



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0074290  
(43) 공개일자 2021년06월21일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)<br/>A61P 31/12 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 471/04 (2013.01)<br/>A61K 31/4745 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7010120<br/>(22) 출원일자(국제) 2019년09월05일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2021년04월06일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/049784<br/>(87) 국제공개번호 WO 2020/051356<br/>국제공개일자 2020년03월12일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/728,556 2018년09월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>버디 바이오파마슈티칼즈, 인크.<br/>케이만 아일랜드 그랜드 케이만 케이와이1-1002<br/>피.오.박스 10240 사우스 처치 스트리트 103 하버<br/>플레이스 4층</p> <p>(72) 발명자<br/>양 리후<br/>미국 08837 뉴저지주 에디슨 토르널 스트리트 343<br/>스위트 520 세븐 앤드 에잇 바이오파마슈티칼즈,<br/>인크. 포멀리 노운 애즈 버디<br/>바이오파마슈티칼즈(USA), 인크. 내</p> <p>(74) 대리인<br/>김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

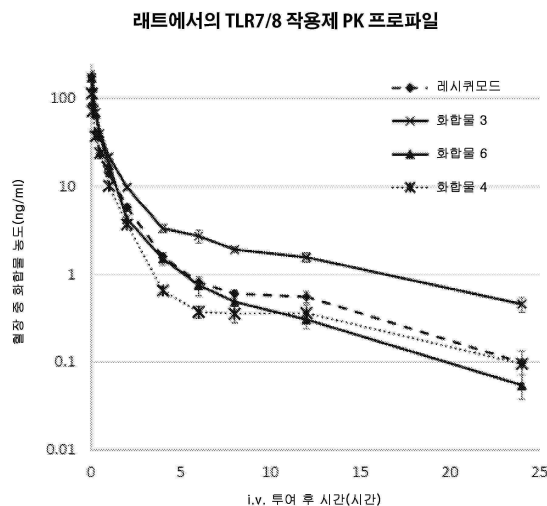
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **이미다조퀴놀린 화합물 및 이의 용도**

**(57) 요약**

톨 유사 수용체 7 및 8(TLR7/8)의 작용제인 이미다조퀴놀린 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다. 또한 본원에 제공된 이미다조퀴놀린 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물 및 약학 조성물이 본원에 제공된다. 또한 대상에게 치료적 유효량의 이미다조퀴놀린 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함으로써, 바이러스 질환, 암, 알레르기 질환과 같은 다양한 질환의 치료를 필요로 하는 대상에서 이를 치료하기 위한, 본원에 제공된 이미다조퀴놀린 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사용 방법이 본원에 제공된다.

**대표도 - 도1**



(52) CPC특허분류

*A61P 31/12* (2018.01)

*A61P 31/14* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61P 37/08* (2018.01)

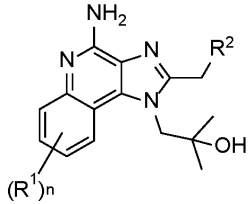
---

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

상기 화학식에서

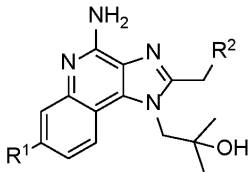
$R^1$ 의 각각의 존재는 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I이고;

$R^2$ 는  $-O-(C_{3-5}$  시클로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  할로알킬),  $-S-(C_{1-3}$  알킬),  $-S(O)(C_{1-3}$  알킬), 또는  $-S(O_2)(C_{1-3}$  알킬) 이고;

$n$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:



(II)

청구항 3

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 F, Cl, Br, 또는 I인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 F인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,  $R^2$ 는  $-O-(C_{3-5}$  시클로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  모노할로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  디할로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  트리할로알킬),  $-S-(C_{1-3}$  알킬),  $-S(O)(C_{1-3}$  알킬), 또는  $-S(O_2)(C_{1-3}$  알킬)인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,  $R^2$ 는  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2-CF_3$ ,  $-O$ -시클로프로필,  $-S$ -메틸,  $-S$ -에틸,  $-S(O)$ -메틸,  $-S(O)$ -에틸,  $-S(O_2)$ -메틸, 또는  $-S(O_2)$ -에틸인 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서,  $n$ 은 0인 화합물.

**청구항 8**

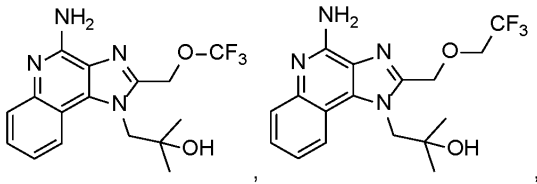
제1항에 있어서,  $n$ 은 1인 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서,  $n$ 은 2인 화합물.

**청구항 10**

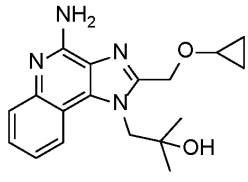
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 11**

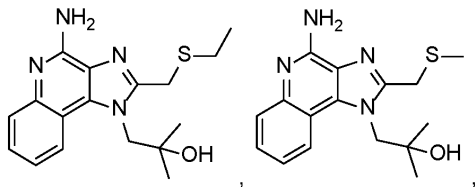
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 12**

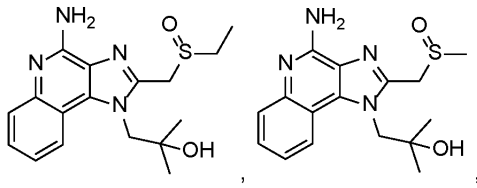
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 13**

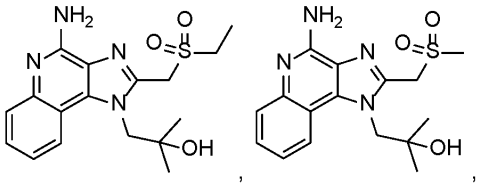
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 14**

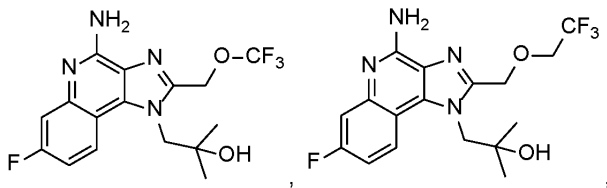
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 15**

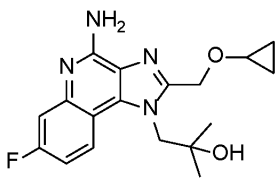
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 16**

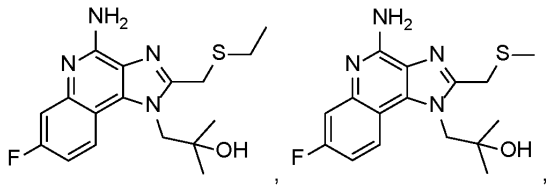
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 17**

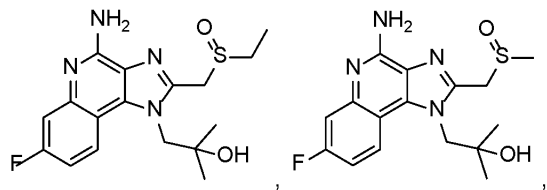
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 18**

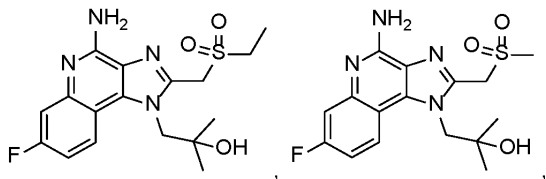
제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 19**

제1항에 있어서,



또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물.

**청구항 21**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 22**

바이러스 감염의 치료가 필요한 대상에서 바이러스 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 제1항 내지 제 19항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스(HCV) 감염을 포함하는 것인 방법.

**청구항 24**

암의 치료가 필요한 대상에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 25**

인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 양성 암의 치료가 필요한 대상에서 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 양성 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 26**

제24항 또는 제25항에 있어서, 암은 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 췌장암, 폐암, 유방암, 자궁경부암, 자궁체암, 난소암, 방광암, 두경부암, 자궁내막암, 골육종, 전립선암, 또는 신경모세포종인 방법.

**청구항 27**

알레르기 질환의 치료가 필요한 대상에서 알레르기 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에게 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 28**

바이러스 감염, 암, 또는 알레르기 질환의 치료를 위한 의약에 제조에 있어서의, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물, 제20항의 조성물, 또는 제21항의 약학 조성물의 용도.

**청구항 29**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제형으로서, 상기 제형의 투여가 필요한 대상에게 투여하기에 적합한 제형.

**청구항 30**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 및 이의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**관련 출원**

[0001]

본 출원은 2018년 9월 7일에 출원된 미국 가출원 제62/728,556호의 이점을 주장하며, 상기 가출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0002]

**배경 기술**

[0003]

톨 유사 수용체(TLR)는 병원체 인식 및 선천 면역 활성화에서 핵심적인 역할을 한다. TLR7 및 TLR8은 각각 톨 유사 수용체 7 및 8이며, 이들은 인간 X 염색체에서 서로 매우 가까이 있다. TLR7 및 TLR8 모두 HIV 및 HCV와 같은 바이러스의 단일 가닥 RNA를 인식한다. TLR7은 전신성 홍반 루프스(SLE)와 같은 자가면역 장애의 발병에서 뿐만 아니라 항바이러스 면역 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. TLR8의 유전 변이체는 최근 폐결핵에 대한 민감성과 관련이 있다. TLR7은 인간 및 마우스 모두에서 기능하는 반면 TLR8은 인간에서만 기능하지만 TLR7 활성을 방해하는 것으로 보인다. 면역 반응 향상제로서의 TLR7/8 작용제의 한 가지 이점은 이들의 여러 세포 유형의 동시 자극이다. TLR7 및 TLR8은 형질세포성 수지상 세포(pDC) 및 골수성 수지상 세포(mDC)를 포함하는 항원 제시 세포, 뿐만 아니라 자연 살해 세포, 및 대식 세포와 같은 면역 세포에서 주로 발현된다. pDC 및 mDC에 대한 TLR7/8 활성화는 I형 인터페론(IFN), 종양 괴사 인자 알파(TNF α), 및 인터류킨 12(IL-12)의 유도 및 방출을 유도하며, 이는 암세포를 죽이는 선천 면역 및 후천 면역의 개시를 위한 중요한 단계이다. 따라서, 항바이러스 및 항종양 화합물로서의 TLR7 및 TLR8의 소분자 작용제의 개발이 필요하다.

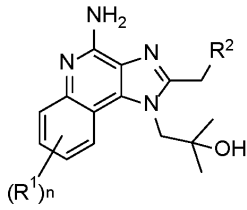
**발명의 내용**

[0004]

이미다조퀴놀린 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물이 본원에 제공된다. 상기 화합물은 톨 유사 수용체 7 및 8(TLR7/8)의 작용제이다. 상기 화합물은 대상에게 치료적 유효량의 본원에 제공되는 이미다조퀴놀린 유도체를 투여함으로써, 바이러스 감염(예를 들어, C형 간염(HCV)), 암(예를 들어, HER2 양성 암), 알레

르기 질환, 또는 이들의 조합의 치료를 필요로 하는 대상에서 이를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0005] 한 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0006] 상기 화학식에서 R<sup>1</sup>의 각각의 존재는 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I이고;

[0008] R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -O-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -O-(C<sub>1-3</sub> 할로알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고;

[0009] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0010] 일부 실시양태는 본원에 기술된 화합물을 포함하는 약학 제형을 포함한다. 본원에 기술된 화합물 또는 조성물은 TLR7/8을 활성화하는 데 사용될 수 있다. 항바이러스제 및 항암제와 같은 독립형 면역치료제로 사용하는 것 외에도, 본원에 기술된 화합물 또는 조성물은 암 백신 또는 입양 T 세포 전달 프로토콜의 보조제로서 사용될 수 있다.

[0011] 일부 실시양태는 TLR7/8 작용제와 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법을 포함하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 본원에 기술된 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 일부 실시양태는 TLR7/8 작용제와 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본원에 기술된 화합물의 용도를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 실시예 15에 기술된 TLR7/8 작용제에 대한 평균 농도 대 시간 곡선으로서의 래트의 PK 프로파일을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 개시내용에 사용되는 다양한 용어의 정의를 이하에 열거한다. 특정한 경우에서 달리 제한되지 않는 한, 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로 본 명세서 및 청구범위 전체에서 사용되는 용어에 적용된다.

[0015] 본원에 사용되는 관사 "a" 또는 "an"은 하나 또는 둘 이상(즉 하나 이상)의 관사의 문법적 대상을 지칭한다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다. 또한, "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다", "포함한다", 및 "포함되다"와 같은 용어의 사용은 제한적이지 않다.

[0016] 본원에 사용되는 "투여하는"이라는 용어는 원하는 효과를 달성하기 위해 필요에 따라 본원에 제공된 화합물을 세포 또는 대상에 투여하는 것을 지칭한다.

[0017] 본원에 사용되는 "알킬"이라는 용어는, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하며(즉, C<sub>1-3</sub>은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 의미함) 직쇄 또는 분지쇄 치환기를 포함한다.

[0018] 본원에 사용되는 "조성물" 또는 "약학 조성물"이라는 용어는 본원에 기술된 바와 같이 유용한 1종 이상의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물은 화합물을 환자 또는 대상에게 투여하는 것을 용이하게 한다. 비제한적으로 정맥, 경구, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 직장, 피하, 및 국소 투여를 포함하는, 화합물을 투여하는 여러 기법이 당업계에 존재한다.

[0019] 본원에 사용되는 "질환 또는 장애를 통제하는"이라는 용어는 1종 이상의 키나제의 활성을 변화시켜 질환 또는

장애에 영향을 미치는 것을 의미하는 데 사용된다.

- [0020] 본원에 사용되는 "시클로알킬"이라는 용어는 모노시클릭 비방향족 라디칼을 지칭하며, 여기에서 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)는 탄소 원자이다. 한 실시양태에서, 시클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화된다. 시클로알킬기는 3개 내지 5개의 고리 원자를 갖는 기(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬)를 포함한다.
- [0021] 본원에 사용되는 "키나제 활성화와 관련된 질환 또는 장애"라는 용어는 1종 이상의 키나제의 억제에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 치료할 수 있는 질환, 병태 또는 장애를 지칭한다.
- [0022] 본원에 사용되는 "유효량", "약학적 유효량" 또는 "치료적 유효량"이라는 용어는 원하는 생물학적 결과를 제공하기 위한 무독성이지만 충분한 작용제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물)의 투여량을 지칭하며, 상기 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 또는 경감, 또는 둘 다, 또는 키나제의 활성화에 영향을 미치거나, 감소시키거나 또는 억제하거나 또는 키나제의 활성화를 방지하는 것을 포함하는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변화(예를 들어, 키나제 활성 조절)일 수 있다. 임의의 개별적 경우에서 적절한 치료량은 통상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 이들 용어는 비제한적으로 포도막염, 안압 감소, 또는 안구 건조를 포함하는 동물(일부 실시양태에서, 동물은 인간임)에서 원하는 생체내 효과를 일으키는 데 효과적인 양을 지칭할 수도 있다.
- [0023] 본원에 사용되는 "부형제"라는 용어는 약학 조성물의 제조에 유용한 생리학적으로 적합한 첨가제를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 예는 예를 들어 문헌 [Remington Pharmaceutical Science, 16<sup>th</sup> Ed]에서 찾을 수 있다.
- [0024] 본원에 사용되는 "할로알킬"이라는 용어는 독립적으로 하나 이상의 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 독립적으로 하나 이상의 불소, 염소, 또는 브롬 원자로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 독립적으로 하나 이상의 불소 또는 염소 원자로 치환된다.
- [0025] 본원에 사용되는 "대상", "환자" 또는 "개인"이라는 용어는 인간 또는 비인간 포유동물을 지칭한다. 비인간 포유동물은 예를 들어 양, 소, 돼지, 개, 고양이, 및 쫓과 포유동물과 같은 가축 및 애완동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자, 대상, 또는 개인은 인간이다.
- [0026] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한"이라는 용어는 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고 비교적 무독성인 물질을 지칭하며, 즉 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 물질이 포함된 조성물의 어떠한 성분과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개인에게 투여될 수 있다.
- [0027] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"라는 용어는, 본 발명 내에서 유용한 화합물이 의도된 기능을 수행할 수 있도록 환자 내에 또는 환자에게 전달 또는 이송되는 데 관여하는, 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 통상적으로, 이러한 구성물은 신체의 하나의 기관 또는 신체 일부에서 다른 기관 또는 신체 일부로 전달되거나 이송된다. 각각의 담체는 본 발명의 유용한 화합물을 포함하는 제제의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 또한 본 발명의 유용한 화합물의 활성화와 양립할 수 있고 환자에게 생리학적으로 허용가능한, 모든 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. "약학적으로 허용가능한 담체"라는 용어는 본 발명의 유용한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용되는 약학 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.)]에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로 포함되어 있다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 약학 조성물의 제조에 유용하며, 즉 일반적으로 조성물의 다른 성분과 양립할 수 있고, 받는 대상에게 유해하지 않고, 생물학적으로도 바람직하지 않은 것이 아니다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 1종 또는 2종 이상의 담체를 포함한다. 실시양태는 국소, 안구, 비경구, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 비강 또는 경구 투여용 담체를 포함한다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 또한 주입 또는 분산을 위한 수성 분산액 및 멸균 분말 제조용 작용제를 포함한다.
- [0028] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 본원에 제공된 화합물의 유도체를 지칭하며 여기에서 모 화합물은 기존 산 또는 염기 모이더를 이의 염 형태로 전환시킴으로써 변형된다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔류물의 무기염 또는 유기산염; 카르복실산과 같은 산성 잔류물의 알칼리염 또는 유기염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 예를

들어 무독성 무기산 또는 유기산으로 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염을 포함한다. 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 종래의 화학적 방법으로 염기성 또는 산성 모이머티를 포함하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리산 또는 유리염기 형태와 적절한 염기 또는 산의 화학양론적 양을 조합하여 제조될 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 사용될 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418] 및 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에서 찾을 수 있으며, 각각의 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함되어 있다.

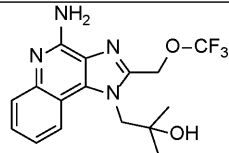
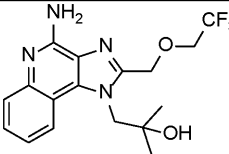
[0029] 본원에 사용되는 "예방하다" 또는 "예방"이라는 용어는 아무 것도 발생하지 않은 경우 장애 또는 질환이 발생하지 않거나, 장애 또는 질환이 이미 발생한 경우 추가 장애 또는 질환이 발생하지 않는 것을 지칭한다. 또한 장애 또는 질환과 관련된 증상의 일부 또는 전부를 예방할 수 있는 능력이 고려된다.

[0030] 본원에 사용되는 "치료" 또는 "치료하는"이라는 용어는 환자에게 치료제, 즉 본원에 제공된 화합물을 적용 또는 투여하는 것, 또는 질환, 질환의 증상, 또는 질환이 발생할 가능성을 치유, 경감, 완화, 변경, 치료(remedy), 개선(ameliorate, improve) 또는 영향을 주기 위한 목적으로, (예를 들어, 진단 또는 생체의 적용을 위해) 질환, 질환의 증상 또는 질환이 발생할 가능성을 갖는 환자 유래의 단리된 조직 또는 세포주에 치료제를 적용 또는 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 치료는 약물유전체학 분야에서 얻은 지식을 기반으로 특별히 맞춰지거나 수정될 수 있다.

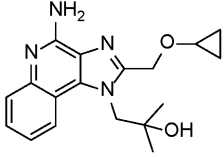
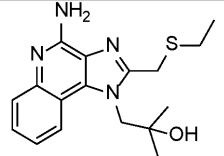
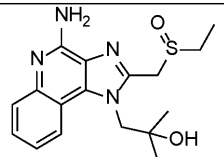
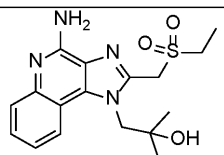
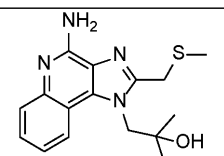
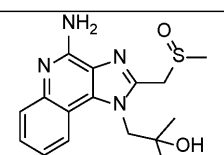
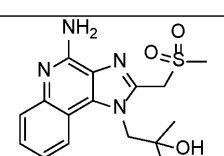
[0031] **화합물**

[0032] 한 측면에서, 이미다조퀴놀린 유도체인 화합물이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물은 하기 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

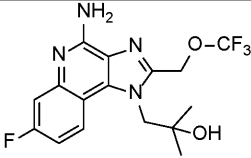
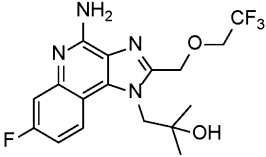
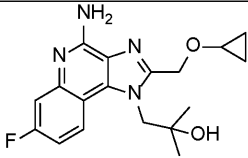
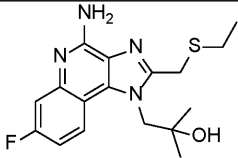
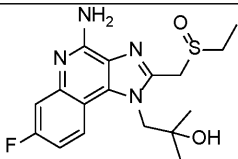
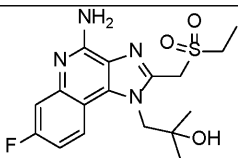
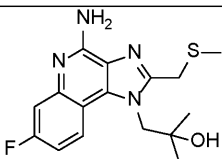
**표 1**

화합물 #	구조
1	
2	

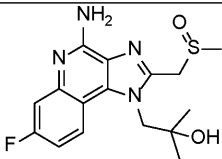
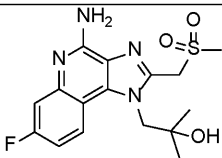
[0033]

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

[0034]

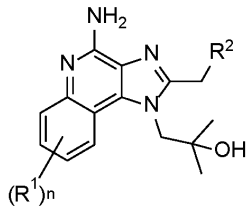
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

[0035]

17	
18	

[0036]

[0037] 다른 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0038]

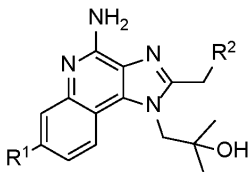
[0039] 상기 화학식에서

[0040]  $R^1$ 의 각각의 존재는 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I이고;

[0041]  $R^2$ 는  $-O-(C_{3-5}$  시클로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  알킬),  $-O-(C_{1-3}$  할로알킬),  $-S-(C_{1-3}$  알킬),  $-S(O)(C_{1-3}$  알킬), 또는  $-S(O_2)(C_{1-3}$  알킬)이고;

[0042]  $n$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

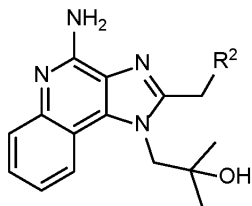
[0043] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(II)

[0044]

[0045] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(III)

[0046]

[0047] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 F이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H 또는 F이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H이다(즉  $n$ 은 0이다). 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H, F, Cl, Br, 또는 I이다.

[0048] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-O-(C_{3-5}$  시클로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  알킬),  $-O-(C_{1-3}$  모노할로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  디할로알킬),  $-O-(C_{1-3}$  트리할로알킬),  $-S-(C_{1-3}$  알킬),  $-S(O)(C_{1-3}$  알킬), 또는  $-S(O_2)(C_{1-3}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-O-CF_3$ ,  $-O-CH_2-CF_3$ ,  $-O$ -시클로프로필,  $-S$ -메틸,  $-S$ -에틸,  $-S(O)$ -메틸,  $-S(O)$ -에틸,  $-S(O_2)$ -메틸, 또는  $-S(O_2)$ -에틸이다. 일부 실시양태에서 할로알킬 할로젠은 독립적으로 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 실시양태에서 할로알킬 할로젠은 F이다.

[0049] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -O-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-시클로프로필, -S-메틸, -S-에틸, -S(O)-메틸, -S(O)-에틸, -S(O<sub>2</sub>)-메틸, 또는 -S(O<sub>2</sub>)-에틸이다.

[0050] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬)이고, R<sup>1</sup>은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬)이고, R<sup>1</sup>은 H 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬)이고, R<sup>1</sup>은 H이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬)이고, R<sup>1</sup>은 F이다.

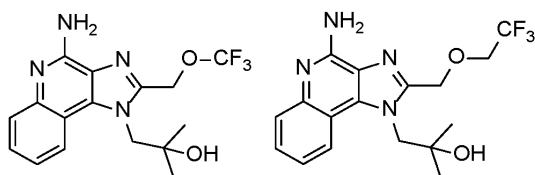
[0051] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 H 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-(C<sub>3-5</sub> 시클로알킬), -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 H이다.

[0052] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 H 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -S-(C<sub>1-3</sub> 알킬), -S(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 -S(O<sub>2</sub>)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고, R<sup>1</sup>은 H이다.

[0053] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-시클로프로필, -S-메틸, -S-에틸, -S(O)-메틸, -S(O)-에틸, -S(O<sub>2</sub>)-메틸, 또는 -S(O<sub>2</sub>)-에틸이고 R<sup>1</sup>은 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-시클로프로필, -S-메틸, -S-에틸, -S(O)-메틸, -S(O)-에틸, -S(O<sub>2</sub>)-메틸, 또는 -S(O<sub>2</sub>)-에틸이고 R<sup>1</sup>은 H 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-시클로프로필, -S-메틸, -S-에틸, -S(O)-메틸, -S(O)-에틸, -S(O<sub>2</sub>)-메틸, 또는 -S(O<sub>2</sub>)-에틸이고 R<sup>1</sup>은 H이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -O-시클로프로필, -S-메틸, -S-에틸, -S(O)-메틸, -S(O)-에틸, -S(O<sub>2</sub>)-메틸, 또는 -S(O<sub>2</sub>)-에틸이고 R<sup>1</sup>은 F이다.

[0054] 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 또는 4이다. 일부 실시양태에서, n은 0 또는 1이다.

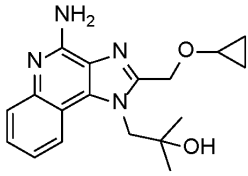
[0055] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0056]

[0057] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

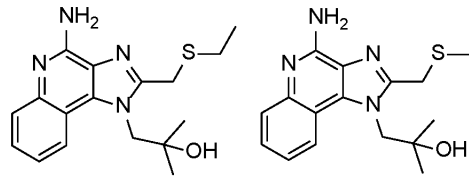
[0058] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0059]

[0060] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

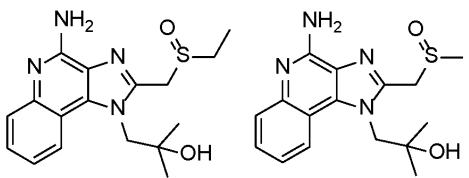
[0061] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0062]

[0063] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

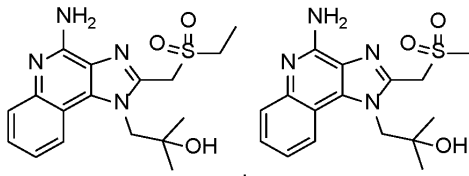
[0064] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0065]

[0066] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

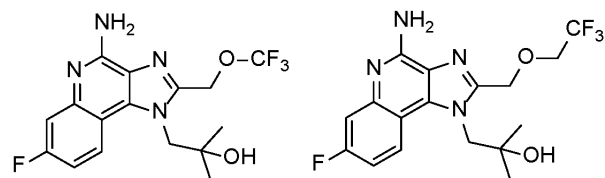
[0067] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0068]

[0069] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

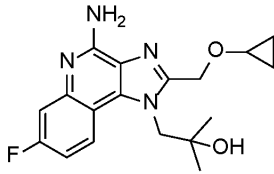
[0070] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0071]

[0072] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

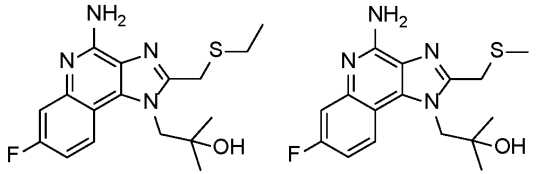
[0073] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0074]

[0075] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

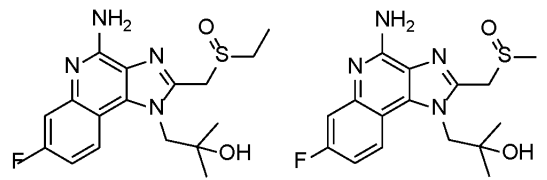
[0076] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0077]

[0078] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

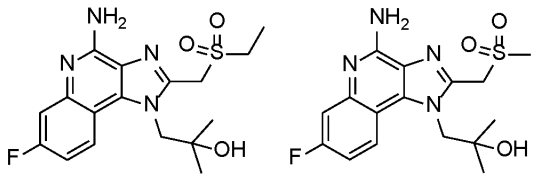
[0079] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0080]

[0081] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0083]

[0084] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0085] 또한 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 원자가 동일한 원자수를 갖지만 원자 질량 또는 질량수가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자로 치환된 동위원소 표지 화합물을 포함한다. 본원에 기술된 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예는  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ , 및  $^{35}\text{S}$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 한 실시양태에서, 동위원소 표지 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 다른 실시양태에서, 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소)을 제공한다. 또 다른 실시양태에서,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 과 같은 양전자 방출 동위원소로의 치환은 기질 수용체 점유 검사를 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용하다. 동위원소 표지 화합물은 달리 이용되는 비표지 시약 대신 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 임의의 적합한 방법 또는 공정으로 제조된다.

[0086] 한 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물은 비제한적으로 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 라벨, 또는 화학 발광 라벨의 사용을 포함하는 다른 수단으로 표지된다.

[0087] 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된, 또는 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)]; [Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and

Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989)]; [Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992)]; [Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)], 및 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)]에 기술된 기법 및 물질을 사용하여 합성된다(모든 상기 문헌은 이러한 개시내용에 대하여 참조로 포함되어 있다). 본원에 기술된 화합물의 일반적인 제조 방법은 본원에 제공된 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건을 사용하여 변경된다.

- [0088] 또한 본원에 제공된 화합물(즉, 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0089] 또한 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [0090] **방법**
- [0091] 다른 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상에게 본원에 제공된 화합물(즉, 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 HER2 양성 암이다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 암은 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 췌장암, 폐암, 유방암, 자궁경부암, 자궁체암, 난소암, 방광암, 두경부암, 자궁내막암, 골육종, 전립선암, 신경모세포종, 또는 이들의 조합이다.
- [0093] 다른 측면에서, 바이러스 감염, 암, 알레르기 질환, 또는 이들의 조합의 치료를 필요로 하는 대상에서 바이러스 감염, 암, 알레르기 질환, 또는 이들의 조합을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상에게 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0094] 다른 측면에서, 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서 바이러스 감염을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상에게 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0095] 다른 측면에서, 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상에게 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0096] 다른 측면에서, 알레르기 질환의 치료를 필요로 하는 대상에서 알레르기 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상에게 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스(HCV) 감염을 포함한다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 세포에서 키나제 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 세포와 키나제 활성을 조절하는 데 효과적인 양의 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0099] 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상은 인간이다.
- [0100] 다른 측면에서, 바이러스 감염, 암, 또는 알레르기 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염), 본원에 제공된 조성물, 또는 본원에 제공된 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0101] 다른 측면에서, 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [0102] 본원에 제공된 약학 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 대상에게 독성이 없고, 특정 대상, 조성물, 또는 투여 방식에 대하여 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 달라질 수 있다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 투여의 용이함 및 투여량의 균일함을 위해 화합물을 단위 제형으로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용되는 단위 제형은 치료되는 대상에 대한 단위 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위

를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 약학 비이클과 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 정해진 양의 치료 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 단위 제형은 (a) 치료 화합물의 고유한 특성 및 달성되는 특정 치료 효과, 및 (b) 본원에 언급된 질환의 치료를 필요로 하는 대상에서 본원에 언급된 질환의 치료를 위해 이러한 치료 화합물을 혼합/제제화하는 기술에 내재된 한계에 의해 영향받으며 직접적으로 좌우된다.

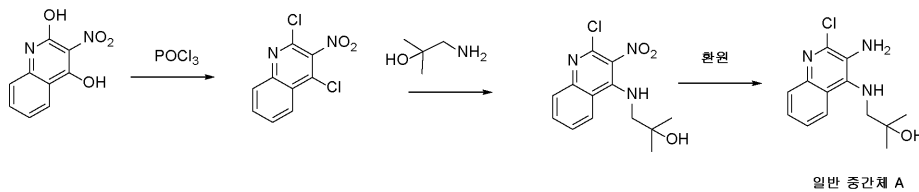
- [0104] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 사용하여 제제화된다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- [0105] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 1종 이상의 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물을 보유하는 용기를 포함하는 포장된 약학 조성물, 및 본원에 언급된 질환의 하나 이상의 증상의 치료를 필요로 하는 대상에서 본원에 언급된 질환의 하나 이상의 증상을 치료하는 화합물을 사용하기 위한 설명서를 제공한다.
- [0106] 본원에 제공된 임의의 조성물의 투여 경로는 구강, 비강, 직장, 질내, 비경구, 협측, 설하, 국소, 또는 안구 투여 경로를 포함한다. 본원에 제공된 바와 같이 사용하기 위한 화합물은 임의의 적합한 경로에 의한 투여, 예컨대 안구, 경구 또는 비경구, 예를 들어 경피, 경점막(예를 들어, 설하(sublingual, lingual), (경)협측, (경)요도, 질(예를 들어, 경질 및 질 주위), 비강(내) 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입, 및 국소 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0107] 적합한 조성물 및 제형은 예를 들어 드롭, 정제, 캡슐, 케플릿, 알약, 겔 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠릿, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스틱, 로션, 디스크, 좌약, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸화 제제, 안구 또는 방광내 투여용 조성물 및 제제 등을 포함한다. 본원에 제공된 유용한 제제 및 조성물은 본원에 기술된 특정 제제 및 조성물에 한정되지 않음을 이해해야 한다.
- [0108] 다른 측면에서, 투여를 필요로 하는 대상에게 투여하는 데 적합한 제형이 본원에 제공되며, 상기 제형은 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다.
- [0109] 다른 측면에서, 키트가 본원에 제공되며, 상기 키트는 본원에 제공된 화합물(즉 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 및 이의 사용을 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 시린지, 바이알, 또는 제형 중 1종 이상을 추가로 포함한다.
- [0110] 당업자는 일상적인 실험만을 사용하여 본원에 기술된 특정 절차, 실시양태, 청구범위, 및 실시예에 대한 여러 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 여겨지며 본원에 첨부된 청구범위에 포함된다. 예를 들어, 비제한적으로 반응 시간, 반응 크기 또는 부피, 및 용매, 촉매와 같은 실험 시약, 압력, 분위기 조건, 예를 들어 질소 분위기, 및 환원제 또는 산화제를 포함하는 반응 조건을 당업계에서 인정되는 대안으로 변경하는 것 및 일상적인 실험만을 사용하는 것은 본 출원의 범위 내에 있다는 것을 이해해야 한다.
- [0111] 값 및 범위가 본원에 제공되는 모든 경우에, 이들 값 및 범위에 포함된 모든 값 및 범위는 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것을 의미한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 이들 범위 내에 있는 모든 값, 뿐만 아니라 값의 범위의 상한 및 하한도 본 출원에서 고려된다.
- [0112] 하기 실시예는 본 개시내용의 측면을 추가로 설명한다. 그러나, 하기 실시예는 본원에 설명된 교시 또는 본 개시내용을 제한하는 것이 아니다.
- [0113] **실시예**
- [0114] 이하에 나타내는 합성 반응식에서, 달리 명시되지 않는 한 모든 온도는 섭씨로 표시되며 모든 부 및 백분율은 중량 기준이다. 시약 및 용매는 상업적 공급업체에서 구매하였으며 달리 명시되지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 무수 테트라히드로퓨란(THF) 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF)는 상업적 공급원에서 구매하였으며 수령한 그대로 사용하였다.
- [0115] 이하에 나타내는 반응은 무수 용매 중에서 (달리 명시되지 않는 한) 주위 온도에서 아르곤 또는 질소의 양압 하에서 일반적으로 수행하였다. 유리 제품을 오븐 건조 또는 열 건조하였다. 반응을 TLC로 검정하거나 LC-MS로 분석하였고 출발 물질의 소비로 판단하여 종료하였다. 분석 박막 크로마토그래피(TLC)를 실리카 겔 60 F254 0.25 mm 플레이트로 사진 코팅된 유리 플레이트(EM Science) 상에서 수행하였고, UV 광(254 nm)으로 시각화하거나 상용 에탄올성 인폴리브텐산으로 가열하였다. 분취 박막 크로마토그래피(TLC)를 실리카 겔 60 F254 0.5 mm 플레이트

트로 사전 코팅된 유리 플레이트(20×20 cm, 상업 공급원) 상에서 수행하고 UV 광(254 nm)으로 시각화하였다.

[0116] 반응의 워크업(work-up)은 달리 명시되지 않는 한 통상적으로 반응 용매 또는 추출 용매로 반응 부피를 두 배로 만들고 이어서 추출 부피의 25 부피%를 사용하여 지시된 수용액으로 세척함으로써 수행된다. 생성물 용액을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 또는 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조한 후 회전 증발기에서 감압 하에서 용매를 여과 및 증발시키고 진공에서 용매가 제거된 것으로 기록하였다. 230 내지 400 메시 실리카 겔을 사용하여 양압 하에서 컬럼 크로마토그래피를 완료하였다.

[0117] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼 및 <sup>13</sup>C-NMR을 400 MHz에서 작동하는 Varian Mercury-VX400 기구에서 기록하였다. NMR 스펙트럼은 참조 표준으로서 클로로포름(<sup>1</sup>H의 경우 7.27 ppm 및 <sup>13</sup>C의 경우 77.00 ppm), CD<sub>3</sub>OD(<sup>1</sup>H의 경우 3.4 및 4.8 ppm 및 <sup>13</sup>C의 경우 49.3 ppm), DMSO-d<sub>6</sub>(<sup>1</sup>H의 경우 2.49 ppm), 또는 적절한 경우 내부 테트라메틸실란(<sup>1</sup>H의 경우 0.00 ppm)을 사용하여 CDCl<sub>3</sub> 용액으로 얻었다(ppm으로 나타냄). 다른 NMR 용매는 필요에 따라 사용하였다.

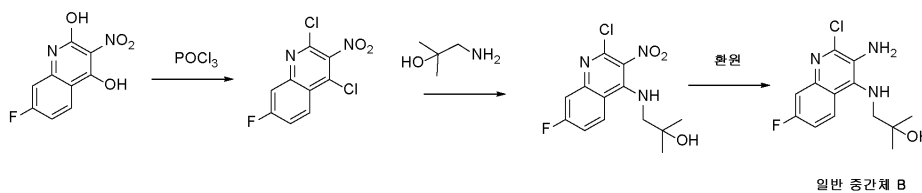
[0118] **실시예 1:** 일반 중간체 A의 합성.



반응식 1.

[0119]

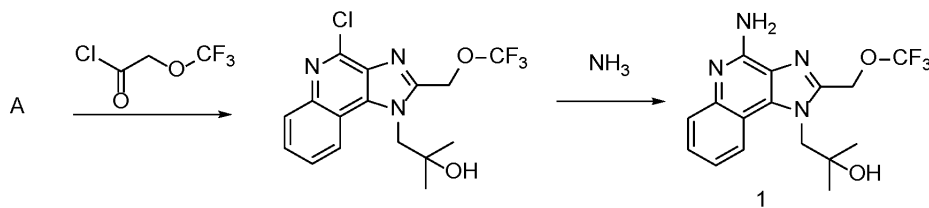
[0120] **실시예 2:** 일반 중간체 B의 합성.



반응식 2.

[0121]

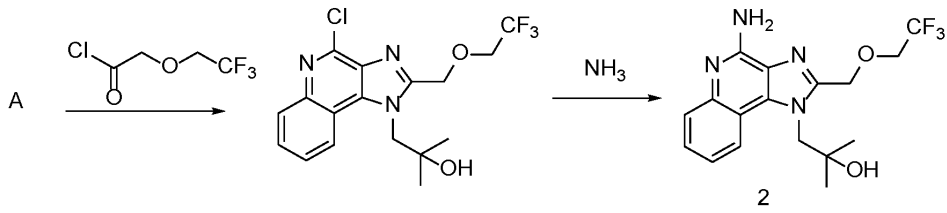
[0122] **실시예 3:** 화합물 1의 합성.



반응식 3.

[0123]

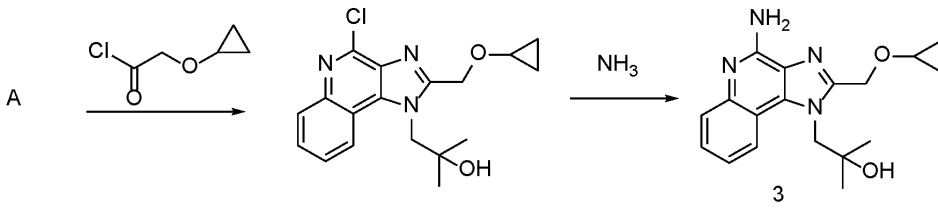
[0124] 실시예 4: 화합물 2의 합성.



반응식 4.

[0125]

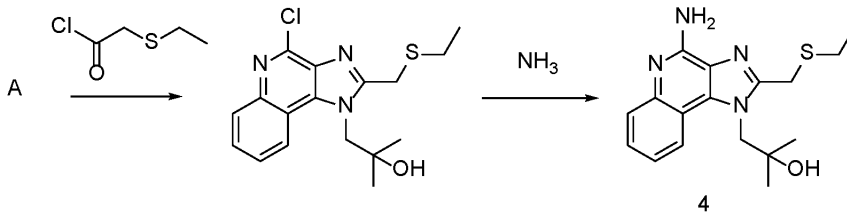
[0126] 실시예 5: 화합물 3의 합성.



반응식 5.

[0127]

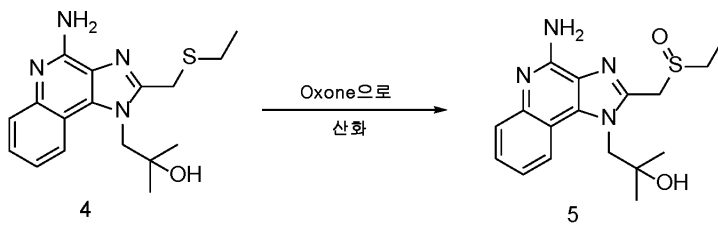
[0128] 실시예 6: 화합물 4의 합성.



반응식 6.

[0129]

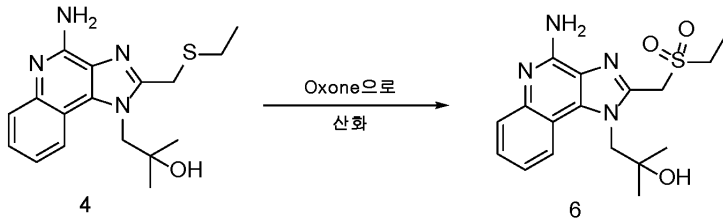
[0130] 실시예 7: 화합물 5의 합성.



반응식 7.

[0131]

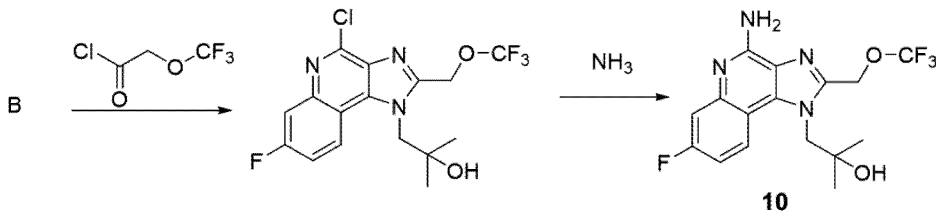
[0132] 실시예 8: 화합물 6의 합성.



반응식 8.

[0133]

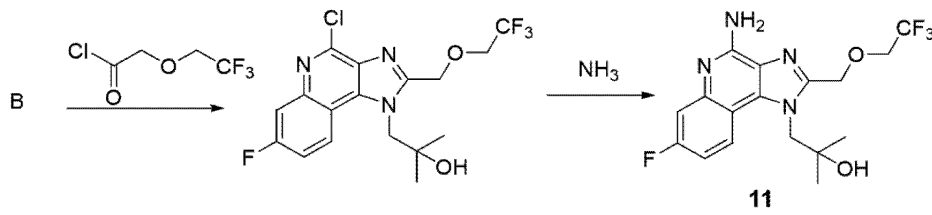
[0134] 실시예 9: 화합물 10의 합성.



반응식 9.

[0135]

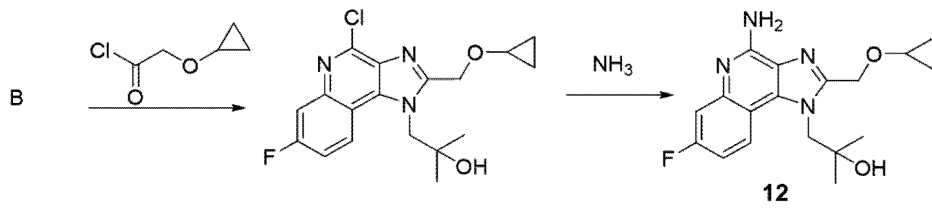
[0136] 실시예 10: 화합물 11의 합성.



반응식 10.

[0137]

[0138] 실시예 11: 화합물 12의 합성.



반응식 11.

[0139]



표 2

표 2. TLR7/8 작용제 PK 연구 설계

그룹	화합물	투여량 (mg/kg)	투여 농도 (mg/mL)	투여 부피 (mL/kg)	투여 경로	동물 수
1	레시퀴모드	0.08	0.04	2.0	<i>i.v.</i>	6 (수컷 3 & 암컷 3)
2	화합물 3	0.08	0.04	2.0	<i>i.v.</i>	6 (수컷 3 & 암컷 3)
3	화합물 6	0.08	0.04	2.0	<i>i.v.</i>	6 (수컷 3 & 암컷 3)
4	화합물 4	0.08	0.04	2.0	<i>i.v.</i>	6 (수컷 3 & 암컷 3)

[0148]

[0149]

투여 전 및 투약 후 2분, 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간 및 24시간에 꼬리 정맥을 통해 혈액 샘플(200 내지 350  $\mu$ L/시점)을 얻었다. 혈액 샘플을 K<sub>2</sub>EDTA가 들어있는 튜브에 수집하고 30분 이하로 얼음에 유지하고, 이어서 혈장 채취를 위해 원심분리하였다(1500 내지 1700 xg, 15분, 2 내지 8°C).

[0150]

연구 샘플을 제조하고 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법을 사용하여 병렬 분석하였다. 래트 혈청에서 측정된 농도에 따른 약동학 평가에서, 약동학 파라미터를 비구획 방법과 함께 WinNonlin(Pharsight Corporation, 버전 6.3)을 사용하여 계산하였다.

[0151]

결과를 도 1, 및 하기 표 3에 나타낸다(이탈릭체 값은 레시퀴모드(resiquimod) 그룹과 비교했을 때 유의한 차이 (P<0.05)를 나타내었다). 레시퀴모드는 면역 체계를 활성화시키는 톨 유사 수용체(TLR) 작용제이다.

표 3

표 3. TLR7/8 작용제의 약동학 파라미터

투여 경로	투여 수준 (mg/kg)	화합물	C <sub>0</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cl (mL/hr/kg)	Vd <sub>ss</sub> (mL/kg)
<i>i.v.</i>	0.08	레시퀴모드	257.54 ±47.57	8.46 ±1.72	1,297.98 ±90.13	4,672.66 ±1,101.60
<i>i.v.</i>	0.08	화합물 3	236.85 ±44.25	7.53 ±1.03	713.06 ±59.79	3,129.26 ±427.78
<i>i.v.</i>	0.08	화합물 6	224.00 ±53.89	6.46 ±1.01	1,025.00 ±119.21	1,822.00 ±348.64
<i>i.v.</i>	0.08	화합물 4	257.54 ±47.57	8.46 ±1.72	1,297.98 ±90.13	4,672.66 ±1,101.60
투여 경로	투여 수준 (mg/kg)	화합물	MRT <sub>0-t</sub> (hr)	MRT <sub>inf</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (hr*ng/mL)
<i>i.v.</i>	0.08	레시퀴모드	1.87 ±0.16	3.87 ±1.20	62.50 ±4.49	66.23 ±4.81
<i>i.v.</i>	0.08	화합물 3	3.15 ±0.18	4.90 ±0.87	117.61 ±8.92	124.35 ±9.96
<i>i.v.</i>	0.08	화합물 6	1.28 ±0.19	1.71 ±0.22	81.60 ±8.49	82.80 ±8.29
<i>i.v.</i>	0.08	화합물 4	1.87 ±0.16	3.87 ±1.20	62.50 ±4.49	66.23 ±4.81

[0152]

[0153] 실시예 16: HEK-블루 hTLR7 세포에서의 TLR7/8 작용제 효능 검정

[0154] HEK-블루 hTLR7 세포를 3×10<sup>4</sup> 세포/웰로 시딩하고 9가지 농도의 양성 대조군(CL264) 및 3가지 화합물(레시퀴모드, 화합물 2, 화합물 3)로 처리하였다. HEK-블루 TLR7 세포는 TLR7 자극 후 NF-κB 활성화시 배아 알칼리성 포스파타제의 분비(SEAP)를 통해 TLR7의 생물활성을 측정하는 역할을 할 수 있다. 물을 음성 대조군으로 사용하였다. 5% CO<sub>2</sub> 중에서 37°C에서 약 16시간의 배양 후, 635 nm에서 분광 광도계를 사용하여 SEAP를 측정하였다.

[0155] 용량-반응 곡선을 4 파라미터 로지스틱 곡선으로 피팅하였다(SigmaPlot, 버전 9.0). 양성 대조군(CL264) 및 시험된 화합물에 대한 계산된 EC<sub>50</sub> 값을 하기 표 4에 나타낸다(이텔릭체 값은 레시퀴모드 그룹과 비교했을 때 유의한 차이(P<0.05)를 나타내었다).

표 4

표 4. TLR7/8 작용제의 TLR7 작용 EC<sub>50</sub>

화합물	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
CL264	260.2 ±12.4
레시퀴모드	59.9 ±9.0
화합물 2	36.2 ±3.6
화합물 3	40.5 ±2.2

[0156]

[0157] 실시예 17: HEK-블루 hTLR8 세포에서의 TLR7/8 작용제 효능 검증

[0158] HEK-블루 hTLR8 세포를  $3 \times 10^4$  세포/웰로 시딩하고 9가지 농도의 양성 대조군(ssRNA40) 및 4가지 시험 항목(레시퀴모드, 화합물 2, 화합물 3)으로 처리하였다. HEK-블루 hTLR8 세포는 TLR8 자극 후 NF- $\kappa$ B 활성화시 배아 알칼리성 포스파타제의 분비(SEAP)를 통해 TLR8의 생물활성을 측정하는 역할을 할 수 있다. 물을 음성 대조군으로 사용하였다. 5% CO<sub>2</sub> 중에서 37°C에서 약 16시간의 배양 후, 635 nm에서 분광 광도계를 사용하여 SEAP를 측정하였다.

[0159] 용량-반응 곡선을 4 파라미터 로지스틱 곡선으로 피팅하였다(SigmaPlot, 버전 9.0). 양성 대조군(ssRNA40) 및 시험된 화합물에 대한 계산된 EC<sub>50</sub> 값을 하기 표 5에 나타낸다(이탈릭체 값은 레시퀴모드 그룹과 비교했을 때 유의한 차이(P<0.05)를 나타내었다).

표 5

표 5. TLR7/8 작용제의 TLR8 작용 EC<sub>50</sub>

화합물	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
ssRNA40	2,722.5 ±61.1
레시퀴모드	375.9 ±1.9
화합물 2	591.2 ±20.2
화합물 3	515.5 ±10.5

[0160]

도면

도면1

랫트에서의 TLR7/8 작용제 PK 프로파일

