



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월14일

(11) 등록번호 10-2408814

(24) 등록일자 2022년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4245 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4245 (2013.01)

A61P 37/02 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2019-7011411

(22) 출원일자(국제) 2017년09월28일

심사청구일자 2020년08월12일

(85) 번역문제출일자 2019년04월19일

(65) 공개번호 10-2019-0060791

(43) 공개일자 2019년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/054053

(87) 국제공개번호 WO 2018/064356

국제공개일자 2018년04월05일

(30) 우선권주장

62/401,762 2016년09월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02015066515 A1\*

W02008074821 A1

British Journal of Pharmacology, 173(11),  
1778-1792, 2016.\*

F1000Prime Reports, 6:109/1-7, 2014.

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

리셉토스 엘엘씨

미국 10016 뉴욕 뉴욕 이스트 29스트리트 430

(72) 발명자

스콧 피오나 로렌

미국, 캘리포니아 92116, 샌디에이고, 4332 엔.  
탈마지 드라이브

메도우스 크리스틴 알. 테일러

미국, 캘리포니아 92127, 샌디에이고, 17011 랄프  
랜치 로드

피치 로버트

미국, 캘리포니아 92103, 샌디에이고, 넘버 1400,  
3415 6 애비뉴

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 4 항

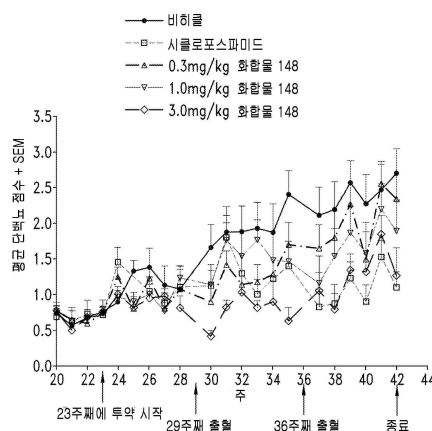
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 루푸스를 치료하기 위한 화합물 및 방법

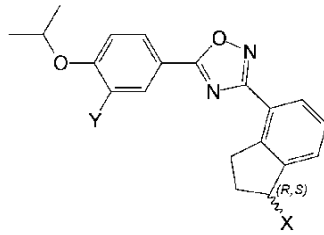
## (57) 요약

스핑고신-1-포스페이트 수용체 서브타입 1 (S1P1)의 조절제를 투여함으로써 전신 홍반 루푸스 ("SLE" 또는 "루푸" (뒷면에 계속))

대표도 - 도1a



스")를 치료하는 방법 뿐만 아니라, 상기와 관련된 조성물 및 방법, 여기서, 상기 S1P1 조절제는 하기 일반 구조식을 가지며, 여기서, X 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같다:

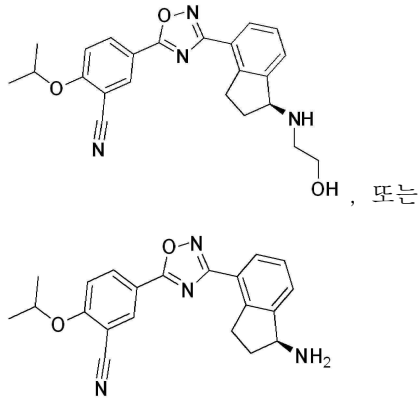


## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유효량의 하기 구조를 가지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는, 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 전신 홍반 루푸스를 치료하기 위한 약제학적 조성물:



#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

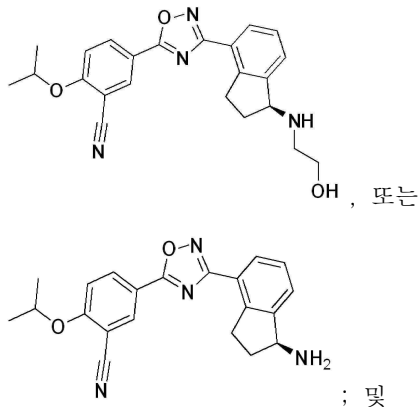
#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

대상체에서 전신 홍반 루푸스를 치료하는 데 사용하기 위한 키트(kit)로서,

유효량의 하기 구조를 가지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물:



전신 홍반 루푸스를 치료하기 위해 대상체에게 화합물을 투여하는 것에 관한 설명서를 포함하는, 키트.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 화합물이 라세믹 혼합물의 형태인 것인 키트.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 화합물이 단리된 광학 이성질체의 형태인 것인 키트.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

배경

[0002]

기술 분야

[0003]

전신 홍반 루푸스 치료를 위한 스펅고신-1-포스페이트 수용체 서브타입 1 (S1P1)의 조절제 뿐만 아니라, 상기와 관련된 조성물 및 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0004]

관련 분야에 관한 설명

[0005]

전신 홍반 루푸스 (이하, "SLE" 또는 "루푸스")는 건강한 "자기" 조직이 항원성인 것으로 오인되는 만성 자가면역 질환이다. SLE는 가장 심각하게는 "발작"으로서 공지되어 있는, 증상이 현저한 염증을 주기적으로 앓는 것으로 나타나며, 이는 관절 통증, 관절 종창, 흉통, 발열, 구강 궤양, 림프절 부음, 피로감, 및/또는 가장 일반적으로는 얼굴에서 나타나는 성홍 피부 발진과 같은 소견을 보일 수 있다. SLE 발병기전의 지표로는 신장, 피부, 뇌, 심장, 및 폐 내의 면역복합체 침착을 포함하며, 이는 상기 조직에서 염증을 유발한다. 신장이 가장 자주 이환되며, 인간 SLE 환자에서는 전형적으로 사구체신염이 발생하게 된다. SLE의 다른 지표로는 항-이중 가닥 DNA IgG 자가항체의 존재 (SLE에서의 상기 자가항체의 병원성 역할이 만약 있다면, 이는 여전히 연구 대상인 상태 그대로 유지되고 있지만, 지표가 된다 (문헌 [Isenberg *et al.*, *Rheumatology* 46:1052-1056, 2007] 참조)), 및 SLE 환자 중 특정 하위집단에서, 인터페론-알파 (IFN $\alpha$ ) 시그니처의 증가 및 인터페론 반응 유전자의 발현 (예컨대, 문헌 [Yung *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.* 11:1912-27, 2010]; [Niewold *et al.*, *J. Biomed Biotechnol.* Epub 2010:948364] 참조)을 포함한다.

[0006]

SLE는 대개 성공적으로 진단되지 못하는데, 이는 관련된 증상들 다수가 예컨대, 류머티스성 관절염과 같은 다른 질환의 지표도 되기 때문이다. 더욱이, 환자 하위집단은 예컨대, IFN $\alpha$ 와 같은 마커의 다양한 발현을 보이며,



상기 마커의 활성 및 발현은 한 환자 내에서도 휴지기 및 "활성(flare)" 기 사이에서 추가로 차이가 날 수 있다. SLE를 앓는 대상에 대한 증상의 종합 상태를 추가로 복잡하게 만들면서, 비록 다양한 위험 인자가 확인 되기는 하였지만, 본 질환의 근본적 원인은 여전히 불확실한 상태이다. 현재 치유법은 없으며, SLE를 관리하는 것은 다양한 의료 및 개인 관리 전문가로부터의 도움을 빈번하게 필요로 하는, 복잡한 장기간의 노력이 된다.

[0007] 현재 치료로는 NSAID, 면역억제제, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 히드록시클로로퀸, 및 코르티코스테로이드제를 포함한다. 그러나, 현행 SLE 요법은 빈번하게는 상기 약물들 중 하나 이상의 것을 장기간 사용하는 것을 포함하는데, 이는 다양한 정도의 효능을 보일 수 있고, 이는 중증의 부작용을 동반할 수 있다. 따라서, 당업계에서는 SLE에 대한 새로운 치료법이 크게 요구되고 있다.

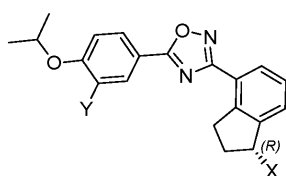
## 발명의 내용

[0008] 간단한 요약

[0009] 본 개시내용은 S1P1 조절제를 이용하여 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus)(또한, 이하 "SLE" 또는 "루푸스")를 치료하는 방법 뿐만 아니라, 그의 발현이 SLE와 연관된 것인 유전자의 발현 수준을 감소시키는 방법, 및 SLE 진단용 및/또는 치료용의 관련된 키트(kit)에 관한 것이다.

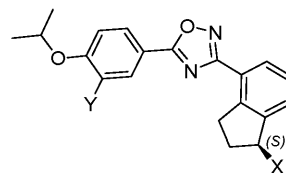
[0010] 한 측면에서, SLE의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의, 하기 화학식 I-R 또는 I-S의 구조를 가지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동족체, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 SLE를 치료하는 방법을 제공한다:

[0011] <화학식 I-R>



I-R

[0013] <화학식 I-S>



I-S

[0015] 상기 식에서,

[0016] X는 -NR'R'' 또는 -OR'''이고, Y는 -CN, -Cl, 또는 -CF<sub>3</sub>이고;

[0017] R'은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, n-히드록시 C<sub>1-4</sub> 알킬, -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, 또는 -CO-R<sup>1</sup>이고;

[0018] R''은 H, -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>, 임의적으로 1개 이상의 R<sup>2</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 임의적으로 R<sup>4</sup>로 치환된 고리 모이어티 (ring moiety)이고, 여기서, 상기 고리 모이어티는 피페리디닐, 시클로헥실, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 또는 페닐이고;

[0019] R'''은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 -CO-R<sup>1</sup>이거나; 또는

[0020] R' 및 R''은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 추가의 헤테로원자는 O 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로, 독립적으로 -OH, 옥소, -NH<sub>2</sub>, n-히드록시-C<sub>1-4</sub> 알킬, -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>),

및  $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$ 로부터 선택되는 치환기로 단일 또는 다중 치환되고;

[0021]  $R^1$ 은 각 경우에,  $C_{1-4}$  알킬 또는 H이고;

[0022]  $R^2$ 는 각 경우에, H, 할로, OH, 옥소, =NH,  $NH_2$ ,  $-COOH$ , F,  $-NHR^1$ ,  $-N(R^5R^5)$ ,  $-SO_2-R^1$ ,  $-SO_2-N(R^5R^5)$ ,  $-N(R^1)-SO_2-R^1$ ,  $COOR^1$ ,  $-OCO-R^1$ ,  $-CO-N(R^5R^5)$ ,  $-N(R^1)-COR^1$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시, 및 임의적으로  $R^4$ 로 치환된 고리 모이어티이고, 여기서, 상기 고리 모이어티는 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아제티디닐, 시클로부티닐, 또는 페닐이고;

[0023]  $R^3$ 은 각 경우에,  $R^2$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 또는 임의적으로 1개 이상의  $R^2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

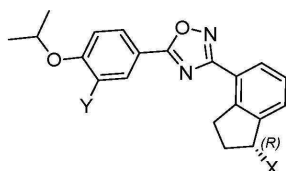
[0024]  $R^4$ 는 각 경우에, 할로, OH,  $-NH_2$ ,  $-NHR^1$ ,  $-N(R^1R^1)$ ,  $COOH$ ,  $-COOR^1$ ,  $-NHCO-R^1$ 이고;

[0025]  $R^5$ 는 각 경우에,  $C_{1-4}$  알킬 또는 H이거나, 또는 대안적으로, 2개의  $R^5$ 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서, 상기 추가의 헤테로원자는 0 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $-N(R^1R^1)$ , n-히드록시  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_m-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^1$ 로 치환되고;

[0026] m은 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다.

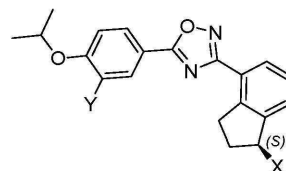
[0027] 또 다른 측면에서, 전신 홍반 루푸스를 앓고 있거나, 또는 앓을 것으로 의심되는 대상체에게 유효량의, 하기 화학식 I-R 또는 I-S의 구조를 가지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동족체, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 전신 홍반 루푸스를 앓고 있거나, 또는 앓을 것으로 의심되는 대상체에서 SLE와 연관된 유전자 (예컨대, 면역 반응 유전자, 섬유증-관련 유전자, 또는 SLE와 연관된 또 다른 유전자)의 발현 수준을 조절하는 (예컨대, 증가 또는 감소시키는) 방법을 제공한다:

[0028] <화학식 I-R>



[0029] I-R

[0030] <화학식 I-S>



[0031] I-S

[0032] 상기 식에서,

[0033] X는  $-NR'R''$  또는  $-OR'''$ 이고, Y는  $-CN$ ,  $-Cl$ , 또는  $-CF_3$ 이고;

[0034]  $R'$ 은 H,  $C_{1-4}$  알킬, n-히드록시  $C_{1-4}$  알킬,  $-SO_2-R^1$ , 또는  $-CO-R^1$ 이고;

[0035]  $R''$ 은 H,  $-SO_2-R^3$ , 임의적으로 1개 이상의  $R^2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 또는 임의적으로  $R^4$ 로 치환된 고리 모이어티이고, 여기서, 상기 고리 모이어티는 피페리디닐, 시클로헥실, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴,

또는 페닐이고;

[0036] R' "은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 -CO-R<sup>1</sup>이거나; 또는

[0037] R' 및 R"은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 추가의 헤테로원자는 0 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로, 독립적으로 -OH, 옥소, -NH<sub>2</sub>, n-히드록시-C<sub>1-4</sub> 알킬, -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)로부터 선택되는 치환기로 단일 또는 다중 치환되고;

[0038] R<sup>1</sup>은 각 경우에, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 H이고;

[0039] R<sup>2</sup>는 각 경우에, H, 할로, OH, 옥소, =NH, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, COOR<sup>1</sup>, -OCO-R<sup>1</sup>, -CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), -N(R<sup>1</sup>)-COR<sup>1</sup>, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, 및 임의적으로 R<sup>4</sup>로 치환된 고리 모이어티이고, 여기서, 상기 고리 모이어티는 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아제티디닐, 시클로부티닐, 또는 페닐이고;

[0040] R<sup>3</sup>은 각 경우에, R<sup>2</sup>, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 또는 임의적으로 1개 이상의 R<sup>2</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0041] R<sup>4</sup>는 각 경우에, 할로, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), COOH, -COOR<sup>1</sup>, -NHCO-R<sup>1</sup>이고;

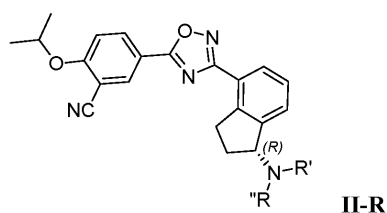
[0042] R<sup>5</sup>는 각 경우에, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 H이거나, 또는 대안적으로, 2개의 R<sup>5</sup>는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서, 상기 추가의 헤테로원자는 0 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로 -OH, NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), n-히드록시 C<sub>1-4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>로 치환되고;

[0043] m은 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0044] 다양한 실시양태에서, 유전자는 IL-10, IL-1β, CCL5, TNFSF13b/BAFF, CXCL9, CXCL10, TGFβ2, LCN2/리포칼린(Lipocalin) 2, TAGLN/트랜스겔린(Transgelin), Timp1, LOXL1, 또는 CD88a/거딘(Girdin)이다.

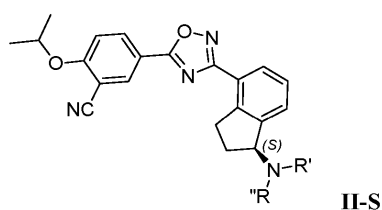
[0045] 다양한 실시양태에서, 개시된 방법에서 사용되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동족체, 수화물 또는 용매화물은 하기 화학식 II-R 또는 II-S의 구조를 가진다:

[0046] <화학식 II-R>



[0047]

[0048] <화학식 II-S>



[0049]

- [0050] 상기 식에서,
- [0051]  $R^1$ 은 H,  $C_{1-4}$  알킬, n-히드록시  $C_{1-4}$  알킬,  $-SO_2-R^1$ , 또는  $-CO-R^1$ 이고;
- [0052]  $R^2$ 은 H,  $-(CR^aR^b)_n-R^2$ , 또는  $-SO_2-R^3$ 이거나; 또는
- [0053]  $R^1$  및  $R^2$ 은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 추가의 헤테로원자는 O 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로 OH,  $-NH_2$ , n-히드록시- $C_{1-4}$  알킬,  $-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOR_1$ ,  $N(R^1R^1)$ ,  $-CO-N((R^1R^1))$ 로 단일 또는 다중 치환되고;
- [0054]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 각 경우에, H, 히드록실 또는 메틸이거나; 또는
- [0055] 동일한 탄소에 결합된  $R^a$  및  $R^b$ 는 옥소이고;
- [0056]  $R^1$ 은 각 경우에,  $C_{1-3}$  알킬 또는 H이고;
- [0057]  $R^2$ 는 각 경우에, H, OH, 옥소,  $NH_2$ ,  $-COOH$ , F,  $NHR^1$ ,  $-N(R^1R^1)$ ,  $-SO_2-R^1$ ,  $-SO_2-N(R^1R^1)$ ,  $-COOR^1$ ,  $-OCO-R^1$ ,  $-CO-N(R^1R^1)$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시, 임의적으로  $R^4$ 로 치환된 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 또는 페닐이고;
- [0058]  $R^3$ 은 각 경우에,  $-(CR^aR^b)_p-R^2$  또는  $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0059]  $R^4$ 는 각 경우에, 할로, OH,  $NH_2$ ,  $-NHR_1$ ,  $-N(R^1R^1)$ ,  $-COOH$ ,  $-COOR^1$ , 또는  $-NHCO-R^1$ 이고;
- [0060] n은 각 경우에, 1, 2, 또는 3이고;
- [0061] m은 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이고;
- [0062] p는 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다.
- [0063] 더욱 구체적인 실시양태에서, 개시된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본원 하기의 표 1에 기재된 화합물들 중 하나 이상의 것이다.
- [0064] 다양한 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 염산 염이거나, 말레인산 염, 타르타르산 염, 시트르산 염, 글리콜산 염, 푸마르산 염, 또는 메탄술폰산 염이다.
- [0065] 다양한 실시양태에서, 화합물은 라세믹 혼합물(racemic mixture)의 형태이다.
- [0066] 다양한 실시양태에서, 화합물은 단리된 광학 이성질체의 형태이다.
- [0067] 다양한 실시양태에서, 단리된 광학 이성질체는 그의 상응하는 광학 이성질체 대비 적어도 약 90중량% 순수하다.
- [0068] 다양한 실시양태에서, 단리된 광학 이성질체는 그의 상응하는 광학 이성질체 대비 적어도 약 99중량% 순수하다.
- [0069] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 투여하기 위한, 유효량의, 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 화합물, 및 전신 홍반 루푸스를 치료하기 위해 대상체에게 화합물을 투여하는 것에 관한 설명서를 포함하는, 대상체에서 전신 홍반 루푸스를 치료하는 데 사용하기 위한 키트를 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0070] 도 1a는 본 SLE 마우스 모델에서 ("화합물 148"로 명명되는) 본 개시내용의 S1P1 조절제의 효과를 연구하는 22 주 연구 과정 동안 NZBWF1 마우스에서의 평균 단백질 점수를 보여주는 것이다. 20주째에 매주 측정하기 시작하였고, 마우스에 비히클 대조군 PO QD (필링형 동그라미); 50 mg/kg 시클로포스파미드 IP 1x/주 (오픈형 사각형); 0.3 mg/kg 화합물 148 PO QD (오픈형 "상향" 삼각형); 1.0 mg/kg 화합물 148 PO QD (오픈형 "하향" 삼각형); 또는 3.0 mg/kg 화합물 148 PO QD (오픈형 마름모형)를 투여하였다. 도 1b는 도 1a에 제시된 평균 점수로 부터의 면적하 곡선 (AUC) 점수를 보여주는 것이다.

도 2a-2c는 유세포 분석법에 의해 측정된 바와 같은, 화합물 148이 혈청 림프구 계수에 미치는 효과를 보여주는 것이다. 도 2a:  $CD4^{+}$  T 세포. 도 2b:  $CD8^{+}$  T 세포. 도 2c:  $CD19^{+}$  B 세포.

도 3은 종료시 측정된 혈청 혈중 우레아 질소 (BUN) 수준을 보여주는 것이다.

도 4a 및 4b는 종료시에, 처리된 마우스로부터 채취된 평균 신장 중량 (좌측 신장, 4a; 우측 신장, 4b)을 보여주는 것이다.

도 5는 나이브 NZBWF1 마우스, 및 비히클, 시클로포스파미드, 0.3, 1.0, 또는 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리된 NZBWF1 마우스의 신장으로부터의 3차 림프 조직 (TLT) 점수화를 보여주는 것이다.

도 6은 처리된 및 나이브 NZBWF1 마우스에서의 사구체, 세뇨관, 및 간질 병변의 합산된 조직 구조 점수화를 보여주는 것이다. 신장 절편을 H&E (시험 마우스에서 세뇨관 및 간질 병변을 점수화하기 위한 헤마톡실린 및 에오신) 또는 PAS (시험 및 나이브 마우스에서 사구체 병변을 점수화하기 위한 과아이오딘산 쉬프(Schiff))로 염색하였다. 시험 마우스를 비히클, 시클로포스파미드, 0.3, 1.0, 또는 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리하였다. 점수화 기준은 본원에 기술되어 있다.

도 7은 연구 과정 동안 비히클, 시클로포스파미드, 0.3 mg/kg 화합물 148, 1.0 mg/kg 화합물 148, 또는 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리된 NZBWF1 마우스에서의 항-dsDNA 항체 역가를 보여주는 것이다. 22, 29, 36, 및 42 주째에 채취된 마우스 혈청에서의 광학 밀도를 측정함으로써 역가를 측정하였다.

도 8a는 종료시의, 비히클, 시클로포스파미드, 0.3 mg/kg 화합물 148, 1.0 mg/kg 화합물 148, 또는 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리된 NZBWF1 마우스로부터 측정된 비장 중량을 보여주는 것이다. 도 8b는 RBC 용해 이후의 비장세포 계수를 보여주는 것이다.

도 9는 비히클, 시클로포스파미드, 0.3 mg/kg 화합물 148, 1.0 mg/kg 화합물 148, 또는 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리된 NZBWF1 마우스의 비장으로부터의 형질세포양 수지상 세포 (pDC) 계수를 보여주는 것이다.

도 10a-16b는 염증 및/또는 면역 반응과 (10a-12b), 또는 섬유증과 (13a-16b) 연관된 수개의 유전자에 대한, 나이브 및 처리된 마우스로부터의 mRNA 발현 데이터를 보여주는 것이다.

도 17은 처리된 마우스에서 측정된 혈청 IFN  $\alpha$  수준을 보여주는 것이다. 23, 29, 36, 및 42주째에 수준을 측정하였다.

도 18a는 IFNAR1을 발현하는 pDC 비장세포의 비율(%)을 보여주는 것이다. 도 18b는 pDC에서의 IFNAR1 발현의 평균 MFI (평균 형광 강도)를 보여주는 것이다.

도 19a-32는 나이브 및 처리된 마우스로부터의 mRNA 유전자 발현 데이터를 보여주는 것이다. IFN  $\alpha$ 에 대해 반응성인 것으로 공지된 수개의 유전자의 mRNA 발현을 측정하였다.

도 33은 연구 과정 동안 측정된, 다양한 처리군으로부터의 평균 체중을 보여주는 것이다.

도 34a-38b는 도 8b에 관한 것이고, 처리된 마우스에서의 여러 비장세포에 대한 절대 세포 계수를 보여주는 것이다:  $CD19^{+}$  B 세포 (도 34a); 변연부 B 세포 (도 34b); 배 중심 B 세포 (도 35a); 여포성 B 세포 (도 35b); 형질 세포 (도 36);  $CD4^{+}$  T 세포 (도 37a);  $CD8^{+}$  T 세포 (도 37b); 활성화된  $CD4^{+}$  T 세포 (도 38a); 나이브  $CD4^{+}$  T 세포 (도 38b).

도 39는 연구 과정 동안 측정된, 다양한 처리군으로부터의 평균 체중을 보여주는 것이다.

도 40a-c는 연구 과정 동안 측정된, 다양한 처리군으로부터의 마우스의 생존율을 보여주는 것이다.

도 41a는 연구 과정 동안의 평균 단백뇨 점수를 보여주는 것인 반면, 도 41b는 시험 화합물을 받은 마우스가 용량에 의존하는 방식으로 더 낮은 단백뇨 점수를 나타내었다는 것을 보여주는 것이다.

도 42는 비히클 처리된 마우스에서의 혈청 혈중 우레아 질소 (BUN) 수준은 증가된 반면, 시험 화합물로 처리된 마우스의 경우, 혈청 BUN이 현저히 감소되었다는 것을 보여주는 것이다.

도 43은 연구 종료시 (42주째)의 다양한 처리군에 대한 좌측 신장 중량을 보여주는 것이다.

도 44a는 다양한 처리군에 대한 사구체 병변의 중증도의 변화를 보여주는 것인 반면, 도 44b는 상기 군에 대한 세뇨관 및 간질 병변의 감소를 보여주는 것이다.

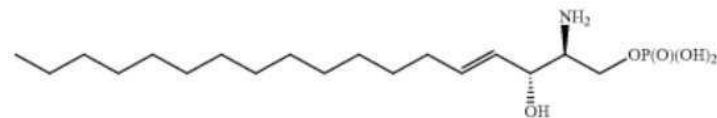
도 45는 연구 종료시 (42주째)의 다양한 처리군에 대한 비장 중량을 보여주는 것이다.

도 46은 연구 중 상이한 시점에서의 (22, 30, 36, 및 42주째) 다양한 처리군에 대한 혈청 항-dsDNA 항체 역가의 농도를 보여주는 것이다.

도 47a는 다양한 처리군에 대한 활성화된 CD4+ T 세포 상에서의 S1P1R 발현을 보여주는 것인 반면, 도 47b는 다양한 처리군에 대한 나이브 CD4+ T 세포 상에서의 S1P1R 발현을 보여주는 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 개시내용은 스펡고신-1-포스페이트 (S1P) 수용체 서브타입 1 (S1P1)의 조절제로서 작용하도록 적합화된 특정 헤테로시클릭 화합물이 SLE를 치료하는 데 효과적이라는 인식을 시작으로 한다. 하기 제시된 구조를 가지는 스펡고신-1-포스페이트 (S1P)는 세포 신호전달을 비롯한, 매우 광범위한 생물학적 활성을 가지는 인지질이다.



예를 들어, S1P는 예컨대, 표피 세포의 세포 증식을 조절한다. S1P의 생체활성은 다중 수용체 서브타입에 의해 매개된다. 수용체 서브타입 1 및 3 (각각 S1P1 및 S1P3), 둘 모두 내피 세포에서 발현되고, 이는 폐 및 림프관 내피 기능에서 중요한 역할을 한다. S1P1 수용체의 효능제 자극은 수용체 분해에 의해 조절된다. 리간드 자극은 수용체 인산화, 내부화, 다중유비퀴화 및 분해를 유도한다. 옥사디아졸 및 옥사졸은 스펡고신-1-포스페이트 수용체 리간드로서의 용도로 기술되어 왔다 (예컨대, WO2006/131336, WO2008/037476 및 WO2008/074821 참조). S1P1 활성을 조절하는 데 효과적인 다른 화합물은 미국 특허 번호 8,481,573, 8,796,318, 및 8,362,048에 개시되어 있다.

본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 단수 형태는 문맥상 명백하게 달리 명시되지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다.

본원에서 사용되는 바, "포함하는(comprising)," "포함하는(including)," "가지는," "~로 구성된"이라는 용어는 개방형 용어이며, 이는 추가 요소 또는 성분의 존재를 배제시키지 않는다. 특허청구범위 요소에서, "포함하는(comprising)," "포함하는(including)," "가지는," "~로 구성된"이라는 형태를 사용하는 것은 요소가 포함되거나, 가졌거나, 포함되거나, 또는 구성하는 것이라면 무엇이든, 이는 반드시 단지 상기 단어를 포함하는 절의 주어에 의해 포괄되는 요소만 해당된다는 것은 아님을 의미한다.

본원에서 사용되는 바, (치료 대상체에서와 같은) "대상체"는 포유동물 및 비-포유동물, 둘 모두를 의미한다. 포유동물은 예를 들어, 인간; 인간이 아닌 영장류, 예컨대, 유인원 및 원숭이; 소; 말; 양; 및 염소를 포함한다. 비-포유동물은 예를 들어, 어류 및 조류를 포함한다. "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

본원에서 사용되는 바, "S1P1"이라는 용어는 스펡고신-1-포스페이트 수용체의 서브타입1을 지칭하고, 다른 스펡고신-1-포스페이트 수용체 서브타입도 상응하는 방식으로 지칭되며, 예를 들어, 스펡고신-1-포스페이트 수용체 서브타입 3은 "S1P3"으로 지칭된다.

당업계에 널리 공지되어 있는 바와 같이, "수용체"는 보통은, 살아있는 유기체 내의 구조적 부류의 리간드들 또는 단일의 천연 리간드에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 생체분자 엔티티(entity)로서, 상기 결합을 통해 수용체는 결합 신호를 또 다른 종류의 생물학적 작용으로 변환시키는 것, 예컨대, 결합 이벤트가 일어난 세포에 신호전달을 일으키고, 이는 그 세포가 어떤 방식으로든 그의 기능을 변경시키도록 하는 생체분자 엔티티이다. 변환의 예로는 살아있는 세포의 세포질에서 "G-단백질"의 활성을 변경시키는 리간드의 수용체 결합이 있다. 자연적으로 발생된 것이든 또는 그렇지 않든, 그와 상관없이, 수용체에 결합하고, 신호 전달을 위해 수용체를 활성화시키는 임의의 분자는 "효능제" 또는 활성제"로 지칭된다. 자연적으로 발생된 것이든 또는 그렇지 않든, 그와 상관없이, 수용체에 결합하지만, 신호 전달을 일으키지 않고, 효능제의 결합 및 그에 따른 신호 전달을 차단할 수 있는 임의의 분자는 "길항제"로 지칭된다.

"S1P1 화합물" 또는 "S1P1 효능제" 또는 "S1P1 활성제" 또는 "S1P1 억제제" 또는 "S1P1 길항제"라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이, 어느 방식으로든 S1P 수용체 서브타입 1과 상호작용하는 화합물을 지칭한다. 이는



효능제 또는 활성제일 수 있거나, 또는 이는 길항제 또는 억제제일 수 있다. 본 개시내용의 "SIP1 화합물"은 SIP 수용체 패밀리의 서브타입 1에 대한 작용에 대해 선택성을 띌 수 있고; 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 SIP 수용체 패밀리의 다른 서브타입에 대해서보다 SIP 수용체 패밀리의 서브타입 1에 대해서 더 낮은 저농도에 서도 작용할 수 있고; 더욱 구체적으로, 본 개시내용의 "SIP1 화합물"은 서브타입 3, 또는 "SIP3" 수용체에 대한 그의 작용과 비교하였을 때, 서브타입 1 수용체에 대하여 선택적으로 작용할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 바, "약"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 명시된 범위, 값, 또는 구조의  $\pm 20\%$ 를 의미한다.

[0081] "실질적으로"이라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이, 완전히 또는 거의 완전하라는 것을 의미하고; 예를 들어, 한 성분이 "실질적으로 없는" 조성물은 상기 성분을 전혀 포함하지 않거나, 또는 조성물의 임의의 관련된 기능적 특성이 미량의 존재로 어떤 영향도 받지 않도록 하는 미량으로 함유한다거나, 또는 화합물이 "실질적으로 순수하다"는 것은 불순물이 단지 무시할 수 있는 정도로만 존재한다는 것이다.

[0082] 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수하다는 것은 다른 거울상이성질체 대비 하나의 거울상이성질체의 거울상이성질체 농축 수준이 적어도 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9%라는 것을 의미한다.

[0083] 본원의 의미 내에 포함되는 "치료하는" 또는 "치료"란, 장애 또는 질환과 연관된 증상의 경감, 또는 그러한 증상의 추가 진행이나 악화의 억제, 또는 상기 질환 또는 장애의 방지 또는 예방을 지칭한다.

[0084] "유효량"이라는 표현은 서브타입 1의 스펅고신-1-포스페이트 수용체에 의해 매개되는 장애 또는 병태를 앓는 대상체에게 요법을 제공함에 있어서 본 개시내용의 화합물의 용도를 기술하는 데 사용될 때, 상기 개체의 조직 내 SIP1 수용체에 효능제로서 또는 길항제로서 결합하는 데 효과적인 본 개시내용의 화합물의 양으로서, 여기서 SIP1은 상기 장애에 연루되어 있고, 여기서, 상기 결합은 대상체에 대해 유리한 치료적 효과를 일으키는 데 충분한 정도로 이루어지는 것인 양을 지칭한다. 유사하게, 본원에서 사용되는 바, 본 개시내용의 화합물의 "유효량" 또는 "치료적 유효량"이란, 상기 장애 또는 병태와 연관된 증상을 완전히 또는 부분적으로 경감시키거나, 또는 상기 증상의 추가 진행 또는 악화를 정지 또는 저속화시키거나, 또는 상기 장애 또는 병태를 방지하거나, 또는 예방하는 화합물의 양을 지칭한다. 특히, "치료적 유효량"이란, 스펅고신-1-포스페이트 수용체 서브타입 1 (SIP1) 활성의 효능제로서 작용함으로써 원하는 치료적 결과를 달성하는 데 필요한 투여량 및 그러한 기간 동안 그를 달성하는 데 효과적인 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 또한 치료적으로 유익한 효과가 본 개시내용의 화합물의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 양이다. 예를 들어, SIP1 활성화에 의해 매개되는 병태의 치료와 관련하여, 본 개시내용의 SIP1 조절제의 치료적 유효량은 병태를 제어하거나, 병태의 진행을 완회시키거나, 또는 병태의 증상을 경감시키는 데 충분한 양이다. 그렇게 치료될 수 있는 병태의 예로는 예를 들어, SLE를 포함한다.

[0085] 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 명시되지 않는 한, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세믹 형태인 것으로 의도된다. 본 개시내용에서 사용되는 화합물은 임의의 농축 정도로, 본 설명으로부터 자명한 바와 같은 임의의 또는 모든 비대칭 원자에서 농축된 또는 분할된 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 두 라세믹 및 부분입체이성질체 혼합물 모두 뿐만 아니라, 광학 이성질체는 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 실질적으로 없도록 합성될 수 있고, 이들은 모두 본 개시내용의 특정 실시양태의 범주 내에 포함된다.

[0086] "단리된 광학 이성질체"란, 동일한 화학식의 상응하는 광학 이성질체(들)로부터 실질적으로 정제된 화합물을 의미한다. 바람직하게, 단리된 이성질체는 적어도 약 80중량%, 더욱 바람직하게, 적어도 90중량% 순수, 더욱더 바람직하게, 적어도 98중량% 순수, 가장 바람직하게, 적어도 약 99중량% 순수하다.

[0087] 일반적으로, "치환된"이란, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 할로젠 (즉, F, Cl, Br, 및 I); 기 중의 산소 원자, 예컨대, 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기, 아르알킬옥시 기, 옥소(카르보닐) 기, 카르복실산, 카르복실레이트, 및 카르복실레이트 에스테르를 비롯한 카르복실 기; 기 중 황 원자, 예컨대, 티올 기, 알킬 및 아릴 술피드 기, 술폰기드 기, 술폰 기, 술폰닐 기, 및 술폰아미드 기; 기 중 질소 원자, 예컨대, 아민, 히드록실아민, 니트릴, 니트로 기, N-옥시드, 히드라지드, 아지드, 및 엔아민; 및 각종의 다른 기 중의 다른 헤테로원자와 같이, 본원에서 정의된 바와 같은 유기 기가 그에 포함된 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 수소가 아닌 원자의 하나 이상의 결합에 의해 대체되어 있는 것을 지칭한다. 치환된 탄소 (또는 다른) 원자에 결합될 수 있는 치환기의 비제한적인 예로는 F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, R', O, S, C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, N(R')<sub>2</sub>, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')<sub>2</sub>, OC(O)N(R')<sub>2</sub>, C(S)N(R')<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)O-<sub>2</sub>NHC(O)R', (CH<sub>2</sub>)O-<sub>2</sub>N(R')N(R')<sub>2</sub>,

$N(R')N(R')C(O)R'$ ,  $N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $N(R')SO_2R'$ ,  $N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $N(R')C(O)OR'$ ,  $N(R')C(O)R'$ ,  $N(R')C(S)R'$ ,  $N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $N(COR')COR'$ ,  $N(OR')R'$ ,  $C(=NH)N(R')_2$ ,  $C(O)N(OR')R'$ , 또는  $C(=NOR')R'$ 을 포함하고, 여기서,  $R'$ 은 수소 또는 탄소계 모이어티일 수 있고, 여기서, 상기 탄소계 모이어티는 그 자체가 추가로 치환될 수 있다.

[0088] 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 및 시클로알케닐 기 뿐만 아니라, 다른 치환된 기는 또한 수소 원자에의 하나 이상의 결합이 탄소 원자에의, 또는 헤테로원자, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 카르보닐 (옥소), 카르복실, 에스테르, 아마이드, 이미드, 우레탄, 및 우레아 기 중 산소; 및 이민, 히드록시이민, 옥심, 히드라존, 아미딘, 구아니딘, 및 니트릴 중 질소와 같은 헤테로원자에의, 이중 또는 삼중 결합을 비롯한, 하나 이상의 결합에 의해 대체되어 있는 기를 포함한다. 치환된 기의 치환기는 그 자체가 추가로 치환될 수 있는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 알키닐 기로 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어,  $C_{1-4}$  알킬 기는 아마이드로 치환될 수 있고, 아마이드는 추가로 치환될 수 있는 또 다른  $C_{1-4}$  알킬로 추가로 치환될 수 있다.

[0089] 치환된 고리 기, 예컨대, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 수소 원자에의 결합이 탄소 원자에의 결합으로 대체되어 있는 고리 및 및 융합된 고리 시스템을 포함한다. 그러므로, 치환된 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기는 또한 그 자체가 추가로 치환될 수 있는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 알키닐 기로 치환될 수 있다.

[0090] 본원에서 사용되는 바, "헤테로원자"라는 용어는 탄소와 공유 결합을 형성할 수 있는 탄소가 아닌 원자 및 수소가 아닌 원자를 지칭하고, 이는 달리 제한되지 않는다. 전형적인 헤테로원자는 N, O, 및 S이다. 황 (S)이 언급될 때, 황은 발견된 어떠한 산화 상태로도 존재할 수 있고, 따라서, 산화 상태가 특정되지 않는 한, 술폭시드 ( $R-S(O)-R'$ ) 및 술폰 ( $R-S(O)_2-R'$ )을 포함하는 것으로 이해되고; 따라서, "술폰"이라는 용어는 황의 술폰 형태만을 포함하고; "술퍼드"라는 용어는 황의 술퍼드 ( $R-S-R'$ ) 형태만을 포함한다. 예컨대, "O, NH,  $NR'$  및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로원자" 또는 "[변수]는 O, S...이다"라는 어구가 사용될 때, 황의 술퍼드, 술폭시드 및 술폰 산화 상태를 모두 포함하는 것으로 이해된다.

[0091] 알킬 기는 1 내지 약 20개의 탄소 원자 ( $C_{1-20}$  알킬), 및 전형적으로 1 내지 12개의 탄소 ( $C_{1-12}$  알킬), 또는 일부 실시양태에서, 1 내지 8개의 탄소 원자 ( $C_{1-8}$  알킬), 또는 일부 실시양태에서, 1 내지 4개의 탄소 원자 ( $C_{1-4}$  알킬), 또는 일부 실시양태에서, 1 내지 3개의 탄소 원자 ( $C_{1-3}$  알킬)를 가지는 직쇄 및 분지형 알킬 기 및 시클로알킬 기를 포함한다. 직쇄 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 분지형 알킬 기의 예로는 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 및 2,2-디메틸프로필 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 치환된 알킬 기는 상기 열거된 기들 중 임의의 것, 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠 기로 1회 이상 치환될 수 있다. "n-히드록시  $C_{1-4}$  알킬"이라는 기는 말단 히드록시 기로 치환된  $C_{1-4}$  알킬을 나타낸다.

[0092] 시클로알킬 기는 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있는, 고리 구조를 형성하는 알킬 기이다. 시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 구성원을 가지는 반면, 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자의 개수는 3 내지 5, 3 내지 6, 또는 3 내지 7 범위이다. 시클로알킬 기는 폴리시클릭 시클로알킬 기, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 노르보닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐, 및 카레닐 기, 및 융합된 고리, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 데카리닐 등을 추가로 포함한다. 시클로알킬 기는 또한 상기 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기로 치환된 고리를 포함한다. 대표적인 치환된 시클로알킬 기는 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5- 또는 2,6-이치환된 시클로헥실 기 또는 일-, 이- 또는 삼-치환된 노르보르닐 또는 시클로헵틸 기와 같이, 단일 치환될 수 있거나, 또는 1회 초과로 치환될 수 있고, 이는 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠 기로 치환될 수 있다.

[0093] "카르보시클릭" 및 "카르보시클"이라는 용어는 고리의 원자가 탄소인 고리 구조를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 카르보시클은 3 내지 8개의 고리 구성원을 가지는 반면, 다른 실시양태에서, 고리 탄소 원자의 개수는 4, 5, 6, 또는 7이다. 구체적으로 반대로 명시되지 않는 한, 카르보시클릭 고리는 가능한 많은 N 치환기로 치환될



수 있고, 여기서, N은 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로젠 기를 가지는 카르보시클릭 고리의 크기이다.

[0094] 시클로알킬알킬로도 제시되는 (시클로알킬)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기에의 결합으로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.

[0095] 알케닐 기는, 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합이 존재한다는 것을 제외한, 상기 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 및 시클릭 알킬 기를 포함한다. 따라서, 알케닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 및 전형적으로 2 내지 12개의 탄소, 또는 일부 실시양태에서, 2 내지 8개의 탄소 원자를 가진다. 예로는 그 중에서도 특히,  $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , 비닐, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 및 헥사디에닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0096] 단독으로 또는 조합하여 "시클로알케닐"이라는 용어는 적어도 하나의 이중 결합이 고리 구조 내에 존재하는 시클릭 알케닐 기를 나타낸다. 시클로알케닐 기는 2개의 인접한 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합을 가지는 시클로알킬 기를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 시클로알케닐 기로는 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥사디에닐 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0097] (시클로알케닐)알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 시클로알케닐 기에의 결합으로 대체되어 있는, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다.

[0098] 알키닐 기는 적어도 하나의 삼중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외한, 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 포함한다. 따라서, 알키닐 기는 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 및 전형적으로, 2 내지 12개의 탄소, 또는 일부 실시양태에서, 2 내지 8개의 탄소 원자를 가진다. 예로는 그 중에서도 특히,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ , 및  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0099] 아릴 기는 헤테로원자를 함유하지 않는 시클릭 방향족 탄화수소이다. 따라서, 아릴 기는 페닐, 아줄레닐, 햅탈레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크라이세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐, 및 나프틸 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 상기 기의 고리 부분에 6-14개의 탄소를 함유한다. "아릴 기"라는 어구는 융합된 고리, 예컨대, 융합된 방향족-지방족 고리 시스템 (예컨대, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등)을 함유하는 기를 포함하고, 또한 알킬, 할로, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 또는 알콕시 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다른 기가 고리 원자들 중 하나에 결합되어 있는 치환된 아릴 기 또한 포함한다. 대표적인 치환된 아릴 기는 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-치환된 페닐 또는 나프틸 기와 같이, 단일 치환될 수 있거나, 또는 1회 초과로 치환될 수 있고, 이는 상기 열거된 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는 기로 치환될 수 있다.

[0100] 아르알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 아릴 기에의 결합으로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 아르알킬 기로는 벤질 및 페닐에틸 기 및 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대, 4-에틸-인다닐을 포함한다. 아릴 모이어티 또는 알킬 모이어티, 또는 이 둘 모두는 임의적으로, 알킬, 할로, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 또는 알콕시 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다른 기로 치환된다. 아르알케닐 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 아릴 기에의 결합으로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기이다.

[0101] 헤테로시클릭 기는 3개 이상의 고리 구성원을 함유하고, 그 중 하나 이상의 것은 헤테로원자, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, N, O, S, 또는 P인 방향족 및 비-방향족 고리 화합물 (헤테로시클릭 고리)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 3 내지 20개의 고리 구성원을 포함하는 반면, 상기의 다른 기는 3 내지 15개의 고리 구성원을 가진다. 적어도 하나의 고리는 헤테로원자를 함유하지만, 폴리시클릭 시스템 내 모든 고리가 헤테로원자를 함유할 필요는 없다. 예를 들어, 디옥솔라닐 고리 및 벤즈디옥솔라닐 고리 시스템 (메틸렌디옥시페닐 고리 시스템)은 모두 본원 의미 내에 포함되는 헤테로시클릭 기이다. C2-헤테로시클릭로 명명된 헤테로시클릭 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-원 고리 등일 수 있다. 유사하게, C4-헤테로시클릭은 하나의 헤테로원자를 갖는 5-원 고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-원 고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 개수 + 헤테로원자의 개수의 합산 값은 최대 고리 원자의 총 개수와 같다. 포화 헤테로시클릭 고리는 불포화 탄소 원자를 함유하지 않는 헤테로시클릭 고리를 지칭한다.

[0102] "헤테로시클릭 기"라는 어구는 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 가지는 것을 비롯한, 융합된 고리 종을 포함한다. 상기 어구는 헤테로원자를 함유하는 폴리시클릭 고리 시스템, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 퀴누클리

딜 또한 포함하고, 이는 또한 알킬, 할로, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 또는 알콕시를 포함하나, 이에 제한되지 않는 치환기가 고리 구성원들 중 하나에 결합되어 있는 헤테로시클릴 기를 포함한다. 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기는 헤테로아릴 기, 또는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 부분적으로 또는 완전히 포화된 시클릭 기일 수 있다. 헤테로시클릴 기로는 피롤리딘, 푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 디히드로벤조푸라닐, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클릴 기는 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 헤테로시클릴 기는 단일 치환될 수 있거나, 또는 1회 초과로 치환될 수 있고, 이는 알킬, 할로, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 및 알콕시 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 치환기, 예컨대, 상기 열거된 치환기로 일, 이, 삼, 사, 오, 육 이상 치환된, 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 고리를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0103] 헤테로아릴 기는 5개 이상의 고리 구성원은 함유하고, 그 중, 하나 이상은 헤테로원자 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, N, O, 및 S인 방향족 고리 화합물이다. C2-헤테로아릴로 명명된 헤테로아릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-원 고리 등일 수 있다. 유사하게, C4-헤테로아릴은 하나의 헤테로원자를 갖는 5-원 고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-원 고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 개수 + 헤테로원자의 개수의 합산 값은 최대 고리 원자의 총 개수와 같다. 헤테로아릴 기는 예컨대, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐, 이속사졸로피리디닐, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 크산티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐 기와 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "헤테로아릴" 및 "헤테로아릴 기"라는 용어는 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 인돌릴 및 2,3-디히드로인돌릴을 비롯한, 예컨대, 반드시 모든 고리일 필요 없는, 적어도 하나의 고리가 방향족인 융합된 고리 화합물을 포함한다. 본 용어는 또한 알킬, 할로, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 또는 알콕시 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다른 기가 고리 구성원들 중 하나에 결합되어 있는 헤테로아릴 기를 포함한다. 대표적인 치환된 헤테로아릴 기는 예컨대, 상기 열거된 것과 같은 기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0104] 아릴 및 헤테로아릴 기의 추가 예로는 페닐, 비페닐, 인테닐, 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), N-히드록시테트라졸릴, N-히드록시트리아졸릴, N 히드록시이미다졸릴, 안트라세닐 (1-안트라세닐, 2-안트라세닐, 3-안트라세닐), 티오펜 (2-티오펜, 3-티오펜), 푸릴 (2-푸릴, 3-푸릴), 인돌릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴나졸리닐, 플루오레닐, 크산테닐, 이소인다닐, 벤즈히드릴, 아크리디닐, 티아졸릴, 피롤릴 (2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴 (1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴 (2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴 (2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피리미디 (2-피리미디, 4-피리미디, 5-피리미디, 6-피리미디), 피라지닐, 피리다지닐 (3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐), 퀴놀릴 (2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴 (1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐 (2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 벤조[b]티오펜 (2-벤조[b]티오펜, 3-벤조[b]티오펜, 4-벤조[b]티오펜, 5-벤조[b]티오펜, 6-벤조[b]티오펜, 7-벤조[b]티오펜), 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 인돌릴 (1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴 (1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤즈옥사졸릴 (1-벤즈옥사졸릴, 2-벤즈옥사졸릴), 벤조티아졸릴 (1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카르바졸릴 (1-카르바졸릴, 2-카르바졸릴, 3-카르바졸릴, 4-

카르바졸릴), 5H-디벤즈[b,f]아제핀 (5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀 (10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0105] 헤테로시클릴알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기에의 결합으로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 대표적인 헤테로시클릴 알킬로는 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-2-일 메틸 ( $\alpha$ -피콜릴), 피리딘-3-일 메틸 ( $\beta$ -피콜릴), 피리딘-4-일 메틸 ( $\gamma$ -피콜릴), 테트라히드로푸란-2-일 에틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클릴알킬 기는 헤테로시클릴 모이어티, 알킬 모이어티, 또는 그 둘 모두 상에서 치환될 수 있다.

[0106] 헤테로아릴알킬 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기에의 결합으로 대체되어 있는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 헤테로아릴알킬 기는 헤테로아릴 모이어티, 알킬 모이어티, 또는 그 둘 모두 상에서 치환될 수 있다.

[0107] "고리 시스템"이라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이, 1, 2, 3개 이상의 고리를 포함하는 모이어티로서, 이는 비-고리 기로 또는 다른 고리 시스템, 또는 그 둘 모두로 치환될 수 있고, 이는 완전히 포화, 부분적으로 불포화, 완전 불포화, 또는 방향족일 수 있고, 상기 고리 시스템이 1개 초과인 고리를 포함할 때, 상기 고리들은 융합, 가교, 또는 스피로시클릭일 수 있는 모이어티를 의미한다.

[0108] "아민"이라는 용어는 예컨대, 식 N(기)<sub>3</sub>를 가지는 1차, 2차, 및 3차 아민을 포함하며, 여기서, 각각의 기는 독립적으로 H 또는 H가 아닌 것, 예컨대, 알킬, 아릴 등일 수 있다. 아민으로는 RNH<sub>2</sub>, 예를 들어, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민; 각각의 R이 독립적으로 선택되는 R<sup>2</sup>NH, 예컨대, 디알킬아민, 디아릴아민, 아르알킬아민, 헤테로시클릴아민 등; 및 각각의 R이 독립적으로 선택되는 R<sup>3</sup>N, 예컨대, 트리알킬아민, 디알킬아릴아민, 알킬디아릴아민, 트리아릴아민 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 바, "아민"이라는 용어는 또한 암모늄 이온도 포함한다.

[0109] "아미노" 기는 각각의 R이 독립적으로 선택되는 -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sup>2</sup>, -NR<sup>3+</sup> 형태의 치환기, 및 각각의 양성자화된 형태이다. 따라서, 아미노 기로 임의의 화합물은 아민으로 간주될 수 있다.

[0110] "암모늄" 이온은 비치환된 암모늄 이온 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>를 포함하지만, 달리 언급되지 않는 한, 이는 또한 아민의 임의의 양성자화된 또는 4급화된 형태도 포함한다. 따라서, 트리메틸암모늄 히드로클로라이드 및 테트라메틸암모늄 클로라이드는 본원의 의미 내에 포함되는 암모늄 이온, 및 아민, 둘 모두이기도 해당되기도 한다.

[0111] "아미드" (또는 "아미도")라는 용어는 각각 C- 및 N-아미드 기, 즉, C(O)N R'R", 및 -NR'C(O)R" 기를 포함한다. C-아미드의 R' 및 R"은 함께 결합하여 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 그러므로, 아미드 기는 카르바모일 기 (-C(O)NH<sub>2</sub>) 및 포름아미드 기 (-NHC(O)H)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "카르복시아미도" 기는 식 C(O)NR<sup>2</sup>의 기이고, 여기서, R은 H, 알킬, 아릴 등일 수 있다.

[0112] "할로," "할로겐," 및 "할라이드"는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘을 포함한다.

[0113] 당업계에 널리 공지된 바와 같이 "염"은 카운터이온과 함께, 이온 형태의 카르복실산, 술폰산, 또는 아민과 같은 유기 화합물을 포함한다. 예를 들어, 음이온 형태의 산은 양이온, 예컨대, 금속 양이온, 예를 들어, 나트륨, 칼륨 등; 암모늄 염, 예컨대, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 또는 테트라알킬 암모늄 염, 예컨대, 테트라메틸암모늄 및 알킬 암모늄 염, 예컨대, 트로메타민 염, 또는 다른 양이온, 예컨대, 트리메틸술포늄 등을 비롯한, 다양한 아민의 양이온과 함께 염을 형성할 수 있다. "제약상 허용되는" 또는 "약리적으로 허용되는" 염은 인간 섭취용으로서 승인을 받은 것이고, 일반적으로 비독성인, 이온으로부터 형성된 염, 예컨대, 클로라이드 염 또는 나트륨 염이다. "양쪽성 이온"은 내부 염으로서, 예컨대, 하나는 음이온을 형성하고, 나머지 다른 하나는 양이온을 형성하며, 이들은 서로 균형을 맞추는 작용을 하는, 적어도 2개의 이온화가능한 기를 가지는 분자 내에서 형성될 수 있다. 예를 들어, 아미노 산, 예컨대, 글리신은 양쪽성 이온 형태로 존재할 수 있다. "양쪽성 이온"은 본원의 의미 내에 포함되는 염이다. 본 개시내용의 화합물은 염의 형태를 취할 수 있다. "염"이라는 용어는 본 개시내용의

화합물인 유리 산 또는 유리 염기의 부가 염을 포함한다. 염은 "제약상 허용되는 염"일 수 있다. "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 제약적 적용에서 유용성을 제공하는 범위 내의 독성 프로파일을 가지는 염을 지칭한다. 그럼에도 불구하고, 제약상 허용되지 않는 염은 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 합성, 정제 또는 제제화 프로세스에서의 유용성과 같은, 본 개시내용의 실시에서 유용성을 가지는, 예컨대, 고결정성과 같은 특징을 가질 수 있다.

[0114] 적합한 제약상 허용되는 산 부가 염은 무기 산으로부터, 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 아이오딘화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산을 포함한다. 적절한 유기 산은 지방족, 시클로지방족, 방향족, 아르지지방족, 헤테로시클릭, 카르복실 및 술폰 부류의 유기 산으로부터 선택될 수 있고, 그의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (파모인산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 술팜닐산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알긴산,  $\beta$ -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 포함한다. 제약상 허용되지 않는 산 부가 염의 예로는 예를 들어, 퍼클로레이트 및 테트라플루오로보레이트를 포함한다.

[0115] 본 개시내용의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염기 부가 염으로는 예를 들어, 알칼리 금속, 알칼리토 금속 및 전이 금속 염, 예컨대, 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 비롯한, 금속 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가 염으로는 또한 염기성 아민, 예컨대, 예를 들어, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함한다. 제약상 허용되지 않는 염기 부가 염의 예로는 리튬 염 및 시아네이트 염을 포함한다. 비록 제약상 허용되지 않는 염이 일반적으로 의약으로서 유용하지는 않지만, 상기 염은 예를 들어, 화합물의 합성에서 중간체로서, 예를 들어, 재결정화에 의해 그의 정제에서 유용할 수 있다. 상기 염들은 모두 예를 들어, 적절한 산 또는 염기를 상응하는 화합물과 반응시킴으로써 상기 화합물로부터 종래 수단에 의해 제조될 수 있다. "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 비독성 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가 염을 지칭하며, 예를 들어, 문헌 [Gould *et al.*, Salt Selection for Basic Drugs (1986), *Int J. Pharm.*, 33, 201-217] (본원에서 참조로 포함된다)을 참조한다.

[0116] 본 개시내용의 잠재적인 염에 관한 비제한적인 예로는 히드로클로라이드, 시트레이트, 글리콜레이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 메실레이트, 에실레이트, 시나메이트, 이세티오네이트, 술페이트, 포스페이트, 디포스페이트, 니트레이트, 하이드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 숙시네이트, 포르메이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 락테이트, p-톨루엔술포네이트, 파미테이트, 피돌레이트, 파모에이트, 살리실레이트, 4-아미노살리실레이트, 벤조에이트, 4-아세트아미도 벤조에이트, 글루타메이트, 아스파르테이트, 글리콜레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 베실레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 캄실레이트, 카프레이트, 카프로에이트, 시클라메이트, 라우릴술페이트, 에디실레이트, 젠티세이트, 갈락타레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 옥소글루타레이트, 히푸레이트, 락토비오네이트, 말로네이트, 말레에이트, 만달레이트, 납실레이트, 나파디실레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 및 크시나포에이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0117] "수화물"은 물 분자와 함께 조성물 내에 존재하는 화합물이다. 상기 조성물은 화학양론적 양, 예컨대, 일수화물 또는 이수화물로 물을 포함할 수 있고, 또는 무작위 양으로 물을 포함할 수 있다. "수화물"이라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이, 고체 형태, 즉, 수용액 중 화합물을 지칭하며, 반면, 이는 수화될 수는 있지만, 상기는 본원에서 사용되는 바와 같은 수화물이라는 용어는 아니다.

[0118] 본 개시내용의 화합물의 "동족체"는 화합물의 하나 이상의 원자가 상기 원자의 동위원소에 의해 대체된 화합물이다. 예를 들어, 동족체는, 화학식 I-R 및 I-S의 이소프로폭시 모이어티의 메틸기가 완전히 또는 부분적으로 중수소화된 (예컨대,  $(D_3C)_2CHO-$ ) 본 개시내용의 화합물과 같은, 화합물의 하나 이상의 수소 원자 대신 중수소를 가지는 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 동족체의 형성에 있어서 수행될 수 있는 동위원소 치환은 비-방사성 (안정한) 원자, 예컨대, 중수소 및 탄소 13 뿐만 아니라, 방사성 (불안정한) 원자, 예컨대, 트리튬, 탄소 14, 아이오딘 123, 아이오딘 125 등을 포함한다.

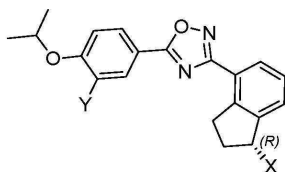
[0119] "용매화물"은 물을 물이 아닌 용매로 대체한다는 점을 제외하고는 유사한 조성물이다. 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올은 "알콜레이트"를 형성할 수 있고, 이는 다시 화학양론적 또는 비-화학양론적일 수 있다. "용매화물"이라는 용어는 본원에서 사용되는 바와 같이, 고체 형태, 즉, 용매 중의 용액 중 화합물을 지칭하며, 반면, 이는



용매화될 수는 있지만, 상기는 본원에서 사용되는 바와 같은 용매화물이라는 용어는 아니다.

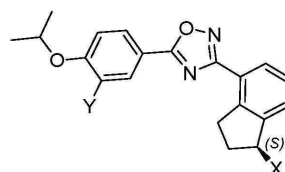
[0120] 다양한 실시양태에서, 개시된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 I-R 또는 I-S의 구조를 가지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동족체, 수화물 또는 용매화물이다:

[0121] <화학식 I-R>



[0122] I-R

[0123] <화학식 I-S>



[0124] I-S

[0125] 상기 식에서,

[0126] X는  $-NR'R''$  또는  $-OR''$ 이고, Y는  $-CN$ ,  $-Cl$ , 또는  $-CF_3$ 이고;

[0127]  $R'$ 은 H,  $C_{1-4}$  알킬, n-히드록시  $C_{1-4}$  알킬,  $-SO_2-R^1$ , 또는  $-CO-R^1$ 이고;

[0128]  $R''$ 은 H,  $-SO_2-R^3$ , 임의적으로 1개 이상의  $R^2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 또는 임의적으로  $R^4$ 로 치환된 고리 모이어티이고, 여기서, 상기 고리 모이어티는 피페리디닐, 시클로헥실, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 또는 페닐이고;

[0129]  $R''$ 은 H,  $C_{1-4}$  알킬, 또는  $-CO-R^1$ 이거나; 또는

[0130]  $R'$  및  $R''$ 은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 추가의 헤테로원자는 0 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로, 독립적으로  $-OH$ , 옥소,  $-NH_2$ , n-히드록시- $C_{1-4}$  알킬,  $-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOH$ ,  $-(CH_2)_m-COOR^1$ ,  $-N(R^1R^1)$ , 및  $-(CH_2)_m-CO-N(R^5R^5)$ 로부터 선택되는 치환기로 단일 또는 다중 치환되고;

[0131]  $R^1$ 은 각 경우에,  $C_{1-4}$  알킬 또는 H이고;

[0132]  $R^2$ 는 각 경우에, H, 할로, OH, 옥소,  $=NH$ ,  $NH_2$ ,  $-COOH$ , F,  $-NHR^1$ ,  $-N(R^5R^5)$ ,  $-SO_2-R^1$ ,  $-SO_2-N(R^5R^5)$ ,  $-N(R^1)-SO_2-R^1$ ,  $COOR^1$ ,  $-OCO-R^1$ ,  $-CO-N(R^5R^5)$ ,  $-N(R^1)-COR^1$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시, 및 임의적으로  $R^4$ 로 치환된 고리 모이어티이고, 여기서, 상기 고리 모이어티는 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아제티디닐, 시클로부티닐, 또는 페닐이고;

[0133]  $R^3$ 은 각 경우에,  $R^2$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 또는 임의적으로 1개 이상의  $R^2$ 로 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

[0134]  $R^4$ 는 각 경우에, 할로, OH,  $-NH_2$ ,  $-NHR^1$ ,  $-N(R^1R^1)$ ,  $COOH$ ,  $-COOR^1$ ,  $-NHCO-R^1$ 이고;

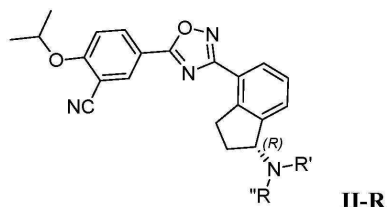
[0135]  $R^5$ 는 각 경우에,  $C_{1-4}$  알킬 또는 H이거나, 또는 대안적으로, 2개의  $R^5$ 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서, 상기

추가적 헤테로원자는 O 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로 -OH, NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), n-히드록시 C<sub>1-4</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>로 치환되고;

[0136] m은 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다.

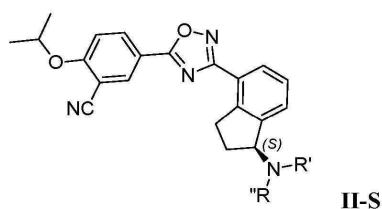
[0137] 더욱 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 화학식 II-R 또는 II-S를 가지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동족체, 수화물 또는 용매화물이다:

[0138] <화학식 II-R>



[0139]

[0140] <화학식 II-S>



[0141]

[0142] 상기 식에서,

[0143] R'은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, n-히드록시 C<sub>1-4</sub> 알킬, -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, 또는 -CO-R<sup>1</sup>이고;

[0144] R''은 H, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>이거나; 또는

[0145] R' 및 R''은 그들이 결합된 질소 원자와 함께 0 또는 1개의 추가적 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 또는 6원 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서, 상기 추가적 헤테로원자는 O 또는 N이고, 여기서, 상기 헤테로시클은 임의적으로 -OH, -NH<sub>2</sub>, n-히드록시-C<sub>1-4</sub> 알킬, -COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), -CO-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>)로 단일 또는 다중 치환되고;

[0146] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 각 경우에, H, 히드록실 또는 메틸이거나; 또는

[0147] 동일한 탄소에 결합된 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 옥소이고;

[0148] R<sup>1</sup>은 각 경우에, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 H이고;

[0149] R<sup>2</sup>는 각 경우에, H, OH, 옥소, NH<sub>2</sub>, -COOH, F, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), -SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), -COOR<sup>1</sup>, -OCO-R<sup>1</sup>, -CO-N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, 임의적으로 R<sup>4</sup>로 치환된 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 이피다졸릴, 또는 페닐이고;

[0150] R<sup>3</sup>은 각 경우에, -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>p</sub>-R<sup>2</sup> 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0151] R<sup>4</sup>는 각 경우에, 할로, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>R<sup>1</sup>), -COOH, -COOR<sup>1</sup>, 또는 -NHCO-R<sup>1</sup>이고;

[0152] n은 각 경우에, 1, 2, 또는 3이고;

- [0153] m은 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이고;
- [0154] p는 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다.
- [0155] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 Cl인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CF<sub>3</sub>인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CN인 화합물을 제공한다.
- [0156] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -NR'R''인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OR'''인 화합물을 제공한다.
- [0157] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OR'''인 화합물을 제공한다.
- [0158] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OH인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OCO-R<sup>1</sup>인 화합물을 제공한다.
- [0159] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-3</sub> 알킬을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R'이 H인 화합물을 제공한다.
- [0160] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R'이 -COR<sup>1</sup>인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R'이 SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>인 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R''이 H인 화합물을 제공한다.
- [0161] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R''이 -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R''이, R<sup>2</sup>에 의해 정의된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되는 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물을 제공한다.
- [0162] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R''이 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup>이고, 각각의 R<sup>a</sup> 및 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 H, 히드록실 및 메틸 중 임의의 것일 수 있거나, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 동일한 탄소에 결합된 경우, 이는 함께 옥소를 형성할 수 있는 것인 (즉, 그들이 결합된 탄소와 함께 카르보닐 모이어티를 형성하는 것인) 화합물을 제공한다. 다양한 상기 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 또는 3일 수 있고, 다양한 실시양태에서, n은 2이다. 다양한 상기 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), 또는 -COOH일 수 있다.
- [0163] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>3</sup>이 임의적으로 1개 이상의 R<sup>2</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물을 제공한다.
- [0164] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>가 OH인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알콕시인 화합물을 제공한다.
- [0165] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>3</sup>이 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OR<sup>1</sup>인 화합물을 제공한다.
- [0166] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CN이고, X가 -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>인 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>3</sup>이 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-N((R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)) 또는 -CH<sub>2</sub>-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)인 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CN이고, X가 -NH-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)인 화합물을 제공한다.
- [0167] 다양한 실시양태에서, X는 -NH<sub>2</sub>이고, 다양한 상기 실시양태에서, Y는 CN이다.
- [0168] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 Cl인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CF<sub>3</sub>인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CN인 화합물을 제공한다.
- [0169] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -NR'R''인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OR'''인 화합물을 제공한다.
- [0170] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OR'''인 화합물을 제공한다.
- [0171] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 X가 -OH인 화합물을 제공하고, 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 X가

-OCO-R<sup>1</sup>인 화합물을 제공한다.

[0172] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-3</sub> 알킬인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>1</sup>이 H인 화합물을 제공한다.

[0173] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>1</sup>이 -COR<sup>1</sup>인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>1</sup>이 SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>인 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>1</sup>이 H인 화합물을 제공한다.

[0174] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>이 -SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>이, R<sup>2</sup>에 의해 정의된 1개 이상의 치환기로 임의적으로 치환되는 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물을 제공한다.

[0175] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>이 -(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup>이고, 각각의 R<sup>a</sup> 및 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 H, 히드록실 및 메틸 중 임의의 것일 수 있거나, 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 동일한 탄소에 결합된 경우, 이는 함께 옥소를 형성할 수 있는 것인 (즉, 그들이 결합된 탄소와 함께 카르보닐 모이어티를 형성하는 것인) 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, n은 0, 1, 2, 또는 3일 수 있고, 다양한 실시양태에서, n은 2이다. 다양한 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>1</sup>, -N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>), 또는 -COOH일 수 있다.

[0176] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>3</sup>이 임의적으로 1개 이상의 R<sup>2</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물을 제공한다.

[0177] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>가 OH인 화합물을 제공하고; 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>2</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알콕시인 화합물을 제공한다.

[0178] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>3</sup>이 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OR<sup>1</sup>인 화합물을 제공한다.

[0179] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CN이고, X가 -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>인 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 R<sup>3</sup>이 -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-N((R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)) 또는 -CH<sub>2</sub>-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)인 화합물을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 Y가 CN이고, X가 -NH-CO-N(R<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)인 화합물을 제공한다.

[0180] 다양한 실시양태에서, X는 -NH<sub>2</sub>이고, 다양한 실시양태에서, Y는 CN이다.

[0181] 더욱 구체적인 실시양태에서, 화합물은 하기 표 1에 열거되어 있는 하나 이상의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동족체, 수화물 또는 용매화물이다.

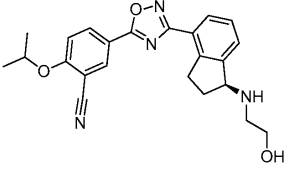
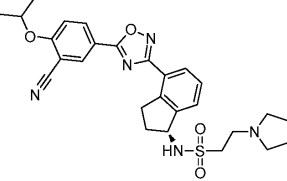
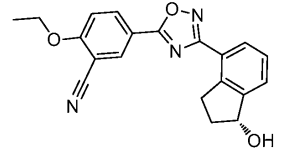
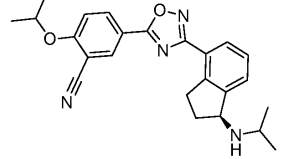
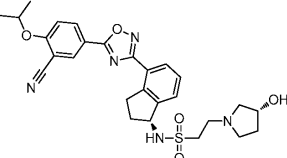
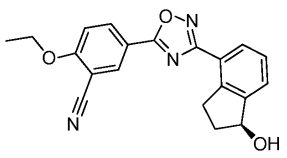
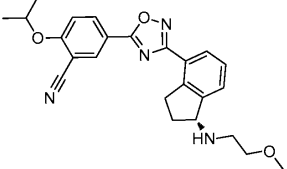
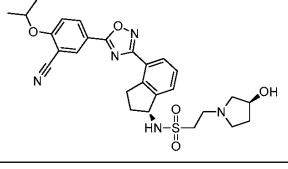
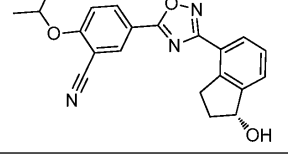
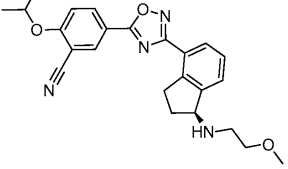
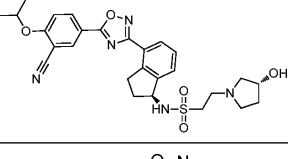
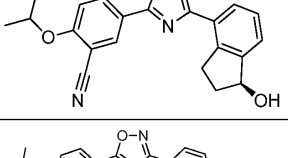
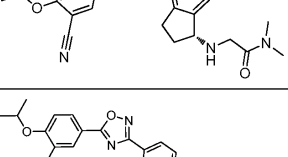
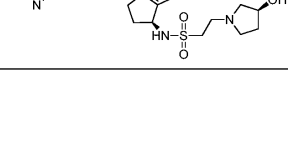
[0182] [표 1]

대표 화합물

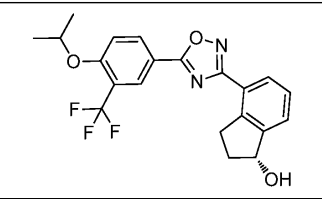
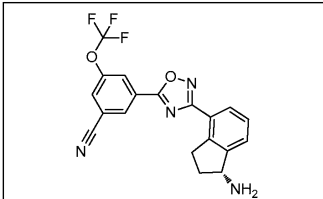
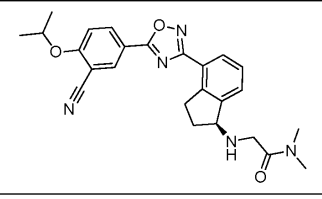
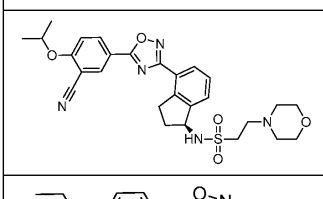
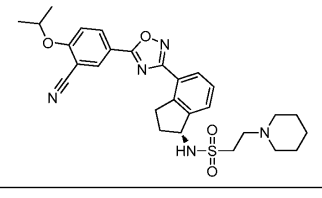
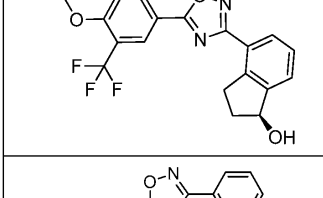
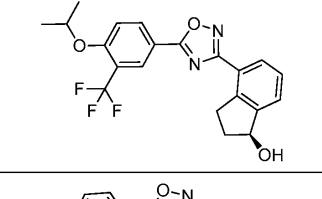
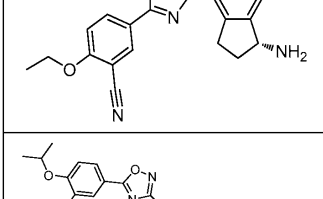
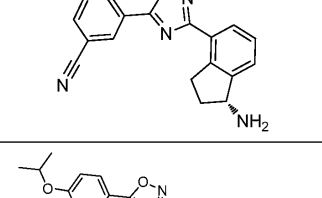
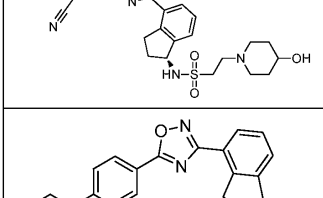
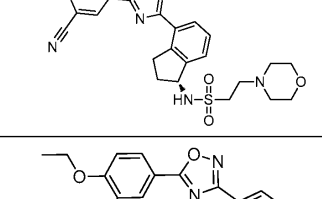
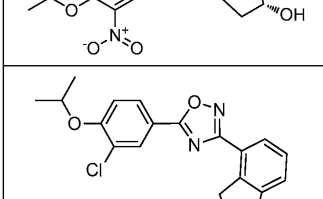
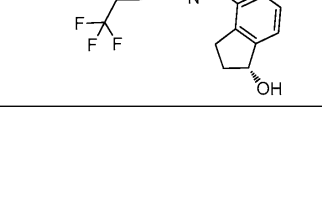
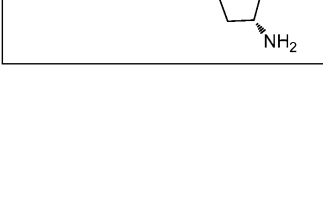
	1
	2
	3
	4

[0183]

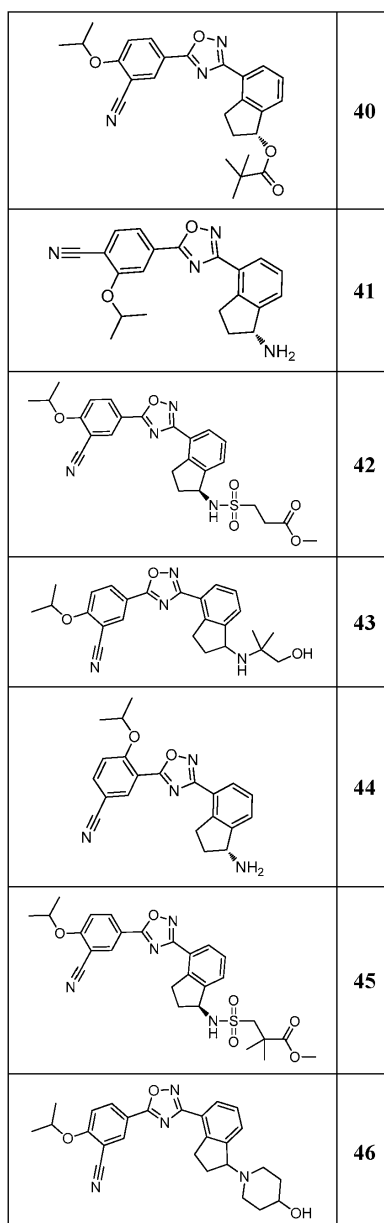
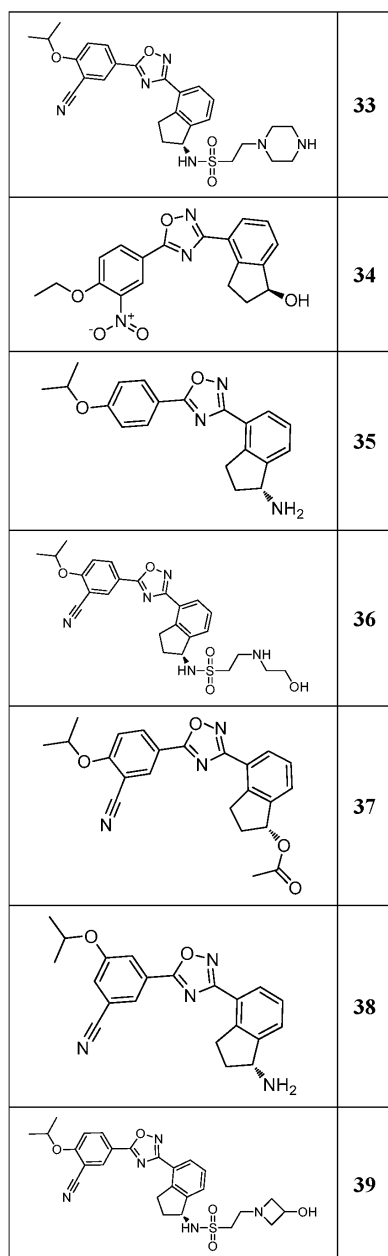


	5
	6
	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18

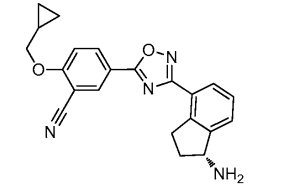
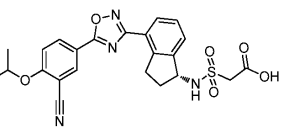
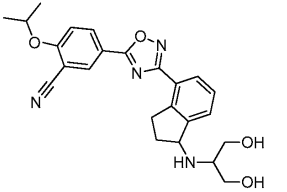
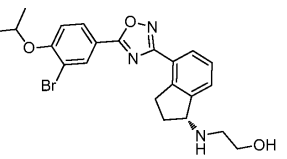
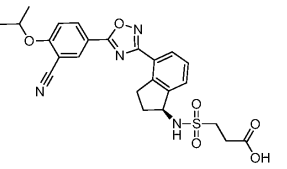
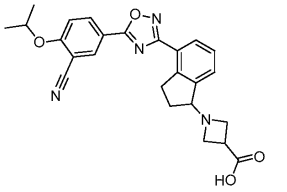
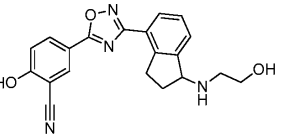
[0184]

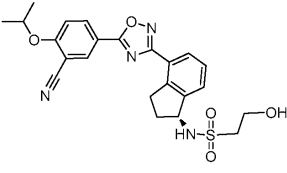
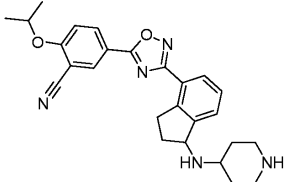
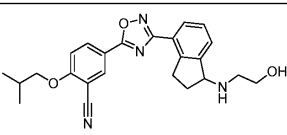
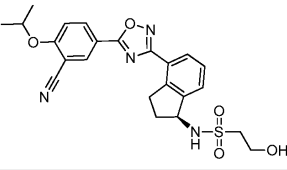
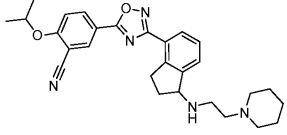
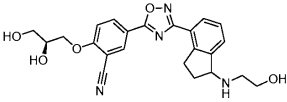
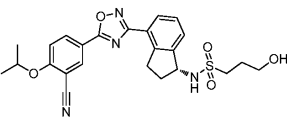
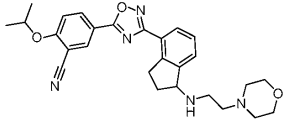
	19		26
	20		27
	21		28
	22		29
	23		30
	24		31
	25		32

[0185]

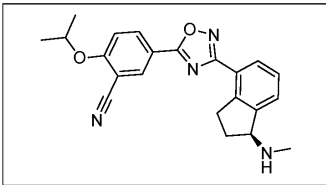
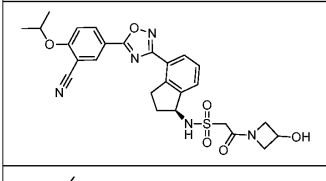
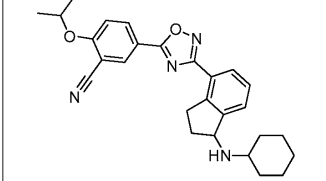
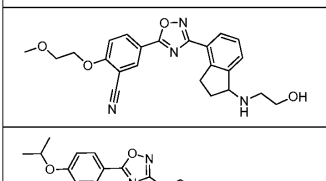
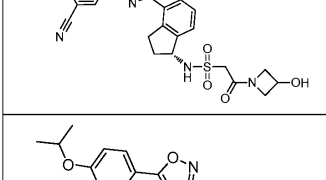
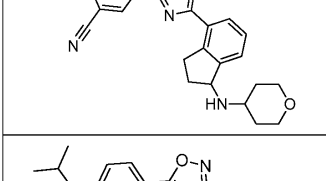
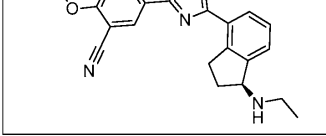


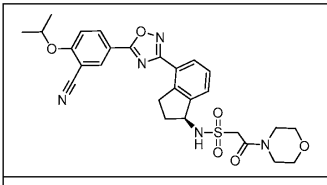
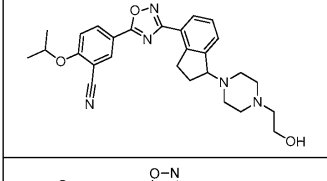
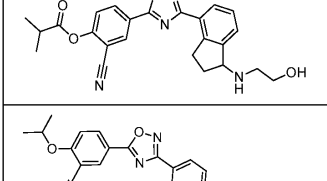
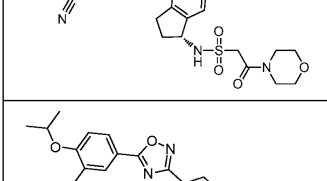
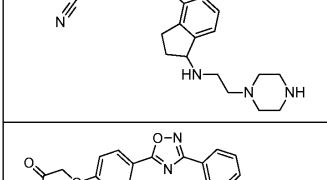
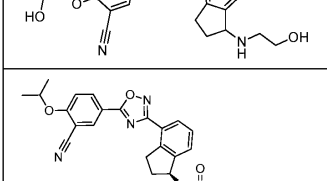
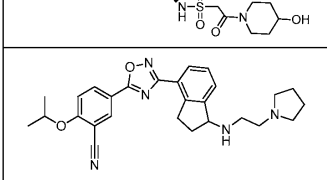

[0186]

	47
	48
	49
	50
	51
	52
	53

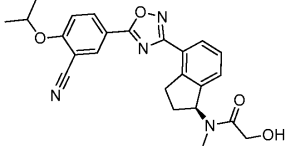
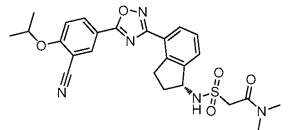
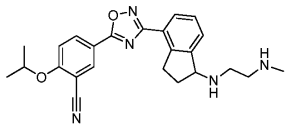
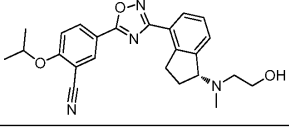
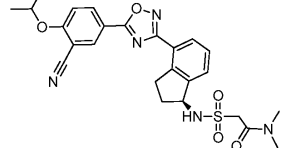
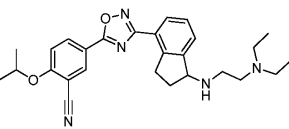
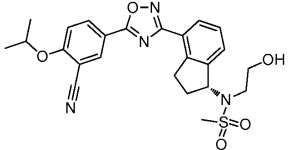
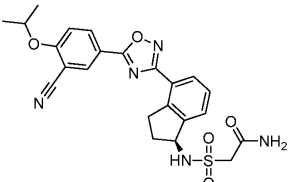
	54
	55
	56
	57
	58
	59
	60
	61

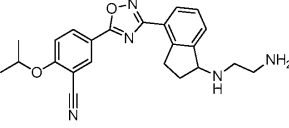
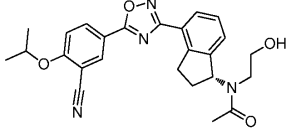
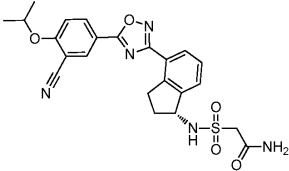
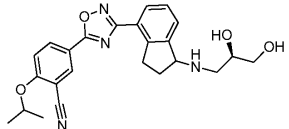
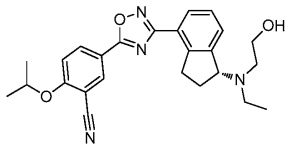
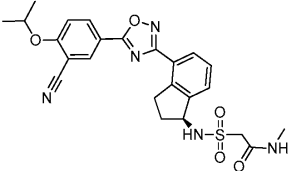
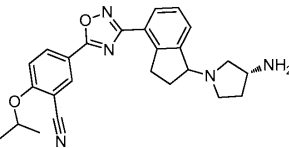
[0187]

	62
	63
	64
	65
	66
	67
	68

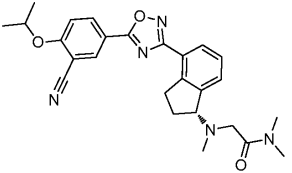
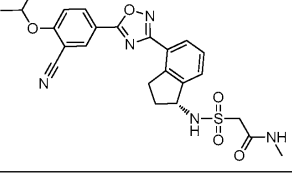
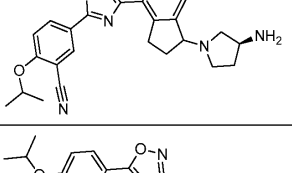
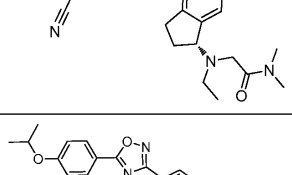
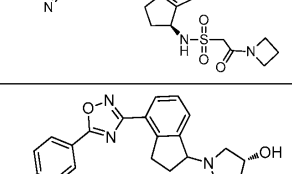
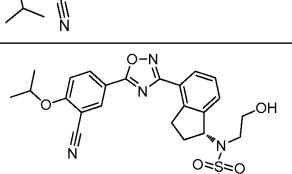
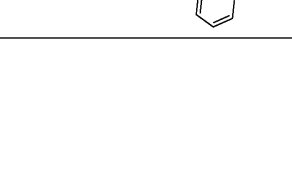
	69
	70
	71
	72
	73
	74
	75
	76

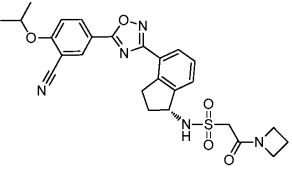
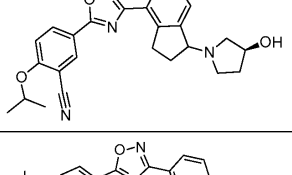
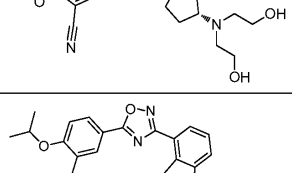
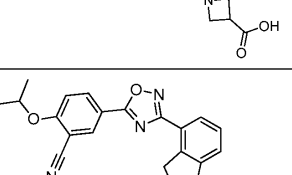
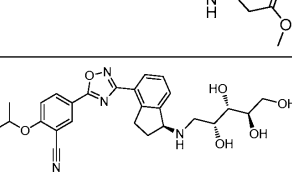
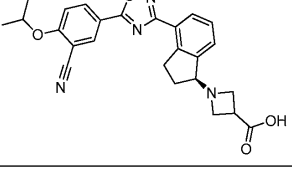

[0188]

	77
	78
	79
	80
	81
	82
	83
	84

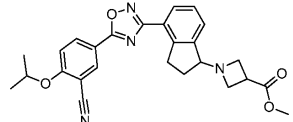
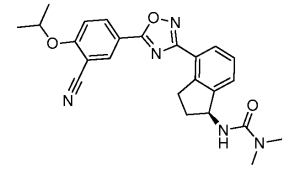
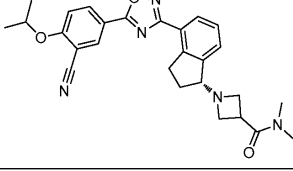
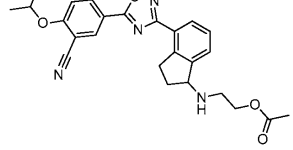
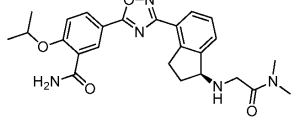
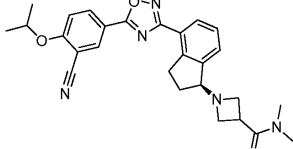
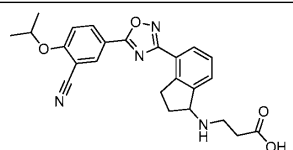
	85
	86
	87
	88
	89
	90
	91

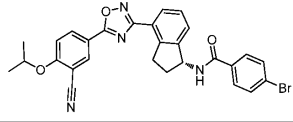
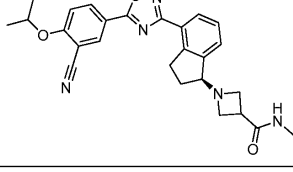
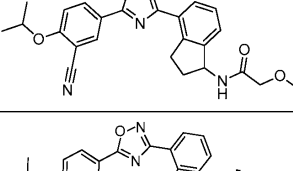
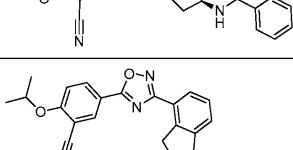
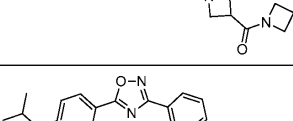
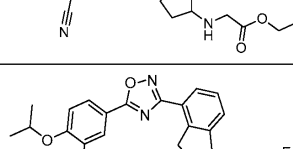
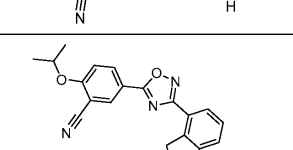
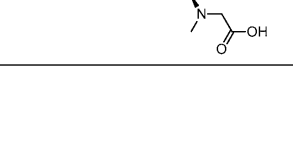
[0189]

	92
	93
	94
	95
	96
	97
	98

	99
	100
	101
	102
	103
	104
	105

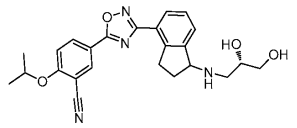
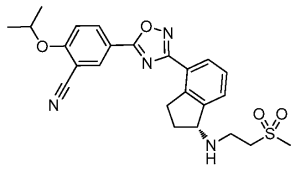
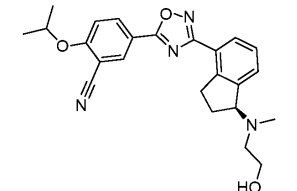
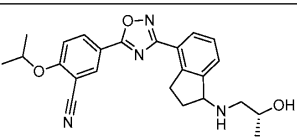
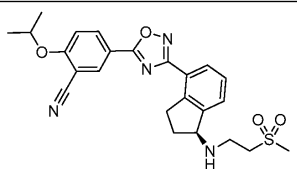
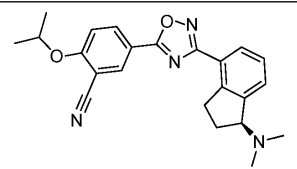
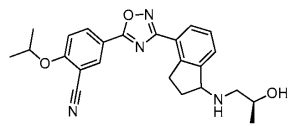
[0190]

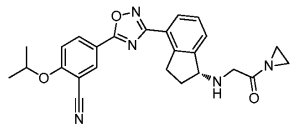
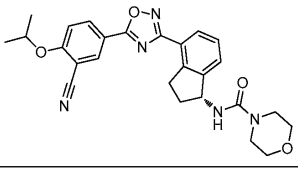
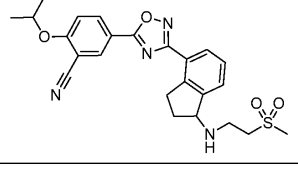
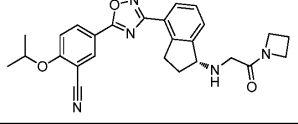
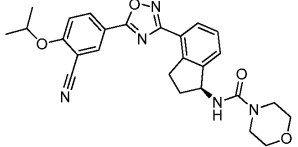
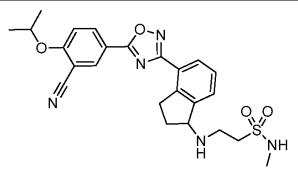
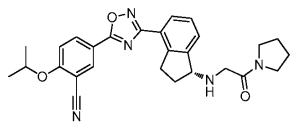
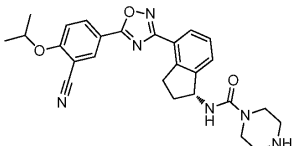
	106
	107
	108
	109
	110
	111
	112

	113
	114
	115
	116
	117
	118
	119
	120

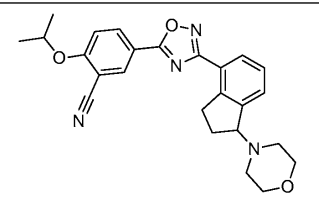
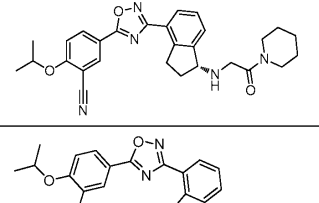
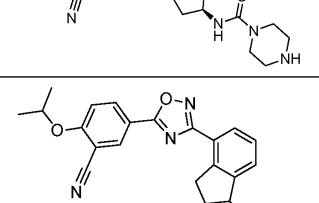
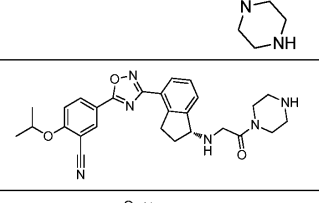
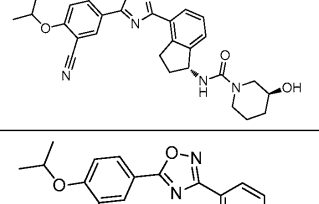
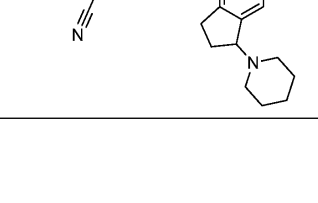

[0191]

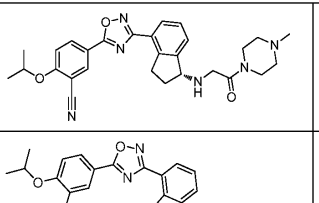
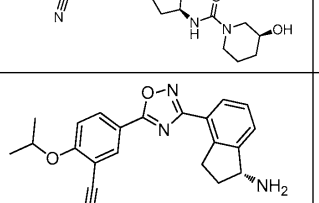
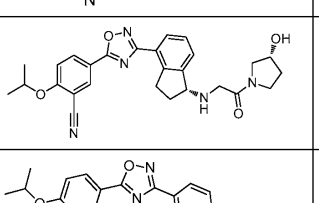
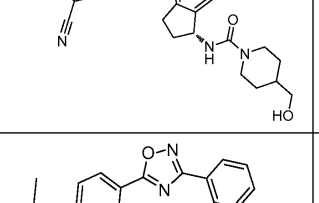
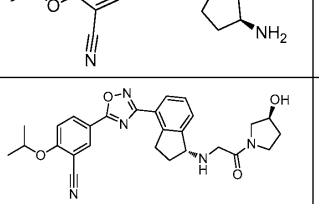
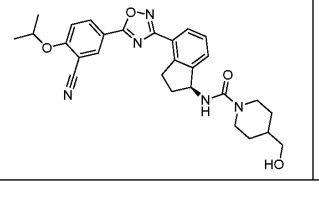




	121
	122
	123
	124
	125
	126
	127

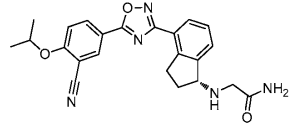
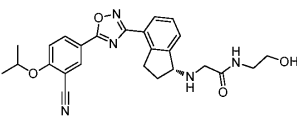
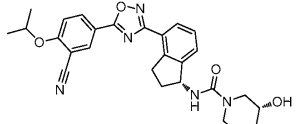
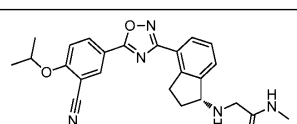
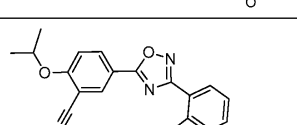
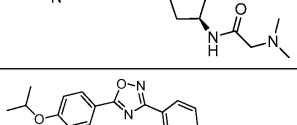
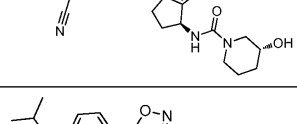
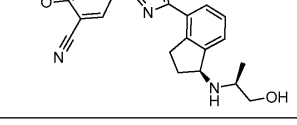
	128
	129
	130
	131
	132
	133
	134
	135

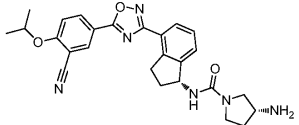
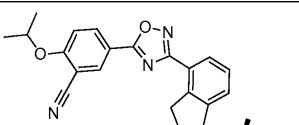
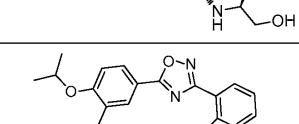
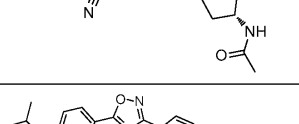
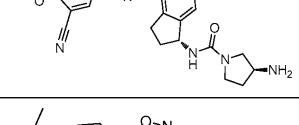
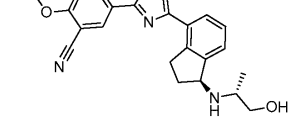
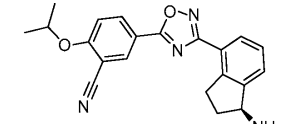
[0192]

	136
	137
	138
	139
	140
	141
	142

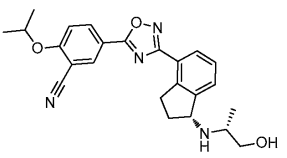
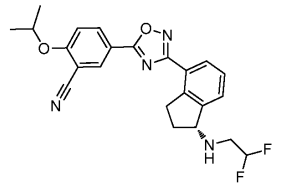
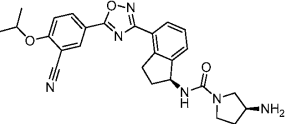
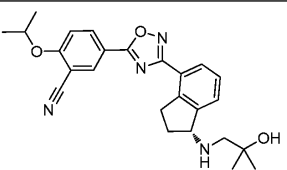
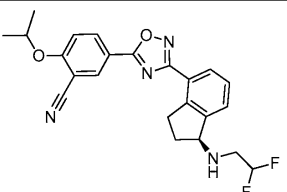
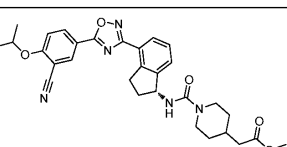
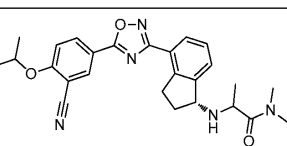
	143
	144
	145
	146
	147
	148
	149
	150

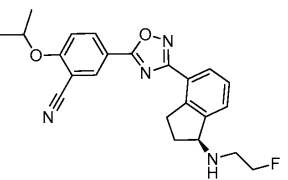
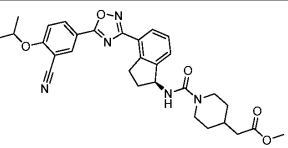
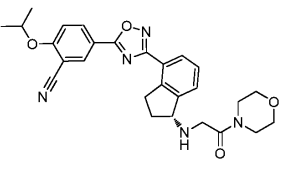
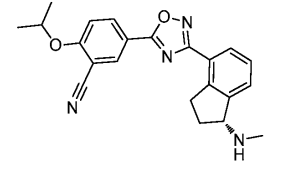
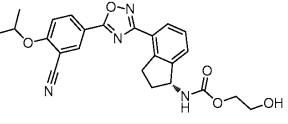
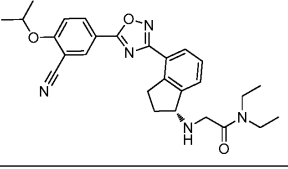
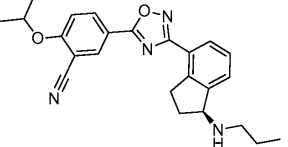
[0193]

	151
	152
	153
	154
	155
	156
	157
	158

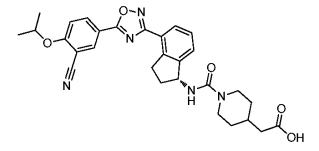
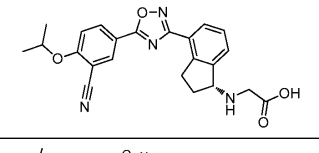
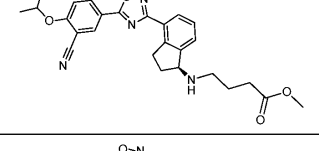
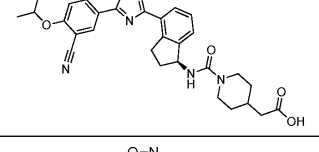
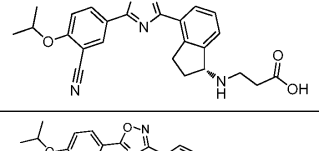
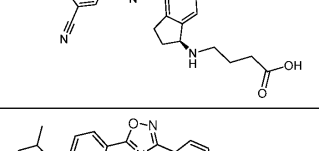
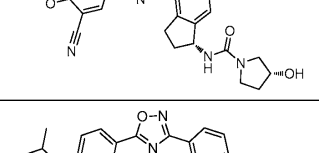
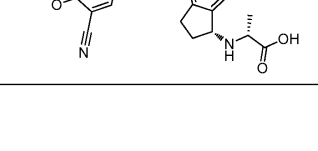
	159
	160
	161
	162
	163
	164
	165

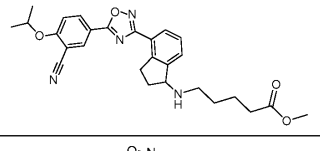
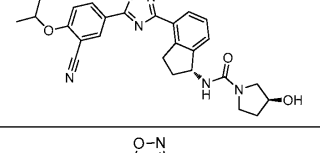
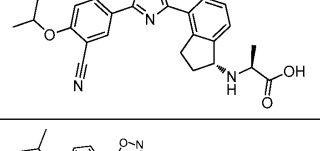
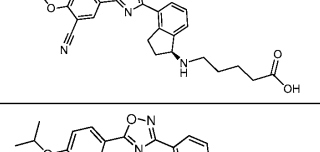
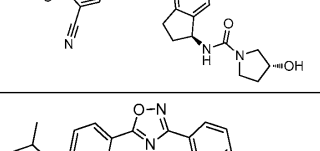
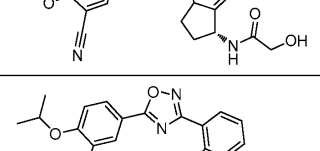
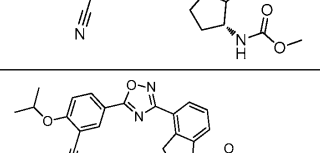
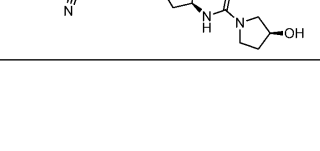
[0194]

	166
	167
	168
	169
	170
	171
	172

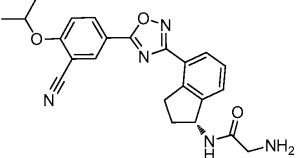
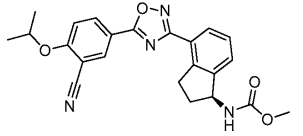
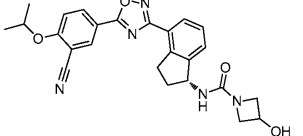
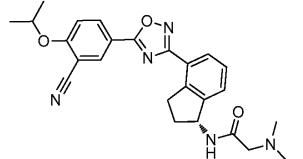
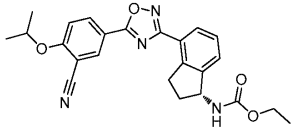
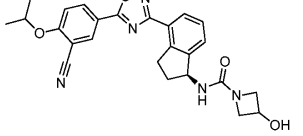
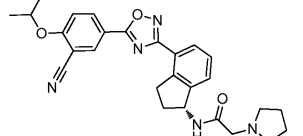
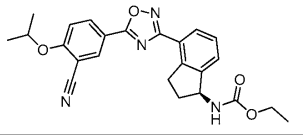
	173
	174
	175
	176
	177
	178
	179

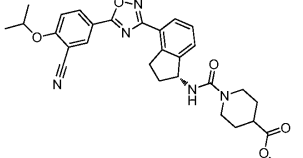
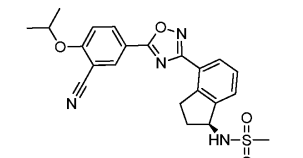
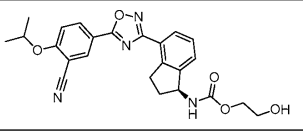
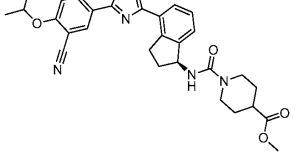
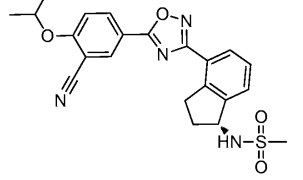
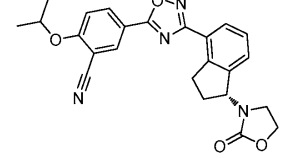
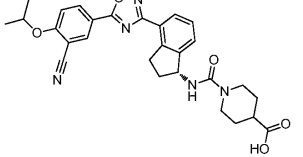
[0195]

	<b>180</b>
	<b>181</b>
	<b>182</b>
	<b>183</b>
	<b>184</b>
	<b>185</b>
	<b>186</b>
	<b>187</b>

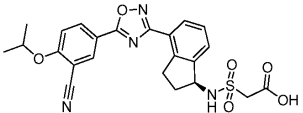
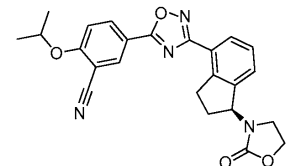
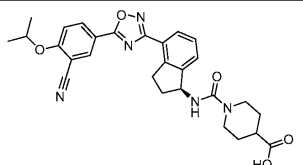
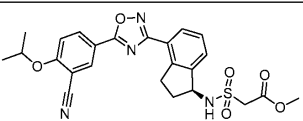
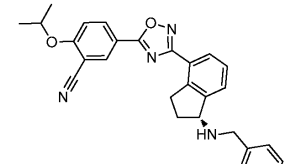
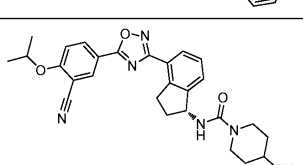
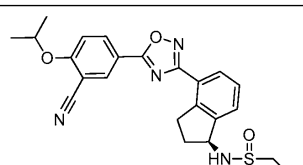
	<b>188</b>
	<b>189</b>
	<b>190</b>
	<b>191</b>
	<b>192</b>
	<b>193</b>
	<b>194</b>
	<b>195</b>

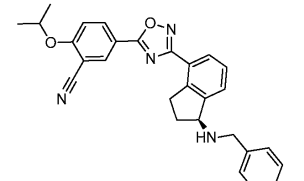
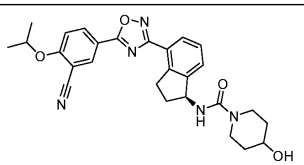
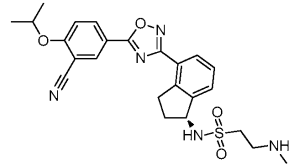
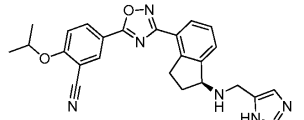
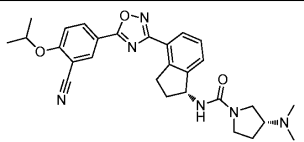
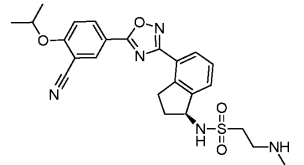
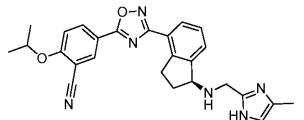
[0196]

	196
	197
	198
	199
	200
	201
	202
	203

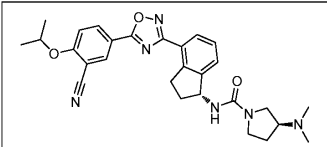
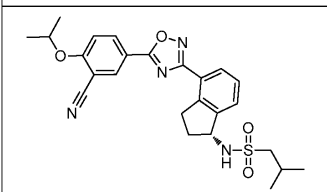
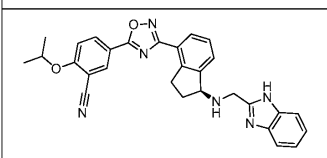
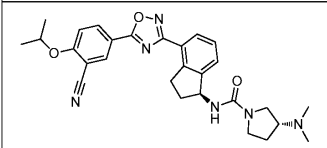
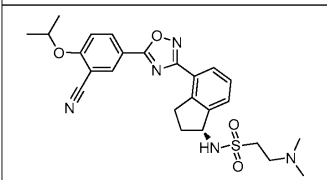
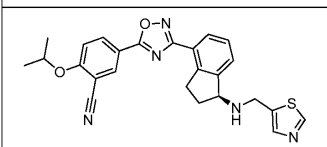
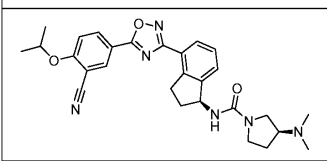
	204
	205
	206
	207
	208
	209
	210

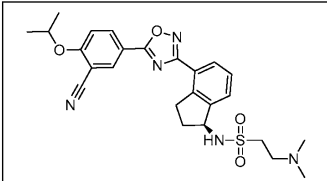
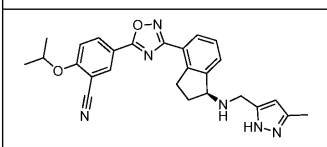
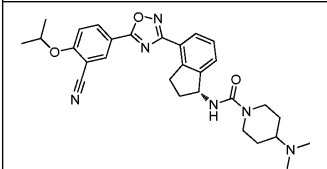
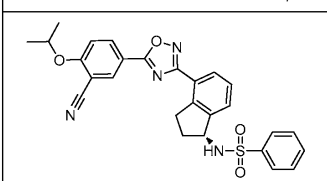
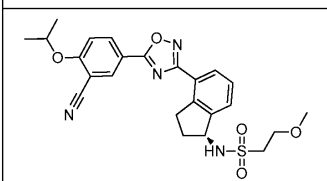
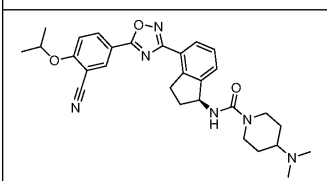
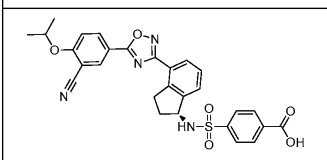
[0197]

	211
	212
	213
	214
	215
	216
	217

	218
	219
	220
	221
	222
	223
	224

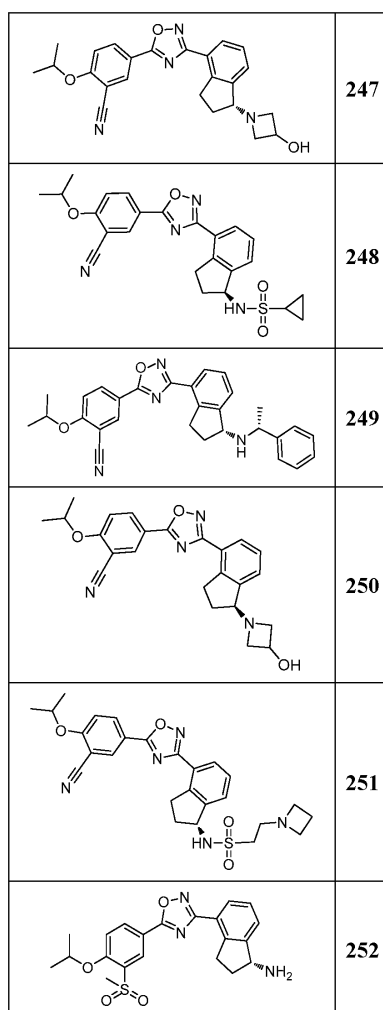
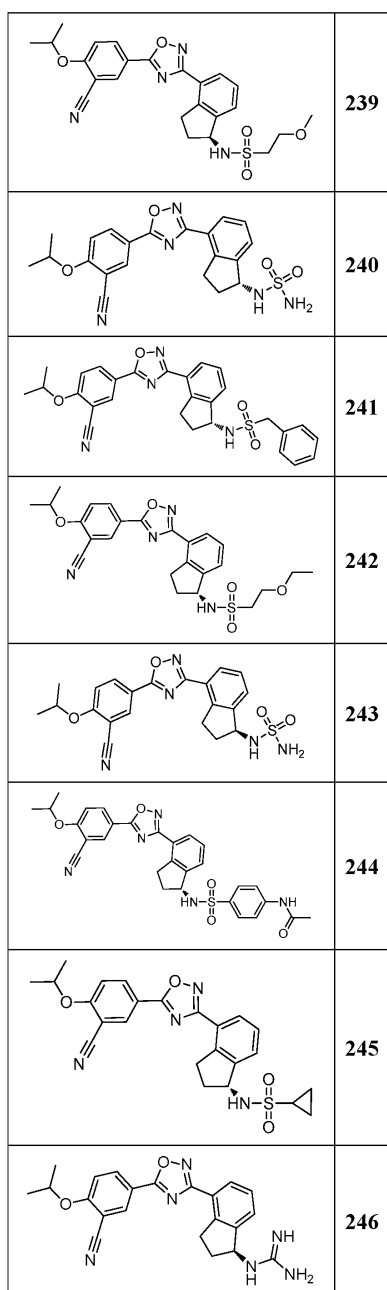
[0198]

	225
	226
	227
	228
	229
	230
	231

	232
	233
	234
	235
	236
	237
	238

[0199]





[0200]

[0201]

또 다른 측면에서, 면역 반응, 또는 섬유증과 연관된, 또는 다르게는 전신 홍반 루푸스와 연관된 유전자의 발현 수준 조절을 필요로 하는 전신 홍반 루푸스를 앓고 있거나, 또는 앓을 것으로 의심되는 대상체에게 유효량의, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 전신 홍반 루푸스를 앓고 있거나, 또는 앓을 것으로 의심되는 대상체에서 면역 반응, 또는 섬유증과 연관된, 또는 다르게는 전신 홍반 루푸스와 연관된 유전자의 발현 수준을 조절하는 방법을 제공한다. 다양한 실시양태에서, 유전자의 발현 수준 조절로 유전자의 발현 수준은 증가된다. 다양한 실시양태에서, 유전자의 발현 수준 조절로 유전자의 발현 수준은 감소된다. 다양한 실시양태에서, 화합물은 표 1로부터 선택된다. 다양한 실시양태에서, 화합물은 화합물 148이다. 면역 반응, 또는 섬유증과 연관된, 또는 다르게는 SLE와 연관된 유전자는 당업계의 숙련가에 의해 공지되어 있다. 본 측면의 다양한 실시양태에서, 유전자는 IL-10, IL-1 $\beta$ , CCL5, TNFSF13b/BAFF, CXCL9, CXCL10, TGF $\beta$  2, LCN2/리포칼린 2, TAGLN/트랜스글린, Timp1, LOXL1, 또는 CD88a/거딘이다.

[0202]

유전자 발현을 측정하는 검정법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 이는 예를 들어, 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR), DNA 마이크로어레이, 및 노던 블롯을 포함한다. 예를 들어, 관심 유전자 또는 유전자들에 특이적인 프라이머를 사용하는 RT-PCR은 퀴아젠 원스텝 RT-PCR 키트(Qiagen OneStep RT-PCR kit)®를 사용하여 수행될 수 있다. 면역 반응, 염증, 섬유증, 및 SLE의 다른 징후와 연관된 유전자는 공지되어 있거나, 또는 당업자에

의해 용이하게 확인될 것이다. 관심 유전자의 발현 수준을 측정하기 위해 RT-PCR을 수행하기 위한 프라이머는 예를 들어, 앙상블(Ensembl), OMIM, 유니프로트(UniProt), 및 다른 공개적으로 이용가능한 게놈 데이터베이스에서 이용가능한 유전자 서열에 기초하여 통상의 프라이머 디자인 기술을 사용하여 생성될 수 있다.

[0203] 추가의 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 SLE를 치료하는 데 사용하기 위한 키트를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 키트는 본 개시내용에 따른 화합물, 및 SLE를 치료하기 위해 그를 필요로 하는 대상체에게 화합물을 투여하는 것에 관한 설명서를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 화합물은 표 1로부터 선택된다. 다양한 실시양태에서, 화합물은 화합물 148이다.

[0204] 상기 언급된 바와 같이, SLE는 대개 진단되지 못하는데, 이는 시간이 경과함에 따라 강도가 달라질 수 있고, 대상체마다 달라질 수 있는, 본 질환의 고전적 증상이 또한 다른 병태, 예컨대, 류머티스성 관절염과도 연관이 있기 때문이다. 따라서, 추가의 측면에서, 본 개시내용은 SLE와 연관된 바이오마커 패널을 포함하는, SLE를 비롯한 자가면역 질환용 진단 키트를 제공한다. 바이오마커는 예를 들어, 유전자 (mRNA) 및/또는 단백질 발현의 생성물일 수 있다. 유전자 발현을 측정하는 검정법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 이는 예를 들어, 역전사 중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR), DNA 마이크로어레이, 및 모세관 전기영동 (CE) 또는 임상 전달용 차세대 서열분석 (Next Generation Sequencing)과 조합된 화학적 라이게이션 의존성 프로브 증폭(Chemical Ligation Dependent Probe Amplification: CLPA)을 포함한다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 진단 키트는 관심 RNA 분자의 역전사에 적합한 RT-PCR 프라이머, 역전사로부터 생성된 cDNA를 증폭시키는 데 적합한 프라이머, 모세관 전기영동 시약 및 조건, 및 임의적으로, 다른 RT-PCR 시약을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 진단 키트는 예컨대, 대상체로부터 수득된 혈청과 같은, 대상체 샘플로부터 RNA를 추출하기 위한 RNA 추출 시약 및 물질을 추가로 포함한다.

[0205] 다양한 실시양태에서, 진단 키트는 인터페론-유도가능한 (IFI) 유전자의 mRNA 생성물을 특이적으로 증폭시키기 위한 하나 이상의 RT-PCR 프라이머 세트를 포함한다. 다양한 실시양태에서, IFI 유전자는 IFI27, IFI44, IFI33L, RSAD2, EPSTI1, SPATS2L, 및 EIF2AK2로 구성된 군으로부터 선택된다. 키트는 하나 이상의 구성적으로 발현된 (대조군) 유전자에 특이적인 RT-PCR 프라이머를 추가로 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 하나 이상의 대조군 유전자는 18S, ACTB, 및 GAPDH로 구성된 군으로부터 선택된다. 다양한 실시양태에서, 키트는 컴퓨터가 (a) 샘플 중 하나 이상의 대조군 유전자와 하나 이상의 IFI 유전자의 발현 수준을 비교하고, (b) 상기 비교에 기초하여 대상체로부터 수득된 샘플에서 IFI 유전자 발현이 대조군 대비 임상적으로 관련된 증가를 보이는지 여부 (증가된 것으로 보이는 경우, 대상체는 SLE를 앓고 있거나, 또는 앓을 위험이 높은 것으로 진단받게 된다)를 측정하도록 실행될 수 있는 프로그램을 저장하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 매체를 추가로 포함한다.

[0206] 유전자 발현을 측정하는 검정법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 이는 예를 들어, 웨스턴 블롯팅, 2-D 겔 전기영동, 및 면역검정법을 포함한다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 진단 키트는 예컨대, 상기 기술된 바와 같은 IFI 유전자의 발현에 의해 생성된 단백질 생성물과 같은, 인터페론-유도가능한 단백질에 대하여 특이적인 친화성을 가지는 하나 이상의 항체를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 진단 키트는 예컨대, 상기 기술된 바와 같은 대조군 유전자의 발현에 의해 생성된 단백질 생성물과 같은, 대조군 단백질에 대하여 특이적인 친화성을 가지는 하나 이상의 항체를 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 키트는 컴퓨터가 (a) 샘플 중 하나 이상의 대조군 단백질과 하나 이상의 IFI 단백질의 발현 수준을 비교하고, (b) 상기 비교에 기초하여 대상체로부터 수득된 샘플에서 IFI 단백질 발현이 대조군 대비 임상적으로 관련된 증가를 보이는지 여부 (증가된 것으로 보이는 경우, 대상체는 SLE를 앓고 있거나, 또는 앓을 위험이 높은 것으로 진단받게 된다)를 측정하도록 실행될 수 있는 프로그램을 저장하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 매체를 추가로 포함한다.

[0207] 실시예

[0208] 본 개시내용의 방법 및 키트에서 사용하기 위한 화합물은 본원 뿐만 아니라, 미국 특허 번호 8,481,573, 8,362,048, 및 8,796,318 (상기 특허들은 그 전문이 참조로 포함된다)에 기술된 바와 같이 합성되고, 생체검정법으로 평가될 수 있다. 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위한 예시적 화합물 (표 1의 화합물 148)은 하기 실시예 1에 기술된 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 화합물을 사용하여 SLE를 치료하는 방법은 실시예 2-13에 예시되어 있다.

[0209] 실시예 1

[0210] 화합물 148 합성

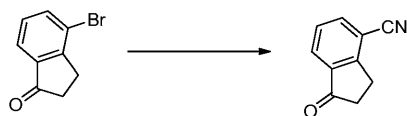
[0211] 일반 합성 방법

[0212]

듀테리오클로로포름 ( $\text{CDCl}_3$ ), 듀테리오메탄올 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 또는 디메틸 술폰시드- $\text{D}_6$  ( $\text{DMSO}$ )의 용액 중에서  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) 및  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)을 획득하였다. 메스트렉(Mestrec) 5.3.0 및 6.0.1을 사용하여 NMR 스펙트럼을 프로세싱하였다. 괄호 안에 있는  $^{13}\text{C}$  NMR 피크는 동일한 탄소의 2개의 회전이성질체이다. 톰슨(Thompson) ODS-A, 100A, 5  $\mu$  (50 X 4.6 mm) 칼럼이 장착된 애질런트(Agilent) 1100/6110 HPLC 시스템을 사용하여 이동상 A로서 0.1% 포름산을 포함하는 물을 사용하고, 이동상 B로서 0.1% 포름산을 포함하는 아세토니트릴을 사용하여 질량 스펙트럼(LCMS)을 획득하였다. 구배는 2.5 min에 걸쳐 이동상 B를 사용하여 20-100%였고, 이어서, 2.5 min 동안 100%로 유지되었다. 유속은 1 mL/min이었다. 더욱 소수성인 화합물의 경우, 방법 1로 나타난 하기 구배가 사용되었다: 1 mL/min 유속으로, 0.5 min에 걸쳐 40-95%, 8.5 min 동안 95%로 유지, 이어서, 2 min에 걸쳐 40%로 복귀. 방법 2: 1 mL/min 유속으로, 1 min 동안 5%, 9 min에 걸쳐 5-95%, 이어서, 5 min 동안 95%로 유지인 것을 사용하여 최종 화합물을 순도에 대해 체크하였다. 키랄팩(Chiralpak) AD-H, 250 x 4.6 mm 칼럼 (5  $\mu\text{m}$  입자 크기) 상에서 분리된 피크의 적분에 의해 거울상이성질체 과량을 측정하였다. 1 mL/min 유속 및 등장성 이동상. 달리 명시되지 않는 한, 제공된 키랄 데이터는 상기 방법을 사용한다. 대안적으로, 키랄 방법 1로 나타난 하기 조건하에 키랄 분리를 수행하였다: 키랄팩 AY-H, 250 x 4.6 mm 칼럼 (5  $\mu\text{m}$  입자 크기). 1 mL/min 유속 및 등장성 이동상. 키랄 방법 2: 0.75 mL/min 유속으로 키랄셀(Chiralcel) OZ-3, 250 x 4.6 (3  $\mu\text{m}$  입자 크기). 본 방법에서 사용된 피리딘, 디클로로메탄 (DCM), 테트라히드로푸란 (THF), 및 톨루엔은 질소 ( $\text{N}_2$ ) 하에 보존된 알드리치 슈어-실(Aldrich Sure-Seal) 병으로부터의 것이었다. 모든 반응물을 자기적으로 교반하였고, 온도는 외부 반응 온도이다. 레드셉(Redisep) (텔레다인 이스코(Teledyne Isco)) 실리카겔 ( $\text{SiO}_2$ ) 칼럼이 장착된 콤비플래시(Combiflash) Rf 플래시 정제 시스템 (텔레다인 이스코)을 사용하여 크로마토그래피를 수행하였다. 이동상 A로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물, 및 이동상 B로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 포함하는 아세토니트릴을 사용하여 베리안 프로스타(Varian ProStar)/프랩스타(PrepStar) 시스템 상에서 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 구배는 22 mL/min 유속으로, 12 min에 걸쳐 이동상 B를 사용하여 10-80%였고, 이어서, 2 min 동안 80%로 유지된 후, 이어서, 2 min에 걸쳐 10%로 복귀되었다. 상기 방법과 유사한 다른 방법도 사용될 수 있다. 베리안 프로스타 분획 수집기를 사용하여 분획을 수집하였고, 서번트 스피드백 플러스(Savant SpeedVac Plus) 진공 펌프를 사용하여 증발시켰다. 염이 될 수 있는 센터를 포함하는 화합물은 트리플루오로아세트산 (TFA) 염인 것으로 추정되었다. 바이오타지(Biotage) 마이크로파 베셀(vessel)이 장착된 바이오타지 이니시에이터(Biotage Initiator) 마이크로파 반응기를 사용하여 마이크로파 가열을 수행하였다. 하기 약어가 사용된다: 에틸 아세테이트 (EA), 트리에틸아민 (TEA), 디에틸 아민 (DEA), 히드록시벤조triazole (HOBt), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC), 이소프로판올 (IPA), 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 아세트아미드 (DMA). 노라이트(Norit)는 활성탄이다.

[0213]

#### 1. 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 (INT-1)



[0214]

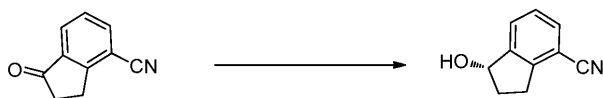
[0215]

150 mL의 1-메틸-2-피롤리딘 (NMP) 중의 4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (100.0 g, 0.48 mol)의 교반된 용액에 시안화아연 (111.8 g, 0.95 mol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ] (2.75 g, 0.024 mol)을 첨가하였다. 용액을  $\text{N}_2$ 로 탈기시키고, 반응 혼합물  $95^\circ\text{C}$ 에서 7 h 동안 가열하였다. 냉각시, 반응 혼합물을 빙수 (3.5 L)에 부었다. 화합물 및 무기 Zn 염이 침전되었다. 고체를 수집하고, DCM (3 X 100 mL) 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 여과하여 Zn 염을 제거하고, 여액을 농축시키고, EtOH 및 MeOH의 4:1 혼합물 (400 mL)로부터 결정화시켜 연한 황색 고체로서 45.5 g (60%)의 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 INT-1을 획득하였다.

LCMS-ESI (m/z)  $C_{10}H_7NO$ 에 대한 계산치: 157.2; 관측치 158.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2.67$  min.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.00 – 7.90 (m, 1H), 7.86 (dd,  $J = 7.5, 1.1$ , 1H), 7.50 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 3.40 – 3.19 (m, 2H), 2.90 – 2.61 (m, 2H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  204.70, 157.90, 138.38, 137.88, 128.44, 128.28, 116.31, 111.70, 36.01, 25.49.

[0216]

[0217] 2. (S)-1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 (INT-2)



[0218]

[0219] 내장 온도계 및 첨가 깔때기가 장착된 3-목 플라스크에 톨루엔 중의 (R)-(+)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 용액 (3.0 mL) 및 보란-디메틸설피드 (300  $\mu$ l)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반한 후, DCM (25 mL)으로 희석시켰다. 보란-디메틸설피드 (6.0 mL)를 첨가하고, 5 min 동안 교반한 후, 반응물을  $-20^\circ C$ 로 냉각시켰다. 반응물을  $-20 \pm 5^\circ C$ 로 유지시키면서, DCM (25 mL) 중의 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 INT-1 (4.7 g, 30 mmol)을 20 min 동안에 걸쳐 첨가 깔때기에 의해 적가하였다. 반응 혼합물을 1 h 동안 교반한 후, MeOH (20 mL)를 적가하여 퀀칭시켰다. 수소 방출 중단 후, MeOH (30 mL)를 첨가하고, 대기압에서 가열하여 제거하였다. MeOH (50 mL)를 2회분으로 첨가하고, 2회에 걸쳐 가열하여 제거하였다. 모든 용매를 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 EA (9 mL) 및 헥산 (22 mL)으로부터 재결정화하였다. 화합물을 여과하고, 5:1 헥산/EA (30 mL)로 세척하여 백색 고체로서 3.73 g (78%)의 (S)-1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 INT-2를 수득하였다.

LCMS-ESI (m/z)  $C_{10}H_9NO$ 에 대한 계산치: 159.1; 관측치 160.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2.39$  min.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 17.0, 8.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.00 (dddd,  $J = 13.4, 8.7, 7.1, 5.7$  Hz, 1H), 1.91 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H).

[0220]

[0221] 키랄 HPLC: (S)-1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴을 헥산 중 20% IPA에서 용리시켰다: >99.9% ee,  $t_R = 7.42$  min. (S)-(-)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘을 사용하여 유사한 방식으로 (R)-거울상이성질체를 수득하였다. (R)-거울상이성질체에 대한  $t_R = 6.79$  min.

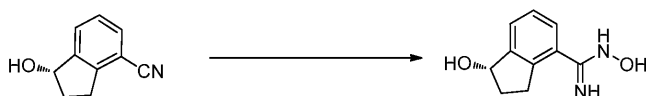
[0222] 3. (+/-) 1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴



[0223]

[0224]  $0^\circ C$ 에서 EtOH 중 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 (1.2 g, 7.64 mmol) 및 실리카겔 (촉매성)의 교반된 현탁액에  $NaBH_4$  (237.2 mg, 7.64 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성물을 크로마토그래피 (50% EA/헥산)에 의해 정제하여 백색 고체로서 1.02 g (82.3%)의 1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴을 수득하였다. LCMS-ESI (m/z)  $C_{10}H_9NO$ 에 대한 계산치; 159.18; 관측치 160.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2.39$  min.

[0225] 4. (S)-N,1-디히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르복시이미드아미드 (INT-3)



[0226]

[0227] EtOH (20 mL) 중의 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.87 g, 12.5 mmol) 및 탄산나트륨 (1.32 g, 12.5 mmol)에 (S)-1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 INT-2 (1.59 g, 10 mmol)를 1회분으로 첨가하고, 용액을 환류 가열하였다. 16 h 후, 반응물을 냉각시키고, 여과하여 고체를 제거하였다. EtOH를 제거하고, 화합물을 크로마토그래피 (MeOH/DCM)에 의해 정제하여 백색 기포로서 1.74 g (90%)의 (S)-N,1-디히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르복시이미드아미드 **INT-3**을 수득하였다.

LCMS-ESI (m/z)  $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 에 대한 계산치:

192.1; 관측치: 193.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 0.56$  min.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  10.30 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 5.22 (t,  $J = 6.5$ , 1H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.49 (dddd,  $J = 11.4, 8.0, 7.0, 4.4$ , 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H).

[0228]

(R)-1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴로부터 유사한 방식으로 (R)-N,1-디히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르복시이미드아미드를 제조한다.

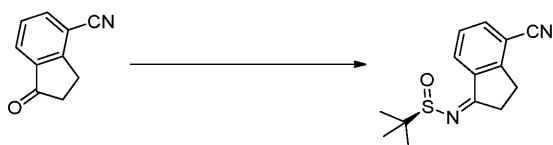
[0229] 5. 인다놀 제조

[0230] DMF (0.15 M) 중 벤조산 (1 eq)에 HOBt (1.5 eq) 및 EDC (1.5 eq)를 첨가하였다. 산이 완전히 활성화될 때까지, 반응 혼합물을 실온에서 2-16 h 동안 교반하였다. (R)- 또는 (S)-N,1-디히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르복시이미드아미드를 1회분으로 첨가하고, 미리 고리화된 중간체가 완전히 형성될 때까지, 반응물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 18 h 동안 85°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 정치시켰다. 생성된 침전물을 여과시켰다. 물질을 크로마토그래피 (EA/헥산)에 의해 정제하거나, 또는 재결정화하여 백색 고체로서 5-(3-(1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-벤젠을 수득하였다.

[0231] 6. 인다놀로부터 인단 아민의 제조

[0232] 0°C에서 DCM (0.14 M) 중 라세믹 5-(3-(1-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (1 eq)을 함유하는 플라스크에  $SOCl_2$  (2 eq)를 첨가하였다. 30 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 농축시키고, 고진공하에 2 h 동안 배치하였다. 생성된 조 클로라이드를 DMA (0.02 M) 중에 용해시켰다. 아민 (3 eq), DIEA (3 eq), 및 일부 경우에서, NaBr (3 eq)을 첨가하고, 생성된 반응물을 55-60°C에서 밤새도록 교반하고, 분취용 HPLC 또는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 아민이 에테르를 함유한다면, NaOH를 이용하여 물질을 산으로 추가로 가수분해시킬 수 있다. Boc 기로 보호화된 디아민을 TFA를 사용하여 탈보호화시킬 수 있다.

[0233] 7. (R)-N-(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (INT-4)



[0234]

[0235] 톨루엔 (530 mL) 중 1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-4-카르보니트릴 **INT-1** (42.5 g, 0.27 mol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (36.0 g, 0.30 mol)에 티타늄 테트라에톡사이드 (84.1 mL, 92.5 g, 0.40 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을  $N_2$  하에 60°C에서 12 h 동안 가열하였다. 조 (R)-N-(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 **INT-4**를 다음 실험에서 직접 사용하였다. LCMS-ESI (m/z)  $C_{14}H_{16}N_2OS$ 에 대한



계산치: 260.3; 관측치 261.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3.19$  min.

[0236] 8. (R)-N-((R)-4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (INT-5)



[0237]

[0238]  $N_2$  하에서 (R)-N-((R)-4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 INT-4의 조 현탁액을 함유하는 플라스크에 THF (1.0 L)를 첨가하고, 반응 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 소듐 보로하이드라이드 (40.9 g, 1.08 mol)를 30 min 동안에 걸쳐 소량씩 첨가하였다 (첨가하는 동안 내부 온도는 상승하지 않았다). 반응 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30 min 동안 교반하고, 30 min 동안 절반을 배쓰 밖에 놓은 후, 1 h 동안에 걸쳐  $0^\circ\text{C}$ 로 가온시켰다.  $0^\circ\text{C}$  반응 혼합물을 얼음 배쓰에 배치시키고, 염수 (100 mL), 이어서, 포화된 소듐 포타슘 타르 트레이트 (420 mL)로 웬칭시켰고, Ti 염이 침전되었다. 반응 혼합물을 EA (1.5 L)로 희석시키고, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 유기층을 경사분리시키고, 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 물, 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고,  $\text{MgSO}_4$  패드를 통해 여과시켰다. 여액을 농축시켜 갈색 오일로서 52.9 g의 조 (R)-N-((R)-4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 INT-5를 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

LCMS-ESI (m/z)  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ 에 대한 계산치: 262.3; 관측치 263.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2.99$  min.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.56 (t,  $J = 6.8$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 7.7$ , 1H), 4.97 (q,  $J = 7.5$ , 1H), 3.50 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 3.22 (ddd,  $J = 16.9$ , 8.8, 3.9, 1H), 3.01 (dt,  $J = 22.4$ , 6.9, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 1H), 1.33 – 1.20 (m, 9H).

[0239]

[0240] 9. (R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-카르보니트릴 (INT-6)



[0241]

[0242] MeOH (200 mL) 중 조 (R)-N-((R)-4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 INT-5 (52.9 g, 0.20 mol)에 디옥산 중의 4 N HCl (152.0 mL, 0.60 mol)을 첨가하고, 생성된 황색 현탁액을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 MeOH (500 mL)로 희석시키고, 여과시켜 일부 Ti 부산물을 제거하였다. 여액을 농축시키고, 생성된 고체를 아세토니트릴 (500 mL) 중에서 환류시켰다. 생성된 백색 고체를 수집하여 13.0 g (3 단계에 걸쳐 31%)의 (R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-4-카르보니트릴 INT-6의 HCl 염을 수득하였다.

LCMS-ESI (m/z)  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ 에 대한 계산치: 158.2; 관측치 142.0  $[M-\text{NH}_2]^+$ ,  $t_R = 0.84$  min.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.61 (s, 3H), 7.96 (d,  $J = 7.7$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 7.52 (t,  $J = 7.7$ , 1H), 4.80 (s, 1H), 3.23 (ddd,  $J = 16.6$ , 8.7, 5.2, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 16.6$ , 8.6, 6.3, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  148.09, 141.15, 132.48, 130.32, 127.89, 117.27, 108.05, 54.36, 39.08, 29.64.

[0243]

[0244] 1 N NaHCO<sub>3</sub> 및 DCM을 이용하여 추출함으로써 유리 염기를 제조할 수 있다.

LCMS-ESI (m/z) C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> 에 대한

계산치: 158.2; 관측치 142.0 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 0.83 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 17.4, 9.8, 1H), 4.35 (t, J = 7.6, 1H), 3.11 (ddd, J = 16.8, 8.7, 3.2, 1H), 2.89 (dt, J = 16.9, 8.5, 1H), 2.53 (dddd, J = 12.8, 8.1, 7.3, 3.2, 1H), 1.70 (dtd, J = 12.8, 8.8, 8.0, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 150.16, 146.67, 130.19, 128.74, 127.38, 117.77, 107.42, 56.86, 38.86, 29.14.

[0245]

[0246] 키랄 HPLC: 헥산 중 5% EtOH, 플러스 0.05% TEA를 사용하여 (R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-4-카르보니트릴을 용리시켰다: 95% ee, t<sub>R</sub> = 23.02 min. (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드를 사용하여 유사한 방식으로 (S)-거울상이성질체 INT-7를 제조하였다. (S)-거울상이성질체에 대한 t<sub>R</sub> = 20.17 min.

[0247] 10. (R)-tert-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 (INT-8)



[0248]

[0249] 0°C에서 DCM (100 mL) 중 (R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-4-카르보니트릴 HCl INT-6 (11.6 g, 59.6 mmol)에 TEA (12.0 mL, 131.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액에 DCM (30 mL) 중 Boc 무수물 (14.3 g, 65.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 세척하고, 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 총 부피가 250 mL가 될 때까지 추가의 DCM을 첨가하고, 노라이트 (4.5 g)를 첨가하였다. 생성물을 15 min 동안 환류시키고, 뜨거운 혼합물을 셀라이트/실리카겔 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 농축시키고, EA (50 mL) 및 헥산 (150 mL)으로부터 재결정화하여 희박색 고체로서 12.93 g (84%)의 (R)-tert-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 INT-8을 수득하였다. LCMS-ESI (m/z) C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산치: 258.3; 관측치 281.1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 3.45 min. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소 분석 측정 결과; C 계산치 = 69.74%; 관측치 = 69.98%. H 계산치 = 7.02%; 관측치 = 7.14%. N 계산치 = 10.84%; 관측치 = 10.89%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 7.7, 3.8, 1H), 5.36 – 5.20 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.8, 1H), 3.20 (ddd, J = 16.9, 8.9, 3.3, 1H), 3.02 (dt, J = 25.4, 8.4, 1H), 2.82 – 2.53 (m, 1H), 1.88 (dq, J = 13.2, 8.6, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.52, 146.68, 146.32, 130.89, 128.70, 127.63, 117.51, 107.76, 77.98, 55.09, 31.88, 29.11, 28.19.

[0250]

[0251] 키랄 HPLC: 헥산 중 2.5% EtOH를 사용하여 (R)-tert-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트를 용리시켰다: >99.9% ee, t<sub>R</sub> = 19.36 min. (S)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)-4-카르보니트릴 HCl을 사용하여 유사한 방식으로 (S)-거울상이성질체 INT-9를 제조하였다. (S)-거울상이성질체에 대한 t<sub>R</sub> = 28.98 min.

[0252] 11. 인단 아마이드 옥심 제조

[0253] A. EtOH (0.56 M) 중의 (R)- 또는 (S)-tert-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 (1 eq)에 히드록실아민 히드록로라이드 (3 eq) 및 TEA (3 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 1-2 h 동안 가열하였다. 용매를 제거하여 유기 가용성 아마이드 옥심을 단리시키고, 물과 DCM 사이에 분배하였다. 수가용성 아마이드 옥심을 크로마토그래피하거나, 또는 고리화에서 직접 사용하였다. 알콜성 용매로부터 재결정화하여 순수한

아미도 옥심을 수득할 수 있다.

[0254] B. (R)-tert-부틸 4-(N-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 (INT-10)



[0255]

[0256] C. EtOH (100 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 INT-8 (15.0 g, 58.2 mmol)에 히드록실아민 히드록로라이드 (12.1 g, 174.2 mmol) 및 TEA (17.6 mL, 174.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 2 h 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 생성된 백색 고체를 물과 DCM 사이에 분배하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, 이소프로판올 (50 mL)로부터 재결정화하여 백색 결정질 고체로서 14.4 g (85%)의 (R)-tert-부틸 4-(N-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 INT-10을 수득하였다.

LCMS-ESI (m/z) C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산치: 291.4; 관측치

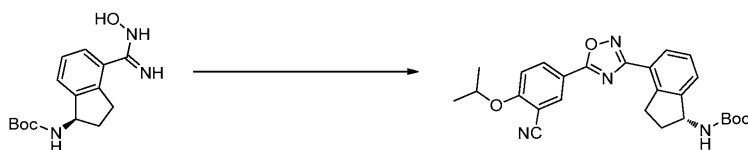
292.1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2.04 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 3H), 5.68 (s, 2H), 4.97 (q, J = 8.5, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.6, 8.7, 2.6, 1H), 2.86 (dt, J = 16.8, 8.4, 1H), 2.30 (ddd, J = 12.6, 7.6, 3.6, 1H), 1.75 (dq, J = 12.3, 9.0, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0257]

[0258] 12. 인단 옥사디아졸 아민으로의 고리화

[0259] DMF (산 중 0.08 M) 중의 적절한 산 (1 eq), HOBt (1.3 eq), 및 EDC (1.3 eq)의 용액을 N<sub>2</sub> 대기하에 실온에서 교반하였다. HOBt-산 복합체 형성이 완료된 후 (1-3 h), (R)- 또는 (S)-아미도 옥심 (1.1 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 커플링된 중간체 형성이 완료된 후 (약 0.5-2 h), 고리화가 완료될 때까지 (8-12 h), 혼합물을 75-95°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 희석시키고, EA로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 건조시키고, 농축시키고, 크로마토그래피 (EA/헥산)에 의해 정제하거나, 또는 직접 사용하였다. 옥사디아졸을 50-60°C에서 0.5-6 h 동안 HCl (디옥산 중 5 N, 5 eq)로 처리하였다. 반응 혼합물을 추출할 수 있거나 (DCM/NaHCO<sub>3</sub>), 또는 생성된 HCl 염을 농축시키고, Et<sub>2</sub>O 중에 현탁시키고, 수집할 수 있다. 알콜성 용매로부터 재결정화하거나, 또는 크로마토그래피에 의해 순수한 인단 아민을 수득하였다.

[0260] 13. (R)-tert-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 (INT-12)



[0261]

[0262] 상기 단계 12에 기술된 고리화 방법을 사용하여 제조한다. 실온에서 DMF (50 mL) 중의 3-시아노-4-이소프로폭시벤조산 (7.74 g, 37.7 mmol) 용액에 HOBt (6.02 g, 44.6 mmol) 및 EDC (8.53 g, 44.6 mmol)를 첨가하였다. HOBt-산 복합체 형성이 완료될 때까지 2 h 동안 반응 혼합물을 교반하였다. (R)-tert-부틸 4-(N-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트 INT-10 (10.0 g, 34.3 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 INT-11, (R)-tert-부틸 4-(N-(3-시아노-4-이소프로폭시벤조일옥시) 카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일카르바메이트가 형성될 때까지 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 EA와 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하고, 유기층을 수집하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. INT-11 (16.3 g, 34.0 mmol)을 DMF (50 mL) 중에 재용해시키고, 혼합물을 12 hr 동안 95°C로 가열하였다. 반응물을 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)으로 희석시키고, EA (3 X 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 연한 갈색 고체로서 12.8 g (81%)의 (R)-tert-부틸 4-(5-



(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일카르바메이트 **INT-12**를 수득하였고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

LCMS-ESI (m/z) C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 계산치: 460.5; 관측치 483.2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4.25 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 2.1, 1H), 8.34 (dd, J = 8.9, 2.2, 1H), 8.09 (d, J = 7.6, 1H), 7.51 (d, J = 7.5, 1H), 7.39 (t, J = 7.6, 1H), 7.12 (d, J = 9.0, 1H), 5.28 (d, J = 8.2, 1H), 4.80 (hept, J = 6.0, 1H), 3.47 (ddd, J = 17.4, 8.9, 3.5, 1H), 3.27 – 3.03 (m, 1H), 2.68 (d, J = 8.7, 1H), 1.87 (td, J = 16.7, 8.5, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 15H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.00, 168.82, 162.70, 155.68, 145.31, 142.96, 134.05, 133.83, 128.25, 127.21, 126.79, 123.09, 116.78, 115.24, 113.52, 103.87, 79.52, 72.70, 55.72, 33.86, 31.47, 28.39, 21.70.

[0263]

[0264]

키랄 HPLC: 헥산 중 20% *i*-PrOH를 사용하여 (*R*)-*tert*-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일카르바메이트를 용리시켰다: >99.9% ee, t<sub>R</sub> = 13.33 min. 상기 단계 11 및 12에 기술된 방법을 사용하여 (*S*)-*tert*-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일카르바메이트를 이용하여 유사한 방식으로 (*S*)-거울상이성질체 **INT-13**을 제조하였다 ((*S*)-거울상이성질체에 대한 t<sub>R</sub> = 16.31 min).

[0265]

14. (*R*)-5-(3-(1-아미노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시-벤조니트릴 히드록로라이드 및 (*S*)-5-(3-(1-아미노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시-벤조니트릴



[0266]

[0267]

디옥산 (200 mL) 중 (*R*)-*tert*-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일카르바메이트(12.8 g, 27.8 mmol)에 디옥산 중 4 N HCl (69 mL)을 첨가하였다. 용액을 1 h 동안 55°C로 가열하였다. 디옥산을 제거하고, 생성된 고체를 에테르 중에 현탁시키고, 수집하였다. 물질을 MeOH (200 mL)로부터 재결정화하여 HCl 염으로서 8.11 g (81%)의 (*R*)-5-(3-(1-아미노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시벤조니트릴을 수득하였다. LCMS-ESI (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산치: 360.4; 관측치 383.2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2.49 min. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl \* 0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 원소 분석 및 NMR 스펙트럼 측정 결과; C 계산치 = 62.14%; 관측치 = 62.25%. H 계산치 = 5.46%; 관측치 = 5.30%. N 계산치 = 13.80%; 관측치 = 13.84%. Cl 계산치 = 8.73%; 관측치 = 8.34%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 3H), 8.49 (d, J = 2.3, 1H), 8.39 (dd, J = 9.0, 2.3, 1H), 8.11 (d, J = 7.6, 1H), 7.91 (d, J = 7.6, 1H), 7.55 (t, J = 8.5, 2H), 4.97 (hept, J = 6.1, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.47 (ddd, J = 17.4, 8.7, 5.3, 1H), 3.23 (ddd, J = 17.4, 8.6, 6.4, 1H), 2.55 (ddd, J = 13.7, 8.3, 3.2, 1H), 2.22 – 1.97 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.0, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.28, 167.98, 162.53, 143.69, 141.29, 134.59, 133.80, 128.93, 128.11, 127.55, 122.72, 115.87, 115.24, 114.91, 102.46, 72.54, 54.38, 31.51, 29.91, 21.47.

[0268]

[0269]

유리 염기의 키랄 HPLC: 헥산 중 15% *i*-PrOH + 0.3% DEA를 이용하여 (*R*)-5-(3-(1-아미노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시 벤조니트릴 용리시켰다: > 99.9% ee, t<sub>R</sub> = 30.80 min. (*S*)-*tert*-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일카르바메이트로부터 유사한 방식으로 (*S*)-5-(3-(1-아미노-2,3-디히드로-1*H*-인덴-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시-벤조니트릴 (**화합물 148**)을 제조하였다: >99.9% ee, (*S*)-거울상이성질체에 대한 t<sub>R</sub> = 28.58 min.

- [0270] 실시예 2
- [0271] 뮤린 모델에서의 SLE 치료
- [0272] SLE에 대하여 당업계에서 인정된 마우스 모델에서 화합물 148을 효능에 대해 시험하였다: NZBxNZW F1 ("NZBWF1") 마우스에서는 SLE와 매우 유사한 자가면역 질환이 발생한다. 상기 마우스는 자발적으로 20주령 이후에 그 시점을 시작으로 SLE의 지표인 항-dsDNA 항체를 고수준으로 생산한다. 상기 마우스에서는 사구체 기저막에의 면역 복합체 침착에 의해 매개되는 용혈성 빈혈, 단백뇨, 및 진행성 사구체신염이 발생한다.
- [0273] 6개의 NZBWF1 마우스 (잭슨 라보라토리즈(Jackson Laboratories), 스톡 번호 100008) 군을 본 연구에서 사용하였고, 연구 시작 전 7주 동안 연구 시설에 순응시켰다. 20주령제에 단백뇨 (뇨 중 과량의 혈청 단백질 존재) 및 체중을 매주 측정하기 시작하였다. 23주령제에, 군들 간의 평균 체중 및 평균 단백뇨 측정을 달성하기 위해 마우스를 균형 잡힌 방식으로 군으로 배정하였다. 10마리의 마우스로 이루어진 하나의 "나이프" 군은 처리 시작 시점에 안락시켰고, 이를 분석을 위한 조직 공급원으로서 사용하였다. 처리는 23주령제에 시작하였다.
- [0274] 5개의 처리군에 23주령제를 시작으로 시클로포스파미드 (양성 대조군, 20마리 마우스; 독성을 감소시키기 위해 점진적으로 도입 (IP, 주 1회, 23주제에 10 mg/kg, 24주제에 20 mg/kg; 25주제부터 종료시까지 50 mg/kg)), 비히클 (음성 대조군, 20마리 마우스), 또는 화합물 148 (20마리 마우스로 이루어진 3개의 군)을 투여하고, 20주 동안에 걸쳐 관찰하였다. 화합물 148을 투약받는 3개 군은 각각 0.3, 1.0, 및 3.0 mg/kg PO QD를 받았다 (각 투여량마다 마우스 20마리씩). 42주제에 살아남은 동물을 희생시켰다. 도 1a를 참조한다. 시클로포스파미드 처리 결과, 체중은 증가한 반면, 비히클- 및 화합물 148-처리된 마우스의 경우, 유사한 체중 및 최소의 전반적인 중량 손실을 보였다. 도 34를 참조한다. 하기 실시예에 기술되는 바와 같이 질환 발생을 평가하였다.
- [0275] 실시예 3
- [0276] 단백뇨 점수 감소
- [0277] 고수준의 단백뇨는 SLE의 강력한 지표이다. 도 1a에 제시된 바와 같이, 소변용 덤 스틱 (로슈 다이아그나스틱스 켐스트립 2GP(Roche Diagnostics Chemstrip 2GP), 카탈로그 번호 11895397160, 제조사의 프로토콜에 따라)을 이용하여 20주제를 시작으로 매주 단백뇨를 측정하였다. 단백뇨는 점수 0부터 4까지로 표시하였다 (0 = 단백질 없음; 1 = 미량의 단백질 (< 30 mg/dL); 2 = 30-100 mg/dL; 3 = 100-500 mg/dL; 4 = > 500 mg/dL). 연구 과정 동안의 평균 단백뇨 점수가 도 1b에 제시되어 있다. 예상대로, 처리 개시 시점에 나이브 군과 비교하였을 때, 비히클로 처리된 마우스에서는 단백뇨가 발생하였다. 비히클 마우스와 비교하여, 화합물 148을 받은 마우스는 용량에 의존하는 방식으로 더 낮은 단백뇨 점수를 보였고, 3.0 mg/kg 화합물 148을 받은 군 및 시클로포스파미드를 받은 군, 이 둘 모두는 비히클과 비교하여 유의적인 개선을 보였다 ( $p < 0.05$ ; 던넛트 비교(Dunnett's comparison)와 함께 일원 ANOVA). 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리한 것은 시클로포스파미드와 유사한 효능을 보였다.
- [0278] 실시예 4
- [0279] 말초 림프구 계수 및 혈청 BUN 수준의 감소
- [0280] 23, 31, 및 36.5주제에 채취된 전혈로부터 유세포 분석법을 사용하여 림프구 계수를 측정하였다. 세포를 CD4<sup>+</sup> T 세포, CD8<sup>+</sup> T 세포, 및 CD19<sup>+</sup> B 세포에 대해 게이팅하였다. 도 2a-2c에 제시된 바와 같이, 비히클 대비 3개 용량의 화합물 148 모두 전체 림프구 계수를 감소시켰다 (>90%) ( $p < 0.05$ ; 양측 스튜던츠 T 검정). 시클로포스파미드와 비교하여 화합물 148의 경우에 CD4<sup>+</sup> T 세포 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 유의적인 감소가 관찰되었다. 신장 기능을 사정하기 위해 종료시에 혈청 혈중 우레아 질소 (BUN) 또한 측정하였다. 도 3에 제시된 바와 같이, 예상 혈청 수준 (정상 BUN 범위 = 8-33 mg/dl)과 비교하였을 때, 비히클 처리된 마우스에서의 혈청 BUN은 상승되어 있었고, 모든 다른 처리군에서는 감소되어 있었다. 3 mg/kg 화합물 148로, 또는 시클로포스파미드로 처리된 경우, 혈청 BUN의 유의적인 감소가 관찰되었다 ( $p < 0.05$ , 던넛트 비교와 함께 일원 ANOVA).
- [0281] 실시예 5
- [0282] 신장 중량, 3차 림프 조직, 및 신장염 병변의 감소
- [0283] SLE에서, 3차 림프 조직 (TLT)으로 공지된 염증성 침윤물은 다른 조직들 중에서도 신장 및 비장에 축적된다. 질환 진행에 대한 간접적인 척도로서, 42주제 종료 후, 우측 및 좌측 신장 중량을 측정하였다 (도 4a-4b). 3.0 mg/kg 화합물 148로, 또는 시클로포스파미드로 처리하였을 때, 비히클 대비 신장 중량은 유의적으로 감소되었고

( $p < 0.05$ ; 던넛트 비교와 함께 일원 ANOVA), 이는 상기 마우스에서 질환 진행이 유의적으로 저속화되었다는 것을 시사하는 것이다.

[0284] 질환 진행을 직접적으로 검정하기 위해, 좌측 신장 조직 구조를 관찰하고, H&E (침윤성 PMN, 림프구, 및 TLT에 대해 염색하기 이전에 좌측 신장을 4% PFA 중에서 고정시킴) 또는 PAS (사구체 글리코겐 및 당단백질 분석용)를 사용하여 염색하였다. 어떤 호중구도 관찰되지 않았다. 절편당 응집체의 개수를 계수하였다. 도 5에 제시된 바와 같이, 비록 시클로포스파미드로는 그 정도가 작지만, 그러한 정도로 화합물 148은 비히클 대비 TLT 점수를 유의적으로 감소시켰다 ( $p < 0.05$ ; 던넛트 비교와 함께 일원 ANOVA). 1.0 mg/kg 또는 3.0 mg/kg 화합물 148을 받은 마우스는 나이브 마우스와 유사한 TLT 점수를 보였고, 이를 통해 상기 마우스의 신장에는 염증성 침윤물이 거의 없다는 것을 확인할 수 있었다.

[0285] 신장 병변은 SLE 진행의 또 다른 지표이다. 간질 침윤, 세뇨관 위축, 및 간질 섬유증 (종합하여, "세뇨관 및 간질 병변"), 사구체간질 확장, 모세혈관내성 및 모세혈관외성 증식, 사구체 침착 (종합하여, "사구체 병변")을 평가하기 위해, 시험 마우스로부터의 신장 슬라이드를 H&E 및 PAS로 염색하였다. 0 = 부재, 1 = 경미, 2 = 중간 및 3 = 중증인 것인 4점 척도를 이용하여 각각의 병변 서브타입을 점수화하였다. 평균 점수는 각 등급의 발생수에 7개의 병변 각각에 대한 등급 값을 곱한 후, 상기 군에 대한 점수를 가산함으로써 계산하였다. 따라서, 3 등급의 병변에 대한 동물 3마리의 발생수는 점수 9와 같다. 이어서, 점수를 상기 군에서 점수화된 동물의 마리수로 나누었다.

[0286] 모든 슬라이드를 랜덤 번호를 각 동물에 배정한 후, 랜덤 번호가 적힌 임시 라벨을 각 슬라이드에 부착함으로써 맹검 방식으로 점수화하였다. 그라함 스타톡스(Graham StarTox) 소프트웨어, 버전 3.1.0을 사용하여 점수를 기록하였다. 스타톡스 소프트웨어는 슬라이드를 판독하면서, 사용을 위한 군 또는 동물 번호에 관한 정보 없이, 스크린 디스플레이를 오직 랜덤 번호로만 제한하는 설정을 가진다. 1.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg 화합물 148로 처리한 결과, 사구체 병변의 중증도는 용량 비의존적 방식으로 감소된 반면, 0.3 mg/kg으로 처리된 동물은 비히클 대조군의 것과 유사한 사구체 병변 점수를 보였다 (데이터는 나타나지 않음). 비처리 동물의 경우, 0.2라는 최소 점수는 사구체의 정상적인 세포질의 생물학적 변화에 기인하는 것이었다. 화합물 148로 처리한 결과, 세뇨관 및 간질 병변은 용량에 의존하는 방식으로 감소되었고 ( $p < 0.05$ , 던넛트 비교와 함께 일원 ANOVA), 시클로포스파미드로 처리한 것과는 통계적으로 상이하지 않았다. 각 마우스 군에 대한 합산된 조직 구조 점수 (사구체 병변 점수 + 세뇨관 및 간질 병변 점수)는 도 6에 제시되어 있다. 도 6에 제시된 바와 같이, 화합물 148로 처리하였을 때, 3개의 처리군 모두에 대한 합산된 신장 병변 점수는 비히클과 비교하였을 때, 용량과 관련하여 감소된 것으로 나타났다.

[0287] 실시예 6

[0288] 비장 중량 및 비장세포 계수의 감소

[0289] 비장에서 염증성 침윤물에 대해 화합물 148이 미치는 효과를 측정하기 위해, 42주째에 비장의 중량을 측정하였다. 도 8a에 제시된 바와 같이, 비장 중량은 비히클 대비 모든 화합물 148 처리군에서 유의적으로 더 낮았고, 이는 상기 기관에는 염증성 침윤물이 더 적게 존재한다는 것을 시사하는 것이다 (던넛트 비교와 함께 일원 ANOVA). 이어서, 비장세포 현탁액을 제조하였다. RBC를 용해시키고, 비장세포를 계수하였다. 도 8b에 제시된 바와 같이, 총 비장세포 계수 또한 비히클 대비 모든 화합물 148 처리군에서 감소되었다.

[0290] 비장세포 서브타입의 세포 계수는 도 34a-38b에 제시되어 있으며, 이는 3.0 mg/kg의 화합물 148 처리 결과,  $CD19^{+}$  B 세포 집단은 67% 감소 (도 34a; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 92% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음); 변연부 ("MZ") B 세포 집단은 61% 감소 (도 34b; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 74% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음); 배 중심 ("GC") B 세포 집단 처리에서는 51% 감소 (도 35a; 시클로포스파미드로 처리된 경우 99% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음); 여포성 ("FO") B 세포는 79% 감소 (도 35b; 시클로포스파미드로 처리된 경우 96% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음); 형질 세포 집단은 30% 감소 (도 36; 시클로포스파미드로 처리된 경우 18% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음);  $CD4^{+}$  T 세포 집단은 75% 감소 (도 37a; 시클로포스파미드로 처리된 경우 84% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음);  $CD8^{+}$  T 세포 집단은 62% 감소 (도 37b; 시클로포스파미드로 처리된 경우 46% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음); 활성화된  $CD4^{+}$  T 세포 집단은 75% 감소 (도 38a; 시클로포스파미드로 처리된 경우 93% 감소인 것과 비교; 원 계수는 나타나지 않음); 및 놀랍게도 나이브  $CD4^{+}$  T 세포는 81% 감소 (도 38b, 시클로포스파미드로 처

리된 경우 47% 감소인 것과 비교; 원점수는 나타내지 않음)되었다는 것을 보여준다.

[0291] 실시예 7

[0292] 비장 pDC 세포 계수의 감소

[0293] 형질세포양 수지상 세포 (pDC)는 IFNAR1 (인터페론 알파 수용체 1)을 발현하며, 상기 IFNAR1은 루푸스와 연관된 1형 인터페론s (예컨대, IFN $\alpha$ )에 대한 염증유발성 반응을 증폭시킨다. IFNAR 활성화는 pDC에서 신호 강도 및 지속 기간, 및 이어서, 염증 반응에서의 T 및 B 세포의 후속 활성화의 중요한 조절제인 것으로 간주된다. 종로시에 pDC 계수를 측정하였다. 도 9에 제시된 바와 같이, 비히클 대비 3.0 mg/kg 화합물 148을 받은 마우스에서 pDC 계수는 대략 용량에 의존하는 방식으로 감소되었다. 특히, 이는 비히클 대비 62%의 감소를 보인 반면, 시클로포스파미드 처리시에는 비히클 (원점수는 나타내지 않음) 대비 47% 감소된 결과를 보였다.

[0294] 실시예 8

[0295] 항-dsDNA 항체 역가의 감소

[0296] 혈청 항-dsDNA 항체 역가는 (비록 전부는 아니지만) 대부분의 환자 집단에서 SLE 상태의 지표로서 사용된다 (예컨대, 문헌 [Kavanaugh *et al.*, "Guidelines for Clinical Use of the Antinuclear Antibody Test and Tests for Specific Autoantibodies to Nuclear Antigens", *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124:1, 71-81 (2000)] 참조) (문헌 [Isenberg *et al.*, *Rheumatology* 46:1052-1056, 2007] 참조). 23, 31, 36.5, 및 42주째에 역가를 측정하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 항-dsDNA ELISA 키트 (시바야기 컴퍼니, 리미티드 (Shibayagi Co., Ltd.), 카탈로그 번호 RSHAKRDD061)를 사용하여 ELISA를 수행하였다. 결과를 광학 밀도 (OD)로서, 및 임의 단위/mL로서 표시하였다. 이전 연구에서 사용된 마우스로부터의 혈청 풀로부터 공지된 고농도의 항-dsDNA 항체를 이용하여 ELISA 표준 곡선을 작성하였다. 표준 곡선에서 사용된 최고 농도는 풀링된 혈청의 1:100이었다. 시험을 위해 모든 시험 샘플을 1,000배로 희석시켰다. <http://www.elisaanalysis.com>을 이용하여 데이터를 분석하였다. 도 7에 제시된 바와 같이, 3개 투여량의 화합물 148 모두 29주째에 항체 역가를 감소시켰지만, 시클로포스파미드를 받은 마우스와 달리, 상기 감소는 연구 과정 동안 지속되지 못했다.

[0297] 그러나, 다른 면역조절제는 SLE 마우스 모델에서 혈청 항-dsDNA 항체 역가에 대해 유사하게 제한된 효과를 보였다 (NZBWF1 마우스에서 핑글리모드를 시험한, 문헌 [Alperovich *et al.*, *Lupus* 16(1):18-24 (2007)] 참조; 또한, BXSB 마우스에서 핑글리모드를 시험한, 문헌 [Ando *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394(3):804-810 (2010)] 참조).

[0298] 실시예 9

[0299] 염증성 및 면역 유전자 발현 감소

[0300] 상기 설명된 바와 같이, SLE는 건강한 "자기" 조직을 항원성인 것으로 비정상적으로 인식하는 것을 특징으로 한다. 생성된 면역 반응은 염증을 특징으로 한다. SLE 상태를 측정하기 위해, 종로시 또는 23주째에 (나이브) 수집된 신장으로부터의 염증성 및 면역 반응 유전자의 어레이에 대해 mRNA 수준을 측정하고, RNA레이터 (RNAlater)에 저장하였다 (n=5). 콰нти진 멀티플렉스 어세이(QuantiGene Multiplex Assay)를 이용하여 mRNA를 정량화하였다. 3 mpk PO 화합물 148로 처리된 마우스는 대조군 대비 감소된 수준의 IL-10 (도 10a), IL-1 $\beta$  (도 10b), CCL5 (도 11a), TNFSF13b/BAFF (도 11b), CXCL9 (도 12a) 및 CXCL10 (도 12b)을 나타내었다. 상기 데이터는 화합물 148 처리가 수개의 염증성 및 면역 반응 유전자의 발현을 감소시켰다는 것을 보여주는 것이다.

[0301] 실시예 10

[0302] 섬유증 유전자 발현 감소

[0303] SLE 관련 염증은 섬유증 반응을 일으킬 수 있다. 섬유증유발성 유전자의 어레이에 대해 mRNA 수준을 측정하였다. 3 mpk PO 화합물 148을 투약받은 마우스는 대조군 대비 감소된 수준의 TGF $\beta$ 2 (도 13a), 리포칼린 2 (도 13b), 트랜스겔린 (도 14a), TIMP1 (도 14b), LOXL1 (도 15), 및 Cdc88a/거딘 (도 16b)을 보였다. MMP10, IL-2, IL-6, 및 TNF의 발현 신호 또한 측정하였지만, 이는 LLOQ 미만이었다 (데이터는 나타내지 않음). 그에 반해, IFGBP2 수준은 화합물 148 투여 이후에 다소 증가된 것으로 보였다 (도 16a). 상기 데이터는 화합물 148 처리가 수개의 섬유증유발성 유전자의 발현을 감소시켰다는 것을 보여주는 것이다.

[0304] 실시예 11

[0305] IFN $\alpha$  및 IFNAR의 발현 감소

[0306] 상기 논의된 바와 같이, IFNAR1 (인터페론 알파 수용체 1) 및 그의 리간드 IFN $\alpha$ 는 인간에서 루푸스 연관 자가 면역 반응의 중요한 조절제이다. 23, 29, 36, 및 42주째에 ELISA (e바이오사이언스(eBioscience) 키트)에 의해 혈청 IFN $\alpha$ 를 측정하였다 (도 17). 검정 감도는 7.48 pg/ml였다 (점선). 화합물 148을 받은 처리군은 모두 처리 과정 동안 비히클과 비교하여 더 낮은 혈청 IFN $\alpha$  수준을 보였다. 그러나, 여러 샘플은 다중 시점에서 검정 감도 미만의 값을 나타내었고 (데이터는 나타내지 않음), 이는 NZBWF1 모델이 약한 IFN $\alpha$  시그니처를 가진다는 보고와 일관되는 것이다. 화합물 148이 IFNAR1 발현에 영향을 미쳤는지 여부를 측정하기 위해, 종로시 pDC 세포에서 표면 발현율(%) 및 MFI 발현율(%)을 측정하였다 (각각 도 18a 및 18b). 처리 5개월 후, 측정값에서 군들 간의 차이는 거의 없었다.

[0307] 실시예 12

[0308] 1형 인터페론 신호전달에 반응성인 유전자의 발현

[0309] 1형 인터페론 신호전달에 의해 상향조절되는 것으로 보고된 다수의 유전자에 대한 발현 프로파일 또한 측정하였다 (도 19a-32). 3 mpk PO 화합물 148로 처리함에 따라, 일부 IFN 유도가능한 유전자의 mRNA 발현 수준은 약간 감소하였고, 나머지 다른 유전자의 발현은 증가하였지만, 이들 변화는 대부분 통계적 유의 수준에는 도달하지 못하였다. 전반적으로, 화합물 148 처리는 IFN 유도가능한 유전자의 발현 수준에는 유의적인 영향을 미치지 못했다. 그러나, 이들 데이터는 상기 마우스 모델은 낮은 내인성 IFN $\alpha$  발현을 보였다는 것을 제시한 보고와 일관된 것이다 (예컨대, 문헌 [Mathian *et al.*, *J. Immunol.* 174:5, 2499-2509 (2005) (adenoviral-mediated introduction of IFN $\alpha$  induces early lethal lupus in NZBWF1 mice] 참조). 따라서, IFN $\alpha$ 는 상기 마우스 모델에서 질환 동인이 아닐 수 있다.

[0310] 실시예 13

[0311] 화합물 5의 합성

[0312] (R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-카르바메이트 (INT-14)



[0313]

[0314] N<sub>2</sub> 하에 플레임 건조된 플라스크에 무수 DMF (240 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일카르바메이트 INT-8 (8.3 g, 32.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨 (3.8 g, 오일 중 60%, 160.6 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 0℃에서 2.75 h 동안 교반한 후, (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (16.9 mL, 70.7 mmol)을 첨가하였다. 5 min 후 얼음 베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 1.5 h 후, 0℃에서 포화 NaHCO<sub>3</sub>을 천천히 첨가함으로써 반응 혼합물을 토크시켰다. 일단 가스 방출이 완료되고 나면, 반응물을 EA로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피 (EA/헥산)에 의해 정제하여 무색 오일로서 10.76 g (80%)의 (R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 INT-14를 수득하였다.



LCMS-ESI (m/z)

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si에 대한 계산치: 416.6; 관측치 317.2 [M-Boc]<sup>+</sup> 및 439.0 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4.04 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, J = 7.6, 1H), 7.38- 7.32 (m, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 1H), 5.69 (s, 0.5 H), 5.19 (s, 0.5 H), 3.70 (ddd, J = 48.8, 26.6, 22.9, 1.5 H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 16.7, 9.4, 2.2, 2H), 2.93 (m, 1.5 H), 2.45 (s, 1H), 2.21 (dd, J = 24.5, 14.5, 1H), 1.56 – 1.37 (bs, 4.5H), 1.22 (bs, 4.5H), 0.87 – 0.74 (m, 9H), -0.04 (dd, J = 26.6, 8.2, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.03, 146.55, 145.54, 131.16, 130.76, [128.11, 127.03], 117.58, 109.20, 79.88, [63.93, 61.88], [61.44, 60.34], [49.73, 46.76], 30.30, 29.70, 28.44, 28.12, [25.87, 25.62], -5.43.

[0315]

[0316]

INT-9를 사용하여 유사한 방식으로 (S)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 INT-15를 제조한다.

[0317]

(R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸 (4-(N-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 (INT-16)



[0318]

[0319]

일반 방법 3을 사용하여 제조하였다. N<sub>2</sub> 대기하에 EtOH (120 mL) 중의 (R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 INT-14 (12.0 g, 28.9 mmol)의 용액에 히드록실아민-HCl (6.0 g, 86.5 mmol) 및 트리에틸아민 (13.4 mL, 9.7 g, 86.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 4 h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시킨 후, 이어서, DCM (500 mL)으로 희석시켰다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub>, 물, 및 염수로 세척하였다. 혼합된 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 백색 포말 고체로서 11.8 g의 (R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸 (4-(N-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 INT-16을 수득하였고, 이들 정제 없이 다음 실험에서 사용하였다.

LCMS-ESI (m/z) C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si에 대한 계산치:

449.7; 관측치 350.2 [M-Boc]<sup>+</sup> 및 472.2 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1.79 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 5.69 (s, 0.5 H), 5.19 (s, 0.5 H), 4.89 (s, 2H), 3.85 – 3.50 (m, 2H), 3.31 (ddd, J = 12.2, 9.2, 2.5 Hz, 2H), 3.28 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.70 (m, 1H), 2.29 (t, J = 23.6 Hz, 1H), 1.43 (bs, 4.5H), 1.28 (bs, 4.5H), 1.16 – 1.04 (m, 1H), 0.90 – 0.71 (m, 9H), 0.08 – -0.14 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.99, [156.20, 155.62], 152.38, [144.53, 143.57], [141.82, 141.21], 129.61, 126.78, [126.59, 126.25], [125.02, 124.77], [79.91, 79.68], 64.04, 61.88, [61.57, 61.23], [46.03, 45.76], 30.76, 30.21, [28.53, 28.28], 25.95, [25.66, 25.29], 25.13, [18.28, 17.94], 3.72, -5.34.

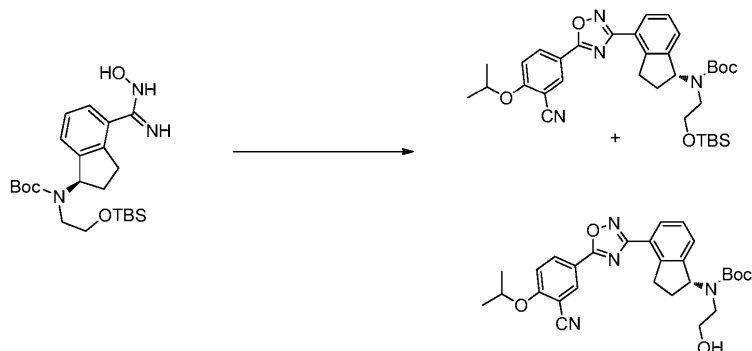
[0320]

[0321]

INT-15를 사용하여 유사한 방식으로 (S)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸 (4-(N-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 INT-17을 제조한다.

[0322]

(R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)카르바메이트 및 (R)-tert-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일 (2-히드록시에틸) 카르바메이트



[0323]

[0324]

일반 방법 4를 사용하여 제조하였다. 무수 DMF (100 mL) 중의 3-시아노-4-이소프로폭시벤조산 (4.5 g, 21.9 mmol)의 용액에 HOBt (5.4 g, 40.0 mmol) 및 EDC (5.6 g, 29.6 mmol)를 첨가하였다. 1 h 후, (*R*)-*tert*-부틸 2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)에틸 (4-(*N*-히드록시카바미미도일)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-일)카르바메이트 **INT-16** (11.8 g, 26.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. LCMS 분석 결과, 중간체, (*R*)-*tert*-부틸 2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)에틸 (4-(*N*-(3-시아노-4-이소프로폭시벤조일옥시) 카바미미도일)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-일)카르바메이트 **INT-18**로 완전히 전환된 것으로 나타났다. 이어서, 반응 혼합물을 12 h 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EA (250 mL)로 희석시켰다. 모든 고체가 용해될 때까지, NaHCO<sub>3</sub> (250 mL) 및 물 (350 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EA로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 15.3 g의, (*R*)-*tert*-부틸 2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-일) 카르바메이트 **INT-19**, 및 TBS 보호기가 없는 상응하는 물질인 (*R*)-*tert*-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-일) (2-히드록시에틸) 카르바메이트 **INT-20**의 혼합물을 수득하였다. 혼합물은 갈색 오일이었고, 이를 추가 정제 없이 직접 또는 크로마토그래피 (EA/헥산)에 의해 정제하여 사용할 수 있다.

# **INT-**

**19:** LCMS-ESI (*m/z*) C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si 에 대한 계산치: 618.8; 관측치 519.2 [M-Boc]<sup>+</sup> 및 641.3 [M+Na]<sup>+</sup>, *t*<sub>R</sub> = 7.30 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, *J* = 2.1, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.9, 2.2, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.85 (s, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 4.80 (dt, *J* = 12.2, 6.1, 1H), 3.92 – 3.32 (m, 3.5 H), 3.17 (s, 2H), 2.95 (s, 0.5 H), 2.62 – 2.39 (m, 1H), 2.38 – 2.05 (m, 1H), 1.53 (s, 4.5H), 1.48 (d, *J* = 6.1, 6H), 1.33 – 1.27 (m, 4.5H), 0.94 – 0.77 (m, 9H), 0.01 (d, *J* = 20.9, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.02, 169.00, 162.75, [156.22, 155.52], [145.18, 144.12], [143.39, 142.76], 134.16, 133.89, 128.20, [128.01, 127.85], [127.04, 126.90], 126.43, 123.31, 116.93, 115.30, 113.55, 103.96, [79.95, 79.68], 72.73, 67.61, 63.42, [61.91, 61.77], 60.99, 46.11, 31.78, [30.47, 29.87], [28.55, 28.26], 25.93, 21.75, 18.30, 0.00, -5.37. **INT-20:** LCMS-ESI C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>에 대한 계산치: 504.6; 관측치 527.2 [M+Na]<sup>+</sup>, *t*<sub>R</sub> = 2.65 min (방법 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, *J* = 2.1, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.9, 2.2, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.73 (dt, *J* = 12.2, 6.1, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.44 (ddd, *J* = 17.5, 9.5, 3.2, 2H), 3.11 (dt, *J* = 17.4, 8.6, 3H), 2.54 – 2.38 (m, 1H), 2.04 (td, *J* = 17.6, 8.8, 1H), 1.50 – 1.24 (m, 15H).

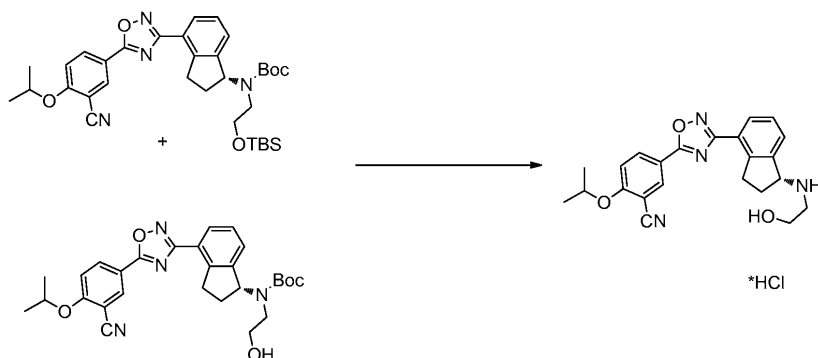
[0325]

[0326]

(*S*)-*tert*-부틸 2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-일)카르바메이트 **INT-21** 및 (*S*)-*tert*-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1*H*-인텐-1-일) (2-히드록시에틸) 카르바메이트 **INT-22**를 유사한 방식으로 제조하였다.

[0327]

(R)-5-(3-(1-(2-히드록시에틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시벤조니트릴 (화합물 2)



[0328]

[0329]

0℃에서 디옥산 (70 mL) 중의 (R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)카르바메이트 INT-19 및 (R)-tert-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일) (2-히드록시에틸) 카르바메이트 INT-20 (13.9 g, 27.5 mmol)의 용액에 디옥산 (68.8 g, 275.4 mmol) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 1 h 동안 50℃로 가열하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시키고, Et<sub>2</sub>O (75 mL)를 첨가하였다. 여과하여 침전물을 수집하고, Et<sub>2</sub>O로 세척하고, 건조시켜 10.5 g의 회백색 고체로서 수득하였다. MeOH (165 mL)로부터 HCl 염을 재결정화하여 백색 고체로서 5.98 g ((R)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일) 카르바메이트로부터의 전체 수율 56%)의 (R)-5-(3-(1-(2-히드록시에틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시벤조니트릴 2를 수득하였다.

LCMS-ESI (m/z) C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산치:

404.5; 관측치 405.4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 2.44 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 2H), 8.53 (d, J = 2.3, 1H), 8.42 (dd, J = 9.0, 2.3, 1H), 8.17 (d, J = 7.7, 1H), 7.97 (d, J = 7.6, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 5.28 (t, J = 5.0, 1H), 4.99 (hept, J = 6.1, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.72 (q, J = 5.2, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 1H), 3.27 (ddd, J = 17.6, 9.1, 5.0, 1H), 3.15-2.85 (m, J = 24.2, 2H), 2.53 (dtd, J = 9.0, 5.5, 5.3, 3.6, 1H), 2.30 (ddd, J = 13.4, 8.9, 4.6, 1H), 1.39 (d, J = 6.0, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.25, 167.86, 162.47, 144.56, 139.13, 134.53, 133.77, 129.30, 128.93, 127.45, 122.83, 115.79, 115.15, 114.84, 102.40, 72.46, 61.04, 56.51, 46.38, 31.53, 27.74, 21.37.

[0330]

[0331]

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl에 대한 원소 분석: C 계산치 = 62.65%; 관측치 = 62.73%; H 계산치 = 5.71%; 관측치 = 5.60%; N 계산치 = 12.71%; 관측치 = 12.64%; Cl 계산치 = 8.04%; 관측치 = 8.16%. 유리 염기의 키랄 HPLC: 헥산 중 10% i-PrOH + 0.3% DEA를 사용하여 (R)-5-(3-(1-(2-히드록시에틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시-벤조니트릴을 용리시켰다: >99.9% ee, t<sub>R</sub> = 37.72 min. 유사한 방식으로 (S)-tert-부틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸(4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)카르바메이트 INT-21 및 (S)-tert-부틸 4-(5-(3-시아노-4-이소프로폭시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일) (2-히드록시에틸) 카르바메이트 INT-22로부터 (S)-5-(3-(1-(2-히드록시에틸아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-이소프로폭시 벤조니트릴 (화합물 5)을 수득하였다: >99.9% ee, (S)-거울상이성질체에 대한 t<sub>R</sub> = 35.86 min.

[0332]

실시예 14

[0333]

뮤린 모델에서의 SLE 치료

[0334]

실시예 2에서와 같이, 화합물 5를 화합물 148과 동일한, SLE에 대한 NZBxNZW F1 ("NZBWF1") 마우스 모델에서 효능을 시험하였다. 6개의 NZBWF1 마우스 (잭슨 라보라토리즈, 스톡 번호 100008) 군을 본 연구에서 사용하였고,



연구 시작 전 6주 동안 연구 시설에 순응시켰다. 20주령제에 단백뇨 (뇨 중 과량의 혈청 단백질 존재) 및 체중을 매주 측정하기 시작하였다. 22주령제에, 군들 간의 평균 체중 및 평균 단백뇨 측정을 달성하기 위해 마우스를 균형 잡힌 방식으로 군으로 배정하였다. 10마리의 마우스로 이루어진 하나의 "나이프" 군은 처리 시작 시점에 안락시켰고, 이를 분석을 위한 조직 공급원으로서 사용하였다. 처리는 22주령제에 시작하였다.

[0335] 5개의 처리군에 22주령제를 시작으로 시클로포스파미드 (양성 대조군, 20마리 마우스; 독성을 감소시키기 위해 점진적으로 도입 (IP, 주 1회, 22 및 23주제에 10 mg/kg 및 24주제부터 종료시까지 50 mg/kg)), 비히클 (음성 대조군, 20마리 마우스), 또는 화합물 5 (20마리 마우스로 이루어진 3개의 군)를 투여하고, 20주 동안에 걸쳐 관찰하였다. 화합물 5를 투약받는 3개 군은 각각 0.3, 1.0, 및 3.0 mg/kg PO QD를 받았다 (각 투여량마다 마우스 20마리씩). 42주제에 살아남은 동물을 희생시켰다. 시클로포스파미드 처리 결과, 체중은 증가한 반면, 비히클- 및 화합물 5-처리된 마우스의 경우, 유사한 체중 및 최소의 전반적인 중량 손실을 보였다. 도 39를 참조한다. 시클로포스파미드 처리 및 화합물 5 처리, 둘 모두 비히클 처리된 동물과 비교하여 생존을 개선시켰다 (로그 등급: 0.3 mg/kg:  $p = 0.0229$ . 1.0 mg/kg:  $p = 0.0308$ . 3.0 mg/kg:  $p = 0.0201$ . 시클로포스파미드:  $p = 0.0017$ ). 도 40a-c를 참조한다. 하기 실시예에 개시되는 바와 같이 질환 발생을 평가하였다.

[0336] 실시예 15

[0337] 단백뇨 점수 감소

[0338] 실시예 3에서와 같이, 딥 스틱 (로슈 다이아그나스틱스 캄스트립 2GP, 카탈로그 번호 11895397160, 제조사의 프로토콜에 따라)을 이용하여 20주제를 시작으로 매주 단백뇨를 측정하였다. 단백뇨는 점수 0부터 4까지로 표시하였다 (0 = 단백질 없음; 1 = 미량의 단백질 (< 30 mg/dL); 2 = 30-100 mg/dL; 3 = 100-500 mg/dL; 4 = > 500 mg/dL). 연구 과정 동안의 평균 단백뇨 점수가 도 41a에 제시되어 있다. 예상대로, 처리 개시 시점에 나이브 군과 비교하였을 때, 비히클로 처리된 마우스에서는 단백뇨가 발생하였다. 비히클 마우스와 비교하여, 화합물 5를 받은 마우스는 용량에 의존하는 방식으로 더 낮은 단백뇨 점수를 보였고, 3.0 mg/kg 화합물 5를 받은 군 및 시클로포스파미드를 받은 군, 이 둘 모두는 비히클과 비교하여 유의적인 개선을 보였다. 도 41b를 참조한다. (본 실험 및 하기 실험에서, 각 군당 마우스의 마리수는 대략 20마리였고, 던넛트 비교와 함께 일원 ANOVA에 의해 통계치를 측정하였다).

[0339] 실시예 16

[0340] 혈청 BUN 수준

[0341] 실시예 4에서와 같이, 신장 기능을 사정하기 위해 종료시에 혈청 혈중 우레아 질소 (BUN)를 측정하였다. 도 42에 제시된 바와 같이, 예상 혈청 수준 (정상 BUN 범위 = 8-33 mg/dL)과 비교하였을 때, 비히클 처리된 마우스에서의 혈청 BUN은 상승되어 있었고, 모든 다른 처리군에서는 감소되어 있었다. 모든 용량의 화합물 5로, 또는 시클로포스파미드로 처리된 경우, 혈청 BUN의 유의적인 감소가 관찰되었다.

[0342] 실시예 17

[0343] 신장 중량, 3차 림프 조직, 및 신장염 병변의 감소

[0344] 실시예 5에서와 같이, 42주제 종료 후, 좌측 신장 중량을 측정하였다 (도 43). 1.0 및 3.0 mg/kg 용량의 화합물 5로, 또는 시클로포스파미드로 처리하였을 때, 비히클 대비 신장 중량은 유의적으로 감소되었고, 이는 상기 마우스에서 질환 진행이 유의적으로 저속화되었다는 것을 시사하는 것이다. 1.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg 화합물 5로 처리한 결과, 사구체 병변의 중증도는 용량 비의존적 방식으로 감소된 반면, 0.3 mg/kg으로 처리된 동물은 비히클 대조군의 것보다 작은 사구체 병변 점수를 보였지만, 유의적이지는 않았다 (도 44a). 비처리 동물의 경우, 최소 점수는 사구체의 정상적인 세포질의 생물학적 변화에 기인하는 것이었다. 화합물 5로 처리한 결과, 세뇨관 및 간질 병변은 용량에 의존하는 방식으로 감소되었고, 상기 효과는 1.0 및 3.0 mg/kg에서 유의적이었다. 3.0 mg/kg 용량은 시클로포스파미드 처리와 통계적으로 상이하지 않았다 (도 44b).

[0345] 실시예 18

[0346] 비장 중량 및 비장세포 계수의 감소

[0347] 비장에서 염증성 침윤물에 대해 화합물 5가 미치는 효과를 측정하기 위해, 42주제에 비장의 중량을 측정하였다. 도 45에 제시된 바와 같이, 비장 중량은 비히클 대비 모든 용량의 화합물 5에서 더 낮았지만, 유의적이지는 않았다. 3 mg/kg 용량의 화합물 5는 더 낮은 경향을 보였고, 이는 상기 기관에는 염증성 침윤물이 더 적게 존재

한다는 것을 시사하는 것이다. 3개의 용량 모두에 대하여 비장세포 현탁액을 제조하였다. RBC를 용해시키고, 비장세포를 계수하였다. 하기 표 2에 제시된 바와 같이, 총 비장세포 계수는 비히클 대비 화합물 5로 처리된 모든 처리군에서 감소되었다.

[표 2]

NZBWF1 마우스로부터의 비장 중의

B 세포, T 세포, pDC, 단핵구, Tfh 및 Treg 세포에 관한 면역표현형 분석

하기 물질로 처리된 세포에서의 비히클 대비 감소율(%)				
	시클로포스파미드	0.3mg/kg Cmp 5	1.0mg/kg Cmp 5	3.0mg/kg Cmp 5
총 비장세포	73	35	50	60
CD19 <sup>+</sup> B 세포	91	43	69	74
변연부 B 세포	57	20	63	54
변연부 전구 B 세포	78	75	88	85
배 중심 B 세포	99	46	57	64
여포성 B 세포	93	43	66	72
형질 세포	90	50	66	70
CD4 <sup>+</sup> T 세포	77	51	75	81
CD8 <sup>+</sup> T 세포	48	46	77	75
활성화된 CD4 <sup>+</sup> T 세포	89	46	72	80
나이프 CD4 <sup>+</sup> T 세포	45	73	91	88
pDC	64	49	72	68
CD11b <sup>+</sup> Ly6C <sup>hi</sup> 단핵구	25	-17	34	28
Tfh 세포	97	35	51	68
Treg 세포	80	37	58	81

비장세포 서브타입의 세포 계수 또한 표 2에 제시되어 있으며, 이는 특히 3.0 mg/kg의 화합물 5 처리 결과, 세포 서브타입이 유의적으로 감소되었고: 시클로포스파미드로 처리된 경우, 91% 감소인 것과 비교하여 CD19<sup>+</sup> B 세포 집단은 74% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 57% 감소인 것과 비교하여 변연부 ("MZ") B 세포 집단은 54% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 78% 감소인 것과 비교하여 변연부 전구 B 세포는 85% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 99% 감소인 것과 비교하여 배 중심 ("GC") B 세포 집단 처리에서는 64% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 93% 감소인 것과 비교하여 여포성 ("FO") B 세포는 72% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 90% 감소인 것과 비교하여 형질 세포 집단은 70% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 77% 감소인 것과 비교하여 CD4<sup>+</sup> T 세포 집단은 81% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 48% 감소인 것과 비교하여 CD8<sup>+</sup> T 세포 집단은 75% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 89% 감소인 것과 비교하여 활성화된 CD4<sup>+</sup> T 세

포 집단은 80% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 45% 감소인 것과 비교하여 나이브 CD4<sup>+</sup> T 세포는 88% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 64% 감소인 것과 비교하여 pDC 계수는 68% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 25% 감소인 것과 비교하여 CD11b+Ly6C<sup>hi</sup> 단핵구는 28% 감소; 시클로포스파미드로 처리된 경우, 97% 감소인 것과 비교하여 Tfh 세포는 68% 감소; 및 시클로포스파미드로 처리된 경우, 80% 감소인 것과 비교하여 Treg 세포는 81% 감소되었다는 것을 보여준다.

[0351] 실시예 19

[0352] 항-dsDNA 항체 역가의 감소

[0353] 실시예 8에서와 같이, 22, 30, 36, 및 42주째에 혈청 항-dsDNA 항체 역가를 측정하였다. 항-dsDNA ELISA 키트를 사용하여 ELISA를 수행하였다. 도 46에 제시된 바와 같이, 3 mg/kg 투여량의 화합물 5은 42주째에 항체 역가를 감소시켰지만, 시클로포스파미드를 받은 마우스에 대한 것보다는 그 정도가 작았다.

[0354] 실시예 20

[0355] CD4<sup>+</sup> T 세포 상에서의 S1P1R 발현

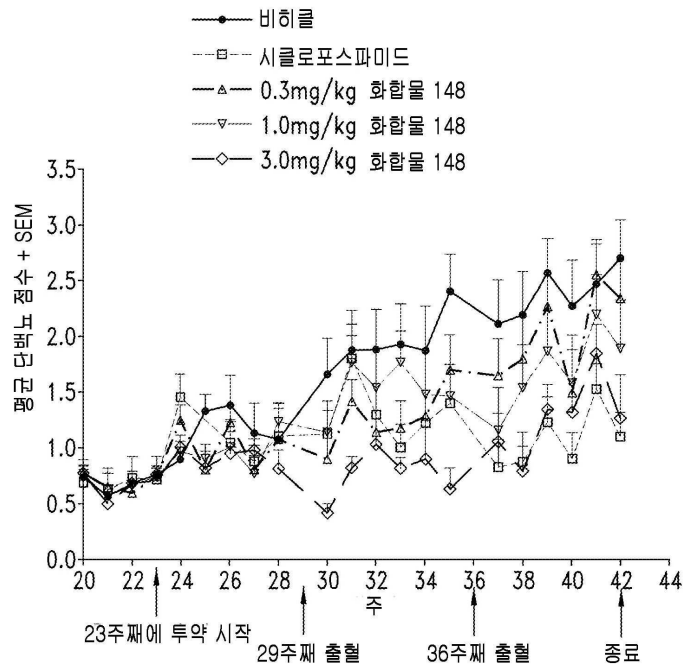
[0356] S1P1R은 T 및 B 림프구 상에서 발현되고, 이는 화합물 5에 의한 조절에 대한 표적이 된다. 화합물 5에 의한 수용체의 효능작용 후, 수용체는 내재화되고, 분해된다. 생체내 화합물 투약 후, T 세포에서 내재화가 발생하는지 여부를 측정하기 위해, 나이브 및 활성화된 CD4<sup>+</sup> T 세포, 둘 모두를 S1P1R의 세포 표면 발현에 대해 조사하였다. 종료시, 비장을 수확하고, 비장세포를 단리시키고, 항체 염색 및 유세포 분석법에 의해 면역 세포 집단에 대해 분석하였다. 활성화된 CD4<sup>+</sup> T 세포 (CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD44<sup>+</sup> CD62L<sup>-</sup>) 및 나이브 T 세포 (CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD44<sup>-</sup> CD62L<sup>+</sup>), 둘 모두에서 S1P1R 발현을 측정하였다. 도 47a 및 47b에 제시된 바와 같이, S1P1R 발현은 화합물 5로 처리된 마우스에서 용량에 의존하는 방식으로 활성화된 및 나이브 CD4<sup>+</sup> T 세포, 둘 모두에서 감소되었다.

[0357] 본 출원이 우선권으로 주장하는, 2016년 9월 29일 출원된, 미국 가특허 출원 번호 62/401,762는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

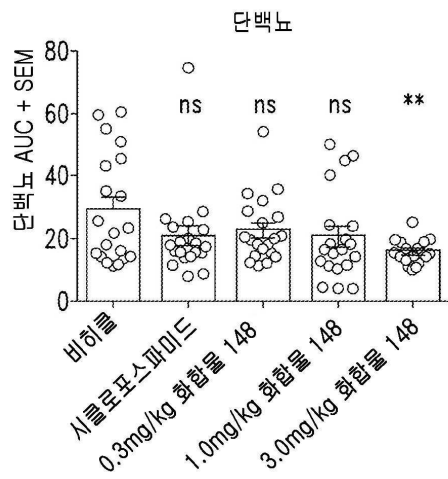
[0358] 상기 기술된 다양한 실시양태는 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에서 언급되고/거나, 출원 정보 요약서(Application Data Sheet)에 열거되어 있는 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공개는 모두 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다. 다양한 특허, 출원, 및 공개의 개념을 사용하기 위해서는 필요에 따라 본 실시양태의 측면을 변형을 할 수 있고, 이로써, 추가의 다른 실시양태를 제공할 수 있다. 상기에 상세하게 설명된 기술 내용에 비추어 실시양태는 상기와 같이 및 다르게 변형될 수 있다. 일반적으로, 하기 특허청구범위에서, 사용된 용어는 본 명세서 및 특허청구범위에 개시된 구체적인 실시양태로 본 특허청구범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하며, 이는 상기 특허청구범위의 자격이 있는 전 범주의 등가물과 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

## 도면

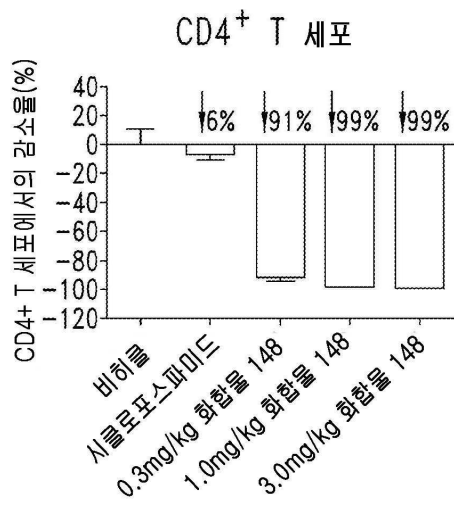
도면1a



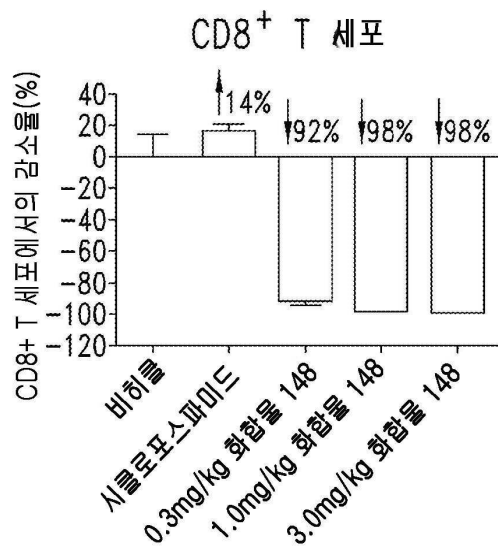
도면1b



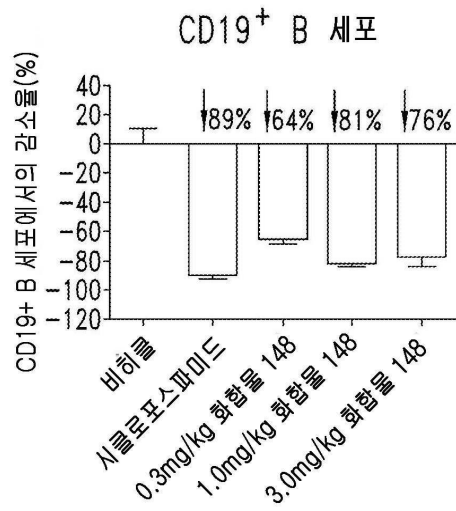
도면2a



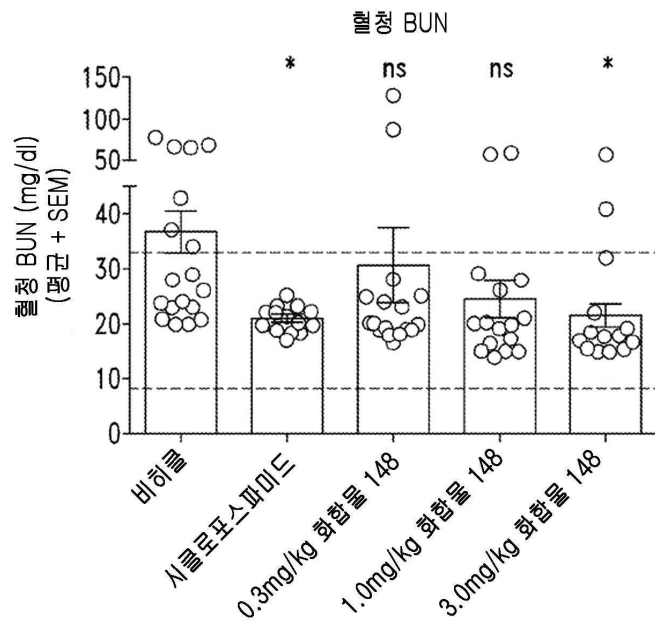
도면2b



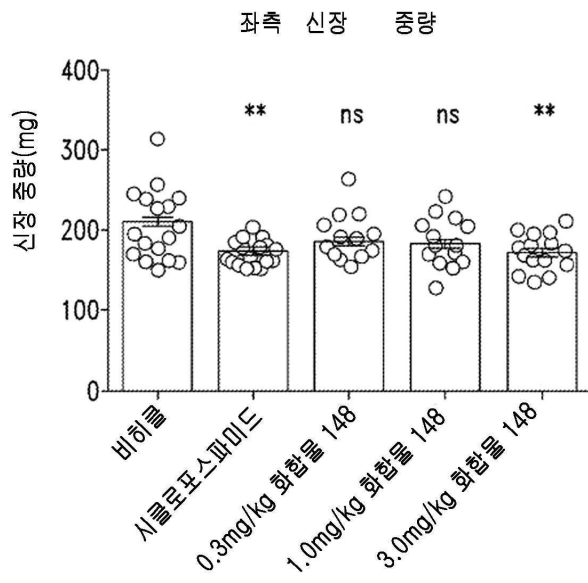
도면2c



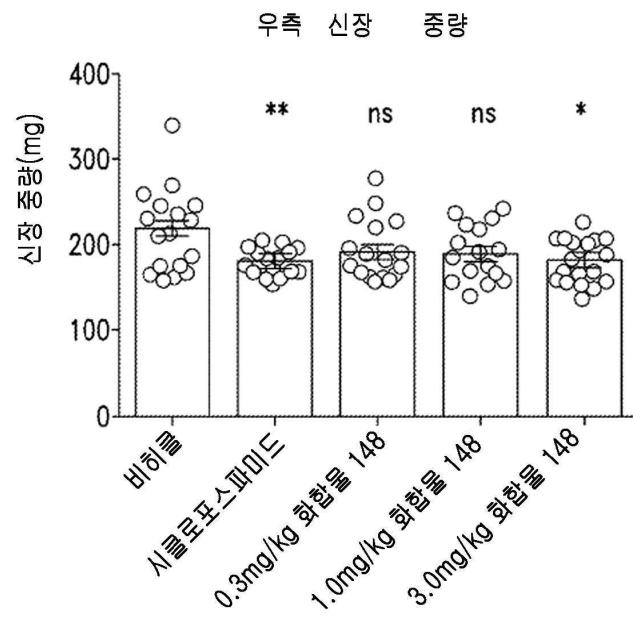
도면3



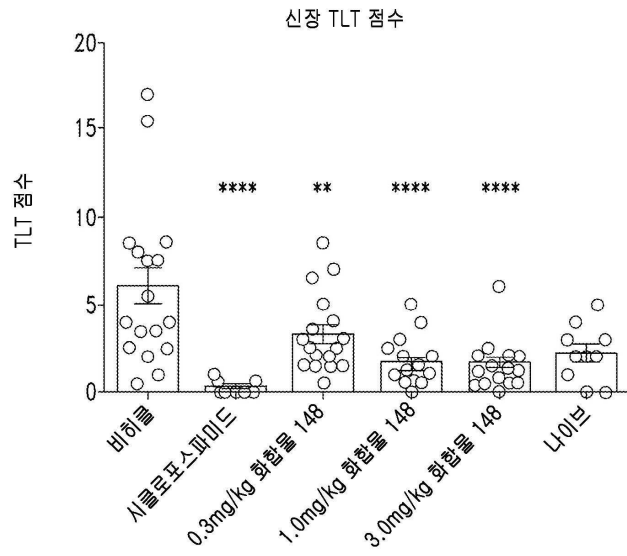
도면4a



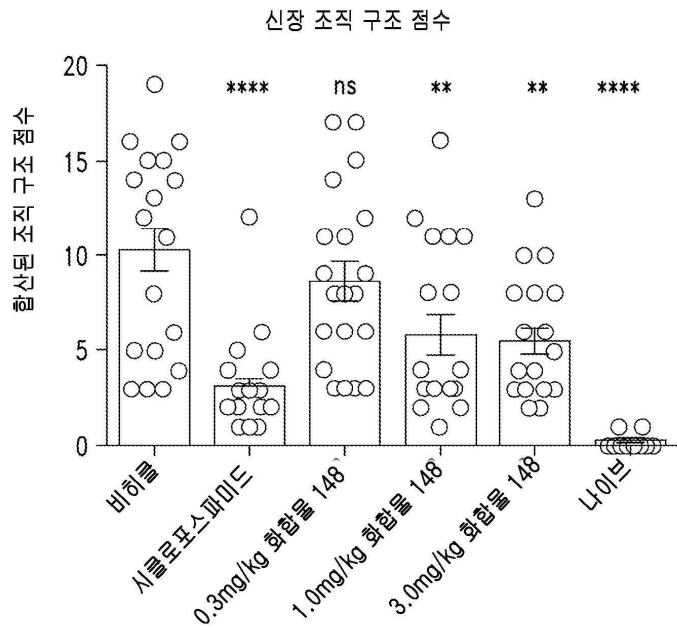
도면4b



도면5

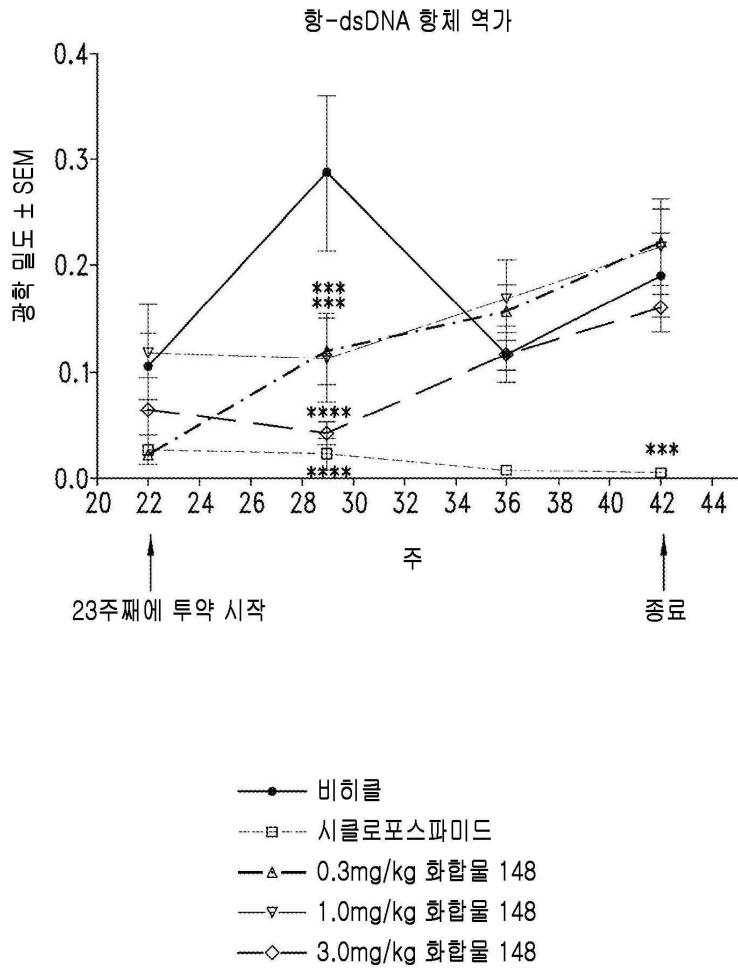


도면6

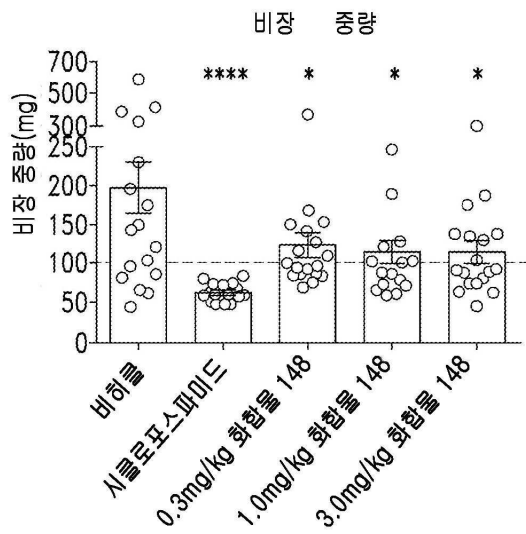




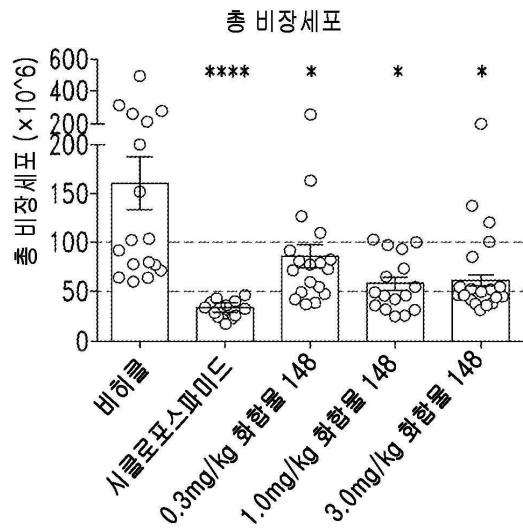
도면7



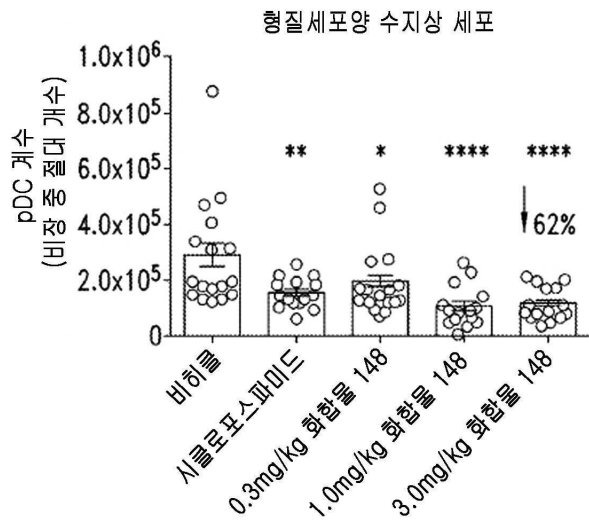
도면8a



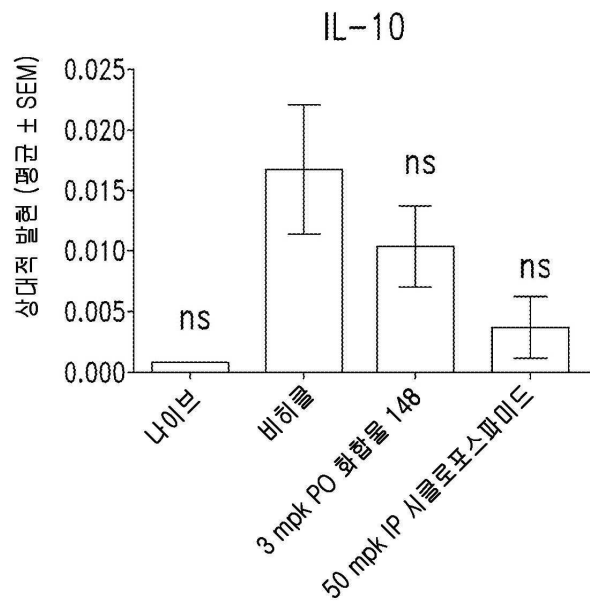
도면8b



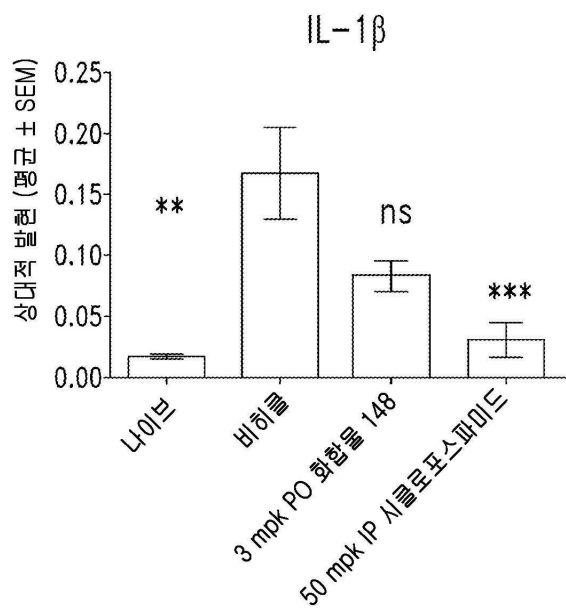
도면9



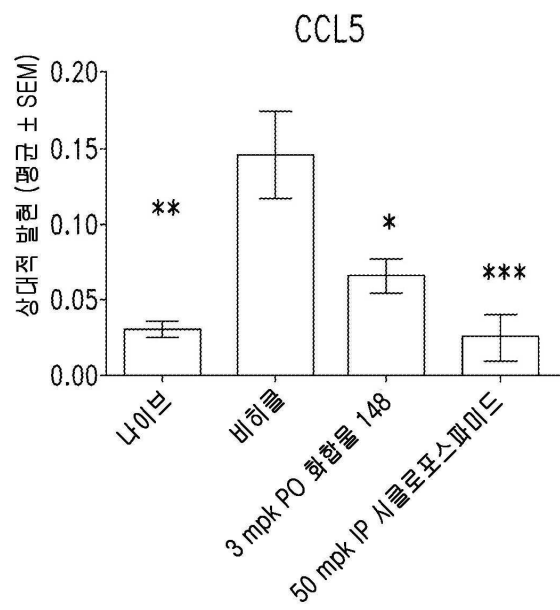
도면10a



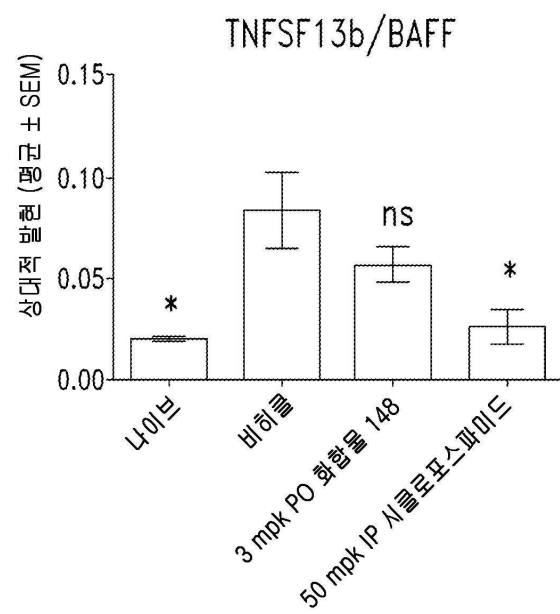
도면10b



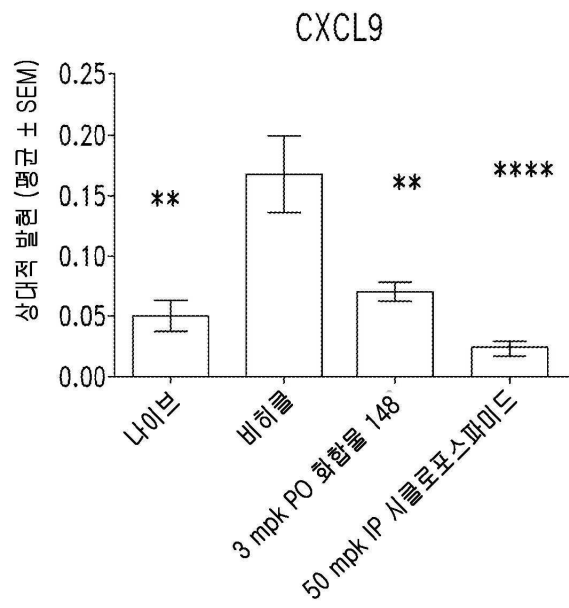
도면11a



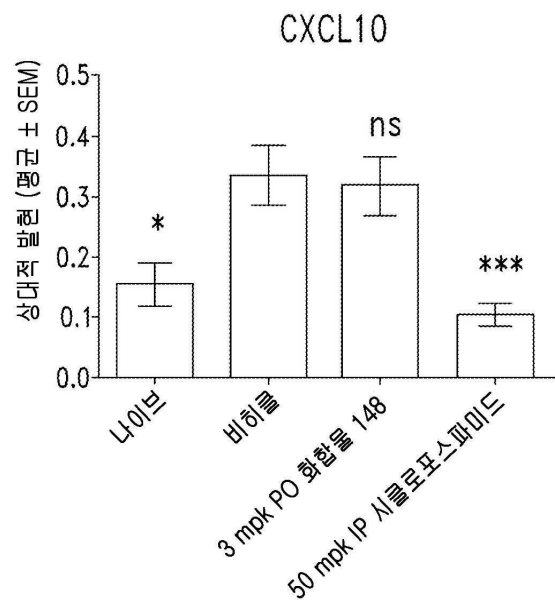
도면11b



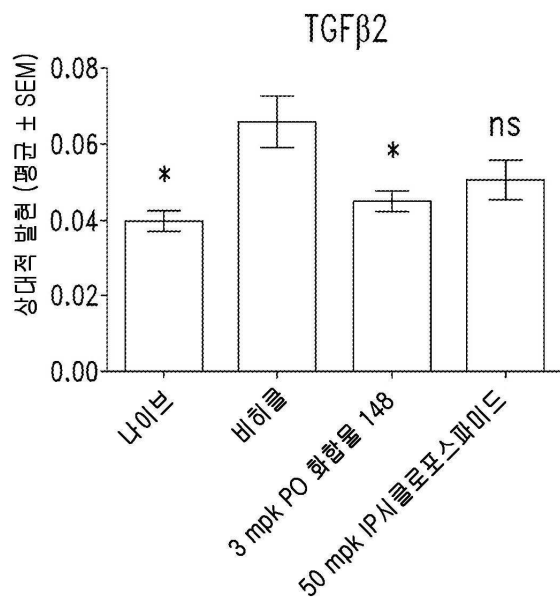
도면12a



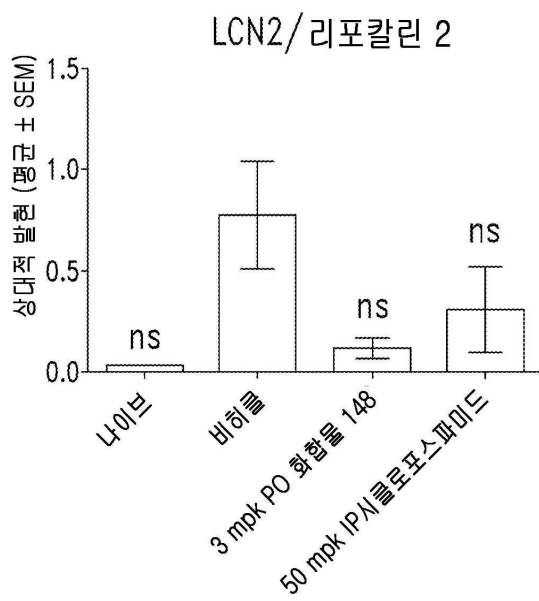
도면12b



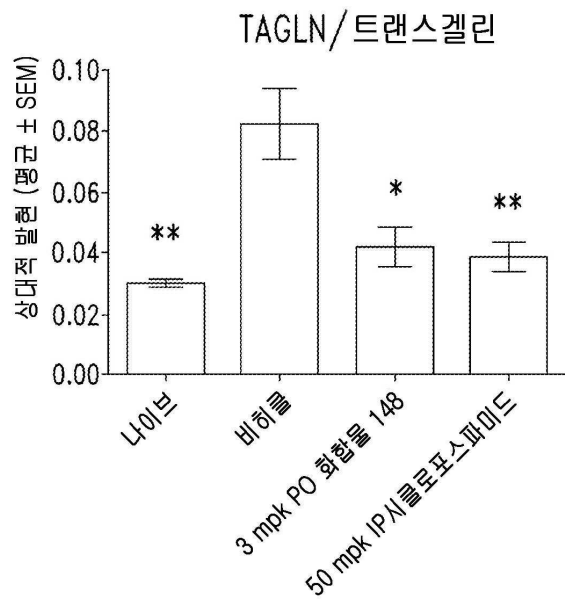
도면13a



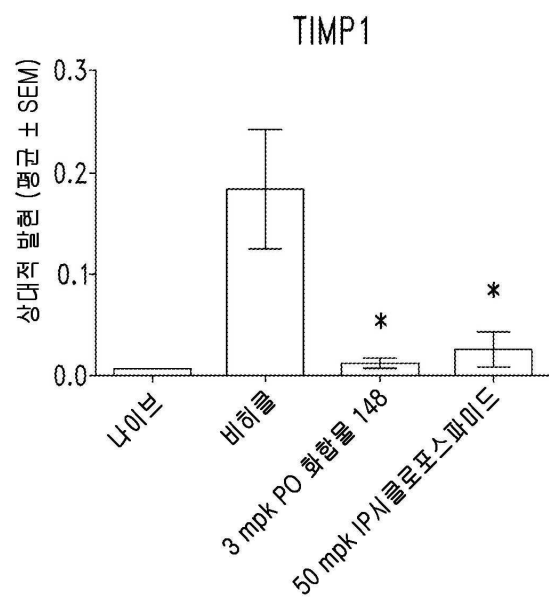
도면13b



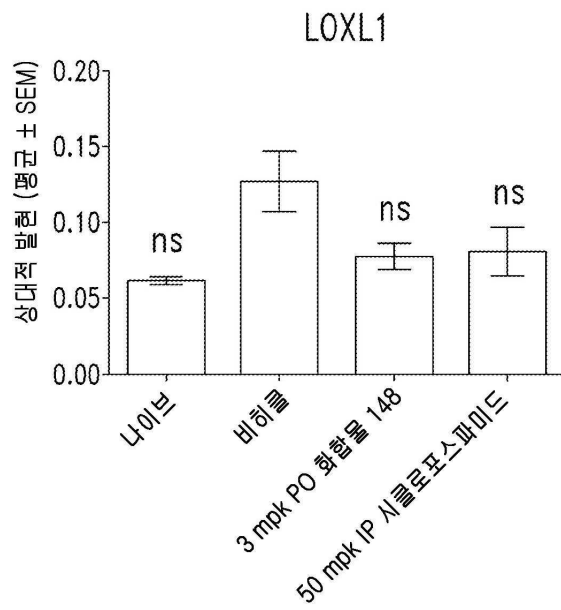
도면14a



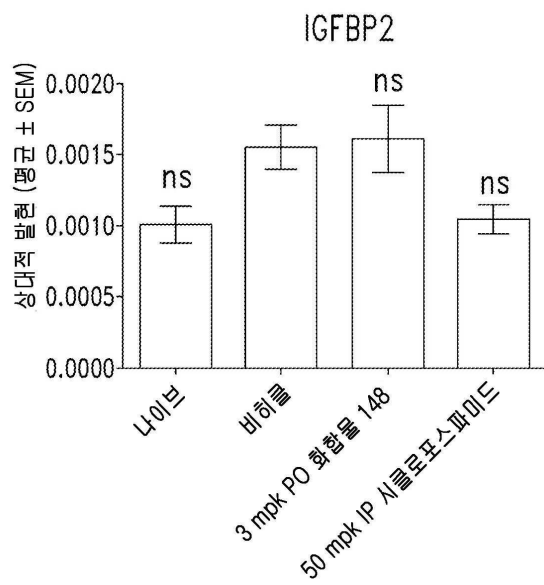
도면14b



도면15

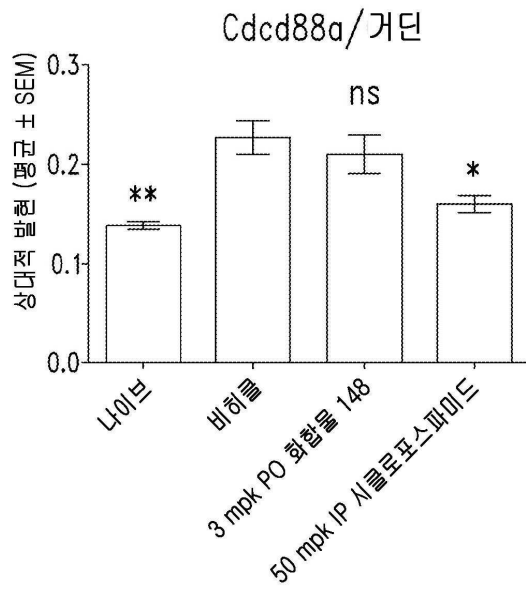


도면16a

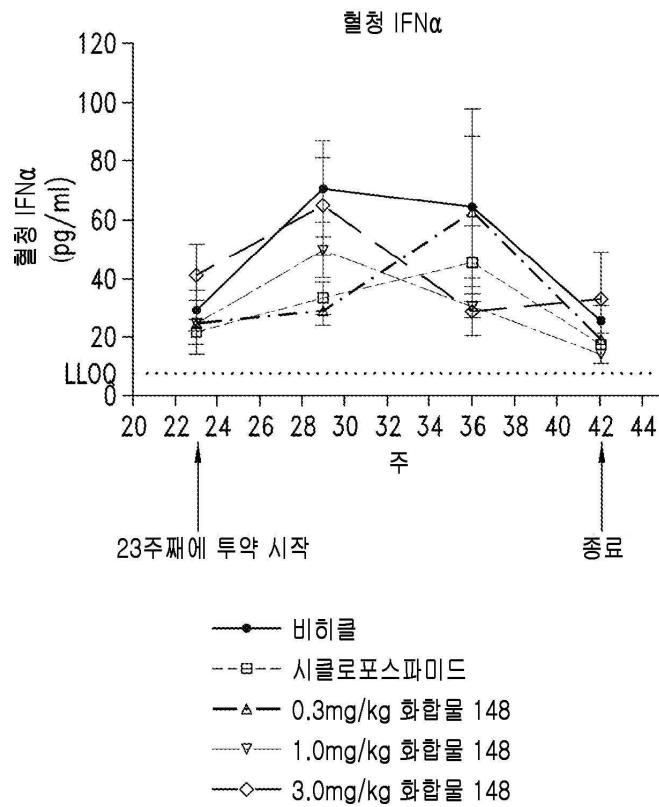




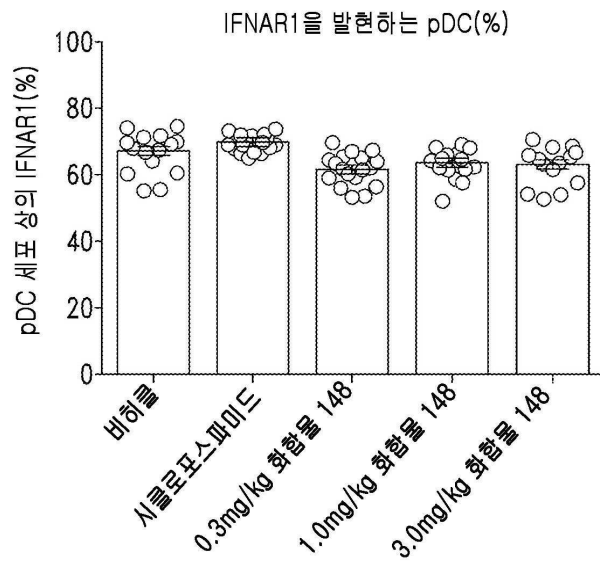
도면16b



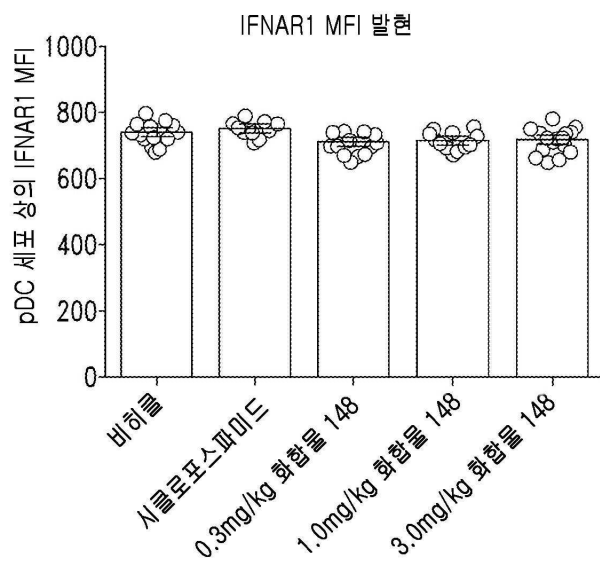
도면17



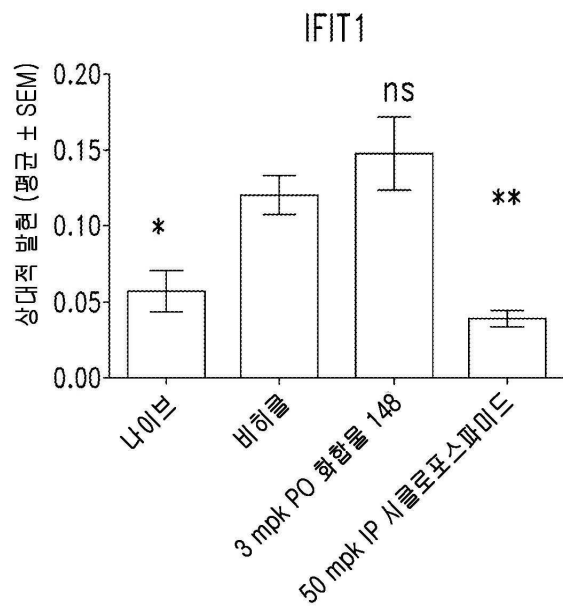
도면18a



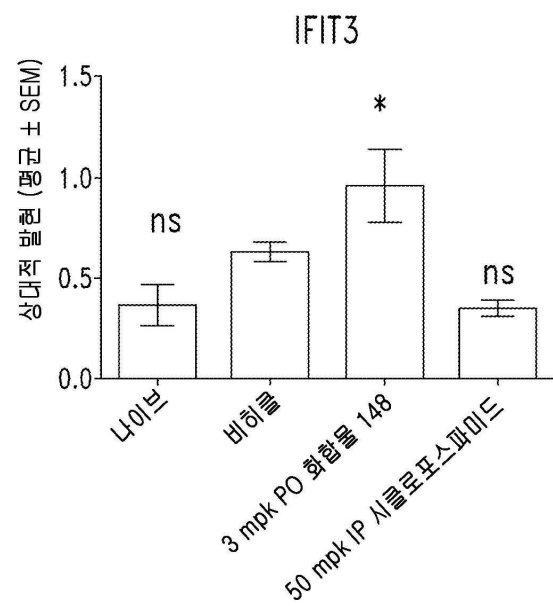
도면18b



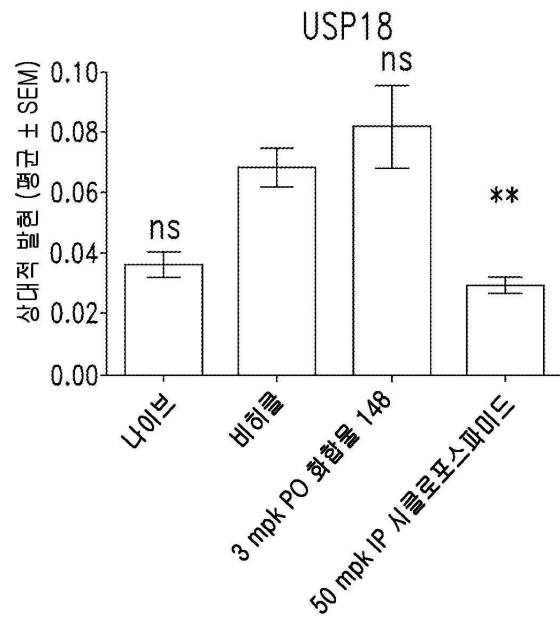
도면19a



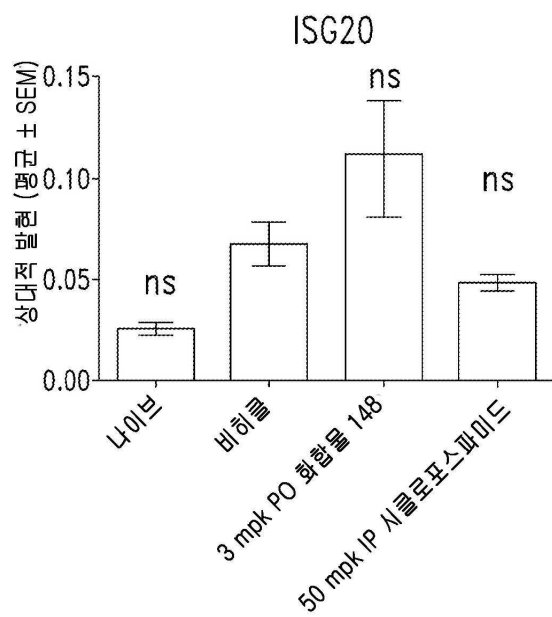
도면19b



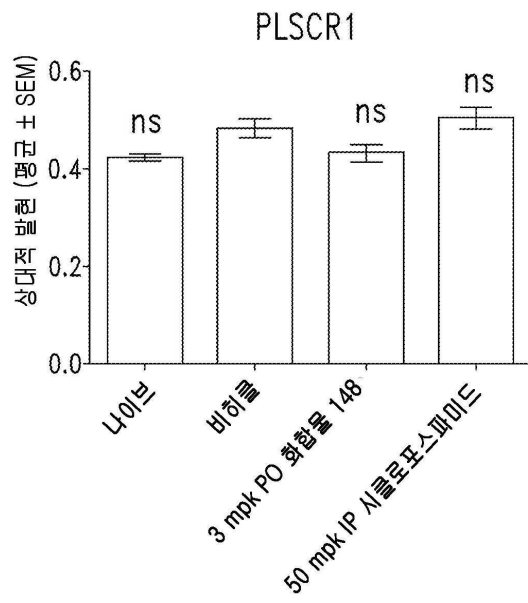
도면20a



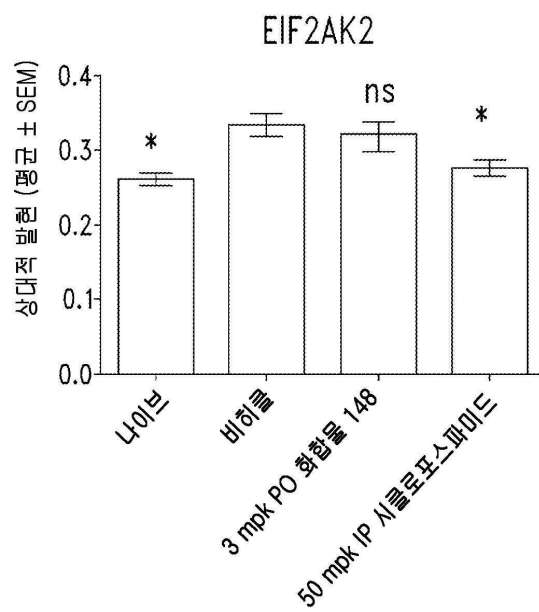
도면20b



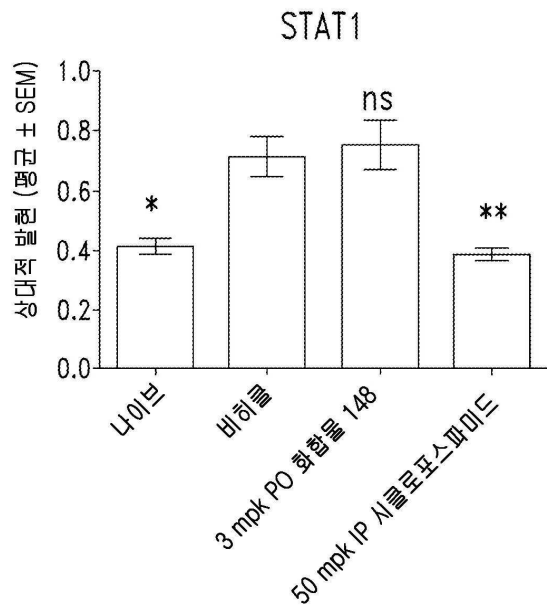
도면21a



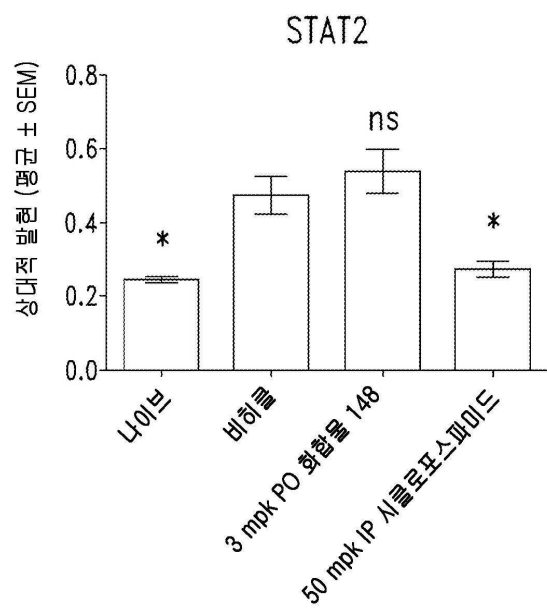
도면21b



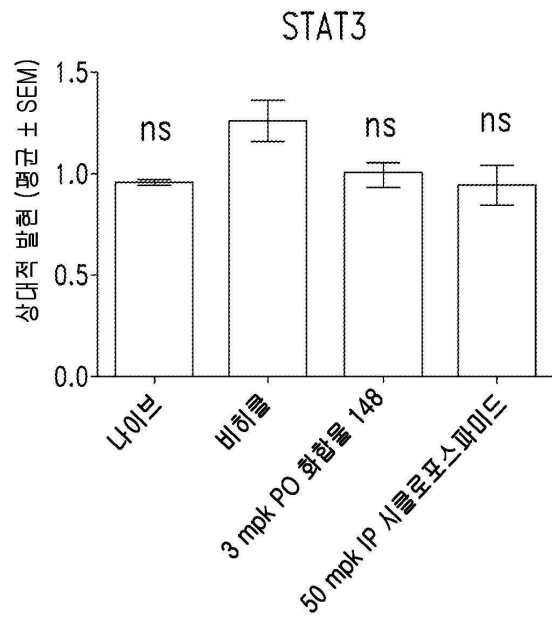
도면22a



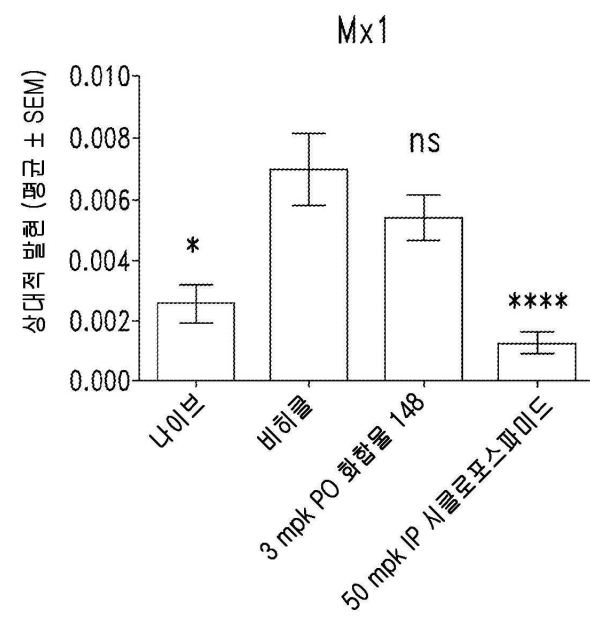
도면22b



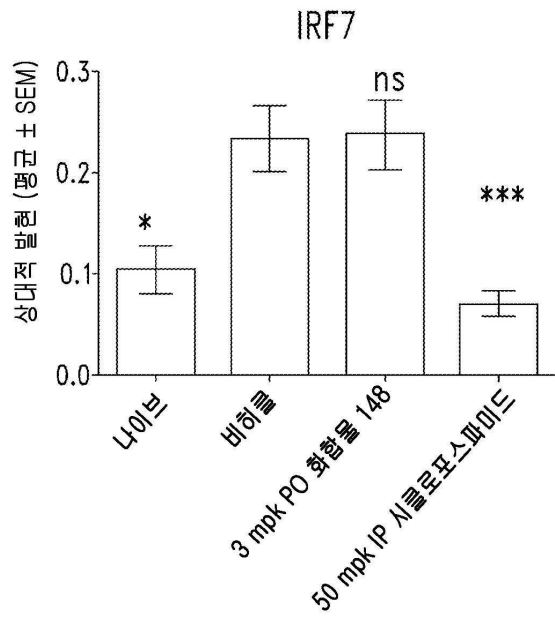
도면23a



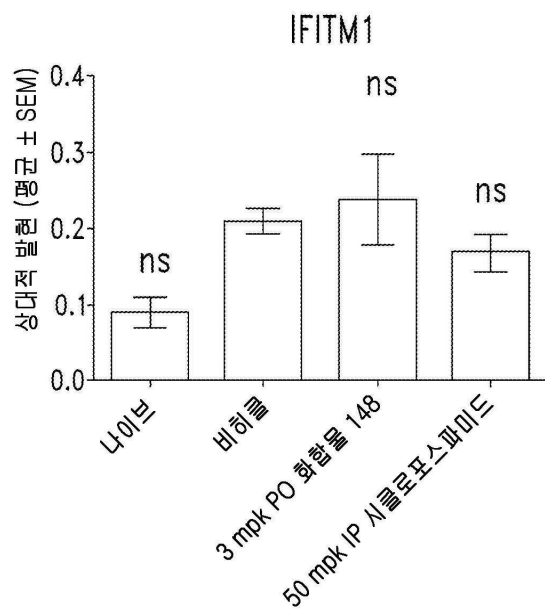
도면23b



도면24

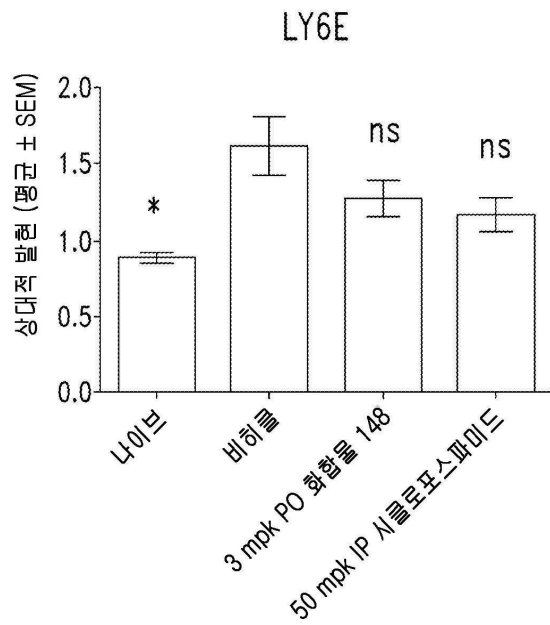


도면25a

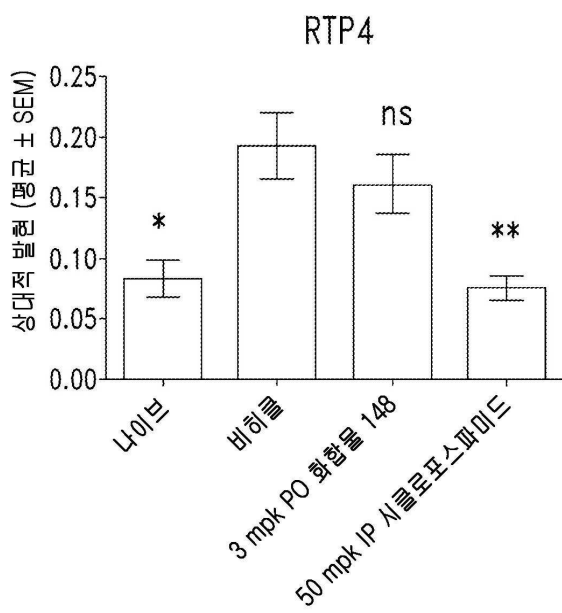




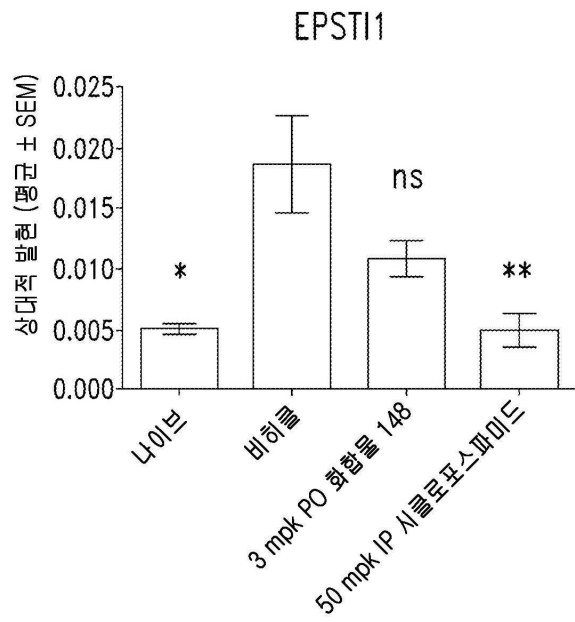
도면25b



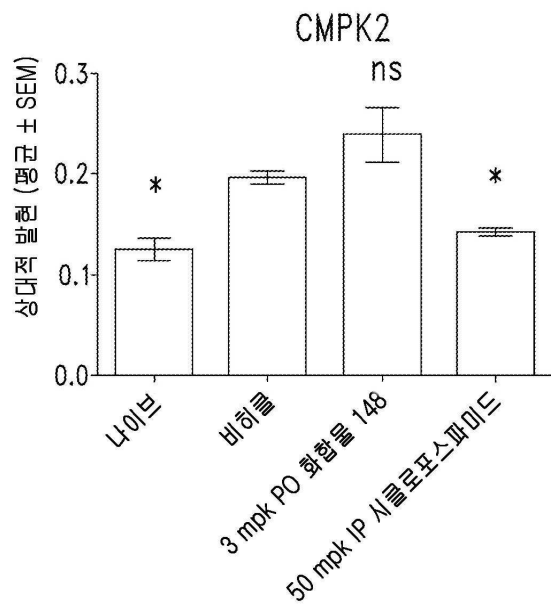
도면26a



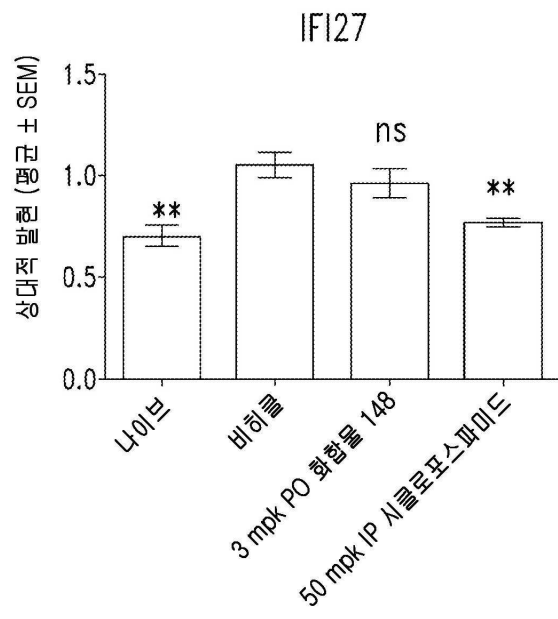
도면26b



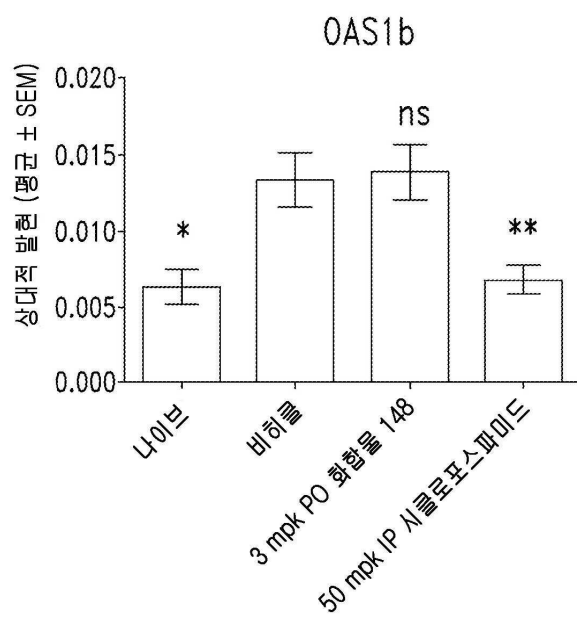
도면27a



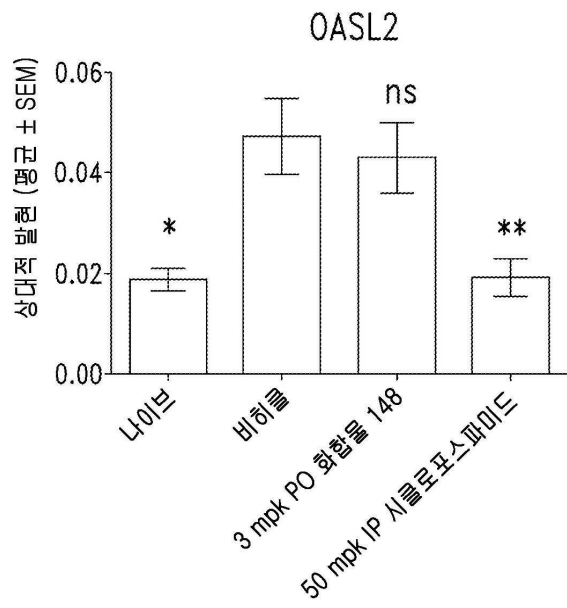
도면27b



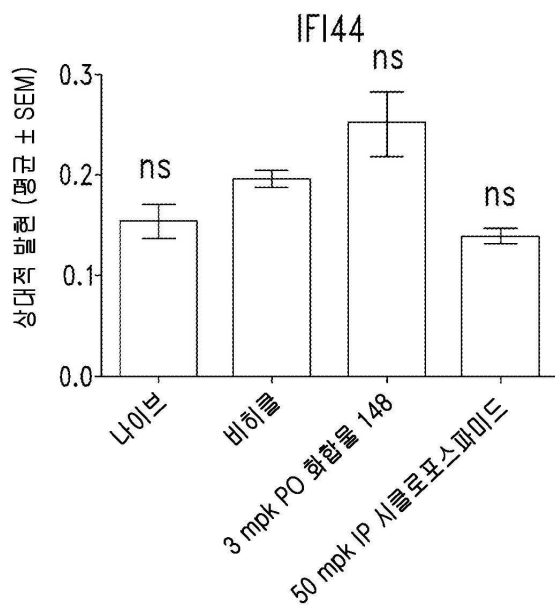
도면28



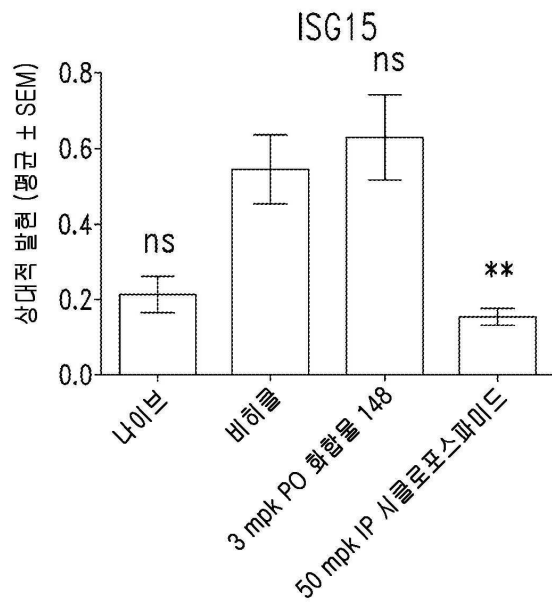
도면29a



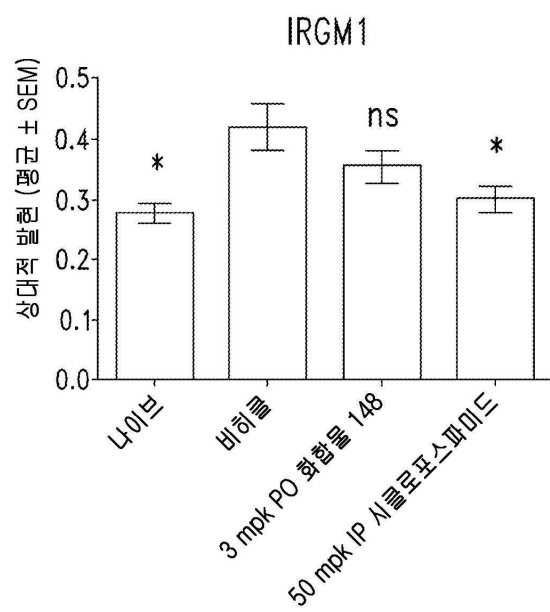
도면29b



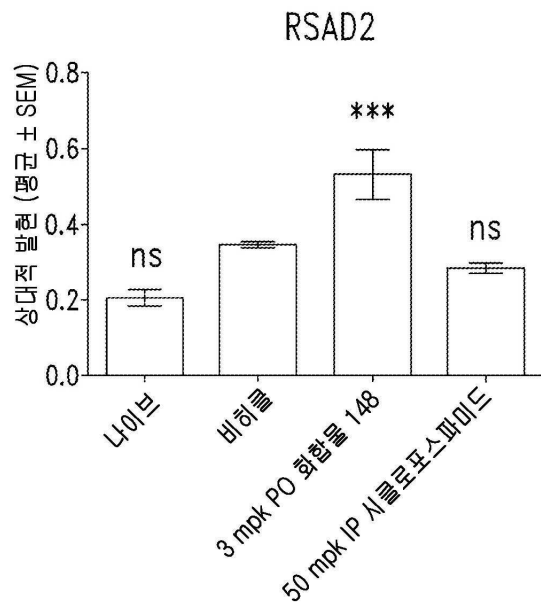
도면30a



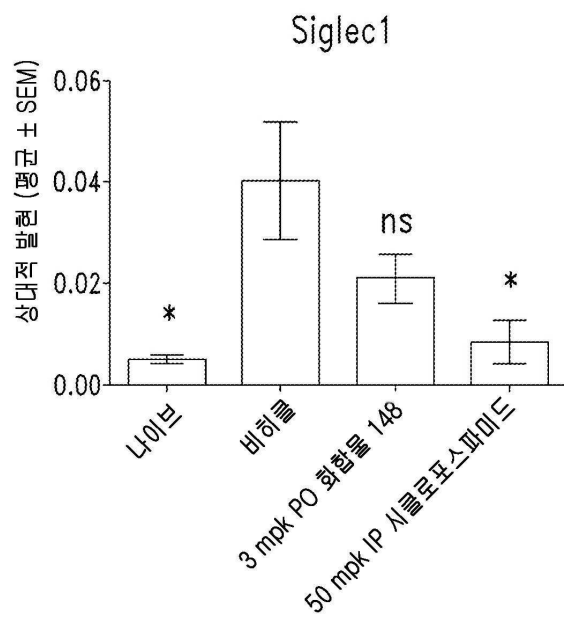
도면30b



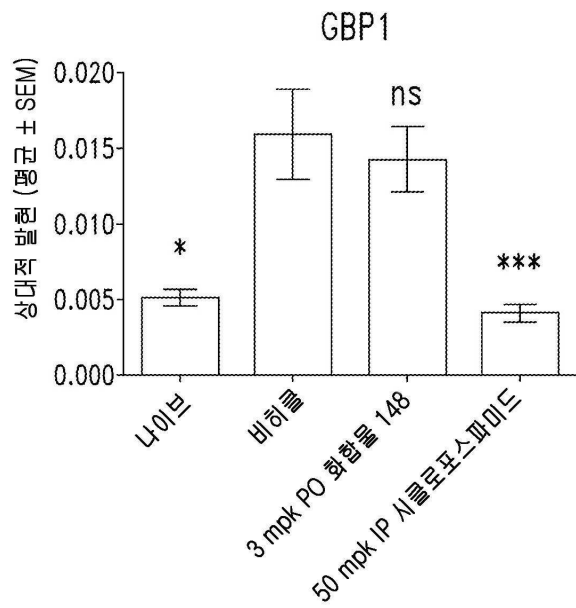
도면31a



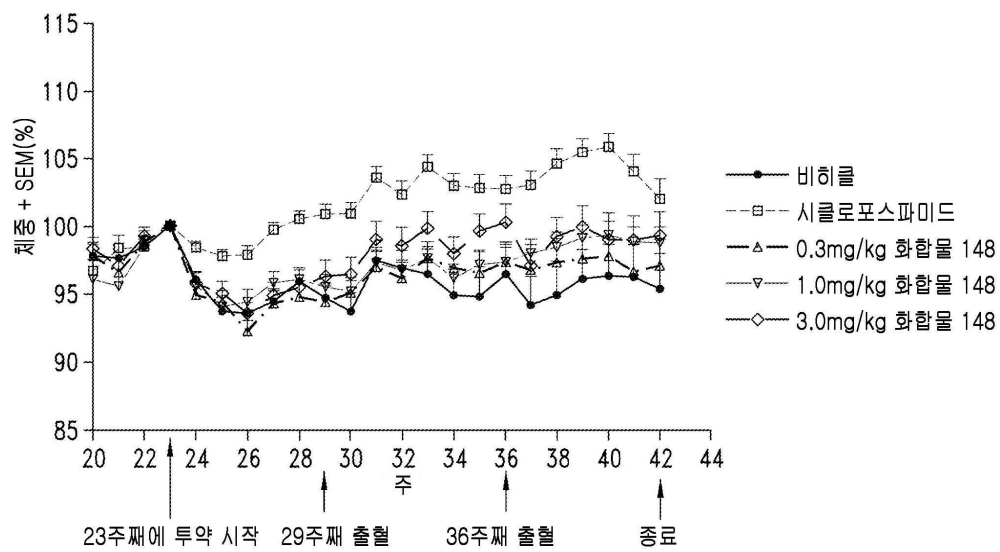
도면31b



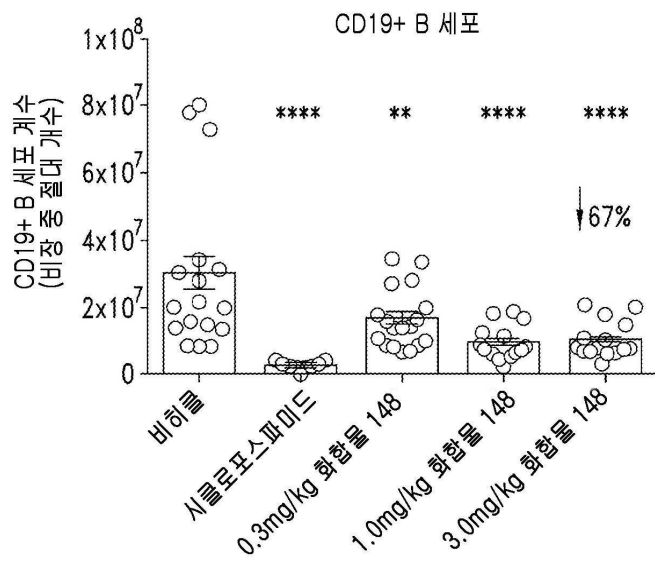
도면32



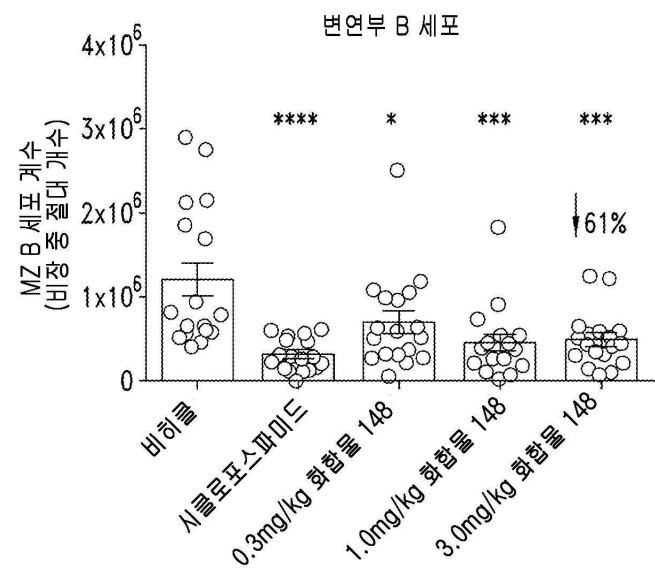
도면33



도면34a

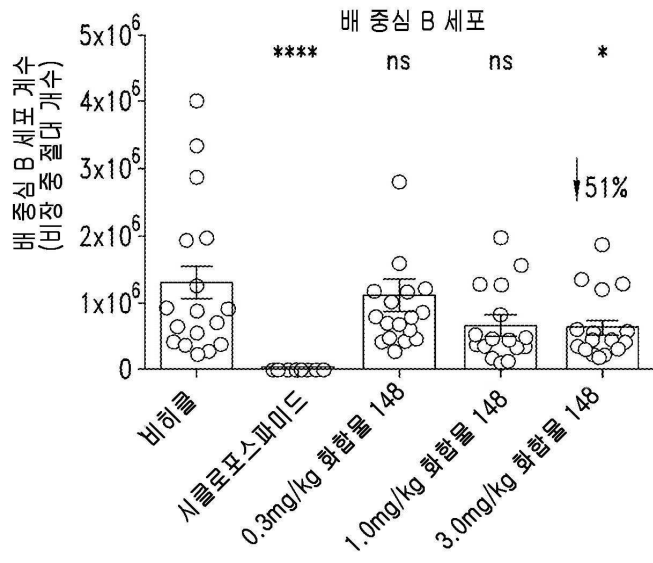


도면34b

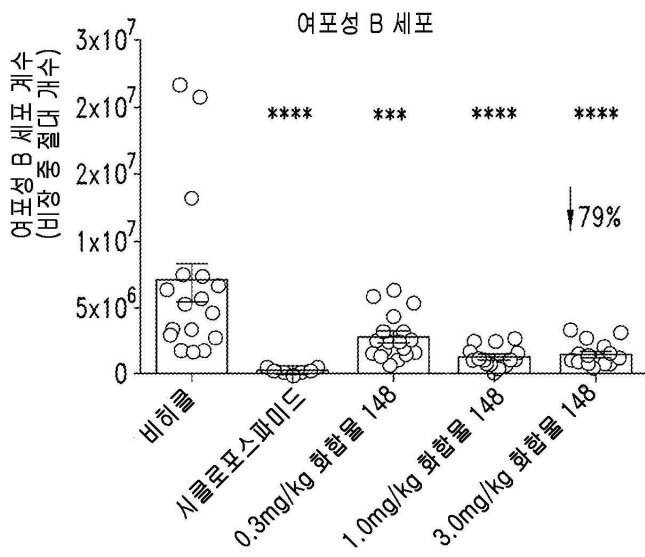




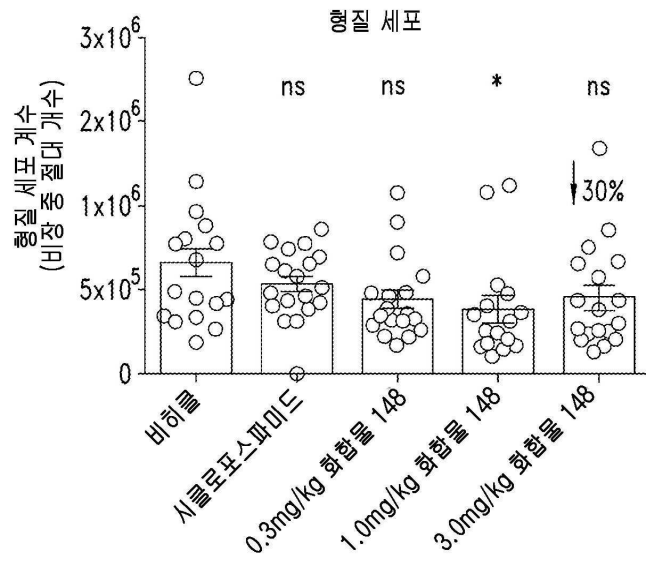
도면35a



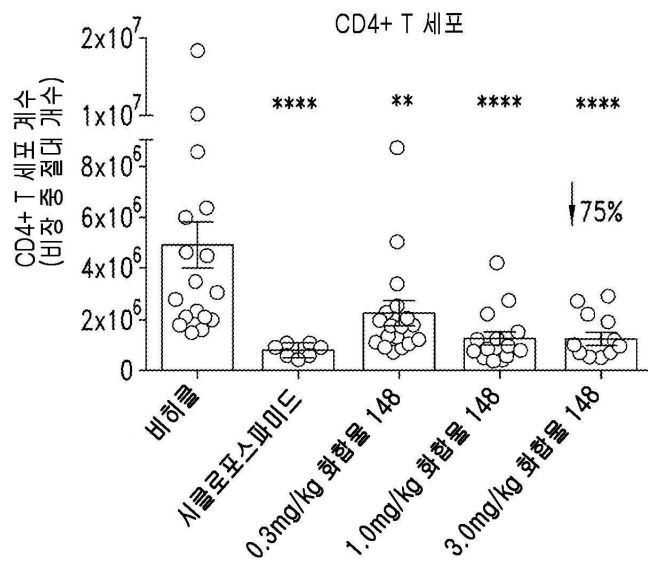
도면35b



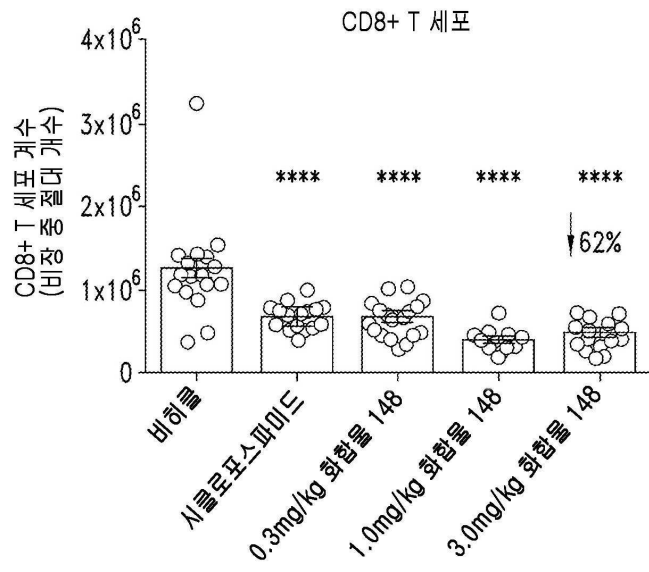
도면36



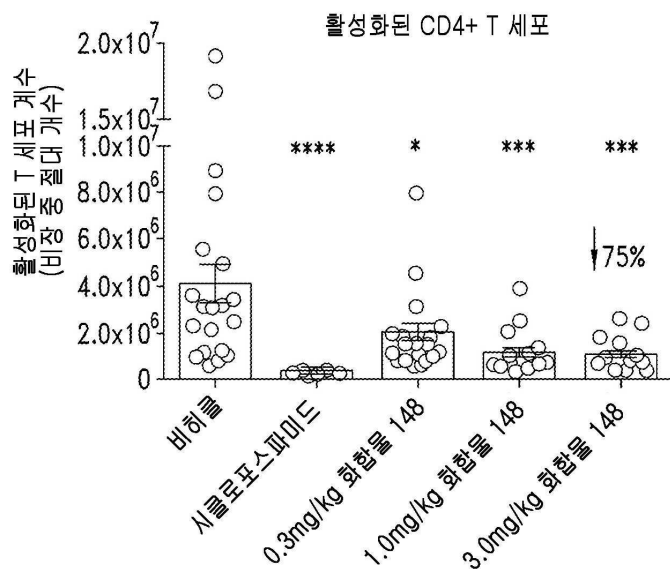
도면37a



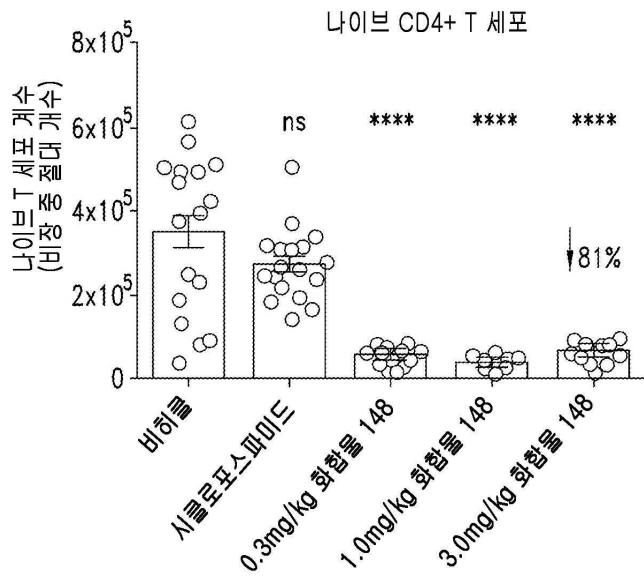
도면37b



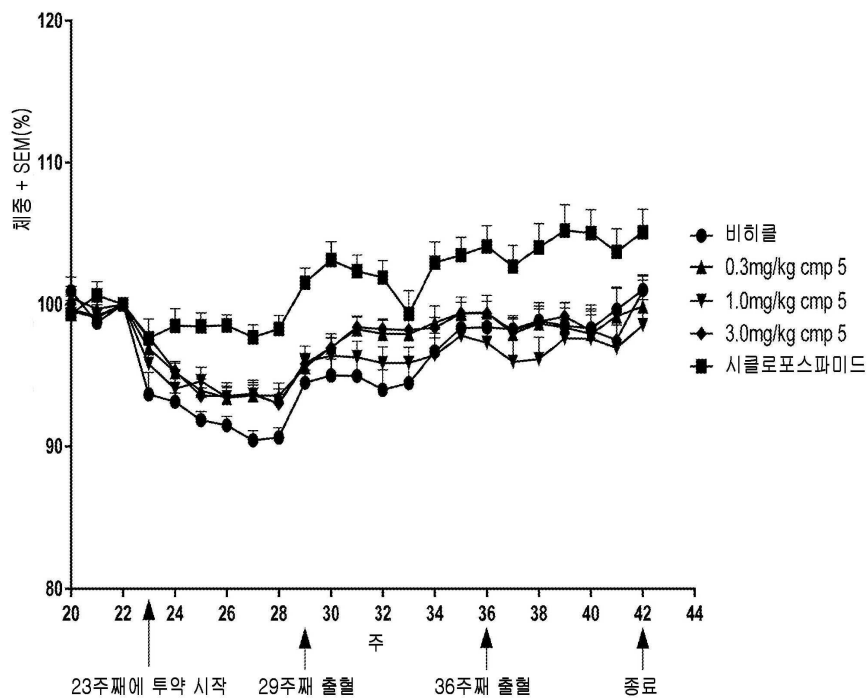
도면38a



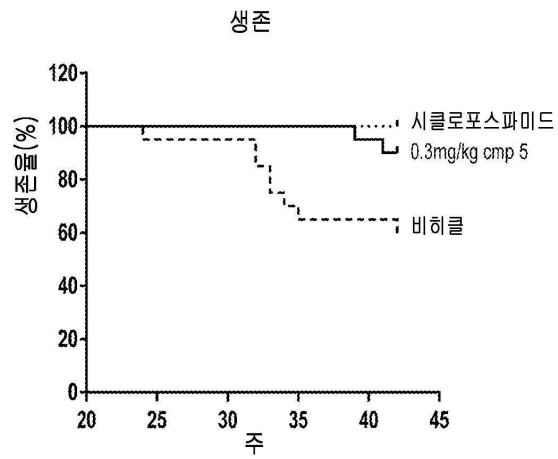
도면38b



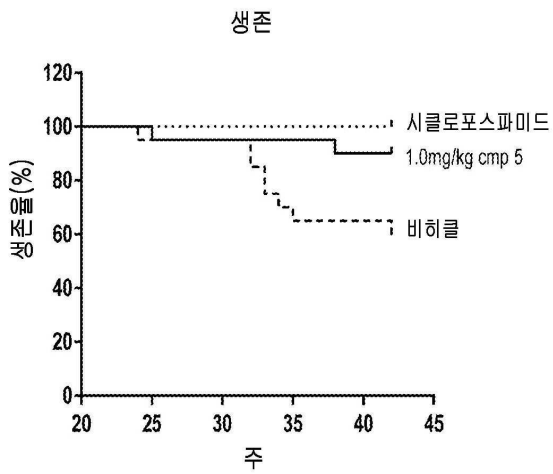
도면39



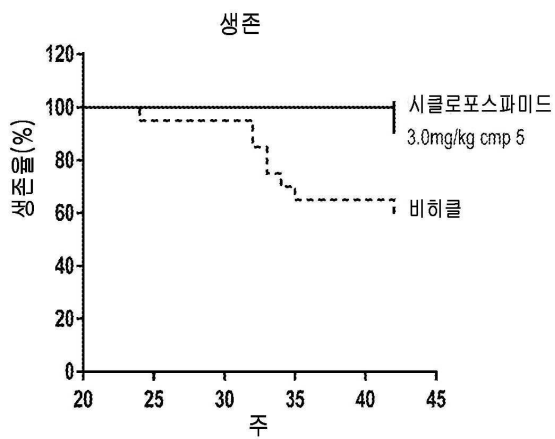
도면40a



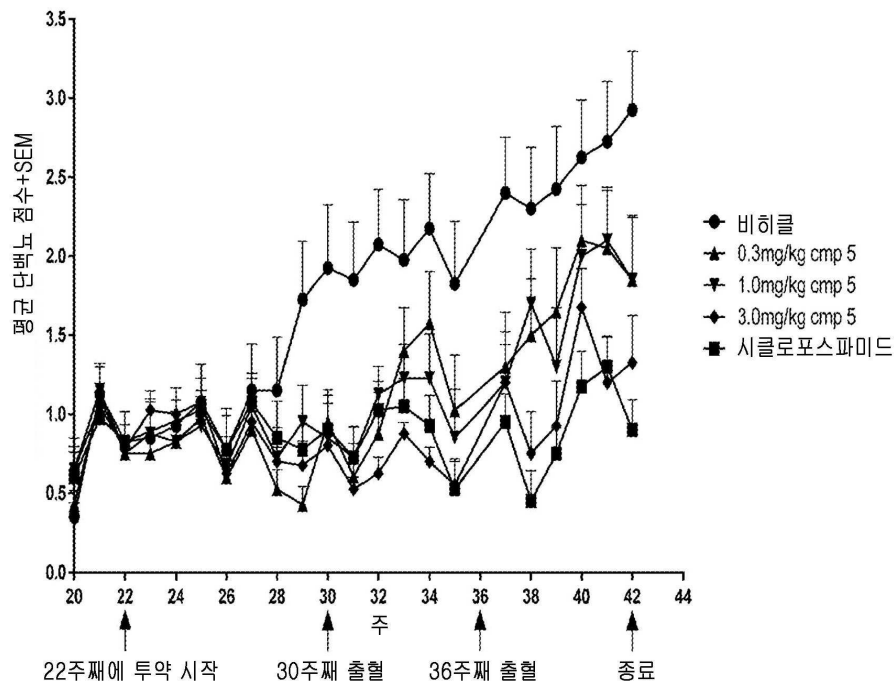
도면40b



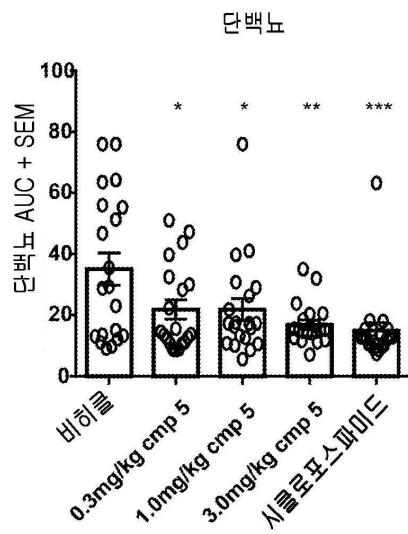
도면40c



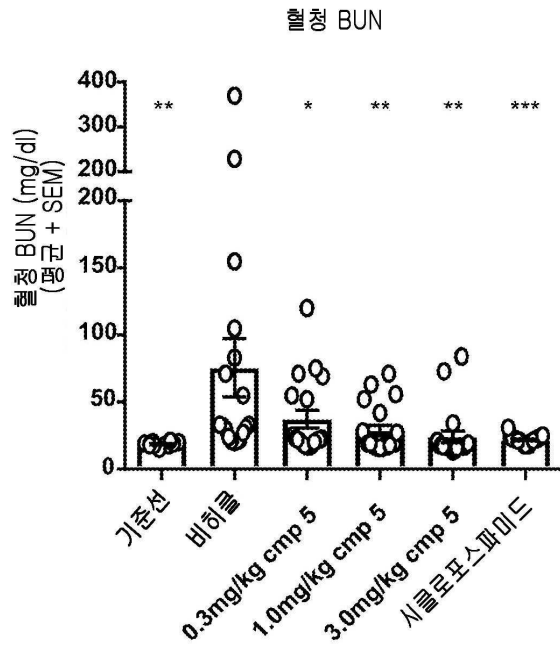
도면41a



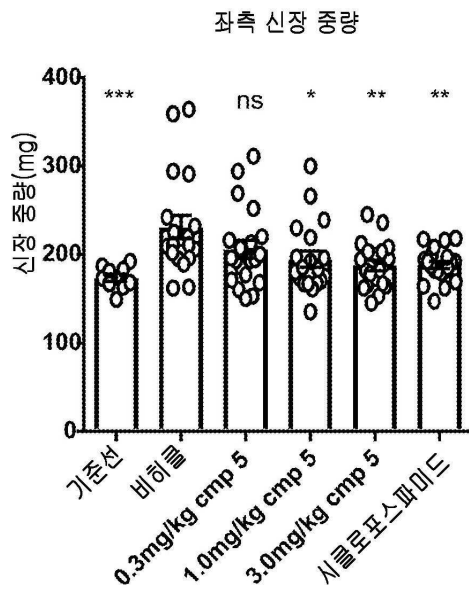
도면41b



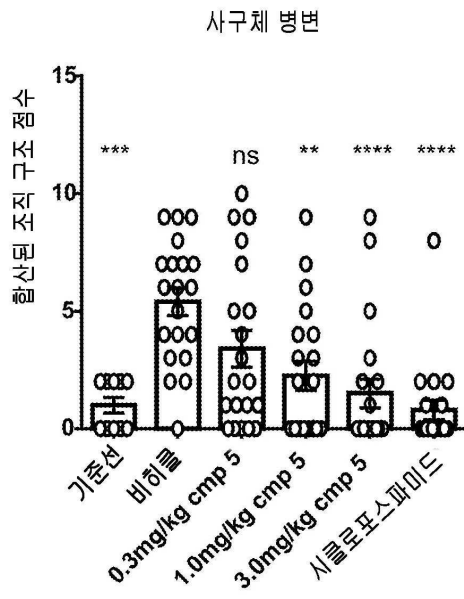
도면42



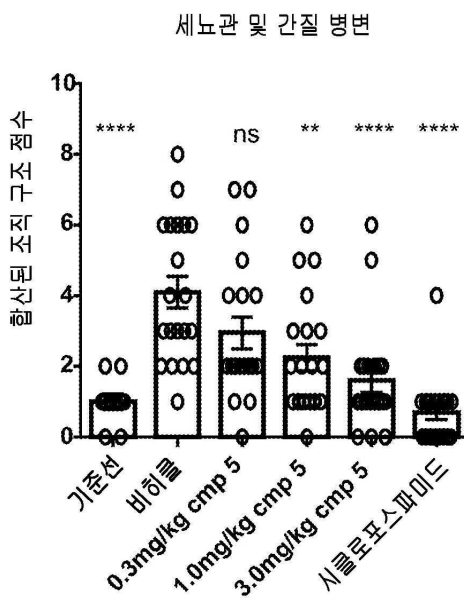
도면43



도면44a

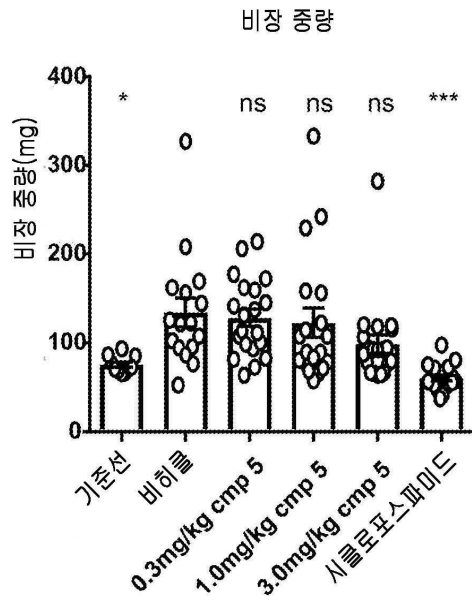


도면44b

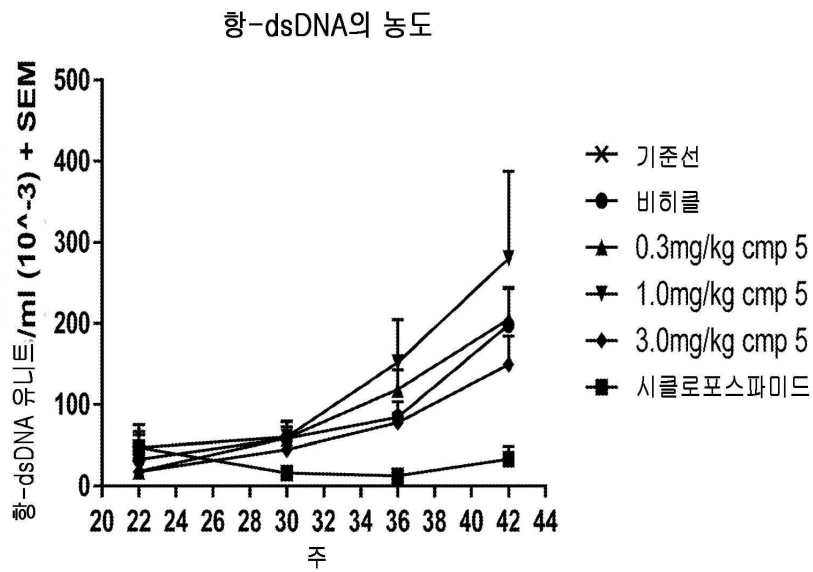




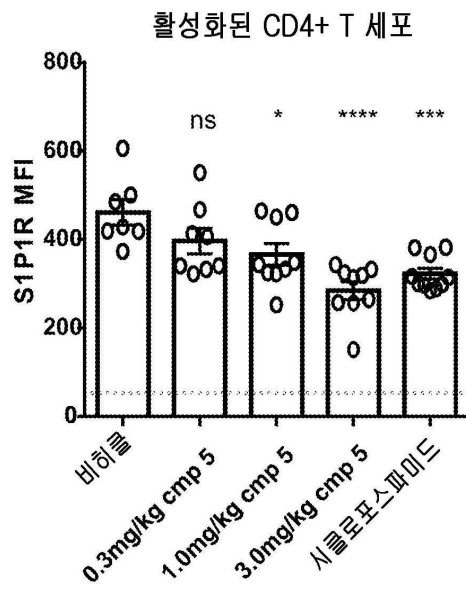
도면45



도면46



도면47a



도면47b

