는 방향족 기 또는 모이어티를 지칭한다. 헤테로아릴 기 또는 모이어티는 단일 환(예를 들어, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라졸릴) 또는 다중 축합환(예를 들어, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 또는 피라졸로피리디닐)을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 기 또는 모이어티는, 예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기 또는 모이어티는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0073] "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로" 및 "헤테로사이클"은 방향족 및 비-방향족 환 시스템 둘 모두를 지칭하며, 보다 구체적으로는 적어도 하나의 탄소 원자, 및 통상적으로 복수의 탄소 원자, 및 적어도 하나의, 예컨대 1개 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3원 내지 15원 환 모이어티를 지칭한다. 헤테로원자(들)는 질소, 인, 산소, 규소 또는 황 원자(들)일 수 있다. 헤테로사이클릴 모이어티는 모노사이클릭 모이어티일 수 있거나, 적어도 하나의 환이 헤테로원자를 함유한다면, 예컨대 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템에서 다중 환을 포함할 수 있다. 이러한 다중 환 모이어티는 융합된 또는 브릿징된 환 시스템, 및 스피로사이클릭 시스템을 포함할 수 있으며; 헤테로사이클릴 모이어티 내 임의의 질소, 인, 탄소, 규소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 선택적으로 산화될 수 있다. 편의상, 질소, 특히 비배타적으로 환형 방향족 질소로 정의된 질소는 상응하는 N-산화물 형태를 포함하는 것을 의미하지만 특정 예에서 그와 같이 명시적으로 정의되지는 않았다. 따라서, 예를 들어, 피리디닐 환을 갖는 화합물의 경우, 명확히 배제되거나 문맥상 배제되지 않는 한, 상응하는 피리디닐-N-산화물이 본 발명의 또 다른 화합물로서 포함된다. 또한, 환형 질소 원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로사이클은 부분적으로 또는 완전히 포화된 헤테로사이클릴 환인, **헤테로아릴** 모이어티, 및 **헤테로알리사이클릴(heteroalicyclicyl)** 또는 **헤테로사이클로지방족** 모이어티를 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 예로는 아제티디닐, 옥세타닐, 아크리디닐, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카바조일, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼하이드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라조일, 테트라하이드드

로이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴놀리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 디아자바이사이클로헥탄, 디아자판, 디아제핀, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 티에닐, 벤조티엘리일, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설펍사이드, 티아모르폴리닐 설펍, 디옥사포스포라닐, 및 옥사디아졸릴이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0074] "하이드록실"은 기 -OH를 지칭한다.

[0075] "니트로"는 기 -NO₂를 지칭한다.

[0076] "포스페이트"는 기 -O-P(O)(OR')₂를 지칭하며, 여기서 각각의 -OR'는 독립적으로 -OH; -O-지방족, 예컨대 -O-알킬 또는 -O-사이클로알킬; -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 둘 모두를 포함하는 -O-방향족; -O-아르알킬이거나; -OR'는 -O⁻M⁺이고, 여기서 M⁺는 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M⁺는 알칼리 이온, 예컨대 K⁺, Na⁺, Li⁺; 암모늄 이온, 예컨대 ⁺N(R'')₄(여기서 R''는 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족(아릴 및 헤테로아릴 둘 모두 포함)임); 또는 알칼리 토류 이온, 예컨대 [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5}, 또는 [Ba²⁺]_{0.5}일 수 있다. 포스포노옥시알킬은 기 -알킬-포스페이트, 예를 들어, -CH₂OP(O)(OH)₂, 또는 이의 염, 예컨대 -CH₂OP(O)(O⁻Na⁺)₂를 지칭하며, (((디알콕시포스포틸)옥시)알킬)은 예를 들어, -CH₂OP(O)(O-3차-부틸)₂와 같이 포스포노옥시알킬기의 디알킬 에스테르를 지칭한다.

[0077] "포스포네이트"는 기 -P(O)(OR')₂를 지칭하며, 여기서 각각의 -OR'는 독립적으로 -OH; -O-지방족 예컨대 -O-알킬 또는 -O-사이클로알킬; -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 둘 모두를 포함하는 -O-방향족; 또는 -O-아르알킬이거나; -OR'는 -O⁻M⁺이고, M⁺는 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M⁺는 양으로 하전된 반대이온이고, 예로서, 알칼리금속 이온, 예컨대 K⁺, Na⁺, Li⁺; 암모늄 이온, 예컨대 ⁺N(R'')₄(여기서 R''는 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족(아릴 및 헤테로아릴 둘 모두 포함)임); 또는 알칼리 토류 금속 이온, 예컨대 [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5}, 또는 [Ba²⁺]_{0.5}일 수 있다. 포스포노알킬은 기 -알킬-포스포네이트, 예를 들어, -CH₂P(O)(OH)₂, 또는 -CH₂P(O)(O⁻Na⁺)₂를 지칭하고, (((디알콕시포스포틸)알킬)은, 예를 들어, -CH₂P(O)(O-3차-부틸)₂와 같이 포스포노알킬기의 디알킬 에스테르를 지칭한다.

[0078] "환자" 또는 "대상체"는 일반적으로 모든 생명체를 지칭할 수 있지만, 보다 통상적으로 포유동물 및 기타 동물, 특히 인간을 지칭한다. 따라서 개시된 방법은 인간 요법 및 수의학 용도 둘 모두에 적용 가능하다.

[0079] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 활성 성분의 제형에 포함되는 활성 성분 이외의 물질을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 부형제는 약제학적 조성물의 입자 내에 혼입될 수 있거나 약제학적 조성물의 입자와 물리적으로 혼합될 수 있다. 부형제는, 예를 들어, 활성제를 희석하고/하거나 약제학적 조성물의 특성을 변경하기 위해 사용될 수 있다. 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 장용 코팅제, 봉해제, 향미제, 감미제, 착색제, 윤활제, 활주제(glidant), 흡착제, 보존제, 담체 또는 비히클을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 부형제는 전분 및 변성 전분, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 당류 및 이의 유도체 예컨대 이당류, 다당류 및 당 알코올, 단백질, 합성 중합체, 가교 중합체, 항산화제, 아미노산 또는 보존제일 수 있다. 예시적인 부형제로는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 식물성 스테아린, 수크로스, 락토스, 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리에틸렌글리콜(PEG), 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트 (비타민 E TPGS 또는 TPGS로도 공지됨), 카복시 메틸 셀룰로스, 디팔미토일 포스파티딜 콜린(DPPC), 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 레티닐 팔미테이트, 셀레늄, 시스테인, 메티오닌, 시트르산, 시트르산나트륨, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 당, 실리카, 활석, 탄산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 타트라진, 아스파탐, 염화벤즈알코늄, 참깨유, 프로필 갈레이트, 나트륨 메타바이설파이트 또는

라놀린이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0080] "보조제"는 다른 제제, 통상적으로 활성 성분의 효과를 변경하는 성분이다. 보조제는 종종 약리학적 및/또는 면역학적 제제이다. 보조제는 면역 반응을 증가시켜 활성 성분의 효과를 변경할 수 있다. 보조제는 또한 제형을 위한 안정화제로서 작용할 수 있다. 예시적인 보조제로는, 수산화알루미늄, 명반, 인산알루미늄, 사멸된 박테리아, 스쿠알렌, 세제, 사이토카인, 파라핀 오일, 및 조합 보조제, 예컨대 프로인드(Freund's) 완전 보조제 또는 프로인드 불완전 보조제가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0081] "약제학적으로 허용되는 담체"는 현탁 조제, 가용화 조제 또는 에어로졸화 조제와 같은 담체 또는 비히클인 부형제를 지칭한다. 본원에 참조로 포함된 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005)*]에서는 하나 이상의 치료 조성물 및 추가 약제의 약제학적 전달에 적합한 예시적인 조성물 및 제형을 설명한다.
- [0082] 일반적으로, 담체의 성질은 사용되는 특정 투여 방식에 의해 좌우될 것이다. 예를 들어, 비경구 제형은 일반적으로 비히클로서 물, 생리 식염수, 평형 염액(balanced salt solution), 수성 텍스트로스, 글리세롤 등과 같은 약제학적 및 생리학적으로 허용되는 유체를 포함하는 주사 가능한 유체를 포함한다. 일부 예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 (예를 들어, 비경구, 근육내 또는 피하 주사에 의해) 대상체에게 투여하기에 적합하도록 멸균될 수 있다. 생물학적 중성 담체에 더하여, 투여될 약제학적 조성물은 습윤제 또는 유화제, 보존제 및 pH 완충제 등, 예를 들어 아세트산나트륨 또는 소르비탄 모노라우레이트와 같은 소량의 무독성 보조 물질을 함유할 수 있다.
- [0083] "약제학적으로 허용되는 염"은 당업자에게 공지될 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭하며, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 유기산 또는 무기산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이이트, 옥살레이트 등을 포함한다. "약제학적으로 허용되는 산 부가 염"은 산 파트너에 의해 형성되는 동안 유리 염기의 생물학적 효과를 유지하는 "약제학적으로 허용되는 염"의 서브셋이다. 특히, 개시된 화합물은, 제한 없이, 하기를 포함하는 다양한 약제학적으로 허용되는 산과 염을 형성한다: 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산 예컨대 아미노산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 벤젠 설폰산, 이세티온산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 살리실산, 지나포산(xinafoic acid) 등. "약제학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 무기 염기 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등으로부터 유도된 "약제학적으로 허용되는 염"의 서브셋이다. 예시적인 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생한 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris), 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민(hydrabamine), 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 유기 염기로는 이소프로필아민, 디에틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris), 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이 있다. (예를 들어, 본원에 참조로 포함된 S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19를 참조한다.) 특히 개시된 구현예에서, 화합물은 포르메이트, 트리플루오로아세트산(trifluoroacetate), 하이드로클로라이드 또는 나트륨 염일 수 있다.
- [0084] 화합물 또는 약제학적 조성물과 관련하여 "유효량"은 단백질 또는 효소를 억제하는 것과 같이 특정한 원하는 결과를 달성하기에 충분한 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다. 특정 구현예에서 "유효량"은, RIP1을 억제하고/하거나; 조직, 시스템, 대상체 또는 환자에서 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내고/이끌어 내거나; 특정 장애 또는 질병을 치료하고/하거나; 이의 하나 이상의 증상을 개선하거나 근절하고/하거나; 질병 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 양이다. "유효량"을 구성하는 화합물의 양은, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 화합물, 원하는 결과, 질병 상태 및 이의 중증도, 치료될 환자의 크기, 연령 및 성별 등에 의해 좌우될 수 있다.
- [0085] "전구약물"은 생체내에서 형질전환되어 생물학적 활성 화합물, 또는 모 화합물보다 생물학적 활성이 더 높은 화

합물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 가수분해 또는 효소적 전환에 의해 생체내 형질전환이 발생할 수 있다. 전구약물 모이어티의 일반적인 예는 카복실산 모이어티를 지닌 활성 형태를 갖는 화합물의 에스테르 및 아마이드 형태를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르의 예는 포스페이트 기 및 카복실산의 에스테르, 예컨대 지방족 에스테르, 특히 알킬 에스테르(예를 들어 C₁₋₆ 알킬 에스테르)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다른 전구약물 모이어티로는 포스페이트 에스테르, 예컨대 -CH₂-O-P(O)(OR')₂ 또는 이의 염이 포함되며, 여기서 R'는 H 또는 C₁₋₆알킬이다. 허용되는 에스테르는 또한 사이클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르 예컨대, 비제한적으로 벤질을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 아마이드의 예로는 1차 아마이드 및 2차 및 3차 알킬 아마이드(예를 들어 약 1개 내지 약 6개의 탄소를 가짐)가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 화합물의 개시된 예시적인 구현예의 아마이드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 전구약물에 대한 철저한 논의는 둘 모두 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 제공된다.

- [0086] "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 용매, 무기 용매 또는 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 예시적인 용매로는 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올; 아마이드 예컨대 N,N-이지방족(dialiphatic) 아마이드, 예컨대 N,N-디메틸폼람아미드; 테트라하이드로푸란; 알킬설폭사이드, 예컨대 디메틸설폭사이드; 물; 및 이들의 조합이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되거나 허용되지 않는, 용매화되지 않은 형태, 및 용매와 조합될 때 용매화된 형태, 예컨대 물, 에탄올 등으로 존재할 수 있다. 현재 개시된 화합물의 용매화된 형태는 본원에 개시된 구현예의 범위 내에 있다.
- [0087] "설폰아미드"는 기 또는 모이어티 -SO₂아미노, 또는 -N(R)설폰닐을 지칭하며, 여기서 R은 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족(아릴 및 헤테로아릴 둘 모두 포함)이다.
- [0088] "설파닐"은 기 또는 -SH, -S-지방족, -S-헤테로지방족, -S-방향족(-S-아릴 및 -S-헤테로아릴 둘 모두 포함)을 지칭한다.
- [0089] "설피닐"은 기 또는 모이어티 -S(O)H, -S(O)지방족, -S(O)헤테로지방족, 또는 -S(O)방향족(-S(O)아릴 및 -S(O)헤테로아릴 둘 모두 포함)을 지칭한다.
- [0090] "설피닐"은 기: -SO₂H, -SO₂지방족, -SO₂헤테로지방족, -SO₂방향족(-SO₂아릴 및 -SO₂헤테로아릴 둘 모두 포함)을 지칭한다.
- [0091] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 환자 또는 대상체, 특히 관심 질병 또는 질환을 갖는 인간에서 관심 질병 또는 질환의 치료에 관한 것이며, 예로서, 제한 없이 하기를 포함한다:
- [0092] (i) 특히, 환자 또는 대상체가 질환에 걸리기 쉬우나 아직 그것을 갖는 것으로 진단되지 않은 경우, 질병 또는 질환이 이러한 환자 또는 대상체에서 발생하는 것을 예방하는 것;
- [0093] (ii) 질병 또는 질환을 억제하는 것, 예를 들어, 이의 발달을 저지하거나 늦추는 것;
- [0094] (iii) 질병 또는 질환을 완화하는 것, 예를 들어, 증상의 감소, 또는 질병 또는 질환 또는 이의 증상의 퇴행을 유발하는 것; 또는
- [0095] (iv) 질병 또는 질환을 안정화시키는 것.
- [0096] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "질병" 및 "질환"은 상호 교환적으로 사용될 수 있거나 특정 병 또는 질환이 알려진 원인 인자를 갖지 않을 수 있으므로(따라서 병인이 아직 결정되지 않았음) 아직 질병으로 인식되지는 않지만, 임상상에 의해 다소 구체적인 증상 세트가 확인된 바람직하지 않은 질환 또는 증후군으로만 인식된다는 점에서 상이할 수 있다.
- [0097] 상기 정의 및 다음 일반 화학식은 허용되지 않는 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오로기로 치환된 메틸)을 포함하려는 의도가 아니다. 이러한 허용되지 않는 치환 패턴은 당업자에 의해 쉽게 인식된다.
- [0098] 당업자는 화합물이 호변이성질, 입체형태 이성질, 기하 이성질 및/또는 광학 이성질 현상을 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 특정 개시된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고,

결과적으로 입체이성질체 예컨대 이중-결합 이성질체(즉, 기하 이성질체), 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 이들의 혼합물, 예를 들어 라세미 혼합물로 존재할 수 있다. 또 다른 예로서, 특정 개시된 화합물은 에놀 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 여러 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 명세서 및 청구범위 내의 다양한 화합물 이름, 화학식 및 화합물 도면은 가능한 호변이성질체, 입체형태 이성질체, 광학 이성질체 또는 기하 이성질체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있으므로, 당업자는 개시된 화합물이 본원에 기재된 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체형태 이성질체, 광학 이성질체 및/또는 기하 이성질체 형태, 뿐만 아니라 이들 다양한 상이한 이성질체 형태의 혼합물을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 거울상 이성질체 및/또는 입체이성질체의 혼합물을 포함하는 상이한 이성질체 형태의 혼합물은, 특히 본 개시내용의 이점과 함께, 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 각각의 개별 거울상 이성질체 및/또는 입체이성질체를 제공하도록 분리될 수 있다. 예를 들어 아미드 결합 주위에 또는 피리디닐 환, 바이페닐기 등과 같은 2개의 직접 부착된 고리 사이의 회전이 제한된 경우, 회전장애 이성질체가 또한 가능하며, 또한 본 발명의 화합물에 구체적으로 포함된다.

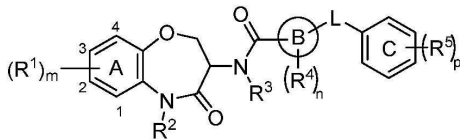
[0099] 임의의 구현예에서, 화합물, 또는 화합물 내의 특정 기 또는 모이어티에 존재하는 임의의 또는 모든 수소는 중수소 또는 삼중수소로 대체될 수 있다. 따라서, 알킬의 설명에는 중수소화 알킬이 포함되며, 여기서 하나의 수소 내지 존재하는 수소의 최대 수가 중수소로 대체될 수 있다. 예를 들어, 에틸은 C₂H₅, 또는 1개 내지 5개의 수소가 중수소로 대체된 C₂D_xH_{5-x}와 같은 C₂H₅ 둘 모두를 지칭한다.

[0100] **II. RIP1-활성 화합물 및 RIP1-활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물**

[0101] **A. 화합물**

[0102] RIP1을 억제하고/하거나 RIP1과 관련된 질병 및/또는 질환을 치료하는 데 유용한 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 선택적 키나제 억제제이다. 예를 들어, 예시적인 화합물은 RIP2, RIP3, 또는 RIP2와 RIP3 둘 모두에 비해 RIP1을 선택적으로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 I을 만족시키는 구조 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가질 수 있다.

[0103] [화학식 I]



[0104]

[0105] 당업자는 개시된 일반 화학식이 달리 이러한 화학식에 필요한 구조적 특징을 갖는 화합물의 모든 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 및/또는 전구약물을 이의 범위 내에 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0106] 화학식 I과 관련하여:

[0107] 환 B는 5원 헤테로아릴이고;

[0108] L은 C₁₋₁₀지방족 링커이고;

[0109] R¹은 R^a 또는 R^b이고 여기서 적어도 하나의 R¹은 R^b이고;

[0110] R² 및 R³ 각각은 독립적으로 R^a이고;

[0111] 각각의 R⁴ 및 각각의 R⁵는 독립적으로 R^a 또는 R^b이고;

[0112] R^a는 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 D(L 및/또는 R¹이 R^a인 구현예는 제외), C₁₋₁₀지방족, 또는 C₁₋₁₀사이클로지방족이고;

[0113] R^b는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐 또는 -NR^dR^d이고 여기서 (i) 각각의 R^d는 독립적으로 R^a 또는 R^e이거나; (ii) 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께 C₃₋₁₀헤테로사이클릭 기를 제공하고, 일부 구현예는, 하나 이상의

R^e 및/또는 R^f 기로 치환되고/되거나, 두 R^d 기가 결합된 질소 이외에 하나 이상의 추가 헤테로원자를 갖는 C_{3-10} 헤테로사이클릭 기를 제공하고;


[0114] R^e 는 각각의 경우에 독립적으로 $-OR^a$, $-NR^a$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{3-6} 사이클로알킬이거나, 2개의 R^e 기는 함께 연결되어 2개의 R^e 기가 결합된 R^b 기와 함께 C_{3-10} 헤테로사이클릭 기를 제공하고, 일부 구현예에서, C_{3-10} 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^f 기로 치환되고;

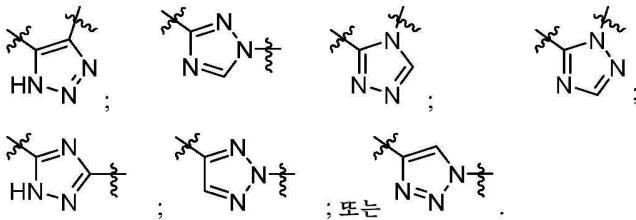
[0115] R^f 는 할로젠, C_{1-10} 지방족- C_{5-10} 방향족, 또는 =O이고;

[0116] m은 1 내지 4, 예컨대 1, 2, 3 또는 4이고, 특정 구현예는 1 또는 2이고;

[0117] n은 0, 1 또는 2이고;

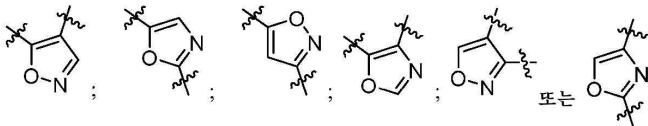
[0118] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0119] 화학식 I의 특정 구현예에서, 5원 헤테로아릴기는 화학식  을 만족시키는 구조를 가질 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 W는 질소이고, 남아있는 각각의 W는 독립적으로 탄소, CH, 산소, 황, 질소, 또는 NH로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 5원 헤테로아릴기는 트리아졸 또는 옥사졸이다. 예시적인 트리아졸은 하기 중 어느 것을 포함한다:



[0120]

[0121] 예시적인 옥사졸은 하기 중 어느 것을 포함한다:



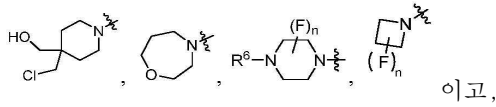
[0122]

[0123] 화학식 I의 특정 구현예에서, L은 C_{1-10} 지방족 링커, 예컨대 C_{1-4} 알킬렌 링커(예를 들어, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)이다. 일부 구현예에서, L은 $-CH_2-$ 이다.

[0124] R^1 은 페닐 환 A의 임의의 적합한 탄소 원자(들) 상에, 예컨대 화학식 I에 예시된 1, 2, 3 또는 4 위치에 위치할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나의 R^1 은 R^a 이고, 여기서 R^a 는 C_{1-10} 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 또는 데실)이고, 두 번째 R^1 은 R^b 이고, 여기서 R^b 는 할로젠(예를 들어, Br, F, I 또는 Cl) 또는 $-NR^dR^d$ 이고 여기서 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께 C_{4-9} 헤테로사이클릭 기를 제공한다. 일부 구현예에서, C_{4-9} 헤테로사이클릭 기는 하나 이상의 R^e 기로 치환되고/되거나, 두 R^d 기 모두가 결합된 질소 이외에 하나 이상의 추가 헤테로원자를 갖는다. 일부 화합물 구현예는 R^b 기인 적어도 하나의 R^1 기를 포함하고, 여기서 R^b 는 $-NR^dR^d$ 이고, 여기서 (i) 각각의 R^d 는 독립적으로 R^a 또는 R^e 이거나; (ii) 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께 C_{4-9} 헤테로사이클릭 기를 제공한다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-NR^dR^d$ 이고, 여기서 하나의 R^d 는 R^a 이고, 여기서 R^a 는 H이고, 다른 R^d 는 R^e 이고, 여기서 R^e 는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릭 기는 1개

또는 2개의 헤테로원자(R^b 의 질소 원자 포함)를 포함한다. 특정 헤테로사이클릭 기는 R^b 기의 질소 원자 및 산소 원자 또는 추가 질소 원자를 포함한다. 일부 화합물 구현예에서 헤테로사이클릭 기는 R^b 기의 질소 원자를 통해 화학식 I의 환 A 페닐 환에 결합된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릭 기는 2개의 R^c 기로 치환되고, 여기서 R^c 는 각각의 경우에 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬(예를 들어, $-CH_2Cl$) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬(예를 들어, CH_2OH)이다. 헤테로사이클릭 기는 6원 또는 7원 헤테로사이클릭 기이다. 예시적인 구현예에서, 헤테로사이클릭 기는

[0125]



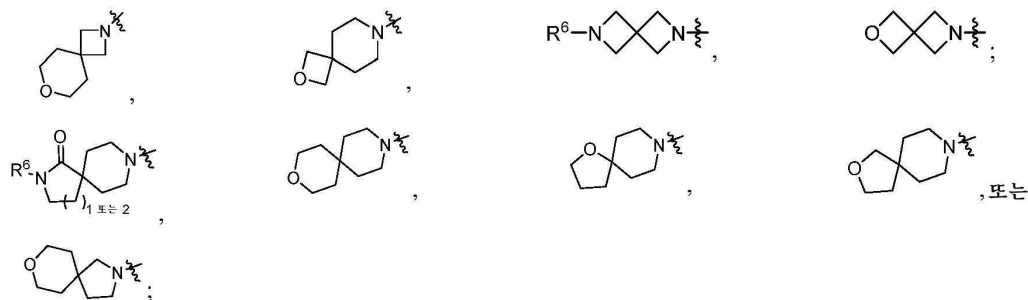
[0126]

여기서 각각의 n 은 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수, 예컨대 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R^6 은 수소; 지방족, 예컨대 C_{1-10} 지방족; 방향족, 예컨대 C_{5-10} 방향족; 또는 헤테로지방족, 예컨대 C_{1-10} 헤테로지방족으로부터 선택된다.

[0127]

일부 구현예에서, R^1 은 R^b 이고 여기서 R^b 는 $-NR^dR^d$ 이고 두 R^d 기 모두는 이에 결합된 질소와 함께 적어도 2개의 R^c 기로 치환된 C_{4-9} 헤테로사이클릭 기를 제공하고 여기서 2개의 R^c 기는 함께 연결되어 이들이 부착된 R^b 기와 함께 C_{3-10} 헤테로사이클릭 기를 제공한다. 이러한 구현예에서, 2개의 R^c 기는 바이사이클릭 기 또는 스피로사이클릭 기가 제공되도록 함께 연결될 수 있다(여기서 바이사이클릭 기 또는 스피로사이클릭 기의 하나의 환은 R^b 기에 의해 제공되고, 바이사이클릭 기 또는 스피로사이클릭 기의 다른 환은 2개의 R^c 기에 의해 제공됨). 스피로사이클릭 기를 포함하는 구현예에서, 스피로사이클릭 기의 각각의 환은 동일한 수의 원자 또는 상이한 수의 원자를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 스피로사이클릭 기는 적어도 2개의 환을 포함하고, 여기서 스피로사이클릭 기의 제1 환 및 제2 환은 상이한 수의 탄소 원자, 상이한 수의 헤테로원자 또는 둘 모두를 갖는다. 일부 구현예에서, 스피로사이클릭 기의 2개의 환은 동일한 수의 탄소 원자, 동일한 수의 헤테로원자 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 스피로사이클릭 기의 각각의 환은 환 내에 헤테로원자를 포함하고, 헤테로원자는 각각의 환에서 동일할 수 있거나 스피로사이클릭 기의 각각의 환은 환에 상이한 헤테로원자를 가질 수 있다. 스피로사이클릭 기는 환 A 페닐기의 탄소 원자에 커플링된 제1 환을 포함할 수 있으며, 여기서 제1 환은 3개 내지 7개의 원자를 갖고, 제2 환은 3개 내지 7개의 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 스피로사이클릭 기는 R^b 기의 질소 원자 이외에 적어도 하나의 산소 원자를 포함한다. 스피로사이클릭 기는 스피로사이클릭 시스템에 7개 초과 총 원자를 포함할 수 있고, 특정 구현예는 스피로사이클릭 시스템에 총 9개의 원자를 포함한다. 예시적인 구현예에서, R^b 는 2개의 R^c 기와 함께 다음의 스피로사이클릭을 제공할 수 있으며:

[0128]



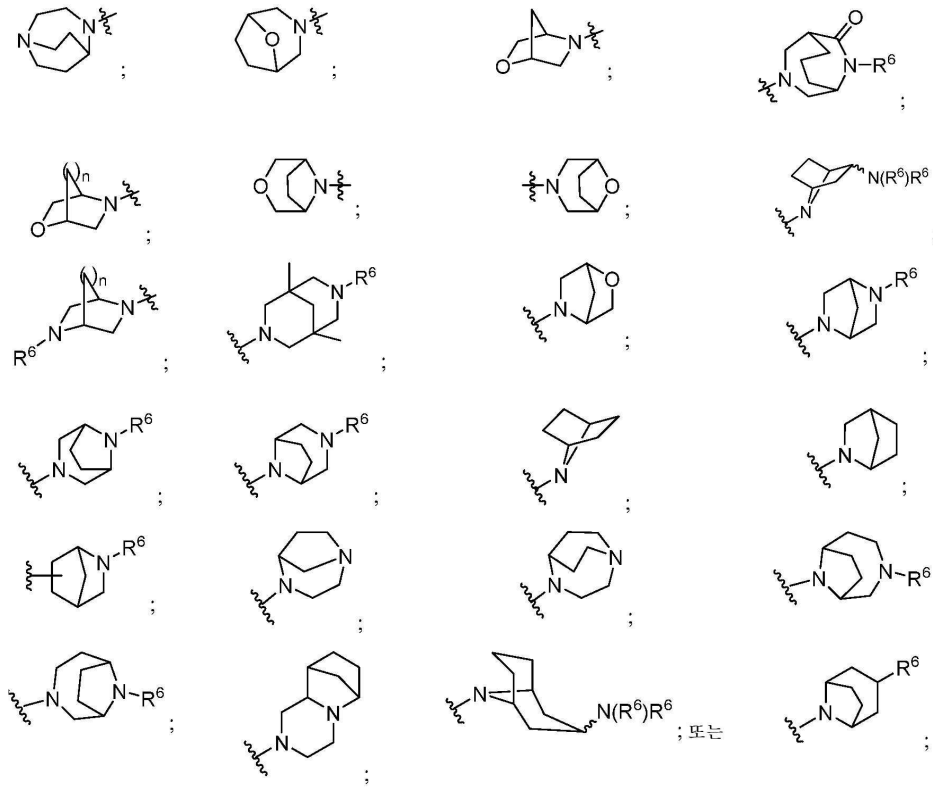
[0129]

여기서 R^6 은 수소; 지방족, 예컨대 C_{1-10} 지방족; 방향족, 예컨대 C_{5-10} 방향족; 또는 헤테로지방족, 예컨대 C_{1-10} 헤테로지방족으로부터 선택된다.

[0130]

바이사이클릭 기는 R^b 기에 의해 제공될 수 있으며 2개의 R^c 기가 이에 부착될 수 있다. 바이사이클릭은 바이사이클릭 기에 2개 이상의 헤테로원자를 포함하는 기일 수 있다. 이러한 구현예에서, 2개 이상의 헤테로원자는 질소 및/또는 산소이다. 일부 구현예에서, 바이사이클릭 기는 R^b 가 $-NR^dR^d$ 일 때 R^b 기의 질소 원자를 통해 본원에 제공된 일반 화학식에 예시된 환 A 페닐기의 탄소 원자에 부착된다. 바이사이클릭 기는 융합된 바이사이클릭 기 및 브릿징된 바이사이클릭 기를 포함하는 임의의 바이사이클릭 기일 수 있지만, 특정 예시적인 구현예의 경우

바이사이클릭 기는 2.2.1 바이사이클, 3.2.1 바이사이클 또는 3.2.2 바이사이클이다. 예시적인 구현예에서 R^b가 2개의 R^c 기와 함께 바이사이클릭 기를 제공하는 경우, 바이사이클은 다음과 같을 수 있으며:



[0133] 여기서 각각의 n은 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수, 예컨대 0, 1, 2, 3 또는 4이고; R⁶은 독립적으로 수소; 지방족, 예컨대 C₁₋₁₀지방족; 방향족, 예컨대 C₅₋₁₀방향족; 또는 헤테로지방족, 예컨대 C₁₋₁₀헤테로지방족으로부터 선택된다.

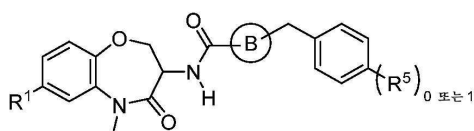
[0134] 일부 구현예에서, R² 및 R³ 각각은 독립적으로 R^a이고, 여기서 R^a는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실이다. 특정 구현예에서, R² 및 R³ 각각은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 예시적인 구현예에서, R²는 메틸이고, R³은 수소이다.

[0135] 일부 구현예에서, 각각의 R⁴는 독립적으로 및/또는 각각의 R⁵는 독립적으로 R^a 또는 R^b이고, 여기서 R^a는 각각의 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고, R^b는 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로이다. 특정 구현예에서, 각각의 R⁴ 및/또는 각각의 R⁵는 독립적으로 저급 알킬 또는 플루오로이다.

[0136] 일부 구현예에서, m은 1이고; n은 0 또는 1이고; p는 0 또는 1이다. 특정 구현예에서, m은 1이고, n은 0이고, p는 0 또는 1이다.

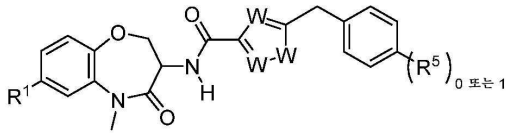
[0137] 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 II 및 화학식 IIA 내지 화학식 IIC 중 어느 하나 이상을 만족시키는 구조를 가질 수 있다.

[0138] [화학식 II]



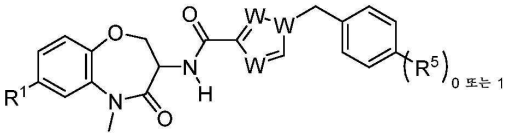
[0139]

[0140] [화학식 IIA]



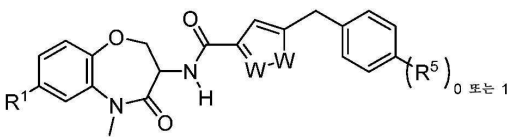
[0141]

[0142] [화학식 IIB]



[0143]

[0144] [화학식 IIC]

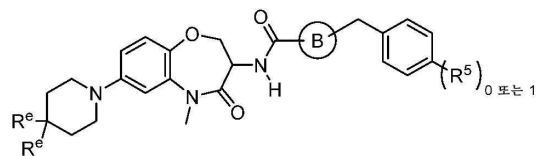


[0145]

[0146] 화학식 II 및 화학식 IIA 내지 화학식 IIC와 관련하여, R^1 및 R^5 각각은 화학식 I에 대해 상기 열거된 바와 같다. 특정 구현예에서, R^1 은 R^b 이고 여기서 R^b 는 $-NR^d$ 이고 여기서 2개의 R^d 기는 이에 결합된 질소와 함께, 2개의 R^c 기로 치환된 헤테로사이클릭 기를 제공하고, 여기서 R^c 기는 각각의 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 헤테로알킬이거나 2개의 R^c 기는 함께 연결되어 2개의 R^c 기가 결합된 R^b 기와 함께 C_{3-10} 헤테로사이클릭 기를 제공한다. 일부 구현예에서, 및 2개의 R^c 기 바이사이클릭 기 또는 스피로사이클릭 기. 특정 구현예에서, R^5 가 존재하며 플루오로이다. 다른 특정 구현예에서, R^5 는 존재하지 않는다. 화학식 IIA 내지 화학식 IIC와 관련하여, 각각의 W는 독립적으로 질소 또는 산소이다.

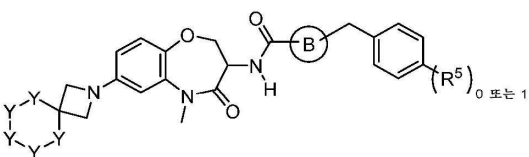
[0147] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 III(여기서 R^1 은 헤테로사이클릭 기임); 화학식 IVA 또는 화학식 IVB(여기서 R^1 은 헤테로사이클릭 기이고 추가로 스피로사이클릭 기임); 또는 화학식 VA, 화학식 VB 또는 화학식 VC(여기서 R^1 은 헤테로사이클릭 기이고 추가로 바이사이클릭 기임) 중 어느 하나 이상을 만족시키는 구조를 가질 수 있다.

[0148] [화학식 III]



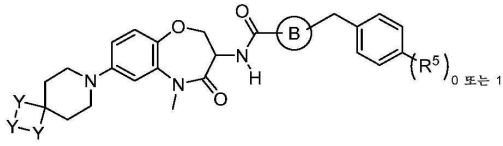
[0149]

[0150] [화학식 IVA]



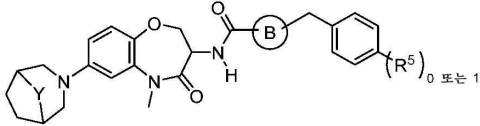
[0151]

[0152] [화학식 IVB]



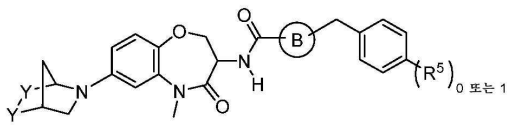
[0153]

[0154] [화학식 VA]



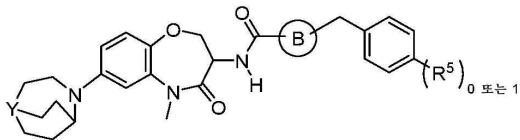
[0155]

[0156] [화학식 VB]



[0157]

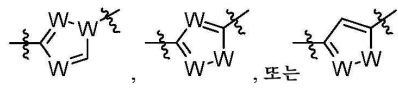
[0158] [화학식 VC]



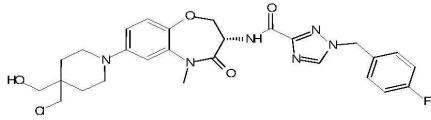
[0159]

[0160] 화학식 III과 관련하여, 각각의 R^e는 각각의 경우에 독립적으로 C₁₋₆할로알킬(예를 들어, 알킬-Cl, 알킬-Br, 알킬-F, 또는 알킬-I) 또는 C₁₋₆헤테로알킬(예를 들어, 알킬-OH)이다. 화학식 III의 특정 구현예에서, 하나의 R^e는 -CH₂OH이고, 다른 R^e는 -CH₂Cl이다. 화학식 IVA 및 화학식 IVB와 관련하여, 각각의 Y는 독립적으로 질소, 산소, 또는 -C(R^f)₂-이고, 여기서 각각의 R^f는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 또는 헥실이다. 화학식 IVA, IVB, VA 및 VB의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 Y는 산소이고, 나머지 Y 변수는 모두 -CH₂-이다. 화학식 IVA, IVB, VA 및 VB의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 Y는 산소이고, 예를 들어 적어도 하나의 Y는 산소이고 나머지 Y 변수는 모두 -CH₂-이다. 화학식 VC의 특정 구현예에서, Y는 질소 또는 -CR^f-이고, 여기서 R^f는 수소 또는 지방족, 특히 C₁₋₆알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 또는 헥실이다. 화학식 VC의 특정 구현예에서, X는 질소이고, Y는 질소이다. 화학식 III, 화학식 IVA, 화학식 IVB 및 화학식 VA 내지 화학식 VC 중 어느 하나와 관련하여, 환 B는 다음과 같다:

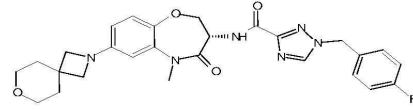
[0161]



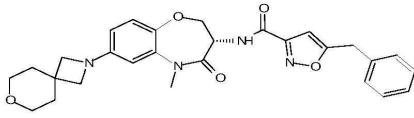
[0162] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA 내지 화학식 IIC, 화학식 III, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 또는 화학식 VA 내지 화학식 VC 중 하나 이상의 범위 내의 특정 개시된 예시적인 화합물은 하기를 포함한다:



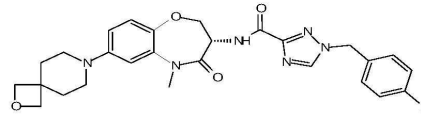
I-1;



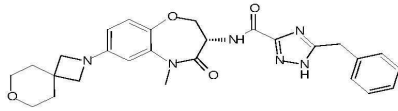
I-2;



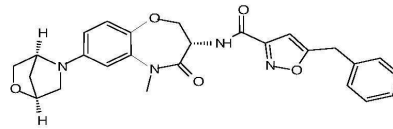
I-3;



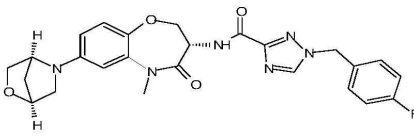
I-4;



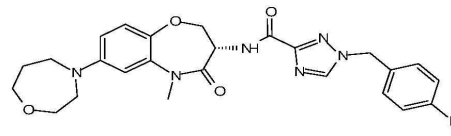
I-5;



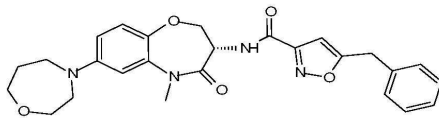
I-6;



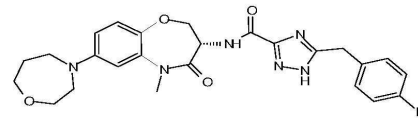
I-7;



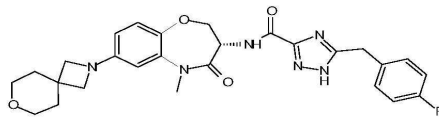
I-8;



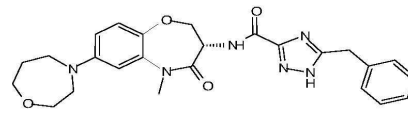
I-9;



I-10;

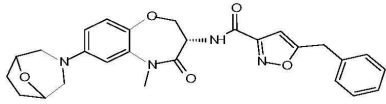


I-11;

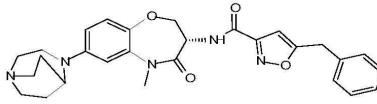


I-12;

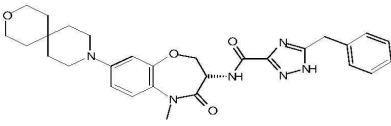
[0163]



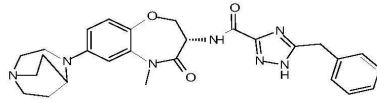
I-13;



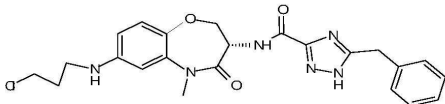
I-14;



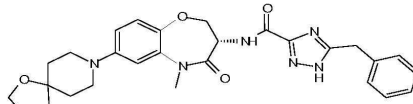
I-15;



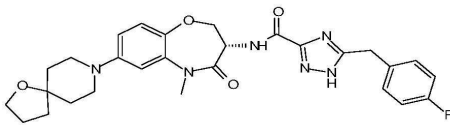
I-16;



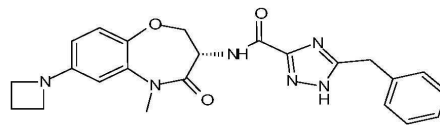
I-17;



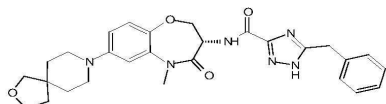
I-18;



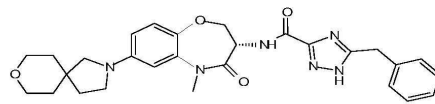
I-19;



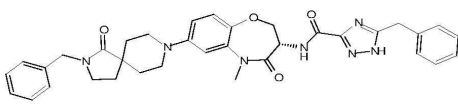
I-20;



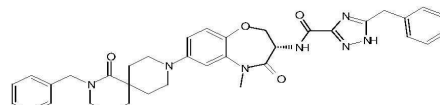
I-21;



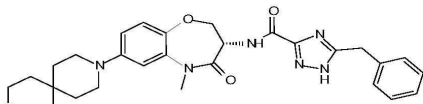
I-22;



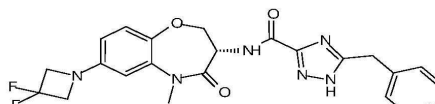
I-23;



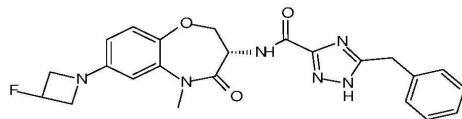
I-24;



I-25;



I-26; 또는



I-27.

[0164]

[0165] 화학식 I 내지 화학식 V, 화학식 VIA, 화학식 VIB 또는 화학식 VIIA 내지 화학식 VIIC 중 하나 이상의 범위 내의 예시적인 화합물은 하기를 포함한다:

[0166] I-1: (S)-N-(7-(4-(클로로메틸)-4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(4-플루오로벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;

[0167] I-2: (S)-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;

[0168] I-3: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복스아미드;

[0169] I-4: (S)-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;

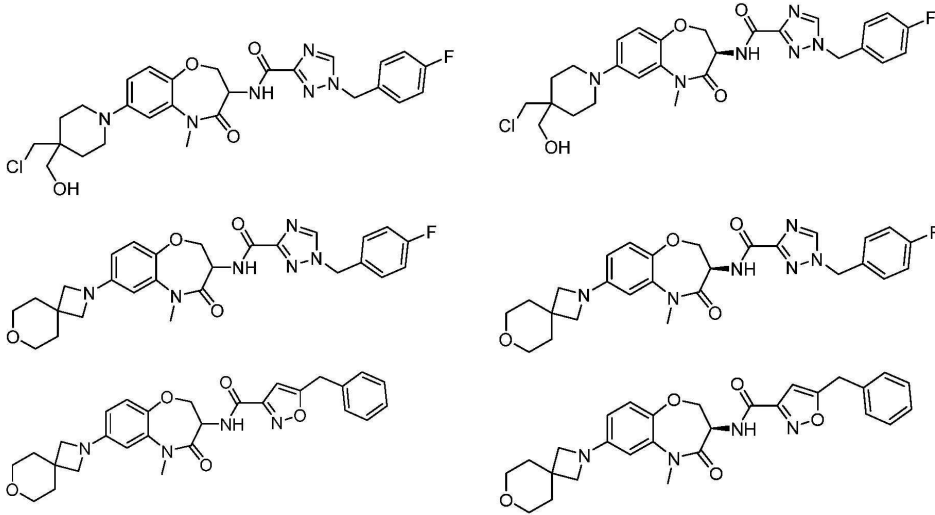
- [0170] I-5: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0171] I-6: N-((S)-7-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질이속사졸-3-카복스아미드;
- [0172] I-7: N-((S)-7-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(4-플루오로벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0173] I-8: (S)-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0174] I-9: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이속사졸-3-카복스아미드;
- [0175] I-10: (S)-5-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0176] I-11: (S)-5-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0177] I-12: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0178] I-13: N-((3S)-7-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질이속사졸-3-카복스아미드;
- [0179] I-14: (S)-N-(7-(1,4-디아자바이사이클로[3.2.2]노난-4-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질이속사졸-3-카복스아미드;
- [0180] I-15: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0181] I-16: (S)-N-(7-(1,4-디아자바이사이클로[3.2.2]노난-4-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0182] I-17: (S)-5-벤질-N-(7-((3-클로로프로필)아미노)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0183] I-18: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0184] I-19: (S)-5-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0185] I-20: (S)-N-(7-(아제티딘-1-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0186] I-21: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0187] I-22: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0188] I-23: (S)-5-벤질-N-(7-(2-벤질-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0189] I-24: (S)-5-벤질-N-(7-(2-벤질-1-옥소-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;
- [0190] I-25: (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조

[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드;

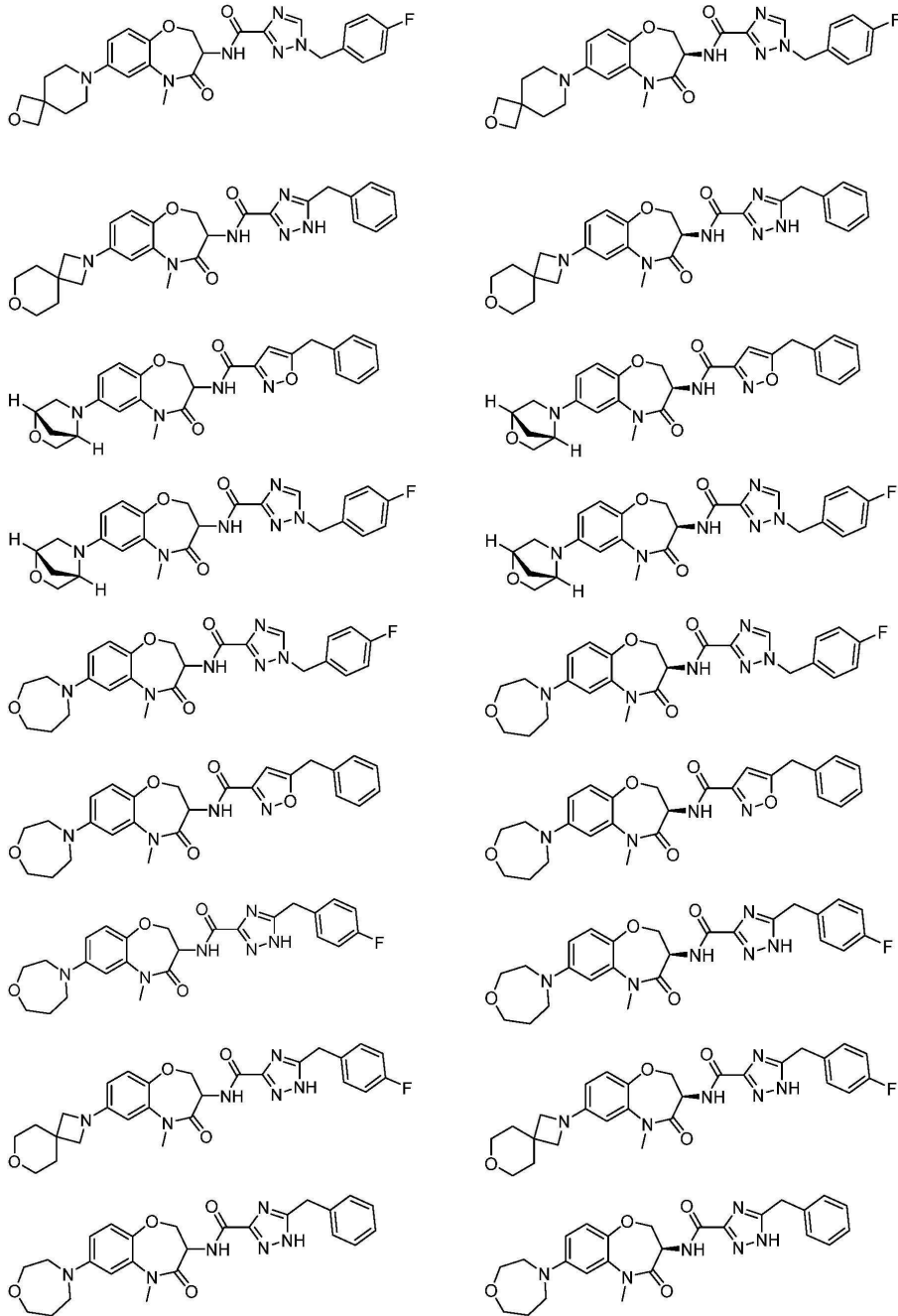
[0191] I-26: (S)-5-벤질-N-(7-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드; 및

[0192] I-27: (S)-5-벤질-N-(7-(3-플루오로아제티딘-1-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드.

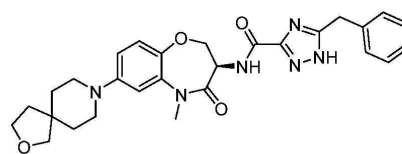
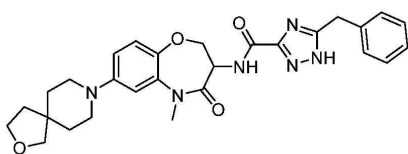
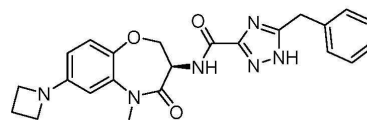
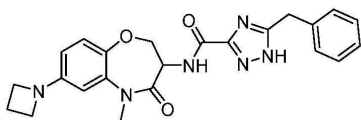
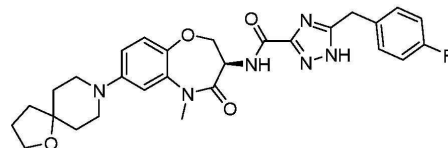
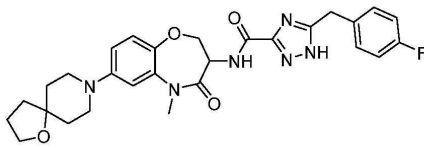
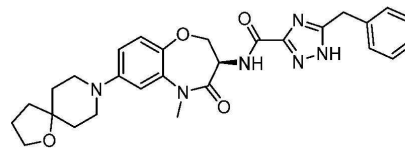
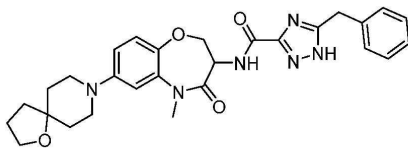
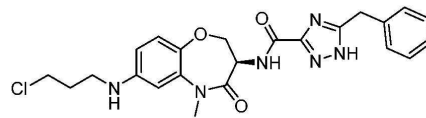
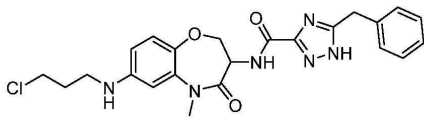
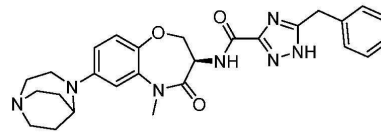
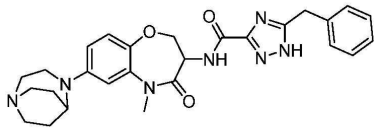
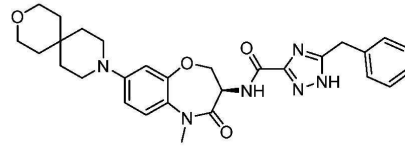
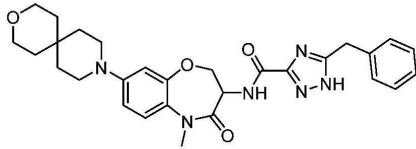
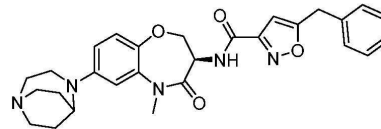
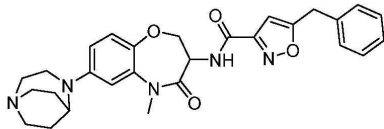
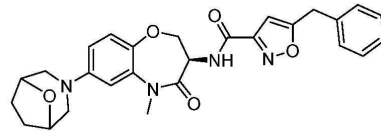
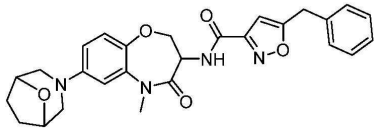
[0193] 본 개시내용에 의해 고려되는 추가의 예시적인 화합물 중은 하기에 예시된다.



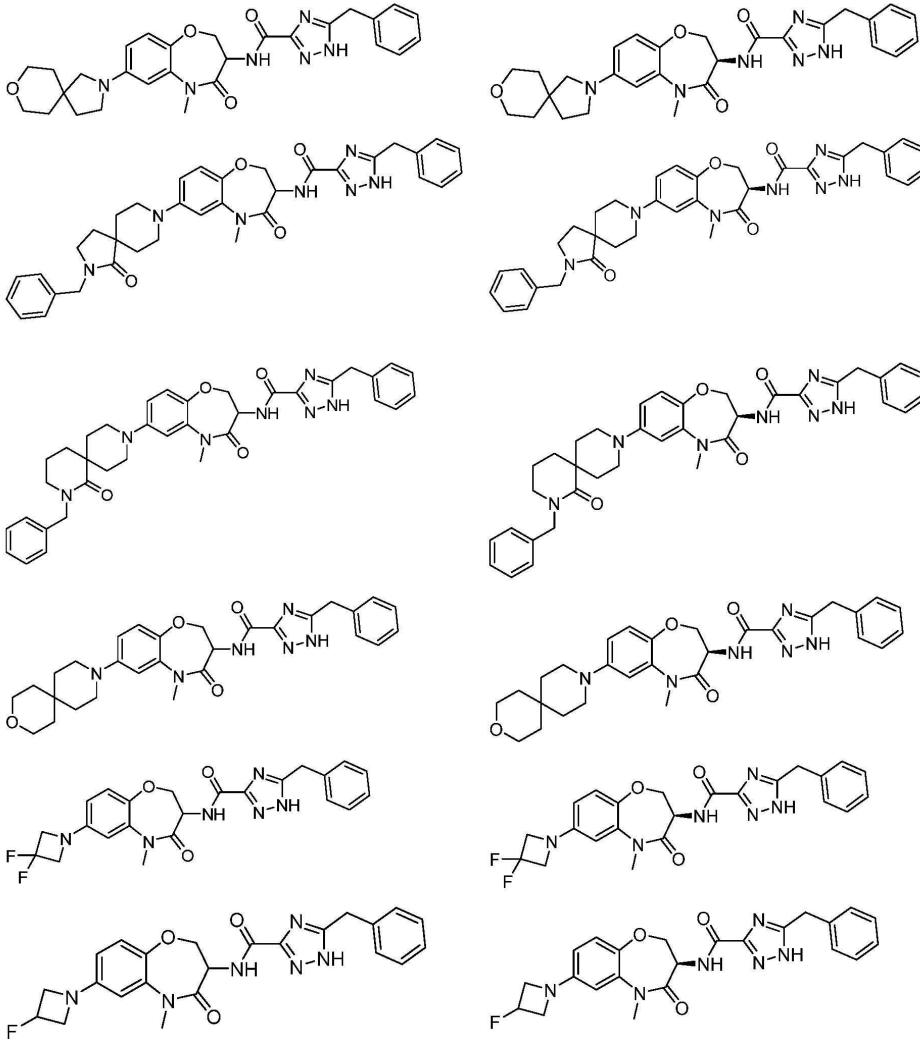
[0194]



[0195]



[0196]



[0197]

[0198]

일부 구현예에서, 하나 이상의 화합물이 약제학적 조성물 또는 약제에 포함될 수 있고, 일부 구현예에서 화합물 또는 화합물들은 모 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소, 또는 이의 전구약물의 형태로 존재할 수 있다. 약제학적 조성물은 통상적으로 개시된 화합물 또는 화합물들 이외의 적어도 하나의 추가 성분, 예컨대 약제학적으로 허용되는 부형제, 보조제, 추가 치료제(하기 섹션에 기재됨), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0199]

약제학적으로 허용되는 부형제는 다양한 목적을 위해, 예를 들어, 대상체에게 전달하기 위한 약제학적 조성물을 희석하고, 제형의 처리를 용이하게 하고, 제형에 유리한 물질 특성을 제공하고, 전달 장치로부터 분산을 용이하게 하고, 제형을 안정화하고(예를 들어, 항산화제 또는 완충액), 제형에 기분 좋거나 맛있는 맛 또는 농도(consistency) 등을 제공하기 위해 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제(들)는 약제학적으로 허용되는 담체(들)를 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 단당류, 이당류, 및 다당류, 당 알코올 및 다른 폴리올, 예컨대, 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레티토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 전분, 또는 이들의 조합; 계면활성제, 예컨대 소르비톨, 디포스파티딜 콜린, 및 레시틴; 벌킹제; 완충액, 예컨대 포스페이트 및 시트레이트 완충액; 부착 방지제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 결합제, 예컨대 당류(이당류, 예컨대 수크로스 및 락토스 포함), 다당류(예컨대 전분, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르(예컨대 하이드록시프로필 셀룰로스), 젤라틴, 합성 중합체(예컨대 폴리비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜); 코팅제(예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스 에테르, 셀락, 옥수수 단백질 제인, 및 젤라틴); 방출 조제(예컨대 장용 코팅제); 붕해제(예컨대 크로스포비돈, 가교된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 및 나트륨 전분 글리콜레이트); 충전제(예컨대 이염기성 인산칼슘, 식물성 지방 및 오일, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 탄산칼슘, 및 스테아르산마그네슘); 향미제 및 감미제(예컨대 민트, 체리, 아니스, 복숭아, 살구 또는 감초, 라즈베리, 및 바닐라; 윤활제(예컨대 활석 또는 실리카로 예시되는 미네랄, 식물성 스테아린, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산으로 예시되는 지방); 보존제(예컨대 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C,

레티닐 팔미테이트, 및 셀레늄으로 예시되는 항산화제, 시스테인 및 메티오닌으로 예시되는 아미노산, 시트르산 및 시트르산나트륨, 메틸 과라벤 및 프로필 과라벤으로 예시되는 과라벤); 착색제; 압축 조제; 유화제; 캡슐화제; 검; 과립화제; 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0200] **B. 치료제의 조합**

[0201] 본원에 기재된 화합물은 단독으로, 서로 조합하여, 별개의 약제학적 조성물로, 단일 약제학적 조성물로 함께, 또는 다른 확립된 요법에 대한 부속물로서 또는 다른 확립된 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 화합물 또는 화합물들 또는 화합물(화합물들)을 포함하는 조성물은 1회 또는 복수 투여로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 치료되는 장애 또는 질환에 유용한 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 다른 치료제는 동일한 투여 경로에 의해 또는 현재 개시된 화합물과 다른 경로에 의해 동시에, 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적인 투여를 위해, 화합물(들) 및 치료제(들)는 적어도 하나의 화합물 및 치료제의 유효 기간이 적어도 하나의 다른 화합물 및/또는 치료제의 유효 기간과 겹치도록 투여될 수 있다. 4개의 성분을 포함하는 조합의 예시적인 구현예에서, 투여되는 제1 성분의 유효 기간은 제2 성분, 제3 성분 및 제4 성분의 유효 기간과 겹칠 수 있지만, 제2 성분, 제3 성분 및 제4 성분의 유효 기간은 독립적으로 서로 겹치거나 겹치지 않을 수 있다. 4개의 성분을 포함하는 조합의 또 다른 예시적인 구현예에서, 투여되는 제1 성분의 유효 기간은 제2 성분의 유효 기간과 겹치지만, 제3 성분 또는 제4 성분의 유효 기간과는 겹치지 않고; 제2 성분의 유효 기간은 제1 성분 및 제3 성분의 유효 기간과 겹치며; 제4 성분의 유효 기간은 오직 제3 성분의 유효 기간과 겹친다. 일부 구현예에서, 모든 화합물 및/또는 치료제의 유효 시간은 서로 겹친다.

[0202] 일부 구현예에서, 화합물은 또 다른 치료제, 예컨대 진통제, 항생제, 항응고제, 항체, 항염증제, 면역억제제, 구아닐레이트 사이클라제-C 작용제, 장 분비 촉진제, 항바이러스제, 항암제, 항진균제, 또는 이들의 조합과 함께 투여된다. 항염증제는 스테로이드 또는 비스테로이드 항염증제일 수 있다. 특정 구현예에서, 비스테로이드 항염증제는 아미노살리실레이트, 사이클로옥시게나제 억제제, 디클로페낙, 에토돌락, 파모티딘, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케톨락, 이부프로펜, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 멜록시캄, 남부메톤(nabumetone), 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 살살레이트, 설린당, 톨메틴, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역억제제는 머캅토피린, 코르티코스테로이드, 알킬화제, 칼시뉴린 억제제, 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제 억제제, 항림프구 글로블린, 항흉선세포 글로블린, 항-T-세포 항체, 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, 항체는 인플리시맙이다.

[0203] 일부 구현예에서, 본 화합물은 항암제 또는 세포독성제와 함께 사용될 수 있다. 다양한 부류의 항암 및 항신생물 화합물로는 알킬화제, 대사길항 물질, BCL-2 억제제, 빈카 알킬로이드, 탁산, 항생제, 효소, 사이토카인, 백금 배위 착물, 프로테아좀 억제제, 치환된 우레아, 키나제 억제제, 호르몬 및 호르몬 길항제, 및 저메틸화제(hypomethylating agent), 예를 들어 DNMT 억제제, 예컨대 아자시티딘 및 데시타빈이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알킬화제로는, 제한 없이, 메클로로타민(mechlorothamine), 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 알킬 설포네이트(예를 들어, 부설판), 및 카무스틴이 포함된다. 예시적인 대사길항 물질은, 예로서 그리고 제한 없이, 엽산 유사체 메토티렉세이트; 피르미딘(pyrimidine) 유사체 플루오로우라실, 시토신 아르비노사이드(cytosine arbinoside); 퓨린 유사체 머캅토피린, 티오구아닌, 및 아자티오프린을 포함한다. 예시적인 빈카 알킬로이드는, 예로서 그리고 제한 없이, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 파클리탁셀, 및 콜키신을 포함한다. 예시적인 항생제는, 예로서 그리고 제한 없이, 악티노마이신 D, 다우노루비신, 및 블레오마이신을 포함한다. 항-신생물제로서 효과적인 예시적인 효소로는 L-아스파라기나제가 포함된다. 예시적인 배위 화합물은, 예로서 그리고 제한 없이, 시스플라틴 및 카보플라틴을 포함한다. 예시적인 호르몬 및 호르몬 관련 화합물은, 예로서 그리고 제한 없이, 아드레노코르티코스테로이드 프리드니손 및 텍사메타손; 아로마타제 억제제 아미노 글루테티마이드, 포메스탄, 및 아나스트로졸; 프로게스틴 화합물 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론; 및 항-에스트로젠 타목시펜을 포함한다.

[0204] 이러한 및 기타 유용한 항암 화합물은 둘 모두 본원에 참조로 포함된 문헌[Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) 및 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)]에 기재되어 있다.

[0205] 현재 개시된 억제제와 조합하여 사용될 수 있는 CTLA 4 항체 중에는 브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)에 의해 여보이(YERVOY)[®]로 시판되는 이필리무맙이 있다.

[0206] 조합을 위한 다른 화학요법제는 면역종양제(immunoncology agent), 예컨대 체크포인트 경로 억제제, 예를 들어, PD-1 억제제, 예컨대 니볼루맙 및 람브롤리주맙, 및 PD-L1 억제제, 예컨대 펌브롤리주맙, MEDI-4736 및

MPDL3280A/RG7446을 포함한다. 본원에 개시된 화합물과의 조합을 위한 추가의 체크포인트 억제제는 항-LAG-3 제제, 예컨대 BMS-986016(MDX-1408)을 포함한다.

- [0207] 현재 개시된 억제제와의 조합을 위한 추가의 화학요법제는 항-SLAMF7 제제, 예컨대 인간화된 단클론 항체 엘로 투주맙(BMS-901608), 항-KIR 제제, 예컨대 항-KIR 단클론 항체 리털루맙(BMS-986015), 및 항-CD137 제제, 예컨대 완전한 인간 단클론 항체 우렐루맙(BMS-663513)을 포함한다.
- [0208] 현재 개시된 화합물은 또한 CAR-T 요법과 함께 유리하게 사용될 수 있다. 현재 이용 가능한 CAR-T 요법의 예는 악시캅타젠 실로류셀(axicabtagene ciloleuce) 및 티사겐레클류셀(tisagenlecleuce)이다.
- [0209] 본 발명의 화합물과 조합하여 유용한 추가의 항-증식성 화합물은, 예로서 그리고 제한 없이, 성장 인자 수용체를 겨냥한 항체(예를 들어, 항-Her2); 및 사이토카인 예컨대 인터페론- α 및 인터페론- γ , 인터류킨-2, 및 GM-CSF를 포함한다.
- [0210] 본 화합물과 조합하여 유용한 추가 화학요법제는 프로테아좀 억제제, 예컨대 보르테조밐, 카필조밐, 마리조밐 등을 포함한다.
- [0211] 특히 악성종양 치료에 현재 개시된 화합물과 조합하여 유용한 키나제 억제제의 예는 Btk 억제제, 예컨대 이브루 티닙; CDK 억제제, 예컨대 팔보시클립; EGFR 억제제, 예컨대 아파티닙, 엘로티닙, 제피티닙, 라파티닙, 오시머 티닙 및 반데티닙(vandetinib); Mek 억제제, 예컨대 트라메티닙; Raf 억제제, 예컨대 다브라페닙, 소라페닙 및 베무라페닙; VEGFR 억제제, 예컨대 액시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파조파닙; BCR-Ab1 억제제, 예컨대 보수티닙, 다사티닙, 이마티닙 및 닐로티닙; FLT-3 억제제, 예컨대 길테리티닙 및 퀴자르티닙, PI3-키나제 억제제, 예컨대 이텔라리시브, Syk 억제제, 예컨대 포스타마티닙; 및 JAK 억제제, 예컨대 록솔리티닙 및 페드라티닙 을 포함한다.
- [0212] 다른 구현예에서, 제2 치료제는 다음 중 어느 것으로부터 선택될 수 있다:
- [0213] 진통제-모르핀, 펜타닐, 하이드로모르폰, 옥시코돈, 코데인, 아세트아미노펜, 하이드로코돈, 부프레노르핀, 트 라마돌, 벤라팍신, 플루피르틴, 메페리딘, 펜타조신, 텍스트로모라미드, 디피파논;
- [0214] 항생제-아미노글리코시드(예를 들어, 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 토브라마이 신, 및 파로마이신(paromycin)), 카바페넴(예를 들어, 얼타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 및 메로페넴), 세팔로스포린(예를 들어, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭 시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리악손, 세페핌, 및 세포비프롤(cefobiprole)), 글리코펩티드(예를 들어, 테이코플라닌, 반코마이신, 및 텔라반신(telavancin)), 린코사미드(예를 들어, 클린다마이신 및 인코마이 신(incomycin)), 리포펩티드(예를 들어, 닥토마이신), 마크롤라이드(아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트 로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 및 스펙티노마이신), 모노박탐 (예를 들어, 아즈트레오남), 니트로푸란(예를 들어, 푸라졸리돈 및 니트로푸란토인), 페니실린(예를 들어, 아목 시실린, 암피실린, 아즐로실린(azlocillin), 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로 실린(mezlocillin), 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린, 테모실린 (temocillin), 및 티카르실린), 페니실린 조합(예를 들어, 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/설박탐, 피페 라실린/타조박탐, 및 티카르실린/클라불라네이트), 폴리펩티드(예를 들어, 바시트라신, 콜리스틴, 및 폴리믹신 B), 퀴놀론(예를 들어, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신, 오플로사신, 트로바플록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 및 데마플록사신), 설펜아미드(예를 들어, 마페나이드, 설펜아미도크리소이딘(sulfonamidochrysoidine), 설펜아세트아미드, 설펜디 아진, 은 설펜디아진, 설펜메티졸, 설펜메톡사졸, 설펜닐이미드(sulfanilimide), 설펜살라진, 설펜이속사졸, 트 리메토프림, 및 트리메토프림-설펜메톡사졸(sulfamethoxazole)), 테트라사이클린(예를 들어, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 및 테트라사이클린), 항마이코박테리아 화합물(예를 들어, 클로파지민, 댁손, 카프레오마이신, 사이클로세린, 에탐부톨, 에티온아미드, 이소니아지드, 피라진아미드, 리팜피신(리팜핀), 리파부틴, 리파웬틴, 및 스트렙토마이신), 및 기타, 예컨대 아스페나민 (arsphenamine), 클로람페니콜, 포스포마이신, 푸시드산, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 플라텐시마이신 (platensimycin), 퀴누프리신(quinuprisin)/달포프리스틴(dalfopristin), 리팍시민, 티암페니콜 (thiamphenicol), 티게사이클린(tigecycline), 및 티미다졸(timidazole);
- [0215] 항체-항-TNF- α 항체, 예를 들어, 인플리시맙(레미케이드(Remicade)TM), 아달리무맙, 골리무맙, 세르틀리주맙;

항-B 세포 항체, 예를 들어, 리툽시맙; 항-IL-6 항체, 예를 들어, 토실리주맙; 항-IL-1 항체, 예를 들어, 아나킨라(anakinra); 항 PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체, 예를 들어 니볼루맙, 펠브롤리주맙, 피달리주맙, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; 익세키주맙(ixekizumab), 브로달루맙, 오파투무맙, 시루쿠맙, 클레놀릭시맙, 클라자키우맙(clazakiumab), 페자키누맙(pezakinumab), 플레티쿠맙(fletikumab), 마브릴리무맙(mavrilimumab), 오크렐리주맙(ocrelizumab), 사릴루맙(sarilumab), 세쿠키누맙(secukinumab), 토랄리주맙(toralizumab), 자놀리무맙(zanolimumab);

[0216] 항응고제-와파린(쿠마딘(Coumadin)TM), 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬, 아트로멘틴, 페닌디온, 헤파린, 폰다파리누스, 이드라파리누스, 리마록사반, 아픽사반, 히루딘, 레피루딘, 비발리루딘, 아르가트로밤(argatrobam), 다비가트란, 지멜라가트란(ximelagatran), 바트록소빈(batroxobin), 헤멘틴(hementin);

[0217] 항염증제-스테로이드, 예를 들어, 부데소니드, 비스테로이드성 항염증제, 예를 들어, 아미노살리실레이트(예를 들어, 설과살라진, 메살라민, 올살라진, 및 발살라지드), 사이클로옥시게나제 억제제(COX-2 억제제, 예컨대 로페콕시브, 셀레콕시브), 디클로페낙, 에토돌락, 파모티딘, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케토롤락, 이부프로펜, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 멜록시캄, 남부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 살살레이트, 설린닥, 톨메틴;

[0218] 면역억제제-머캅토피린, 코르티코스테로이드 예컨대 텍사메타손, 하이드로코르티손, 프리드니손, 메틸프레드니솔론 및 프레드니솔론, 알킬화제 예컨대 사이클로포스파미드, 칼시뉴린 억제제 예컨대 사이클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스, 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제(IMPDH) 억제제 예컨대 마이코페놀레이트, 마이코페놀레이트 모페틸 및 아자티오프린, 및 다양한 항체(예를 들어, 항립프구 글로불린(ALG), 항흉선세포 글로불린(ATG), 단클론 항-T-세포 항체(OKT3)) 및 방사선조사를 포함하는 수령자의 체액성 면역 반응을 그대로 유지하면서 세포 면역을 억제하도록 설계된 제제. 아자티오프린은 현재 살릭스 파마슈티칼즈, 인코포레이티드(Salix Pharmaceuticals, Inc.)에서 상표명 아자산(Azasan)으로 입수 가능하고; 머캅토피린은 현재 게이트 파마슈티칼즈, 인코포레이티드(Gate Pharmaceuticals, Inc.)에서 상표명 퓨리네톨(Purinethol)로 입수 가능하고; 프리드니손 및 프레드니솔론은 현재 록산 레보라토리즈, 인코포레이티드(Roxane Laboratories, Inc.)에서 입수 가능하고; 메틸 프레드니솔론은 현재 파izer(Pfizer)에서 입수 가능하고; 시롤리무스(라파마이신)는 현재 와이어스-에이어스트(Wyeth-Ayerst)에서 상표명 라파뮴(Rapamune)으로 입수 가능하고; 타크롤리무스는 현재 후지사와(Fujisawa)에서 상표명 프로그래프(Prograf)로 입수 가능하고; 사이클로스포린은 현재 노바티스(Novartis)에서 상표명 샌드이뮴(Sandimmune)으로 그리고 아보트(Abbott)에서 상표명 젠그라프(Gengraf)로 입수 가능하고; IMPDH 억제제 예컨대 마이코페놀레이트 모페틸 및 마이코페놀산은 현재 로슈(Roche)에서 상표명 셀셉트(Cellcept)로 그리고 노바티스에서 상표명 마이폴틱(Myfortic)으로 입수 가능하고; 아자티오프린은 현재 글락소스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)에서 상표명 이무란(Imuran)으로 입수 가능하고; 항체는 현재 오르토 바이오테크(Ortho Biotech)에서 상표명 오르토클론(Orthoclone)으로, 노바티스에서 상표명 시물렉트(Simulect)(바실릭시맙)로 그리고 로슈에서 상표명 제나팍스(Zenapax)(다클리주맙)로 입수 가능하고;

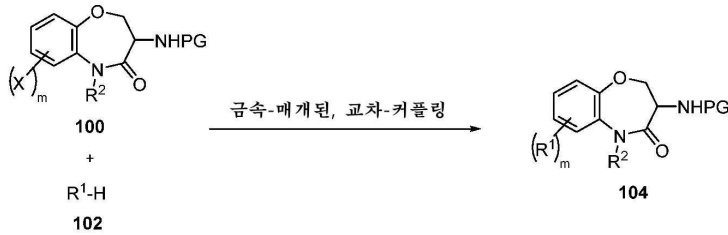
[0219] 상표명 린제스(Linzess)로 판매되는, 구아닐레이트 사이클라제-C 수용체 작용제 또는 장 분비 촉진제, 예를 들어 리나클로타이드(linaclotide).

[0220] 이러한 다양한 제제는 시판되는 약물 형태와 함께 제공되는 처방 정보에 명시된 대로 표준 또는 일반적인 용량에 따라 사용될 수 있으며(또한, The Physician's Desk Reference의 2006년판의 처방 정보 참조), 이의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0221] **III. 화합물 제조 방법**

[0222] 개시된 화합물은 본 개시내용의 이점과 함께 당업자에 의해 이해될 임의의 허용되는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 실시예에서 특정 화합물에 대해 예시된 바와 같이, 하나의 적합한 방법이 하기에 예시된다. 화합물을 제조하는 예시적인 방법은 반응식 1에 따른 다음의 첫 번째 반응 단계를 포함할 수 있다.

[0223] [반응식 1]

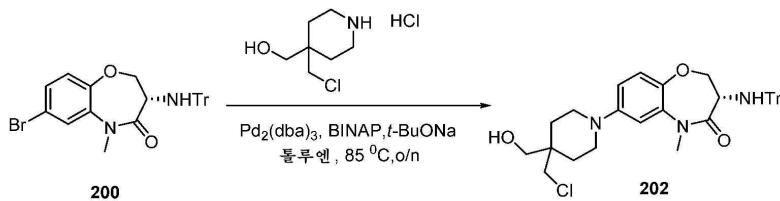


[0224]

[0225] 반응식 1과 관련하여, 출발 화합물(100)은 적합한 금속-매개된, 교차-커플링 조건을 사용하여 R¹-함유 시약 (102)과 반응하여 R¹-작용화된 생성물(104)을 제공한다. X는 금속-매개된 교차-커플링에 적합한 기, 예컨대 할로젠 또는 트리플레이트 기이고, PG는 아민 보호기이고, 이는 9-플루오레닐메톡시카보닐("Fmoc") 기, t-부틸옥시카보닐("Boc") 기, 트리틸("Tr") 기, 알릴옥시카보닐("Alloc") 기, 벤질옥시카보닐("Cbz") 기 등으로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 금속-매개된, 교차-커플링 조건은 리간드 성분, 예컨대 Pd(0) 촉매로부터 Pd(II)를 생성할 수 있는 리간드(예를 들어, BINAP 리간드, BINOL 리간드 등), 염기(예를 들어, *t*-BuONa), 및 용매와 조합하여 전이 금속 촉매, 예컨대 Pd(0) 촉매(예를 들어, Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄ 등)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 교차-커플링 단계는 반응 혼합물을 적합한 온도(예를 들어, 60°C 이상, 예컨대 70°C 내지 140°C, 또는 80°C 내지 120°C, 또는 85°C 내지 100°C)에서 가열하는 것을 포함한다.

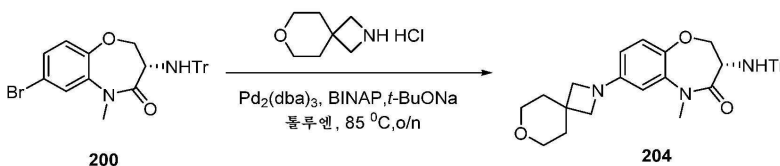
[0226] 반응식 1에 도시된 방법의 대표적인 예는 하기 반응식 2A 내지 2G에 제공된다.

[0227] [반응식 2A]



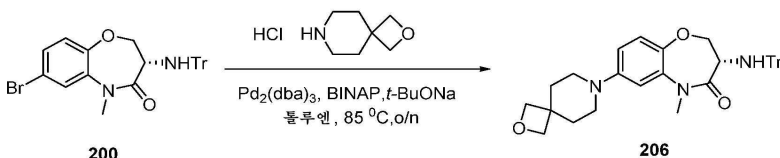
[0228]

[0229] [반응식 2B]



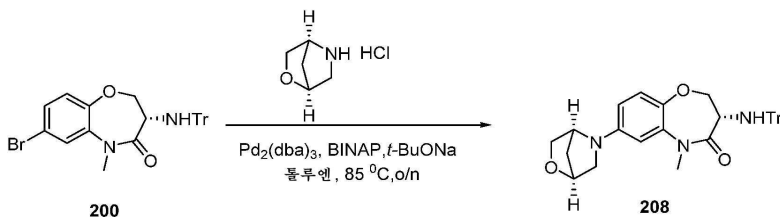
[0230]

[0231] [반응식 2B]



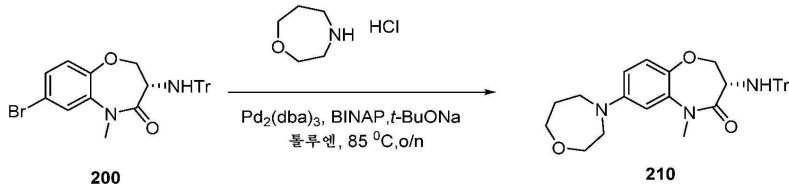
[0232]

[0233] [반응식 2D]



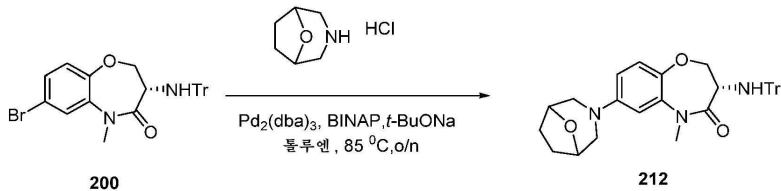
[0234]

[0235] [반응식 2E]



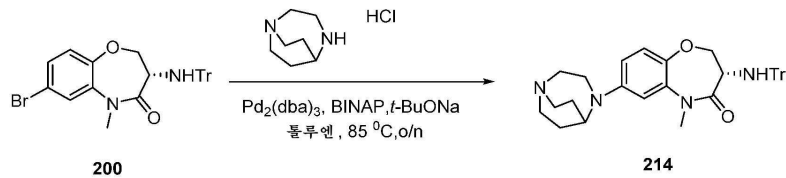
[0236]

[0237] [반응식 2F]



[0238]

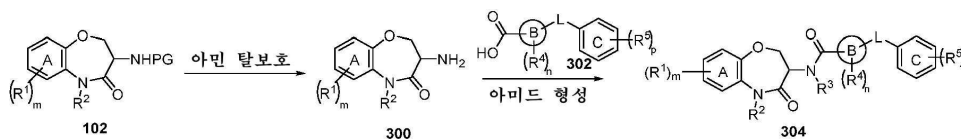
[0239] [반응식 2G]



[0240]

[0241] 화합물을 제조하는 방법의 구현에는 R¹-작용화된 생성물(104)을 본 개시내용의 범위 내에서 원하는 화합물로 변환시키는 데 사용되는 추가의 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 추가 단계는 우선 아민 화합물(300)을 제공하기 위한 탈보호 단계를 포함할 수 있다. 이어서 아민 화합물(300)은 반응식 3에 예시된 바와 같이 아민 화합물을 적합한 산 커플링 파트너(302)와 반응시킴으로써 아마이드 화합물(304)로 전환된다.

[0242] [반응식 3]

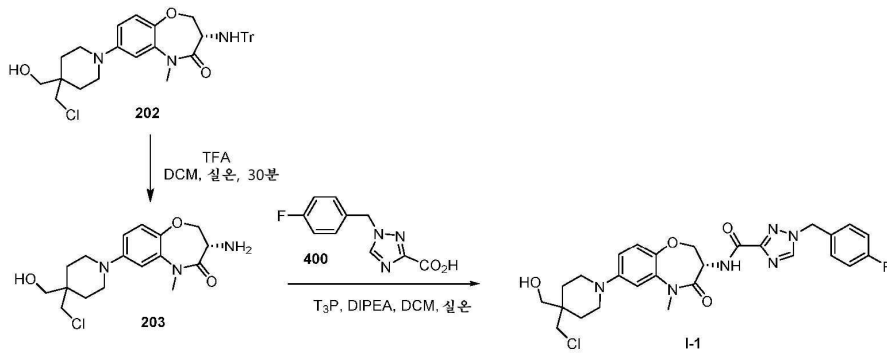


[0243]

[0244] 반응식 3과 관련하여, 탈보호는 아민 보호기(반응식 1 및 반응식 3에 표시된 "PG")를 제거할 수 있는 임의의 적합한 시약을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈보호 단계에서는 TFA와 같은 산이 사용된다. 추가의 구현예에서, 탈보호 단계에서는 피페리딘과 같은 염기가 사용될 수 있다. 탈보호에 적합한 다른 산 및 염기는 본 개시내용의 이점과 함께 당업자에 의해 쉽게 인식된다. 아마이드 형성 단계는 아민 화합물(300)의 유리 아민과 산 커플링 파트너(302)의 산 작용기 사이의 아마이드 형성을 촉진시킬 수 있는 시약을 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 커플링 파트너는 본 개시내용의 이점과 함께 당업자에게 인식 가능한 방법을 사용하여 합성될 수 있거나 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로필포스폰산 무수물은 아마이드 형성을 위한 디소프로필에틸아민과 같은 염기와 조합되어 사용될 수 있지만; 디-이소프로필에틸 아민, 이소프로필 아민 등과 조합되어 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-헥사플루오로포스페이트, 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트, 1-하이드록시벤조트리아졸, 디사이클로헥실카보디이미드, 디소프로필카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드·HCl, 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 벤조트리아졸-1-일옥시-트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 등과 같은 다른 시약이 사용될 수 있다. 디클로로메탄("DCM")과 같은 적합한 용매가 또한 사용된다.

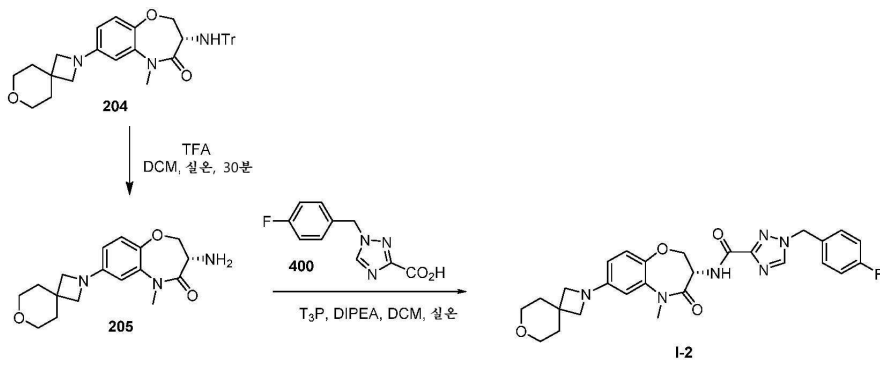
[0245] 반응식 3에 도시된 방법 단계들의 대표적인 예는 하기 반응식 4A 내지 반응식 4N에 제공된다.

[0246] [반응식 4A]



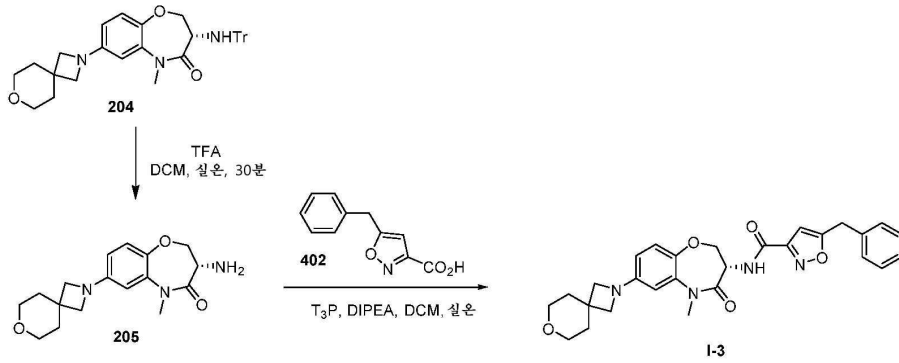
[0247]

[0248] [반응식 4B]



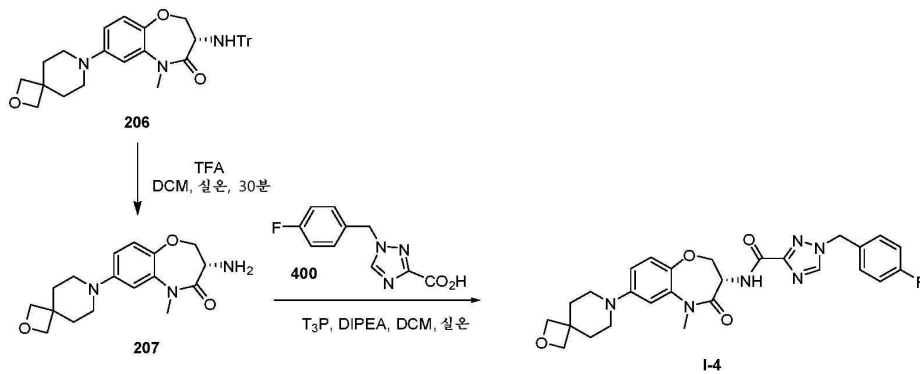
[0249]

[0250] [반응식 4C]



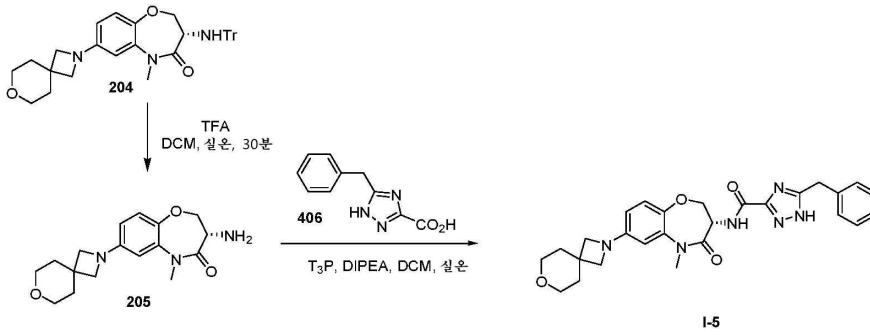
[0251]

[0252] [반응식 4D]



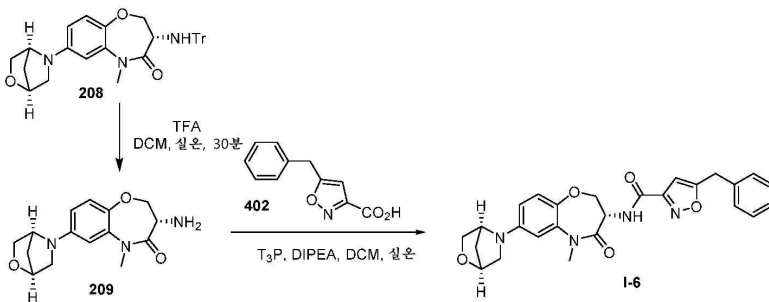
[0253]

[0254] [반응식 4E]



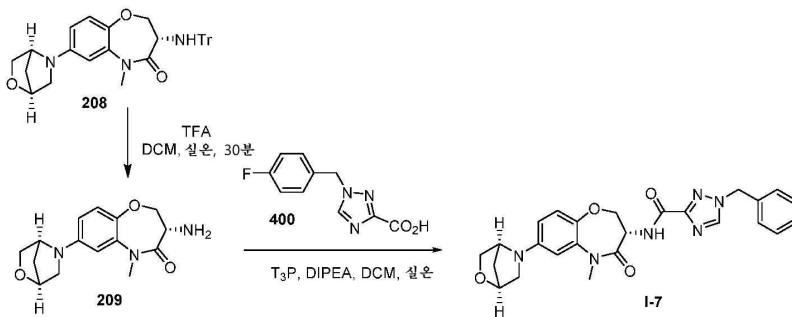
[0255]

[0256] [반응식 4F]



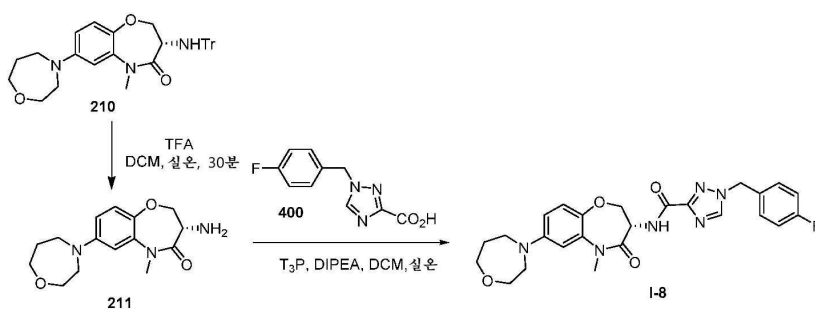
[0257]

[0258] [반응식 4G]



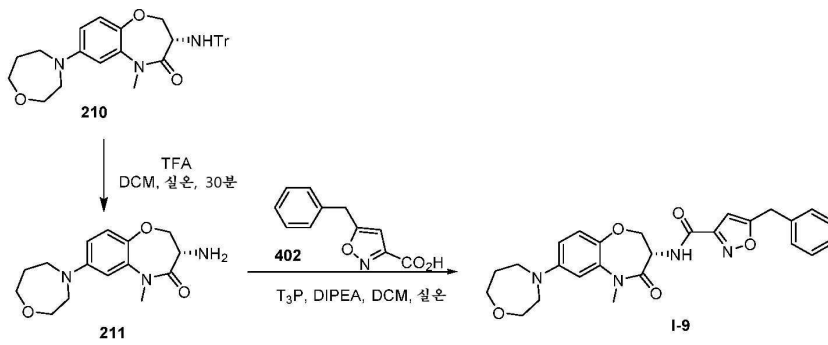
[0259]

[0260] [반응식 4H]



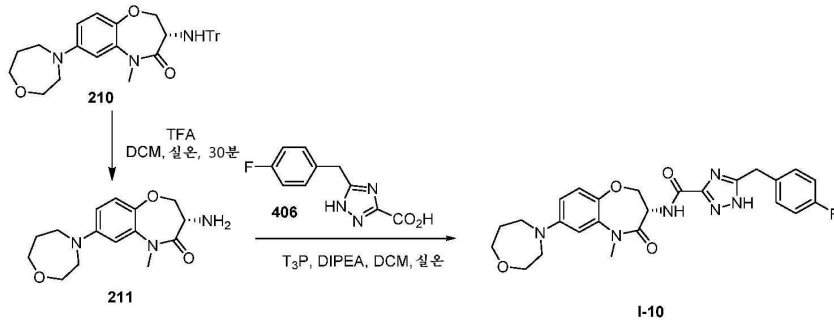
[0261]

[0262] [반응식 4I]



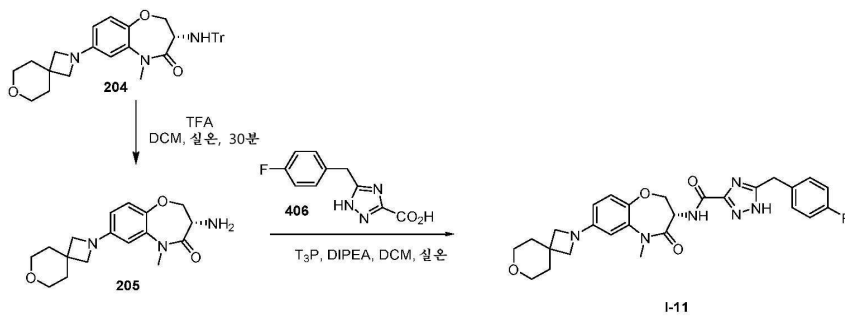
[0263]

[0264] [반응식 4J]



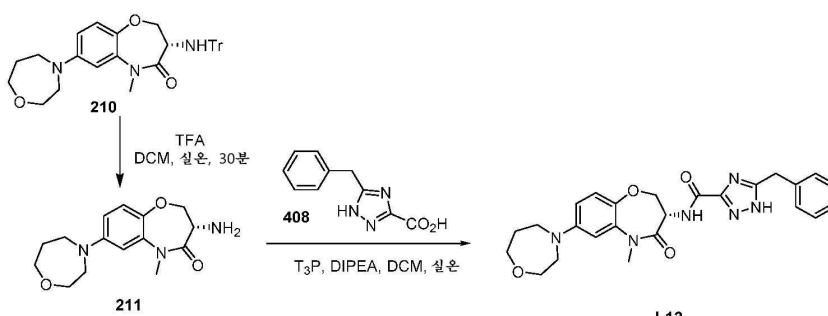
[0265]

[0266] [반응식 4K]



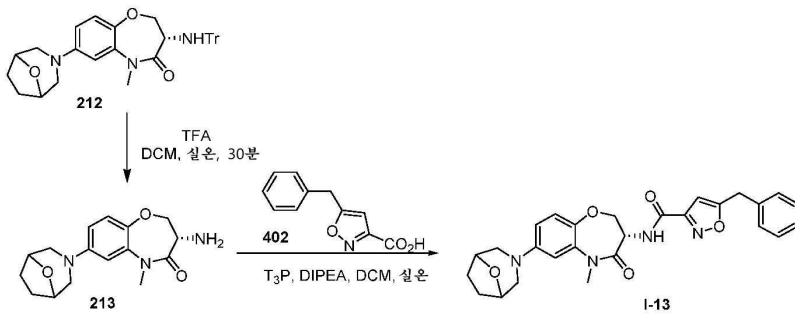
[0267]

[0268] [반응식 4L]



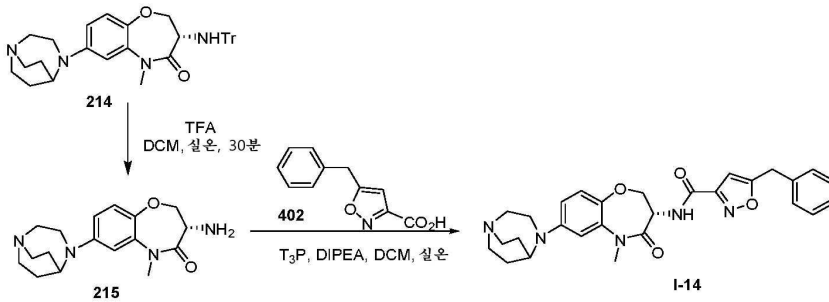
[0269]

[0270] [반응식 4M]



[0271]

[0272] [반응식 4N]



[0273]

[0274] 상기 반응식 4A 내지 반응식 4N과 관련하여, 산 커플링 파트너(402)는 다음 절차를 사용하여 제조될 수 있다: 에틸 5-벤질이속사졸-3-카복실레이트 용액을 MeOH와 물 중의 NaOH 용액에 분배한다. 20°C에서 적절한 시간 동안 방치한 후, 용매를 진공에서 제거한다. 잔류물을 묽은 HCl로 산성화한 다음 EtOAc로 추출한다. 유기상을 물 및 포화 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 진공에서 증발시킨다. 반응식 4A 내지 반응식 4N에 기재된 다른 산 커플링 파트너는 적합한 출발 물질(예를 들어, 에틸 5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트, 에틸 1-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트, 및 이의 불소화 버전)로 시작하는 유사한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0275] IV. 화합물의 사용 방법

[0276] A. 질병/장애

[0277] 개시된 화합물, 및 이의 조합 및/또는 약제학적 조성물은 키나제를 생체내에서 또는 생체외에서 본 개시내용의 화합물 또는 화합물들, 또는 본 개시내용의 화합물 또는 화합물들을 포함하는 조성물과 접촉시켜 RIP1 키나제를 억제하는 데 사용될 수 있다. 개시된 화합물 또는 화합물들, 또는 개시된 화합물 또는 화합물들을 포함하는 조성물은 또한 다양한 질병 및/또는 장애를 개선, 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 RIP1 또는 RIP1을 수반하는 경로의 억제가 치료적으로 유용한 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 RIP1 키나제 활성을 직접적으로 억제한다. 특정 구현예에서, 개시된 화합물은 자가면역 질병, 염증성 장애, 심혈관 질병, 신경 장애, 신경퇴행성 장애, 알레르기성 장애, 호흡기 질병, 신장 질병, 암, 허혈성 질환, 적혈구 결핍증, 폐 및 뇌 손상(예를 들어, 허혈-재관류 또는 시스플라틴 및/또는 뇌혈관 사고에 의해 유발됨), 및 박테리아 및 바이러스 감염을 치료하는 데 유용하다.

[0278] 일부 구현예에서, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 알레르기성 질병, 근위축성 측삭경화증(ALS), 척수성 근위축, 전신 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 1형 진성 당뇨병, 염증성 장 질환, 담즙성 간경변증, 포도막염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유사천포창, 사르코이드증, 건선, 자가면역 근염, 베게너 육아종증, 어린선, 그레이브스 눈병(Graves ophthalmopathy), 또는 천식을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0279] 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 또한 골수 또는 장기 이식 거부 또는 이식편-대-숙주 질병과 관련된 면역 조절 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다. 화합물(또는 약제학적 조성물 또는 이들의 조합)로 치료될 수 있는 염증 및 면역 조절 장애의 예는 장기 또는 조직의 이식, 이식에 의해 유발되는

이식편-대-숙주 질병, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 다발성 경화증, 전신 경화증, 전신성 염증 반응 증후군, 중증 근육무력증, 1형 당뇨병, 포도막염, 후포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염, 류마티스열 및 감염 후 사구체신염을 포함하는 감염 후 자가면역 질병, 염증성 및 과증식성 피부 질병, 건선, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 습진 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 유사천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 홍반성 낭창, 여드름, 원형 탈모증, 각결막염, 봄철 결막염, 베체트병과 관련된 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추각막, 각막상피변성, 각막 백반, 안구 천포창, 무렌 각막궤양(Mooren's ulcer), 공막염, 그레이브스 눈병(Graves' ophthalmopathy), 보그-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 사르코이드증, 꽃가루 알레르기, 가역성 폐쇄성 기도 질병, 기관지 천식, 알레르기 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 난치성 천식, 후기 천식 및 기도 과민 반응을 포함하는 자가면역 증후군, 기관지염, 위궤양, 허혈성 질병, 및 혈전증으로 인한 혈관 손상, 허혈성 장 질병, 허혈-재관류 손상, 염증성 장 질병, 괴사성 장결장염, 열화상과 관련된 장 병변, 셀리악병, 직장염, 호산구증다성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 편두통, 비염, 습진, 간질성신염, 굿파스처 증후군, 용혈성-요독 증후군, 당뇨병성 신장병, 다발성 근염, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 메니에르병(Meniere's disease), 다발신경염(polyneuritis), 다발성 신경염, 단일신경염, 신경근병증, 갑상선 기능 항진증, 바세도우병(Basedow's disease), 순적혈구 무형성증, 재생불량성 빈혈, 저형성빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 자가면역 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적혈모구빈혈, 적혈구생성결여, 골다공증, 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질 폐렴, 피부근염, 심상성 백피증, 심상성 어린선, 광알레르기 민감성, 피부 T 세포 림프종, 만성 림프구 백혈병, 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발동맥염, 심근증 또는 심근경색증, 피부경화증(전신 피부경화증 포함), 항-인지질 증후군(anti-phospholipid syndrome), 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 지방과다증, 호산성 근막염(eosinophilic fasciitis), 치은, 치주조직, 치조골, 시멘트질(substantia ossea dentis)의 병변, 사구체신염, 탈모를 방지하거나 모발 발아를 제공하고/하거나 모발 생성 및 모발 성장을 촉진함에 의한 남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증, 근디스트로피, 농피증 및 세자리 증후군(Sezary's syndrome), 애디슨병, 보존시 발생하는 기관의 허혈-재관류 손상, 이식 또는 허혈성 질병, 내독소-쇼크, 거짓막 대장염, 약물 또는 방사선조사로 인한 대장염, 허혈성 급성 신부전, 만성 신부전, 폐-산소 또는 약물로 인한 중독증, 폐암, 폐기종, 백내장, 철침착증, 망막색소변성증, 망막 변성, 망막 박리, 노인성 황반 변성, 유리체 흉터(vitreous scarring), 각막 알칼리 화상, 다형성 홍반 피부염(dermatitis erythema multiforme), 선형 IgA 수포성 피부염(linear IgA bullous dermatitis) 및 시멘트 피부염(cement dermatitis), 치은염, 치주염, 패혈증, 궤양염, 환경 오염, 노화, 발암 현상(carcinogenesis), 암종의 전이 및 고산병으로 인한 질병, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출로 인한 질병, 베체트병, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소, 바이러스 간염, 쇼크 또는 산소결핍증으로 인한 괴사, B-바이러스 간염, 비-A형/비-B형 간염, 경변증, 알코올성 경변증을 포함하는 알코올성 간 질병, 알코올성 지방간염, 비-알코올성 지방간염(NASH), 자가면역 간담즙 질병, 아세트아미노펜 독성, 간독성, 간부전, 전격성 간부전, 후기-발병 간부전, "급성-온-만성(acute-on-chronic)" 간부전, 만성 신장병, 신장 훼손/손상(예를 들어, 신장염, 신장 이식, 수술, 신독성 약물 투여, 급성 신장 손상에 의해 야기됨), 화학요법 효과 증대, 사이토메갈로바이러스 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨병, 외상, 또는 만성 박테리아 감염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0280] 특정 구현예에서 본 화합물은 신경병성 통증 및 염증 유발 통증을 포함하는 신경 통증 치료에 유용하다.

[0281] 특정 구현예에서, 화합물은 인터류킨-1 전환 효소-관련 열 증후군, 종양 괴사 인자 수용체-관련 주기성 증후군, NEMO-결핍 증후군, HOIL-1 결핍, 선형 유비퀴틴 사슬 어셈블리 복합체 결핍 증후군, 리소좀 축적병(예를 들어, 고체병(Gaucher disease), GM2 강글리오시드축적증, 알파-마노스축적증, 아스파르틸글루코사민노, 콜레스테릴 에스테르 축적병, 만성 헥소사미니다제 A 결핍, 시스틴축적증, 다논병(Danon disease), 파브리병(Fabry disease), 파버병(Farber disease), 푸고스축적증, 갈락토시알리도시스(galactosialidosis), GM1 강글리오시드 축적증, 점액지질증, 유아 유리 시알산 축적병, 소아 헥소사미니다제 A 결핍, 크라베병(Krabbe disease), 리소좀산 리파아제 결핍(lysosomal acid lipase deficiency), 이염성 백질디스트로피, 뮤코다당질축적증 장애, 다발성 설파타제 결핍, 니만-피크병(Niemann-Pick disease), 뉴런 세로이드 지방갈색소증, 폼페병(Pompe disease), 피크노디스토시스(pycnodysostosis), 샌드호프병(Sandhoff disease), 쉰들러병(Schindler disease), 시알산 축적병, 테이-사치병(Tay-Sach disease), 및 월만병(Wolman disease))을 치료하는 데 유용하다.

[0282] 특정 구현예에서, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 낭창성 신장염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경화증, 다발성 경화증, 건선, 특히 농포 건선, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 염증성 장 질병(크론병 및 궤양성 대장염), 고면역글로불

린혈증 d 및 주기성 열 증후군, 크라이오피린-관련 주기적 증후군, 슈니츨러 증후군(Schnitzler's syndrome), 전신 소아 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병(adult's onset Still's disease), 통풍, 통풍 발작(gout flares), 거짓 통풍, 사포 증후군(sapho syndrome), 캐슬만병(Castleman's disease), 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA(IL-1 수용체 길항제의 결핍), 알츠하이머병, 헌팅턴병, 또는 파킨슨병을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

[0283] 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물로 치료될 수 있는 증식성 질병은 양성 또는 음성 종양, 고형 종양, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부 종양, 표피 과다 증식, 건선, 전립선 과형성, 신생물, 상피성 신생물(neoplasia of epithelial character), 선종, 선암종, 각질가시세포종, 표피모양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 호지킨 및 비-호지킨, 유방 암종, 여포 암종, 미분화 암종, 유두모양 암종, 정상피종, 흑색종, IL-1 유도 장애, MyD88 유도 장애(예컨대 ABC 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenström's macroglobulinemia), 호지킨 림프종, 원발성 피부 T-세포 림프종 또는 만성 림프구 백혈병), 무증상(smoldering) 또는 무통성 다발 골수종, 또는 혈액학상 악성 종양(백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), DLBCL, ABC DLBCL, 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 림프구 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구 백혈병, B-세포 전립선모구 백혈병, 림프형질세포 림프종, 골수이형성증후군(MDS), 골수섬유증, 진성 적혈구증가증, 카포시 육종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM), 비장 변연부 림프종, 다발 골수종, 형질세포종, 혈관내 거대 B-세포 림프종 포함)을 포함한다. 특히, 현재 개시된 화합물은 이브루티닙 내성 혈액학상 악성 종양, 예컨대 이브루티닙 내성 CLL 및 이브루티닙 내성 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함하는 JAK 억제제 이브루티닙 내성 악성 종양에 내성인 것과 같은 약물 내성 악성 종양을 치료하는 데 유용하다.

[0284] 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 알레르기 장애의 예는 천식(예를 들어 아토피 천식, 알레르기 천식, 아토피성 기관지 IgE-매개된 천식, 비-아토피 천식, 기관지 천식, 비-알레르기 천식, 본태 천식, 선천 천식, 병리생리학적 장애로 인한 내인성 천식, 알려지지 않거나 불명확한 원인의 본태 천식, 폐기종성 천식, 운동-유발 천식, 감정-유발 천식, 환경 요인으로 인한 외인성 천식, 찬 공기 유발 천식, 직업 천식, 박테리아, 곰팡이, 원생동물, 또는 바이러스 감염으로 인해 발생하거나 이와 관련된 감염성 천식, 초기 천식, 천명 영아 증후군(wheezy infant syndrome), 모세기관지염, 기침 변형 천식 또는 약물-유발 천식), 알레르기 기관지폐 아스페르길루스증(ABPA), 알레르기 비염, 통년성 알레르기 비염, 통년성 비염, 혈관운동 비염, 후비루, 화농성 또는 비-화농성 부비동염, 급성 또는 만성 부비동염, 및 벌집, 전두, 상악, 또는 접형 부비동염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0285] 또 다른 예로서, 류마티스 관절염(RA)은 통상적으로 신체 전체의 대상 관절의 부기, 통증, 운동 상실 및 압통을 초래한다. RA는 림프구로 밀집된 만성적으로 염증이 있는 활막을 특징으로 한다. 통상적으로 하나의 세포층 두께인 활막은 강하게 세포성이 되며 수지상 세포, T-세포, B-세포 및 NK 세포, 대식세포 및 형질 세포 클러스터를 포함하는 림프모양 조직과 유사한 형태를 취한다. 이 과정, 및 항원-면역글로불린 복합체의 형성을 포함하는 과도한 면역병리학적 메커니즘은 결국 관절의 완전성을 파괴하여 기형, 영구적인 기능 상실 및/또는 관절에서 또는 그 근처에서 골미란(bone erosion)을 초래한다. 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 RA의 이러한 증상 중 어느 하나, 여러 가지 또는 모두를 치료, 개선 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 따라서, RA의 맥락에서, 화합물은, 치료가 기저 RA의 수반되는 치료 및/또는 순환 류마티스 인자("RF")의 양의 감소를 초래하는지 여부에 관계없이, RA와 일반적으로 관련된 모든 증상의 감소 또는 개선이 달성될 때 치료적 이점을 제공하는 것으로 간주된다.

[0286] 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology; ACR)에서는 RA의 개선 및 임상적 관해(clinical remission)를 정의하기 위한 기준을 개발하였다. 일단 이러한 파라미터, ACR20(20% 임상 개선을 위한 ACR 기준)은 압통 및 부종 관절 수의 20% 개선, 및 다음의 5가지 파라미터 중 3가지의 20% 개선이 요구된다: 환자의 종합 평가, 의사의 종합 평가, 환자의 통증 평가, 장애 정도 및 급성기 반응물질의 수준. 이러한 기준은 ACR50 및 ACR70이 각각 50% 및 70% 향상되도록 확장되었다. 다른 기준으로는 파울루(Pau)의 기준 및 방사선학적 진행(Radiographic progression)(예를 들어 샤프 점수(Sharp score))이 포함된다.

[0287] 일부 구현예에서, RA를 앓고 있는 환자의 치료적 이점은 환자가 ACR20을 나타낼 때 달성된다. 특정 구현예에서, ACR50 또는 심지어 ACR70의 ACR 개선이 달성될 수 있다.

[0288] **B. 제형 및 투여**

- [0289] 본 발명의 하나 이상의 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 적합한 방법, 예컨대 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 현탁 분리(levigating), 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제를 제공하기 위해 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 부형제(예를 들어, 희석제, 담체 또는 보조제), 하나 이상의 보조제 또는 이들의 조합을 사용하여 제형화될 수 있다.
- [0290] 활성 화합물(들)은 그 자체로, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 또는 전구약물의 형태로 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 통상적으로, 이러한 염은 상응하는 유리 산 및 염기보다 수용액에 더 잘 용해되지만, 상응하는 유리 산 및 염기보다 용해도가 낮은 염도 형성될 수 있다.
- [0291] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 국소, 안구, 경구, 협측, 전신, 비강, 주사, 예컨대 i.v. 또는 i.p., 경피, 직장, 질 등, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여에 적합한 형태를 포함하는 거의 모든 투여 방식에 적합한 형태를 취할 수 있다.
- [0292] 국소 투여를 위해, 활성 화합물(들), 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 또는 전구약물은 당해 분야에 잘 알려진 바와 같이 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로 제형화될 수 있다.
- [0293] 전신 제형은 주사에 의한 투여를 위해 설계된 제형, 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 경막내 또는 복강내 주사, 뿐만 아니라 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여를 위해 설계된 제형을 포함한다.
- [0294] 유용한 주사용 제제에는 수성 또는 유성 비히클 중의 활성 화합물(들)의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전이 포함된다. 약제학적 조성물은 또한 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 함유할 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여 형태, 예를 들어 앰풀 또는 다용량 용기로 제공될 수 있으며, 첨가된 보존제를 함유할 수 있다.
- [0295] 대안적으로, 주사용 제형은 사용 전 멸균, 발열원이 없는 물, 완충액, 텍스트로스 용액 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 비히클로 재구성하기 위해 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들)은 동결건조와 같은 임의의 당해 분야에 공지된 기술에 의해 건조되고, 사용 전에 재구성될 수 있다.
- [0296] 경점막 투여의 경우, 침투될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당해 분야에 알려져 있다.
- [0297] 경구 투여를 위해, 약제학적 조성물은 결합제(예를 들어, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 및/또는 습윤제(예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트)와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조된, 예를 들어, 로젠지, 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당해 분야에 잘 알려진 방법, 예를 들어, 당, 필름 또는 장용 코팅제로 코팅될 수 있다.
- [0298] 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어, 엘릭시르, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 다음과 같은 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다: 현탁제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 크레모포어(cremophore)TM 또는 분별 식물성 오일); 및 보존제(예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산). 제제는 또한 적절하게 완충염, 보존제, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다.
- [0299] 경구 투여용 제제는 잘 알려진 바와 같이 활성 화합물의 제어된 방출을 제공하도록 적절하게 제형화될 수 있다.
- [0300] 협측 투여를 위해, 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.
- [0301] 직장 및 질 투여 경로의 경우, 활성 화합물(들)은 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 베이스를 함유하는 용액(정제 관장용) 좌제 또는 연고로 제형화될 수 있다.

- [0302] 비강 투여 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여의 경우, 활성 화합물(들), 약제학적으로 허용되는 염, 입체이성질체, N-산화물, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 또는 전구약물은 적절한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 플루오로카본, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스를 사용하여 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 투여 단위를 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로 구성된 캡슐 및 카트리지)는 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스 및 화합물의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.
- [0303] 시판되는 비강 스프레이 장치를 사용한 비강 투여에 적합한 수성 현탁액 제형의 구체적인 예는 다음 성분을 포함한다: 활성 화합물(0.5 20 mg/ml); 염화벤즈알코늄(0.1 0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80(트윈(TWEEN)[®] 80; 0.5 5 mg/ml); 카복시메틸셀룰로스 나트륨 또는 미세결정질 셀룰로스(1 15 mg/ml); 페닐에탄올(1 4 mg/ml); 및 텍스트로스(20 50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7의 범위로 조정될 수 있으며, 약 pH 5.5의 pH가 통상적이다.
- [0304] 흡입을 통한 화합물의 투여에 적합한 수성 현탁액의 또 다른 구체적인 예는 20 mg/mL의 개시된 화합물(들), 1% (v/v) 폴리소르베이트 80(트윈[®] 80), 50 mM 시트레이트 및/또는 0.9% 염화나트륨을 함유한다.
- [0305] 안구 투여를 위해, 활성 화합물(들)은 눈에 투여하기에 적합한 용액, 에멀전, 현탁액 등으로 제형화될 수 있다. 화합물을 눈에 투여하기에 적합한 다양한 비히클이 당해 분야에 공지되어 있다. 구체적인 비제한적인 예는 미국 특허 제6,261,547호; 제6,197,934호; 제6,056,950호; 제5,800,807호; 제5,776,445호; 제5,698,219호; 제5,521,222호; 제5,403,841호; 제5,077,033호; 제4,882,150호; 및 제4,738,851호에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.
- [0306] 장기간 전달을 위해, 활성 화합물(들)은 이식 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위한 데포 제제로 제형화될 수 있다. 활성 성분은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지로, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 경피 흡수를 위해 활성 화합물(들)을 천천히 방출하는 접착 디스크 또는 패치로 제조된 경피 전달 시스템이 사용될 수 있다. 이를 위해, 투과 증진제를 사용하여 활성 화합물(들)의 경피 침투를 촉진할 수 있다. 적합한 경피 패치는 예를 들어, 미국 특허 제5,407,713호; 제5,352,456호; 제5,332,213호; 제5,336,168호; 제5,290,561호; 제5,254,346호; 제5,164,189호; 제5,163,899호; 제5,088,977호; 제5,087,240호; 제5,008,110호; 및 제4,921,475호에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.
- [0307] 대안적으로, 다른 약제학적 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 활성 화합물(들)을 전달하는 데 사용될 수 있는 전달 비히클의 잘 알려진 예이다. 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 특정 유기 용매도 사용될 수 있지만, 일반적으로 보다 큰 독성이라는 대가를 치른다.
- [0308] 약제학적 조성물은, 원한다면, 활성 화합물(들)을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치에 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 포일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 지침이 함께 제공될 수 있다.
- [0309] **C. 투여량**
- [0310] 개시된 화합물, 약제학적 조성물, 또는 개시된 화합물의 조합은 일반적으로 의도된 결과를 달성하는 데 효과적인 양, 예를 들어, RIP1 키나제를 억제하고/하거나 특정 질환을 치료, 예방 또는 개선하는 데 효과적인 양으로 사용될 것이다. 개시된 화합물(들), 또는 이의 약제학적 조성물은 치료적 이점을 달성하기 위해 치료적으로 또는 예방적 이점을 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료적 이점은 치료중인 기저 장애를 근절 또는 개선하고/하거나 기저 장애와 관련된 증상 중 하나 이상을 근절 또는 개선하여, 환자가 여전히 기저 장애로 고통받을 수 있음에도 불구하고, 환자가 느낌 또는 질환의 개선을 보고하는 것을 의미한다. 예를 들어, 알레르기를 앓고 있는 환자에게 화합물을 투여하면 기저 알레르기 반응이 근절되거나 개선될 때뿐만 아니라 환자가 알레르겐에 노출된 후 알레르기와 관련된 증상의 중증도 또는 지속 기간의 감소를 보고할 때도 치료 이점이 제공된다. 또 다른 예로서, 천식과 관련하여 치료적 이점은 천식 발작의 발병 후 호흡 개선 또는 천식 에피소드의 빈도 또는 중증도의 감소를 포함한다. 치료적 이점에는 개선이 실현되었는지 여부에 관계없이 질병의 진행을 중단하거나 늦추는 것도 포함된다.
- [0311] 당업자에 의해 공지된 바와 같이, 개시된 화합물의 바람직한 투여량은 치료되는 환자 또는 대상체의 연령,

체중, 일반적인 건강 및 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의해 좌우될 수 있다. 투여량은 또한 흡입에 의해 투여될 때 개인의 성별 및/또는 개인의 폐활량에 맞게 조정될 필요가 있을 수 있다. 투여량은 또한 하나 초과와 질환을 앓고 있는 개인, 또는 폐활량 및 정상적으로 호흡하는 능력에 영향을 미치는 추가 질환, 예를 들어, 폐기종, 기관지염, 폐렴, 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 호흡기 감염을 갖는 개인에 맞게 조절될 수 있다. 개시된 화합물(들) 또는 이의 약제학적 조성물의 투여량 및 투여 빈도는 또한 개시된 화합물(들)이 질환의 급성 에피소드의 치료를 위해 또는 장애의 예방적 치료를 위해 제형화되는지에 의해 좌우될 것이다. 당업자는 특정 개인에 대한 최적 용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0312] 예방적 투여를 위해, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합 또는 이의 약제학적 조성물은 이전에 기재된 질환 중 하나가 발생할 위험이 있는 환자 또는 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자 또는 대상체가 특정 약물에 알레르기가 있는지 여부가 알려지지 않은 경우, 약물에 대한 알레르기 반응을 피하거나 개선하기 위해 약물 투여 전에 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여할 수 있다. 대안적으로, 예방적 투여는 기저 장애로 진단된 환자의 증상 발병을 피하거나 개선하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물(들) 또는 이의 약제학적 조성물은 알레르겐에 대한 예상되는 노출 전에 알레르기 환자에게 투여될 수 있다. 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 또한 장애의 발병을 예방하기 위해 상기 기재된 병 중 하나에 대해 알려진 체제에 반복적으로 노출되는 건강한 개인에게 예방적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 개인에게 알레르기가 발생하는 것을 방지하기 위해, 라텍스와 같은 알레르기를 유발하는 것으로 알려진 알레르겐에 반복적으로 노출되는 건강한 개체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 천식 발작을 유발하는 활동에 참여하기 전에 천식을 앓고 있는 환자에게 투여되어 천식 에피소드의 중증도를 줄이거나 완전히 피할 수 있다.

[0313] 효과적인 투여량은 시험관내 검정에서 초기에 추정될 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 사용하기 위한 초기 투여량은 시험관내 검정에서 측정된 특정 화합물의 IC₅₀ 또는 EC₅₀ 이상인 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 특정 화합물의 생체이용률을 고려하여 이러한 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위한 투여량을 계산할 수 있다. 문헌[Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press], 및 그 안에 인용된 참고 문헌은 효과적인 투여량에 관한 추가 지침을 제공한다.

[0314] 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 EC₅₀이 0 μM 초과 내지 20 μM, 예컨대 0 μM 초과 내지 10 μM, 0 μM 초과 내지 5 μM, 0 μM 초과 내지 1 μM, 0 μM 초과 내지 0.5 μM, 0 μM 초과 내지 0.1 μM, 또는 0 μM 초과 내지 0.05 μM이다.

[0315] 초기 투여량은 동물 모델과 같은 생체내 데이터에서 추정될 수도 있다. 상기 기재된 다양한 질병을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 시험하는 데 유용한 동물 모델은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 과민증 또는 알레르기 반응의 적합한 동물 모델은 문헌[Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 및 Tumas *et al.*, (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033]에 기재되어 있다. 알레르기 비염의 적합한 동물 모델은 문헌[Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 및 Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7]에 기재되어 있다. 당업자는 인간 투여에 적합한 투여량을 결정하기 위해 이러한 정보를 조정할 수 있다.

[0316] 일부 구현예에서, RIP1 활성을 결정하는 데 적합한 검정을 사용할 수 있다. 이러한 검정 방법은 본원에 개시된 화합물 구현예의 효능을 평가하는 데 사용될 수 있고/있거나, 원하는 효능을 제공할 수 있는 화합물 구현예의 양/투여량을 결정하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 검정은 RIP1을 억제하는 화합물 구현예의 능력을 평가하는 ADP-Glo™ 검정일 수 있다. 다른 구현예에서, U937 및/또는 L929 세포 네크로프토시스(necroptosis) 검정과 같은 마우스 및/또는 인간 세포를 사용한 전세포 검정을 수행하여 인간 생체내 연구에 사용될 수 있는 화합물의 안전하고 효과적인 용량을 결정할 수 있다. 이러한 전세포 검정을 사용하여, 인간 및/또는 무린 RIP1에 대한 화합물의 활성을 시험관내 맥락에서 평가할 수 있으며, 이는 당업자가 생체내 사용을 위한 안전하고 효과적인 투여량을 결정할 수 있도록 한다. RIP1을 수반하는 질병 또는 질환을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물 구현예의 활성을 평가하는 데 사용될 수 있는 또 다른 검정은 TNF-알파 유도된 저체온증을 억제하는 화합물의 능력을 평가하는 급성 저체온증 마우스 모델이다. 이러한 검정 각각 및 이러한 검정을 사용한 다양한 결과는 본 개시내용의 실시예 섹션에 상세히 설명되어 있다.

[0317] 개시된 화합물의 투여량은 통상적으로 0 mg/kg/일 초과, 예컨대 0.0001 mg/kg/일 또는 0.001 mg/kg/일 또는

0.01 mg/kg/일에서 적어도 약 100 mg/kg/일까지의 범위일 것이다. 보다 통상적으로, 투여량(또는 유효량)은 1일 적어도 1회 투여되는 약 0.0025 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 예컨대 0.01 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.15 mg/kg의 범위일 수 있다. 총 1일 투여량은 통상적으로 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일 또는 약 20 mg/kg/일, 예컨대 0.5 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일 또는 약 0.7 mg/kg/일 내지 약 2.5 mg/kg/일의 범위이다. 투여량은, 다른 요인들 중에서도, 개시된 화합물의 활성, 이의 생체이용률, 투여 방식 및 상기 논의된 다양한 요인에 따라 더 높거나 더 낮을 수 있다.

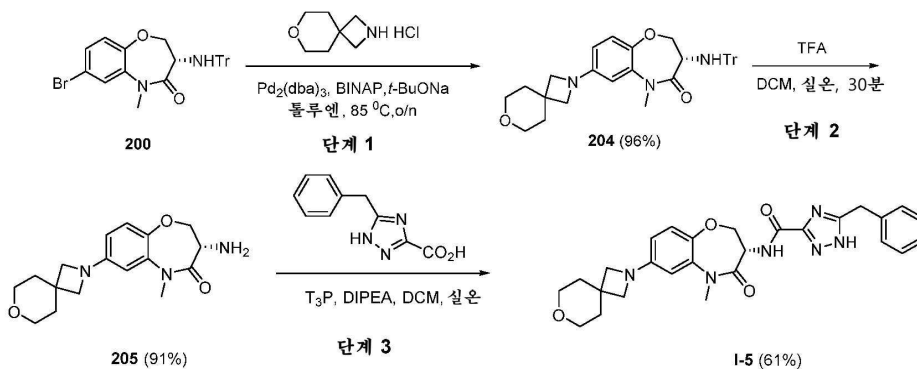
[0318] 투여량 및 투여 간격은 치료 또는 예방 효과를 유지하기에 충분한 개시된 화합물의 혈장 수준을 제공하도록 개인에 대해 조정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 무엇보다도 투여 방식, 치료중인 특정 적응증 및 처방 의사의 판단에 따라 하루에 한 번, 하루에 여러 번, 주당 한 번, 주당 여러 번(예를 들어, 격일로), 한 달에 한 번, 한 달에 여러 번, 또는 일 년에 한 번 투여될 수 있다. 당업자는 과도한 실험 없이 효과적인 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0319] 하나 이상의 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 통상적으로 총 중량 퍼센트로 0% 초과에서 99%까지의 개시된 화합물 또는 화합물들 및/또는 기타 치료제를 포함한다. 보다 통상적으로, 하나 이상의 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 약 1 총 중량 퍼센트 내지 약 20 총 중량 퍼센트의 개시된 화합물 및 기타 치료제, 및 약 80 중량 퍼센트 내지 약 99 중량 퍼센트의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

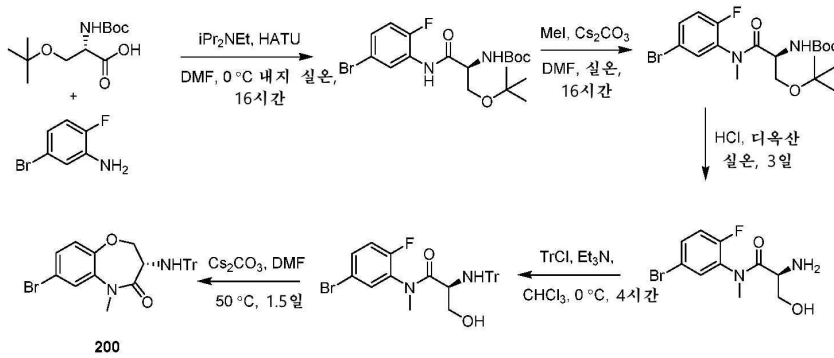
[0320] 바람직하게는, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합, 또는 이의 약제학적 조성물은 상당한 독성을 유발하지 않으면서 치료적 또는 예방적 이점을 제공할 것이다. 개시된 화합물의 독성은 표준 약제학적 절차를 사용하여 결정될 수 있다. 독성과 치료(또는 예방) 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 개시된 화합물이 바람직하다.

[0321] V. 실시예

[0322] 실시예 1



[0323] 단계 1 - 톨루엔(5 mL) 중의 (S)-7-브로모-5-메틸-3-(트리틸아미노)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(200)(이는 하기 예시된 방법을 사용하여 제조됨; 0.25 g, 0.49 mmol), 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난하이드로클로라이드(0.10 g, 0.60 mmol), Pd₂(dba)₃(0.025 g, 0.027 mmol), rac-BINAP(0.05 g, 0.08 mmol) 및 Na^tBu(0.12 g, 1.3 mmol)의 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트/헥산(3/7)으로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여 (S)-5-메틸-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-3-(트리틸아미노)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(204)을 갈색 고체(0.26 g, 96%)로 제공하였다.



[0325]

[0326]

화합물(200)의 예시적인 제조 방법

[0327]

단계 2 - 디클로메탄(dichloromethane)(6 mL) 중의 (S)-5-메틸-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-3-(트리틸아미노)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(204)(0.26 g, 0.46 mmol)의 혼합물에 트리플루오로액트산(trifluoroacetic acid)(15.7 mmol, 1.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 감압하여 농축시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시킨 다음 28% 수산화암모늄 용액으로 염기성화하였다. 생성된 혼합물을 감압하여 재농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트에서 디클로로메탄/MeOH (10/2)로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여 (S)-3-아미노-5-메틸-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온(205)을 얻은 회색 고체(0.16 g, 91%)로 제공하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.64 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 1.81 (m, 4H) ppm; MS *m/e*: 318.2 (M+H)⁺.

[0328]

단계 3 - 디클로로메탄(1 mL) 중의 (S)-3-아미노-5-메틸-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-4(5H)-온 3(0.025 g, 0.08 mmol)(205)과 5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복실산(0.018 mg, 0.09 mmol)의 교반 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.05 mL, 0.3 mmol) 및 T₃P(프로필포스폰산 무수 용액(50% 에틸 아세테이트 중 중량%))을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 물로 쉐킷시켰다. 유기 층을 분리하고 감압하여 농축시켜 잔류물을 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트/헥산(3/7 내지 9/1)으로 용리하면서 크로마토그래피로 정제하여 (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드(I-5)를 백색 고체(0.02 g, 61%)로 제공하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.26 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.64 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 1.82 (m, 4H) ppm; MS *m/e*: 503.3 (M+H)⁺.

[0329]

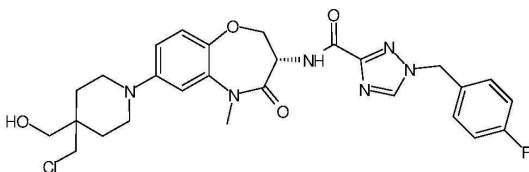
실시예 2

[0330]

상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-1을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0331]

[화학식 I-1]



[0332]

[0333]

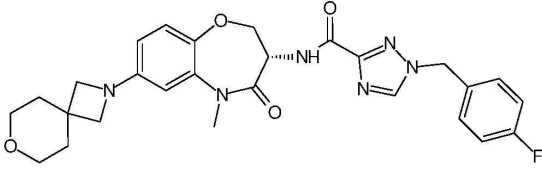
(S)-N-(7-(4-(클로로메틸)-4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(4-플루오로벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.56 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.35 (m, 6H) ppm; MS *m/e*: 557.3

(M+H)⁺.

[0334] **실시예 3**

[0335] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-2를 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0336] [화학식 I-2]



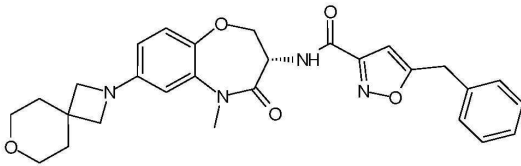
[0337]

[0338] (S)-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.01 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.26 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.65 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 1.85 (m, 4H) ppm; MS m/e: 521.3 (M+H)⁺.

[0339] **실시예 4**

[0340] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-3을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0341] [화학식 I-3]



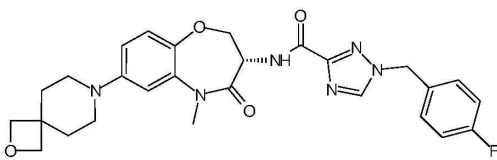
[0342]

[0343] (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이소자졸-3-카복사미드 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.69 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 1.84 (m, 4H) ppm; MS m/e: 503.3 (M+H)⁺.

[0344] **실시예 5**

[0345] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-4를 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0346] [화학식 I-4]



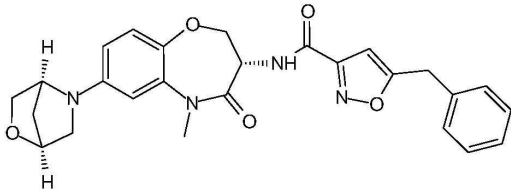
[0347]

[0348] (S)-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8.56 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.31 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.01 (m, 4H) ppm; MS m/e: 521.3 (M+H)⁺.

[0349] **실시예 6**

[0350] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-6을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0351] [화학식 I-6]



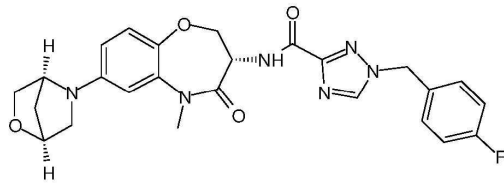
[0352]

[0353] N-((S)-7-(((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질일)옥사졸-3-카복사미드 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.28 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.93 (m, 1H) ppm; MS m/e : 475.1 (M+H) $^+$.

[0354] 실시예 7

[0355] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-7을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0356] [화학식 I-7]



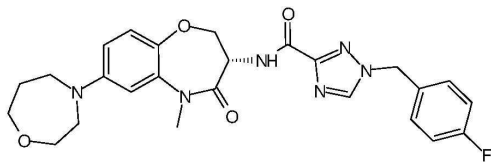
[0357]

[0358] N-((S)-7-(((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1-(4-플루오로벤질)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 8.54 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.94 (m, 1H) ppm; MS m/e : 493.3 (M+H) $^+$.

[0359] 실시예 8

[0360] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-8을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0361] [화학식 I-8]



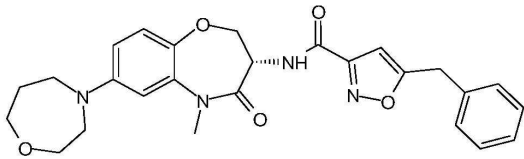
[0362]

[0363] (S)-1-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 8.55 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.72 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.01 (m, 2H) ppm; MS m/e : 495.3 (M+H) $^+$.

[0364] 실시예 9

[0365] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-9를 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0366] [화학식 I-9]



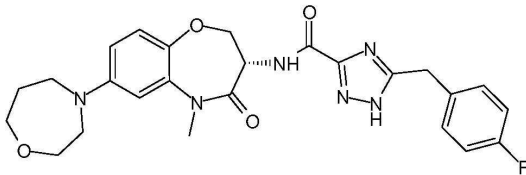
[0367]

[0368] (S)-5-벤질-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)이소자졸-3-카복스아미드 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.28 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.99 (m, 2H) ppm; MS m/e : 477.3 (M+H) $^+$.

[0369] 실시예 10

[0370] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-10을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0371] [화학식 I-10]



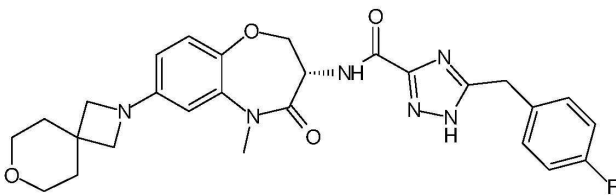
[0372]

[0373] (S)-5-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.66 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.99 (m, 2H) ppm; MS m/e : 495.3 (M+H) $^+$.

[0374] 실시예 11

[0375] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-11을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0376] [화학식 I-11]



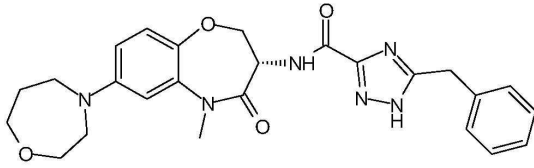
[0377]

[0378] (S)-5-(4-플루오로벤질)-N-(5-메틸-4-옥소-7-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 7.27 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.65 (m, 8H), 3.36 (s, 3H), 1.83 (m, 4H) ppm; MS m/e : 519.3 (M-H) $^-$.

[0379] 실시예 12

[0380] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-12를 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0381] [화학식 I-12]



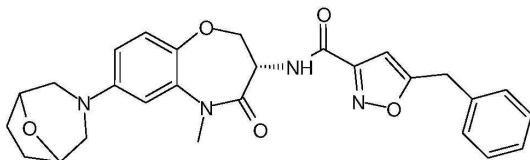
[0382]

[0383] (S)-5-벤질-N-(5-메틸-7-(1,4-옥사제핀-4-일)-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.26 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.99 (m, 2H) ppm; MS *m/e*: 475.3 (M-H)⁻.

[0384] **실시예 13**

[0385] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-13을 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

[0386] [화학식 I-13]



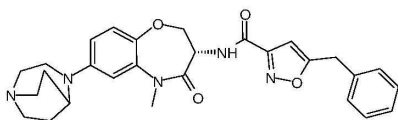
[0387]

[0388] N-((3S)-7-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질이속사졸-3-카복스아미드 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.32 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (m, 5H), 2.90 (m, 2H), 1.95 (m, 4H) ppm; MS *m/e*: 489.1 (M+H)⁺.

[0389] **실시예 14**

[0390] 상기 기재된 합성 절차는 하기 화합물 I-14를 제조하기 위해 본원에 기재된 바와 같이 조정되었다.

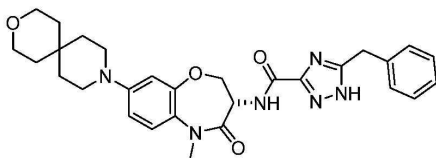
[0391] [화학식 I-14]



[0392]

[0393] (S)-N-(7-(1,4-디아자바이사이클로[3.2.2]노난-4-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-5-벤질이속사졸-3-카복스아미드 MS *m/e*: 502.3 (M+H)⁺.

[0394] 다른 예시적인 화합물은 하기 기재되어 있다.

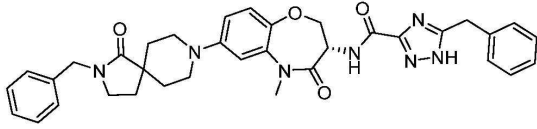


[0395]

[0396] (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[0397] ¹H nmr (400 MHz, CDC₃) δ 8.08 (1H, d, *J* Hz, NH), 7.29-7.19 (5H, m, C₆H₅), 7.04 (1H, d, *J* 9.0 Hz, 옥소

벤즈옥사자핀H-6), 6.74 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz, 옥소벤즈옥사자핀H-7), 6.68 (1H, d, J 2.5 Hz, 옥소벤즈옥사자핀H-9), 5.06 (1H, dt, J 11.0, 7.5 Hz, 옥소벤즈옥사자핀H-3), 4.67 (1H, dd, J 10.0, 7.5 Hz, 옥소벤즈옥사자핀H-2의 1H), 4.21 (1H, dd, J 11.0, 10.0 Hz, 옥소벤즈옥사자핀H-2의 1H), 4.13 (2H, s, CH₂C₆H₅), 3.70, 3.68 (4H, 2d AB 시스템, J 5.5 Hz, 피란H-2, H-6), 3.34 (3H, s, NCH₃), 3.20, 3.18 (4H, 2d AB 시스템, J 5.5 Hz, 피페리딘H-2, H-6), 1.70-1.68 (4H, m, 피페리딘H-3, H-5), 1.56-1.53 (4H, m, 피란H-3, H-5); *m/z*: 531 [M+H]⁺ (관찰치 [M+H]⁺, 531.2711, C₂₉H₃₄N₆O₄는 [M+H]⁺ 531.2714를 필요로 함).



[0398]

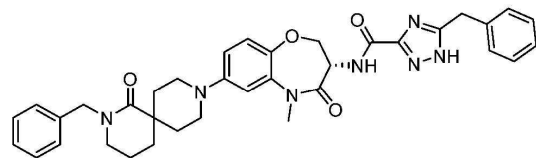
[0399]

(S)-5-벤질-N-(7-(2-벤질-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

[0400]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 5H), 6.96 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 4.94 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 3H), 4.07 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.94 (br s, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 620.5.

[0401]



[0402]

(S)-5-벤질-N-(7-(2-벤질-1-옥소-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드

[0403]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 - 7.83 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 7.06 - 7.04 (m, 5H), 6.91 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.24 (br s, 2H), 3.19 (br s, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 4H), 1.61 - 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 634.5.

[0404]

실시예 15

[0405]

이 실시예에서, 본 개시내용의 화합물은 ADP-Glo™ 기술을 사용하는 생화학적 검정을 사용하여 평가되었다.

[0406]

ADP-Glo™(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 시약을 주위 온도에서 해동하였다. 키나제 검출 시약은 키나제 검출 완충액을 동결건조된 키나제 검출 기질과 혼합하여 제조되었다.

[0407]

5X 반응 키나제 완충액 500 ml 스톡 용적은 1000 μl의 1 M MgCl₂, 500 μl의 1 M Tris-HCL pH 7.4, 0.5 mg/ml(25 mg)의 BSA, 및 3475 μl의 증류된 H₂O를 혼합하여 제조되었다. 100 μM DTT 및 4 mM MnCl₂의 최종 농도를 함유하는 2X 작업 스톡 용적의 반응 키나제 완충액 3 ml를 제조하였다.

[0408]

RIPK1 효소의 성분(리겔 파마슈티칼즈(Rigel Pharmaceuticals), 미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재)을 얼음에서 해동하였다. 1X 키나제 반응 완충액(2X 완충액에서 희석됨)에 31 ng/웰로 희석된 RIPK1을 준비하였다. 1X 키나제 반응 완충액(2X 완충액에서 희석됨) 중에서 166 μM 작업 스톡 ATP 검정 용액을 준비하였다.

[0409]

화합물을 250 μM로부터 4배 희석으로 DMSO에 연속 희석한 다음 96 웰 플레이트에서 2X 반응 완충액에 1:5로 희석하였다. 희석된 화합물 1.0 ul를 384 웰 플레이트에 이중으로 첨가하였다. 희석된 활성 RIPK1 2 μl를 384 웰 플레이트에 첨가하였고(컬럼1에 첨가하지 않음) 2X rxn 완충액을 컬럼 1에 첨가한다. 150 nM의 AKT(아나스펙(Anaspec), 미국 캘리포니아주 프리몬트 소재)를 ATP 작업 스톡과 등량으로 합하고, 2 ul/웰을 384 웰 플레이트

에 첨가하였다. 최종 반응 용적은 5.0 μ l였다.

[0410]

플레이트를 빠르게 원심분리하고 반응물을 30°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 5 μ l를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 플레이트를 빠르게 원심분리하고 반응물을 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 키나제 검출 시약을 첨가하고 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 키나제 반응의 상대 광 단위(RLU)는 월락 빅터2 루미노미터(Wallac Victor2 Luminometer)(퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국 매사추세츠주 월싱 소재)를 사용하여 발광성(루미네선스(Luminescence) 0.1s)에 의해 결정되었다. 이 실시예에서 얻은 IC₅₀ 값은 표 1에 제공되어 있다.

표 1

표 1	
화합물	RIP1 ADP-Glo™ 키나제 (IC ₅₀)
I-1	0.1977
I-2	0.0522
I-3	0.0374
I-4	0.0601
I-5	0.0678
I-6	0.0609
I-7	0.1075
I-8	0.2546
I-9	0.0392
I-10	0.3547
I-11	0.0394
I-12	0.0146
I-13	0.0145
I-14	0.4857
I-15	0.0425
I-16	0.2219
I-17	0.0404
I-18	0.088
I-19	0.0623
I-20	0.0482
I-21	0.0377
I-22	0.0236
I-23	0.0697
I-24	0.0745

[0411]

표 1	
화합물	RIP1 ADP-Glo™ 키나제 (IC ₅₀)
I-25	0.082
I-26	0.0164
I-27	0.0432

[0412]

[0413] 실시예 16

[0414] 이 실시예에서, U937 및 L929 세포를 본 개시내용의 화합물에 노출시키고, 세포 네크로토시스 검정을 수행하여 인간 RIP1 및 뮤린 RIP1에 대한 화합물의 활성을 평가하였다.

[0415] U937 및 L929 세포는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection)(미국 버지니아주 마네사 소재)에서 입수하였다. 두 세포 모두 37°C에서 5% CO₂로 10% 소 태아 혈청(시그마(Sigma), 미국 미주리주 세인트루이스 소재)이 보충된 완전한 RPMI 1640 배지(시그마, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)에서 대수 증식기에 서 유지되었다. 네크로토시스 검정을 위해, L929 세포를 코스타(Costar) 96-웰 검정 투명-바닥 플레이트(피셔 사이언티픽(Fisher Scientific), 미국 뉴햄프셔주 햄프턴 소재)에서 10K 세포/웰로 100 μL/웰 배지에서 18시간 동안 플레이팅하고; U937 세포를 검정 당일 50K 세포/웰로 60 uM zVAD-fmk(론자(Lonza), 스위스 바젤 소재)를 함유하는 50 μL/웰 배지에서 플레이팅하였다. L929 세포로부터의 배지를 96-웰 플레이트에서 제거하고, 40 uM zVAD-fmk를 함유하는 새 배지 50 μL/웰로 교체하였다. 이 실시예에서 평가된 본 개시내용의 각각의 화합물을 4배 희석으로 2.5 mM로부터 DMSO에 연속으로 희석한 다음, 완전 배지에서 1:125로 희석하였다. 이어서 2x의 화합물 50 μL/웰을 플레이트 내 세포에 첨가하였다. 세포를 10 μL/웰 11x TNFa(페프로테크(Peprotech), 미국 뉴저지주 로키 힐 소재)를 첨가하기 전에 37°C에서 5% CO₂로 1시간 동안 화합물과 사전 인큐베이션하여 TNFa에 대해 2 ng/mL의 최종 농도를 제공하였다. 네크로토시스 세포의 상대량은 37°C에서 5% CO₂로 TNFa 자극 18시간 후 제조업체의 지침에 따라 부가된 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 발광 세포 생존력 시약 검정(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 및 윌락 빅터2 루미노미터(피킨엘머, 미국 매사추세츠주 월섬 소재)를 사용하여 발광성에 의해 결정되었다. 이 실시예의 결과는 표 2에 요약되어 있다. 이 실시예는 본원에 기재된 화합물의 구현예가 인간 RIP1 및 뮤린 RIP1에 대해 예상치 못하게 강력한 활성을 가지며, 이는 질병의 생체내 마우스 모델에서의 평가를 가능하게 한다는 것을 입증한다. 이러한 결과는 인간에 대한 안전하고 효과적인 용량을 결정하는 데 유용하다.

표 2

표 2		
화합물	L929-CTG-회수, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	U937 Zvad TNF CTG 회수, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-1	0.5562	0.0123
I-2	0.1244	0.004
I-3	0.2211	0.0007
I-4	0.2095	0.0032
I-5	0.3589	0.0035

[0416]

표 2		
화합물	L929-CTG-회수, L929, TNFa+zVAD (IC ₅₀)	U937 Zvad TNF CTG 회수, U937, TNFa+zVAD (IC ₅₀)
I-6	11.49	0.0273
I-7	2.493	0.0194
I-8	1.487	0.0089
I-9	4.128	0.0111
I-10	7.285	0.0275
I-11	0.4957	0.0121
I-12	5.167	0.0095
I-13	1.833	0.0063
I-14	21.34	0.2197
I-15	5.644	0.0695
I-16	5005	0.7679
I-17	1.862	0.0034
I-18	0.3418	0.003
I-19	0.9041	0.0065
I-20	4.626	0.0068
I-21	0.2673	0.0019
I-22	0.1422	0.0029
I-23	0.2354	0.0021
I-24	0.1044	0.0016
I-25	0.2007	0.0032
I-26	5.586	0.013
I-27	2.679	0.0211

[0417]

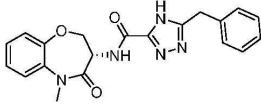
[0418] 실시예 17

[0419] 이 실시예에서, TNF-알파 유도된 저체온증을 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 평가하기 위해 급성 저체온증 마우스 모델 검정이 사용되었다.

[0420] 암컷 C57BL/6 마우스를 무작위로 그룹화하고, -1일차에 무게를 측정한다. 연구 당일(0일차), 마우스에게 경구 위관 영양법에 의해 비히클 또는 시험 물품을 투여한다. 시험 제제의 경구 투여 15분 후, 각각의 마우스에게 제조합 인간 종양 괴사 인자 알파(TNF-a, 25.0 µg) 및 zVAD-FMK(200 µg)를 함유하는 용액을 복강내(IP) 주사로 투여한다. 체온은 0시간차(IP 주사 전)에, 그리고 직장 프로브 온도 측정 장치를 통해 매시간 측정된다. TNF-a 및 zVAD/FMK의 IP 주사 세(3) 시간 후, 마우스를 CO₂ 질식으로 안락사시키고 심장 천자를 통해 혈액을 수집한다. 사이토카인 및 화합물 수준 각각을 결정하기 위해 혈청 및 혈장을 수집한다. TNFa/zVAD-FMK 투여시 혈장 내 화합물 수준을 측정하기 위해 별도의 마우스 그룹(위성 마우스)이 포함된다.

[0421] 하기 예시된 구조를 갖는 (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b][1,4]옥사제핀-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드(WO 2014/125444)를 비교 화합물로 사용하고, 동일한 검정 프로토콜을 사용하여 검사하였다. 이 비교 화합물은 30 mg/kg에서 단지 70% 억제만을 나타냈다. 비교하여, 본 개시내용의 화합물 I-5

는 15 mg/kg에서 81% 억제를 달성하였다.



[0422]

[0423]

비교 화합물

[0424]

본 개시내용의 원리가 적용될 수 있는 많은 가능한 구현예를 고려하여, 예시된 구현예는 단지 바람직한 예일 뿐이며 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것을 인식해야 한다. 오히려, 본 개시내용의 범위는 다음의 청구 범위에 의해 한정된다. 따라서 본 발명자들은 이러한 청구항의 범위 및 정신 내에 포함되는 모든 것을 본 발명이라고 주장한다.