(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0061505
(43) 공개일자 2023년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 31/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/12 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7011396
(22) 출원일자(국제) 2021년09월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/049001
(87) 국제공개번호 WO 2022/051582
국제공개일자 2022년03월10일
(30) 우선권주장
63/074,521 2020년09월04일 미국(US)

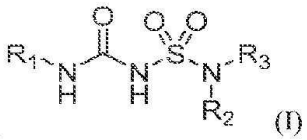
(71) 출원인
노드테라 리미티드
영국, 에식스 씨비10 1엑스엘, 사프론 월든, 리틀 체스터포드, 체스터포드 리서치 파크, 더 맨션
(72) 발명자
보크 마크 쥐
미국 02420 매사추세츠주 렉싱톤 베드포드 스트리트 430
해리슨 데이비드
영국 씨비10 1엑스엘 에식스 사프론 월든 리틀 체스터포드 체스터포드 리서치 파크 더 맨션
스칸론 제인 이
영국 씨비10 1엑스엘 에식스 사프론 월든 리틀 체스터포드 체스터포드 리서치 파크 더 맨션
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **알킬-옥사사이클로알킬 모이어티를 함유하는 설파모일 우레아 유도체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시는 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 약학적 조성물, 사용 방법, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다:



(I)

본원에 개시된 화합물은 인플라마좀을 억제함으로써 IL-1 패밀리의 사이토카인의 성숙을 억제하는 데 유용하고, 인플라마좀 활성이 연루된 장애, 예컨대 염증성, 자가염증성 및 자가면역 질환과 암의 치료에 사용될 수 있다.

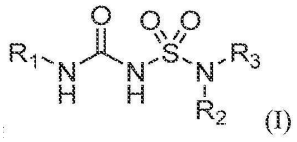
(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/14 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

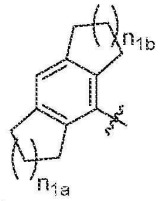
청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염:



(I)

상기 식에서,

R_1은  이고, 여기서 n_{1a} 및 n_{1b}는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

R_2는 $-(CH_2)_{n2}-R_{2S}$이고, 여기서 n_2는 1 또는 2이고;

R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되고;

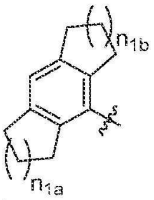
각각의 R_{2SS}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 할로, -CN, -OH, $-O(C_1$-C_6 알킬), $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6 알킬), $-N(C_1$-C_6 알킬)$_2$, 또는 옥소이고;

R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

각각의 R_{3S}는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1은  이고, 여기서 n_{1a} 및 n_{1b}는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

R_2는 $-(CH_2)_{n2}-R_{2S}$이고, 여기서 n_2는 1 또는 2이고;

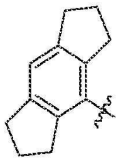
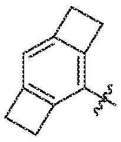
R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고;

R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

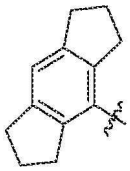
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, n_{1a}와 n_{1b} 둘 모두는 1인 화합물.

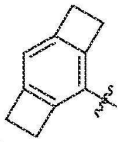
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은  또는  인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은  인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은  인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 $-CH_2-R_{2S}$인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 $-CH_2-R_{2S}$이고; R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 $-(CH_2)_2-R_{2S}$인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 $-(CH_2)_2-R_{2S}$이고; R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R_{2SS}는 -OH인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2s}는 테트라하이드로푸라닐인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 치환된 테트라하이드로푸라닐인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 테트라하이드로피라닐인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 치환된 테트라하이드로피라닐인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

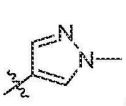
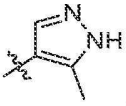
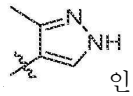
청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

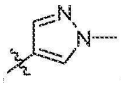
청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬로 치환된 피라졸릴인 화합물.

청구항 26

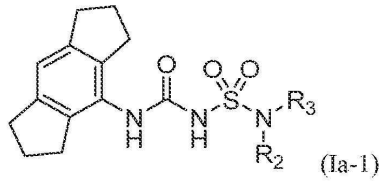
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 , , 또는 인 화합물.

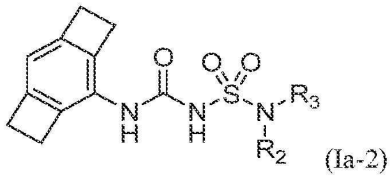
청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 인 화합물.

청구항 28

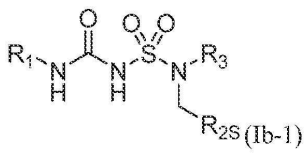
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ia-1) 또는 (Ia-2)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:

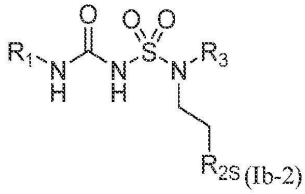

(Ia-1)


(Ia-2)

청구항 29

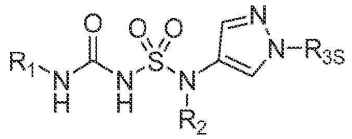
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ib-1) 또는 (Ib-1)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:


(Ib-1)

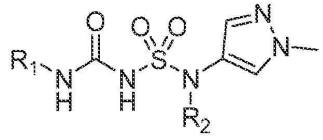

(Ib-2)

청구항 30

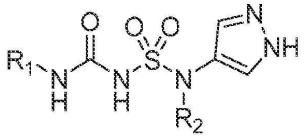
제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ic-1), (Ic-2) 또는 (Ic-3)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



(Ic-1),



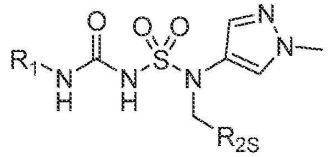
(Ic-2),



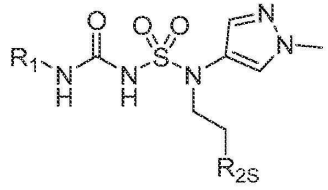
(Ic-3)

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Id-1) 또는 (Id-2)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



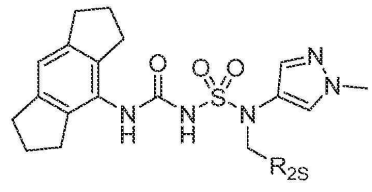
(Id-1),



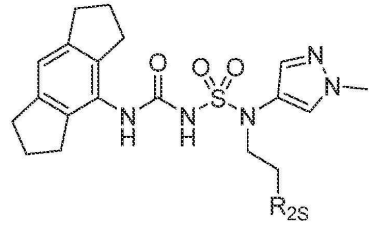
(Id-2)

청구항 32

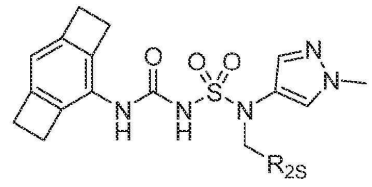
제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ie-1), (Ie-2), (Ie-3) 또는 (Ie-4)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염인 화합물:



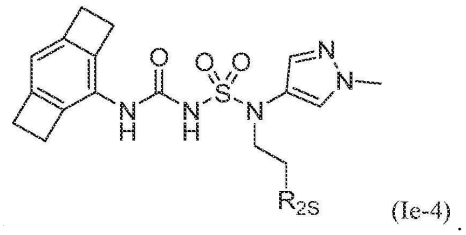
(Ie-1),



(Ie-2),



(Ie-3),



(Ie-4).

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 번호 1, 1A, 1B, 2, 2A, 2B, 3, 3A, 3B, 4, 4A, 4B, 5, 5A, 5B, 6, 6A, 6B, 7A, 7B, 8A 및 8B, 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물의 동위원소 유도체인 화합물.

청구항 35

본원에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있거나 얻어지는 화합물로서, 임의로, 상기 방법은 반응식 1 내지 3에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 것인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 화합물을 제조하기 위한 방법에 의해 얻어지는 중간체로서, 임의로, 중간체는 실시예 1 내지 12에 기재된 중간체로부터 선택되는 것인 중간체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 38

인플라마좀 활성을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하며; 임의로, 인플라마좀은 NLRP3 인플라마좀이고, 활성은 시험관내 또는 생체내인 방법.

청구항 39

질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 인플라마좀 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물로서; 임의로, 인플라마좀은 NLRP3 인플라마좀이고, 활성은 시험관내 또는 생체내인 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 42

인플라마좀 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 화합물의 용도로서; 임의로, 인플라마좀은 NLRP3 인플라마좀이고, 활성은 시험관내 또는 생체내인 용도.

청구항 43

질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 연루된 인플라마좀 활성과 관련이 있고; 임의로, 질환 또는 장애는 인플라마좀 활성이 연루된 질환 또는 장애인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환, 또는 암인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애 또는 자가면역 장애이고; 임의로, 질환 또는 장애는 크라이오피린-관련 자가-염증 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해 열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부 질환(예를 들어, 여드름) 및 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증(예를 들어, 프리온병)으로부터 선택되는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 신경변성 질환이고; 임의로, 질환 또는 장애는 파킨슨병 또는 알츠하이머병인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 암이고; 임의로, 암은 전이성 암, 뇌암, 위장관암, 피부암, 비소세포 폐 암종, 두경부 편평 세포 암종 또는 결장직장 선암종인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 염증성 질환인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환은 감염과 관련이 있는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 감염은 바이러스 감염인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염은 단일 가닥 RNA 바이러스에 의해 초래되는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 가닥 RNA 바이러스는 코로나바이러스인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV 2)인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환은 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)으로 이어지는 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련이 있는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함하는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물 또는 용도.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, CRS는 COVID-19와 관련이 있는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, CRS는 입양 세포 요법과 관련이 있는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 입양 세포 요법은 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법을 포함하는 것인 방법, 화합물, 약학적 조성물, 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2020년 9월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 제63/074,521호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시는 인플라마좀 억제 활성을 가질 수 있고 따라서 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 유용한 알킬-옥사사이클로알킬 모이어티를 함유하는 설파모일 우레아 유도체, 이의 프로드러그, 및 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 개시는 또한 이들 화합물의 제조 방법, 이들을 포함하는 약학적 조성물, 및 인플라마좀 활성이 연루된 장애, 예컨대, 염증성, 자가염증성 및 자가면역 및 종양학적 질환의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 자가면역 질환은 친염증성 인자(proinflammatory factor)의 과잉생산과 관련이 있다. 이들 중 하나는 활성화된 대식세포, 단핵구, 섬유모세포 및 수지상 세포와 같은 선천적 면역계의 기타 구성요소에 의해 생성되는 인터루킨-1(IL-1)이다. IL-1은 세포 증식, 분화 및 아폽토시스를 비롯한 다양한 세포 활성에 관여한다(Masters, S. L., et. al., Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[0006] 인간에서, 22 개의 NLR 단백질은 이들의 N-말단 도메인에 따라 4 개의 NLR 서브패밀리로 나뉘어진다. NLRA는 CARD-AT 도메인을 함유하고, NLRB(NAIP)는 BIR 도메인을 함유하고, NLRC(NOD1 및 NOD2 포함)는 CARD 도메인을 함유하고, NLRP는 피린 도메인을 함유한다. 다수의 NLR 패밀리 구성원은 인플라마좀 형성과 관련된다.

[0007] 인플라마좀 활성화가 병원체에 대한 숙주 면역의 중요한 구성요소로 진화하는 것으로 보이지만, NLRP3 인플라마좀은 내인성 무균 위험 신호에 반응하여 활성화하는 이의 능력에 있어서 독특하다. 이러한 많은 무균 신호가 규

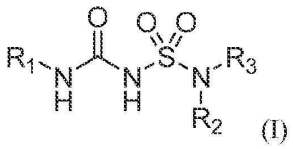
명되었으며, 이의 형성은 특정 질환 상태와 관련이 있다. 예를 들어, 통풍 환자에서 발견되는 요산 결정은 NLRP3 활성화의 효과적인 촉발자이다. 유사하게, 죽상경화증 환자에서 발견되는 콜레스테롤 결정도 또한 NLRP3 활성화를 촉진할 수 있다. NLRP3 활성화제로서의 무균 위험 신호의 역할에 대한 인식은 대사적, 생리학적, 염증성, 혈액학적 및 면역학적 장애를 비롯한 다양한 범위의 병태생리학적 징후에 연루되는 IL-1 및 IL-18을 초래하였다.

[0008] 본 개시는 NLRP3-의존적 세포 과정의 특이적 조절을 위한 추가 화합물을 제공할 필요성으로부터 발생한다. 특히, 기존 화합물에 비해 물리화학적, 약리학적, 및 약학적 특성이 개선된 화합물이 바람직하다.

발명의 내용

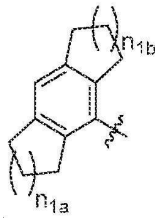
[0009] 개요

[0010] 일부 양상에서, 본 개시는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0011] 

(I)

[0012] 상기 식에서,

[0013] R_1은  이고, 여기서 n_{1a} 및 n_{1b}는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0014] R_2는 $-(CH_2)_{n2}-R_{2S}$이고, 여기서 n_2는 1 또는 2이고;

[0015] R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되고;

[0016] 각각의 R_{2SS}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 할로, -CN, -OH, -O(C_1-C_6 알킬), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$, 또는 옥소이고;

[0017] R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0018] 각각의 R_{3S}는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0019] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법(예를 들어, 반응식 1 및 반응식 2에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 방법)에 의해 얻어질 수 있거나 얻어지는 화합물을 제공한다.

[0020] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0021] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하기 위한 방법에서 사용하기에 적합한 본원에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다(예를 들어, 중간체는 실시예 1 내지 실시예 12에 기재된 중간체로부터 선택된다).

[0022] 일부 양상에서, 본 개시는 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성(예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 본 개시의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0023] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 개시의 화합물 또는 본 개시의

약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0024] 일부 양상에서, 본 개시는 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성(예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물을 제공한다.

[0025] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0026] 일부 양상에서, 본 개시는 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성(예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 억제하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물의 용도를 제공한다.

[0027] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물의 용도를 제공한다.

[0028] 일부 양상에서, 본 개시는 본 개시의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0029] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 화합물의 방법을 제공한다.

[0030] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한, 달리 분명하게 표시되지 않는 한, 복수를 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기술된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법, 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 것이 아니다. 본원에 개시된 화합물의 화학 구조 및 명칭이 상충되는 경우, 화학 구조가 우선할 것이다.

[0031] 본 개시의 다른 특징 및 이점은 하기의 상세한 설명 및 청구항으로부터 자명하게 될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 자가면역 질환은 친염증성 인자의 과잉생산과 관련이 있다. 이들 중 하나는 활성화된 대식세포, 단핵구, 섬유모세포 및 수지상 세포와 같은 선천적 면역계의 기타 구성요소에 의해 생성되는 인터루킨-1(IL-1)이고, 이는 세포 증식, 분화 및 아폽토시스를 비롯한 다양한 세포 활성에 관여한다(Masters, S. L. et al., Annu. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68).

[0033] IL-1 패밀리로부터의 사이토카인은 활성이 높고, 염증의 중요한 매개체로서 주로 급성 및 만성 염증과 관련이 있다(Sims, J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (2010년 2월)). IL-1의 과잉생산은 일부 자가면역 및 자가염증성 질환의 매개체인 것으로 간주된다. 자가염증성 질환은 자가항체, 감염 또는 항원-특이적 T 림프구 부재 하의 재발성 및 비자극 염증을 특징으로 한다.

[0034] IL-1 슈퍼패밀리의 친염증성 사이토카인은 IL-1α, IL-1β, IL-18, 및 IL-36α, β, λ를 포함하며, 숙주 선천성 면역 반응의 일부로서 병원체 및 기타 세포 스트레스 요인에 반응하여 생성된다. 소포체(endoplasmic reticulum)와 골지체(Golgi apparatus)로 구성된 표준 세포 분비 기관을 통해 처리 및 방출되는 다른 많은 분비된 사이토카인과 달리, IL-1 패밀리 구성원은 소포체 진입에 필요한 리더 서열이 부족하므로 번역 후 세포 내에서 보유된다. 또한, IL-1β, IL-18 및 IL-36α, β, λ는 표적 세포 상의 이의 동족 수용체(cognate receptor)에 결합하기 위한 최적 리간드가 되기 위해 단백질 분해 활성화가 필요한 프로사이토카인으로서 합성된다.

[0035] IL-1α, IL-1β 및 IL-18의 경우, 이제 인플라마좀으로 알려진 다량체 단백질 복합체가 IL-1β 및 IL-18의 프로형태(proform)를 활성화하고 이들 사이토카인을 세포외로 방출하는 역할을 하는 것으로 인식된다. 인플라마좀 복합체는 전형적으로 센서 분자, 예컨대, NLR(뉴클레오타이드-올리고머화 도메인(Nucleotide-Oligerimisation Domain; NOD)-유사 수용체), 어댑터 분자 ASC(CARD(카스파제 동원 도메인(Caspase Recruitment Domain))을 함유하는 아폽토시스-관련 반점-유사 단백질(Apoptosis-associated speck-like protein)) 및 프로카스파제-1로 구성된다. 병원체-관련 분자 패턴(pathogen-associated molecule pattern; PAMP) 및 위험 관련 분자 패턴(danger associated molecular pattern; DAMP)을 포함한 다양한 "위험 신호"에 대한 반응으로, 인플라마좀의 서브유닛은 올리고머화하여 세포 내에서 초분자 구조를 형성한다. PAMP는 펩티도글리칸, 바이러스 DNA 또는 RNA 및 박테리아 DNA 또는 RNA와 같은 분자를 포함한다. 반면에 DAMP는 요산일나트륨 결정, 실리카, 명반, 아스베스토스, 지방산, 세라마이드, 콜레스테롤 결정 및 베타-아밀로이드 펩타이드의 응집체를 비롯한 광범위한 내인성

또는 외인성 무균 촉발자로 구성된다. 인플라마좀 플랫폼의 어셈블리는 프로-IL-1β 및 프로-IL-18의 활성화 및 방출을 담당하는 고활성 시스테인 프로테아제를 생성하는 프로카스파제-1의 자가 촉매작용을 촉진한다. 따라서 이러한 고 염증성 사이토카인의 방출은 특정 분자 위험 신호를 검출하고 반응하는 인플라마좀 센서에 대한 반응으로만 달성된다.

[0036] 인간에서, 22 개의 NLR 단백질은 이들의 N-말단 도메인에 따라 4 개의 NLR 서브패밀리로 나뉘어진다. NLRA는 CARD-AT 도메인을 함유하고, NLRB(NAIP)는 BIR 도메인을 함유하고, NLRC(NOD1 및 NOD2 포함)는 CARD 도메인을 함유하고, NLRP는 피린 도메인을 함유한다. 다중 NLR 패밀리 구성원은 NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 및 NLRC4(IPAF)를 포함하는 인플라마좀 형성과 관련이 있다.

[0037] PYHIN 도메인(피린 및 HIN 도메인 함유 단백질)을 함유하는 두 개의 다른 구조적으로 구별되는 인플라마좀 구조, 즉, 흑색종 무존재 2(Absent in Melanoma 2; AIM2) 및 IFNλ 유도성 단백질 16(IFNλ inducible protein 16; IFI16)(Latz et al., Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311)은 세포내 DNA 센서로서 작용한다. 피린(MEFV 유전자에 의해 코딩됨)은 프로IL-1β 활성화와 관련된 또 다른 유형의 인플라마좀 플랫폼을 나타낸다(Chae et al., Immunity 34, 755-768, 2011).

[0038] 단핵구 및 대식세포로부터 IL-1β 및 IL-18의 활성화 및 방출을 달성하기 위하여 인플라마좀 플랫폼의 어셈블리를 필요로 하는 것은 이들의 생성이 2-단계 과정을 통해 조심스럽게 조직화되는 것을 보장한다. 우선, 세포는 NLRP3, 프로-IL-1β 및 프로-IL-18의 NFkB 의존적 전사를 초래하는 프라이밍 리간드(예컨대, TLR4 수용체 리간드 LPS, 또는 염증성 사이토카인, 예컨대, TNFα)와 접하여야 한다. 새롭게 번역된 프로사이토카인은 생성 세포가 인플라마좀 스캐폴드의 활성화 및 프로카스파제-1의 성숙을 초래하는 제2 신호와 접하지 않는 한 세포 내에서 불활성으로 남아있는다.

[0039] 프로-IL-1β 및 프로-IL-18의 단백질 분해 활성화에 더하여, 활성 카스파제-1은 또한 가스더민-D의 절단을 통한 피롭토시스(pyroptosis)로 공지된 염증성 세포사 형태를 촉발한다. 피롭토시스는 IL-1β 및 IL-18의 성숙한 형태가 고이동성 그룹 박스 1 단백질(high mobility group box 1 protein; HMGB1), IL-33 및 IL-1α와 같은 알라르민(alarmin) 분자(염증을 촉진하고 선천 및 후천 면역을 활성화시키는 화합물)의 방출과 함께 외부화되도록 한다.

[0040] 인플라마좀 활성화가 병원체에 대한 숙주 면역의 중요한 구성요소로서 진화한 것으로 보이지만, NLRP3 인플라마좀은 내인성 및 외인성 무균 위험 신호에 반응하여 활성화하는 이의 능력에 있어서 독특하다. 이러한 많은 무균 신호가 규명되었으며, 이들의 형성은 특정 질환 상태와 관련이 있다. 예를 들어, 통풍 환자에서 발견되는 요산 결정은 NLRP3 활성화의 효과적인 촉발자이다. 유사하게, 죽상경화 환자에서 발견되는 콜레스테롤 결정도 또한 NLRP3 활성화를 촉진할 수 있다. NLRP3 활성화제로서의 무균 위험 신호의 역할에 대한 인식은 대사, 생리학적, 염증성, 혈액학적 및 면역학적 장애를 비롯한 광범위한 병태생리학적 징후에 연루되는 IL-1β 및 IL-18을 초래하였다.

[0041] 인간 질환에 대한 연계성은 기능 획득을 초래하는 NLRP3 유전자에서의 돌연변이가 가족성 한냉 자가염증 증후군(familial cold autoinflammatory syndrome; FCAS), 머클-웰스 증후군(Muckle-Wells syndrome; MWS) 및 신생아-발병 다발계 염증성 질환(Neonatal onset multisystem inflammatory disease; NOMID)을 비롯한 크라이오피린-관련 주기적 증후군(cryopyrin-associated periodic syndrome; CAPS)으로 총괄적으로 알려진 광범위한 자가염증 상태를 부여한다는 발견에 의해 가장 잘 예시된다(Hoffman et al., Nat Genet. 29(3) (2001) 301-305). 마찬가지로, NLRP3의 무균 매개체-유도 활성화는 관절 변성(통풍, 류마티스 관절염, 골관절염), 심장대사(2형 당뇨병, 죽상경화증, 고혈압), 중추 신경계(알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증), 위장관(크론병, 궤양성 대장염), 폐(만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD), 천식, 특발성 폐섬유증) 및 간(섬유증, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis; NASH))을 비롯한 광범위한 장애에 연루되어 있다. 또한 NLRP3 활성화는 신장 염증을 촉진하여 만성 신장 질환(chronic kidney disease; CKD)에 기여하는 것으로 여겨진다.

[0042] IL-1이 발병기전에 대한 원인으로서 연루되어 있는 질환에 대한 현재의 치료 옵션은 IL-1 수용체 길항제 아나킨라, IL-1 수용체 및 IL-1 수용체 보조 단백질의 세포외 도메인의 Fc-함유 융합 작제물(릴로나셉트(rilonacept)) 및 항-IL-1β 단클론성 항체 카나키누맙(canakinumab)을 포함한다. 예를 들어, 카나키누맙은 CAPS, 종양 괴사인자 수용체 관련 주기성 증후군(Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome; TRAPS), 고면역글로불린 D 증후군(Hyperimmunoglobulin D Syndrome; HIDS)/메발로네이트 키나제 결핍증(Mevalonate Kinase Deficiency; MKD), 가족성 지중해 열(Familial Mediterranean Fever; FMF) 및 통풍에 대하여 허가되었다.

[0043] 일부 소분자는 NLRP3 인플라마좀의 기능을 억제하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 글리부라이드는 생체 내에서 얻을 수 있을 것 같지 않은 마이크로몰 농도에서도 NLRP3 활성화의 특이적 억제형이다. 비특이적 제제, 예컨대, 파르테놀리드, 베이(Bay) 11-7082, 및 3,4-메틸렌디옥시-β니트로스티렌은 NLRP3 활성화를 손상시키는 것으로 보고되었지만 전자 끄는 기로 치환하여 활성화된 올레핀으로 구성된 공통 구조적 특징을 공유하기 때문에 제한된 치료 유용성을 가질 것으로 예상되며; 이는 단백질-보유 티올기와 공유 부가물의 바람직하지 않은 형성을 유도할 수 있다. 다수의 천연 생성물, 예를 들어, β-하이드록시부티레이트, 설포라판, 케르세틴, 및 살비아놀산도 또한 NLRP3 활성화를 억제하는 것으로 보고되었다. 마찬가지로 다수의 기타 분자 표적의 이펙터/조절인자는 G-단백질 결합 수용체 TGR5의 작용제, 소듐-글루코스 공동 수송 에피글리플로진의 억제형, 도파민 수용체 길항제 A-68930, 세로토닌 재흡수 억제형 플루옥세틴, 페나메이트 비스테로이드성 항염증 약물, 및 β-아드레날린 수용체 차단제 네비볼롤을 포함하는 NLRP3 활성화를 손상시키는 것으로 보고되었다. NLRP3 의존 염증성 장애의 만성 치료를 위한 치료제로서 이들 분자의 유용성은 아직 확립되어 있지 않다. 일련의 설포닐우레아-함유 분자는 프로-IL-1β의 후 번역 처리의 강력하고 선택적인 억제형으로 확인되었다(Perregaux et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001). 이 작업으로부터의 예시적인 분자 CP-456,773은 NLRP3 활성화의 특이적 억제형으로서 특징화되었다(Coll et al., Nat Med 21.3 (2015): 248-255.).

[0044] 본 개시는 NLRP3-의존적 세포 과정의 특이적 조절에 유용한 화합물에 관한 것이다. 특히, 기존 NLRP3-화합물에 비해 물리화학적, 약리학적, 및 약학적 특성이 개선된 화합물이 바람직하다.

[0045] **정의**

[0046] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구항에서 사용된 하기 용어는 하기 명시된 의미를 갖는다.

[0047] 이러한 진술로 국한시키려는 것은 아니지만, 변수에 대한 다양한 옵션이 본원에 기재되어 있으나, 본 개시는 옵션의 조합을 갖는 작동 가능한 실시양태를 포함하고자 하는 것이 이해된다. 본 개시는 옵션의 특정 조합에 의해 야기된 작동 불가능한 실시양태를 배제하는 것으로 해석될 수 있다.

[0048] 본 개시의 화합물은 중성 형태, 양이온성 형태(예를 들어, 하나 이상의 양전하를 운반함), 또는 음이온성 형태(예를 들어, 하나 이상의 음전하를 운반함)로 도시될 수 있고, 이들 모두가 본 개시의 범위에 포함하고자 하는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 개시의 화합물이 음이온성 형태로 도시될 때, 이러한 도시는 또한 화합물의 다양한 중성 형태, 양이온성 형태, 및 음이온성 형태를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 또 다른 예로서, 본 개시의 화합물이 음이온성 형태로 도시될 때, 이러한 도시는 또한 화합물의 음이온성 형태의 다양한 염(예를 들어, 나트륨 염)을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0049] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유동물에게 투여될 때 질환에 대한 이러한 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도 및 치료될 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0050] 본원에서 사용되는 "알킬", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6 알킬" 또는 "C_1-C_6 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6 직쇄(선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C_3, C_4, C_5 또는 C_6 분지형 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알킬기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예컨대, 이로 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, 또는 n-헥실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 6 개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6)를 가지며, 또 다른 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 4 개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "임의로 치환된 알킬"은 비치환된 알킬, 또는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포

함할 수 있다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 길이 및 가능한 치환이 상기 기재된 알킬과 유사하나 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐기(예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐) 및 분지형 알케닐기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알케닐 기는 이의 골격에 6 개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 용어 "C_2-C_6"은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다. 용어 "C_3-C_6"은 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 비치환된 알케닐, 또는 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알케닐을 의미한다. 이러한 치환기는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 길이 및 가능한 치환이 상기 기재된 알킬과 유사하나 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, "알키닐"은 직쇄 알키닐기(예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 및 분지형 알키닐기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알키닐기는 이의 골격에 6 개 이하의 탄소 원자를 갖는다(예를 들어, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 용어 "C_2-C_6"은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐기를 포함한다. 용어 "C_3-C_6"은 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐기를 포함한다. 본원에서 사용되는 "C_2-C_6 알케닐렌 링커" 또는 "C_2-C_6 알키닐렌 링커"는 C_2, C_3, C_4, C_5 또는 C_6 사슬(선형 또는 분지형) 2가 불포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C_2-C_6 알케닐렌 링커는 C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알케닐렌 링커 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "임의로 치환된 알키닐"은 비치환된 알키닐, 또는 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알키닐을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0056] 다른 임의로 치환된 모이어티(예컨대, 임의로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴)는 비치환된 모이어티와 지정된 치환기 중 하나 이상을 갖는 모이어티 둘 모두를 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로사이클로알킬은 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐과 같은 하나 이상의 알킬기로 치환된 것들을 포함한다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 30 개의 탄소 원자(예를 들어, C_3-C_{12}, C_3-C_{10}, 또는 C_3-C_8)를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리) 계를 지칭한다. 사이클로알킬의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 및 아다만틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬의 경우, 사이클로알킬의 고리 중 하나만이 비방향족일 필요가 있다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, P 또는 Se), 예를 들어, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 1-2 또

는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6 개의 헤테로원자, 또는, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 3-8 원 모노사이클릭, 7-12 원 바이사이클릭(융합, 가교 또는 스피로 고리), 또는 11-14 원 트리사이클릭 고리계(융합, 가교 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1] 헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로온전성.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[사이클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등을 포함한다. 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로사이클로알킬의 고리 중 하나만이 비방향족일 필요가 있다(예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸릴).

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 "공액" 또는 멀티사이클릭 계를 포함하며, 고리 구조에서 임의의 헤테로원자를 함유하지 않는 방향족을 갖는 기를 포함한다. 용어 아릴은 1가 종과 2가 종 둘 모두를 포함한다. 아릴 기의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 편리하게는, 아릴은 페닐이다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자와, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6 개의 헤테로원자, 또는, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 헤테로원자로 구성된 안정한 5, 6 또는 7원 모노사이클릭 또는 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 원 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환되거나 비치환될 수 있다(즉, N 또는 NR이며, 여기서 R은 H 또는 상기 정의된 바와 같은 다른 치환기이다). 질소 및 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있다(즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서, p=1 또는 2이다). 방향족 헤테로사이클에서 S 및 O 원자의 총수는 1 개 이하라는 점이 주지되어야 한다. 헤테로아릴기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴 기는 또한 멀티사이클릭 계(예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸릴)을 형성하도록 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합 또는 가교될 수 있다.

[0061] 더욱이, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티사이클릭 아릴 및 헤테로아릴기, 예를 들어, 트리사이클릭, 바이사이클릭, 예를 들어, 나프탈렌, 벤즈옥사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 푸린, 데아자푸린, 인돌리진을 포함한다.

[0062] 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치(예를 들어, 고리-형성 탄소 또는 N과 같은 헤테로원자)에서 상기 기재된 바의 이러한 치환기, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 또한 멀티사이클릭 계(예를 들어, 테트랄린, 메틸렌디옥시페닐, 예컨대, 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)를 형성하도록 방향족이 아닌 알리사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합 또는 브릿징될 수 있다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 제시된 기로부터 선택되는 것으로 대체되며, 단 지정된 원자의 정상 원자가는 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 초래한다는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토(즉, =O)이면, 원자 상의 2 개의 수소 원자가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 본원에서 사용되는 고리 이중 결합은 2 개의 인접한 고리 원자 사이에 형성되는 이중 결합(예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도로 단리 및 효율적인 치료제로의 제형화를 견디기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0064] 치환기에 대한 결합이 고리의 두 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타나는 경우, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되어 원자를 나타내지 않고 나열되는 경우, 이러한 치환기는 이러한 화학식에서 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용 가능하다.

[0065] 임의의 변수(예를 들어, R)가 화합물에 대한 임의의 구성요소 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우, 각각의 경우에 이의 정의는 다른 모든 경우에서의 이의 정의와는 무관하다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-2 개의 R 모이어티로 치환된 것으로 나타낸 경우, 기는 2 개 이하의 R 모이어티로 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 경우에 R은 R의 정의와는 무관하게 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 허용 가능하다.

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 -O-를 갖는 기를 포함한다.

[0067] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.

[0068] 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕실을 지칭한다.

[0069] 본원에서 사용되는 용어 "임의로 치환된 할로알킬"은 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 비치환된 할로알킬을 의미한다. 이러한 치환기는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유 결합된 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐기, 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기 또는 알콕실 라디칼의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 기를 포함한다. 치환된 알콕시기의 예는 할로겐화된 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 및 알킬아릴아미노를 포함함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도를 포함함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로겐 치환된 알콕시기의 예는, 이로 제한되지는 않지만, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시를 포함한다.

[0071] 본원에 사용되는 표현 "A, B 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 또는 C", "A, B 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B 및 C", "A, B 및 C로 이루어진 군으로부터 선택되는", "A, B 및 C로부터 선택되는" 등은 상호 교환적으로 사용되며, 이들 모두는 달리 나타내지 않는다면 A, B 및/또는 C, 즉 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택됨을 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용되는 "중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(Severe Acute Respiratory Syndrome

Coronavirus 2; SARS-CoV 2)"는 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 일으킨 코로나바이러스를 지칭한다. COVID-19는 2019년 중국 우한에서 처음 확인되었으며, 현재 진행 중인 전 세계적인 대유행을 초래하였다. 2020년 8월 현재, 전 세계적으로 2,500만 건 초과의 사례가 보고되었으며, 추정 848,000명의 사망을 초래하였다. COVID-19의 일반적인 증상은 발열, 기침, 피로, 숨가쁨, 및 후각 및 미각 상실을 포함한다. 많은 사람들에게서 가벼운 증상을 나타내지만, 일부 사람들은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 다기관 부전, 패혈성 쇼크 및 혈전에 의해 유발될 수 있는 급성 호흡 곤란 증후군이 발병한다. 바이러스에 대한 노출로부터 증상 개시까지의 시간은 전형적으로 약 5 일이지만, 2 내지 14일의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV 2는 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 유발한 코로나바이러스의 돌연변이를 지칭한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV(즉, SARS), SARS-CoV-2, MERS-CoV(즉, MERS), 또는 이의 돌연변이체 및/또는 변이체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 MERS 및/또는 이의 변이체와 관련된 병리학 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 SARS 및/또는 이의 변이체와 관련된 질환 또는 병리를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 SARS-CoV-2 및/또는 이의 변이체와 관련된 질환 또는 병리를 갖는다. "변이체"는 코로나바이러스의 하나 이상의 공지된 균주와 관련하여 변이체에서 새로운 유전적 돌연변이가 발생하도록 하는 코로나바이러스의 유전적 변이체를 지칭한다. 돌연변이(예를 들어, 치환 또는 결실)는 코로나바이러스의 게놈에서 임의의 뉴클레오타이드에 대한 것일 수 있다. 변이체는 관심 변이체, 우려 변이체, 또는 높은 결과의 변이체일 수 있다. 예를 들어, B.1.1.7(알파), B.1.351(베타), B.1.617(델타), 및 P.1(감마), B.1.526(로타), B.1.427(엡실론), B.1.429(렙실론), B.1.1.7(알파), P.2(제타), 이들의 계통은 SARS-CoV-2의 변이체로 분류된다. 새로운 돌연변이 또는 돌연변이 세트를 갖는 코로나바이러스의 새로운 변이체가 발생할 수 있고, 이들은 또한 본원에서 지칭되는 용어 "코로나바이러스"에 의해 포함되는 것으로 이해된다.

[0074] 본원에서 사용되는 "사이토카인 방출 증후군(CRS)"은 약물, 감염, 예컨대, SARS-CoV 2, 및 면역요법, 예컨대, 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 다양한 인자에 의해 촉발될 수 있는 전신 염증 반응을 지칭한다. CRS에서, 다수의 면역 세포(예를 들어, T 세포)가 활성화되고 염증성 사이토카인을 방출하며, 이는 결과적으로 추가 면역 세포를 활성화시킨다. 증상은 발열, 피로, 식욕 상실, 근육 및 관절 통증, 메스꺼움, 구토, 설사, 발진, 호흡 부전, 저혈압, 발작, 두통 및 착란을 포함한다. CRS는 IL-6 수용체 억제, 및 고용량의 스테로이드에 반응할 수 있다.

[0075] 본원에서 사용되는 "입양 세포 요법"은 암과 같은 질병을 치료하기 위해 면역 세포를 사용하는 치료 형태를 지칭한다. 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 대상체 또는 또 다른 공급원으로부터 수집되고, 대량으로 성장하고, 면역계가 질병과 싸우는 것을 돕기 위해 대상체에 이식된다. 입양 세포 요법의 유형은 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법, 종양 침윤 림프구(TIL) 요법, 및 T 세포 수용체 T 세포(TCR-T) 요법을 포함한다.

[0076] 본원에서 사용되는 용어 "키메라 항원 수용체(CAR)"는, 예를 들어, 인공 T-세포 수용체, 키메라 T-세포 수용체, 또는 키메라 면역수용체를 지칭할 수 있고, 인공 특이성을 특정 면역 이펙터 세포에 이식하는 조작된 수용체를 포함한다. CAR은 단클론성 항체의 특이성을 T 세포 상에 부여함으로써, 예를 들어, 입양 세포 요법에 사용하기 위해 다수의 특이적 T 세포가 생성되게 하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, CAR은 CAR을 발현하는 세포의 특이성을 종양 관련 항원에 지시할 수 있다. 일부 실시양태에서, CAR은 세포내 활성화 도메인, 막관통 도메인, 및 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인, 및 임의로 세포외 힌지를 포함한다. 항원 결합 도메인은 항체, Fab, F(ab')2, 나노바디, 단일 도메인 항원 결합 도메인, scFv, VHH 등으로부터 유래된 항원 결합 도메인을 포함하는 당 분야에 공지된 임의의 항원 결합 도메인일 수 있다. 특정 양상에서, CAR은 CD3 막관통 도메인 및 엔도도메인에 융합된, 단클론성 항체로부터 유래된 단쇄 가변 단편(scFv)의 융합체를 포함한다. 특정 경우에, CAR은 추가 공동-자극 신호전달을 위한 도메인, 예컨대, CD3, FcR, CD27, CD28, CD137, DAP10, 및/또는 OX40을 포함한다.

[0077] "T 세포 수용체(TCR)"는 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 결합된 펩타이드로서 항원의 단편을 인식하는 역할을 하는 T 세포, 또는 T 림프구의 표면에서 발견되는 단백질 복합체이다. T 세포 수용체는 특정 항원에 특이적인 항원 결합 도메인을 발현하도록 조작될 수 있고, 본원에 기재된 입양 세포 요법에 사용될 수 있다.

[0078] 본 개시는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물의 합성 방법을 제공하는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시는 또한 하기 반응식뿐만 아니라 실시예에 나타낸 것들에 따라 본 개시의 다양하게 개시된 화합물의 상세한 합성 방법을 제공한다.

[0079] 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포함하거나, 함유하는 것으로 기술되는 경우, 조성물은 또한 인용된 성분으로 이루어지거나 본질적으로 이루어지는 것으로 고려된다는 것이 이해되어야 한다. 유사하게, 특

정한 공정 단계를 갖거나, 비롯하거나, 포함하는 것으로 방법 또는 공정이 기재되어 있는 경우, 그 공정은 또한 언급된 처리 단계로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다. 또한, 본 개시가 작동 가능한 상태로 유지되는 한 특정 작업을 수행하기 위한 순서 또는 단계의 순서는 중요하지 않음이 이해되어야 한다. 또한 2 이상의 단계 또는 작업은 동시에 실행할 수 있다.

[0080] 본 개시의 합성 공정은 광범위한 다양한 작용기를 허용할 수 있고, 따라서 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 공정은 일반적으로 전체 공정의 종료 시 또는 그 부근에서 원하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 경우에는 화합물을 이의 약학적으로 허용되는 염으로 추가로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0081] 본 개시의 화합물은 당업자에게 공지되거나 또는 본원의 교시에 비추어 당업자에게 명백할 표준 합성 방법 및 절차를 사용하여 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물, 또는 용이하게 제조된 중간체를 사용하는 다양한 방식으로 제조될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 유기 분자 및 작용기 변환 및 조작의 제조를 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 해당 분야의 표준 교과서에서 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 수개의 공급원으로 제한되는 것은 아니지만, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)]은 당업자에게 공지된 유용하고 인정된 유기 합성의 참고 교과서이다.

[0082] 당업자는 본원에 기재된 반응 순서 및 합성 반응식 동안, 보호기의 도입 및 제거와 같은 특정 단계의 순서가 변경될 수 있음을 유의할 것이다. 당업자는 특정 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터 보호가 필요할 수 있음을 인지할 것이다. 보호기는 또한 분자에서 유사한 작용기를 구별하기 위해 사용될 수 있다. 보호기의 목록과 이들 기를 도입 및 제거하는 방법은 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾아볼 수 있다.

[0083] 달리 명시되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본원에 기재된 바와 같은 이러한 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 용도뿐만 아니라 이러한 상태를 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한 화합물의 용도를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 치료에는 설치류 및 기타 질환 모델을 비롯한 인간 또는 비인간 동물의 치료가 포함된다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물뿐만 아니라, 세포주, 세포 배양물, 조직, 및 기관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은, 예를 들어, 인간 또는 적절한 비-인간 포유동물, 예컨대, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 조류나 가금류일 수도 있다. 일 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0085] 본원에서 사용되는 용어 "이를 필요로 하는 대상체"는 질환을 갖거나 증가된 질환 발병 위험을 갖는 대상체를 지칭한다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 이전에 진단되거나 확인된 대상체일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 전체 집단에 비해 이러한 질환 또는 장애가 발병할 위험이 증가된 대상체(즉, 전체 집단에 비해 이러한 장애가 발병하는 경향이 있는 대상체)일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 난치성 또는 내성 질환 또는 장애(즉, 치료에 반응하지 않거나 아직 반응하지 않은 본원에 개시된 질환 또는 장애)를 가질 수 있다. 대상체는 치료 시작 시 내성이 있을 수 있거나 치료 중에 내성이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대해 알려진 모든 효과적인 요법을 받고 실패하였다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 적어도 하나의 사전 요법을 받았다.

[0086] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 병태, 또는 장애를 퇴치할 목적으로 환자를 관리 및 보살피는 것을 기술하는 것이고, 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 또는 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.

[0087] 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물은 또한 관련 질환, 병태 또는 장애를 예방하기 위해 사용할 수 있거나 사용되어도 무방하거나, 또는 이러한 목적에 적합한 후보를 확인하기 위해 사용되는 것으로 이해되어야 한다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "~에 대한 보호"는 이러한 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소 또는 제거하는 것을 기술하는 것이다.

[0089] 당업자는 본원에 논의된 공지된 기술 또는 등가 기술의 상세한 설명을 위한 일반 참조 텍스트를 지칭할 수 있는 것임이 이해되어야 한다. 이들 텍스트는 문헌[Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)]을 포함한다. 물론, 이러한 텍스트는 본 개시의 양상을 작성하거나 사용함에 있어서 참고할 수도 있다.

[0090] 본 개시는 또한 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것으로 이해되어야 한다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 본 개시의 화합물을 함유하는 제형이다. 일 실시양태에서, 약학적 조성물은 벌크 또는 단위 투여형이다. 단위 투여형은, 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분(예를 들어, 개시된 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량이며 관련된 특정 치료에 따라 변한다. 당업자는 종종 환자의 연령 및 환자의 병태에 의존하여 투여량에 대한 통상적인 변경을 결정할 필요가 있음을 인지할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉강내, 경막내, 비내(intranasal) 등을 포함한 다양한 경로를 고려한다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일 실시양태에서, 활성 화합물은 무균 조건 하에 약학적으로 허용되는 담체와 함께 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 함께 혼합된다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 제형을 지칭한다.

[0093] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 비독성이며 생물학적으로도 아니고 달리 바람직하지 않은 것도 아닌 약학적 조성물의 제조에 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간의 약학적 용도에도 허용 가능한 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구항에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 하나 및 하나 초과의 이러한 부형제 둘 모두를 포함한다.

[0094] 본 개시의 약학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 상용성이 되도록 제형화되는 것으로 이해되어야 한다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 섭취), 흡입, 경피(국소), 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내, 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 예컨대, 주사용수, 식염수(saline solution), 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 긴장성 조절제, 예컨대, 염화나트륨 또는 덱스트로스를 포함한다. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기로 조정할 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 만든 다중 용량 바이알에 동봉할 수 있다.

[0095] 본 개시의 화합물 또는 약학적 조성물은 현재 화학요법 치료에 사용되는 다수의 널리 공지된 방법으로 대상체에게 투여될 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 혈류 또는 체강 내로 주사되거나 경구로 복용되거나 패치로 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택되는 용량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분하여야 하지만 허용할 수 없는 부작용을 야기할 정도로 높지 않아야 한다. 환자의 질환 병태(예를 들어, 본원에 개시된 질환 또는 장애) 및 건강의 상태는 바람직하게는 치료 후 합리적인 기간 중 및 기간 동안 면밀하게 모니터링되어

야 한다.

[0096] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료하거나, 완화하거나 예방하거나, 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내기 위한 약제의 양을 지칭한다. 상기 효과는 당 분야에서 알려진 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체를 위한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 신장 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택되는 치료제 또는 치료제의 조합에 의해 좌우될 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의의 기술 및 판단 내에 있는 관용적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0097] 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효량은 초기에, 예를 들어, 신생물 세포의 세포 배양 검정에서, 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 추정될 수 있음이 이해되어야 한다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여의 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 정보는 그 후 인간의 투여를 위해 유용한 용량 및 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차, 예를 들어, ED_{50}(모집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 및 LD_{50}(모집단의 50%에서 치사량)에 의하여 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD_{50}/ED_{50}의 비율로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학적 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용된 투여형, 환자의 민감도, 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0098] 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)을 제공하거나 원하는 효과를 유지하기 위해 조정된다. 고려할 수 있는 요인에는 질환 상태의 중증도, 대상의 일반적인 건강, 대상의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 및 요법에 대한 내약성/반응이 포함된다. 장시간 작용하는 약학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 제거율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0099] 본 개시의 활성 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화(levigating), 유화(emulsifying), 캡슐화, 엔트랩핑(entrapping), 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제형으로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다.

[0100] 주사용으로 적합한 약학적 조성물은 무균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 무균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 무균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체에는 생리 식염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL™(바스프(BASF), 뉴저지주 파시패니 소재) 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS: phosphate buffered saline)가 포함된다. 모든 경우에, 조성물은 무균이어야 하고 용이한 주사 가능성이 존재하는 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건에서 안정해야 하며 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산의 경우 필요한 입도의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜, 예컨대, 만니톨 및 소르비톨, 및 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 야기될 수 있다.

[0101] 무균 주사 용액은 활성 화합물을 적절한 용매 중에서 요구되는 양으로 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기에서 열거된 것들로부터의 필요한 기타 성분을 함유하는 무균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 무균 주사 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조로, 활성 성분의 분말과 사전에 무균 여과된 이의 용액으로부터의 임의의 추가의 원하는 성분을 생성한다.

[0102] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용의 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼입될 수 있고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 경구로 적용되어 헹구고 뱉어내거나 삼킨다. 약학적으로 상용성인 결합제 및/또는 애주번트 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질

셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.

[0103] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 이산화탄소와 같은 가스를 함유하는 가압 용기 또는 디스펜서, 또는 네뷸라이저로부터 에어로졸 스프레이 형태로 전달된다.

[0104] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의한 것일 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과되는 장벽에 적합한 침투제가 제형화에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 경점막 투여의 경우 세제, 담즙염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제를 사용하여 달성할 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당 분야에 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 고약(salve), 겔 또는 크림으로 제형화된다.

[0105] 활성 화합물은 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호할 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대, 이식물 및 미세캡슐화된 전달계를 포함하는 제어 방출 제형과 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합성, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 알자 코포레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스 인코포레이티드(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수될 수 있다. 리포좀 현탁액(바이러스 항원에 대한 단클론성 항체로 감염된 세포로 표적화된 리포좀 포함)도 또한 약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0106] 투여의 용이성과 투여량의 균일성을 위해 경구 또는 비경구 조성물을 단위 투여형으로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 단위 투여형은 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 맞추어진 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요로 하는 약학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시의 단위 투여형에 대한 사양은 활성 화합물의 독특한 특징 및 달성될 특정 치료 효과에 의해 지시되고 이에 직접적으로 의존한다.

[0107] 치료적 적용에서, 본 개시에 따라 사용되는 약학적 조성물의 투여량은 선택되는 투여량에 영향을 미치는 기타 요인 중에서도 제제, 수용 환자의 연령, 체중 및 임상적 병태, 및 요법을 투여하는 임상의 또는 진료의의 경험 및 판단에 의존하여 변경된다. 일반적으로, 용량은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 증상을 늦추고 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 질환 또는 장애의 완전한 퇴행을 야기하기에 충분하여야 한다. 투여량은 하루에 약 0.01 ㎎/㎏ 내지 하루에 약 5000 ㎎/㎏의 범위일 수 있다. 바람직한 양상에서, 투여량은 하루에 약 1 ㎎/㎏ 내지 하루에 약 1000 ㎎/㎏의 범위일 수 있다. 일 양상에서, 용량은 1회, 분할 또는 연속 용량(이 용량은 환자의 체중 ㎏, 체표면적 m^2 및 연령에 대하여 조정될 수 있음)으로 약 0.1 ㎎/일 내지 약 50 g/일; 약 0.1 ㎎/일 내지 약 25 g/일; 약 0.1 ㎎/일 내지 약 10 g/일; 약 0.1 ㎎ 내지 약 3 g/일; 또는 약 0.1 ㎎ 내지 약 1 g/일의 범위일 것이다. 약학적 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격을 갖춘 관찰자가 지적한 바와 같이 객관적으로 식별 가능한 개선을 제공하는 양이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "투여량 유효 방식(dosage effective manner)"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0108] 약학적 조성물은 투여에 대한 설명서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0109] 본 개시의 화합물이 염을 추가로 형성할 수 있는 경우, 이들 형태 모두는 또한 청구된 개시의 범위 내에서 고려되는 것으로 이해되어야 한다.

[0110] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 본 개시의 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 아민과 같은 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기산 염, 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 무독성 염은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시에탄 설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디설폰산, 1,2-에탄 설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 하이드라밤산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시

말레산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 납실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수바세트산, 석신산, 설팜산, 설파닐산, 황산, 타닌산, 타르타르산, 톨루엔 설폰산 및 통상적으로 발생하는 아민산, 예를 들어, 글리산, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택되는 무기 및 유기산으로부터 유도된 것들을 포함한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 디에틸아민염, 콜린염, 메글루민염, 벤자틴염, 트로메타민염, 암모니아염, 아르기닌염, 또는 라이신 염이다.

[0112] 약학적으로 허용되는 염의 다른 예는 헥산산, 사이클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 뮤콘산 등을 포함한다. 본 개시는 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위될 때 형성된 염도 또한 포함한다. 염 형태에서, 화합물 대 양이온 또는 음이온 염의 비율은 1:1, 또는 1:1 이외의 임의의 비율, 예를 들어, 3:1, 2:1, 1:2, 또는 1:3일 수 있는 것으로 이해된다.

[0113] 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의 본원에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0114] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구, 코, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 경막내 및 비경구로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.

[0115] 화합물을 이용하는 투여량 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료할 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용된 특정 화합물, 또는 이의 염을 포함하는 다양한 요인에 따라 선택된다. 통상의 지식을 갖는 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대응, 또는 저지하기 위해 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.

[0116] 본 개시의 개시된 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술은 문헌[*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾아볼 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하여 약학적 제제에 사용된다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 무균 수용액 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 범위 내에서 원하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학적 조성물에 존재할 것이다.

[0117] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비율은 달리 표시되지 않는 한 중량 기준이다. 본 개시의 다른 특징 및 이점은 상이한 실시예로부터 자명하다. 제공된 실시예는 본 개시를 실시하는 데 유용한 상이한 구성요소 및 방법론을 예시한다. 실시예는 청구된 발명을 제한하지 않는다. 본 개시를 기초하여 당업자는 본 개시를 실시하기 위해 유용한 다른 구성요소 및 방법론을 식별하고 사용할 수 있다.

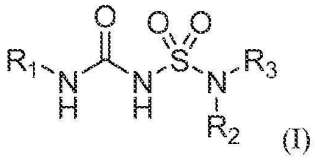
[0118] 본원에 기재된 합성 반응식에서, 화합물은 단순화를 위해 하나의 특정 구성으로 도시될 수 있다. 이러한 특정 구성은 본 개시를 하나 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 한정하지 않으며, 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하지 않는 것으로 간주되지만; 주어진 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0119] 본원에서 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은 각각의 이러한 간행물 또는 문헌이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 표시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 임의의 간행물 및 특허 문헌이 관련된 선행 기술이라는 것을 인정하기 위한 것이 아니고, 상기 간행물 및 특허 문헌의 내용 또는 날짜에 대한 어떠한 인정을 구성하는 것도 아니다. 본 개시는 지금부터 서면 기재를 통해 설명되고, 당업자는 본 발명이 다양한 실시양태로 실시될 수 있고 상기 설명 및 하기 실시예는 예시의 목적을 위한 것이며 하기 청구항을 제한하는 것은 아님을 인식할 것이다.

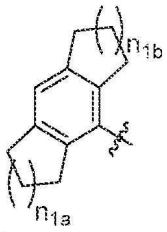
[0120] 본원에서 사용되는 어구 "본 개시의 화합물"은 일반적으로 및 구체적으로 본원에 개시된 화합물을 지칭한다.

[0121] 본 개시의 화합물

[0122] 일부 양상에서, 본 개시는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 프로드러그, 용매화물, 또는 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0123]  (I)

[0124] (상기 식에서,

[0125] R_1은  이고, 여기서 n_{1a} 및 n_{1b}는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0126] R_2는 $-(CH_2)_{n2}-R_{2S}$이고, 여기서 n_2는 1 또는 2이고;

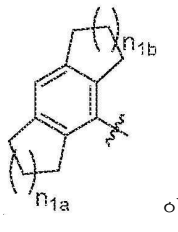
[0127] R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환되고;

[0128] 각각의 R_{2SS}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 할로, -CN, -OH, -O(C_1-C_6 알킬), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 알킬), -N(C_1-C_6 알킬)$_2$, 또는 옥소이고;

[0129] R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0130] 각각의 R_{3S}는 독립적으로 할로, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬임).

[0131] 일부 양상에서, 화합물은 화학식 (I) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이고, 상기 식에서

[0132] R_1은  이고, 여기서 n_{1a} 및 n_{1b}는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0133] R_2는 $-(CH_2)_{n2}-R_{2S}$이고, 여기서 n_2는 1 또는 2이고;

[0134] R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환되고;

[0135] R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0136] 화학식 (I)의 화합물의 경우, R_1, R_2, R_{2S}, R_3, 및 R_{3S}는 각각, 적용 가능한 경우, 본원에 기재된 기로부터 선택될 수 있고, 임의의 R_1, R_2, R_{2S}, R_3, 및 R_{3S}에 대해 본원에 기재된 임의의 기는, 적용 가능한 경우, R_1, R_2, R_{2S}, R_3, 및 R_{3S}의 나머지 중 하나 이상에 대해 본원에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있는 것으로 이해된다.

[0137] 일부 실시양태에서, n_{1a}는 0이다.

[0138] 일부 실시양태에서, n_{1a}는 1이다.

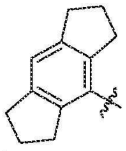
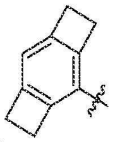
[0139] 일부 실시양태에서, n_{1b}는 0이다.

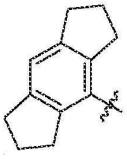
[0140] 일부 실시양태에서, n_{1b}는 1이다.

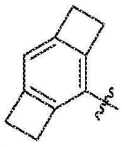
[0141] 일부 실시양태에서, n_{1a}와 n_{1b} 둘 모두는 0이다.

[0142] 일부 실시양태에서, n_{1a} 및 n_{1b} 중 하나는 0이고, 다른 하나는 1이다.

[0143] 일부 실시양태에서, n_{1a}와 n_{1b} 둘 모두는 1이다.

[0144] 일부 실시양태에서, R_1은  또는  이다.

[0145] 일부 실시양태에서, R_1은  이다.

[0146] 일부 실시양태에서, R_1은  이다.

[0147] 일부 실시양태에서, R_2는 $-CH_2-R_{2S}$이다.

[0148] 일부 실시양태에서, R_2는 $-(CH_2)_2-R_{2S}$이다.

[0149] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0150] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0151] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0152] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0153] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0154] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{2SS}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 또는 옥소이다.

[0156] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{2SS}는 독립적으로 -OH 또는 $-NH_2$이다.

[0157] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 R_{2SS}는 -OH이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{2SS}는 -OH이다.

[0159] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 또는 옥소로 임의로 치환된다.

[0160] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, $-NH_2$, 또는 옥소로 임의로 치환된다.

[0161] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 $-NH_2$로 임의로 치환된다.

[0162] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH 또는 $-NH_2$로 임의로 치환된다.

[0163] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0164] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0165] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 4원 내지 8원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0166] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0167] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0168] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이다.

[0169] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 5원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 치환된다.

[0170] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0171] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이다.

[0172] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로원자는 O이고, 6원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -OH로 치환된다.

[0173] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된다.

[0174] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된다.

[0175] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이다.

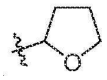
[0176] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐이고, 여기서 테트라하이드로푸라닐 또는 테트라하이드로피라닐은 하나 이상의 -OH로 치환된다.

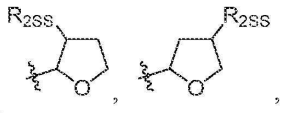
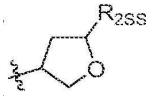
[0177] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐이다.

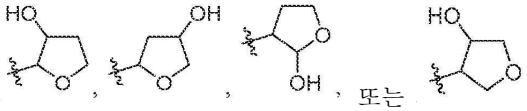
[0178] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐이다.

[0179] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0180] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 치환된 테트라하이드로푸라닐이다.

[0181] 일부 실시양태에서, R_{2S}는  또는  이다.

[0182] 일부 실시양태에서, R_{2S}는  또는  이다.

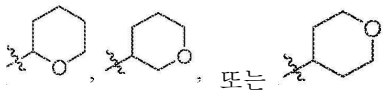
[0183] 일부 실시양태에서, R_{2S}는  이다.

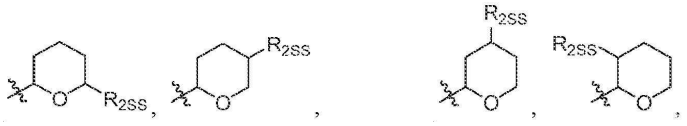
[0184] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나 이상의 R_{2SS}로 임의로 치환된 테트라하이드로피라닐이다.

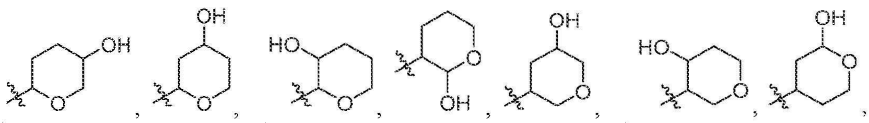
[0185] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 임의로 치환된 테트라하이드로피라닐이다.

[0186] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 테트라하이드로피라닐이다.

[0187] 일부 실시양태에서, R_{2S}는 하나 이상의 -OH로 치환된 테트라하이드로피라닐이다.

[0188] 일부 실시양태에서, R_{2S}는  이다.

[0189] 일부 실시양태에서, R_{2S}는  이다.

[0190] 일부 실시양태에서, R_{2S}는  이다.

[0191] 일부 실시양태에서, R_3은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0192] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0193] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0194] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0195] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0196] 일부 실시양태에서, R_3은 5원 헤테로아릴이다.

[0197] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0198] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)로 치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0199] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0200] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0201] 일부 실시양태에서, R_3은 피라졸릴이다.

[0202] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 R_{3S}로 치환된 피라졸릴이다.

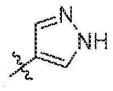
[0203] 일부 실시양태에서, R_3은 하나 이상의 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)로 치환된 피라졸릴이다.

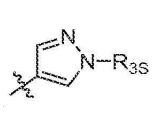
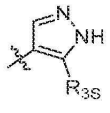
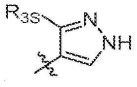
[0204] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{3S}는 독립적으로 할로이다.

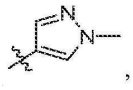
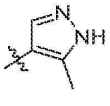
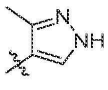
[0205] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{3S}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

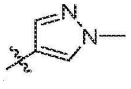
[0206] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{3S}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.

[0207] 일부 실시양태에서, 각각의 R_{3S}는 메틸이다.

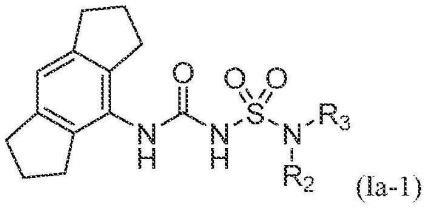
[0208] 일부 실시양태에서, R_3은  이다.

[0209] 일부 실시양태에서, R_3은 , , 또는  이다.

[0210] 일부 실시양태에서, R_3은 , , 또는  이다.

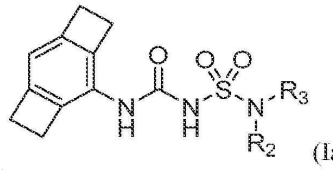
[0211] 일부 실시양태에서, R_3은  이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia-1) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0213] 
(Ia-1)

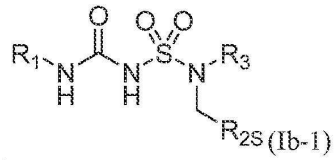
[0214] (상기 식에서, R_2 및 R_3은 본원에 기재된 바와 같음).

[0215] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia-2) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0216] 
(Ia-2)

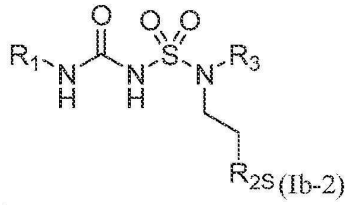
[0217] (상기 식에서, R_{1S}, R_2 및 R_3은 본원에 기재된 바와 같음).

[0218] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib-1) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0219] 
(Ib-1)

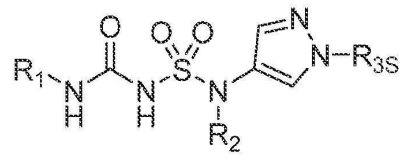
[0220] (상기 식에서, R_1, R_{2S} 및 R_3은 본원에 기재된 바와 같음).

[0221] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib-2) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0222] 
(Ib-2)

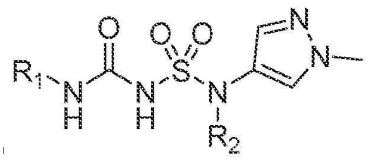
[0223] (상기 식에서, R_1, R_{2S} 및 R_3은 본원에 기재된 바와 같음).

[0224] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic-1) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0225] 
(Ic-1)

[0226] (상기 식에서, R_1, R_2 및 R_{3S}는 본원에 기재된 바와 같음).

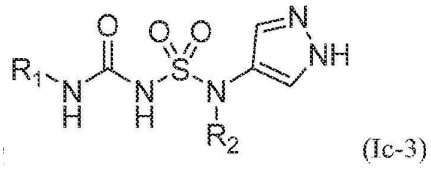
[0227] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic-2) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0228] 
(Ic-2)

[0229] (상기 식에서, R_1 및 R_2는 본원에 기재된 바와 같음).

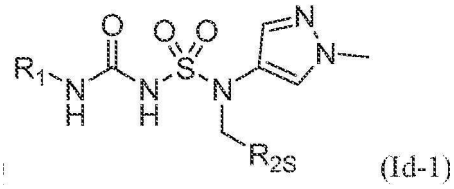
[0230] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic-3) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는

염이다:

[0231] 
(Ic-3)

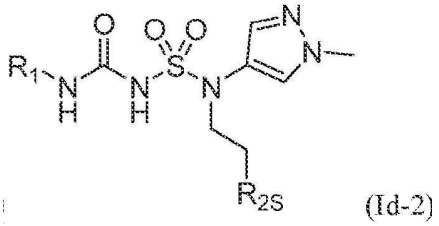
[0232] (상기 식에서, R_1 및 R_2는 본원에 기재된 바와 같음).

[0233] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id-1) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0234] 
(Id-1)

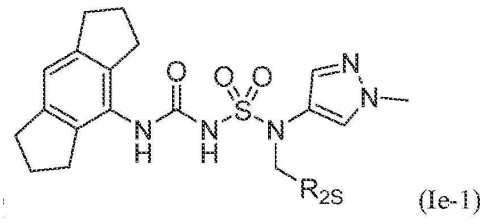
[0235] (상기 식에서, R_1 및 R_{2S}는 본원에 기재된 바와 같음).

[0236] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id-2) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0237] 
(Id-2)

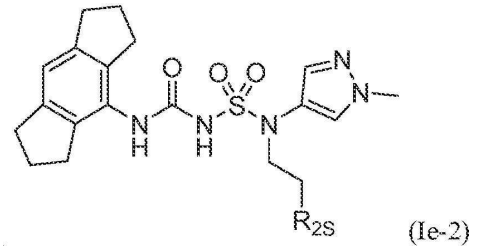
[0238] (상기 식에서, R_1 및 R_{2S}는 본원에 기재된 바와 같음).

[0239] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie-1) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0240] 
(Ie-1)

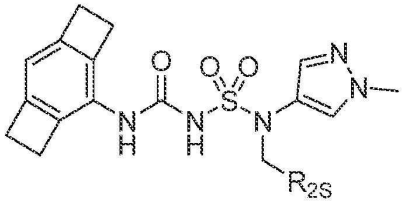
[0241] (상기 식에서, R_{2S}는 본원에 기재된 바와 같음).

[0242] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie-2) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0243] 
(Ie-2)

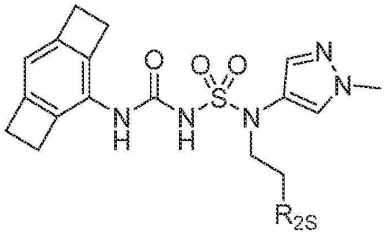
[0244] (상기 식에서, R_{2S}는 본원에 기재된 바와 같음).

[0245] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie-3) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0246] 
(Ie-3)

[0247] (상기 식에서, R_{2S}는 본원에 기재된 바와 같음).

[0248] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie-4) 또는 이의 프로드러그, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염이다:

[0249] 
(Ie-4)

[0250] (상기 식에서, R_{2S}는 본원에 기재된 바와 같음).

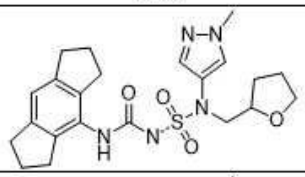
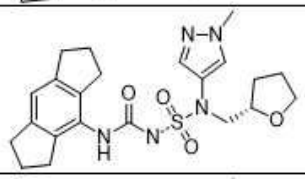
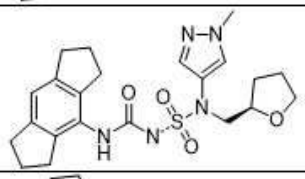
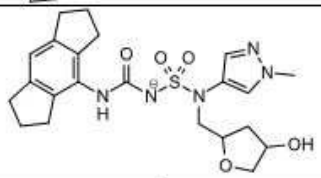
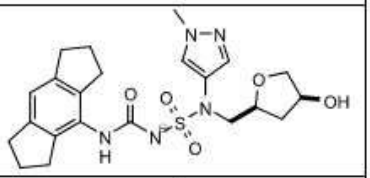
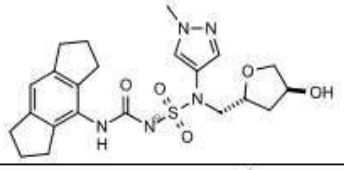
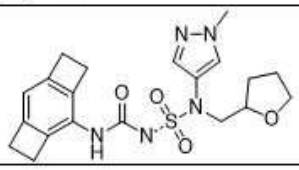
[0251] 본원에 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 경우, R_1, R_2, R_{2S}, R_3, 및 R_{3S}는 각각, 적용 가능한 경우, 본원에 기재된 기로부터 선택될 수 있고, 임의의 R_1, R_2, R_{2S}, R_3, 및 R_{3S}에 대해 본원에 기재된 임의의 기는, 적용 가능한 경우, R_1, R_2, R_{2S}, R_3, 및 R_{3S}의 나머지 중 하나 이상에 대해 본원에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있는 것으로 이해된다.

[0252] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0253] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다.

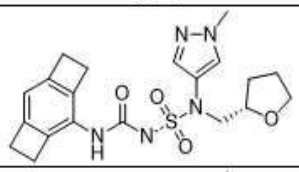
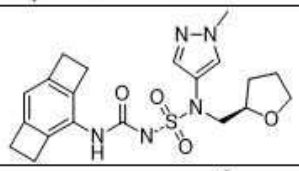
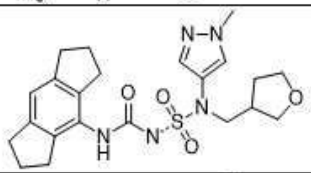
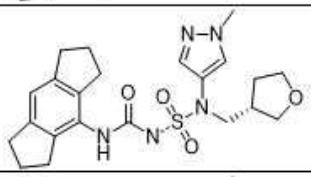
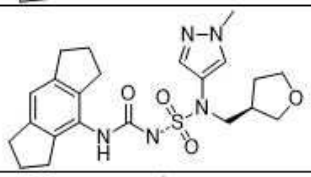
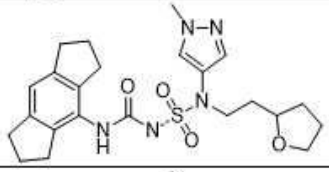
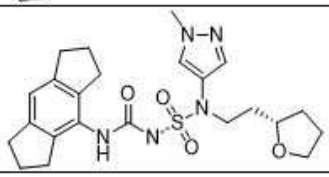
[0254] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물로부터 선택된다.

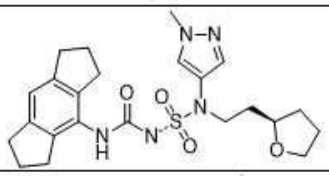
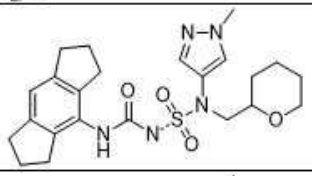
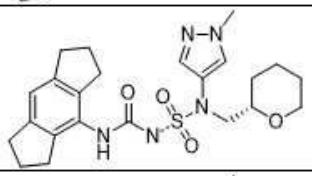
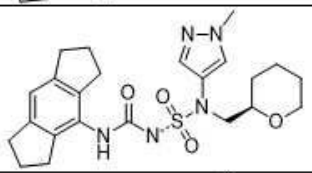
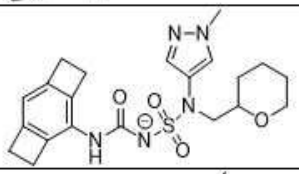
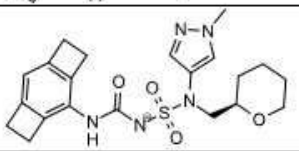
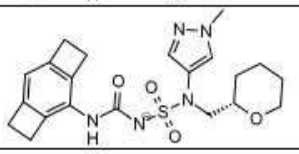
[0255] 표 1

화합물 No.	구조
1	
1A	
1B	
2	
2A	
2B	
3	

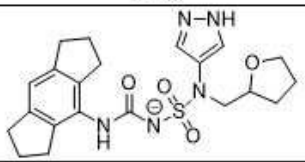
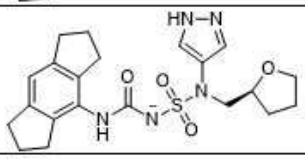
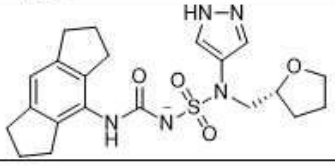
[0256]

[0257]

화합물No.	구조
3A	
3B	
4	
4A	
4B	
5	
5A	

화합물 No.	구조
5B	
6	
6A	
6B	
7	
7A	
7B	

[0258]

화합물 No.	구조
8	
8A	
8B	

[0259]

[0260] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체인 화합물(예를 들어, 동위원소 표지된 화합물)을 제공한다.

[0261] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하

나의 동위원소 유도체이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0263] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체이다.

[0264] 동위원소 유도체는 당 분야에서 인지된 임의의 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

[0265] 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물이다.

[0266] 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0267] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 프로드러그 및 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0270] 중수소 표지된 화합물은 중수소의 자연 존재비인 0.015%보다 실질적으로 더 큰 중수소의 존재비를 갖는 중수소 원자를 포함하는 것으로 이해된다.

[0271] 일부 실시양태에서, 중수소 표지된 화합물은 각각의 중수소 원자에 대해 적어도 3500(각각의 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 중수소 농축 인자를 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "중수소 농축 인자(deuterium enrichment factor)"는 중수소 존재비와 중수소의 자연 존재비 사이의 비율을 의미한다.

[0272] 중수소 표지된 화합물은 당 분야에서 인식된 다양한 기술 중 임의의 것을 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 중수소 표지된 화합물은 일반적으로 중수소 표지되지 않은 시약을 중수소 표지된 시약으로 대체함으로써 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

[0273] 전술한 중수소 원자(들)를 함유하는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 본 발명의 범위 내에 있다. 또한, 중수소(즉, ^{2}H)를 사용한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 특정한 치료적 장점, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요구 감소를 제공할 수 있다.

[0274] 의심의 여지를 피하기 위해, 본 명세서에서 기가 "본원에 기재된"에 의해 한정되는 경우, 상기 기는 그 기에 대해 각각의 및 모든 특정 정의뿐만 아니라 처음에 발생하는 가장 넓은 범위의 정의도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0275] 본 개시의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 충분히 염기성인 본 개시의 화합물의 산 부가염, 예를 들어, 무기산 또는 유기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 시트르산 메탄 설포네이트 또는 말레산과의 산 부가염이다. 게다가, 충분하게 산성인 본 개시의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘염, 암모늄염, 또는 약학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기와의 염, 예를 들어, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스(2-하이드록시에틸)아민과의 염이다.

[0276] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염은 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 상기 화합물의 모든 이성질체 형태의 다형체를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0277] 본원에서 사용되는 용어 "이성질 현상(isomerism)"은 동일한 분자식을 갖지만 이들 원자의 결합 순서 또는 공간에서 이들 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 공간에서 이들 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체 이성질체"로 지칭한다. 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체를 "부분입체 이성질체"로 지칭하고, 서로 중첩되지 않

는 거울상인 입체 이성질체를 "거울상 이성질체" 또는 때때로 광학 이성질체로 지칭한다. 반대 키랄성의 개별 거울상 이성질체 형태를 동일한 양으로 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"로 지칭한다.

[0278] 본원에서 사용되는 용어 "키랄 중심"은 4 개의 동일하지 않은 치환기가 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0279] 본원에서 사용되는 용어 "키랄 이성질체"는 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 하나 초과의 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 혼합물로 존재할 수 있으며, 이를 "부분입체 이성질체 혼합물(diastereomeric mixture)"로 지칭한다. 하나의 키랄 중심이 존재하는 경우, 입체 이성질체는 그 키랄 중심의 절대 배열(R 또는 S)을 특징으로 할 수 있다. 절대 배열은 키랄 중심에 결합된 치환기의 공간 배열을 지칭한다. 고려 중인 키랄 중심에 결합된 치환기는 칸(Cahn), 인골드(Ingold) 및 프렐로그(Prelog)의 시퀀스 규칙(Sequence Rule)에 따라 순위가 매겨진다(Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[0280] 본원에서 사용되는 용어 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 사이클로알킬 링커(예를 들어, 1,3-사이클로부틸)에 대한 회전 장애로 인해 존재하는 부분입체 이성질체를 의미한다. 이들 배열은 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따라 기가 분자 내의 이중 결합의 동일하거나 반대쪽에 있음을 나타내는 접두사 시스(cis) 및 트랜스(trans), 또는 Z 및 E에 의해 이들의 명칭에서 구별된다.

[0281] 본 개시의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체로서 나타낼 수 있음이 이해되어야 한다. 또한 화합물이 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 가질 때, 모든 이성질체 형태는 본 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 의도되고, 화합물의 명명이 임의의 이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 하며, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다.

[0282] 본 개시에서 논의된 구조 및 기타 화합물은 이의 모든 아트로프 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한 모든 아트로프 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다.

[0283] 본원에서 사용되는 용어 "아트로프 이성질체(atropic isomer)"는 두 이성질체의 원자가 공간에서 상이하게 배열된 입체 이성질체의 한 유형이다. 아트로프 이성질체는 중심 결합에 대해 큰 기의 회전 방해에 의해 야기되는 이들의 제한된 회전으로 인해 존재한다. 이러한 아트로프 이성질체는 전형적으로 혼합물로서 존재하지만, 최근 크로마토그래피 기술의 진전으로 인해, 선택되는 경우에 2종의 아트로프 이성질체의 혼합물을 분리할 수 있게 되었다.

[0284] 본원에서 사용되는 용어 "호변 이성질체"는 평형으로 존재하고 한 이성질체 형태에서 또 다른 이성질체 형태로 용이하게 변환되는 2 개 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이 변환은 인접한 공액 이중 결합의 전환(switch)을 수반하는 수소 원자의 형식적 이동을 초래한다. 호변 이성질체는 용액에서 호변이성질체 세트의 혼합물로 존재한다. 호변 이성질체화가 가능한 용액에서, 호변 이성질체의 화학 평형은 도달될 것이다. 호변 이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 요인에 의존한다. 호변이성질체화에 의해 상호전환될 수 있는 호변 이성질체의 개념을 호변이성질 현상(tautomerism)으로 지칭한다. 가능한 다양한 유형의 호변이성질 현상 중, 두 가지가 통상적으로 관찰된다. 케토-엔올 호변이성질 현상에서 전자와 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-사슬 호변이성질 현상은 당 사슬 분자의 알데하이드기(-CHO)가 동일한 분자의 하이드록시기(-OH) 중 하나와 반응하여 글루코스에 의해 나타나는 바와 같이 사이클릭(고리 모양) 형태를 제공하기 때문에 발생한다.

[0285] 본 개시의 화합물은 상이한 호변 이성질체로서 도시될 수 있음이 이해되어야 한다. 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범위 내에 포함되도록 의도되며, 화합물의 명명이 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는다는 것이 또한 이해되어야 한다. 특정 호변 이성질체는 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있음이 이해될 것이다.

[0286] 분자식은 동일하지만 이들 원자의 결합 순서 또는 성질이 상이하거나 또는 공간에서 이들 원자의 배열이 상이한 화합물을 "이성질체"로 지칭한다. 공간에서 이들 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체 이성질체"로 지칭한다. 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체를 "부분입체 이성질체"로 지칭하고, 서로 중첩되지 않는 거울상인 것을 "거울상 이성질체"로 지칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 가질 때, 예를 들어, 비대칭 중심에 4 개의 상이한 기가 결합되는 경우, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며 칸 및 프렐로그의 R 및 S 시퀀싱 규칙에 의해, 또는 분자가 편광된 광의 평면을 회전하는 방식으로 우회전성(dextrorotatory) 또는 좌회전성(levorotatory)(즉, 각기 (+) 또는 (-) 이성질체)으로 표기되는 방식으로 기재된다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물로 존재할 수 있다. 동

일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"로 부른다.

[0287] 본 개시의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고; 따라서 이러한 화합물은 개별 (R) 또는 (S) 입체이성질체 또는 이의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구항에서 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별 거울상 이성질체와 이의 라세미 혼합물 또는 다른 혼합물 둘 모두를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성 또는 라세미 형태의 분해에 의한 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리를 위한 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있다(문헌[Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 논의 참조). 본 개시의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심(E 및 Z 이성질체)을 가질 수 있다. 본 개시는 인플라마좀 억제 활성을 갖는 모든 광학, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체 및 이의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0288] 본 개시는 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 본 개시의 화합물을 포함한다.

[0289] 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 화합물 자체뿐만 아니라 적용 가능한 경우 이의 염, 및 이의 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 염은 음이온과 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 양으로 하전된 기(예를 들어, 아미노) 간에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 설파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트 및 아세테이트(예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다.

[0290] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 음이온"은 약학적으로 허용되는 염을 형성하기에 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 양이온과 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 음으로 하전된 기(예를 들어, 카르복실레이트) 간에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온 또는 디에틸아민 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다. 본원에 개시된 치환된 화합물은 또한 4차 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.

[0291] 본 개시의 화합물, 예를 들어, 화합물의 염은 수화되거나 수화되지 않은(무수) 형태로 존재하거나 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 수화물의 비제한적인 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.

[0292] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 몰비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우 형성된 용매화물은 수화물이며; 용매가 알콜인 경우, 형성된 용매화물은 알콜레이트이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 1 개의 물질 분자와의 조합으로 형성되며, 여기서 물은 H_2O로서 이의 분자 상태를 유지한다.

[0293] 본원에서 사용되는 용어 "유사체(analog)"는 다른 것과 구조적으로 유사하지만 (하나의 원자를 상이한 원소의 원자로 대체하거나 특정 작용기가 있는 경우, 또는 한 작용기를 다른 작용기로 대체하는 경우와 같이) 조성이 약간 상이한 화합물을 의미한다. 따라서 유사체는 기준 화합물에 대하여 구조 또는 기원에서가 아니라 기능 및 외관에서 유사하거나 필적하는 화합물이다.

[0294] 본원에서 사용되는 용어 "유도체"는 공통된 핵심 구조를 갖고 본원에 기재된 바와 같은 다양한 기로 치환된 화합물을 지칭한다.

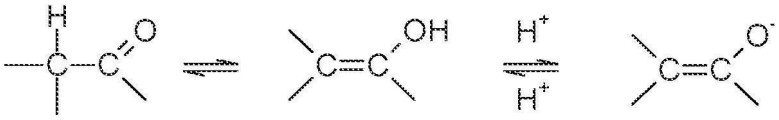
[0295] 본원에서 사용되는 용어 "생동등체(bioisostere)"는 원자 또는 원자들의 군과 대체로 유사한 또 다른 원자 또는 원자들의 군의 교환으로부터 생성되는 화합물을 지칭한다. 생동등체 대체의 목적은 모 화합물과 유사한 생물학적 특성을 갖는 새로운 화합물을 생성하는 것이다. 생동등체 대체는 물리화학적 또는 위상적 기반일 수 있다. 카르복실산 생동등체의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 아실 설폰아미드, 테트라졸, 설포네이트 및 포스포네이트를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996]을 참조한다.

[0296] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물은 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태, 예를 들어, 수화된 형태로 존재할 수 있음이 이해되어야 한다. 적합한 약학적으로 허용되는 용매화물은, 예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물과 같은 수화물이다. 본 개시는 인플라마좀 억제 활성을 갖는 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0297] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 개시는 인플라마좀 억제 활

성을 갖는 이러한 모든 형태, 또는 이의 혼합물을 포함하는 것도 또한 이해되어야 한다. 결정질 물질은 통상적인 기술, 예컨대, X선 분말 회절 분석, 시차 주사 열량측정법, 열 중력측정 분석, 확산 반사 적외선 푸리에 변환(Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform; DRIFT) 분광법, 근 적외선(Near Infrared; NIR) 분광법, 용액 및/또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광법을 사용하여 분석할 수 있다는 것이 일반적으로 공지되어 있다. 이러한 결정질 물질의 물 함량은 칼 피셔(Karl Fischer) 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0298] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 다수의 상이한 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있고 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위해, 화합물은 여러 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고, 하나만 구체적으로 기재되거나 나타내는 경우, 그럼에도 불구하고 다른 모든 호변이성질체는 화학식 (I)에 의해 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는 케토-, 엔올-, 및 엔올레이트- 형태를 포함하며, 예를 들어, 하기 호변 이성질체 쌍을 포함한다: 케토/에놀(하기에 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, 및 니트로/아시-니트로.

[0299] 

케토 에놀 에놀레이트

[0300] 아민 작용기를 함유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 또한 N-옥사이드를 형성할 수 있다. 아민 작용기를 함유하는 화학식 (I)의 화합물에 대한 본원의 언급은 또한 N-옥사이드를 포함한다. 화합물이 여러 아민 작용기를 함유하는 경우, 하나 또는 하나 초과의 질소 원자가 산화되어 N-옥사이드를 형성할 수 있다. N-옥사이드의 특정 예는 3차 아민 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥사이드이다. N-옥사이드는 상응하는 아민을 과산화수소 또는 과산(예를 들어, 퍼옥시카르복실산)과 같은 산화제로 처리하여 형성될 수 있는데, 예를 들어, 문헌[Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]를 참조한다. 더욱 특히, N-옥사이드는, 예를 들어, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 아민 화합물을 메타-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA)과 반응시키는 문헌[L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0301] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 개시의 화합물을 방출하는 프로드러그의 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그는 본 개시의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성을 변경하기 위해 사용될 수 있다. 본 개시의 화합물이 특성-개질기가 결합될 수 있는 적합한 기 또는 치환기를 함유할 때 프로드러그가 형성될 수 있다. 프로드러그의 예는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물에서의 설포닐우레아기에 생체 내 절단 가능한 알킬 또는 아실 치환기를 함유하는 유도체를 포함한다.

[0302] 따라서, 본 개시는 유기 합성에 의해 이용 가능하게 되는 경우 및 이의 프로드러그의 절단에 의해 인간 또는 동물 체내에서 이용 가능하게 되는 경우의 상기 정의된 바와 같은 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시는 유기 합성 수단에 의해 생성된 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물과 또한 전구체 화합물의 대사에 의해 인간 또는 동물의 체내에서 생성되는 이러한 화합물을 포함하고, 즉, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 합성으로 생성된 화합물 또는 대사로 생성된 화합물일 수 있다.

[0303] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는 바람직하지 않은 약리학적 활성 및 과도한 독성 없이 인간 또는 동물의 체내에 투여하기에 적합한 것으로서 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다. 프로드러그의 다양한 형태는, 예를 들어, 하기 문헌에 기재되어 있다: a) 문헌[Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)]; b) 문헌[Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)]; c) 문헌[A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; d) 문헌[H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); e) 문헌[H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; f) 문헌[N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)]; g) 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14]; 및 h) 문헌[E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987].

[0304] 하이드록시기를 갖는, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그

는, 예를 들어, 생체내 절단 가능한 이의 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시기를 함유하는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 절단가능한 에스테르 또는 에테르는, 예를 들어, 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모 하이드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스테르 또는 에테르이다. 하이드록시기에 적합한 약학적으로 허용되는 에스테르 형성기는 포스페이트 에스테르(포스포르아미드 사이클릭 에스테르 포함)와 같은 무기 에스테르를 포함한다. 하이드록시기에 적합한 추가의 약학적으로 허용되는 에스테르 형성기는 C_1-C_{10} 알카노일기, 예컨대, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기, C_1-C_{10} 알콕시카르보닐기, 예컨대, 에톡시카르보닐, N,N-(C_1-C_6 알킬)$_2$카르바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 하이드록시기에 적합한 약학적으로 허용되는 에테르 형성기는 α-아실옥시알킬기, 예컨대, 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸기를 포함한다.

[0305] 카르복시기를 갖는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는, 예를 들어, 생체내 절단 가능한 이의 아미드, 예를 들어, 아민, 예컨대, 암모니아, C_{1-4}알킬아민, 예컨대, 메틸아민, (C_1-C_4 알킬)$_2$아민, 예컨대, 디메틸아민, N-에틸-N-메틸아민 또는 디에틸아민, C_1-C_4 알콕시-C_2-C_4 알킬아민, 예컨대, 2-메톡시에틸아민, 페닐-C_1-C_4 알킬아민, 예컨대, 벤질아민 및 아미노산, 예컨대, 글리신을 사용하여 형성된 아미드 또는 이의 에스테르이다.

[0306] 아미노기를 갖는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 프로드러그는, 예를 들어, 생체내 절단 가능한 이의 아미드 유도체이다. 아미노기로부터의 적합한 약학적으로 허용되는 아미드는, 예를 들어, C_1-C_{10} 알카노일기, 예컨대, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸기를 사용하여 형성된 아미드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일기 상의 고리 치환기의 예는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0307] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 투여 후 인간 또는 동물 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사산물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 전술한 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과도 또한 전구체 화합물(프로드러그)의 대사를 통해 발휘될 수 있다.

[0308] 적합하게는, 본 개시는 본원에 정의된 생물학적 활성을 갖지 않는 임의의 개별 화합물을 배제한다.

[0309] **합성 방법**

[0310] 일부 양상에서, 본 개시는 본 개시의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0311] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 단계를 포함하는 화합물의 방법을 제공한다.

[0312] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법에 의해 얻을 수 있거나, 얻어지거나 또는 직접 얻어지는 화합물을 제공한다.

[0313] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법에 사용하기에 적합한 본원에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다.

[0314] 본 개시의 화합물은 당 분야에 공지된 임의의 적합한 기술에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물의 특정 제조 방법은 첨부된 실시예에 더 기재되어 있다.

[0315] 본원에 기재된 합성 방법의 설명 및 출발 물질의 제조에 사용된 임의의 참조된 합성 방법에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험의 지속시간 및 후처리 절차를 포함하는 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0316] 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 이용되는 시약 및 반응 조건과 상용 가능해야 함을 이해한다.

[0317] 본원에 정의된 공정에서 본 개시의 화합물의 합성 동안, 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 이의 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환기를 보호하는 것이 바람직할 수 있음이 인지될 것이다. 숙련된 화학자는 이

러한 보호가 요구될 때와 이러한 보호기를 어떻게 배치할 수 있고 나중에 제거할 수 있는 지를 인지할 것이다. 보호기의 예는 이 주제에 대한 많은 일반 교재들 중 하나인 예를 들어, 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]을 참조한다. 보호기는 해당 보호기의 제거에 적절한 것으로서 문헌에 기재되어 있거나 숙련된 화학자에게 알려진 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있고, 이러한 방법은 분자 내의 다른 위치에 있는 기들을 최소한으로 방해하면서 보호기의 제거를 달성하도록 선택된다. 따라서, 반응물이, 예를 들어, 아미노, 카르복시 또는 하이드록시와 같은 기를 포함하는 경우 본원에 언급된 반응의 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0318] 예로서, 아미노 또는 알킬아미노기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어, 아실기, 예를 들어, 알카노일기, 예컨대, 아세틸, 알콕시카르보닐기, 예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 또는 t-부톡시카르보닐기, 아릴메톡시카르보닐기, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일기, 예를 들어, 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 변한다. 따라서, 예를 들어, 아실기, 예컨대, 알카노일 또는 알콕시카르보닐기 또는 아로일기는, 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어, 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 같은 적합한 염기로 가수분해함으로써 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실기, 예컨대, 3차-부톡시카르보닐기는, 예를 들어, 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 적합한 산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐기, 예컨대, 벤질옥시카르보닐기는, 예를 들어, 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소첨가에 의해, 또는 루이스 산, 예를 들어, 보론트리스(트리플루오로아세테이트)를 사용한 처리에 의해 제거될 수 있다. 일차 아미노기에 대한 적합한 대안적인 보호기는, 예를 들어, 알킬아민, 예를 들어, 디메틸아미노프로필아민 또는 하이드라진을 사용한 처리로 제거될 수 있는 프탈로일기이다.

[0319] 하이드록시기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어, 아실기, 예를 들어, 알카노일기, 예컨대, 아세틸, 아로일기, 예를 들어, 벤조일, 또는 아릴메틸기, 예를 들어, 벤질이다. 상기 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실기, 예컨대, 알카노일 또는 아로일기는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 암모니아와 같은 적합한 염기를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 벤질기와 같은 아릴메틸기는, 예를 들어, 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소첨가에 의해 제거될 수 있다.

[0320] 카르복시기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어, 수산화나트륨과 같은 염기를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있는, 예를 들어, 에스테르화기, 예를 들어, 메틸 또는 에틸 기, 또는 예를 들어, 산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산과 같은 유기산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있는, 예를 들어, 3차-부틸기, 또는 예를 들어, 촉매, 예컨대, 탄소상 팔라듐 상에서의 수소첨가에 의해 제거될 수 있는, 예를 들어, 벤질기이다.

[0321] 일단 화학식 (I)의 화합물이 본원에 정의된 공정 중 어느 하나에 의해 합성되면, 그 공정은 그 후 하기의 추가 단계를 더 포함할 수 있다: (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 단계; (ii) 화학식 (I)의 화합물을 또 다른 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계; (iii) 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계; 및/또는 (iv) 이의 프로드러그를 형성하는 단계.

[0322] 생성된 화학식 (I)의 화합물은 당 분야에 공지된 기술을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다.

[0323] 편리하게는, 화합물의 반응은 바람직하게는 각각의 반응 조건 하에서 불활성인 적합한 용매의 존재 하에 수행된다. 적합한 용매의 예는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 탄화수소, 예컨대, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌; 염소화된 탄화수소, 예컨대, 트리클로르에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜, 예컨대, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 3차-부탄올; 에테르, 예컨대, 디에틸에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸 에테르(CPME), 메틸 3차-부틸 에테르(MTBE) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대, 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글라임); 케톤, 예컨대, 아세톤, 메틸이소부틸케톤(MIBK) 또는 부타논; 아미드, 예컨대, 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸피롤리디논(NMP); 니트릴, 예컨대, 아세토니트릴; 설폭사이드, 예컨대, 디메틸 설폭사이드(DMSO); 니트로 화합물, 예컨대, 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대, 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트, 또는 상기 용매들의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 포함한다.

[0324] 반응 온도는 반응 단계 및 사용된 조건에 따라 적합하게는 약 -100℃ 내지 300℃이다.

[0325] 반응 시간은 일반적으로 각각의 화합물의 반응성 및 각각의 반응 조건에 따라 1분의 몇 분의 1 내지 수일의 범위 내에 있다. 적합한 반응 시간은 당 분야에 공지된 방법, 예를 들어, 반응 모니터링에 의해 용이하게 결정될

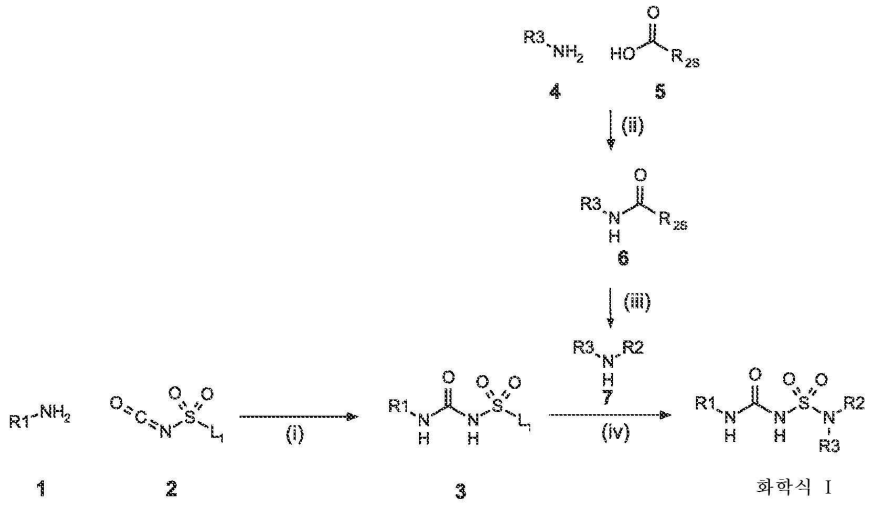
수 있다. 상기 주어진 반응 온도에 기초하여, 적합한 반응 시간은 일반적으로 10분 내지 48시간의 범위 내에 있다.

[0326] 더욱이, 본원에 기재된 절차를 당 분야의 통상의 기술과 함께 이용함으로써, 본 개시의 추가 화합물을 용이하게 제조할 수 있다. 당업자는 하기 제조 절차의 조건 및 공정의 알려진 변형을 사용하여 이들 화합물을 제조할 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0327] 유기 합성 분야의 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 본 개시의 화합물은 다양한 합성 경로에 의해 용이하게 접근 가능하며, 그 중 일부는 첨부된 실시예에 예시되어 있다. 당업자는 본 개시의 화합물을 얻기 위해 어떤 종류의 시약 및 반응 조건이 사용되어야 하고, 필요하거나 유용한 경우 어떤 특정한 경우에 이들이 어떻게 적용 및 조정되어야 하는지를 용이하게 인식할 것이다. 또한, 본 개시의 화합물 중 일부는 환원, 산화, 부가 또는 치환 반응과 같은 표준 합성 방법을 적용하여 적합한 조건 하에서 본 개시의 다른 화합물을 반응시킴으로써, 예를 들어, 본 개시의 화합물, 또는 이의 적합한 전구체 분자에 존재하는 한 특정 작용기를 또 다른 작용기로 전환시킴으로써 용이하게 합성할 수 있고; 상기 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 마찬가지로, 당업자는 필요하거나 유용한 경우 언제든 합성 보호기(또는 보호기)를 적용할 것이고; 적합한 보호기뿐만 아니라 이를 도입하고 제거하는 방법도 화학 합성 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)]에 더 상세히 기재되어 있다.

[0328] 본 출원의 화합물의 제조를 위한 일반적인 경로는 본원에서 반응식 1 및 반응식 2에 기재되어 있다.

[0329] **반응식 1**



[0330]

[0331] 반응식 1에서, L_1은 적합한 이탈기(예를 들어, Cl 또는 또 다른 할라이드)이다.

[0332] 반응 (i)은 적합한 용매(예를 들어, 디이소프로필 에테르 또는 디클로로메탄) 중에서, 및 임의로 냉각된 온도(예를 들어, 0℃ 또는 -15℃)에서 아민 1을 이소시아네이트 2와 반응시켜 중간체 3을 수득함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중간체 3은 분리되지 않고 용액으로서 직접 사용될 수 있다.

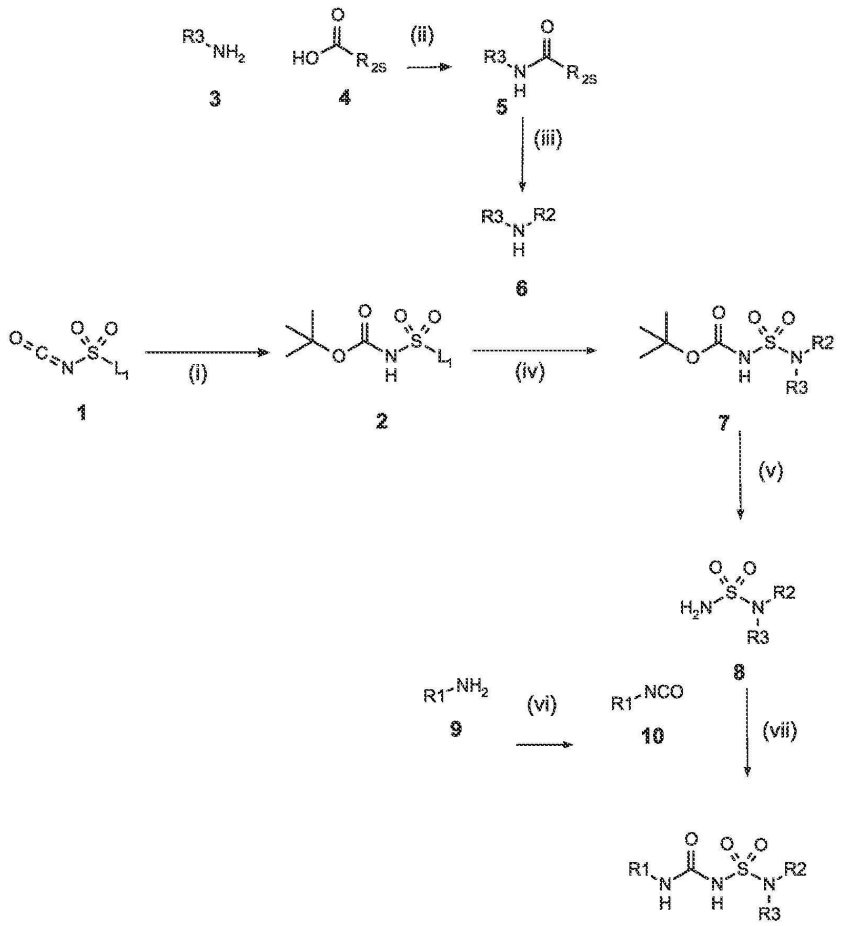
[0333] 반응 (ii)는 커플링제(예를 들어, HATU 또는 EDCI)의 존재 하에 적합한 용매(예를 들어, DMF) 중에서 아민 4를 산 5와 반응시켜 중간체 6을 수득함으로써 수행될 수 있다.

[0334] 반응 (iii)은 아미드 6을 적합한 용매(예를 들어, THF) 중에서 적합한 환원제(예를 들어, $LiAlH_4$)와, 임의로 가열하면서(예를 들어, 70℃로) 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 중간체 7은 정제에 의해(예를 들어, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취용 HPLC에 의해) 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중간체 7은 유리 아민 또는 염(예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염)으로서 분리된다.

[0335] 반응 (iv)는 중간체 3을 적합한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란) 중에서, 염기(예를 들어, 소듐 하이드라이드 또는 소듐 하이드록사이드)의 존재 하에, 및 임의로, 촉매(예를 들어, 4-(디메틸아미노)-피리딘)의 존재 하에 중간체 7과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득함으로써 수행될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 정제에 의해(예를 들어, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취용 HPLC에 의해) 분리될 수 있다. 일부 실시양태

에서, 화학식 (I)의 화합물은 중성 화합물 또는 염(예를 들어, 나트륨 염)으로서 분리된다.

[0336] **반응식 2**



화학식 I

[0337]

[0338] 반응식 2에서, L_1은 적합한 이탈기(예를 들어, Cl 또는 또 다른 할라이드)이다.

[0339] 반응 (i)은 이소시아네이트 1을 적합한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란) 중에서, 및 임의로, 냉각된 온도(예를 들어, 0℃)에서 3차-부탄올과 반응시켜 중간체 2를 수득함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중간체 2는 이후 직접 분리되지 않고 용액으로서 직접 사용된다.

[0340] 반응 (ii)는 커플링제(예를 들어, HATU 또는 EDCI)의 존재 하에 적합한 용매(예를 들어, DMF) 중에서 아민 3을 산 4와 반응시켜 중간체 5를 수득함으로써 수행될 수 있다.

[0341] 반응 (iii)은 아미드 5를 적합한 용매(예를 들어, THF) 중에서 적합한 환원제(예를 들어, $LiAlH_4$)와, 임의로 가열하면서(예를 들어, 70℃로) 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 중간체 6은 정제에 의해(예를 들어, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취용 HPLC에 의해) 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중간체 7은 유리 아민 또는 염(예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염)으로서 분리된다.

[0342] 반응 (iv)는 적합한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란) 중에서 및 염기(예를 들어, 디이소프로필에틸-아민)의 존재 하에 중간체 6을 중간체 2와 반응시켜 중간체 7을 수득함으로써 수행될 수 있다. 중간체 7은 정제에 의해(예를 들어, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취용 HPLC에 의해) 분리될 수 있다.

[0343] 반응 (v)는 중간체 7을 적합한 용매(예를 들어, 1,4-디옥산 또는 디클로로메탄) 중에서 적합한 산(예를 들어, 염산 또는 트리플루오로아세트산)과, 및 임의로 냉각된 온도(예를 들어, 0℃)에서 반응시켜 중간체 8을 수득함으로써 수행될 수 있다. 중간체 8은 정제에 의해(예를 들어, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취용 HPLC에 의해) 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중간체 8은 유리 아민 또는 염(예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염)으로서 분리된다.

[0344] 반응 (vi)는 적합한 염기(예를 들어, 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민)의 존재 및 적합한 용매(예를 들어, 1,4-디옥산)의 존재 하에, 및 임의로, 상승된 온도(예를 들어, 40℃)에서 1차 아민 9를 적합한 시약(예를 들어, 트리포스겐)과 반응시켜 중간체 10을 수득함으로써 수행될 수 있다.

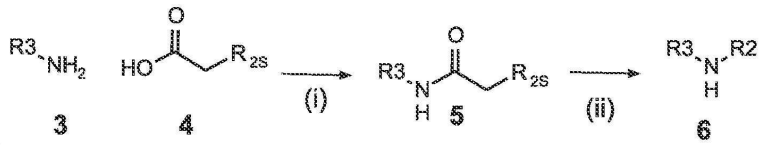
[0345] 반응 (vii)는 적합한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란) 중에서, 염기(예를 들어, 소듐 하이드라이드 또는 소듐 하이드록사이드)의 존재 하에, 및 임의로, 촉매(예를 들어, 4-(디메틸아미노)-피리딘)의 존재 하에 중간체 8을 중간체 10과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 반응 (vii)는 냉각된 온도(예: 예를 들어, 0℃)에서 수행될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 정제에 의해(예를 들어, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 또는 분취용 HPLC에 의해) 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 중성 화합물 또는 염(예를 들어, 나트륨 염)으로서 분리된다.

[0346] 상기 나타낸 설명 및 화학식에서, 달리 지시되지 경우를 제외하고 다양한 기는 본원에 정의된 바와 같다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 합성 목적을 위해, 반응식에서 화합물은 본원에 개시된 화합물의 일반적인 합성 방법론을 예시하기 위해 선택되는 치환기를 갖는 단순한 대표적인 것이다.

[0347] 화학식 (I)의 중성 화합물은 당 분야의 관용적인 기술(예를 들어, pH 조정 및 임의로 추출(예를 들어, 유기 상으로))을 사용하여 염(예를 들어, 나트륨 염)으로 전환될 수 있다는 것이 이해된다. 또한, 화학식 (I)의 화합물의 염(예를 들어, 나트륨 염)은 당 분야의 관용적인 기술(예를 들어, pH 조정 및 임의로 추출(예를 들어, 수성 상으로))을 사용하여 중성 화합물로 전환될 수 있다.

[0348] 화합물이 CH_2CH_2 스페이서를 포함하는 경우(즉, R_2는 $-(CH_2)_{n2}-R_{2S}$이고, 여기서 n_2는 2임), 중간체 6은 상기 기재된 반응을 사용하여 반응식 3에서와 같이 제조될 수 있다.

[0349] **반응식 3**

[0350] 

[0351] **생물학적 검정**

[0352] 전술한 방법에 의해 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은 일단 생성되면, 당업자에게 공지된 다양한 검정을 이용하여 이 화합물을 특징 규명함으로써, 화합물이 생물학적 활성을 갖는 지의 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 분자는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 하기에 기재된 검정을 포함하는 통상적인 검정에 의해 특징규명하여 이들이 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지의 여부를 결정할 수 있다.

[0353] 또한, 고처리량(high-throughput) 스크리닝을 사용하여 이러한 검정을 사용하는 분석을 가속화할 수 있다. 그 결과, 당 분야에 공지된 기술을 사용하여 활성에 대해 본원에 기재된 분자를 신속하게 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 고처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적인 방법론은, 예를 들어, 문헌[Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 제5,763,263호에 기재되어 있다. 고처리량 검정은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 하기 기재된 것들을 포함하는 하나 이상의 상이한 검정 기법들을 사용할 수 있다

[0354] 다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정이 본 개시의 화합물의 효과를 검출하기에 적합할 수 있다. 이들 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 효소 활성 검정, 전기영동 이동도 시프트 검정(electrophoretic mobility shift assay), 리포터 유전자 검정, 시험관내 세포 생존율 검정, 및 본원에 기재된 검정을 포함할 수 있다.

[0355] 일부 실시양태에서, 생물학적 제거는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 NLRP3 활성화 시 IL-1β 방출에 대한 억제 활성을 시험하는 생물학적 제거이다.

[0356] 일부 실시양태에서, 생물학적 검정은 PBMC IC_{50} 결정 검정이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 검정은 PBMC IC_{50} 결정 검정이다.

[0357] **약학적 조성물**

[0358] 일부 양상에서, 본 개시는 활성 성분으로서 본 개시의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0359] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 표 1로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0360] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 명시된 양으로 명시된 성분을 포함하는 제품뿐만 아니라 명시된 양으로 명시된 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포함하는 것으로 의도된다.

[0361] 본 개시의 화합물은 정제, 캡슐(각각 지속 방출 또는 시간 방출 제형을 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀젼과 같은 형태로 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 정맥내(볼루스 또는 주입), 복강내, 국소, 피하, 근육내 또는 경피(예를 들어, 패치) 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 모두 약제 분야의 당업자에게 널리 공지된 형태를 사용한다.

[0362] 본 개시의 제형은 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 허용 가능한 부형제는 용해도 향상제, 킬레이트제, 보존제, 등장화제, 점성/현탁제, 완충제, 및 pH 변경제(modifying agent), 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0363] 임의의 적합한 용해도 향상제를 사용할 수 있다. 용해도 향상제의 예는 사이클로덱스트린, 예컨대, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 메틸-β-사이클로덱스트린, 무작위 메틸화-β-사이클로덱스트린, 에틸화-β-사이클로덱스트린, 트리아세틸-β-사이클로덱스트린, 퍼아세틸화-β-사이클로덱스트린, 카르복시메틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시에틸-β-사이클로덱스트린, 2-하이드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필-β-사이클로덱스트린, 글루코실-β-사이클로덱스트린, 황산화 β-사이클로덱스트린(S-β-CD), 말토실-β-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린 설포부틸 에테르, 분지형-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-γ-사이클로덱스트린, 무작위 메틸화-γ-사이클로덱스트린, 및 트리메틸-γ-사이클로덱스트린, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0364] 임의의 적합한 킬레이트제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 금속 염, 디소듐 에데테이트, 트리소듐 에데테이트, 및 테트라소듐 에데테이트, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0365] 임의의 적합한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 4차 암모늄염, 예컨대, 벤잘코늄 할라이드(바람직하게는, 벤잘코늄 클로라이드), 클로르헥시딘 글루코네이트, 벤제토늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질브로마이드, 페닐머큐리 니트레이트, 페닐머큐리 아세테이트, 페닐머큐리 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 비구아니드, 및 부틸-p-하이드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0366] 수성 비히클은 또한 등장성(삼투압)을 조정하기 위해 등장화제를 포함할 수 있습니다. 등장화제는 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 덱스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0367] 수성 비히클은 또한 점성/현탁제를 함유할 수 있다. 적합한 점성/현탁제는 셀룰로스 유도체, 예컨대, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 가교결합된 아크릴산 폴리머(카르보머), 예컨대, 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜과 가교결합된 아크릴산의 폴리머(카르보폴(Carbopol)-, 예컨대, 카르보폴 934, 카르보폴 934P, 카르보폴 971, 카르보폴 974 및 카르보폴 974P), 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0368] 제형을 허용 가능한 pH(전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 더욱 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 조정하기 위해, 제형은 pH 변경제를 함유할 수 있다. pH 변경제는 전형적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 염산, 및 이의 혼합물의 군으로부터 선택되는 미네랄산 또는 금속 수산화물 염기, 및 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산이다. 이들 산성 및/또는 염기성 pH 변경제는 제형을 표적 허용 pH 범위로 조정하기 위해 첨가된다. 따라서 제형에 따라 산과 염기 둘 모두를 사용할 필요가 없을 수 있고, 산 또는 염기 중 하나의 첨가가 혼합물을 원하는 pH 범위로 만들기에 충분할 수 있다.

[0369] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키는 완충제를 함유할 수 있다. 사용 시, 완충제는 포스페이트 완충제(예컨대, 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 보레이트 완충제(예컨대, 붕산, 또는 디소듐 테트라보레이트를 포함하는 이의 염), 시트레이트 완충제(예컨대, 시트르산 또는 시트르산나트륨을 포함하는 이의 염) 및 ε-아미노카프로산 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0370] 제형은 습윤제를 더 포함할 수 있다. 습윤제의 적합한 부류는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 코폴리머(폴록사머), 피마자유의 폴리에톡실화 에테르, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르(폴리소르베이트), 옥시에틸화 옥틸 페놀의 폴리머(틸록사폴), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스테르, 지방산 글리세릴 에스테르, 수크로스 지방 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0371] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입하거나 정제로 압축할 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼입될 수 있고 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 경구로 적용되어 헹구고 뱉어내거나 삼킨다. 약학적으로 상용성인 결합제 및/또는 애주번트 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.

[0372] 본 개시의 추가 양상에 따라, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께, 상기 정의된 바와 같은 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0373] 본 개시의 조성물은 경구 사용에 적합한 형태(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀젼, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르), 국소 사용에 적합한 형태(예를 들어, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입에 의한 투여에 적합한 형태(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 통기(insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태(예를 들어, 미분된 분말) 또는 비경구 투여에 적합한 형태(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투약을 위한 무균 수성 또는 유성 용액, 또는 직장 투약을 위한 좌제)로 존재할 수 있다.

[0374] 본 개시의 조성물은 당 분야에 널리 공지된 통상적인 약학적 부형제를 사용하는 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용을 위해 의도된 조성물은, 예를 들어, 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0375] 요법에 사용하기 위한 본 개시의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 인플라마좀 관련 병태를 치료 또는 예방하고, 이의 진행을 늦추고/거나 병태와 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.

[0376] 화학식 (I)의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 의약의 널리 공지된 원리에 따라 병태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여 경로에 따라 자연스럽게 변할 것이다.

[0377] **사용 방법**

[0378] 일부 양상에서, 본 개시는 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성(예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0379] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0380] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 연루된 인플라마좀 활성과 관련이 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 인플라마좀 활성이 연루된 질환 또는 장애이다.

[0381] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환, 또는 암이다.

[0382] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애이다.

[0383] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군(CRS)이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 크라이오피린-관련 자가염증 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해 열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부 질환(예를 들어, 여드름) 및 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증(예를 들어, 프리온병)으로부터 선택된다.

[0385] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경변성 질환이다.

[0386] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병 또는 알츠하이머병이다.

[0387] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 피부 질환이다.

[0388] 일부 실시양태에서, 피부 질환은 여드름이다.

[0389] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0390] 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암, 위장관암, 피부암, 비소세포 폐 암종, 뇌암(예를 들어, 교모세포종) 또는 결장직장 선암종이다.

[0391] 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다.

[0392] 일부 양상에서, 본 개시는 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0393] 일부 양상에서, 본 개시는 크라이오피린-관련 자가염증 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해 열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부 질환(예를 들어, 여드름) 및 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증(예를 들어, 프리온병)으로부터 선택되는 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0394] 일부 양상에서, 본 개시는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0395] 일부 실시양태에서, CRS는 COVID-19와 관련이 있다. 일부 실시양태에서, CRS는 입양 세포 요법과 관련이 있다.

[0396] 일부 양상에서, 본 개시는 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0397] 일부 양상에서, 본 개시는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법이 치료적 유효량의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 본 개시의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0398] 일부 양상에서, 본 개시는 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성(예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 억제하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0399] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화

합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0400] 일부 양상에서, 본 개시는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0401] 일부 양상에서, 본 개시는 크라이오피린-관련 자가염증 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해 열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부 장애(예를 들어, 여드름) 및 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증(예를 들어, 프리온병)으로부터 선택되는 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0402] 일부 양상에서, 본 개시는 CRS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CRS를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0403] 일부 양상에서, 본 개시는 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0404] 일부 양상에서, 본 개시는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0405] 일부 양상에서, 본 개시는 인플라마좀(예를 들어, NLRP3 인플라마좀) 활성(예를 들어, 시험관내 또는 생체내)을 억제하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0406] 일부 양상에서, 본 개시는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0407] 일부 양상에서, 본 개시는 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증성 장애, 자가염증성 장애, 자가면역 장애, 신경변성 질환 또는 암을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0408] 일부 양상에서, 본 개시는 크라이오피린-관련 자가염증 증후군(CAPS; 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)), 가족성 지중해 열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 신장 질환(CKD), 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증 및 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증(예를 들어, 프리온병)으로부터 선택되는 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 염증성 장애, 자가염증성 장애 및/또는 자가면역 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0409] 일부 양상에서, 본 개시는 CRS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CRS를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0410] 일부 양상에서, 본 개시는 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병 또는 알츠하이머병)을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0411] 일부 양상에서, 본 개시는 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0412] 본 개시는 인플라마좀 활성의 억제형으로서 기능하는 화합물을 제공한다. 따라서, 본 개시는 시험관내 또는 생체내에서 인플라마좀 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0413] 본 개시의 화합물의 유효성은 당 분야에 기재된 바와 동일한 것을 설명하는 표준 관행에 따라 산업계에서 허용되는 검정/질환 모델에 의해 결정될 수 있으며, 현재의 일반적인 지식에서 확인된다.

[0414] 본 개시는 또한 인플라마좀 활성이 연루되어 있는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 인플라마좀 활성이 연루되어 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0415] 일반적인 수준에서, IL-1 패밀리의 사이토카인의 성숙을 억제하는 본 개시의 화합물은 사이토카인의 IL-1 패밀리에 속하는 사이토카인의 활성 형태의 상승된 수준에 의해 매개되거나 이와 관련된 모든 치료적 징후에서 효과적이다(Sims J. et al. Nature Reviews Immunology 10, 89-102(2010년 2월)).

[0416] 예시적 질환 및 상응하는 참고문헌은 하기에서 제공될 것이다: 염증성, 자가염증성 및 자가면역 질환, 예컨대, CAPS(Dinarello, C. A. Immunity. 2004 Mar;20(3):243-4; Hoffman, H. M. et al. Reumatologia 2005; 21(3)), 통풍, 류마티스 관절염(Gabay, C. et al. Arthritis Research & Therapy 2009, 11:230; Schett, G. et al. Nat Rev Rheumatol. 2016 Jan;12(1):14-24.), 크론병(Jung Mogg Kim Korean J. Gastroenterol. Vol. 58 No. 6, 300-310), COPD(Mortaz, E. et al. Tanaffos. 2011; 10(2): 9-14.), 섬유증(Gasse, P. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009 May 15;179(10):903-13), 비만, 2형 당뇨병((Dinarello, C. A. et al. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2010 Aug;17(4):314-21)) 다발성 경화증(문헌[Coll, R. C. et al. Nat. Med. 2015 Mar;21(3):248-55]의 EAE-모델 참조) 및 많은 기타 질환(Martinon, F. et al. Immunol. 2009. 27:229-65), 예컨대, 파킨슨병 또는 알츠하이머병(Michael, T. et al. Nature 493, 674-678 (2013년 1월 31일); Halle, A. et al., Nat. Immunol. 2008 Aug;9(8):857-65; Saresella, M. et al. Mol. Neurodegener. 2016 Mar 3;11:23) 및 일부 종양학적 장애.

[0417] 적합하게는, 본 개시에 따른 화합물은 사이토카인 방출 증후군(CRS), 염증성 질환, 자가염증성 질환, 자가면역 질환, 신경변성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 상기 염증성, 자가염증성 및 자가면역 질환은 크라이오피린-관련 자가염증 증후군(CAPS, 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)과 같은), 가족성 지중해열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 만성 신장 질환(CKD), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, COPD, 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부 질환(예를 들어, 여드름) 및 프리온병과 같은 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증으로 이루어진 군으로부터 적합하게 선택된다. 상기 신경변성 질환은, 이로 제한되는 것은 아니지만, 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함한다.

[0418] 따라서, 본 개시의 화합물은 크라이오피린-관련 자가염증 증후군(CAPS, 예를 들어, 가족성 한냉 자가염증 증후군(FCAS), 머클-웰스 증후군(MWS), 만성 유아 신경 피부 및 관절(CINCA) 증후군/신생아-발병 다발계 염증성 질환(NOMID)과 같은), 가족성 지중해 열(FMF), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 만성 신장 질환(CKD), 통풍, 류마티스 관절염, 골관절염, 크론병, COPD, 섬유증, 비만, 2형 당뇨병, 다발성 경화증, 피부 질환(예를 들어, 여드름), 프리온병과 같은 단백질 미스폴딩 질환에서 발생하는 신경염증, 신경변성 질환(예를 들어, 파킨슨병, 알츠하이머병) 및 종양학적 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0419] *감염과 관련된 염증성 질환*

[0420] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환이다.

[0421] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 감염과 관련이 있다.

[0422] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 바이러스에 의한 감염과 관련이 있다.

[0423] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 RNA 바이러스에 의한 감염과 관련이 있다. 일부 실시양태에서, RNA 바이러스는 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 단일 가닥 RNA 바이러스는 그룹 IV(양성 가닥) 및 그룹 V(음성 가닥) 단일 가닥 RNA 바이러스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 그룹 IV 바이러스는 코로나바이러스를 포함한다.

[0424] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 코로나바이러스에 의한 감염과 관련이 있다. 일부 실시양태에서, 코로나바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV 2), SARS 코로나바이러스(SARS CoV) 또는 중동 호

흡기 증후군-관련 코로나바이러스(MERS)이다.

[0425] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련이 있다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV 2 감염은 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)을 초래한다. 일부 실시양태에서, SARS-CoV 2 감염은 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)의 신종 변이체를 초래한다.

[0426] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 폐의 염증성 질환이다.

[0427] 일부 실시양태에서, 폐의 염증성 질환은 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련이 있다.

[0428] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함한다.

[0429] 일부 실시양태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 SARS-CoV 2에 의한 감염과 관련이 있다.

[0430] 일부 실시양태에서, 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 SARS-CoV 2의 변이체에 의한 감염과 관련이 있다.

[0431] 일부 실시양태에서, SARS-CoV 2의 변이체는 2019 신종 코로나바이러스 질환(COVID-19)의 신종 변이체를 초래하는 돌연변이된 SARS-CoV 2 감염이다.

[0432] *사이토카인 방출 증후군 및 면역요법*

[0433] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환이다.

[0434] 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 면역요법과 관련이 있다.

[0435] 일부 실시양태에서, 면역 요법은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 초래한다.

[0436] CAR-T와 같은 면역요법의 유효성은 이러한 요법이 사이토카인 방출 증후군을 유도하는 빈도에 의해 방해를 받는다. 이론으로 국한시키려는 것은 아니지만, 면역요법에 의해 유도된 CRS의 중증도는 IL-6, IL-1 및 NO 생산에 의해 매개되는 것으로 사료된다(Giavridis et al. *Nature Medicine* **24**, 731-738 (2018)). 대안적으로, 또는 추가로, CRS는 입양 세포 요법에 의해 표적화된 세포가 예정 세포사의 고도 염증성 형태인 피롭토시스를 겪을 때 발생할 수 있다. 피롭토시스는 대식세포를 자극하여 친염증성 사이토카인을 생산하는 인자의 방출을 초래하여, CRS를 초래한다(Liu et al. *Science Immunology* **5**, eaax7969 (2020)).

[0437] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체 또는 입양 세포 요법을 포함한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 CAR-T 또는 TCR-T 세포 요법을 포함한다.

[0439] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 암 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암 요법은 B 세포 림프종 또는 B 세포 급성 림프모구 백혈병의 치료이다. 일부 실시양태에서, 입양 세포는 CD19+ B 세포 급성 림프모구 백혈병 세포를 표적화하는 CAR을 발현할 수 있다.

[0440] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 T 세포, B 세포, 또는 NK 세포의 투여를 포함한다.

[0441] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 T 세포의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 B 세포의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 NK 세포의 투여를 포함한다.

[0442] 일부 실시양태에서, 입양 세포 요법은 자가이다.

[0443] 일부 실시양태에서, 입양 요법은 동종이계이다.

[0444] *암 치료; 인플라마좀과의 관련성*

[0445] 만성 염증 반응은 다양한 유형의 암과 관련된 것으로 오랫동안 관찰되어 왔다. 악성 형질전환 또는 암 요법 중에 인플라마좀은 위험 신호에 반응하여 활성화될 수 있고, 이러한 활성화는 암에 유익하기도 하고 해로울 수도 있다.

[0446] IL-1β 발현은 각종 암(유방암, 전립선암, 결장암, 폐암, 두경부암 및 흑색종 포함)에서 증가되며, IL-1β 생성 종양이 있는 환자는 일반적으로 더 나쁜 예후를 갖는다(Lewis, Anne M., et al. "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." Journal of translational medicine 4.1 (2006): 48).

[0447] 상피 세포(암종) 또는 샘에서의 상피(선암종)로부터 유래하는 암은 이종성이며; 많은 상이한 세포 유형으로 이루어져 있다. 이는 그 중에서도 섬유모세포, 면역세포, 지방세포, 내피세포 및 혈관주위세포를 포함할 수 있으

며, 이들 모두는 사이토카인/케모카인 분비일 수 있다(Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." Cell 140.6 (2010): 883-899). 이는 면역 세포 침윤을 통해 암-관련 염증을 유발할 수 있다. 종양 내의 백혈구의 존재는 알려져 있으나, 염증성 미세환경이 모든 종양의 필수 구성요소가 된다는 것은 최근에서야 명백해졌다. 대부분의 종양(>90%)은 생식세포 돌연변이(germline mutation)보다는 체세포 돌연변이 또는 환경적 요인의 결과이며, 암의 다수의 환경적 원인은 만성 염증과 관련되어 있다(암의 20%는 만성 감염과 관련되어 있으며, 30%는 흡연/흡입 오염물과 관련되어 있고, 35%는 식이 요인과 관련되어 있다(모든 암의 20%는 비만과 관련되어 있다))(Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi, and Bokyung Sung. "Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe." Clinical Cancer Research 15.2 (2009): 425-430).

[0448] *GI암*

[0449] 위장(GI)관의 암은 빈번히 만성 염증과 관련되어 있다. 예를 들어, 헬리코박터 파일로리(H. pylori) 감염은 위암과 관련되어 있다(Amieva, Manuel, and Richard M. Peek. "Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer." Gastroenterology 150.1 (2016): 64-78). 결장직장암은 염증성 장 질환과 관련되어 있다(Bernstein, Charles N., et al. "Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease." Cancer 91.4 (2001): 854-862). 위 내의 만성 염증은 IL-1 및 다른 사이토카인의 상향조절을 유발하고(Basso, D. et al., (1996) Helicobacter pylori infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. Int J Clin Lab Res 26:207-210), IL-1β 유전자에서 다형성은 위암의 위험을 증가시킬 수 있다(Wang, P. et al., (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 120:552-562).

[0450] 위암 사례의 19%에서, 병기, 림프절 전이 및 생존과 상관관계를 갖는 카스파제-1 발현은 감소된다(Jee et al., 2005). 마이코플라스마 하이오리니스(Mycoplasma hyorhinis)는 위암의 발생과 관련되어 있고, 이의 NLRP3 인플라마좀의 활성화는 이의 위암 전이 촉진과 관련될 수 있다(Xu et al., 2013).

[0451] *피부암*

[0452] 자외선은 DNA 손상, 면역억제 및 염증을 야기함으로써 촉진되는 피부암에 가장 큰 환경적 위험이다. 가장 악성 피부암인 흑색종은 염증성 사이토카인의 상향조절을 특징으로 하고, 이들 모두는 IL-1β에 의해 조절될 수 있다(Lázár-Molnár, Eszter, et al. "Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma." Cytokine 12.6 (2000): 547-554). 전신 염증은 생체내에서 IL-1-의존적 기작에 의한 흑색종 세포 전이 및 성장의 향상을 유도한다. B16F10 마우스 흑색종 모델에서 전이의 티모퀴논 억제의 사용은 NLRP3 인플라마좀의 억제에 의존하는 것으로 밝혀졌다(Ahmad, Israr, et al. "Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome." Toxicology and applied pharmacology 270.1 (2013): 70-76).

[0453] *교모세포종(glioblastoma)*

[0454] NLRP3은 신경교종의 방사선요법 내성에 기여한다. 이온화 방사선은 NLRP3 발현을 유도할 수 있는 반면 NLRP3 억제는 방사선 요법 후 종양 성장을 감소시키고 마우스 생존을 연장시켰다. 따라서, NLRP3 인플라마좀 억제는 방사선 내성 신경교종에 대한 치료적 전략을 제공할 수 있다(Li, Lianling, and Yuguang Liu. "Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression." American journal of cancer research 5.1 (2015): 442).

[0455] *전이*

[0456] 보다 넓게는, 본 출원인은 NLRP3이 전이의 촉진에 관여하는 것으로 생각하므로, NLRP3의 조절은 당연히 이를 차단하여야 한다. IL-1은 종양 발생, 종양 침습, 전이, 종양 숙주 상호작용(Apte, Ron N., et al. "The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumour invasiveness, metastasis and tumour-host interactions." Cancer and Metastasis Reviews 25.3 (2006): 387-408) 및 혈관신생(Voronov, Elena, et al. "IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis." Proceedings of the National Academy of Sciences 100.5 (2003): 2645-2650)에 관여한다.

[0457] IL-1 유전자는 여러 유형의 인간 암 환자로부터의 전이에서 빈번히 발현된다. 예를 들어, IL-1 mRNA는 구체적으로 비소세포 폐암종, 결장직장 선암종, 및 흑색종 종양 샘플을 포함하는 모든 시험된 전이성 인간 종양 시편들

중 절반 초과로 높게 발현되었고(Elaraj, Dina M., et al. "The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts." Clinical Cancer Research 12.4 (2006): 1088-1096), IL-1RA는 IL-1 생성 종양에서 이종이식편 성장을 억제하나, 시험관내에서 항-증식성 효과를 갖지 않는다.

[0458] 추가로, IL-1 신호전달은 골 전이가 발병할 위험이 증가된 유방암 환자를 예측하기 위한 바이오마커이다. 마우스 모델에서 IL-1β와 이의 수용체는 뼈로 전이된 유방암 세포에서 그렇지 않은 세포에 비하여 상향조절된다. 마우스 모델에서, IL-1 수용체 길항제 아나킨라는 골 전환율 마커, IL-1β 및 TNF 알파를 감소시키는 종양 환경에서 유의한 효과를 나타내는 것 외에도 증식 및 혈관신생을 감소시켰다(Holen, Ingunn, et al. "IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo." Oncotarget (2016)).

[0459] IL-18은 인간 백혈병 세포주 HL-60에서 MMP-9의 생성을 유도함으로써, 세포외 매트릭스의 분해 및 암 세포의 이동과 침습을 유리하게 하였다(Zhang, Bin, et al. "IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression." Leukemia research 28.1 (2004): 91-95). 추가로, IL-18은 간 동모양 혈관내피(hepatic sinusoidal endothelium) 상에서의 VCAM-1의 발현을 유도함으로써 간에서 종양 전이의 발생을 지원할 수 있다(Carrascal, Maria Teresa, et al. "Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium." Cancer Research 63.2 (2003): 491-497).

[0460] *CD36*

[0461] 지방산 스캐빈저 수용체 CD36은 프로-IL-1β의 유전자 전사를 프라이밍하고 NLRP3 인플라마좀 복합체의 어셈블리를 유도하는 이중 역할을 한다. CD36 및 TLR4-TLR6 이종이량체는 NLRP3 및 프로-IL-1β의 전사 상향조절을 유발하는 신호전달 경로를 시작하는 oxLDL을 인식한다(신호 1). CD36은 또한 리소좀 파열 및 NLRP3 인플라마좀의 활성화를 유도하는 결정이 형성되는 리소좀 구획 내로의 oxLDL의 내재화를 매개한다(신호 2)(Kagan, J. and Horng T., "NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty." Nature immunology 14.8 (2013): 772-774).

[0462] 인간 구강 암종 세포의 하위집단은 높은 수준의 지방산 스캐빈저 수용체 CD36을 발현하고 전이를 시작하는 이의 능력 면에서 독특하다. 팔미트산 또는 고 지방 식이는 CD36+ 세포의 전이 가능성을 증강시켰다. 항-CD36 항체의 중화는 인간 구강암의 정위 마우스 모델(orthotopic mouse model)에서 전이를 차단하였다. CD36+ 전이-개시 세포의 존재는 다수의 유형의 암종에 대한 불량한 예후와 상관관계가 있다. 식이 지질은 전이를 촉진할 수 있음을 암시한다(Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L, and Benitah, SA. 2017 "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36" Nature 541:41-45).

[0463] 간세포 암종에서 외인성 팔미트산은 상피-중간엽 전이(epithelial-mesenchymal transition; EMT)-유사 프로그램을 활성화하고 CD36 억제형인 설포-N-석신이미딜 올레이트에 의한 감소된 이동을 유도하였다(Nath, Aritro, et al. "Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma." Scientific reports 5 (2015)). 체 질량 지수는 EMT의 정도와 관련이 없었는데, 이는 실제로 CD36과 유리 지방산이 중요하다는 것을 강조한다.

[0464] 암 줄기 세포(cancer stems cell; CSC)는 CD36을 사용하여 이의 유지를 촉진한다. 산화된 인지질인 CD36의 리간드는 교모세포종에 존재하였고, 비-CSC가 아닌 CSC의 증식은 산화된 LDL로의 노출에 의해 증가되었다. CD36도 또한 환자 예후와 상관관계를 가졌다.

[0465] *화학요법 내성*

[0466] 직접적인 세포독성 효과에 더하여, 화학요법제는 항종양 활성에 기여하는 숙주 면역계를 이용한다. 그러나, 젬시타빈 및 5-FU는 골수-유래 억제형 세포에서 NLRP3을 활성화시켜 항종양 효능을 축소시키는 IL-1β의 생성을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 기작 면에서, 이들 제형은 리소좀을 불안정화시켜 카텝신 B를 방출함으로써 NLRP3을 활성화시켰다. IL-1β는 화학요법의 효능을 다시 둔화시키는, CD4+ T 세포로부터의 IL-17의 생성을 유도하였다. 젬시타빈 및 5-FU 둘 모두에 대한 보다 높은 항 종양 효과는 종양이 NLRP3-/- 또는 Caps1-/- 마우스, 또는 IL-1RA로 처리된 WT 마우스에서 확립되었을 때 관찰되었다. 그러므로, 골수 유래 억제형 세포 NLRP3 활성화는 젬시타빈 및 5-FU의 항 종양 효능을 제한한다(Bruchard, Mélanie, et al. "Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumour

growth." Nature medicine 19.1 (2013): 57-64.). 따라서, 본 개시의 화합물은 다양한 암을 치료하기 위한 화학요법에 유용할 수 있다.

[0467] 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단일 요법으로서 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 하나 이상의 다른 물질 및/또는 치료와 함께 투여될 수 있다. 이러한 합동 치료는 치료의 개별 성분들의 동시적, 순차적 또는 별도의 투여에 의해 달성될 수 있다.

[0468] 예를 들어, 치료적 유효성은 애주번트의 투여에 의해 향상될 수 있다(즉, 애주번트는 그 자체로 최소한의 치료 이익만 가질 수 있지만, 다른 치료제와 조합하여 개체에 대한 전체 치료 이익을 향상시킨다). 대안적으로, 단지 예로서, 개체에 의해 경험된 이익은 화학식 (I)의 화합물을 치료 이익이 또한 있는 다른 치료제(치료 요법도 또한 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다.

[0469] 본 개시의 화합물이 다른 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 본 개시의 화합물은 다른 치료제와 동일한 경로를 통해 투여될 필요는 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징으로 인하여 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 이의 양호한 혈액 수준을 생성 및 유지하기 위해 경구 투여될 수 있는 반면, 다른 치료제는 정맥내 투여될 수 있다. 초기 투여는 당 분야에 공지된 확정된 프로토콜에 따라 이루어질 수 있고, 그 후 관찰되는 효과에 기초하여 투여량, 투여 방식 및 투여 시간은 숙련된 임상의에 의하여 변경될 수 있다.

[0470] 다른 치료제의 특정 선택은 주치의의 진단 및 이의 개체의 병태에 대한 판단, 및 적절한 치료 프로토콜에 의존할 것이다. 본 개시의 이러한 양상에 따라, 인플라마좀 활성이 연루되어 있는 질환의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 또 다른 적합한 제제를 포함하는 조합물을 제공한다.

[0471] 본 개시의 추가 양상에 따라 적합한 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 조합하여 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0472] 치료 의약에서의 이의 용도에 더하여, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 신규한 치료제에 대한 탐색의 일부로서 실험실 동물, 예컨대, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스에서 인플라마좀의 억제형의 효과를 평가하기 위한 시험관내 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에서 약리학적 도구로서도 또한 유용하다.

[0473] 본 개시의 임의의 상기 언급된 약학적 조성물, 공정, 방법, 용도, 약제 및 제조 특징에서, 본원에 기재된 본 개시의 거대분자의 임의의 대안적인 실시양태도 또한 적용된다.

[0474] *투여 경로*

[0475] 본 개시의 화합물 또는 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신/말초 또는 국소(즉, 원하는 작용 부위)에 상관없이 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0476] 투여 경로는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 경구(예를 들어, 섭취에 의해); 협측; 설하; 경피(예를 들어, 패치, 석고(plaster), 등을 포함); 경점막(예를 들어, 패치, 석고, 등을 포함); 비내(예를 들어, 코 스프레이에 의해); 눈(예를 들어, 점안액에 의해); 폐(예를 들어, 입 또는 코를 통해, 예를 들어, 에어로졸을 통해 사용하는, 예를 들어, 흡입 또는 통기 요법에 의해); 직장(예를 들어, 좌제 또는 관장제); 질(예를 들어, 페사리에 의해); 비경구, 예를 들어, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 경막내, 척수내, 피막내(intracapsular), 피막하(subcapsular), 안와내, 복강내, 기관내, 표피하(subcuticular), 관절내, 지주막하, 및 흉골내(intrasternal)를 포함하는 주사에 의해; 데포 또는 저장소의 예를 들어, 피하 또는 근육내 이식을 포함한다.

[0477] 실시예

[0478] 예시적인 목적을 위해, 화학식 (I)의 화합물의 염이 실시예에서 합성되고 시험된다. 화학식 (I)의 중성 화합물은 실시예에 기재된 예시적인 절차를 사용하여 유사하게 합성되고 시험될 수 있는 것으로 이해된다. 추가로, 화학식 (I)의 화합물의 염(예를 들어, 나트륨 염)은 당 분야의 통상적인 기술(예를 들어, pH 조정 및, 임의로, 추출(예를 들어, 수성 상으로))을 사용하여 상응하는 중성 화합물로 전환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0479] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 언급된 바와 같이 400 MHz 또는 300 MHz에서 및 달리 언급되지 않는 한 300.3 K에서 기록하였으며; 화학적 이동(δ)은 백만분율(ppm)로 보고한다. 스펙트럼은 8, 16 또는 32회 스캔으로 브루커(Bruker) 또는 베리안(Varian) 기기를 사용하여 기록하였다.

[0480] 루나(Luna)-C18 2.0×30 mm 또는 엑스브리지 쉴드(Xbridge Shield) RPC18 2.1×50mm와 같은 C-18 컬럼을 사용하는 애질런트(Agilent) 1200 또는 시마즈(Shimadzu) LC-20 AD&MS 2020 기기를 사용하여 LC-MS 크로마토그램 및 스펙트럼을 기록하였다. 주사 부피는 0.7 내지 8.0 ㎕이고, 유량은 전형적으로 0.8 또는 1.2 ㎖/min이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 또는 증발 광 산란(ELSD)뿐만 아니라 양이온 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000 Da이었다. 용매는 트리플루오로아세트산 또는 탄산암모늄과 같은 개질제(전형적으로 0.01 내지 0.04%)를 함유하는 물과 아세토니트릴 둘 모두의 구배였다.

[0481] 약어:

[0482] ACN 아세토니트릴

[0483] AcOH 아세트산

[0484] aq. 수성

[0485] DCM 디클로로메탄

[0486] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0487] DMSO-d_6헥사듀테로디메틸설폭사이드

[0488] eq. 당량

[0489] MS ES^+양이온 전자분무 이온화 질량 분광법

[0490] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0491] ESI 전자분무 이온화

[0492] EtOAc 에틸 아세테이트

[0493] FCC 플래시 컬럼 크로마토그래피

[0494] h 시(들)

[0495] HATU N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드

[0496] HPLC 고 성능 액체 크로마토그래피

[0497] LC-MS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법

[0498] MeOD 메탄올-d_4

[0499] MeOH 메탄올

[0500] Min 분(들)

[0501] MTBE 메틸 3차-부틸에테르

[0502] RM 반응 시간

[0503] Rt 실온

[0504] sat. 포화

[0505] SM 출발 물질

[0506] T_3P 프로필포스폰산 무수물

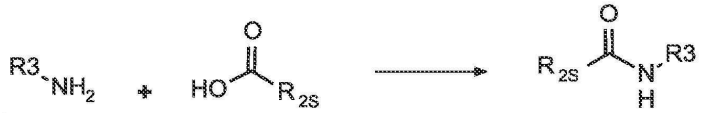
[0507] TBSCl 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드

[0508] TFA 트리플루오로아세트산

[0509] THF 테트라하이드로푸란

[0510] Y 수율

[0511] **일반 절차 A**



[0512]

[0513] DMF(0.9 M) 중 카르복실산(1 eq)의 용액에 HATU(1.2 eq)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 아민(1.1 eq) 및 DIPEA(2 eq)를 첨가하고, RM을 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. RM을 켄칭하고(물), 혼합물을 추출하였다(EtOAc). 합한 유기 층을 세척하고(염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

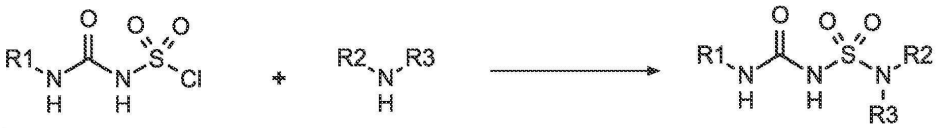
[0514] **일반 절차 B**



[0515]

[0516] THF(1 M) 중 아미드(1 eq)의 용액에 $LiAlH_4$(10 eq)를 0℃에서 첨가하고, N_2 하에 20 min 동안 교반하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 1 h 동안 교반하였다. RM을 0℃에서 켄칭시켰다(H_2O 및 수성 NaOH). 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜 요망되는 생성물을 수득하였다.

[0517] **일반 절차 C**



[0518]

[0519] THF(0.2 M) 중 설파모일 클로라이드(1 eq) 및 아민(1 eq)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 NaOH(1 eq) 또는 NaH(4 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. 반응물을 N_2의 흐름 하에 증발시켰다.

[0520] **일반 절차 D**



[0521]

[0522] 질소 하에 -30℃로 냉각된 이소프로필 에테르(0.4 M) 중 클로로설포닐 이소시아네이트(1 eq)의 용액에 이소프로필 에테르(0.4 M) 중 아민(1 eq)을 첨가하였다. RM을 -30℃에서 0.5 내지 2 h 동안 교반하고, LC-MS에 의해 모니터링하였다(메틸 설포네이트의 출현에 대해). 생성물을 이소프로필 에테르(0.2 M) 중의 용액으로서 직접 사용하였다.

[0523] **일반 절차 E**



[0524]

[0525] THF(0.5 M) 중 아민(1 eq)의 용액에 DIPEA(2 eq) 및 3차-부틸 N-클로로설포닐카르바메이트(INT-C)(1.5 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 희석하였다(H_2O). 혼합물을 추출하였다(EtOAc × 3). 합한 유기 층을 세척하고(염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다.

[0526] **일반 절차 F**



[0527]

[0528] 3차-부틸 설파모일 카르바메이트(1 eq) 및 EtOAc(0.2 M) 중 4 M HCl의 혼합물을 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. RM을 여과하고, 여과 케이크를 25℃에서 H_2O에 용해시켰다. 일부 고체가 침전되고 pH가 8에 도달할 때까지 Na_2CO_3의 수용액을 25℃에서 적가하였다. 10 min 후, THF를 첨가하여 침전물을 용해시켰다. 용액을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 유리 염기로서 제공하였다.

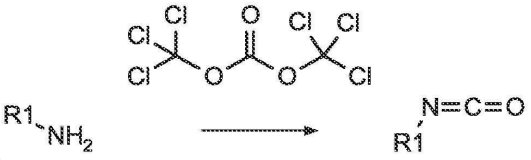
[0529] **일반 절차 G**



[0530]

[0531] THF(0.23 M) 중 설파모일 아민(1 eq) 및 이소시아네이트(1 eq)의 용액에 NaOH(1 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 12 h 동안 교반하였다.

[0532] **일반 절차 H**

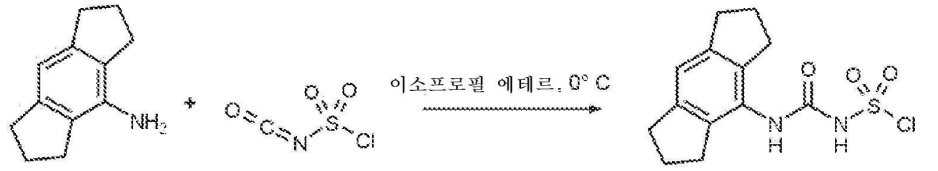


[0533]

[0534] 디옥산(0.1 M) 중 아민(1 eq.)의 용액에 트리포스겐(1.1 eq.) 및 염기를 첨가하였다. RM을 40℃에서 1 h 동안 또는 완료될 때까지 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 요망되는 생성물을 제공하였다.

[0535] **중간체의 합성**

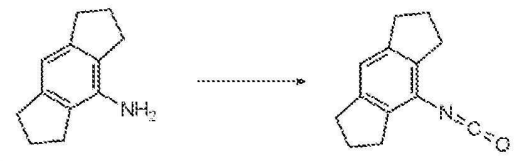
[0536] 중간체 A. {[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]아미노}설포닐 클로라이드.



[0537]

[0538] 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민의 합성을 위해, 특허 출원 WO 9832733 A1호가 직접적인 참조로서 사용될 수 있다. 이소프로필 에테르(20 ml) 중 클로로설포닐 이소시아네이트(185 μl, 2.13 mmol)의 용액에 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민(369 mg, 2.13 mmol)을 -15℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -15℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. 반응 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다. MeOH 중 LC-MS (ESI): m/z: $[MH]^+$ = 311.

[0539] 중간체 B. 4-이소시아네이토-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센.

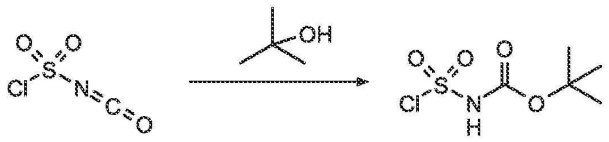


[0540]

[0541] 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민의 합성에 대해서는 특허 출원 WO 9832733 A1호를 참조한다.

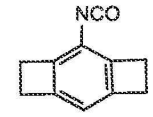
[0542] 질소 하에 0℃로 냉각된 DCM(5 ㎖) 중 트리포스겐(1.71 g, 5.77 mmol)의 혼합물에 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-아민(1.00 g, 5.77 mmol) 및 트리에틸아민(1.69 ㎖, 12.12 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 rt에서 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. MeOH 중 LC-MS (ESI): m/z: $[M+MeOH+H]^+$ = 232.

[0543] 중간체 C. 3차-부틸 N-(클로로설포닐)카르바메이트.

[0544] 

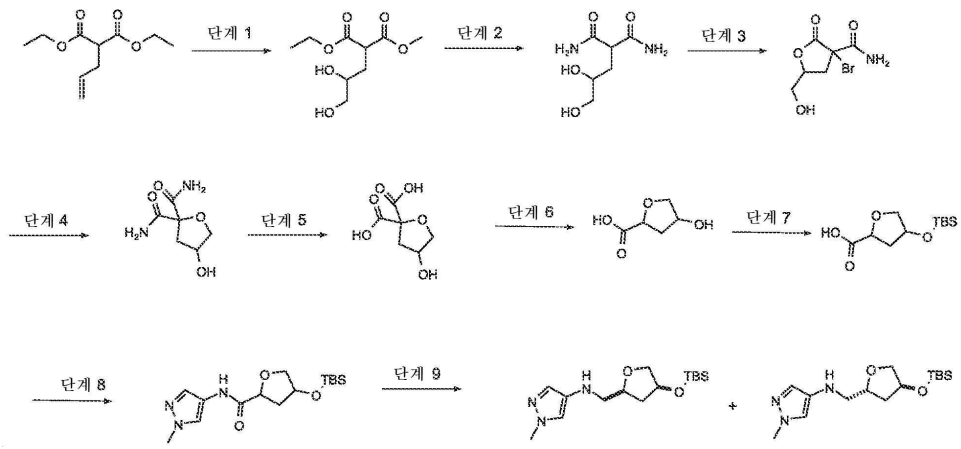
[0545] 0℃로 냉각된 DCM(6 ㎖) 중 N-(옥소메틸렌)설파모일 클로라이드(307 ㎕, 3.53 mmol)의 용액에 DCM(6 ㎖) 중 3차-부탄올(338 ㎕, 3.53 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2 h 동안 교반하였다. 용액을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0546] 중간체 D. 2-이소시아네이토트리사이클로[6.2.0.$0^{3,6}$]데카-1,3(6),7-트리엔

[0547] 

[0548] 표제 화합물을 특허 출원 WO 2019023147 A1호에 기재된 바와 같이 제조하였고, 바로 즉시 사용하였다. Y = 98%. MeOH 중 LC-MS (ESI): m/z: $[M+MeOH+H]^+$ = 204.0.

[0549] 중간체 E 및 F.

[0550] 

[0551] **단계 1. 1-에틸 3-메틸 2-(2,3-디하이드록시프로필)프로판디오에이트.** 포름산(239 ㎖) 중 1,3-디에틸 2-(프로프-2-엔-1-일)프로판디오에이트(52.5 ㎖, 265 mmol)의 용액에 H_2O_2(27.3 ㎖, 28% 용액, 265 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 N_2 하에 0℃에서 0.5 h 동안 및 25℃에서 23.5 h 동안 교반하였다. RM 혼합물을 요오드화물-전분 시험지가 모든 H_2O_2가 소모되었음을 가리킬 때까지 포화 Na_2SO_3의 첨가에 의해 켄칭하였다. RM을 추출하였다(DCM, 3 × 100 ㎖). 합한 유기 상을 세척하고(염수, 50 ㎖), 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다. Y = 89%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 6H).

[0552] **단계 2. 2-(2,3-디하이드록시프로필)프로판디아미드.** EtOH(500 ㎖) 중 1-에틸 3-메틸 2-(2,3-디하이드록시프로필)프로판디오에이트(54 g, 231 mmol)의 용액에 0℃에서 NH_3(가스)를 버블링시켰다. RM을 0℃에서 1 h 동안 교

반하고, 여과하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. Y = 86%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 - 7.12 (m, 2H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H)

[0553] **단계 3. 3-브로모-5-(하이드록시메틸)-2-옥소옥솔란-3-카르복사미드.** AcOH(500 mℓ) 중 2-(2,3-디하이드록시프로필)프로판디아미드(25 g, 142 mmol)의 용액을 40℃에서 2 h 동안 교반하였다. Br_2(7.32 mℓ, 41.9 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 25℃에서 26 h 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 제공하고, 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.78 - 4.70 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 13, 3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 13, 4 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 10, 15 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 5, 15 Hz, 1H)

[0554] **단계 4. 4-하이드록시옥솔란-2,2-디카르복사미드.** NH_3의 용액을 0℃에서 EtOH(400 mℓ) 중 3-브로모-5-(하이드록시메틸)-2-옥소-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드(33 g, 139 mmol)의 용액을 통해 버블링시켰다. RM을 50℃에서 6 h 동안 교반하였다. RM을 여과하고, 여과 케이크를 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였고(Y = 79%), 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0555] **단계 5. 4-하이드록시옥솔란-2,2-디카르복실산.** 4-하이드록시옥솔란-2,2-디카르복사미드(10 g, 57.4 mmol) 및 6 M HCl(105 mℓ)의 혼합물을 N_2 하에 50℃에서 4 h 동안 교반하였다. RM을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 고형물로서 제공하였고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0556] **단계 6. 4-하이드록시옥솔란-2-카르복실산.** H_2O(12 mℓ) 중 4-하이드록시옥솔란-2,2-디카르복실산(2.0 g, 11.36 mmol)을 밀봉된 튜브에서 마이크로파 가열을 사용하여 150℃에서 1.5 h 동안 가열하였다. 동일한 규모의 추가 4개의 배치를 동시에 실행하였다. 반응 혼합물을 합하고, 진공에서 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H).

[0557] **단계 7. 4-[(3차-부틸디메틸실릴)옥시]옥솔란-2-카르복실산** 0℃로 냉각된 THF(300 mℓ) 중 4-하이드록시테트라하이드로푸란-2-카르복실산(10 g, 75.7 mmol)의 용액에 TBSCl(18.6 mℓ, 151 mmol) 및 이미다졸(25.8 g, 378 mmol)을 첨가하였다. RM을 25℃에서 3 h 동안 교반하였다. RM을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 희석하고(물, 300 mℓ), 생성된 혼합물을 추출하였다(EtOAc, 3 × 100 mℓ). 합한 유기 층을 세척하고(염수, 100 mℓ), 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

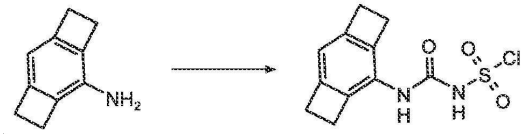
[0558] **단계 8. 4-[(3차-부틸디메틸실릴)옥시]-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드.** DMF(60 mℓ) 중 4-[(3차-부틸디메틸실릴)옥시]옥솔란-2-카르복실산(6.3 g, 25.6 mmol)의 용액에 HATU(11.7 g, 30.7 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 1 h 동안 교반하고, 이어서 DIPEA(8.91 mℓ, 51.1 mmol) 및 1-메틸피라졸-4-아민(2.73 g, 28.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 희석하고(물, 100 mℓ), 생성된 혼합물을 추출하였다(EtOAc, 3 × 100 mℓ). 합한 유기 층을 세척하고(염수, 100 mℓ), 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 이를 FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 검으로서 제공하였다(Y = 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 4H), 0.93 - 0.91 (m, 9H), 0.75 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) (주: 2 개의 신호 세트).

[0559] **단계 9. Syn-N-[[4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민 및 안티-N-[[4-[3차-부틸(디메틸))실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민.** 4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시-N-(1-메틸피라졸-4-일)테트라하이드로푸란-2-카르복사미드(400 mg, 1.23 mmol)와 1 M BH_3.THF(8.0 mℓ, 8.0 mmol)의 혼합물을 0℃에서 0.5 h 동안 교반하였다. RM을 1 h 동안 80℃로 가열하였다. RM을 0℃에서 켄칭하고(MeOH, 3 mℓ), 진공에서 농축시켰다. 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 μm, 75 × 30 mm; 이동상: [물(0.04% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 30 - 60%, 10 min)로 syn-N-[[4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민(Y = 21%) 및 안티-

N-[[4-[3차-부틸(디메틸)실릴]-옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민(Y = 18%)을 백색 고형물로서 제공하였다. **Syn-N-[[4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.59 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.00 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 0.75 - 0.70 (m, 1H), 0.04 (s, 9H), -0.76, -0.77 (2s, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M+H] = 312.1.

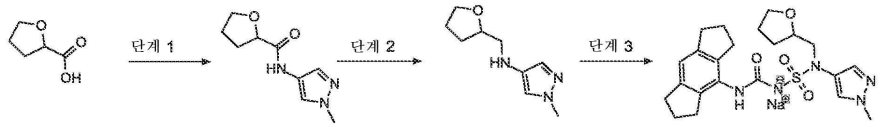
[0560] **안티-N-[[4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.80 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0561] 중간체 G. [({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아미노]-설포닐 클로라이드.

[0562] 

[0563] 트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1(8),2,6-트리엔-2-아민을 사용하여 일반 절차 D에 따라 백색 고형물로서 표제 화합물을 제공하였고(Y = 63%), 이를 바로 사용하였다. LC-MS (ESI): m/z: [M+MeOH-Cl]$^+$ = 283.2.

[0564] **실시예 1(화합물 1). 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[(옥솔란-2-일)메틸]설파모일]아자나이드**

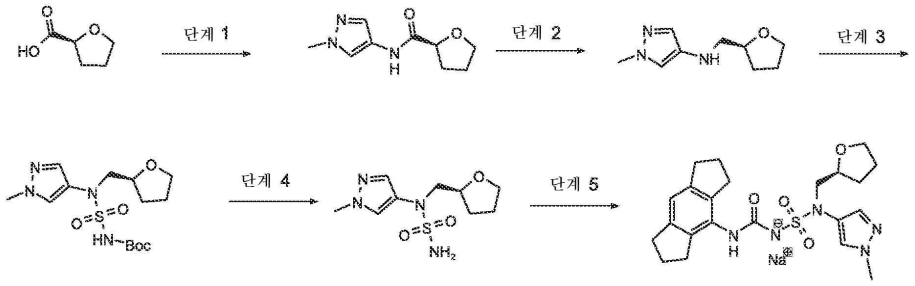
[0565] 

[0566] **단계 1. N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드.** 옥솔란-2-카르복실산 및 1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 50 - 100% EtOAc)로 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H).

[0567] **단계 2. 1-메틸-N-[(옥솔란-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-아민.** N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드를 사용하여 일반 절차 B에 따라 표제 화합물을 황색 검으로서 제공하였다(Y = 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.16 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.68 -1.59 (m, 1H).

[0568] **단계 3. 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[(옥솔란-2-일)메틸]설파모일]아자나이드.** 1-메틸-N-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)피라졸-4-아민, {[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]아미노}설포닐 클로라이드(중간체 A) 및 NaH를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Agela DuraShell C18, 10 ㎛, 250 × 50 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 2 - 35%, 23 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 5%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.88 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.11 - 2.04 (m, 4H), 2.95 - 1.94 (m, 3H), 1.65 - 1.64 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: [M+H]$^+$ = 460.2.

[0569] **실시예 2(화합물 1A). 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸})설파모일]아자나이드**



[0570]

[0571] **단계 1. (2S)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드.** (2S)-테트라하이드로푸란-2-카르복실산 및 1-메틸피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18, 10 ㎛, 250 × 100 mm; 이동상: [물(0.1% TFA) - ACN]; B: 0 - 14%, 40 min)에 의해 표제 화합물을 갈색 검으로서 제공하였다. Y = 74%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H).

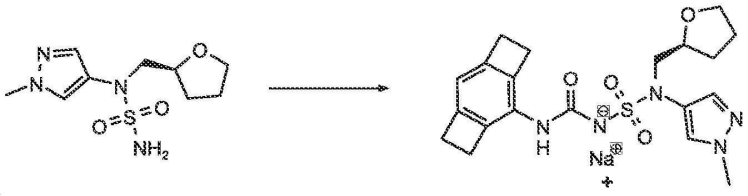
[0572] **단계 2. 1-메틸-N-{[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}-1H-피라졸-4-아민.** (2S)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드를 사용하여 일반 절차 B에 따라 표제 화합물을 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. Y = 55%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.16 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 1H).

[0573] **단계 3. 3차-부틸 N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸})-설파모일]카르바메이트.** 1-메틸-N-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 E를 따랐다. FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 표제 화합물을 무색 검으로서 제공하였다. Y = 76%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

[0574] **단계 4. N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{[(2S)-옥솔란-2-일]메틸}아미노-설폰아미드.** N-[(1-메틸피라졸-4-일)-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸] 설파모일]카르바메이트를 사용하여 일반 절차 F에 따라 표제 화합물을 무색 검으로서 제공하였다. Y = 85%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H).

[0575] **단계 5. 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸})설파모일]아자나이드.** THF(20 mℓ) 중 1-메틸-4-[설파모일-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]아미노]피라졸(1.2 g, 4.61 mmol) 및 4-이소시아네이토-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센(919 mg, 4.61 mmol)의 용액에 NaOH(184 mg, 4.61 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 12 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 투명한 여액을 수득하였다. MTBE(40 mℓ)를 첨가하고, 생성된 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물로부터 동결 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 4H), 3.69 - 3.58 (m, 3H), 2.84 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.70 (m, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 460.2.

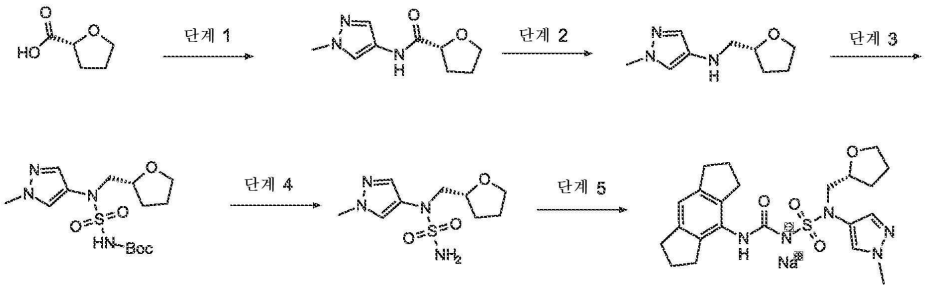
[0576] **실시예 3(화합물 3A). 소듐 [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2S)-옥솔란-2-일]메틸})설파모일]-({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아자나이드**



[0577]

[0578] 0℃에서 THF(1 mℓ) 중 1-메틸-4-[설파모일-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]아미노]-피라졸(85 mg, 286 μmol)의 용액에 NaOH(45.8 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후, 10-이소시아네이토트리사이클로데카-(6),7(9),8(10)-트리엔(중간체 D)(49.0 mg, 286 μmol)을 첨가하고, RM을 0℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시켰다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 10 ㎛, 100 × 30 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 12 - 42%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 24%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 4H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.99 (s, 4H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.73 - 1.71 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 432.2.

[0579] **실시예 4(화합물 1B). 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸})설파모일]아자나이드**



[0580]

[0581] **단계 1. (2R)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드.** EtOAc(900 mℓ) 중 (2R)-옥솔란-2-카르복실산(150 g, 1.29 mol) 및 1-메틸-1H-피라졸-4-아미늄 클로라이드(190 g, 1.42 mol)의 용액에 0℃에서 DIPEA(501 g, 3.88 mol) 및 T_3P(EtOAc 중 50% 용액, 1.29 mol)을 적가하였다. RM을 15 내지 20℃에서 12 h 동안 교반하였다. RM을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 20 - 50% EtOAc)에 의해 표제 화합물을 황색 고형물로서 제공하였다(Y = 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.38 - 4.42 (m, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.29 - 2.34 (m, 1H), 1.89 - 2.05 (m, 3H).

[0582] **단계 2. 1-메틸-N-{[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}-1H-피라졸-4-아민.** THF(450 mℓ) 중 (2R)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드(75.0 g, 384 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(72.9 g, 1.92 mol)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 1 h 동안 교반하였다. RM을 0℃로 냉각시키고, 물(75 mℓ) 및 NaOH(75 mℓ, 물 중 15 중량%) 및 물(225 mℓ)을 0 내지 5℃에서 용액에 순차적으로 적가하였다. 현탁액을 여과하고, 여과 케이크를 세척하였다(THF, 4 × 150 mℓ). 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 제공하였다(Y = 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.16 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 4H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 1H).

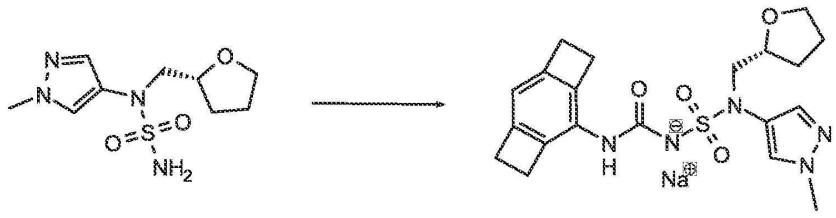
[0583] **단계 3. 3차-부틸 N-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸})-설파모일]카르바메이트.** 0℃에서 THF(690 mℓ) 중 1-메틸-N-[[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]피라졸-4-아민(115 g, 635 mmol)의 용액에 THF(880 mℓ) 중 DIPEA(221 mℓ, 1.27 mol) 및 3차-부틸 N-(클로로설포닐)카르바메이트(205 g, 952 mmol)를 첨가하고, RM을 0℃에서 1 hr 동안 교반하였다. RM을 희석하고(물, 1.5 ℓ), 추출하였다(EtOAc, 2 × 1 ℓ). 합한 유기 상을 물(1.0 ℓ) 및 염수(1.0 ℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 10 - 30% EtOAc)에 의해 미정제 생성물을 제공하였다. 20℃에서 2 h 동안 MTBE(600 mℓ)로 분쇄하고, 이어서 여과하고, 45℃에서 4 h 동안 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 76%. ^{1}H NMR (400, MHz MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 7H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.67 - 1.66 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

[0584] **단계 4. N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-{[(2R)-옥솔란-2-일]메틸}아미노-설폰아미드.** N-[(1-메틸피라졸-4-일)-[[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]설파모일]-카르바메이트(205 g, 569 mmol)를 EtOAc(1200 mℓ) 중 4 M HCl에 용해시키고, 15 내지 20℃에서 12 h 동안 교반하였다. RM을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(500 mℓ)로

20℃에서 30 min 동안 분쇄하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하였다. 고형물을 물(600 mℓ)에 용해시키고, pH를 포화 Na_2CO_3 수용액에 의해 8로 조정하였다. 용액을 추출하였다(EtOAc, 2 × 500 mℓ). 합한 유기 상을 물(500 mℓ) 및 염수(500 mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 2.02 - 1.82 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).

[0585] **단계 5. 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸})설파모일]아자나이드.** THF(900 mℓ) 중 1-메틸-4-[설파모일-[[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]아미노]피라졸(59.5 g, 229 mmol) 및 4-이소시아네이토-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센(45.5 g, 229 mmol)의 용액에 0℃에서 NaOH(9.14 g, 229 mmol)를 첨가하고, RM을 15℃에서 12 h 동안 교반하였다. RM을 여과하였다. MTBE(5.4 ℓ)를 여액에 적가하고, 고형물을 여과에 의해 수집하고, MTBE(2 × 500 mℓ)로 세척하고, 진공에서 건조시키고, 물(1 ℓ)로부터 동결-건조시켜 표제 화합물을 회백색 고형물로서 제공하였다. Y = 73%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: [M+H] = 460.2.

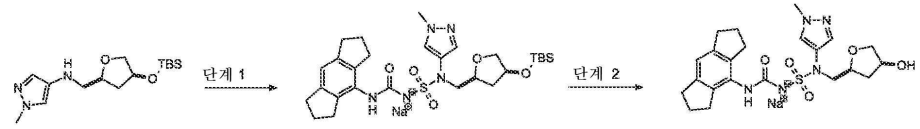
[0586] **실시예 5(화합물 3B). 소듐 [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2R)-옥솔란-2-일]메틸})설파모일]-({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아자나이드**



[0587]

[0588] 1-메틸-4-[설파모일-[[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]아미노]피라졸 및 10-이소시아네이토트리사이클로데카-(6),7(9),8(10)-트리엔을 사용하여 일반 절차 G를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 10 μm, 100 × 30 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 12 - 42%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 14%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 5H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 4H), 3.03 - 3.01 (m, 4H), 1.97 - 1.88 (m, 3H), 1.72 - 1.69 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 432.1.

[0589] **실시예 6(화합물 2A). 소듐 ((1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일)(N-((시스-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)설파모일)아미드.**



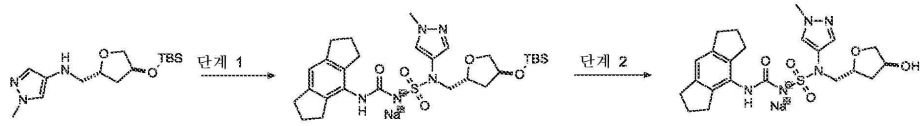
[0590]

[0591] **단계 1. 1-[[(2S,4S)-4-[3차-부틸 (디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]-3-(1,2,3, 5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)우레아, 소듐 염.** THF(1 mℓ) 중 syn-N-[[(2S,4S)-4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민(60 mg, 192.62 μmol)의 용액에 NaH(미네랄 오일 중 60%, 46.2 mg, 1.16 mmol)를 0℃에서 15 min 동안 첨가하고, 이어서 N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일카르바모일)설파모일 클로라이드(1.38 mℓ, 이소프로필 에테르 중 0.14 M, 193 μmol)를 첨가하였다. RM을 0℃에서 30 min 동안 교반하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 590.3.

[0592] **단계 2. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[[(2S,4S)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]우레아.** THF(1 mℓ) 중 1-[[(2S,4S)-4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드

로푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)우레아(50 mg, 81.6 μmol)의 용액에 25℃에서 피리딘 하이드로플루오라이드(0.2 mℓ, 2.22 mmol)를 첨가하였다. RM을 0℃에서 30 min 동안 교반하고, NaH(미네랄 오일 중 60%, 444 mg, 11.1 mmol)로 처리하였다. RM을 0℃에서 10 min 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 10 μm, 100 × 30 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 5 - 35%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 4%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.68 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 476.2.

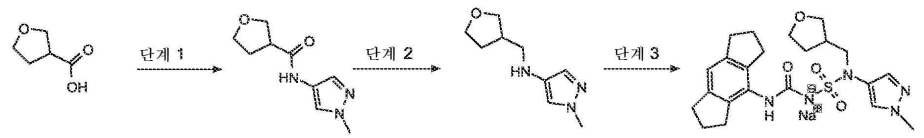
[0593] **실시예 7(화합물 2B). 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[[(2R,4S)-4-하이드록시테트라하이드로-푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]우레아, 소듐 염.**

[0594] 

[0595] **단계 1. 1-[[(2R,4S)-4-[3차-부틸 (디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)우레아, 소듐 염.** THF(1 mℓ) 중 안티-N-[[(2R,4S)-4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸]-1-메틸-피라졸-4-아민(60 mg, 192.62 μmol)의 용액에 0℃에서 NaH(미네랄 오일 중 60%, 46.2 mg, 1.16 mmol)를 첨가하고, RM을 15 min 동안 교반하였다. N-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일카르바모일)설파모일 클로라이드(0.14 M, 이소프로필 에테르 중 1.38 mℓ, 193 μmol)를 0℃에서 첨가하고, RM을 30 min 동안 교반하였다. RM을 진공에서 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 590.3.

[0596] **단계 2. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[[(2R,4S)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]우레아.** THF(1.5 mℓ) 중 1-[[(2R,4S)-4-[3차-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라하이드로푸란-2-일]메틸-(1-메틸피라졸-4-일)설파모일]-3-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)우레아(60 mg, 97.9 μmol)의 용액에 피리딘 하이드로플루오라이드(0.3 mℓ, 3.33 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 30 min 동안 교반한 후, 반응물을 0℃로 냉각시키고, NaH(133 mg, 미네랄 오일 중 60%, 3.33 mmol)로 처리하였다. RM을 0℃에서 10 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 10 μm, 100 × 30 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 5 - 35%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 4%. H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 5H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.11 - 2.04 (m, 4H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 476.2.

[0597] **실시예 8(화합물 4). 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[(옥솔란-2-일)메틸]설파모일]아자나이드**

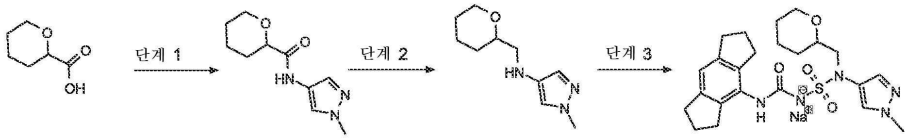
[0598] 

[0599] **단계 1. N-(1-메틸피라졸-4-일) 테트라하이드로푸란-3-카르복사미드.** 테트라하이드로푸란-3-카르복실산 및 1-메틸피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. FCC(SiO_2, EtOAc 중 5 - 50% MeOH)에 의해 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다(Y = 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H).

[0600] **단계 2. N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥솔란-2-카르복사미드.** N-(1-메틸피라졸-4-일)테트라하이드로푸란-3-카르복사미드를 사용하여 일반 절차 B를 따라 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였고(Y = 79%), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0601] **단계 3. 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[(옥솔란-2-일)메틸]설파모일]아자나이드.** 1-메틸-N-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)피라졸-4-아민, {[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일) 카르바모일]아미노}설포닐 클로라이드(중간체 A) 및 NaH를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18, 5 μm, 100 × 25 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 10 - 40%, 10 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 16%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 3.41 - 4.32 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 460.1.

[0602] **실시예 9(화합물 6). 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[(옥산-2-일)메틸]설파모일]아자나이드**

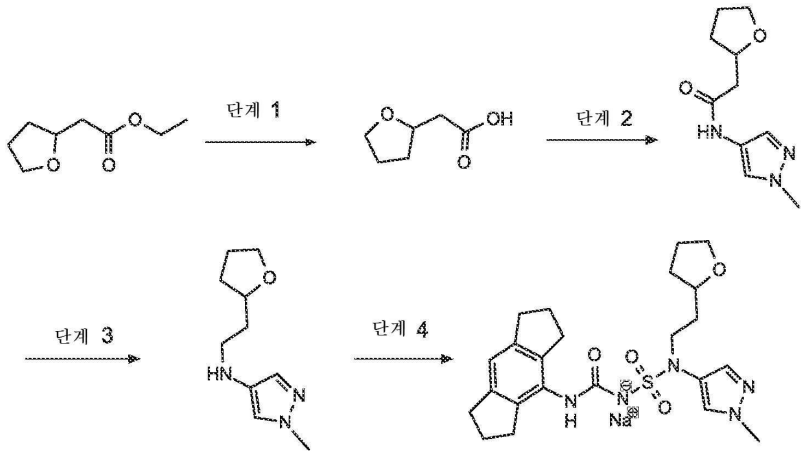
[0603] 

[0604] **단계 1. N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥산-2-카르복사미드.** 옥산-2-카르복실산 및 1-메틸피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 10 - 100% EtOAc)에 의해 표제 화합물을 황색 고형물로서 제공하였다(Y = 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 1H).

[0605] **단계 2. 1-메틸-N-[(옥산-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-아민.** N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥산-2-카르복사미드를 사용하여 일반 절차 B에 따라 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였고(Y = 82%), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 1H).

[0606] **단계 3. 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[(옥산-2-일)메틸]설파모일]아자나이드.** 1-메틸-N-[(옥산-2-일)메틸]-1H-피라졸-4-아민, {[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]아미노}설포닐 클로라이드(중간체 A) 및 NaH를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18, 3 μm, 75 × 30 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20 - 40%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 8%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.31 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 474.2.

[0607] **실시예 10(화합물 5). 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[2-(옥솔란-2-일)에틸]설파모일]아자나이드**



[0608]

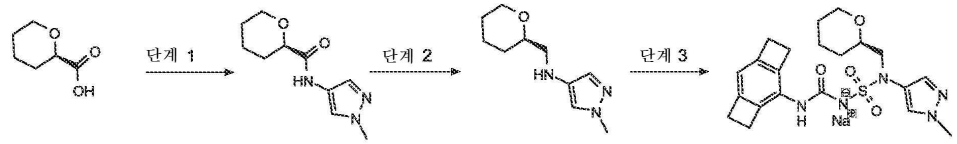
[0609] **단계 1. 2-(옥솔란-2-일)아세트산.** 0℃에서 H_2O(2.5 mℓ) 및 MeOH(2.5 mℓ) 중 에틸 2-(옥솔란-2-일) 아세테이트(500 mg, 3.16 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O(133 mg, 3.16 mmol)를 첨가하고, RM을 0℃에서 30 min 동안 교반하였다. RM을 pH가 5에 도달할 때까지 1 M HCl로 적가 처리하였다. 용액을 추출하였다(EtOAc, 5 × 10 mℓ). 합한 유기 층을 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 - 12.00 (br. s, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 2.38 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 1H).

[0610] **단계 2. N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(옥솔란-2-일)아세트아미드.** 2-(옥솔란-2-일)아세트산 및 1-메틸피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. FCC(SiO_2, 석유 에테르 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 1H).

[0611] **단계 3. 1-메틸-N-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-1H-피라졸-4-아민.** N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(옥솔란-2-일)아세트아미드를 사용하여 일반 절차 B에 따라 표제 화합물을 검으로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 1H).

[0612] **단계 4. 소듐 [(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일][(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[2-(옥솔란-2-일)에틸]설파모일]아자나이드.** 1-메틸-N-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-1H-피라졸-4-아민, {[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]아미노}설포닐 클로라이드(중간체 A) 및 NaH를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18, 10 μm, 40 × 10 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 20 - 40%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 10%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 - 10.10 (br. s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 4H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 2.82 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 474.1.

[0613] **실시예 11(화합물 7B). 소듐 [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2R)-옥산-2-일]메틸})설파모일]-({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아자나이드)**

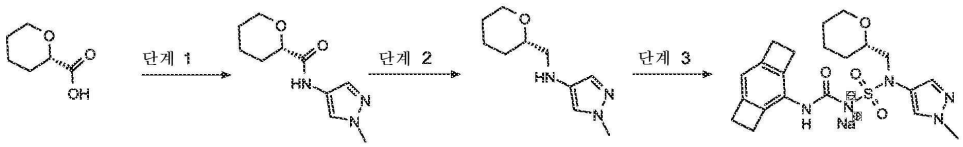
[0614] 

[0615] **단계 1. (2R)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥산-2-카르복사미드.** (2R)-옥산-2-카르복실산 및 1-메틸피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. FCC(SiO_2, EtOAc 중 5 - 50% MeOH)에 의해 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 83%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 - 9.65 (br. s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 1H).

[0616] **단계 2. 1-메틸-N-{[(2R)-옥산-2-일]메틸}-1H-피라졸-4-아민.** (2R)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥산-2-카르복사미드를 사용하여 일반 절차 B에 따라 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였고(Y = 89%), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13 Hz, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 3H), 1.25 - 1.10 (m, 1H).

[0617] **단계 3. 소듐 [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2R)-옥산-2-일]메틸})설파모일]-({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아자나이드.** 메틸-N-{[(2R)-옥산-2-일]메틸}-1H-피라졸-4-아민, [({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]-데카-1,3)(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아미노]설포닐 클로라이드(중간체 G) 및 NaH를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18, 10 ㎛, 150 × 40 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 15 - 45%, 8 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 12%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.59 (d, J = 13 Hz, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 446.1.

[0618] **실시예 12(화합물 7A). 소듐 [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2S)-옥산-2-일]메틸})설파모일]-({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아자나이드**

[0619] 

[0620] **단계 1. (2S)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥산-2-카르복사미드.** (2S)-옥산-2-카르복실산 및 1-메틸피라졸-4-아민을 사용하여 일반 절차 A를 따랐다. FCC(SiO_2, EtOAc 중 5 - 50% MeOH)에 의해 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 69%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 1H).

[0621] **단계 2. 1-메틸-N-{[(2S)-옥산-2-일]메틸}-1H-피라졸-4-아민.** (2S)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)옥산-2-카르복사미드를 사용하여 일반 절차 B에 따라 표제 화합물을 오일로서 제공하였고(Y = 65%), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.25 - 4.20 (br. s, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 3H), 1.26 - 1.11 (m, 1H).

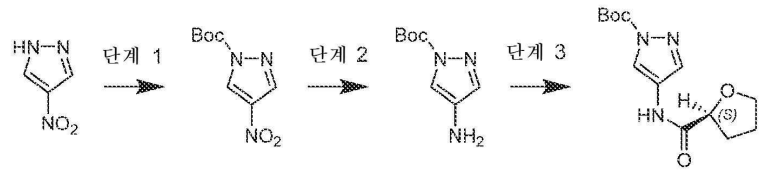
[0622] **단계 3. 소듐 [(1-메틸-1H-피라졸-4-일)({[(2S)-옥산-2-일]메틸})설파모일]-({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]데카-**

1,3(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아자나이드. 메틸-N-{[(2S)-옥산-2-일]메틸}-1H-피라졸-4-아민, [({트리사이클로[6.2.0.0^{3,6}]-데카-1,3)(6),7-트리엔-2-일}카르바모일)아미노]설포닐 클로라이드를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다.

[0623] (중간체 G) 및 NaH. 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18, 5 μm, 100 × 25 mm; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 10 - 50%, 10 min)로 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 21%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (br. s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.59 (d, *J*=13 Hz, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 1H).

[0624] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 4H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.40 - 1.35 (m, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 446.1.

[0625] **실시예 13(화합물 8A). 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[1H-피라졸-4-일-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]설파모일]우레아**



[0626]

[0627] **단계 1. 3차-부틸 4-니트로피라졸-1-카르복실레이트.** THF(150 mℓ) 중 4-니트로-1H-피라졸(15 g, 132.7 mmol)의 용액에 디-3차-부틸 데카르보네이트(33.5 mℓ, 145.9 mmol), DIPEA(23.1 mℓ, 132.7 mmol) 및 DMAP(1.62 g, 13.3 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 물(100 mℓ)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 × 100 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르 중 20 - 25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 50%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 1.60 (s, 9H).

[0628] **단계 2. 3차-부틸 4-아미노피라졸-1-카르복실레이트.** MeOH(100 mℓ) 중 3차-부틸 4-니트로피라졸-1-카르복실레이트(5.0 g, 23.45 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 탄소 상 10% Pd(물 중 50 중량%, 1.0 g)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 25℃에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 93%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

[0629] **단계 3. 3차-부틸 4-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-카르보닐]아미노]피라졸-1-카르복실레이트.** DMF(30 mℓ) 중 (2S)-테트라하이드로푸란-2-카르복실산(951 mg, 8.19 mmol)의 용액에 3차-부틸 4-아미노피라졸-1-카르복실레이트(1.5 g, 8.19 mmol), DIPEA(5.70 mℓ, 32.75 mmol) 및 T_3P(EtOAc 중 50% 용액, 5.73 g, 9.01 mmol)를 첨가하였다. RM을 25℃에서 2 h 동안 교반하였다. 물(20 mℓ)을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 × 20 mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 - 30% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 제공하였다. Y = 91%.

[0630] **단계 4. 3차-부틸 4-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸아미노]피라졸-1-카르복실레이트.** 0℃에서 THF(100 ㎖) 중 3차-부틸 4-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-카르보닐]아미노]피라졸-1-카르복실레이트(1.8 g, 6.40 mmol)의 용액에 10 M 보란 디메틸 설파이드 착물(2.56 ㎖, 25.6 mmol)을 첨가하였다. RM을 80℃에서 3 h 동안 교반하였다. RM을 0℃로 냉각시키고, MeOH(50 ㎖)에 적가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 검으로서 수득하였고, 이를 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 268.2.

[0631] **단계 5. 1-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)-3-[1H-피라졸-4-일-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸]설파모일]우레아.** 3차-부틸 4-[[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메틸아미노]피라졸-1-카르복실레이트, {[(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-s-인다센-4-일)카르바모일]아미노}설포닐 클로라이드(중간체 A) 및 NaH를 사용하여 일반 절차 C를 따랐다. 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Titank C18 Bulk 250 × 70 mm 10 ㎛; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B: 15 - 45%, 20 min)에 의해 표제 화합물의 0.5 eq의 나트륨 염을 백색 고형물로서 제공하였다. Y = 12%. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 - 7.58 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 4H), 2.85 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 7 Hz, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.78 (m, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z: $[M+H]^+$ = 446.2.

[0632] **본 개시의 화합물의 시험관내 프로파일링**

[0633] 본 개시의 화합물의 생물학적 활성은 본원에 기재된 검정을 이용하여 결정하였다.

[0634] **PBMC IC_{50} 결정 검정.** 본 개시의 화합물은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 NLRP3 활성화 시에 IL-1β 방출에 대한 이들의 억제 활성에 대해 시험되었다.

[0635] **프로토콜 A.** 히스토파크(Histopaque)-1077(시그마, 카탈로그 번호 10771) 상에서 밀도 구배 원심분리로 버피 코트로부터 PBMC를 단리하였다. 단리된 세포를 96-웰 플레이트의 웰에 시딩하고, 지질다당류(LPS)와 함께 3 h 동안 인큐베이션하였다. 배지 교체 후, 본 개시의 화합물을 첨가하였고(웰당 단일 화합물), 세포를 30 min 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 세포를 ATP(5 mM) 또는 니게리신(10 μM)으로 1 h 동안 자극하고, 추가 분석을 위해 웰로부터 세포 배양 배지를 수집하였다. 배지 내로의 IL-1β의 방출은 IL-1β 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA) Ready-SET-Go!, 이바이오사이언스(eBioscience) 카탈로그 번호 88-7261-88을 사용하여 배지에서 IL-1β의 정량적 검출에 의해 결정하였다. 간략히, 제1 단계에서 고친화성 결합 플레이트(Corning, Costar 9018 또는 NUNC Maxisorp 카탈로그 번호 44-2404)를 키트에 포함된 특이적 포획 항체(항-인간 IL-1β 기준 14-7018-68)로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 후속하여, 플레이트를 실온(rt)에서 1 h 동안 차단 완충제로 차단하였고, 완충제(0.05% Tween-20을 갖는 PBS)로 세척한 후 단백질 표준 및 배양 배지와 함께 인큐베이션하였다. rt에서 2 h 인큐베이션한 후, 플레이트를 세척하고, rt에서 1 h 동안 키트에 포함된 바이오티닐화된 검출 항체(항-인간 IL-1β 바이오틴 기준 33-7110-68)와 함께 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, rt에서 30 min 동안 HRP-스트렙타비딘과 함께 인큐베이션하고, 다시 세척하였다. 색상이 나타날 때까지 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘-퍼옥시다제(TMB)를 첨가한 후, 신호를 발생시켰고, 반응은 2 M H_2SO_4로 중단시켰다. 마이크로플레이트 분광광도계(BioTek)를 사용하여 450 nm로 신호를 검출하였다. IL-1β ELISA의 검출 범위는 2 내지 150 ng/㎖였다.

[0636] **프로토콜 B.** 히스토파크-1077(시그마, 카탈로그 번호 10771) 상에서 밀도 구배 원심분리로 버피 코트로부터 PBMC를 단리하였다. 단리된 세포를 96-웰 플레이트의 웰(280,000 개 세포/웰)에 시딩하고, 지질다당류(LPS, 1 mg/㎖ 스톡 용액으로부터 1000× 희석된 1 μg/㎖)와 함께 3 h 동안 인큐베이션하였다. 본 개시의 화합물을 첨가하였고(웰당 단일 화합물), 세포를 30 min 동안 인큐베이션하였다. 그 다음, 세포를 ATP(100 mM 스톡 용액으로부터 20× 희석된 5 mM 최종 농도)로 1 h 동안 자극하고, 추가 분석을 위해 웰로부터 세포 배양 배지를 수집하였다. 배지 내로의 IL-1β의 방출은 HTRF®, 시스바이오(CisBio) 카탈로그 번호 62HIL1BPEH를 사용하여 배지에서 IL-1β의 정량적 검출에 의해 결정하였다. 간략히, 세포 배양 상청액을 HTRF® 공여체 및 수용체로 표지된 항체를 함유하는 검정 플레이트 내로 직접 분배하였다. 마이크로플레이트 분광광도계(BMG)를 사용하여 655 nm 및 620 nm에서 신호를 검출하였다. IL-1β HTRF®의 검출 범위는 39 내지 6500 pg/㎖였다.

[0637] IC_{50} 값의 결정은 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) 소프트웨어를 사용하여 수행하였고, 본 개시의 화합물의 측정된 IC_{50} 값은 하기 표 A에 제시되어 있다("++++"는 < 0.1 μM을 의미하고; "+++"는 ≥ 0.1 및 < 1 μM을 의미하고; "++"는 ≥ 1 및 < 3 μM을 의미하고; "+"는 ≥ 3 및 < 10 μM을 의미한다). 이들 결과는 본 개시의 화합물이 인플라마좀 활성화 시에 IL-1β 방출을 억제할 수 있음을 보여준다.

[0638] **표 A. PBMC 검정에서의 활성**

화합물 No.	평균 PBMC IC_{50} (μM)
1	++++
1A	++++
1B	++++
2A	++++
2B	+++
3A	++++
3B	++++
4	+++
5	+++
6	++++
7A	++++
7B	++++
8A	++++

[0639]

[0640] **P-gp MDCK-MDR1 연구.** 본 개시의 화합물을 MDCK-MDR1 투과성 검정에서 시험하여 이들이 유출 단백질, P-당단백질(P-gp)에 의해 세포 밖으로 능동적으로 수송되는지 여부를 평가하였다.

[0641] **프로토콜.** MDCK MDR1 세포를 6 내지 30 회의 계대 횟수로 사용하였다. 세포를 3.4 × 10^5 개 세포/cm^2로 Millipore Multiscreen Transwell 플레이트 상에 시딩하였다. 세포를 DMEM에서 배양하고, 배지를 3 일에 교체하였다. 4 일에, P-gp 억제 연구를 수행하였다. 세포 배양 및 검정 인큐베이션은 95%의 상대 습도와 5% CO_2의 대기 중에 37℃에서 수행하였다. 검정일에, 가온된(37℃) 수송 완충제(25 mM HEPES 및 4.45 mM 글루코스를 함유하는 행크스 균형 염 용액[HBSS], pH 7.4)로 정단과 기저측 표면 둘 모두를 2회 세정함으로써 단층을 제조하였다. 이후, 세포를 37℃에서 30 분 동안 정단과 기저측 구획 둘 모두에서 시험 화합물 또는 양성 대조 억제형(엘라크리다르)을 함유하는 수송 완충제와 함께 인큐베이션하였다. 디곡신 및 적용 가능한 경우 시험 화합물을 희석하여 5 μM의 최종 디곡신 농도(1 부피%의 최종 DMSO 농도)를 제공함으로써 투여 용액을 제조하였다. 형광 온전성 마커 루시퍼 옐로우를 비히클 또는 시험 화합물-함유 수송 완충제 중의 수용 용액에서 제조하였다. 사전-인큐베이션 후, 수송 완충제를 정단과 기저측 구획 둘 모두로부터 제거하고, 적절한 투여 또는 수용 용액으로 대체하였다.

[0642] B-A 투과성의 평가를 위해, 기저측 컴패니언 플레이트로부터 수송 완충제를 제거하고, 투여 용액으로 대체하였다. 루시퍼 옐로우를 함유하는 신선한 수송 완충제 및 적용 가능한 경우 시험 화합물(최종 DMSO 농도 1 부피%)을 정단 구획 삽입물에 첨가한 다음, 이를 컴패니언 플레이트에 넣었다. 90-분 인큐베이션 후, 정단 구획 삽입물 및 컴패니언 플레이트를 분리하고, 분석을 위해 구획을 샘플링하였다. 비히클 대조(0 μM)에 추가하여 7 개 농도의 시험 화합물(최대 100 μM)을 평가하였다. 각 농도의 삼중 측정을 수행하였다. 양성 대조 억제형을 병행하여 평가하였다. [^{3}H]-디곡신을 액체 섬광 계수에 의해 정량화하여 분당 붕괴수(dpm)를 제공하였다. 실험 전반에 걸쳐 단층의 온전성을 형광측정 분석을 사용하여 루시퍼 옐로우 투과를 모니터링함으로써 확인하였다.

[0643] **BCRP 및 P-gp Caco 2 연구.** 본 개시의 화합물을 Caco-2 투과성 검정에서 시험하여 이들이 유출 단백질, P-당단백질(P-gp) 또는 유방암 내성 단백질(BCRP)에 의해 세포 밖으로 능동적으로 수송되는지 여부를 평가하였다.

[0644] **프로토콜.**

[0645] Caco-2 세포를 40 내지 60 회의 계대 횟수로 사용하였다. 세포를 × 105 개 세포/cm^2로 Millipore Multiscreen Transwell 플레이트 상에 시딩하였다. 세포를 DMEM에서 배양하고, 배지를 2 또는 3 일마다 교체하였다. 18 내지 22 일에, BCRP 억제 연구를 수행하였다. 세포 배양 및 검정 인큐베이션은 95%의 상대 습도와 5% CO_2의 대기 중에 37℃에서 수행하였다. 검정일에, 가온된(37℃) 수송 완충제(25 mM HEPES 및 4.45 mM 글루코스를 함유하는 행크스 균형 염 용액[HBSS], pH 7.4)로 정단과 기저측 표면 둘 모두를 2회 세정함으로써 단층을 제조하였다. 이후, 세포를 37℃에서 30 분 동안 정단과 기저측 구획 둘 모두에서 시험 화합물 또는 양성 대조 억제형(노보바이오신)을 함유하는 수송 완충제와 함께 인큐베이션하였다. 억제 연구를 위해, P-gp 억제형 또는 BCRP 억제형을 평형 기간 동안 단층의 양쪽에 포함시켰다. 에스트론 3-설페이트 및 적용 가능한 경우 시험 화합물을 희석하여 1 μM의 최종 에스트론 3-설페이트 농도(1 부피%의 최종 DMSO 농도)를 제공함으로써 투여 용액을 제조하였다. 형광 온전성 마커 루시퍼 옐로우를 비히클 또는 시험 화합물-함유 수송 완충제 중의 수용 용액에서 제조하였다.

사전-인큐베이션 후, 수송 완충제를 정단과 기저측 구획 둘 모두로부터 제거하고, 적절한 투여 또는 수용 용액으로 대체하였다. B-A 투과성의 평가를 위해, 기저측 동반 플레이트로부터 수송 완충제를 제거하고, 투여 용액으로 대체하였다. 루시퍼 옐로우를 함유하는 신선한 수송 완충제 및 적용 가능한 경우 시험 화합물(최종 DMSO 농도 1 부피%)을 정단 구획 삽입물에 첨가한 다음, 이를 컴패니언 플레이트에 넣었다. 90-분 인큐베이션 후, 정단 구획 삽입물 및 컴패니언 플레이트를 분리하고, 분석을 위해 구획을 샘플링하였다. 비히클 대조(0 μM)에 추가하여 7 개 농도의 화합물(최대 100 μM)을 평가하였다. 각 농도의 삼중 측정을 수행하였다. 양성 대조 억제형을 병행하여 평가하였다. [^{3}H]-에스트론 3-설페이트를 액체 섬광 계수에 의해 정량화하여 분당 붕괴수(dpm)를 제공하였다. 실험 전반에 걸쳐 단층의 온전성을 형광측정 분석을 사용하여 루시퍼 옐로우 투과를 모니터링함으로써 확인하였다. 프로브 기질의 보정된 B-A 겉보기 투과성(P_{app})은 최고 농도의 양성 대조 억제형의 존재 하에서 결정된 이의 평균 수동 P_{app}을 감산으로써 계산되었다(100% 수송체 억제 제공). 비히클 웰로부터의 평균 보정된 B-A P_{app}(0 μM 시험 화합물)은 100% 수송 활성으로 정의되었고, 이 값은 모든 다른 시험 화합물 농도에 대한 대조 수송 활성 백분율을 계산하는 데 사용되었다. 백분율 대조 수송 활성을 시험 화합물 농도에 대해 플롯팅하고 핏팅하여 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0646] **PAMPA 연구.** 수동적 경세포 투과를 평가하기 위해 본 개시의 화합물을 PAMPA 투과성 검정에서 시험하였다.

[0647] **프로토콜.** 10 mM 스톡 용액을 DMSO로 희석함으로써 0.2 mM 작업 용액을 제조하였다. 20 ㎕의 작업 용액을 380 ㎕의 PBS로 희석함으로써 10 μM 공여체 용액(5% DMSO)을 제조하였다. 150 ㎕의 10 μM 공여체 용액을 공여체 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 이의 PVDF 막을 5 ㎕의 1% 레시틴/도데칸 혼합물로 사전코팅하였다. 복제물을 제조하였다. 300 ㎕의 PBS를 PTFE 수용체 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 공여체 플레이트와 수용체 플레이트를 합하고, 300 rpm으로 진탕시키면서 실온에서 4 시간 동안 인큐베이션하였다. T0 샘플의 제조: 20 ㎕의 공여체 용액을 새로운 웰로 옮기고, 이어서 T0 샘플로서 250 ㎕의 PBS(DF: 13.5), 130 ㎕의 ACN(내부 표준물 함유)을 첨가하였다. 수용체 샘플의 제조: 플레이트를 인큐베이터에서 제거하였다. 270 ㎕의 용액을 각 수용체 웰로부터 옮기고, 수용체 샘플로서 130 ㎕의 ACN(내부 표준물 함유)과 혼합하였다. 공여체 샘플의 제조: 20 ㎕의 용액을 각 공여체 웰로부터 옮기고, 공여체 샘플로서 250 ㎕의 PBS(DF: 13.5), 130 ㎕의 ACN(내부 표준물 함유)과 혼합하였다. 수용체 샘플 및 공여체 샘플을 모두 LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 투과율(Pe)을 결정하기 위해 사용된 방정식은 다음과 같이 표현된다: VD = 0.15 ㎖; VA = 0.30 ㎖; 면적 = 0.28 cm^{2}; 시간 = 14400 s; "[약물]수용체 = (Aa/Ai×DF) 수용체; [약물]공여체 = (Aa/Ai*DF)공여체; Aa/Ai: 분석물 및 내부 표준의 피크 면적 비율; DF: 희석 인자."

[0648] **열역학적 용해도 연구.** 본 개시의 화합물을 평형 용해도 검정에서 시험하였다.

[0649] **프로토콜**

[0650] 적절한 양의 시험 및 대조 화합물을 Whatman Mini-UniPrep 바이알의 하부 챔버에 칭량하였다. 여기에 50 mM pH 7.4 포스페이트 완충제(450 ㎕)를 첨가하여 과포화 현탁액을 수득하였다. 샘플을 적어도 2 분 동안 볼텍싱하였다. Whatman Mini-UniPrep 바이알을 800 rpm의 실온에서 24 시간 동안 진탕기에서 진탕시켰다. 바이알을 20 분 동안 원심분리하였다(예를 들어, 4000 rpm). 샘플을 압축하여 HPLC 시스템에 주입하기 위한 여액을 제조하고, 농도를 표준 곡선으로 계산하였다. 표 B는 본 개시의 선택된 화합물에 대한 특성을 보여준다. 표에 제시된 바와 같이, 본 개시의 화합물은 개선된 역가, 용해도, 막 투과성 및 수송체 유출과 같은 개선된 특성(예를 들어, 종래 기술의 화합물에 비해)을 나타낼 수 있다.

[0651] 본 개시의 화합물의 유출비(ER) 값은 하기 표 B에 제시되어 있다("****"는 <3을 의미하고; "***"는 3 ≥ 및 <10을 의미하고; "**"은 ≥10 및 <30을 의미하고; "*"는 ≥30을 의미한다).

[0652] 본 개시의 화합물의 측정된 PAMPA 투과성 값은 하기 표 B에 제시되어 있다("$$$$"는 >10 nm를 의미하고/"$$$"는 ≥3 및 <10 nm/s를 의미하고; "$$"는 ≥ 1 및 <3 nm/s을 의미하고; "$"는 <1 nm/s를 의미한다).

[0653] 본 개시의 화합물의 측정된 열역학적 용해도 값은 하기 표 B에 제시되어 있다("ΦΦΦΦ"는 ≥3 및 < 10 mg/㎖을 의미하고; "ΦΦΦ"은 ≥1 및 <3 mg/㎖을 의미하고; "ΦΦ"는 ≥0.3 및 <1 mg/㎖를 의미하고; "Φ"는 <0.3 mg/㎖를 의미한다).

[0654] 표 B

화합물 No.	PAMPA Pe	열역학적 용해도	MDCK-MDR1 ER	Caco-2 ER
1A	$$	ϕϕϕϕ		****
1B	$$	ϕϕϕ		****
3A			*	
3B			*	
4	$	ϕϕϕ		**
5	$$	ϕϕϕϕ		***
6	$$$$	ϕϕϕϕ		****
7A	$$$	ϕϕϕϕ	**	
7B	$$$	ϕϕϕϕ	*	

[0655]

[0656] 균등내용

[0657] 본 개시의 하나 이상의 실시양태의 세부 사항은 상기 첨부된 설명에서 제시된다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 이제 설명되어 있다. 본 개시의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구 범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구 범위에서, 단수 형태는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조로 포함된다.

[0658] 전술한 설명은 단지 예시의 목적으로 제시된 것이며, 본 개시를 개시된 정확한 형태로 제한하려고 의도된 것이 아니라, 본원에 첨부된 청구 범위에 의해 제한되는 것으로 의도된다.