



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

(11) 공개번호 10-2022-0042204  
(43) 공개일자 2022년04월04일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 405/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/55</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 491/107</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 405/14</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/55</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7007055</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년09월04일<br/>         심사청구일자 2022년03월02일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년03월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/049451</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/046382<br/>         국제공개일자 2021년03월11일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         62/897,223 2019년09월06일 미국(US)<br/>         (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>리겔 파마슈티칼스, 인크.</b><br/>         미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 베테란스<br/>         불러바드 1180 (우:94080)</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>테일러, 마네사</b><br/>         미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 베테<br/>         란스 불러바드 1180 리겔 파마슈티칼스, 인크.<br/>         내</p> <p><b>바미디파티, 소마세카르</b><br/>         미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 베테<br/>         란스 불러바드 1180 리겔 파마슈티칼스, 인크.<br/>         내</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>양영준, 김영</b></p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **RIP1 억제 화합물 및 그를 제조 및 사용하는 방법**

**(57) 요약**

키나제 억제 화합물, 예컨대 수용체-상호작용 단백질-1 (RIP1) 키나제 억제제 화합물, 뿐만 아니라 이러한 억제 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 조합물이 본원에 개시된다. 개시된 화합물, 제약 조성물 및/또는 조합물은 키나제-연관 질환 또는 상태, 특히 RIP1-연관 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61P 29/00* (2018.01)  
*A61P 37/00* (2018.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 403/14* (2013.01)  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*C07D 491/107* (2013.01)

(30) 우선권주장

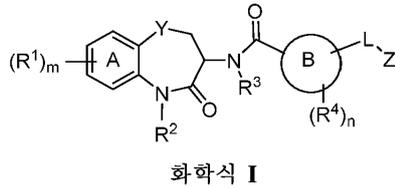
62/932,404	2019년11월07일	미국(US)
63/001,016	2020년03월27일	미국(US)
63/004,290	2020년04월02일	미국(US)
63/004,301	2020년04월02일	미국(US)
63/004,319	2020년04월02일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 (a) 1, 2, 또는 3개의 고리 질소 원자를 가지며, 나머지 고리 원자는 탄소이거나; 또는 (b) 1 또는 2개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자를 가지며, 단 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, -C≡CH 또는 -링커-R<sup>6</sup>이고, 여기서 링커 기는 알킬닐이고;

L은 결합, 헤테로원자, 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고;

Y는 CH<sub>2</sub>이고;

Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이고;

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 할로젠, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기이고, 여기서 링커는 결합 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 헤테로시클릴, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이고;

R<sup>2</sup>는 R<sup>a</sup>이고,

R<sup>3</sup>은 R<sup>a</sup>이고,

각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고;

R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족, C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭, 또는 C<sub>3-10</sub>스피로헤테로시클릭이고;

R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>알킬 (1 또는 2개의 NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, 카르복실 또는 그의 조합으로 치환되고 방향족 모이어티, -SH, -O-아실 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>로 임의로 추가로 치환됨)이고;

R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>2-10</sub>알케닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>2-10</sub>알키닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>5-10</sub>방향족이고;

R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup> 또는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릴로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub>시클로알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭; 1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 임의로 치환된 C<sub>5-10</sub>아릴; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기

는 그에 결합된 질소와 함께 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴을 제공하고;

R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이고;

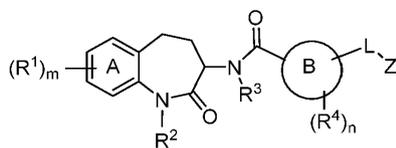
R<sup>f</sup>는 각 경우에 독립적으로 -알킬-포스페이트, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 또는 R<sup>e</sup>이거나, 또는 2개의 R<sup>f</sup>기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께 C<sub>2-6</sub>알케닐 기, 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub>시클로알킬 기, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup> 또는 아실로 임의로 치환된 C<sub>3-10</sub>헤테로시클릭을 제공하고;

m은 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 IA를 갖는 화합물.



화학식 IA

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리 B가 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 트리아졸릴인 화합물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 B가 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 트리아졸릴이고;

L은 헤테로원자 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고;

Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이고;

각각의 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릭, 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고;

R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고;

R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고;

각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고;

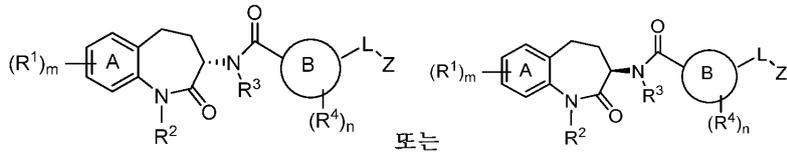
m은 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1 또는 2인

화합물.

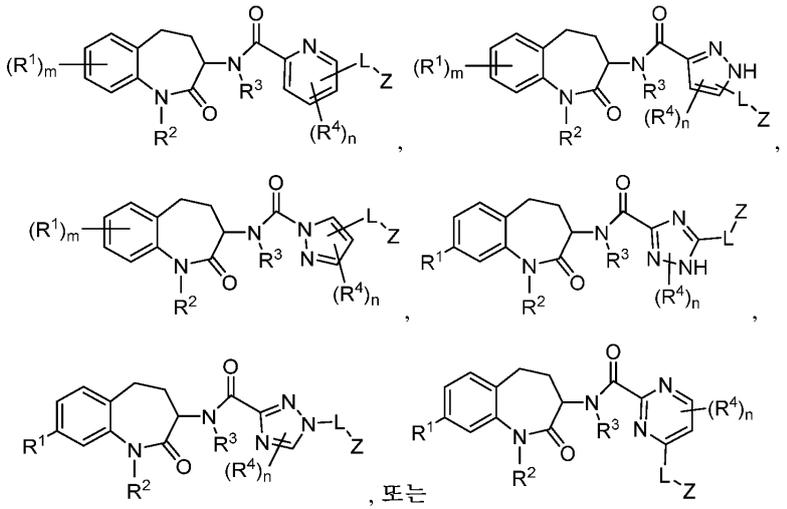
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



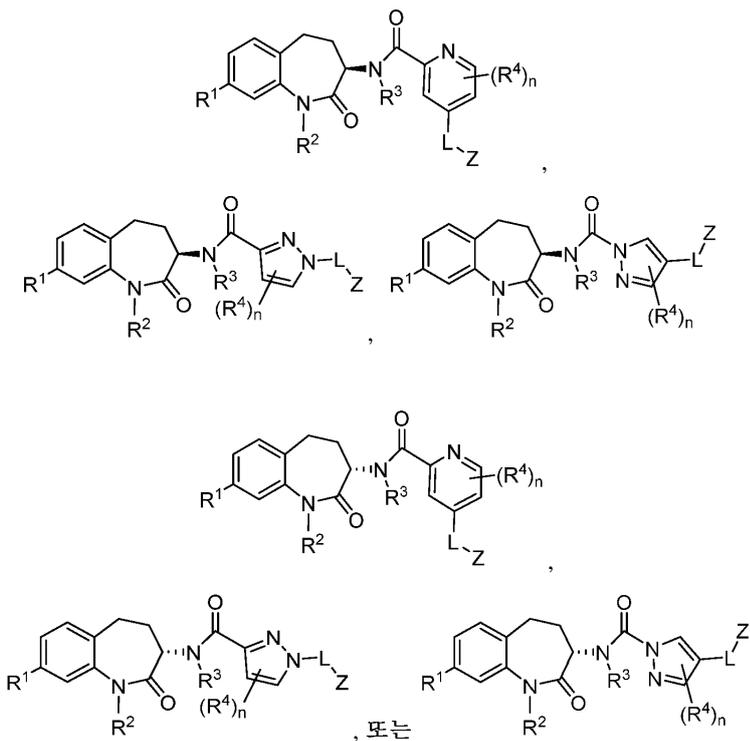
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$ , 또는 둘 다가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의  $R^4$ 가 독립적으로 할로겐 또는  $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 각각의  $R^4$ 가 독립적으로 클로로, 플루오로 또는 메틸인 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 이 0 또는 1인 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $L$ 이 헤테로원자인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $L$ 이  $C_{1-10}$ 알킬인 화합물.

**청구항 14**

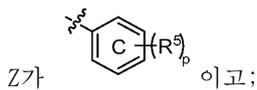
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $L$ 이 산소,  $-CH_2-$  또는 결합인 화합물.

**청구항 15**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $Z$ 가 아릴인 화합물.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,



각각의  $R^5$ 는 독립적으로  $R^6$ 이고;

$p$ 는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5인

화합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 각각의  $R^5$ 가 독립적으로 할로겐 또는  $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 각각의  $R^5$ 가 독립적으로 메틸 또는 플루오로인 화합물.

**청구항 19**

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 이 0, 1 또는 2인 화합물.

**청구항 20**

제16항에 있어서, Z가 페닐인 화합물.

**청구항 21**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 C<sub>1-6</sub>알킬인 화합물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, Z가 메틸인 화합물.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, -L-Z 모이어티가 페녹시, 4-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 2-플루오로페녹시, 2,4-디플루오로페녹시, 2,6-디플루오로페녹시, 4-플루오로벤질, 2,6-디메틸페녹시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 메톡시, 4-메틸페녹시 또는 벤질인 화합물.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>1</sup>이 독립적으로 헤테로시클릴, 비치환된 C<sub>1-10</sub>지방족, 또는 -OH, 할로젠, 카르복실, 카르복실 에스테르, 헤테로시클릴, 아미노, 알콕시, 포스페이트, 시클로알킬, 알케닐, -OC(O)NH(C<sub>1-4</sub>알킬)-아미노, -OC(O)R<sup>8</sup>; 또는 -OC(O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C<sub>1-10</sub> 지방족이고;

-OC(O)-R<sup>8</sup>은 아미노산으로부터 유래되고, 여기서 -OC(O)-R<sup>8</sup>의 -OC(O)- 모이어티는 아미노산 상의 산 모이어티에 상응하고, R<sup>8</sup>은 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 또는 질소-함유 비방향족 헤테로시클릴을 포함하고, 여기서 R<sup>10</sup>은 H 또는 카르복실 에스테르이고;

각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H 또는 -O-아실인 화합물.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 아미노산이 자연 발생 아미노산인 화합물.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 아미노산이 글리신, 발린, 알라닌, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아르기닌, 히스티딘, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인 또는 프롤린으로부터 선택되는 것인 화합물.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R<sup>1</sup>이 8- 내지 12-원 스피로헤테로시클릴인 화합물.

**청구항 28**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R<sup>1</sup>이 C<sub>1-10</sub>알킬인 화합물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, C<sub>1-10</sub>알킬이 1 또는 2개의 치환기를 가지며, 1개의 치환기가 OH인 화합물.

**청구항 30**

제28항 또는 제29항에 있어서, C<sub>1-10</sub>알킬이 1 또는 2개의 치환기를 가지며, 1개의 치환기가 옥세타닐, 아제티디

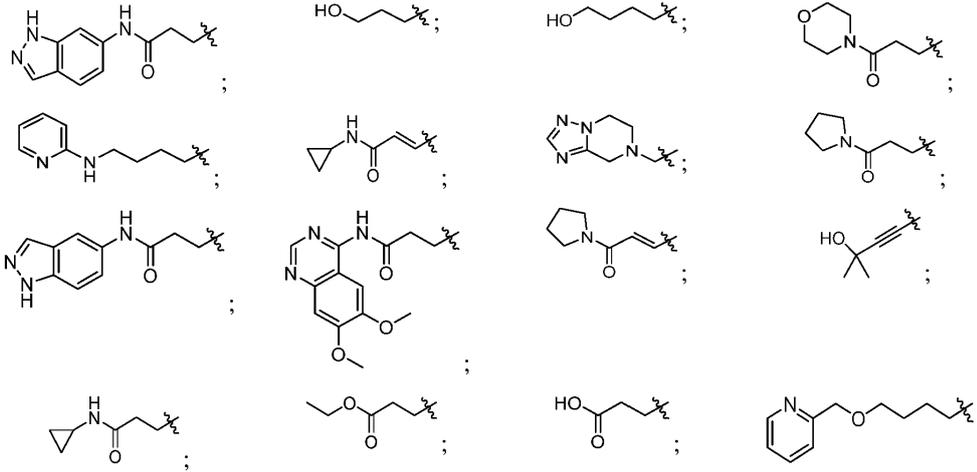
닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐 또는 포스페이트인 화합물.

**청구항 31**

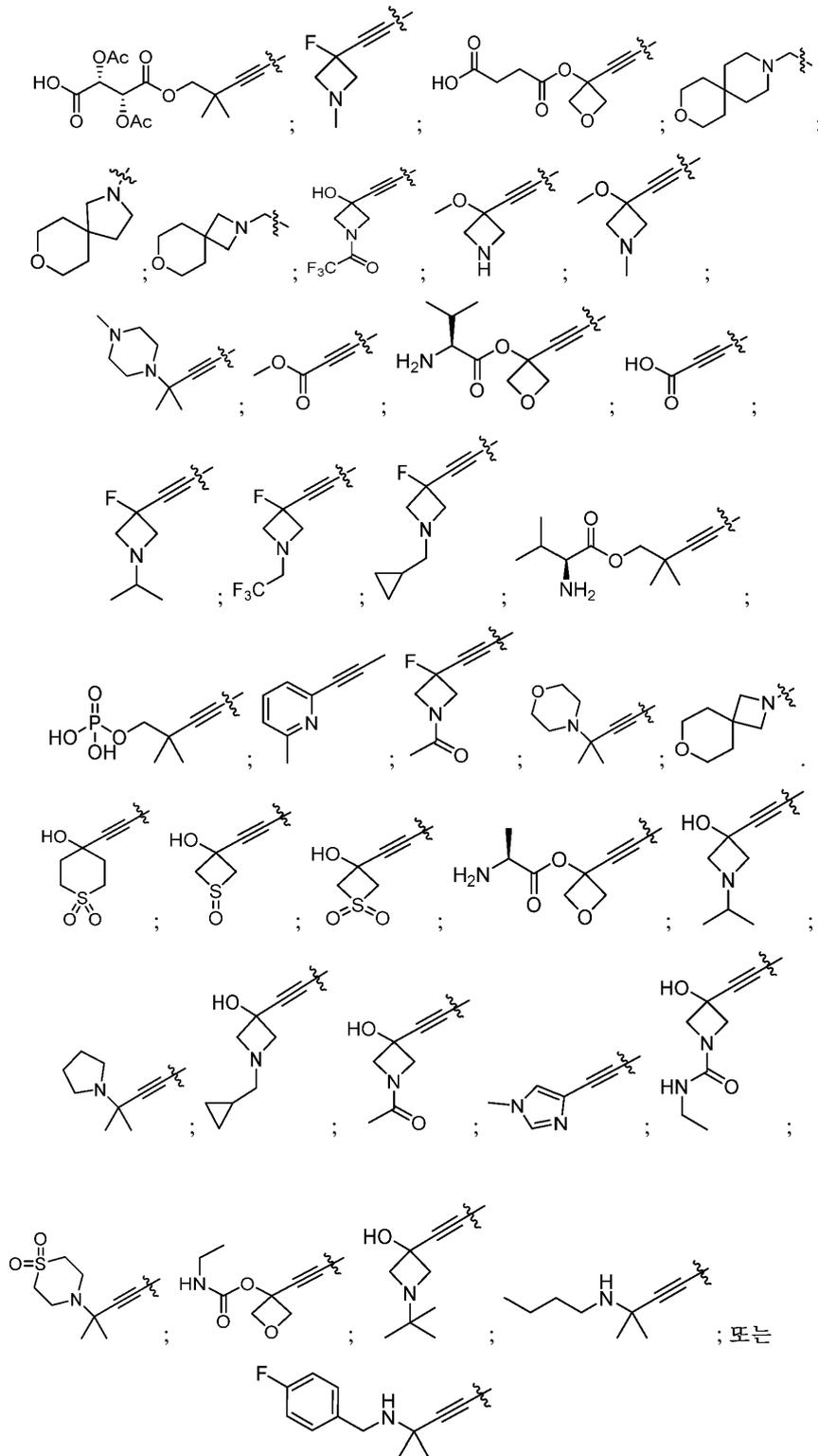
제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R<sup>1</sup>이 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬이고, 1개의 치환기가 -OC(O)-R<sup>8</sup>인 화합물.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 R<sup>1</sup>이 하기 중 임의의 것으로부터 선택되는 것인 화합물.







**청구항 33**

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

I-1: (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;

I-2: (S)-N-(8-(6-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;

- I-3: (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-4: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-5: (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-6: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-7: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-8: (±)-5-벤질-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-9: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-10: (S)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-11: (±)-N-(8-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]노난-4-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-12: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-13: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-14: (±)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-15: (±)-5-벤질-N-(1-(메틸-d3)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-16: (±)-5-벤질-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-17: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-18: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-3-일에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-19: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-4-일에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-20: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-2-일에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-21: (S)-5-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-22: (S)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-23: (±)-4-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;

- I-24: (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-25: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-26: (±)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-27: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-28: (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-29: (±)-N-(1-(메틸-d3)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-30: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-31: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-32: (S)-1-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;
- I-33: (S)-1-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;
- I-34: (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)에티닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;
- I-35: (S)-4-(4-플루오로페녹시)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)피롤린아미드;
- I-36: 4-(4-플루오로벤질)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;
- I-37: (S)-N-(1-메틸-8-(3-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-38: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드; 또는
- I-39: (±)-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드.

#### 청구항 34

하기 화합물로부터 선택되는 화합물:

- I-1: (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에티닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;
- I-2: (S)-N-(8-(6-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- I-3: (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;
- I-4: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조

[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-5: (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-6: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-7: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-8: (±)-5-벤질-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-9: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-10: (S)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-11: (±)-N-(8-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]노난-4-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-12: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-13: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-14: (±)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-15: (±)-5-벤질-N-(1-(메틸-d3)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-16: (±)-5-벤질-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에티닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-17: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-18: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-3-일에티닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-19: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-4-일에티닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-20: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-2-일에티닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-21: (S)-5-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

I-22: (S)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에티닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;

I-23: (±)-4-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;

I-24: (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;

I-25: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제

핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-26:

(±)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-27: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-28: (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-29: (±)-N-(1-(메틸-d3)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-30: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-31: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-32: (S)-1-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

I-33: (S)-1-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;

I-34: (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;

I-35: (S)-4-(4-플루오로페녹시)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)피콜린아미드;

I-36: 4-(4-플루오로벤질)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;

I-37: (S)-N-(1-메틸-8-(3-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;

I-38: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드; 또는

I-39: (±)-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 부형제, 치료제 또는 그의 조합을 포함하는 조성물.

**청구항 37**

대상체에게 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제35항 또는 제36항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 38**

수용체-상호작용 단백질-1 (RIP1) 키나제를 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제42항 또는 제43항에 따른 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

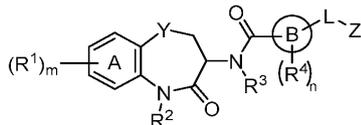
**청구항 39**

대상체에게 (i) 치료 유효량의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물; 또는 (ii) 치료 유효량의 상기 화합물의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환을 치료하는 방법이며, 여기서 대상체는 질환을 갖고 있거나, 또는 갖고 있는 것으로 의심되거나 또는 발병한 것으로 의심되는 대상체이고, 여기서 질환은 수용체-상호작용 단백질-1 (RIP1) 키나제와 관련된 질환인 방법.

**청구항 40**

하기 단계를 포함하는 방법:

화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 단계:



**화학식 I**

(여기서

고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 (a) 1, 2, 또는 3개의 고리 질소 원자를 가지며, 나머지 고리 원자는 탄소이거나; 또는 (b) 1 또는 2개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자를 가지며, 단 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, -C≡CH 또는 -링커-R<sup>6</sup>이고, 여기서 링커 기는 알킬닐이고;

L은 결합, 헤테로원자, 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고;

Y는 CH<sub>2</sub>이고;

Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴 기이고;

R<sup>1</sup>은 할로젠, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기이고, 여기서 링커는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 R<sup>a</sup>이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고;

R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족, C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족, 또는 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭이고;

R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, 또는 -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>이고;

R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로 C<sub>1-10</sub>알킬 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨), C<sub>2-10</sub>알케닐 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨), C<sub>2-10</sub>알킬닐 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨), C<sub>3-6</sub>시클로알킬 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨), 또는 C<sub>5-10</sub>방향족 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨)이고;

R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; C<sub>1-6</sub>알킬 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨); C<sub>3-6</sub>시클로알킬 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨); C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨); C<sub>5-10</sub>아릴 (1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 임의로 치환됨); C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기는 그에 결합된 질소와 함께 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭 (1개 이상의 R<sup>e</sup>로 임의로 치환됨), 또는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (1개 이상의 R<sup>e</sup>로 임의로

치환됨)을 제공하고;

$R^e$ 는 각 경우에 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{5-10}$ 헤테로아릴, 또는  $-OR^a$ 이고;

$R^f$ 는 각 경우에 독립적으로  $R^a$ ,  $R^b$ , 또는  $R^e$ 이거나, 또는 2개의  $R^f$ 기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께  $C_{3-6}$ 시클로알킬기 (1개 이상의  $R^e$ 로 임의로 치환됨), 또는  $C_{3-10}$ 헤테로시클릭 (1개 이상의  $R^e$ 로 임의로 치환됨)을 제공하고;

m은 1 내지 4이고,

n은 0, 1 또는 2이고;

p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임); 및

염증, 네크로토시스 또는 둘 다를 수반하는 질환을 갖는 대상체에게 상기 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 질환이 염증성 또는 면역-조절성 장애인 방법.

#### 청구항 42

제40항에 있어서, 질환이 노화 장애인 방법.

#### 청구항 43

제40항에 있어서, 질환이 하기로부터 선택되는 것인 방법:

근위축성 측삭 경화증 (ALS), 자가면역 증후군, 류마티스 관절염, 제I형 당뇨병, 크론병 및 케양성 결장염을 포함한 염증성 장 질환, 담즙성 간경변증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 어린선, 천식, 화분 알레르기, 가역성 폐쇄성 기도 질환, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 난치성 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응, 알레르기성 비염, 척추관절염, 강직성 척추염, 자가면역 간염, 자가면역 간담도 질환, 뇌혈관 사고, 알레르기성 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐기종, 프리드라이히 운동실조, 루이 소체 질환, 당뇨병성 신경병증, 폴리글루타민 (polyQ) 질환, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 프리온 장애, 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 다발성 골수종-관련 골 장애; 양성 종양, 증식성 장애, 염증성 및 과다증식성 피부 장애, 표피 과다증식, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, 농포성 건선, 수포성 피부염, 다형성 홍반 피부염, 선상 IgA 수포성 피부염, 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 치은 병변, 치조골, 치아 골질, 패혈증, 췌장염, 편평 태선, 천포창, 수포성 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 지방증, 호산구성 근막염, 여드름, 원형 탈모증, 남성형 탈모증, 노인성 탈모증, 각결막염, 춘계 결막염, 각막 알칼리 화상, 베체트병, 베체트병과 연관된 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막, 각막 상피 이영양증, 각막 백반, 안구 천포창, 무륜 케양, 공막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 혈액 장애, 혈액 악성종양, 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 유방 암종, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, ABC 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 원발성 피부 T-세포 림프종, 무증상 또는 무통성 다발성 골수종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), DLBCL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수섬유증, 진성 다혈구혈증, 카포시 육종, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종, 형질세포종, 혈관내 대 B-세포 림프종, IL-1 유발 장애, MyD88 유발 장애, 약물 내성 악성종양, 예컨대 JAK 억제제-내성 악성종양 및 이브루티닙 내성 악성종양, 예를 들어 이브루티닙 내성 혈액 악성종양, 이브루티닙 내성 CLL 및 이브루티닙 내성 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 혈관종, 예컨대 영아 혈관종을 포함한 혈관신생 장애; 패혈증, 패혈성 쇼크, 시겔라증; 편두통, 기관지염, 위 케양, 괴사성 소장결장염, 열 화상과 연관된 장 병변, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 인터류킨-1 전환 효소-연관 열 증후군, 종양 괴사 인자 수용체-연관 주기성 증후군, NEMO-결핍 증후군, HOIL-1 결핍, 선형 유비퀴틴 쇠 어셈블리 컴플렉스 결핍 증후군, 리소솜 축적 질환, 고셔병, GM2 강글리오시드증, 알파

-만노시드축적증, 아스파르틸글루코사민뇨, 폴레스테릴 에스테르 축적 질환, 만성 핵소사미니다제 A 결핍, 시스틴축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알산증, GM1 강글리오시드증, 점액지질증, 영아 유리 시알산 축적 질환, 소아 핵소사미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소솜 산 리파제 결핍, 이염성 백질이영양증, 뮤코폴리사카라이드증 장애, 다중 술파타제 결핍, 니만-픽병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 농축이골증, 샌드호프병, 선들러병, 시알산 축적 질환, 테이-삭스병, 월만병, 헌팅톤병, 파킨슨병, 신경변성 질환, 헌팅톤병, 파킨슨병, 전이성 흑색증, HIV 감염 및 CMV 망막염과 연관된 신경변성, 예컨대 연관된 신경인지 장애 또는 치매, 섬유화 상태 예컨대, 비알콜성 지방간염 및 심장 상태 예컨대, 허혈 재관류; 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 홍반증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 라이더 증후군, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장  $\beta$ -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염, 건선성 관절염, 및 다른 관절염성 상태, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 동종이식편 거부, 골수 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 발열, 인플루엔자, 만성 골수 백혈병; 고형 종양을 포함한 혈관신생 장애; 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), AIDS, ARC 또는 악성종양, 포진을 포함한 바이러스성 질환; 졸증, 심근경색, 동맥경화증, 아테롬성동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발동맥염, 심근 허혈, 졸증 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 보존, 이식 또는 허혈성 질환 시에 발생하는 기관의 허혈-재관류 손상, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 심상성 천포창, 자가면역/다발성 근염, 피부근염, 심상성 백피증, 광알레르기성 감수성, 허혈 재관류 손상, 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상, 다계통 위축, 파킨슨-플러스 증후군, 전두측두엽 치매, 두개내 출혈, 뇌출혈, 진행성 근육 위축, 가성 연수 마비, 진행성 연수 마비, 척수성 근육 위축, 유전성 근육 위축, 말초 신경병증, 진행성 핵상 마비, 피질기저 변성, 탈수초성 질환, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SoJIA) 또는 스틸병, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌 증후군, 항-인지질 증후군 (APS), 원발성 경화성 담관염 (PSC), 신장 이식, 수술, 급성 신장 손상 (AKI), 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 시토카인 방출 증후군 (CRS), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), COVID-19로 인한 ARDS, 감염후 자가면역 질환, 류마티스성 열, 감염후 사구체신염, 전신 경화증, 뇌혈관 사고 (CVA), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), NEMO- 결핍 증후군 (F-카파-B 필수 조정자 유전자 (또한 IKK 감마 또는 IKKG로도 공지됨) 결핍 증후군), 실질 기관 악성종양, 리소솜 축적 질환, 녹내장, 망막 변성 질환, 망막 허혈/재관류 손상, 신장 허혈 재관류 손상, 백내장, 철침착증, 색소성 망막염, 망막 변성, 망막 박리, 노인성 황반 변성, 유리체 반흔형성, 탄저병 치사 독소 유발 패혈성 쇼크, LPS에 의해 유발된 세포 사멸, 감염성 뇌병증, 뇌염, 알레르기성 뇌척수염, 자가면역 포도막망막염, 거대 세포 동맥염, 국한성 장염, 육아종성 장염, 원위 회장염, 국한성 회장염, 말단 회장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 경피증, 전신 경피증, 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 중심 원형 맥락막 이영양증, 베스트병, 성인 난황상 질환, 무늬 이영양증, 근시성 변성, 중심 장액성 망막병증, 스타르가르트병, 추체-간체 이영양증, 노스 캐롤라이나 이영양증, 감염성 망막염, 염증성 망막염, 포도막염, 후방 포도막염, 독성 망막염 및 광-유발 독성, 황반 부종, 중심 원형 맥락막 이영양증, 베스트병, 성인 난황상 질환, 무늬 이영양증, 시신경 손상, 시신경염, 시신경병증, 중심 망막 동맥 폐쇄, 허혈성 시신경병증 (예를 들어, 동맥염성 또는 비-동맥염성 전방 허혈성 신경병증 및 후방 허혈성 시신경병증), 압박성 시신경병증, 침윤성 시신경병증, 외상성 시신경병증, 미토콘드리아 시신경병증 (예를 들어, 레베르 시신경병증), 영양 시신경병증, 독성 시신경병증 및 유전성 시신경병증, 여성 시신경 위축, 베르 증후군, 크로이츠펠트-야콥병), 진행성 핵상 마비, 유전성 경직성 부전마비, 지주막하 출혈, 주산기 뇌 손상, 준임상 뇌 손상, 척수 손상, 무산소-허혈성 뇌 손상, 뇌 허혈, 초점성 뇌 허혈, 전뇌 허혈, 및 저산소성 저산소증, 복막 투석액 (PDF) 및 PD-관련 부작용에 의해 유발된 복막 손상, 사구체 질환, 세관간질성 질환, 간질성 신염, 폐쇄, 다낭성 신장 질환), 초점성 사구체경화증, 면역 복합체 신병증, 당뇨병성 신병증, 굿페스처 증후군, 간세포성암, 췌장암, 비뇨기암, 방광암, 결장직장암, 결장암, 유방암, 전립선암, 전립선 비대증, 신암, 신장 암종, 간 암종, 부신 암종, 갑상선암, 담낭암, 복막암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두경부암, 신경내분비암, CNS 암, 뇌 종양 (예를 들어, 뇌의 암종, 신경교종, 역형성 핍지교종, 성인 다형성 교모세포종, 및 성인 역형성 성상세포종), 골암, 연부 조직 육종, 망막모세포종, 신경모세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 윌름스 종양, 영양막 신생물, 상피 신생물, 위 암종, 난소의 암종, 직장 암종, 전립선 암종, 췌장의 암종, 폐 암종, 질의 암종, 자궁경부의 암종, 고환의 암종, 비뇨생식관의 암종, 식도의 암종, 후두의 암종, 피부의 암종, 골의 암종, 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 위장암, 선종, 선암종, 각화극세포종, 표피양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 결장 암종, 결장직장 선종, 혈관주위세포종, 점액양 암종, 원형 세포 암종, 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 구강 암종, 외음부암, 부신 피질의 암, ACTH 생산 종양, 및

백혈병, 호흡기 감염성 바이러스, 에컨대 인플루엔자 바이러스, 리노바이러스, 코로나 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, RS 바이러스, 아데노 바이러스, 레오 바이러스 등), 포진 바이러스에 의해 유발된 대상 포진, 로타바이러스에 의해 유발된 설사, 바이러스성 간염, AIDS, 박테리아 감염성 질환, 에컨대 바실루스 세레우스 (*Bacillus cereus*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 장출혈성 에스케리키아 콜라이 (*Enterohemorrhagic Escherichia coli*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), MRS A, 살모넬라 (*Salmonella*), 보툴리누스(*Botulinus*), 칸디다(*Candida*), 파제트병, 연골무형성증, 골연골염, 부갑상선기능항진증, 골형성 부진증, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 유발된 괴사, 바이러스성 간염에 의해 유발된 괴사, 쇼크에 의해 유발된 괴사, 무산소증에 의해 유발된 괴사, B-바이러스 간염, 비-A/비-B형 간염, 간경변증, 알콜성 간 질환, 알콜성 간경변증, 알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 아세트아미노펜 독성, 간독성, 간부전, 전격성 간부전, 후기-발병 간부전, "급만성" 간부전, 만성 신장 질환, 신장 상해/손상, 신염에 의해 유발된 신장 상해/손상, 신장 이식에 의해 유발된 신장 상해/손상, 수술에 의해 유발된 신장 상해/손상, 신독성 약물의 투여에 의해 유발된 신장 상해/손상, 화학요법 효과의 증대, 시토메갈로바이러스 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 외상, 만성 박테리아 감염, 환경 오염, 노화, 저기압병증에 의해 유발된 질환, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 유발된 질환, 근육 이영양증, 농피증 및 세자리 증후군, 애디슨병, 가막성 결장염, 약물 또는 방사선에 의해 유발된 결장염, 허혈성 급성 신기능부전, 만성 신기능부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 유발된 중독증, 선천성 저포스파타제증, 섬유종성 병변, 섬유성 이형성, 골 전환, 골용해성 골 질환, 외상 골 수술 후 치료, 인공 관절 수술 후 치료, 성형 골 수술 후 치료, 치과 수술 후 치료, 골 화학요법 치료 또는 골 방사선요법 치료, 골암, 취약성 플라크, 장애, 폐쇄성 장애, 협착, 관상 동맥 장애, 말초 동맥 장애, 동맥 폐쇄, 동맥류 형성, 외상후 동맥류 형성, 재협착, 수술후 이식편 폐쇄, 길랑-바레 증후군, 메니에르병, 다발신경염, 다발성 신경염, 단일신경염, 신경근병증, 갑상선기능항진증, 바세도우병, 자가면역 특발성 혈소판감소성 자반증 (자가면역 ITP), 막성 신염, 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 중증 근무력증, 한랭 및 온난 응집소 질환, 예반 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 자가면역 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적모구성 빈혈, 적혈구무형성증, 또는 그의 조합.

**청구항 44**

제40항에 있어서, 질환이 골수이형성 증후군인 방법.

**청구항 45**

제40항에 있어서, 질환이 아토피성 피부염, 류마티스 관절염 및 강직성 척추염으로부터 선택되는 것인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 앞서 출원된 미국 가출원 번호 62/897,223 (2019년 9월 6일 출원); 62/932,404 (2019년 11월 7일 출원); 63/001,016 (2020년 3월 27일 출원); 63/004,290 (2020년 4월 2일 출원); 63/004,319 (2020년 4월 2일 출원) 및 63/004,301 (2020년 4월 2일 출원)의 우선 출원일의 이익을 주장한다.
- [0003] 분야
- [0004] 본 개시내용은 에컨대 수용체-상호작용 단백질-1 키나제 ("RIP1")를 억제하고, RIP1과 관련된 질환 및/또는 상태를 치료하기 위한 화합물 및 상기 화합물을 제조 및 사용하는 방법에 관한 것이다.

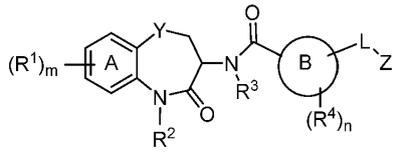
**배경 기술**

- [0005] 수용체-상호작용 단백질-1 키나제 (본원에서 "RIP1"로 지칭됨)는 티로신 키나제-유사 패밀리에 속하며, 선천성 면역 신호전달에 관여하는 세틴/트레오닌 단백질 키나제이다. RIP1은 세포 신호전달을 조절하는 데 중추적 역할을 하며, 프로그램화된 세포 사멸에서의 그의 역할은 다양한 염증성 질환, 에컨대 염증성 장 질환, 건선, 및 염증 및/또는 괴사성 세포 사멸과 연관된 기타 질환 및/또는 상태와 연관된다.

**발명의 내용**

- [0006] 요약

[0007] 본 개시내용에 따른 개시된 화합물은 화학식 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, N-옥시드, 용매화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 가질 수 있다.



화학식 I

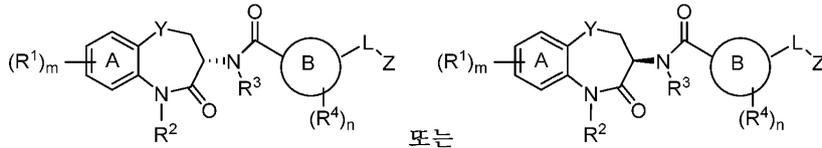
[0008]

[0009]

화학식 I와 관련하여, 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 (a) 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자를 가지며, 나머지 고리 원자는 탄소이거나; 또는 (b) 1 또는 2개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자를 가지며, 단 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, -C≡CH 또는 -링커-R<sup>6</sup>이고, 여기서 링커 기는 알킬닐이고; L은 결합, 헤테로 원자 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고; Y는 CH<sub>2</sub>이고; Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이고; 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 할로겐, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기이며, 여기서 링커는 결합 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 헤테로시클릴, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이고; R<sup>2</sup>는 R<sup>a</sup>이고; R<sup>3</sup>은 R<sup>a</sup>이고, 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 R<sup>c</sup>이고; R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족, C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭, 또는 C<sub>3-10</sub>스피로헤테로시클릭이고; R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>알킬 (1 또는 2개의 NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, 카르복실, 또는 그의 조합으로 치환되고 방향족 모이어티, -SH, -O-아실, 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>로 임의로 추가로 치환됨)이고; R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub>알킬, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub>알케닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub>알키닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>방향족이고; R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup> 또는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릴로 치환될 수 있는 C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭; 1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>아릴; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기는 그에 결합된 질소와 함께 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴을 제공하고; R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 할로겐, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이거나; 및 R<sup>f</sup>는 각 경우에 독립적으로 -알킬-포스페이트, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 또는 R<sup>c</sup>이거나, 또는 2개의 R<sup>f</sup> 기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께 C<sub>2-6</sub>알케닐 기, 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬 기, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup> 또는 아실로 치환될 수 있는 C<sub>3-10</sub>헤테로시클릭을 제공하고; m은 1, 2, 3, 또는 4이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0010]

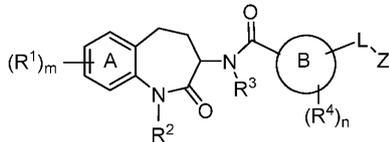
특정 실시양태의 경우, 고리 B는 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 트리아졸릴이다. 예를 들어, 고리 B가 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 또는 트리아졸릴인 경우, L은 헤테로원자 또는 C<sub>1-10</sub>지방족일 수 있고; Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴일 수 있고; 각각의 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴 또는 C<sub>1-10</sub>지방족일 수 있고; R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-10</sub>지방족일 수 있고; R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-10</sub>지방족일 수 있고; 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 할로겐 또는 C<sub>1-10</sub>지방족일 수 있고; m은 1, 2, 3 또는 4일 수 있고; n은 0, 1 또는 2일 수 있다. 통상의 기술자는 하기 화학식을 갖는 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 입체이성질체의 화합물이 화학식 I에 포함된다는 것을 인지할 것이다.



[0011]

[0012]

추가 실시양태에서, 화합물은 화학식 IA를 충족시키는 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염, N-옥시드, 용매화물, 또는 그의 입체이성질체를 가질 수 있다.



화학식 IA

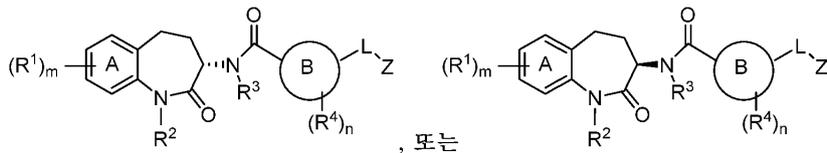
[0013]

[0014]

화학식 IA와 관련하여, 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자를 가지며, 나머지 고리 원자는 탄소이고; L은 결합, 헤테로원자 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고; Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이고; 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 할로젠, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기이고, 여기서 링커는 결합 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 헤테로시클릴, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이고; R<sup>2</sup>는 R<sup>a</sup>이고; R<sup>3</sup>은 R<sup>a</sup>이고; 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고; R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족, C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭, 또는 C<sub>3-10</sub>스피로헤테로시클릭이고; R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>알킬 (1 또는 2개의 NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, 카르복실, 또는 그의 조합으로 치환되고 방향족 모이어티, -SH, -O-아실, 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>로 임의로 추가로 치환됨)이고; R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub>알킬, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub>알케닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub>알키닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>방향족이고; R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup> 또는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릴로 치환될 수 있는 C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭; 1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>아릴; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기는 그에 결합된 질소와 함께 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴을 제공하고; R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이고; R<sup>f</sup>는 각 경우에 독립적으로 -알킬-포스페이트, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 또는 R<sup>e</sup>이거나, 또는 2개의 R<sup>f</sup> 기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께 C<sub>2-6</sub>알케닐 기, 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬 기, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup> 또는 아실로 치환될 수 있는 C<sub>3-10</sub>헤테로시클릭을 제공하고; m은 1, 2, 3, 또는 4이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0015]

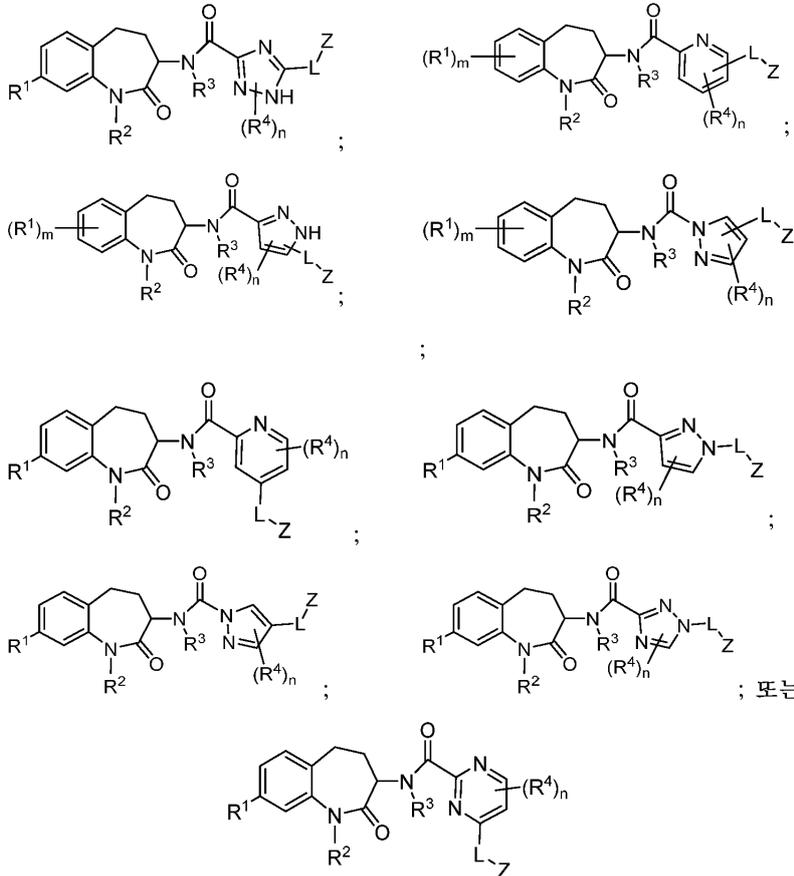
통상의 기술자는 하기 예시된 화학식을 갖는 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 모든 입체이성질체의 화합물이 화학식 IA에 포함된다는 것을 인지할 것이다.



[0016]

[0017]

개시된 피리딘-, 피리미딘-, 트리아졸-, 및 피라졸-유형 화합물의 특정한 예시적인 실시양태와 관련하여, 이러한 화합물은 하기 나타낸 바와 같은 화학식 (그의 임의의 및 모든 입체이성질체를 포함함)을 가질 수 있다.

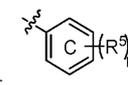


[0018]

[0019]

각각의 상기 화학식과 관련하여, 특정 화합물은 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 메틸로서의 R<sup>2</sup> 및/또는 R<sup>3</sup>; 각각 독립적으로 할로겐 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 클로로, 플루오로 또는 메틸로서의 R<sup>4</sup>를 갖고; n은 0, 1 또는 2이고; L은 헤테로원자, 예컨대 산소, 또는 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 -CH<sub>2</sub>이고; Z는 아릴 또는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬이다.

[0020]

특정 화합물의 경우, Z는  이고, 여기서 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고, p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 예를 들어, 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 할로겐 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 플루오로 또는 메틸일 수 있다. Z는 또한 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 메틸; 또는 시클로알킬, 예컨대 시클로부틸 또는 시클로펜틸일 수 있다. 특정 실시양태의 경우, -L-Z 모이어티는 페녹시, 4-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 2-플루오로페녹시, 2,4-디플루오로페녹시, 2,6-디플루오로페녹시, 4-플루오로벤질, 2,6-디메틸페녹시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 메톡시, 4-메틸페녹시 또는 벤질이다.

[0021]

특정 화합물의 경우, 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 헤테로시클릴, 비치환된 C<sub>1-10</sub>지방족, 또는 -OH, 할로겐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 헤테로시클릴, 아미노, 알콕시, 포스페이트, 시클로알킬, 알케닐, -OC(O)NH(C<sub>1-4</sub>알킬)-아미노, -OC(O)R<sup>8</sup>; 또는 -OC(O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C<sub>1-10</sub>지방족이다. -OC(O)-R<sup>8</sup>

치환기는 아미노산, 특히 자연 발생 아미노산으로부터 유래될 수 있고, 여기서  $-OC(O)-R^8$ 의  $-OC(O)-$  모이어티는 아미노산 상의 산 모이어티에 상응하고,  $R^8$ 은  $-N(R^{10})_2$  또는 질소-함유 비방향족 헤테로시클릴을 포함하고, 여기서  $R^{10}$ 은 H 또는 카르복실 에스테르이다.  $R^1$ 은 또한  $C_{1-10}$ 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 히드록실, 옥세타닐, 아제티디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐 또는 포스페이트로 치환된 알킬일 수 있다.  $R^1$ 은 또한 8- 내지 12-원 스피로헤테로시클릴일 수 있다.

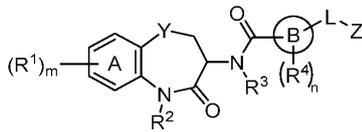
[0022] 예시적인 개시된 화합물은 화합물 I-1 내지 I-39를 포함한다.

[0023] 개시된 실시양태는 또한 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 이러한 조성물은 부형제, 추가의 치료제 또는 그의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0024] 방법은 대상체에게 개시된 화합물 또는 화합물들, 또는 개시된 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태는 수용체-상호작용 단백질-1 (RIP1) 키나제를 개시된 화합물 또는 화합물들, 또는 개시된 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것에 관한 것이다.

[0025] 한 특정 방법 실시양태는 하기를 포함한다:

[0026] 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 단계:



화학식 I

[0027]

[0028] (여기서 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고; L은 결합, 헤테로원자, 또는  $R^a$ 이며, 단  $R^a$ 는 H 또는 D가 아니고; Y는  $CH_2$ 이고; Z는  $C_{1-10}$ 지방족 (예컨대  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐, 또는  $C_{3-6}$ 시클로알킬); 또는 아릴

기, 예컨대 이고;  $R^1$ 은 할로젠,  $-C\equiv CH$ , 또는 -링커- $R^6$  기이고, 여기서 링커는  $R^a$ 이며, 단  $R^a$ 는 H 또는 D가 아니고,  $R^6$ 은  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$ , 또는  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ 이고;  $R^2$  및  $R^3$ 은  $R^a$ 이고;  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로  $R^c$ 이고;  $R^a$ 는 각 경우에 대해 독립적으로 H 또는 D (L이  $R^a$ 인 실시양태는 제외),  $C_{1-10}$ 지방족 (예컨대  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐, 또는  $C_{3-6}$ 시클로알킬),  $C_{1-10}$ 할로지방족,  $C_{5-10}$ 방향족, 또는  $C_{3-6}$ 헤테로시클릭이고;  $R^b$ 는 각 경우에 대해 독립적으로  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ , 또는  $-C(O)NR^dR^d$ 이고;  $R^c$ 는 각 경우에 대해 독립적으로  $C_{1-10}$ 알킬 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음),  $C_{2-10}$ 알케닐 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음),  $C_{2-10}$ 알키닐 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음),  $C_{3-6}$ 시클로알킬 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음), 또는  $C_{5-10}$ 방향족 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음)이고;  $R^d$ 는 각 경우에 대해 독립적으로 H;  $C_{1-6}$ 알킬 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음);  $C_{3-6}$ 시클로알킬 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음);  $C_{3-6}$ 헤테로시클릭 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음);  $C_{5-10}$ 아릴 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^b$ 로 치환될 수 있음);  $C_{5-10}$ 헤테로아릴 (이는 1, 2 또는 3개의  $R^e$ 로 치환될 수 있음)이거나; 또는 2개의  $R^d$  기는 그에 결합된 질소와 함께  $C_{3-9}$ 헤테로시클릭 (이는 1개 이상의  $R^e$ 로 치환될 수 있음), 또는  $C_{5-10}$ 헤테로아릴 (이는 1개 이상의  $R^e$ 로 치환될 수 있음)을 제공하고;  $R^e$ 는 각 경우에 대해 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{5-10}$ 헤테로아릴, 또는  $-OR^a$ 이고;  $R^f$ 는 각 경우에 대해 독립적으로  $R^a$ ,  $R^b$ , 또는  $R^e$ 이거나, 또는 2개의  $R^f$  기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께  $C_{3-6}$ 시클로알킬 기

(이는 1개 이상의 R<sup>c</sup>로 치환될 수 있음), 또는 C<sub>3-10</sub>헤테로시클릭 (이는 1개 이상의 R<sup>c</sup>로 치환될 수 있음)을 제공  
 하고; m은 1 내지 4, 예컨대 1, 2, 3, 또는 4이고; n은 0, 1 또는 2이고; p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5임); 및

[0029] 수용체-상호작용 단백질-1 ("RIP1") 키나제와 관련된 질환을 갖는 상기 대상체에게 화합물 또는 조성물을 투여  
 하는 단계.

[0030] 이러한 방법 실시양태에 따라 치료될 수 있는 질환의 예는 염증, 네크로토시스 또는 둘 다와 연관된 질환 또는  
 장애를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 질환은 자가면역 및 증식성 장애를 비롯한  
 염증성 또는 면역-조절성 장애이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물로부터 치료되는 질환은 하기로부터  
 선택될 수 있다: 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 자가면역 증후군, 류마티스 관절염, 제I형 당뇨병, 크론병 및 케  
 양성 결장염을 포함한 염증성 장 질환, 담즙성 간경변증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 어린선, 천식, 화분  
 알레르기, 가역성 폐쇄성 기도 질환, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만  
 성 또는 난치성 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응, 알레르기성 비염, 척추관절염, 강직성 척추염, 자가면역 간  
 염, 자가면역 간담도 질환, 뇌혈관 사고, 알레르기성 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐기종, 프리드라이히 운동실  
 조, 루이 소체 질환, 당뇨병성 신경병증, 폴리글루타민 (polyQ) 질환, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 프리온 장애,  
 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 다발성 골수종-관련 골 장애; 양성 종양, 증식성 장애, 염증성 및 과다증  
 식성 피부 장애, 표피 과다증식, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, 농포  
 성 건선, 수포성 피부염, 다형성 홍반 피부염, 선상 IgA 수포성 피부염, 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 치은  
 병변, 치조골, 치아 골질, 패혈증, 췌장염, 편평 태선, 천포창, 수포성 유천포창, 수포성 표피박리증,  
 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 지방증, 호산구성 근막염, 여드름, 원형 탈모증, 남성  
 형 탈모증, 노인성 탈모증, 각결막염, 춘계 결막염, 각막 알칼리 화상, 베체트병, 베체트병과 연관된 포도막염,  
 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막, 각막 상피 이영양증, 각막 백반, 안구 천포창, 무륜 케양, 공막염, 보그트-  
 코야나기-하라다 증후군, 혈액 장애, 혈액 악성종양, 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 유방 암증, 여  
 포성 암증, 미분화 암증, 유두상 암증, 정상피종, 흑색종, ABC 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 발덴스트림  
 마크로글로불린혈증, 원발성 피부 T-세포 림프종, 무증상 또는 무통성 다발성 골수종, 백혈병, 급성 골수성 백  
 혈병 (AML), DLBCL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백  
 혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 골수이형성 증후군 (MDS), 골  
 수섬유증, 진성 다혈구형증, 카포시 육종, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종, 형질세포종, 혈관내 대 B-세포  
 림프종, IL-1 유발 장애, MyD88 유발 장애, 약물 내성 악성종양, 예컨대 JAK 억제제-내성 악성종양 및 이브루티  
 닙 내성 악성종양, 예를 들어 이브루티닙 내성 혈액 악성종양, 이브루티닙 내성 CLL 및 이브루티닙 내성 발덴스  
 트림 마크로글로불린혈증, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈  
 관화, 혈관종, 예컨대 영아 혈관종을 포함한 혈관신생 장애; 패혈증, 패혈성 쇼크, 시겔라증; 편두통,  
 기관지염, 위 케양, 괴사성 소장결장염, 열 화상과 연관된 장 병변, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만  
 세포증, 인터류킨-1 전환 효소-연관 열 증후군, 종양 괴사 인자 수용체-연관 주기성 증후군, NEMO-결핍 증후군,  
 HOIL-1 결핍, 선형 유비퀴틴 쇠 어셈블리 킴플렉스 결핍 증후군, 리소솜 축적 질환, 고셔병, GM2 강글리오시드  
 증, 알파-만노시드축적증, 아스파르틸글루코사민노, 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 만성 핵소사미니다제 A 결  
 핏, 시스틴축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알산증, GM1 강글리오시드증, 점액지질  
 증, 영아 유리 시알산 축적 질환, 소아 핵소사미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소솜 산 리파제 결핍, 이염성 백질  
 이영양증, 뮤코폴리사카라이드증 장애, 다중 술파타제 결핍, 니만-픽병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 농  
 축이골증, 샌드호프병, 언들러병, 시알산 축적 질환, 테이-삭스병, 월만병, 헌팅톤병, 파킨슨병, 신경변성  
 질환, 헌팅톤병, 파킨슨병, 전이성 흑색종, HIV 감염 및 CMV 망막염과 연관된 신경변성, 예컨대 연관된 신경인  
 지 장애 또는 치매, 섬유화 상태 예컨대, 비알콜성 지방간염 및 심장 상태 예컨대, 허혈 재관류; 알레르기, 성  
 인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 홍반증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역  
 위염, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증 반응, 결핵, 아  
 테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 라이터 증후군, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β-세포 질환; 광범  
 성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염, 건선성 관절염, 및 다른 관절염성 상  
 태, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 동종이식편  
 거부, 골수 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 발열, 인플루엔자, 만성 골수  
 백혈병; 고형 종양을 포함한 혈관신생 장애; 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), AIDS,  
 ARC 또는 악성종양, 포진을 포함한 바이러스성 질환; 졸중, 심근경색, 동맥경화증, 아테롬성동맥경화증, 대동맥  
 염 증후군, 결절성 다발동맥염, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및

신장 재관류 손상, 보존, 이식 또는 허혈성 질환 시에 발생하는 기관의 허혈-재관류 손상, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 심상성 천포창, 자가면역/다발성 근염, 피부근염, 심상성 백피증, 광알레르기성 감수성, 허혈 재관류 손상, 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상, 다계통 위축, 파킨슨-플러스 증후군, 전두측두엽 치매, 두개내 출혈, 뇌출혈, 진행성 근육 위축, 가성 연수 마비, 진행성 연수 마비, 척수성 근육 위축, 유전성 근육 위축, 말초 신경병증, 진행성 핵상 마비, 피질기저 변성, 탈수초성 질환, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SoJIA) 또는 스틸병, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌 증후군, 항-인지질 증후군 (APS), 원발성 경화성 담관염 (PSC), 신장 이식, 수술, 급성 신장 손상 (AKI), 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 시토카인 방출 증후군 (CRS), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), COVID-19로 인한 ARDS, 감염후 자가면역 질환, 류마티스성 열, 감염후 사구체신염, 전신 경화증, 뇌혈관 사고 (CVA), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), NEMO- 결핍 증후군 (F-카파-B 필수 조정자 유전자 (또한 IKK 감마 또는 IKKG로도 공지됨) 결핍 증후군), 실질 기관 악성종양, 리소솜 축적 질환, 녹내장, 망막 변성 질환, 망막 허혈/재관류 손상, 신장 허혈 재관류 손상, 백내장, 철침착증, 색소성 망막염, 망막 변성, 망막 박리, 노인성 황반 변성, 유리체 반흔형성, 탄저병 치사 독소 유발 패혈성 쇼크, LPS에 의해 유발된 세포 사멸, 감염성 뇌병증, 뇌염, 알레르기성 뇌척수염, 자가면역 포도막망막염, 거대 세포 동맥염, 국한성 장염, 육아종성 장염, 원위 회장염, 국한성 회장염, 말단 회장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 경피증, 전신 경피증, 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 중심 원형 맥락막 이영양증, 베스트병, 성인 난황상 질환, 무늬 이영양증, 근시성 변성, 중심 장액성 망막병증, 스타르가르트병, 추체-간체 이영양증, 노스 캐롤라이나 이영양증, 감염성 망막염, 염증성 망막염, 포도막염, 후방 포도막염, 독성 망막염 및 광-유발 독성, 황반 부종, 중심 원형 맥락막 이영양증, 베스트병, 성인 난황상 질환, 무늬 이영양증, 시신경 손상, 시신경염, 시신경병증, 중심 망막 동맥 폐쇄, 허혈성 시신경병증 (예를 들어, 동맥염성 또는 비-동맥염성 전방 허혈성 신경병증 및 후방 허혈성 시신경병증), 압박성 시신경병증, 침윤성 시신경병증, 외상성 시신경병증, 미토콘드리아 시신경병증 (예를 들어, 레베르 시신경병증), 영양 시신경병증, 독성 시신경병증 및 유전성 시신경병증, 여성 시신경 위축, 베르 증후군, 크로이츠펠트-야콥병), 진행성 핵상 마비, 유전성 경직성 부전마비, 지주막하 출혈, 주산기 뇌 손상, 준임상 뇌 손상, 척수 손상, 무산소-허혈성 뇌 손상, 뇌 허혈, 초점성 뇌 허혈, 전뇌 허혈, 및 저산소성 저산소증, 복막 투석액 (PDF) 및 PD-관련 부작용에 의해 유발된 복막 손상, 사구체 질환, 세관간질성 질환, 간질성 신염, 폐쇄, 다낭성 신장 질환), 초점성 사구체경화증, 면역 복합체 신병증, 당뇨병성 신병증, 굿페스처 증후군, 간세포성암, 췌장암, 비뇨기암, 방광암, 결장직장암, 결장암, 유방암, 전립선암, 전립선 비대증, 신암, 신장 암종, 간 암종, 부신 암종, 갑상선암, 담낭암, 복막암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두경부암, 신경내분비 암, CNS 암, 뇌 종양 (예를 들어, 뇌의 암종, 신경교종, 역형성 편지교종, 성인 다형성 교모세포종, 및 성인 역형성 성상세포종), 골암, 연부 조직 육종, 망막모세포종, 신경모세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 윌름스 종양, 영양막 신생물, 상피 신생물, 위 암종, 난소의 암종, 직장 암종, 전립선 암종, 췌장의 암종, 폐 암종, 질의 암종, 자궁경부의 암종, 고환의 암종, 비뇨생식관의 암종, 식도의 암종, 후두의 암종, 피부의 암종, 골의 암종, 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 위장암, 선종, 선암종, 각화극세포종, 표피양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 결장 암종, 결장직장 선종, 혈관주위세포종, 점액양 암종, 원형 세포 암종, 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 구강 암종, 외음부암, 부신 피질의 암, ACTH 생산 종양, 및 백혈병, 호흡기 감염성 바이러스, 예컨대 인플루엔자 바이러스, 리노바이러스, 코로나 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, RS 바이러스, 아데노 바이러스, 레오 바이러스 등), 포진 바이러스에 의해 유발된 대상 포진, 로타바이러스에 의해 유발된 설사, 바이러스성 간염, AIDS, 박테리아 감염성 질환, 예컨대 바실루스 세레우스(*Bacillus cereus*), 비브리오 파라헤몰리틱우스(*Vibrio parahaemolyticus*), 장출혈성 에스케리키아 콜라이(*Enterohemorrhagic Escherichia coli*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), MRS A, 살모넬라(*Salmonella*), 보툴리누스(*Botulinus*), 칸디다(*Candida*), 파제트병, 연골무형성증, 골연골염, 부갑상선기능항진증, 골형성 부전증, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 유발된 괴사, 바이러스성 간염에 의해 유발된 괴사, 쇼크에 의해 유발된 괴사, 무산소증에 의해 유발된 괴사, B-바이러스 감염, 비-A/비-B형 감염, 간경변증, 알콜성 간 질환, 알콜성 간경변증, 알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 아세트아미노펜 독성, 간독성, 간부전, 전격성 간부전, 후기-발병 간부전, "급만성" 간부전, 만성 신장 질환, 신장 상해/손상, 신염에 의해 유발된 신장 상해/손상, 신장 이식에 의해 유발된 신장 상해/손상, 수술에 의해 유발된 신장 상해/손상, 신독성 약물의 투여에 의해 유발된 신장 상해/손상, 화학요법 효과의 증대, 시토메갈로바이러스 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 외상, 만성 박테리아 감염, 환경 오염, 노화, 저기압병증에 의해 유발된 질환, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 유발된 질환, 근육 이영양증, 농피증 및 세자리 증후군, 애디슨병, 가막성 결장염, 약물 또는 방사선에 의해 유발된 결장염, 허혈성 급성 신기능부전, 만성 신기능부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 유발된 중독증, 선천성 저포스파타제증, 섬유종성 병변, 섬유성 이형성, 골 전환, 골

용해성 골 질환, 외상 골 수술 후 치료, 인공 관절 수술 후 치료, 성형 골 수술 후 치료, 치과 수술 후 치료, 골 화학요법 치료 또는 골 방사선요법 치료, 골암, 취약성 플라크, 장애, 폐쇄성 장애, 협착, 관상 동맥 장애, 말초 동맥 장애, 동맥 폐쇄, 동맥류 형성, 외상후 동맥류 형성, 재협착, 수술후 이식편 폐쇄, 길랑-바레 증후군, 메니에르병, 다발신경염, 다발성 신경염, 단일신경염, 신경근병증, 갑상선기능항진증, 바세도우병, 자가면역 특발성 혈소판감소성 자반증 (자가면역 ITP), 막성 신염, 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 중증 근無力증, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 자가면역 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적모구성 빈혈, 적혈구무형성증, 또는 그의 조합.

[0031] 일부 실시양태에서, 질환은 골수이형성 증후군이다. 일부 실시양태에서, 질환은 아토피성 피부염, 류마티스 관절염, 또는 강직성 척추염이다.

[0032] 본 개시내용의 상기 및 다른 목적 및 특징은 하기 상세한 설명으로부터 보다 명백해질 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0033] 상세한 설명

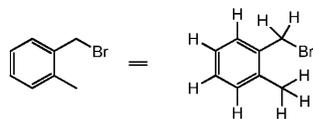
[0034] I. 용어의 개관

[0035] 하기 용어 및 방법의 설명은 본 개시내용을 보다 잘 설명하고 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 개시내용을 실시할 수 있도록 안내하기 위해 제공된다. 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 지칭한다. 용어 "또는"은 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 언급된 대체 요소 중 단일 요소 또는 둘 이상의 요소의 조합을 지칭한다. 본원에 사용된 "포함하다"는 "포괄하다"를 의미한다. 따라서, "A 또는 B를 포함하는"은 추가의 요소를 배제하지 않으면서 "A, B, 또는 A 및 B를 포괄하는" 것을 의미한다.

[0036] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 또는 청구범위에 사용된 바와 같은 성분의 양, 분자량, 백분율, 온도, 시간 등을 표현하는 모든 수치는 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 암시적으로 또는 명시적으로 달리 나타내지 않는 한, 제시된 수치 파라미터는 표준 시험 조건/방법 하에 추구되는 목적하는 특성 및/또는 검출의 한계에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 논의된 선행 기술로부터 실시양태가 직접적으로 및 명백하게 구별되는 경우에, 실시양태 수치는 단어 "약"이 명백하게 언급되지 않는 한 근사치가 아니다.

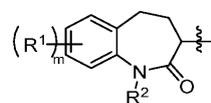
[0037] 달리 설명되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 또는 동일한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재되어 있다. 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시하는 것이며, 제한하려는 것이 아니다.

[0038] 화학 구조가 도시되거나 기재되는 경우에, 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 모든 탄소는 수소를 포함하여 각각의 탄소가 4의 원자수에 따르는 것으로 가정된다. 예를 들어, 하기 도식의 좌측 구조에는 9개의 수소 원자가 내포되어 있다. 우측 구조에는 9개의 수소 원자가 도시되어 있다.



[0039] 때때로 구조 내의 특정 원자는 텍스트 화학식에서 수소 또는 수소 원자를 갖는 것으로, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-로 기재된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 언급된 설명 기술이 유기 구조의 설명에 간결성 및 단순성을 제공하기 위해 화학 분야에서 통상적이라는 것을 이해할 것이다.

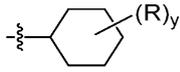
[0041] R 기가 고리계 상에 "부유하는" 것으로 도시된 경우, 예를 들어 하기 기에서의 R<sup>1</sup>의 경우:



[0042] 달리 정의되지 않는 한, 치환기 R (예를 들어, 상기 R<sup>1</sup>)은, 안정한 구조가 형성되는 한, 융합된 비시클릭 고리

계의 임의의 원자 ("~" 기호를 갖는 결합을 보유하는 원자는 제외) 상에 존재할 수 있다.

[0044] 기 R이 예를 들어 하기 화학식에서와 같이 포화 탄소를 함유하는 고리계 상에 존재하는 것으로 도시된 경우:



[0045]

[0046] 이 예에서, y는, 각각이 고리 상의 현재 도시되거나, 내포되거나, 또는 명백하게 정의된 수소를 대체하는 것으로 가정할 때, 1 초과일 수 있고; 달리 정의되지 않는 한, 2개의 R이 동일한 탄소 상에 존재할 수 있다. 간단한 예는 R이 메틸 기인 경우이다. 도시된 구조는 도시된 고리의 탄소 ("환상" 탄소) 상의 같은자리 디메틸로서 존재할 수 있다. 또 다른 예에서, 동일한 탄소 상의 2개의 R는, 상기 동일한 탄소를 포함해서, 고리에 포함되어 스피로시클릭 고리 ("스피로시클릭" 기) 구조를 생성할 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "치환된"은, 예를 들어 용어 "치환된 아릴<sub>C<sub>1-8</sub></sub>알킬" 등의 용어에서의 모든 후속 변형을 지칭하고, 치환은 아릴<sub>C<sub>1-8</sub></sub>알킬 기의 "C<sub>1-8</sub>알킬" 부분, "아릴" 부분 또는 두 부분 모두에서 일어날 수 있다.

[0048] "치환된"은, 명시된 기 또는 모이어티를 변형시키는 데 사용되는 경우, 명시된 기 또는 모이어티의 적어도 1개, 아마도 2개 이상의 수소 원자가 독립적으로 하기 정의된 바와 같은 동일하거나 상이한 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 특정한 실시양태에서, 기, 모이어티 또는 치환기는 "비치환된" 또는 "치환된"으로서 명백하게 정의되지 않는 한 치환 또는 비치환될 수 있다. 따라서, 본원에 명시된 기 중 임의의 것은 문맥상 달리 나타내지 않는 한 또는 특정한 구조 화학식이 치환을 배제하지 않는 한 비치환 또는 치환될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 치환기는 치환된 것으로 명백하게 정의되거나 또는 그렇지 않을 수 있지만, 여전히 임의로 치환되는 것으로 고려된다. 예를 들어, "지방족" 또는 "시클릭" 모이어티는 비치환 또는 치환될 수 있지만, "비치환된 지방족" 또는 "비치환된 시클릭"은 치환되지 않는다.

[0049] 명시된 기 또는 모이어티에서 포화 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 치환하기 위한 "치환체" 또는 "치환기"는, 달리 명시되지 않는 한, -R<sup>60</sup>, 할로, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, 할로알킬, 퍼할로알킬, -CN, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -C(NR<sup>70</sup>)(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>일 수 있고, 여기서 R<sup>60</sup>은 C<sub>1-10</sub>지방족, 헤테로지방족, 또는 시클로지방족, 전형적으로 C<sub>1-6</sub>지방족, 보다 전형적으로 C<sub>1-6</sub>알킬이고, 여기서 R<sup>60</sup>은 임의로 치환될 수 있고; 각각의 R<sup>70</sup>은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 R<sup>60</sup>이고; 각각의 R<sup>80</sup>은 각 경우에 독립적으로 R<sup>70</sup>이거나 또는 대안적으로, 2개의 R<sup>80</sup> 기는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 7-원 헤테로시클로지방족을 형성하고, 그 중 N은 R<sup>70</sup> 치환, 예컨대 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬 치환을 임의로 갖고; 각각의 M<sup>+</sup>는 알짜 단일 양전하를 갖는 반대이온이다. 각각의 M<sup>+</sup>는 각 경우에 독립적으로, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 예컨대 K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; 암모늄 이온, 예컨대 <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; 양성자화된 아미노산 이온, 예컨대 리신 이온, 또는 아르기닌 이온; 또는 알칼리 토류 이온, 예컨대 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, 또는 [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub> (아래첨자 "0.5"는, 예를 들어, 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온 중 하나는 본 개시내용의 화합물의 이온화된 형태일 수 있고, 다른 하나는 클로라이드와 같은 전형적인 반대 이온일 수 있거나, 또는 2개의 이온화된 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온으로서 작용할 수 있거나, 또는 이중 이온화된 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온으로서 작용할 수 있음을 의미함)이다. 구체적 예로서, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>는 -NH<sub>2</sub>, -NH-알킬, -NH-피롤리딘-3-일, N-피롤리디닐, N-피페라지닐, 4N-메틸-피페라진-1-일, N-모르폴리닐 등을 포함한다. 단일 탄소 상의 임의의 2개의 수

소 원자는 또한 예를 들어 =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> 또는 =S로 대체될 수 있다.

[0050] 불포화 탄소를 함유하는 기에서 불포화 탄소 원자 상의 수소 원자를 대체하기 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, -R<sup>60</sup>, 할로, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, 퍼할로알킬, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> 및 M<sup>+</sup>는 상기 정의된 바와 같다. 독립적인 실시양태에서, 치환기는 -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, 또는 -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>가 아니다.

[0051] 이러한 질소 원자를 함유하는 기에서 질소 원자 상의 수소 원자를 대체하기 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, 퍼할로알킬, -CN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)(OR<sup>70</sup>), -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> 및 M<sup>+</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0052] 한 실시양태에서, 치환된 기는 적어도 1개의 치환기 내지 특정 모이어티에 대해 가능한 수의 치환기, 예컨대 1개의 치환기, 2개의 치환기, 3개의 치환기 또는 4개의 치환기를 갖는다.

[0053] 추가로, 기 또는 모이어티가 치환된 치환기로 치환된 실시양태에서, 이러한 치환된 치환기의 중첩은 3개로 제한되어, 중합체의 형성을 방지한다. 따라서, 모 구조에 부착된, 제3 기 상의 치환기인 제2 기 상의 치환기인 제1 기를 포함하는 기 또는 모이어티에서, 제1 (최외곽) 기는 비치환된 치환기로서만 치환될 수 있다. 예를 들어, -(아릴-1)-(아릴-2)-(아릴-3)을 포함하는 기에서, 아릴-3은 그 자체가 치환되지 않은 치환기로서만 치환될 수 있다.

[0054] 본원에 정의된 임의의 기 또는 모이어티는, 구조의 다른 부분에 대한 기 또는 모이어티의 연결성이 명백하게 언급되거나 또는 문맥에 의해 암시되지 않는 한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 예컨대 원자가 규칙을 고려하고/거나, 예시적인 종과 비교하고/거나, 관능기를 고려하여, 개시된 구조의 임의의 다른 부분, 예컨대 모 또는 코어 구조에 연결될 수 있다.

[0055] "아실"은 기 -C(O)R을 지칭하며, 여기서 R은 H, 지방족, 헤테로지방족 또는 방향족 (아릴 및 헤테로아릴 둘 다 포함)이다. 예시적인 아실 모이어티는 -C(O)H, -C(O)알킬, -C(O)C<sub>1-6</sub>알킬, -C(O)C<sub>1-6</sub>할로알킬, -C(O)시클로알킬, -C(O)알케닐, -C(O)시클로알케닐, -C(O)아릴, -C(O)헤테로아릴, 또는 -C(O)헤테로시클릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구체적 예는 -C(O)H, -C(O)Me, -C(O)Et, 또는 -C(O)시클로프로필을 포함한다.

[0056] "지방족"은 실질적으로 탄화수소계 기 또는 모이어티를 지칭한다. 지방족 기 또는 모이어티는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 (뿐만 아니라 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 기)를 포함한 비-시클릭, 그의 시클릭 버전, 예컨대 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알키닐 등 시클로지방족 기 또는 모이어티 (추가로 직쇄 및 분지쇄 배열 포함), 및 또한 모든 입체 및 위치 이성질체일 수 있다. 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 지방족 기는 1 내지 25개의 탄소 원자 (C<sub>1-25</sub>); 예를 들어, 1 내지 15개의 탄소 원자 (C<sub>1-15</sub>), 1 내지 10개의 탄소 원자 (C<sub>1-10</sub>), 1 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>1-6</sub>), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 (C<sub>1-4</sub>)를 함유하거나 (비-시클릭 지방족 기 또는 모이어티의 경우), 또는 3 내지 15개의 탄소 원자 (C<sub>3-15</sub>), 3 내지 10개의 탄소 원자 (C<sub>3-10</sub>), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>3-6</sub>), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자 (C<sub>3-4</sub>)를 함유한다 (시클로지방족 기 또는 모이어티의 경우). 지방족 기는, "비치환된 지방족" 또는 "치환된 지방족"으로서 명백하게 지칭되지 않는 한, 치환 또는 비치환될 수 있다. 지방족 기는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다 (지방족쇄 내의 각각의 메틸렌 탄소에 대해 최대 2개

의 치환기, 또는 지방족쇄 내의 -C=C- 이중 결합의 각각의 탄소에 대해 최대 1개의 치환기, 또는 말단 메틸기의 탄소에 대해 최대 1개의 치환기).

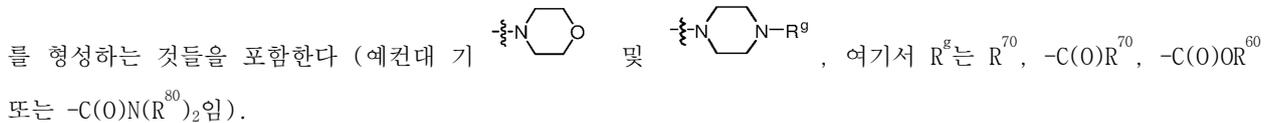
[0057] "저급 지방족"은 1 내지 10개의 탄소 원자 (C<sub>1-10</sub>), 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>1-6</sub>), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 (C<sub>1-4</sub>); 또는 3 내지 10개의 탄소 원자 (C<sub>3-10</sub>), 예컨대 3 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>3-6</sub>) (저급 시클로지방족기의 경우)를 함유하는 지방족기를 지칭한다.

[0058] "알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기이다. 특정 예에서 R은 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬기이다. 메톡시 (-OCH<sub>3</sub>) 및 에톡시 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)는 예시적인 알콕시 기이다. 치환된 알콕시에서, R은 치환된 알킬 또는 치환된 시클로알킬이고, 본원에 개시된 화합물에서의 그의 예는 할로알콕시 기, 예컨대 -OCF<sub>2</sub>H를 포함한다.

[0059] "알콕시알킬"은 기 -알킬-OR을 지칭하며, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 알킬 또는 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기이고; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>은 예시적인 알콕시알킬 기이다.

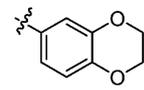
[0060] "알킬"은 1 내지 적어도 25개의 탄소 원자 (C<sub>1-25</sub>), 보다 전형적으로 1 내지 10개의 탄소 원자 (C<sub>1-10</sub>), 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자 (C<sub>1-6</sub>)를 갖는 포화 지방족 히드로카르빌기를 지칭한다. 알킬 모이어티는 치환 또는 비치환될 수 있다. 이 용어는 예로서 선형 및 분지형 히드로카르빌기, 예컨대 메틸 (CH<sub>3</sub>), 에틸 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), n-프로필 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 이소프로필 (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), n-부틸 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 이소부틸 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), sec-부틸 (-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), t-부틸 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), n-펜틸 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 및 네오펜틸 (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)을 포함한다.

[0061] "아미노"는 기 -NH<sub>2</sub>, -NHR, 또는 -NRR을 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, 지방족, 헤테로지방족, 방향족 (아릴 및 헤테로아릴 둘 다 포함), 또는 헤테로시클로지방족으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R기는 그에 부착된 질소와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 이러한 헤테로시클릭 고리의 예는 2개의 R기가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자 기, 예컨대 -O- 또는 -N(R<sup>g</sup>)가 임의로 개재된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>- 고리를 형성하는 것들을 포함한다 (예컨대 기

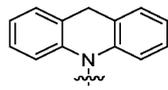


[0062] "아미드"는 기 -N(R)아실을 지칭하며, 여기서 R은 수소, 헤테로지방족 또는 지방족, 예컨대 알킬, 특히 C<sub>1-6</sub>알킬기이다.

[0063] "방향족"은, 달리 명시되지 않는 한, 단일 고리 (예를 들어, 페닐, 피리디닐 또는 피라졸릴), 또는 적어도 1개의 고리가 방향족인 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프틸, 인돌릴 또는 피라졸로피리디닐)를 갖는 5 내지 15개의 고리 원자의 시클릭 공액 기 또는 모이어티를 지칭하며, 즉 적어도 1개의 고리 및 임의로 다중 축합 고리가 연속 비편재화 π-전자계를 갖는다. 전형적으로, 면외 π-전자의 수는 휘켈 규칙 (4n + 2)에 상응한다. 모 구조



에 대한 부착 지점은 전형적으로 축합 고리계의 방향족 부분을 통한 것이다. 예를 들어, 그러나, 특정 예에서, 문맥 또는 표현 개시내용은 부착 지점이 축합된 고리계의 비-방향족 부분을 통한 것임을 나타



낼 수 있다. 예를 들어, 방향족 기 또는 모이어티는 고리 내에, 예컨대 아릴 기 또는 모이어티 내에 탄소 원자만을 포함할 수 있거나, 또는 이는 예컨대 헤테로아릴 기 또는 모이어티 내에 1개 이상의 고리 탄소 원자, 및 고립 전자 쌍을 포함하는 1개 이상의 고리 헤테로원자 (예를 들어 S, O, N, P 또는 Si)를 포함할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 방향족기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0064] "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 단일 고리 (예를 들어, 페닐) 또는 적어도 1개의 고리가 방향족인 다중 축합된 고리 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린, 벤조디옥솔 등)를 갖는 6 내지 15개의 탄소 원자의 방향족 카르보시클릭기를 지칭한다. 임의의 방향족 고리 부분이 헤테로원자를 함유하는 경우, 상기기는 헤테로아릴

이며, 아릴이 아니다. 아릴 기는, 예를 들어 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

- [0065] "아르지방족"은 지방족 모이어티를 통해 모 화합물에 부착된 아릴 기를 지칭한다. 아르지방족은 아르알킬 또는 아릴알킬 기, 예컨대 벤질 및 페닐에틸을 포함한다.
- [0066] "카르복실"은  $-CO_2H$ 를 지칭한다.
- [0067] "카르복사미드"은  $-C(O)NH_2$ 를 지칭한다.
- [0068] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르"는 기  $-C(O)OR$ 를 지칭하며, 여기서 R은 지방족, 헤테로지방족 또는 방향족 (아릴 및 헤테로아릴 둘 다 포함)이다.
- [0069] "카르복실레이트"는  $-C(O)O^-$  또는 그의 염을 지칭한다.
- [0070] "시아노"는 기  $-CN$ 을 지칭한다.
- [0071] "시클로지방족"은 단일 고리 (예를 들어, 시클로헥실), 또는 다중 고리를 갖는 시클릭 지방족 기를 지칭하며, 예컨대 융합된, 가교된 또는 스피로시클릭 계에서, 계 내의 고리 또는 고리들 중 적어도 1개가 지방족이다. 전형적으로, 모 구조에 대한 부착 지점은 다중 고리계의 지방족 부분을 통한 것이다. 시클로지방족은 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐을 비롯한 포화 및 불포화 시스템을 포함한다. 시클로지방족 기는 3 내지 25개의 탄소 원자; 예를 들어, 3 내지 15개, 3 내지 10개, 또는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 시클로지방족 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 예시적인 시클로지방족 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0072] "할로", "할라이드" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 지칭한다.
- [0073] "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 할로알킬 모이어티는  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$  및  $-CF_3$ 을 포함한다.
- [0074] "헤테로지방족"은 적어도 1개의 헤테로원자 및 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는 지방족 화합물 또는 기, 즉 적어도 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 지방족 화합물 또는 기로부터의 적어도 1개의 탄소 원자가 적어도 1개의 고립 전자 쌍을 갖는 원자, 전형적으로 질소, 산소, 인, 규소 또는 황으로 대체된 것을 지칭한다. 헤테로지방족 화합물 또는 기는 치환 또는 비치환, 분지형 또는 비분지형, 키랄 또는 비키랄, 및/또는 비-시클릭 또는 시클릭, 예컨대 헤테로시클로지방족 기일 수 있다.
- [0075] "헤테로아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 적어도 1개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 헤테로원자, 예컨대 N, S, O, P 또는 Si를 포함하는 5 내지 15개의 고리 원자를 갖는 방향족 기 또는 모이어티를 지칭한다. 헤테로아릴 기 또는 모이어티는 단일 고리 (예를 들어, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라졸릴) 또는 다중 축합된 고리 (예를 들어, 인돌릴, 벤조피라졸릴 또는 피라졸로피리디닐)를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 기 또는 모이어티는, 예를 들어 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭일 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기 또는 모이어티는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0076] "헤테로시클릴", "헤테로시클로" 및 "헤테로사이클"은 방향족 및 비-방향족 고리계 둘 다를 지칭하고, 보다 구체적으로 적어도 1개의 탄소 원자, 및 전형적으로 복수의 탄소 원자, 및 적어도 1개, 예컨대 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3- 내지 15-원 고리 모이어티를 지칭한다. 헤테로원자(들)는 질소, 인, 산소, 규소 또는 황 원자(들)일 수 있다. 헤테로시클릴 모이어티는 모노시클릭 모이어티일 수 있거나, 또는 예컨대 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계에서 다중 고리를 포함할 수 있으며, 단 고리 중 적어도 1개는 헤테로원자를 함유한다. 이러한 다중 고리 모이어티는 융합된 또는 가교된 고리계 뿐만 아니라 스피로시클릭계를 포함할 수 있고; 헤테로시클릴 모이어티 내의 임의의 질소, 인, 탄소, 규소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 편의상, 질소, 특히, 환상 방향족 질소로서 정의되지만 배타적이지는 않은 것들은, 특정한 예에서 그와 같이 명백하게 정의되지는 않아도, 그의 상응하는 N-옥시드 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어 피리디닐 고리를 갖는 화합물의 경우, 명백하게 배제되거나 또는 문맥상 배제되지 않는 한, 상응하는 피리디닐-N-옥시드가 본 개시내용의 또 다른 화합물로서 포함된다. 또한, 환상 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클은 헤테로아릴 모이어티, 및 부분 또는 완전 포화된 헤테로시클릴 고리인 헤테로지환족 또는 헤테로시클로지방족 모이어티를 포함한다. 헤테로시클릴 기의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 아크리디닐, 벤

조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카르바조일, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼히드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라조일, 테트라히드로이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 푸릴, 디아자비시클로헥탄, 디아자판, 디아제핀, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티엘리일, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰사이드, 티아모르폴리닐 술폰, 디옥사포스폴라닐, 및 옥사디아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0077] "히드록실"은 기 -OH를 지칭한다.

[0078] "니트로"는 기 -NO<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0079] "포스페이트"는 기 -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>를 지칭하며, 여기서 각각의 -OR'는 독립적으로 -OH; -O-지방족, 예컨대 -O-알킬 또는 -O-시클로알킬; -O-방향족, 예컨대 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 둘 다; 또는 -O-아르알킬이거나; 또는 -OR'는 -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며, 여기서 M<sup>+</sup>는 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M<sup>+</sup>는 알칼리 이온, 예컨대 K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; 암모늄 이온, 예컨대 <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub> (여기서 R''는 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족 (아릴 및 헤테로아릴 둘 다 포함)임); 또는 알칼리 토류 이온, 예컨대 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, 또는 [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>일 수 있다. 포스포노옥시알킬은 기 -알킬-포스페이트, 예컨대 예를 들어, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 그의 염, 예컨대 -CH<sub>2</sub>OP(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>를 지칭하고, ((디알콕시포스포릴)옥시)알킬은 포스포노옥시알킬 기의 디알킬 에스테르, 예컨대 예를 들어, -CH<sub>2</sub>OP(O)(O-tert-부틸)<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0080] "포스포네이트"는 기 -P(O)(OR')<sub>2</sub>를 지칭하며, 여기서 각각의 -OR'는 독립적으로 -OH; -O-지방족, 예컨대 -O-알킬 또는 -O-시클로알킬; -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 둘 다를 포함한 -O-방향족; 또는 -O-아르알킬이거나; 또는 -OR'는 -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고, M<sup>+</sup>는 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M<sup>+</sup>는 양으로 하전된 반대이온이고, 예로서 알칼리 금속 이온, 예컨대 K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; 암모늄 이온, 예컨대 <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub> (여기서 R''는 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족 (아릴 및 헤테로아릴 둘 다 포함)임); 또는 알칼리 토금속 이온, 예컨대 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, 또는 [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>일 수 있다. 포스포노알킬은 기 -알킬-포스포네이트, 예컨대 예를 들어, -CH<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>P(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>를 지칭하고, ((디알콕시포스포릴)알킬)은 포스포노알킬 기의 디알킬 에스테르, 예컨대 예를 들어, -CH<sub>2</sub>P(O)(O-tert-부틸)<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0081] "환자" 또는 "대상체"는 일반적으로 임의의 생명체를 지칭할 수 있지만, 보다 전형적으로 포유동물 및 다른 동물, 특히 인간을 지칭한다. 따라서, 개시된 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 둘 다에 적용가능하다.

[0082] "제약상 허용되는 부형제"는 활성 성분을 포함하는 조성물에 포함되는, 활성 성분 이외의 물질을 지칭한다. 본원에 사용된 부형제는 제약 조성물의 입자 내에 혼입될 수 있거나, 또는 제약 조성물의 입자와 물리적으로 혼합될 수 있다. 부형제는, 예를 들어 활성제를 희석하고/거나 제약 조성물의 특성을 개선시키는 데 사용될 수 있다. 부형제는 부착방지제, 결합제, 코팅, 장용 코팅, 봉해제, 향미제, 감미제, 착색제, 윤활제, 활택제, 흡착제, 보존제, 담체 또는 비히클을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 부형제는 전분 및 개질된 전분, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 사카라이드 및 그의 유도체, 예컨대 디사카라이드, 폴리사카라이드 및 당 알콜, 단백질, 합성 중합체, 가교된 중합체, 항산화제, 아미노산 또는 보존제일 수 있다. 예시적인 부형제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 식물성 스테아린, 수크로스, 락토스, 전분, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 크실리톨, 소르비톨, 말티톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (또한 비타민 E TPGS 또는 TPGS로 공지됨), 카르복시 메틸

셀룰로스, 디팔미토일 포스파티딜 콜린 (DPPC), 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 레티닐 팔미테이트, 셀레늄, 시스테인, 메티오닌, 시트르산, 시트르산나트륨, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 당, 실리카, 활석, 탄산마그네슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 타르트라진, 아스파르탐, 벤즈알코늄 클로라이드, 참깨 오일, 프로필 갈레이트, 메타중아황산나트륨 또는 라놀린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0083] "아주반트"는 다른 작용제, 전형적으로 활성 성분의 효과를 변형시키는 성분이다. 아주반트는 흔히 약리학적 및/또는 면역학적 작용제이다. 아주반트는 면역 반응을 증가시킴으로써 활성 성분의 효과를 변형시킬 수 있다. 아주반트는 또한 제제를 위한 안정화제로서 작용할 수 있다. 예시적인 아주반트는 수산화알루미늄, 명반, 인산 알루미늄, 사멸된 박테리아, 스쿠알렌, 세제, 시토카인, 파라핀 오일, 및 조합 아주반트, 예컨대 프로인트 완전 아주반트 또는 프로인트 불완전 아주반트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0084] "제약상 허용되는 담체"는 담체 또는 비히클인 부형제, 예컨대 현탁 보조제, 가용화 보조제 또는 에어로졸화 보조제를 지칭한다. 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21<sup>st</sup> Edition (2005)](본원에 참조로 포함됨)은 1종 이상의 치료 조성물 및 추가의 제약 작용제의 제약 전달에 적합한 예시적인 조성물 및 제제를 기재한다.

[0085] 일반적으로, 담체의 특성은 사용되는 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 비경구 제제는 통상적으로 제약상 및 생리학상 허용되는 유체, 예컨대 물, 생리 염수, 평형 염 용액, 수성 텍스트로스, 글리세롤 등을 비히클로서 포함하는 주사가능한 유체를 포함한다. 일부 예에서, 제약상 허용되는 담체는 대상체에게의 투여 (예를 들어, 비경구, 근육내 또는 피하 주사에 의함)에 적합하도록 멸균될 수 있다. 생물학적으로 중성인 담체 이외에, 투여될 제약 조성물은 소량의 비-독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 보존제 및 pH 완충제 등, 예를 들어 아세트산나트륨 또는 소르비탄 모노라우레이트를 함유할 수 있다.

[0086] "제약상 허용되는 염"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유도된 화합물의 제약상 허용되는 염을 지칭하며, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하고; 분자가 염기성 관능기를 함유하는 경우, 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등을 포함한다. "제약상 허용되는 산 부가염"은 산 파트너에 의해 형성되지만 유리 염기의 생물학적 유효성을 보유하는 "제약상 허용되는 염"의 하위세트이다. 특히, 개시된 화합물은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 뿐만 아니라 유기 산 예컨대 아미노산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 벤젠 술폰산, 이세티온산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 크시나포산 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 제약상 허용되는 산과 염을 형성한다. "제약상 허용되는 염기 부가염"은 무기 염기, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등으로부터 유도된 "제약상 허용되는 염"의 하위세트이다. 예시적인 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 제약상 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (트리스), 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (트리스), 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다. (예를 들어, 본원에 참고로 도입된 문헌 [S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19] 참조). 특정한 개시된 실시양태에서, 화합물은 포르메이트, 트리플루오로아세테이트, 히드로클로라이드 또는 나트륨 염일 수 있다.

[0087] 화합물 또는 제약 조성물과 관련하여 "유효량"은 특정한 목적하는 결과를 달성하기에 충분한, 예컨대 단백질 또는 효소를 억제하기에 충분한 화합물 또는 제약 조성물의 양을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, "유효량"은 RIP1을 억제하고/거나; 조직, 계, 대상체 또는 환자에서 목적하는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하고/거나; 명시된 장애 또는 질환을 치료하고/거나; 그의 증상 중 1종 이상을 개선 또는 근절시키고/거나; 질환 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 양이다. "유효량"을 구성하는 화합물의 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 의해 이해되는 바와 같이, 화합물, 목적하는 결과, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료될 환자의 크기, 연령 및 성

별 등에 따라 달라질 수 있다.

- [0088] "전구약물"은 생체내에서 변환되어 생물학적 활성 화합물, 또는 모 화합물보다 더 생물학적으로 활성인 화합물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 생체내 형질전환은, 예를 들어 가수분해 또는 효소적 전환에 의해 일어날 수 있다. 전구약물 모이어티의 통상적인 예는 카르복실산 모이어티를 보유하는 활성 형태를 갖는 화합물의 에스테르 및 아마이드 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르의 예는 포스페이트 기 및 카르복실산의 에스테르, 예컨대 지방족 에스테르, 특히 알킬 에스테르 (예를 들어, C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 전구약물 모이어티는 포스페이트 에스테르, 예컨대 -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OR')<sub>2</sub> 또는 그의 염을 포함하며, 여기서 R'는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 허용되는 에스테르는 또한 시클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르, 예컨대 벤질 (이에 제한되지는 않음)을 포함한다. 본 개시내용의 화합물의 제약상 허용되는 아마이드의 예는 1급 아마이드, 및 2급 및 3급 알킬 아마이드 (예를 들어 약 1 내지 약 6개의 탄소를 가짐)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용에 따른 화합물의 개시된 예시적인 실시양태의 아마이드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 전구약물의 제조 및 용도는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 기재되어 있으며, 이들 둘 다는 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.
- [0089] "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 용매, 무기 용매, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 예시적인 용매는 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올; 아마이드, 예컨대 N,N-디지방족 아마이드, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드; 테트라히드로푸란; 알킬술폰시드, 예컨대 디메틸술폰시드; 물; 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 제약상 허용되거나 그렇지 않은 용매와 조합되는 경우에 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 용매화된 형태는 본원에 개시된 실시양태의 범위 내에 있다.
- [0090] "술폰아미드"는 기 또는 모이어티 -SO<sub>2</sub>아미노, 또는 -N(R)술폰닐을 지칭하며, 여기서 R은 H, 지방족, 헤테로지방족, 또는 방향족 (아릴 및 헤테로아릴 둘 다 포함)이다.
- [0091] "술폰"은 기 또는 -SH, -S-지방족, -S-헤테로지방족, -S-방향족 (-S-아릴 및 -S-헤테로아릴 둘 다 포함)을 지칭한다.
- [0092] "술폰"은 기 또는 모이어티 -S(O)H, -S(O)지방족, -S(O)헤테로지방족, 또는 -S(O)방향족 (-S(O)아릴 및 -S(O)헤테로아릴 둘 다 포함)을 지칭한다.
- [0093] "술폰"은 기 -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>지방족, -SO<sub>2</sub>헤테로지방족, -SO<sub>2</sub>방향족 (-SO<sub>2</sub>아릴 및 -SO<sub>2</sub>헤테로아릴 둘 다 포함)을 지칭한다.
- [0094] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 관심 질환 또는 상태를 갖는 환자 또는 대상체, 특히 인간에서의 관심 질환 또는 상태의 치료에 관한 것이며, 예로서 및 비제한적으로 하기를 포함한다:
- [0095] (i) 환자 또는 대상체에서 질환 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것, 특히 이러한 환자 또는 대상체가 상태에 대한 소인이 있지만 아직 이를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우에 예방하는 것;
- [0096] (ii) 질환 또는 상태를 억제하는 것, 예를 들어 그의 발생을 정지시키거나 늦추는 것;
- [0097] (iii) 질환 또는 상태를 완화시키는 것, 예를 들어 질환 또는 상태 또는 그의 증상의 감소 또는 퇴행을 유발하는 것; 또는
- [0098] (iv) 질환 또는 상태를 안정화시키는 것.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "상태"는 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 또는 특정한 병 또는 상태가 공지된 병원체를 갖지 않을 수 있어서 (따라서, 병인이 아직 결정되지 않음), 아직 질환으로서가 아니라, 다소 구체적인 증상 세트가 임상적에 의해 확인된 단지 바람직하지 않은 상태 또는 증후군으로서 인식된다는 점에서 상이할 수 있다.
- [0100] 상기 정의 및 하기 화학식은 허용되지 않는 치환 패턴 (예를 들어, 5개의 플루오로 기로 치환된 메틸)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용되지 않는 치환 패턴은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하

게 인식된다.

[0101] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물이 호변이성질현상, 형태 이성질현상, 기하 이성질현상 및/또는 광학 이성질현상을 나타낼 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 특정 개시된 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고, 결과적으로 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 이성질체), 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 그의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 또 다른 예로서, 특정 개시된 화합물은 엔올 형태, 케토 형태 및 그의 혼합물을 포함한 여러 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 명세서 및 청구범위 내의 다양한 화합물 명칭, 화학식 및 화합물 도면은 가능한 호변이성질체, 형태 이성질체, 광학 이성질체 또는 기하 이성질체 형태 중 단지 하나를 나타낼 수 있기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 개시된 화합물이 본원에 기재된 화합물의 임의의 호변이성질체, 형태 이성질체, 광학 이성질체 및/또는 기하 이성질체 형태, 뿐만 아니라 이들 다양한 상이한 이성질체 형태의 혼합물을 포괄한다는 것을 인지할 것이다. 거울상이성질체 및/또는 입체이성질체의 혼합물을 비롯한 상이한 이성질체 형태의 혼합물은 특히 본 개시내용의 이익을 갖는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술을 사용하여 분리시켜 각각의 개별 거울상이성질체 및/또는 입체이성질체를 제공할 수 있다. 제한된 회전의 경우, 예를 들어 아미드 결합 주위, 또는 피리디닐 고리, 비페닐 기 등과 같은 2개의 직접 부착된 고리들 사이의 회전의 경우, 회전장애이성질체가 또한 가능하며, 또한 구체적으로 본 개시내용의 화합물에 포함된다.

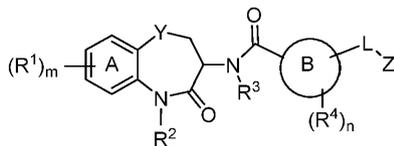
[0102] 임의의 실시양태에서, 화합물에, 또는 화합물 내의 특정한 기 또는 모이어티에 존재하는 임의의 또는 모든 수소는 중수소 또는 삼중수소에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 알킬에 대한 언급은 중수소화 알킬을 포함하며, 여기서 존재하는 수소의 1 내지 최대 수가 중수소에 의해 대체될 수 있다. 예를 들어, 에틸은 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 또는 1 내지 5 개의 수소가 중수소에 의해 대체된 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 예컨대 C<sub>2</sub>D<sub>x</sub>H<sub>5-x</sub> 둘 다를 지칭한다.

[0103] II. RIP1-활성 화합물 및 RIP1-활성 화합물을 포함하는 제약 조성물

[0104] A. 화합물

[0105] RIP1을 억제하고/거나 RIP1과 연관된 질환 및/또는 상태를 치료하는 데 유용한 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 선택적 키나제 억제제이다. 예를 들어, 예시적인 화합물은 RIP2, RIP3, 또는 RIP2 및 RIP3 둘 다에 비해 RIP1을 선택적으로 억제할 수 있다.

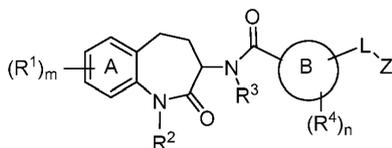
[0106] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 I에 따른 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.



화학식 I

[0107]

[0108] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I의 범주 내의 화합물이 또한 그의 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 및/또는 전구약물을 포함한다는 것을 인지할 것이다. 추가의 실시양태에서, 화합물은 화학식 IA에 따른 구조를 가질 수 있다.



화학식 IA

[0109]

[0110] 화학식 I 및 IA와 관련하여, 고리 B는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자를 가지며, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소 원자 및 1개의 산소 원자를 가지며, 단 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, -C≡CH 또는 -링커-R<sup>6</sup>이고, 여기서 링커 기는 알킬닐이다. 독립적인 실시양태에서, 고리 B는 트리아졸, 트리아진, 또는 산소 또는 황 고리 원자를 포함하는

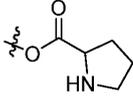
헤테로아릴, 예컨대 옥사졸, 티아졸 또는 이속사졸이 아니다. 또 다른 독립적인 실시양태에서, 고리 B는 트리아진, 또는 산소 또는 황 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 예컨대 옥사졸, 티아졸 또는 이속사졸이 아니다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 피라졸릴 또는 트리아졸이고, 다른 특정한 실시양태에서, 고리 B는 피리디닐 또는 피리미디닐이다. 특히 화학식 I와 관련하여, Y는 CH<sub>2</sub>이다.

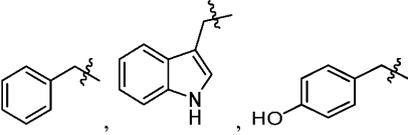
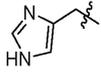
- [0111] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 할로젠, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기일 수 있고, 여기서 링커는 결합 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 헤테로시클릴, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이다.
- [0112] R<sup>2</sup>는 R<sup>a</sup>이다. R<sup>3</sup>은 R<sup>a</sup>이다.
- [0113] 존재하는 경우, 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이다.
- [0114] L은 결합, 헤테로원자, 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니다.
- [0115] Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이다.
- [0116] m은 1, 2, 3 또는 4이고, n은 0, 1 또는 2이다.
- [0117] R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족, C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족, C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭, 또는 C<sub>3-10</sub>스피로헤테로시클릭이다.
- [0118] R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>알킬 (1 또는 2개의 NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, 카르복실 또는 그의 조합으로 치환되고 방향족 모이어티, -SH, -O-아실 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>로 임의로 추가로 치환됨)이고,
- [0119] R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub>알킬, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub>알케닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub>알키닐, 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 또는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>방향족이다.
- [0120] R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup> 또는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릴로 치환될 수 있는 C<sub>1-6</sub>알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭; 1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>아릴; 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup>기는 그에 결합된 질소와 함께, 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭; 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴을 제공한다.
- [0121] R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이다.
- [0122] R<sup>f</sup>는 각 경우에 독립적으로 -알킬-포스페이트, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 또는 R<sup>e</sup>이거나, 또는 2개의 R<sup>f</sup>기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께 C<sub>2-6</sub>알케닐 기, 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬 기, 또는 1개 이상의 R<sup>e</sup> 또는 아실로 치환될 수 있는 C<sub>3-10</sub>헤테로시클릭을 제공한다.
- [0123] 화학식 I 및/또는 화학식 IA의 특정 실시양태에서, 고리 B는 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 트리아졸릴이고; L은 헤테로원자 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고; Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이고; 각각의 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고; R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고; R<sup>3</sup>은 H이고; 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 할로젠 또는 C<sub>1-10</sub>지방족이고; m

은 1, 2, 3, 또는 4이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0124] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 헤테로시클릴, 비치환된 C<sub>1-10</sub>지방족, 또는 -OH, 할로젠, 카르복실, 카르복실 에스테르, 헤테로시클릴, 아미노, 알콕시, 포스페이트, 시클로알킬, 알케닐, -OC(O)NH(C<sub>1-4</sub>알킬)-아미노, -OC(O)R<sup>8</sup>, 또는 -OC(O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 C<sub>1-10</sub>지방족이다. -OC(O)-R<sup>8</sup> 모이어티는 아미노산으로부터 유래되고, 여기서 -OC(O)-R<sup>8</sup>의 -OC(O)- 모이어티는 아미노산 상의 산 모이어티에 상응하고, R<sup>8</sup>은 -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> 또는 질소-함유 비방향족 헤테로시클릴을 포함하고, 여기서 R<sup>10</sup>은 H 또는 카르복실 에스테르이다. 그리고 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H 또는 -O-아실이다.

[0125] -OC(O)-R<sup>8</sup> 모이어티와 관련하여, 질소-함유 비방향족 헤테로시클릴은 5- 또는 6-원 불포화 질소-함유 헤테로시클릴, 예를 들어 피롤리디닐일 수 있다. 아미노산은 임의의 아미노산, 예컨대 자연 발생 아미노산일 수 있고, 글리신, 발린, 알라닌, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아르기닌, 히스티딘, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인 또는 프롤린으로부터 선택된 아미노산일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산이 1개 이상의 키랄 중심을 포함하는 경우, 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및/또는 그의 혼합물이 고려된다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 아미노산은 L-아미노산, D-아미노산 또는 그의 혼합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 L-아미

노산이다. 특정 실시양태에서, -OC(O)-R<sup>8</sup>은 -OC(O)CH(NH<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>, , 또는 -OC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H이고, 여기서 R<sup>11</sup>은 아미노산 측쇄이고/거나, H, -CH<sub>3</sub>, 이소프로필, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>,

, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)(NH)NH<sub>2</sub>, , -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H일 수 있다.

[0126] 또한, R<sup>1</sup>과 관련하여, 적어도 1개의 R<sup>1</sup>은 8- 내지 12-원 스피로헤테로시클릴 또는 C<sub>1-10</sub>알킬일 수 있다. C<sub>1-10</sub>알킬은 1 또는 2개의 치환기를 가질 수 있다. 1개의 치환기는 OH일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개의 치환기는 옥세타닐, 아제티디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐 또는 포스페이트이고/거나, 일부 실시양태에서, 1개의 치환기는 -OC(O)-R<sup>8</sup>이다.

[0127] 일부 실시양태에서, m은 1, 2 또는 3이고, 1 또는 2일 수 있고, 특정 실시양태에서, m은 1이다.

[0128] R<sup>2</sup>는 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 메틸일 수 있다.

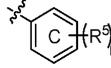
[0129] R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-6</sub>알킬일 수 있고, 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H이다.

[0130] 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 할로젠, 예컨대 F, Br, Cl 또는 I, 또는 C<sub>1-10</sub>지방족, 예컨대 C<sub>1-6</sub>알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>4</sup>는 독립적으로 클로로, 플루오로 또는 메틸이다.

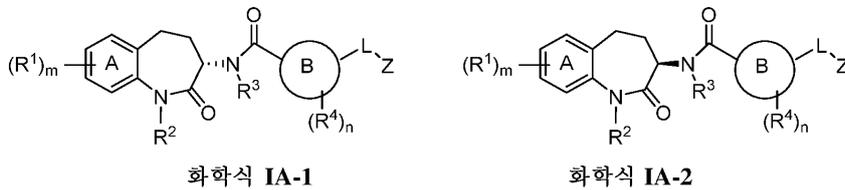
[0131] 특정 실시양태에서, n은 0이고, 다른 특정 실시양태에서, n은 1이다.

[0132] 또한 화학식 I 및/또는 화학식 IA 또는 IB와 관련하여, L은 결합, 헤테로원자, 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가

아니다. L은 산소 또는 C<sub>1-10</sub>알킬, 예컨대 C<sub>1-6</sub>알킬, 보다 특히 메틸렌 (-CH<sub>2</sub>-) 또는  일 수 있다. Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 또는 아릴이다. 일부 실시양태에서, Z는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬, 예컨대 시클로부틸 또는 시클로펜틸, 또는 C<sub>1-</sub>

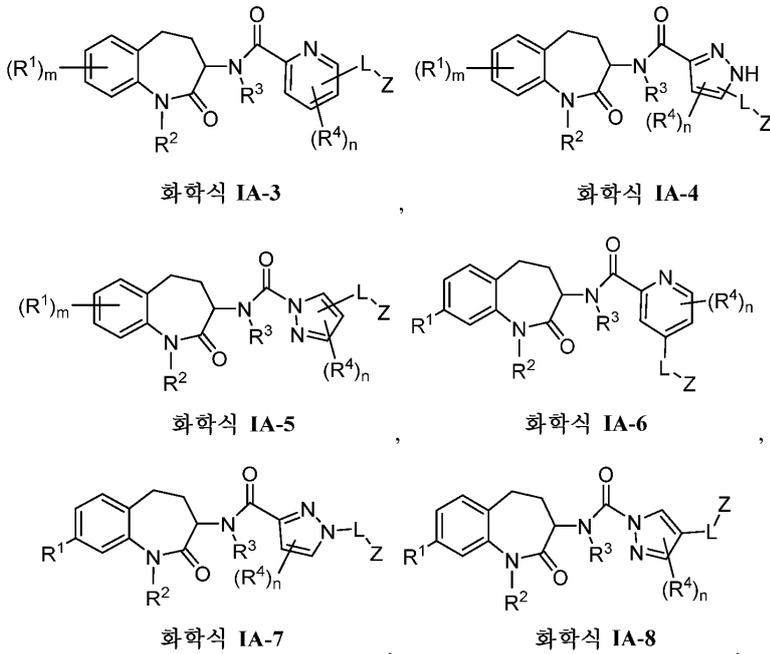
6알킬, 예컨대 메틸이다. 다른 실시양태에서, Z는  이고, 여기서 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고, p는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 할로겐 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 메틸 또는 플루오로일 수 있다. 일부 실시양태에서, p는 1 또는 2이지만, 다른 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, -L-Z 모이어티는 페녹시, 4-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 2-플루오로페녹시, 2,4-디플루오로페녹시, 2,6-디플루오로페녹시, 4-플루오로벤질, 2,6-디메틸페녹시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 메톡시, 4-메틸페녹시, 또는 벤질이다.

[0133] 화학식 I 및/또는 화학식 IA의 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IA-1 또는 IA-2에 따른 구조를 가질 수 있다.

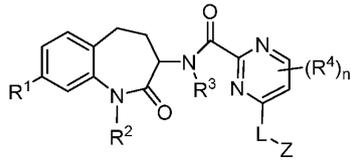


[0134]

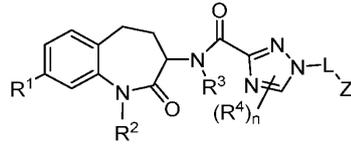
[0135] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 중 하나 이상에 따른 구조를 가질 수 있다:



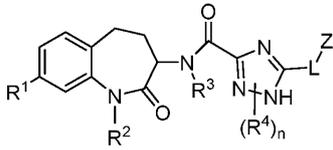
[0136]



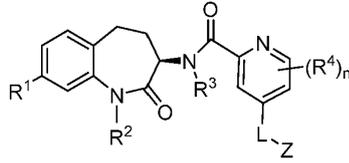
화학식 IA-9



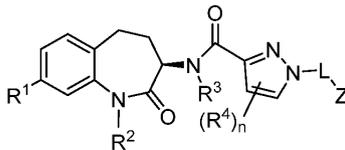
화학식 IA-10



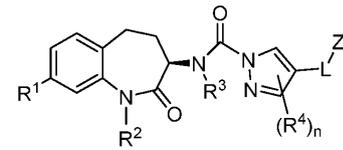
화학식 IA-11



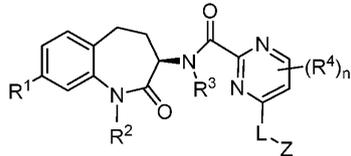
화학식 IA-12



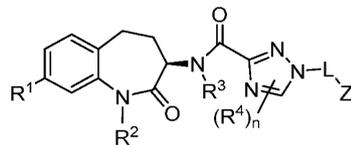
화학식 IA-13



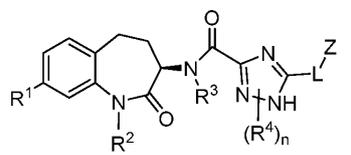
화학식 IA-14



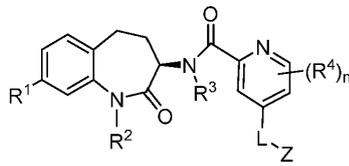
화학식 IA-15



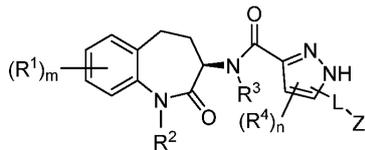
화학식 IA-16



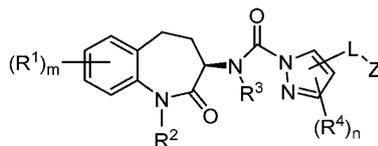
화학식 IA-17



화학식 IA-18

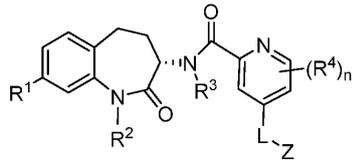


화학식 IA-19

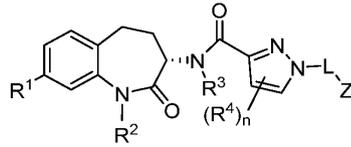


화학식 IA-20

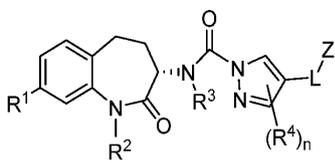
[0137]



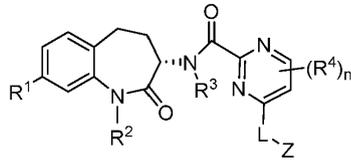
화학식 IA-21



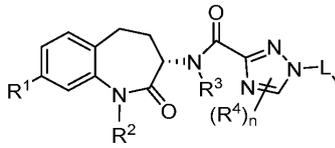
화학식 IA-22



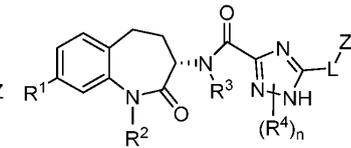
화학식 IA-23



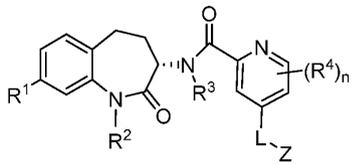
화학식 IA-24



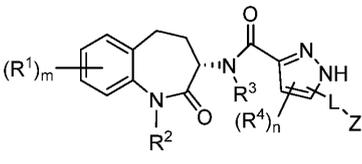
화학식 IA-25



화학식 IA-26

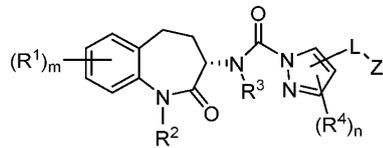


화학식 IA-27



화학식 IA-28

, 또는



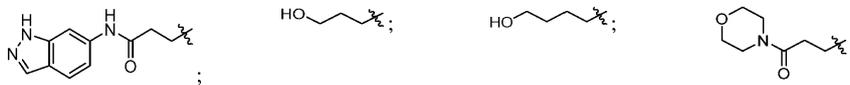
화학식 IA-29

[0138]

[0139] 화학식 IA-1 내지 IA-29와 관련하여, 고리 B, L, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m 및 n은, 존재하는 경우에, 화학식 I 및/또는 화학식 IA에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

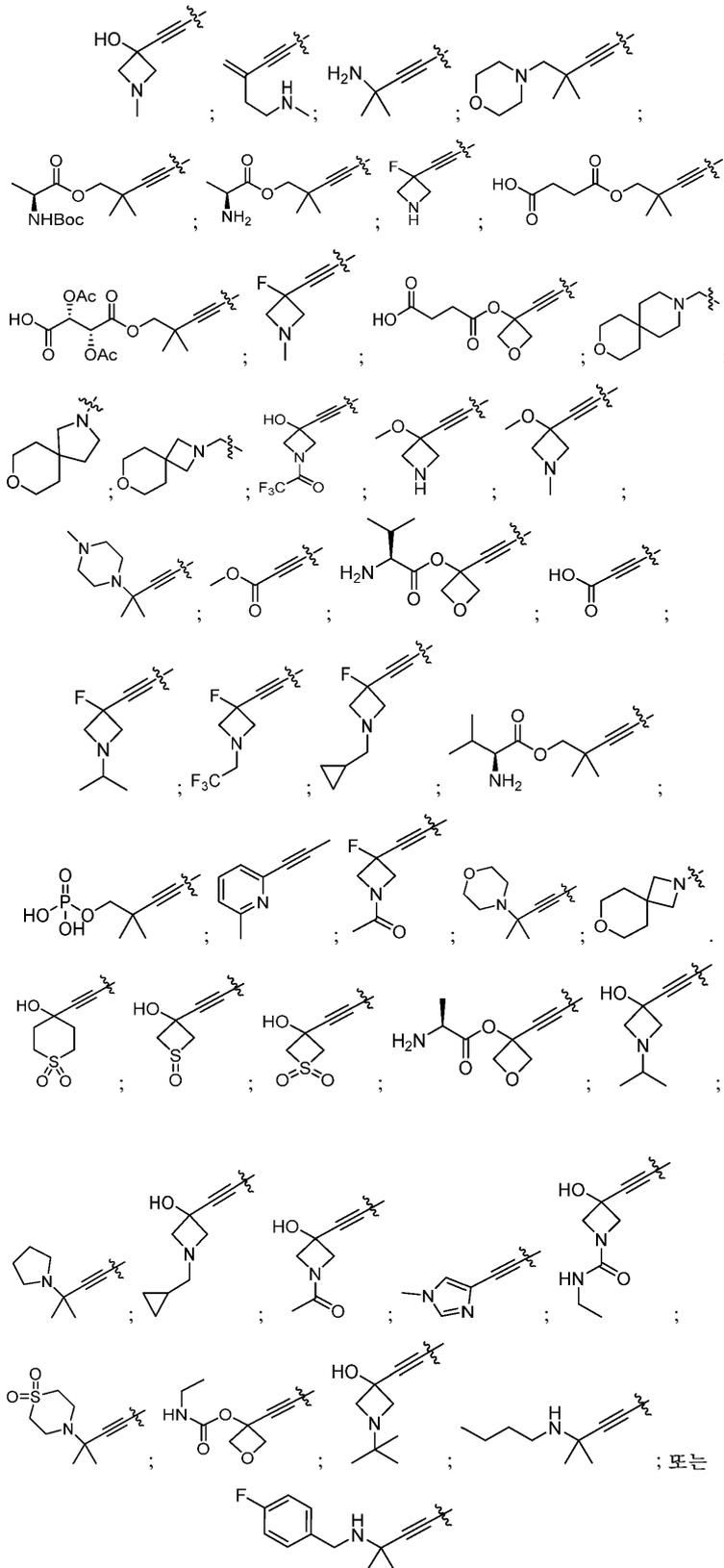
[0140]

화학식 I, 화학식 IA, 및/또는 IA-1 내지 IA-29에 관한 임의의 상기 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 하기 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다:

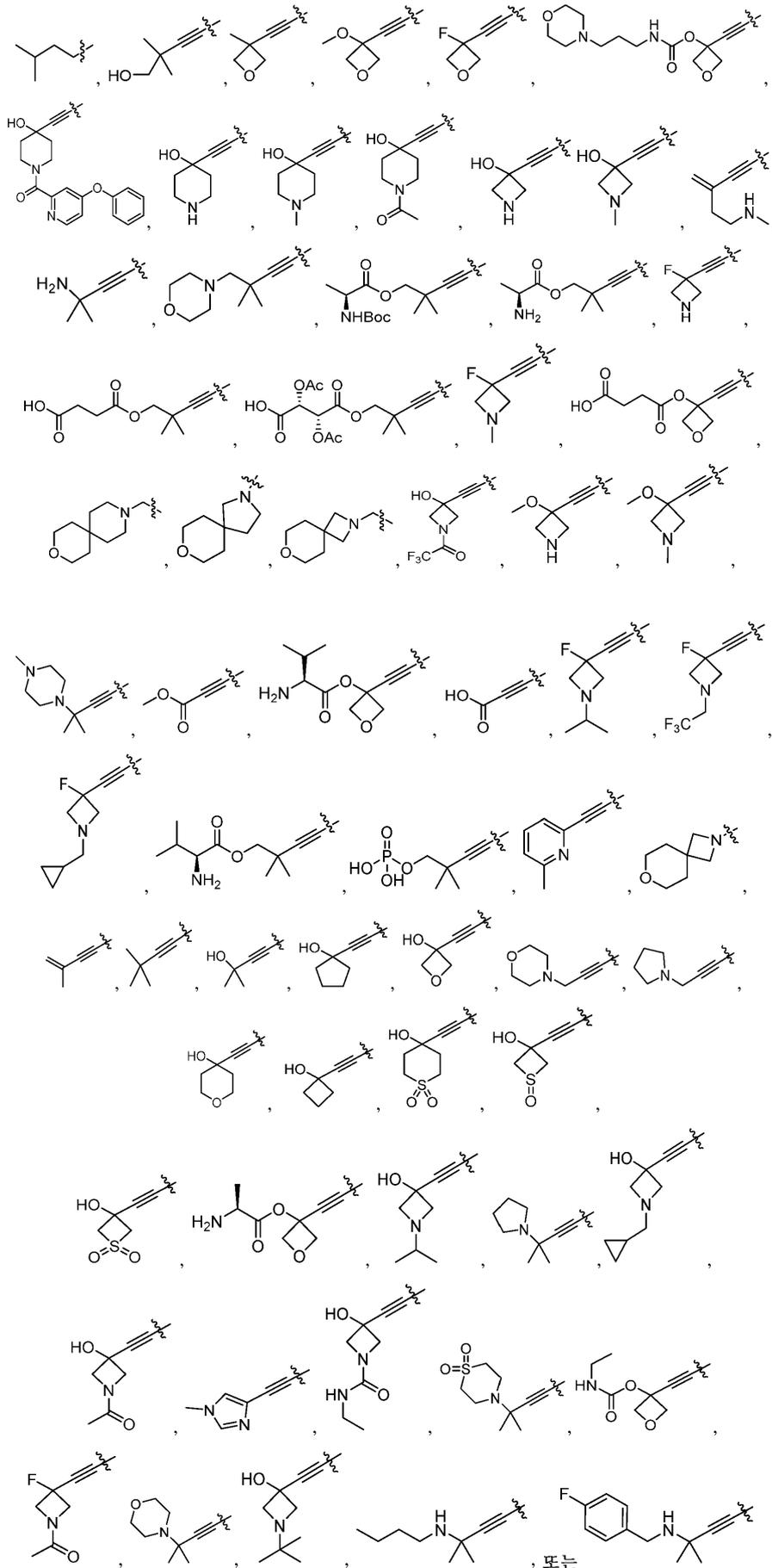


[0141]

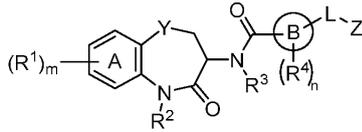




그리고 화학식 I, 화학식 IA, 및/또는 화학식 IA-1 내지 IA-29의 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 하기 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다:



[0148] 화학식 I의 다른 실시양태에서



화학식 I

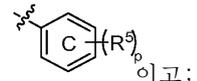
[0149]

[0150] 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0151] L은 결합, 헤테로원자, 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고;

[0152] Y는 CH<sub>2</sub>이고;

[0153] Z는 C<sub>1-10</sub>지방족 (예컨대 C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, 또는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬); 또는



[0154] R<sup>1</sup>은 할로젠, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기이고, 여기서 링커는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이고;

[0155] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 R<sup>a</sup>이고;

[0156] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sup>c</sup>이고;

[0157] R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족 (예컨대 C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐 또는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬), C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족 또는 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭이고;

[0158] R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, 또는 -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>이고;

[0159] R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로 C<sub>1-10</sub>알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), C<sub>2-10</sub>알케닐 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), C<sub>2-10</sub>알키닐 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), C<sub>3-6</sub>시클로알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), 또는 C<sub>5-10</sub>방향족 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)이고;

[0160] R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; C<sub>1-6</sub>알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>3-6</sub>시클로알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>5-10</sub>아릴 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기는 그에 결합된 질소와 함께 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭 (이는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), 또는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (이는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)을 제공하고;

[0161] R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이고;

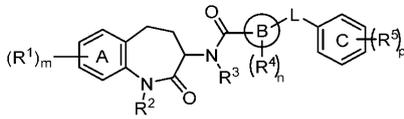
[0162] R<sup>f</sup>는 각 경우에 독립적으로 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 또는 R<sup>c</sup>이거나, 또는 2개의 R<sup>f</sup> 기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께 C<sub>3-6</sub>시클로알킬 기 (이는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), 또는 C<sub>3-10</sub>헤테로시클릭 (이는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)을 제공하고;

[0163] m은 1 내지 4, 예컨대 1, 2, 3, 또는 4이고, 특정한 실시양태는 1 또는 2이고;

[0164] n은 0, 1 또는 2이고;

[0165] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 IIA를 충족시키는 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염을 가질 수 있다.



화학식 IIA

[0167]

[0168] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 개시된 화학식이 그의 범주 내에서, 이러한 화학식에 의해 요구되는 구조적 특색을 달리 갖는 화합물의 모든 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소, 및/또는 전구약물을 포함한다는 것을 인지할 것이다.

[0169] 화학식 IIA와 관련하여:

[0170] 고리 B는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0171] L은 결합, 헤테로원자, 또는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고;

[0172] R<sup>1</sup>은 할로젠, -C≡CH, 또는 -링커-R<sup>6</sup> 기이고, 여기서 링커는 R<sup>a</sup>이며, 단 R<sup>a</sup>는 H 또는 D가 아니고, R<sup>6</sup>은 R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>, 또는 -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>이고;

[0173] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 R<sup>a</sup>이고;

[0174] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고;

[0175] R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 H 또는 D (L이 R<sup>a</sup>인 실시양태는 제외), C<sub>1-10</sub>지방족 (예컨대 C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알킬닐 또는 C<sub>3-6</sub>시클로알킬), C<sub>1-10</sub>할로지방족, C<sub>5-10</sub>방향족 또는 C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭이고;

[0176] R<sup>b</sup>는 각 경우에 독립적으로 -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, 또는 -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>이고;

[0177] R<sup>c</sup>는 각 경우에 독립적으로 C<sub>1-10</sub>알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), C<sub>2-10</sub>알케닐 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), C<sub>2-10</sub>알킬닐 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), C<sub>3-6</sub>시클로알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), 또는 C<sub>5-10</sub>방향족 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)이고;

[0178] R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H; C<sub>1-6</sub>알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>3-6</sub>시클로알킬 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>3-6</sub>헤테로시클릭 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>5-10</sub>아릴 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>b</sup>로 치환될 수 있음); C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)이거나; 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기는 그에 결합된 질소와 함께 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭 (이는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음), 또는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (이는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있음)을 제공하고;

[0179] R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알킬닐, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>3-6</sub>시클로알킬, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이고;

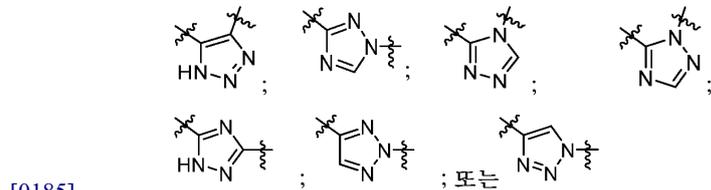
[0180]  $R^f$ 는 각 경우에 독립적으로  $R^a$ ,  $R^b$ , 또는  $R^c$ 이거나, 또는 2개의  $R^f$  기는 그에 결합된 탄소 원자와 함께  $C_{3-6}$ 시클로알킬 기 (일부 실시양태에서,  $C_{3-6}$ 시클로알킬 기는 1개 이상의  $R^e$ 로 치환됨), 또는  $C_{3-10}$ 헤테로시클릭 (일부 실시양태에서,  $C_{3-10}$ 헤테로시클릭 기는 1개 이상의  $R^e$ 로 치환됨)을 제공하고;

[0181] m은 1 내지 4, 예컨대 1, 2, 3, 또는 4이고, 특정한 실시양태는 1 또는 2이고;

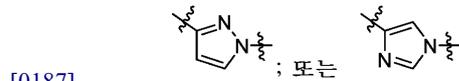
[0182] n은 0, 1 또는 2이고;

[0183] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

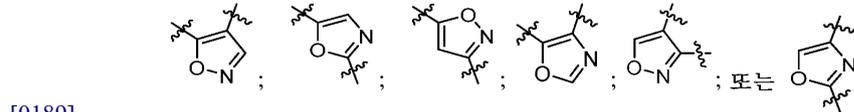
[0184] 화학식 I, IA 또는 IIA의 특정한 실시양태에서, 고리 B의 5-원 헤테로아릴 기는 화학식  을 충족시키는 구조를 가질 수 있으며, 여기서 적어도 1개의 W는 질소이고, 각각의 나머지 W는 독립적으로 탄소, CH, 산소, 황, 질소 또는 NH로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 5-원 헤테로아릴 기는 디아졸, 트리아졸, 옥사디아졸 또는 옥사졸이다. 예시적인 트리아졸은 하기 중 임의의 것을 포함한다.



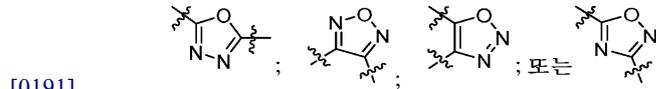
[0186] 예시적인 디아졸은 하기 중 임의의 것으로부터 선택된다.



[0188] 예시적인 옥사졸은 하기 중 임의의 것으로부터 선택된다.



[0190] 예시적인 옥사디아졸은 하기 중 임의의 것으로부터 선택된다.



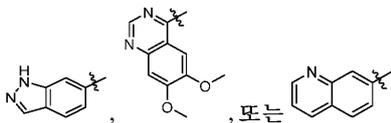
[0192] 화학식 I, IA 또는 IIA의 특정한 실시양태에서, L은 산소 또는  $R^a$ 이고, 여기서  $R^a$ 는  $C_{1-4}$ 알킬, 예컨대  $-CH_2-$ ,   $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, L은 결합 (및 따라서 Z에 직접 부착됨), 또는  $-CH_2-$ , 또는 산소이다.

[0193]  $R^1$ 이 링커- $R^6$ 인  $R^1$  기의 링커 기는  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ , 또는  $C_4$  지방족 기, 예컨대  $C_2$  알킬 기, 알케닐 기, 또는 알킬닐 기, 또는  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ , 또는  $C_4$  할로지방족 기, 예컨대  $C_2$  할로알킬 기, 또는 할로알케닐 기이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 의 링커 기는  $R^a$ 이고, 여기서  $R^a$ 는  $C_{1-4}$ 알킬, 예컨대  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이거나; 또는 링커 기는  $C_{2-4}$  알케닐, 예컨대  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ , 또는  $-CH_2CH=CHCH_2-$ 이거나; 또는 링커 기는  $C_{2-4}$ 알킬닐, 예컨대  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$ , 또는  $-CHC\equiv C-CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, 링커 기는  $C_{2-4}$ 할로알케닐, 예컨대  $-CF=CH-$ ,  $-CCl=CH-$ ,  $-CH=CCl-$ ,  $-CH=CF-$ ,  $-CCl=CCl-$ ,  $-CF=CF-$ , 또는

-CCl=CF-, -CF=CCl-이다. 일부 실시양태에서, 링커 기는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CCl=CH-, -CH=CCl-, 또는 -C≡C-이다.

[0194] R<sup>1</sup>의 R<sup>6</sup> 기는 일부 실시양태에서 C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>이고, 여기서 하나의 R<sup>f</sup>는 R<sup>e</sup>이고, 여기서 R<sup>e</sup>는 -OR<sup>a</sup> (예를 들어, 히드록실 또는 OMe)이고, 각각의 다른 R<sup>f</sup>는 독립적으로 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 C<sub>1-4</sub>지방족이고, 바람직하게는 각각의 다른 R<sup>f</sup>는 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 특정한 실시양태에서, 각각의 다른 R<sup>f</sup>는 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 메틸 또는 CD<sub>3</sub>이다. 또 다른 일부 추가의 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub>이고, 여기서 각각의 R<sup>f</sup>는 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 메틸 또는 H이거나, 또는 여기서 각각의 R<sup>f</sup>는 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 메틸 또는 R<sup>b</sup>이고, 여기서 R<sup>b</sup>는 -C(O)OR<sup>c</sup>이다. 일부 추가의 실시양태에서, 1개의 R<sup>f</sup>는 R<sup>e</sup>이고, 이는 -OR<sup>a</sup> (예를 들어, 히드록실 또는 OMe)이고, 다른 2개의 R<sup>f</sup> 기는 함께 연결되어 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환족 (예를 들어, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 또는 시클로헥산) 또는 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 에폭시드, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 또는 헥사히드로푸로[3,2-b]푸란)를 제공한다. 일부 이러한 실시양태에서, 치환족 및/또는 헤테로시클릭 기는 치환될 수 있고, 일부 특정한 실시양태는 1개 이상의 히드록실 기 또는 벤질-카르보닐 기로 치환된다.

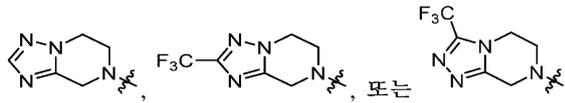
[0195] 일부 화합물 실시양태는 알킨을 포함할 수 있는 C<sub>2-4</sub> 기인 링커 기를 갖는다. 특정한 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -링커-R<sup>6</sup> 기이고, 링커는 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, 또는 -C≡C-, 또는 -CH<sub>2</sub>C≡C-이고, R<sup>6</sup>은 R<sup>b</sup>이고, 여기서 R<sup>b</sup>는 -C(O)OEt이거나, 또는 -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup> 또는 -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>이고, 여기서 각각의 R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 수소, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, C<sub>3-6</sub>시클로알킬이거나, 또는 R<sup>d</sup> 기 둘 다는 함께 연결되어 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 기를 제공하고, 이는 R<sup>d</sup> 기가 결합되어 있는 질소 원자 이외에 1개 이상의 추가의 헤테로원자를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나의 R<sup>d</sup>는 수소이고 다른 R<sup>d</sup>는 1개 이상의 R<sup>e</sup>로 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 예컨대 하기 중 하나이다.



[0196]

[0197] R<sup>6</sup>은 또한 R<sup>b</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>b</sup>는 -OH 또는 -OR<sup>c</sup> (여기서 R<sup>c</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬이고, 일부 실시양태에서 C<sub>1-6</sub>알킬은 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 예컨대 피리디닐로 치환되거나; 또는 여기서 R<sup>c</sup>는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 예컨대 퀴놀리닐임)이거나, 또는 R<sup>b</sup>는 -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>d</sup>는 각 경우에 독립적으로 H, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (일부 실시양태에서, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 기는 1개 이상의 R<sup>e</sup> 기로 치환됨)이거나, 또는 2개의 R<sup>d</sup> 기는 이들에 결합된 질소와 함께 C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭 (일부 실시양태에서, C<sub>3-9</sub>헤테로시클릭은 1개 이상의 R<sup>e</sup> 기로 치환됨) 또는 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴 (일부 실시양태에서, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴은 1개 이상의 R<sup>e</sup> 기로 치환됨)을 제공한다. R<sup>e</sup> 치환을 갖는 실시양태에서, R<sup>e</sup>는 각 경우에 독립적으로 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, 또는 -OR<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 C<sub>1-10</sub>알킬이다.

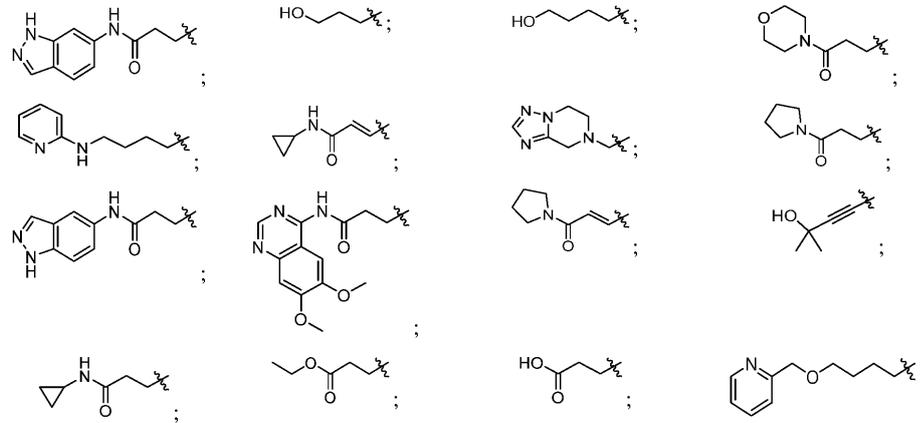
[0198] 일부 화합물은 C<sub>1</sub> 기인 링커 및 R<sup>b</sup>인 R<sup>6</sup> 기를 포함하며, 여기서 R<sup>b</sup>는 -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>이며, 여기서 하나의 R<sup>d</sup>는 H이고 다른 R<sup>d</sup>는 피리디닐이거나, 또는 여기서 R<sup>d</sup> 기 둘 다는 그에 결합된 질소와 함께 C<sub>5-10</sub>헤테로아릴을 제공하거나; 또는 R<sup>b</sup>는 OR<sup>c</sup>이며, 여기서 R<sup>c</sup>는 피리디닐 기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>b</sup>는 하기이다.



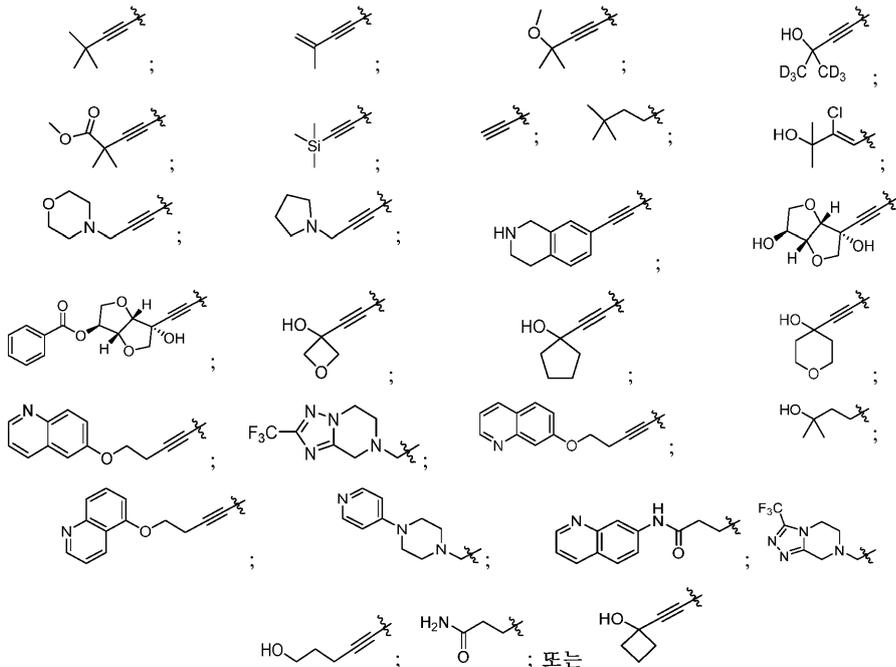
[0199]

[0200]

일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 하기 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다.



[0201]



[0202]

[0203]

일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 R<sup>a</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup>는 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 또는 헥실이다. 특정한 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 R<sup>a</sup>이고, 이는 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸, 또는 에틸이다. 예시적인 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 메틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0204]

일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>4</sup>가 독립적으로 및/또는 각각의 R<sup>5</sup>가 독립적으로 R<sup>e</sup>이고, 여기서 R<sup>e</sup>는 알킬, 알케닐, 알키닐, 클로로, 브로모, 아이오도 또는 플루오로이다. 특정한 실시양태에서, 각각의 R<sup>4</sup> 및/또는 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 R<sup>e</sup>이고, 여기서 R<sup>e</sup>는 저급 지방족 (예를 들어, 메틸), 플루오로, 또는 클로로이다.

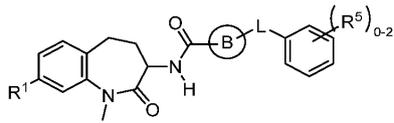
[0205]

일부 실시양태에서, m은 1이고; n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이고, n은 0이고, p는 0, 1, 또는 2이다.

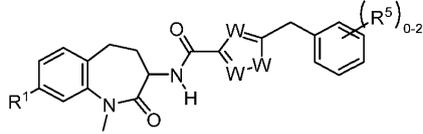
[0206]

화학식 I, IA 또는 IIA의 화합물은 또한 화학식 IIIA 또는 IIIA1 내지 IIIA5 중 임의의 하나 이상을 충족시키는

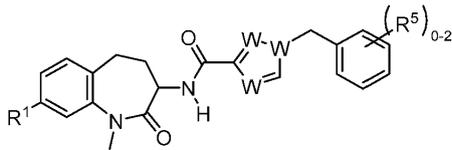
구조를 가질 수 있다.



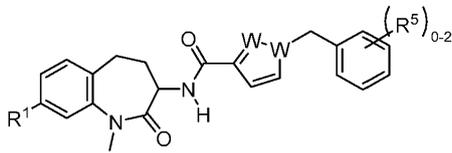
화학식 IIIA



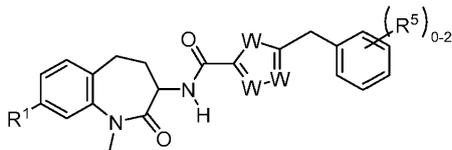
화학식 IIIA1



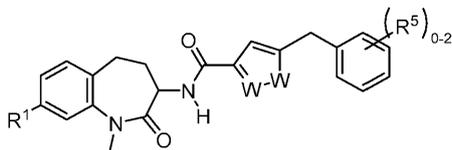
화학식 IIIA2



화학식 IIIA3



화학식 IIIA4



화학식 IIIA5

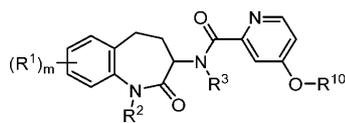
[0207]

[0208]

화학식 IIIA 및 IIIA1 내지 IIIA5와 관련하여, 각각의  $R^1$  및  $R^5$ 는 화학식 I, IA 및 IIA에 대해 상기 언급된 바와 같다. 특정한 실시양태에서, 0, 1 또는 2개의  $R^5$  기가 존재한다.  $R^5$ 는  $R^e$ 일 수 있고, 여기서  $R^e$ 는 플루오로 또는 클로로이다. 다른 특정 실시양태에서,  $R^5$ 는 존재하지 않는다. 화학식 IIIA1 내지 IIIA5와 관련하여, 각각의 W는 독립적으로 질소 또는 산소, 특히 질소이다.

[0209]

개시된 특정 실시양태는 화학식 IIIA6을 갖는다.



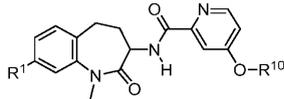
화학식 IIIA6

[0210]

[0211]

화학식 IIIA6과 관련하여,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 상기 언급된 바와 같다.  $R^{10}$ 은 알킬, 시클릭 알킬 또는 아릴이다. 보다 특히  $R^{10}$ 은 저급 알킬, 예컨대  $C_{1-10}$  알킬, 보다 특히  $C_{1-5}$  알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸이다. 시클릭 알킬 기는 전형적으로 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 특히 시클로부틸 또는 시클로펜틸

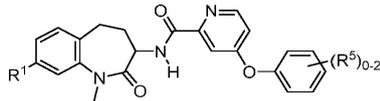
로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 화학식 IIIA7을 갖는다.



화학식 IIIA7

[0212]

[0213] 다수의 개시된 실시양태에서, R<sup>10</sup>은 페닐이다. 따라서, 본 개시내용의 개시된 특정 실시양태는 화학식 IIIA8을 갖는다.



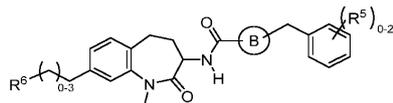
화학식 IIIA8

[0214]

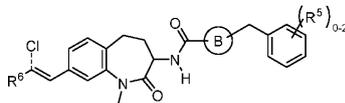
[0215] 화학식 IIIA7 또는 IIIA8과 관련하여, 각각의 R<sup>1</sup> 및 R<sup>5</sup>는 화학식 I, IA 및/또는 IIA에 대해 상기 언급된 바와 같다. R<sup>5</sup>는 R<sup>6</sup>이다. 특정 실시양태에서, 0, 1, 또는 2개의 R<sup>5</sup>기가 존재한다. 특정 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 존재하지 않거나 할로젠, 예컨대 플루오로 또는 클로로, 특히 플루오로, 또는 C<sub>1-6</sub>알킬, 예컨대 메틸이다.

[0216]

일부 실시양태에서, 화학식 I, IA 및/또는 IIA의 화합물은 또한 화학식 IVA 내지 VIIA 중 임의의 하나 이상을 충족시키는 구조를 가질 수 있다.

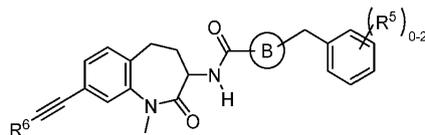


화학식 IVA

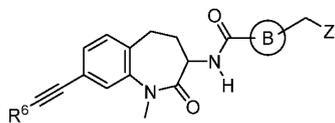


화학식 VA

[0217]



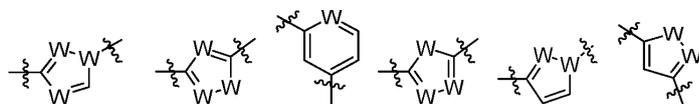
화학식 VIA



화학식 VIIA

[0218]

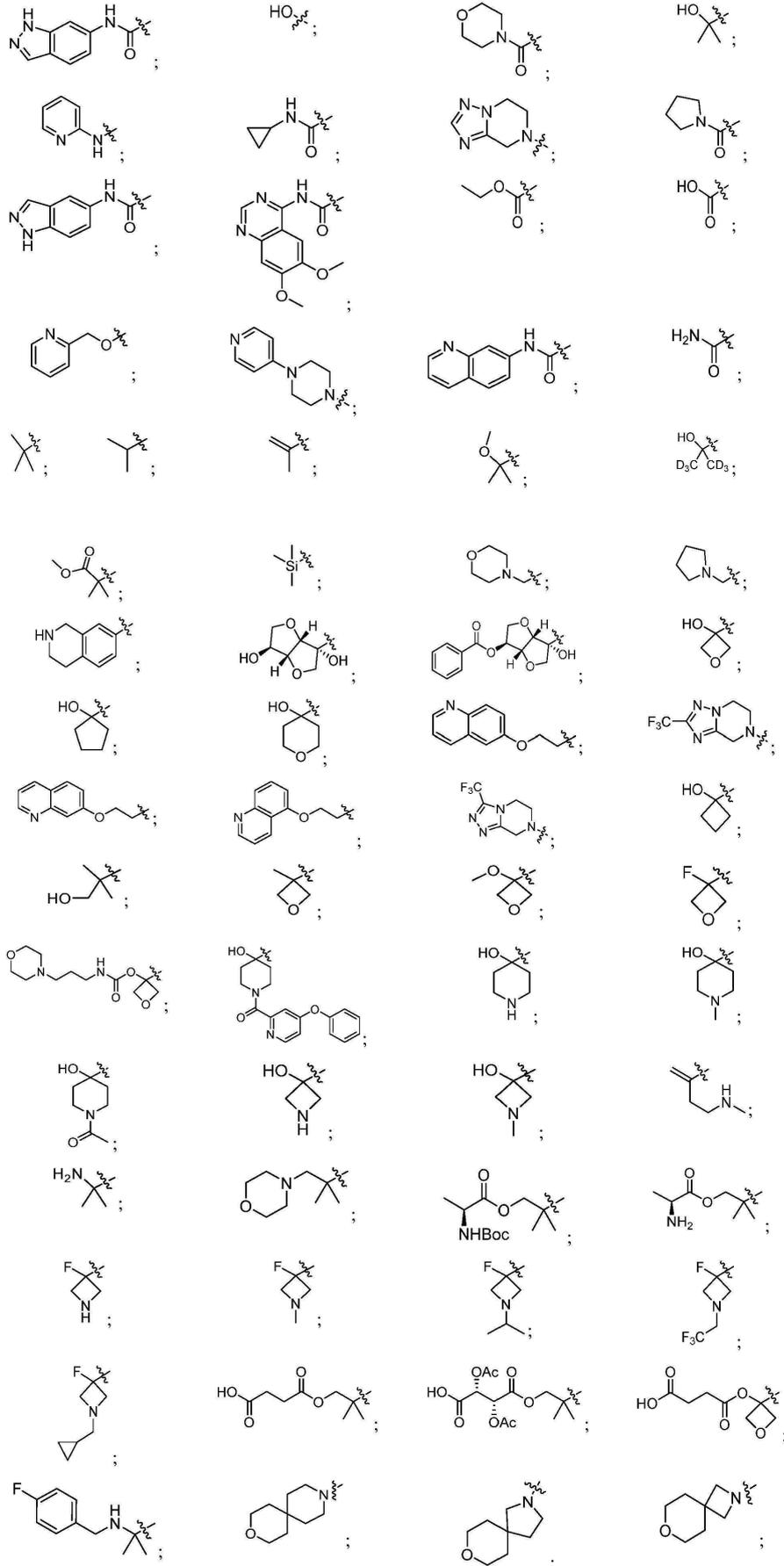
[0219] 화학식 IVA 내지 VIIA와 관련하여, 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 상기 언급된 바와 같을 수 있고, 일부 특정한 실시양태에서 저급 지방족 (예를 들어, 메틸) 또는 할로젠, 예컨대 클로로 또는 플루오로이다. 또한, 고리 B는 상기 언급된 바와 같고, 일부 실시양태에서 하기로부터 선택된다.



[0220]

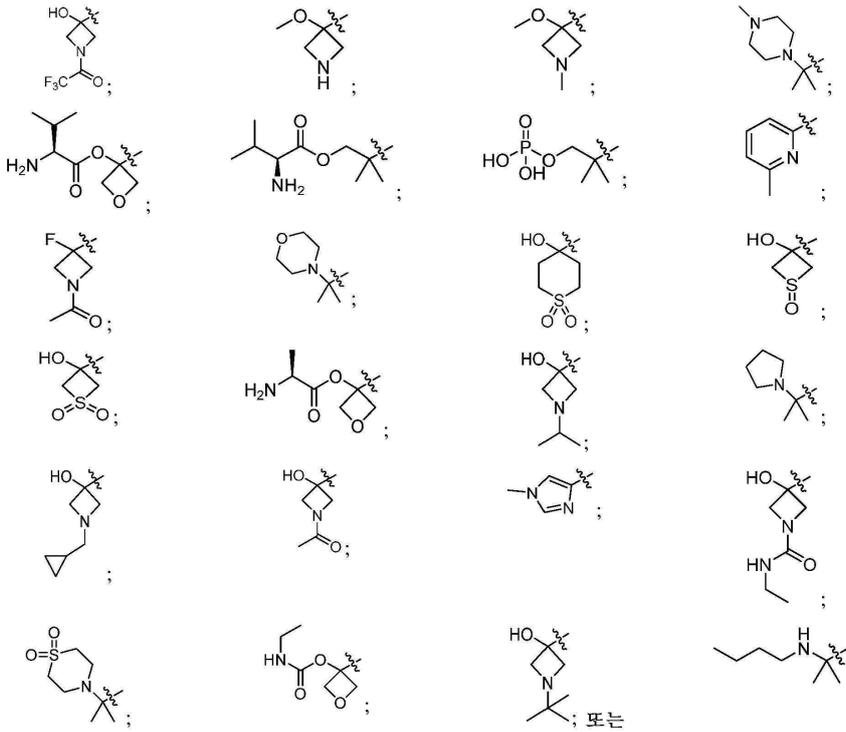
[0221] 화학식 IVA 내지 VIIA에 예시된 바와 같은 R<sup>6</sup>은 상기 언급된 바와 같고, 일부 실시양태에서 하기 중 하나로부터

선택된다:



[0222]

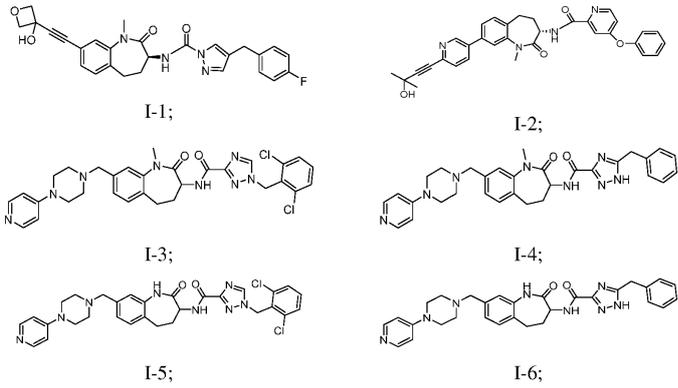
[0223]



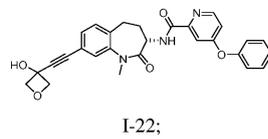
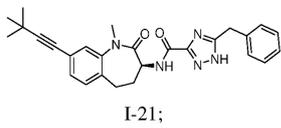
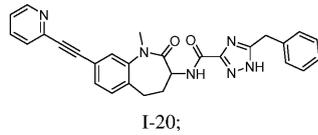
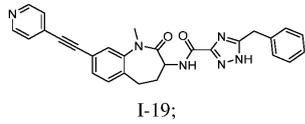
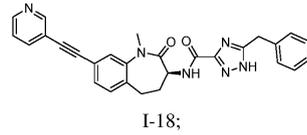
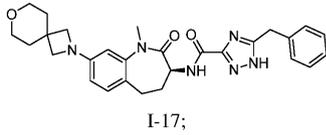
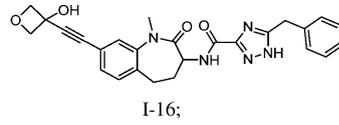
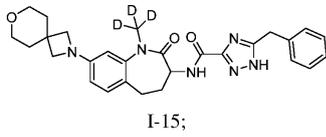
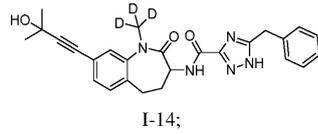
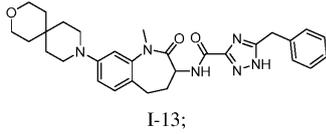
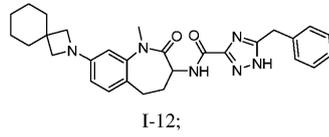
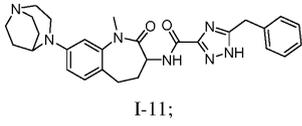
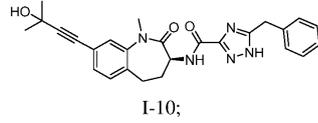
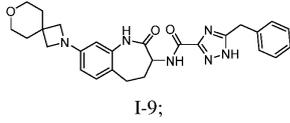
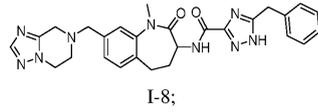
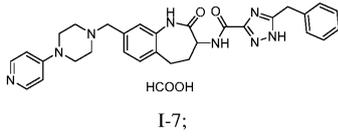
[0224]

[0225]

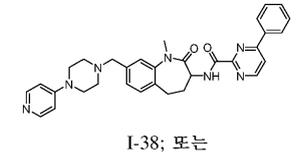
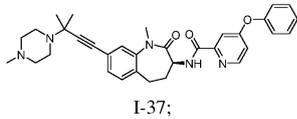
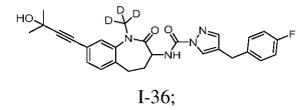
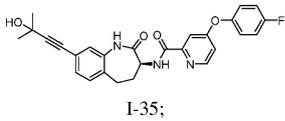
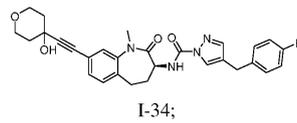
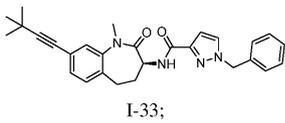
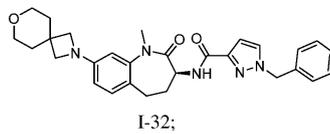
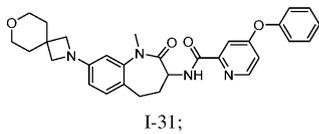
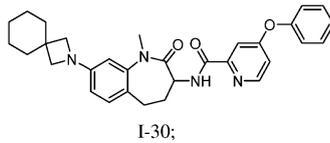
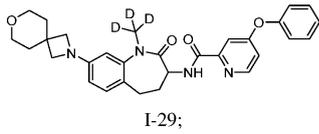
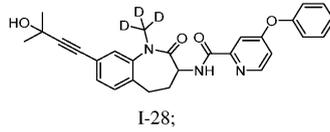
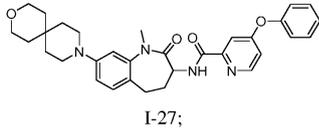
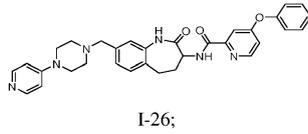
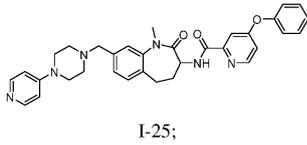
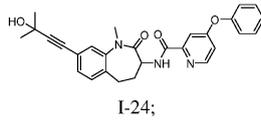
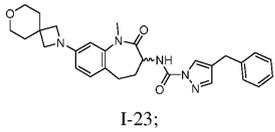
화학식 I, IA, IA-1 내지 IA-32, IIA, IIIA, IIIA1-III A8, 및 IVA 내지 VIIA 중 하나 이상의 범주 내의 특정한 개시된 예시적인 화합물은 하기를 포함한다.



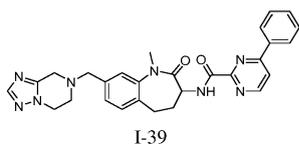
[0226]



[0227]



[0228]



[0229]

[0230]

화학식 I, IA, IA-1 내지 IA-32, IIA, IIIA, IIIA1-III A8, 및 IVA 내지 VIIA 중 하나 이상의 범주 내의 예시적인 화합물은 하기 명명되고/거나 예시된 것들을 포함한다.

[0231]

I-1: (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;

[0232]

I-2: (S)-N-(8-(6-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤리나미드;

[0233]

I-3: (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

[0234]

I-4: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

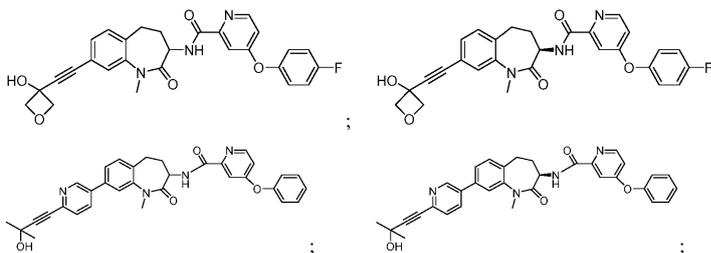
[0235]

I-5: (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드;

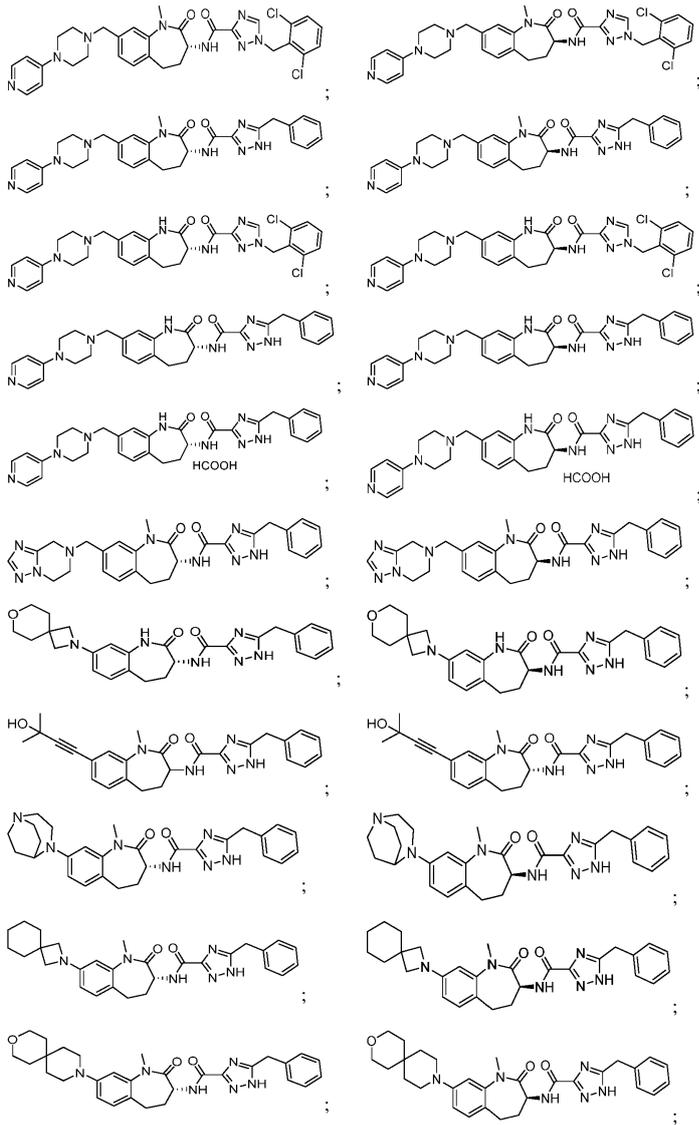
- [0236] I-6: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0237] I-7: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0238] I-8: (±)-5-벤질-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0239] I-9: (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0240] I-10: (S)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0241] I-11: (±)-N-(8-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]노난-4-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0242] I-12: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0243] I-13: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0244] I-14: (±)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0245] I-15: (±)-5-벤질-N-(1-(메틸-d3)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0246] I-16: (±)-5-벤질-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0247] I-17: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0248] I-18: (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-3-일에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0249] I-19: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-4-일에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0250] I-20: (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-2-일에틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0251] I-21: (S)-5-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드;
- [0252] I-22: (S)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- [0253] I-23: (±)-4-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복사미드;
- [0254] I-24: (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- [0255] I-25: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드;
- [0256] I-26: (±)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페

녹시피콜린아미드;

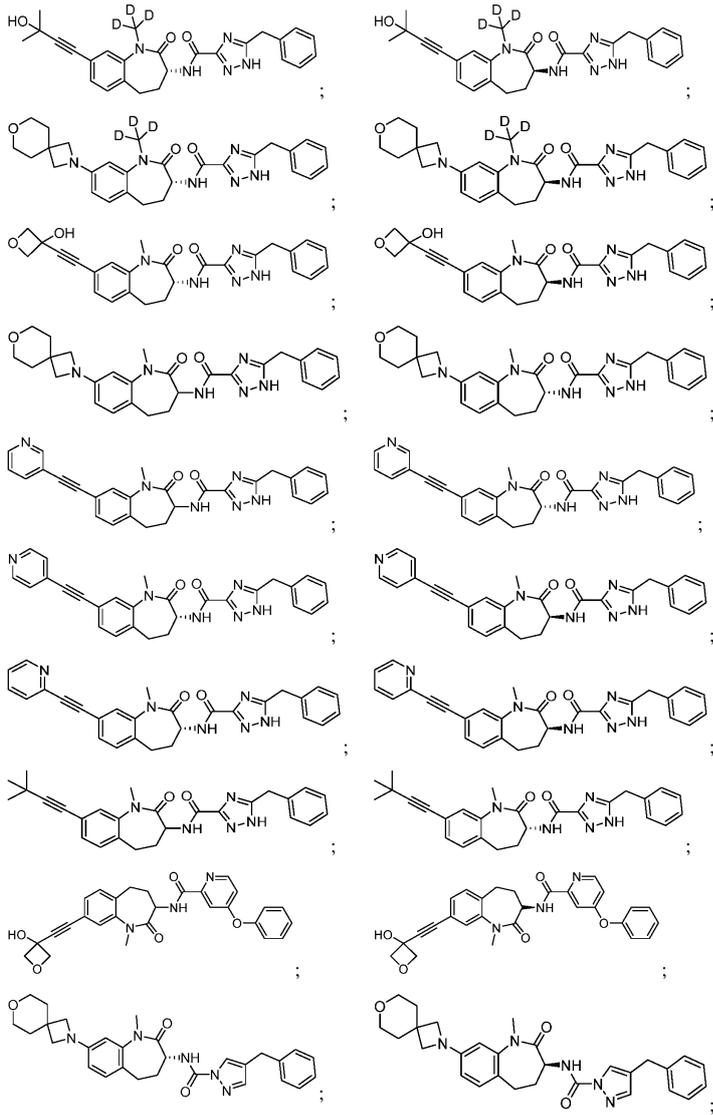
- [0257] I-27: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;
- [0258] I-28: (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;
- [0259] I-29: (±)-N-(1-(메틸-d3)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;
- [0260] I-30: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;
- [0261] I-31: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;
- [0262] I-32: (S)-1-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;
- [0263] I-33: (S)-1-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드;
- [0264] I-34: (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;
- [0265] I-35: (S)-4-(4-플루오로페녹시)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)피콜린아미드;
- [0266] I-36: 4-(4-플루오로벤질)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d3)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드;
- [0267] I-37: (S)-N-(1-메틸-8-(3-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피콜린아미드;
- [0268] I-38: (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드; 또는
- [0269] I-39: (±)-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드.



[0270]

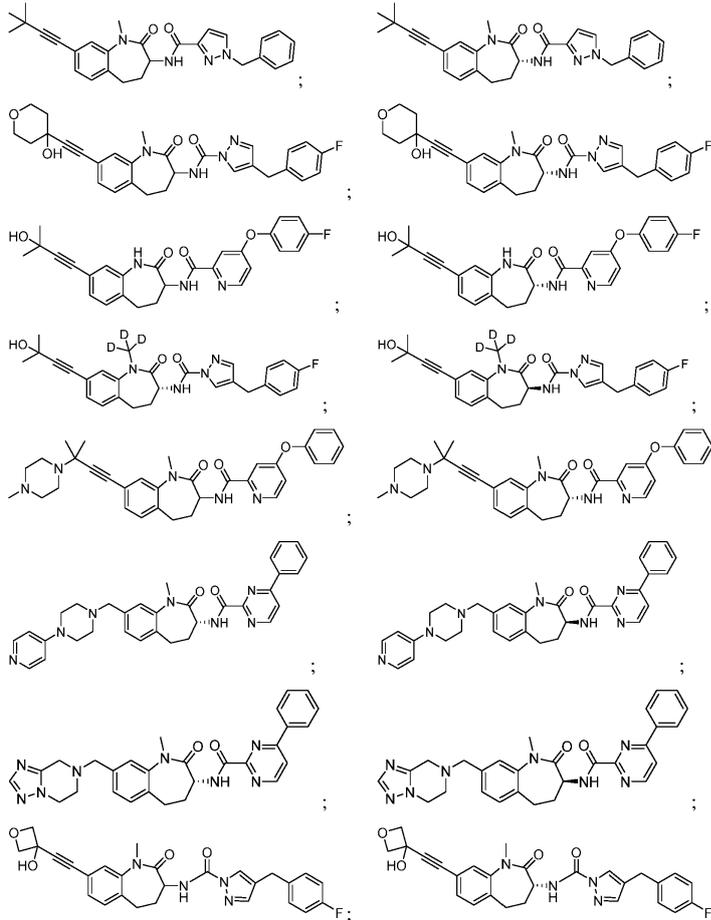


[0271]



[0272]





[0274]

[0275]

[0276]

일부 실시양태에서, 화합물 중 1종 이상이 제약 조성물 또는 의약에 포함될 수 있고, 일부 실시양태에서 화합물 또는 화합물들은 모 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 전구약물의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 전형적으로 개시된 화합물 또는 화합물들 이외의 적어도 1종의 추가의 성분, 예컨대 제약상 허용되는 부형제, 아주반트, 추가의 치료제 (하기 섹션에 기재됨), 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

제약상 허용되는 부형제는 다양한 목적을 위해, 예컨대 대상체에게 전달하기 위한 제약 조성물을 희석하기 위해, 제제의 가공을 용이하게 하기 위해, 제제에 유리한 물질 특성을 제공하기 위해, 전달 장치로부터의 분산을 용이하게 하기 위해, 제제를 안정화시키기 위해 (예를 들어, 항산화제 또는 완충제), 제제에 쾌적하거나 맛 우수한 맛 또는 점도도를 제공하기 위해 제약 조성물에 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 부형제(들)는 제약상 허용되는 담체(들)를 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 모노-, 디-, 및 폴리사카라이드, 당 알콜 및 다른 폴리올, 예컨대 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레지토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 전분, 또는 그의 조합; 계면활성제, 예컨대 소르비톨, 디포스파티딜 콜린, 및 레시틴; 벌킹제; 완충제, 예컨대 포스페이트 및 시트레이트 완충제; 부착방지제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 결합제, 예컨대 사카라이드 (디사카라이드, 예컨대 수크로스 및 락토스 포함), 폴리사카라이드 (예컨대 전분, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 에테르 (예컨대 히드록시프로필 셀룰로스), 젤라틴, 합성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜); 코팅 (예컨대 셀룰로스 에테르, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 셀락, 옥수수 단백질 제인, 및 젤라틴); 방출 보조제 (예컨대 장용 코팅); 붕해제 (예컨대 크로스포비돈, 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 및 소듐 스타치 글리콜레이트); 충전제 (예컨대 이염기성 인산칼슘, 식물성 지방 및 오일, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 탄산칼슘, 및 스테아르산마그네슘); 향미제 및 감미제 (예컨대 민트, 체리, 아니스, 복숭아, 살구 또는 감초, 라즈베리, 및 바닐라; 윤활제 (예컨대 미네랄, 예컨대 활석 또는 실리카, 지방, 예컨대 식물성 스테아린, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산); 보존제 (예컨대 항산화제, 예컨대 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 레티닐 팔미테이트, 및 셀레늄, 아미노산, 예컨대 시스테인 및 메티오닌, 시트르산 및 시트르산나트륨, 파라벤, 예컨대 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤); 착색제; 압축 보조제; 유화제; 캡슐화제; 검; 과립화제; 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0277] B. 치료제의 조합
- [0278] 본원에 기재된 화합물은 단독으로, 서로 조합되어, 개별 제약 조성물로, 단일 제약 조성물로 함께, 또는 다른 확립된 요법에 대한 보조제로서, 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다. 화합물 또는 화합물들, 또는 화합물 (또는 화합물들)을 포함하는 조성물은 1회, 또는 복수회 투여로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 치료될 장애 또는 상태에 유용한 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 이들 다른 치료제는 동시에, 임의의 순서로 순차적으로, 동일한 투여 경로에 의해, 또는 본원에 개시된 화합물과 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, 화합물(들) 및 치료제(들)는 하나 이상의 화합물 및 치료제의 유효 기간이 하나 이상의 다른 화합물 및/또는 치료제의 유효 기간과 중첩되도록 투여될 수 있다. 4종의 성분을 포함하는 조합물의 예시적인 실시양태에서, 투여되는 제1 성분의 유효 기간은 제2, 제3 및 제4 성분의 유효 기간과 중첩될 수 있지만, 제2, 제3 및 제4 성분의 유효 기간은 독립적으로 서로 중첩될 수 있거나 또는 중첩되지 않을 수 있다. 4종의 성분을 포함하는 조합물의 또 다른 예시적인 실시양태에서, 투여되는 제1 성분의 유효 기간은 제2 성분의 유효 기간과 중첩되지만, 제3 또는 제4 성분의 유효 기간과는 중첩되지 않고; 제2 성분의 유효 기간은 제1 및 제3 성분의 유효 기간과 중첩되고; 제4 성분의 유효 기간은 제3 성분의 유효 기간과만 중첩된다. 일부 실시양태에서, 모든 화합물 및/또는 치료제의 유효 기간은 서로 중첩된다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 화합물은 또 다른 치료제, 예컨대 진통제, 항생제, 항응고제, 항체, 항염증제, 면역억제제, 구아닐레이트 시클라제-C 효능제, 장 분비촉진제, 항바이러스제, 항암제, 항진균제 또는 그의 조합과 함께 투여된다. 항염증제는 스테로이드 또는 비스테로이드성 항염증제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 비스테로이드성 항염증제는 아미노살리실레이트, 시클로옥시게나제 억제제, 디클로페낙, 에토돌락, 파모티딘, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케토틴락, 이부프로펜, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 벨록시감, 남부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시감, 살살레이트, 숄린닥, 톨메틴 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 면역억제제는 메르캅토피린, 코르티코스테로이드, 알킬화제, 칼시뉴린 억제제, 이노신 모노포스페이트 데히드로게나제 억제제, 항림프구 글로블린, 항흉선세포 글로블린, 항-T-세포 항체, 또는 그의 조합이다. 한 실시양태에서, 항체는 인플릭시맙이다.
- [0280] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항암제 또는 세포독성제와 함께 사용될 수 있다. 다양한 부류의 항암 및 항신생물성 화합물은 알킬화제, 항대사물, BCL-2 억제제, 빈카 알칼로이드, 탁산, 항생제, 효소, 시토키인, 백금 배위 착물, 프로테아솜 억제제, 치환된 우레아, 키나제 억제제, 호르몬 및 호르몬 길항제, 및 저메틸화제, 예를 들어 DNMT-억제제, 예컨대 아자시티딘 및 데시타빈을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 알킬화제는 제한 없이 메클로로타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 에틸렌이민, 메틸멜라민, 알킬 술포네이트 (예를 들어, 부술편) 및 카르무스틴을 포함한다. 예시적인 항대사물은, 예로서 및 비제한적으로, 폴산 유사체 메토티렉세이트; 피리미딘 유사체 플루오로우라실, 시토신 아르비노시드; 퓨린 유사체 메르캅토피린, 티오구아닌, 및 아자티오프린을 포함한다. 예시적인 빈카 알칼로이드는, 예로서 및 비제한적으로, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 파클리탁셀 및 콜키신을 포함한다. 예시적인 항생제는, 예로서 및 비제한적으로, 악티노마이신 D, 다우노루비신 및 블레오마이신을 포함한다. 항신생물제로서 효과적인 예시적인 효소는 L-아스파라기나제를 포함한다. 예시적인 배위 화합물은, 예로서 및 비제한적으로, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함한다. 예시적인 호르몬 및 호르몬 관련 화합물은, 예로서 및 비제한적으로, 아드레노코르티코스테로이드 프레드니손 및 텍사메타손; 아로마타제 억제제 아미노 글루테티미드, 포르메스탄 및 아나스트로졸; 프로게스틴 화합물 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론; 및 항에스트로겐 화합물 타목시펜을 포함한다.
- [0281] 이들 및 다른 유용한 항암 화합물은 문헌 [Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)] 및 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)]에 기재되어 있다 (둘 다 본원에 참조로 포함됨).
- [0282] 본원에 개시된 억제제와 조합되어 사용될 수 있는 CTLA 4 항체 중에는 브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb)에 의해 예르보이(YERVOY)®로서 상업적으로 입수가 가능한 이필리무맙이 있다.
- [0283] 조합을 위한 다른 화학요법제는 면역종양학 작용제, 예컨대 체크포인트 경로 억제제, 예를 들어 PD-1 억제제, 예컨대 니볼루맙 및 람브롤리주맙, 및 PD-L1 억제제, 예컨대 켐브롤리주맙, MEDI-4736 및 MPDL3280A/RG7446을 포함한다. 본원에 개시된 화합물과 조합하기 위한 추가의 체크포인트 억제제는 항-LAG-3 작용제, 예컨대 BMS-986016 (MDX-1408)을 포함한다.
- [0284] 본원에 개시된 억제제와의 조합을 위한 추가의 화학요법제는 항-SLAMF7 작용제, 예컨대 인간화 모노클로날 항체

엘로투주맵 (BMS-901608), 항-KIR 작용제, 예컨대 항-KIR 모노클로날 항체 리틸루맵 (BMS-986015), 및 항-CD137 작용제, 예컨대 완전 인간 모노클로날 항체 우렐루맵 (BMS-663513)을 포함한다.

- [0285] 본원에 개시된 화합물은 또한 CAR-T 요법과 함께 유리하게 사용될 수 있다. 현재 이용가능한 CAR-T 요법의 예는 악시캅타젠 실로류셀 및 티사젠류셀이다.
- [0286] 본 개시내용의 화합물과 조합하여 유용한 추가의 항증식성 화합물은, 예로서 및 비제한적으로, 성장 인자 수용체에 대해 지시된 항체 (예를 들어, 항-Her2); 및 시토카인 예컨대 인터페론- $\alpha$  및 인터페론- $\gamma$ , 인터류킨-2, 및 GM-CSF를 포함한다.
- [0287] 본 발명의 화합물과의 조합에 유용한 추가의 화학요법제는 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밐, 카르필조밐, 마리조밐 등을 포함한다.
- [0288] 본원에 개시된 화합물과 조합하여, 특히 악성종양을 치료하는 데 유용한 키나제 억제제의 예는 Btk 억제제, 예컨대 이브루티닙; CDK 억제제, 예컨대 팔보시클립; EGFR 억제제, 예컨대 아파티닙, 예를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 오시메르티닙 및 반데티닙; Mek 억제제, 예컨대 트라메티닙; Raf 억제제, 예컨대 다브라페닙, 소라페닙 및 베무라페닙; VEGFR 억제제, 예컨대 악시티닙, 렌바티닙, 닌데다닙, 파조파닙; BCR-Ab1 억제제, 예컨대 보수티닙, 다사티닙, 이마티닙 및 닐로티닙; FLT-3 억제제, 예컨대 길테리티닙 및 퀴자르티닙, PI3-키나제 억제제, 예컨대 이텔라리십, Syk 억제제, 예컨대 포스타마티닙; 및 JAK 억제제, 예컨대 록솔리티닙 및 페드라티닙을 포함한다.
- [0289] 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 하기 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다:
- [0290] 진통제-모르핀, 펜타닐, 히드로모르폰, 옥시코돈, 코데인, 아세트아미노펜, 히드로코돈, 부프레노르핀, 트라마돌, 벤라팍신, 플루피르틴, 메페리딘, 펜타조신, 텍스트로모라미드, 디피파논;
- [0291] 항생제-아미노글리코시드 (예를 들어, 아미카신, 겐타미신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신, 토브라마이신, 및 파로마이신), 카르바페넴 (예를 들어, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 및 메로페넴), 세팔로스포린 (예를 들어, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리악손, 세페핌, 및 세포비프롤), 당펩티드 (예를 들어, 테이코플라닌, 반코마이신, 및 텔라반신), 린코사미드 (예를 들어, 클린다마이신 및 인코마이신), 리포펩티드 (예를 들어, 답토마이신), 마크롤리드 (아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 및 스펙티노마이신), 모노박탐 (예를 들어, 아즈트레오남), 니트로푸란 (예를 들어, 푸라졸리돈 및 니트로푸란토인), 페니실린 (예를 들어, 아목시실린, 암피실린, 아줄로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 V, 피페라실린, 테모실린, 및 티카르실린), 페니실린 조합 (예를 들어, 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/술박탐, 피페라실린/타조박탐, 및 티카르실린/클라불라네이트), 폴리펩티드 (예를 들어, 바시트라신, 콜리스틴, 및 폴리믹신 B), 퀴놀론 (예를 들어, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 및 테마플록사신), 숄폰아미드 (예를 들어, 마페니드, 숄폰아미도크리소이딘, 숄파세타미드, 숄파디아진, 숄파메티졸, 숄파메톡사졸, 숄파닐이미드, 숄파살라진, 숄피속사졸, 트리메토프림, 및 트리메토프림-숄파메톡사졸), 테트라시클린 (예를 들어, 데메클로시클린, 독시시클린, 미노시클린, 옥시테트라시클린, 및 테트라시클린), 항미코박테리아 화합물 (예를 들어, 클로فا지민, 답손, 카프레오마이신, 시클로세린, 예담부톨, 에티온아미드, 이소니아지드, 피라진아미드, 리팜피신, 리네졸리드, 옥시테트라시클린, 및 테트라시클린), 항미코박테리아 화합물 (예를 들어, 클로فا지민, 답손, 카프레오마이신, 시클로세린, 예담부톨, 에티온아미드, 이소니아지드, 피라진아미드, 리팜피신,
- [0292] 항체-항-TNF- $\alpha$  항체, 예를 들어 인플릭시맵 (레미케이드™), 아달리무맵, 골리무맵, 세르틀리주맵; 항-B 세포 항체, 예를 들어 리툽시맵; 항-IL-6 항체, 예를 들어 토실리주맵; 항-IL-1 항체, 예를 들어 아나킨라; 항 PD-1 및/또는 항-PD-L1 항체, 예를 들어 니볼루맵, 켈브롤리주맵, 피딜리주맵, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; 익세키주맵, 브로달루맵, 오파투무맵, 시루쿠맵, 클레놀릭시맵, 클라자키누맵, 페자키누맵, 플레티쿠맵, 마브릴리무맵, 오크렐리주맵, 사틸루맵, 세쿠키누맵, 토랄리주맵, 자놀리무맵;
- [0293] 항응고제-와파린 (쿠마딘™), 아세노쿠마롤, 헤파프로쿰, 아트로멘틴, 페닌디온, 헤파린, 폰다파리눅스, 이드라

파리녹스, 리바록사반, 아픽사반, 히루딘, 레피루딘, 비발리루딘, 아르가트로밤, 다비가트란, 크시멜라가트란, 바트록소빈, 헤멘틴;

[0294] 항염증제-스테로이드, 예를 들어 부데소니드, 비스테로이드성 항염증제, 예를 들어 아미노살리실레이트 (예를 들어, 술폰살라진, 메살라민, 올살라진 및 발살라지드), 시클로옥시게나제 억제제 (COX-2 억제제, 예컨대 로페콕시브, 셀레콕시브), 디클로페낙, 에토돌락, 파모티딘, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케톨락, 이부프로펜, 인도메타신, 메클로페나메이트, 메페남산, 멜록시감, 남부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시감, 살살레이트, 숀린당, 톨메틴;

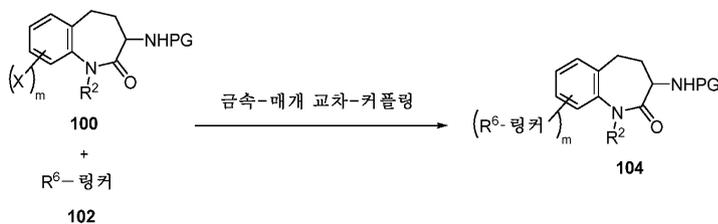
[0295] 면역억제제-메르캅토피린, 코르티코스테로이드, 예컨대 텍사메타손, 히드로코르티손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론 및 프레드니솔론, 알킬화제, 예컨대 시클로포스파미드, 칼시뉴린 억제제, 예컨대 시클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스, 이노신 모노포스페이트 데히드로게나제 (IMPDH)의 억제제, 예컨대 미코페놀레이트, 미코페놀레이트 모페틸 및 아자티오프린, 및 다양한 항체 (예를 들어, 항림프구 글로불린 (ALG), 항흉선세포 글로불린 (ATG), 모노클로날 항-T-세포 항체 (OKT3))를 포함한, 수용자의 체액성 면역 반응은 무손상 상태로 두면서 세포성 면역을 억제하도록 설계된 작용제 및 조사. 아자티오프린은 현재 상표명 아자산(Azasan) 하에 살릭스 파마슈티칼스, 인크.(Salix Pharmaceuticals, Inc.)로부터 입수가가능하고; 메르캅토피린은 현재 상표명 퓨린톨 (Purinethol) 하에 게이트 파마슈티칼스, 인크.(Gate Pharmaceuticals, Inc.)로부터 입수가가능하고; 프레드니손 및 프레드니솔론은 현재 록산 레보러토리즈, 인크.(Roxane Laboratories, Inc.)로부터 입수가가능하고; 메틸 프레드니솔론은 현재 화이자(Pfizer)로부터 입수가가능하고; 시롤리무스 (라파마이신)는 현재 상표명 라파뮌 (Rapamune) 하에 와이어쓰-에이어스트(Wyeth-Ayerst)로부터 입수가가능하고; 타크롤리무스는 현재 상표명 프로그라프(Prograf) 하에 후지사사와(Fujisawa)로부터 입수가가능하고; 시클로스포린은 현재 상표명 산디뮌 (Sandimmune) 하에 노파르티스(Novartis)로부터 및 상표명 진그라프(Gengraf) 하에 애보트(Abbott)로부터 입수가가능하고; IMPDH 억제제, 예컨대 미코페놀레이트 모페틸 및 미코페놀산은 현재 상표명 셀셉트(Cellcept) 하에 로슈(Roche)로부터 입수가가능하고, 상표명 미포르틱(Myfortic) 하에 노파르티스로부터 입수가가능하고; 아자티오프린은 현재 상표명 이무란(Imuran) 하에 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)으로부터 입수가가능하고; 항체는 현재 상표명 오르토클론(Orthoclone) 하에 오르토 바이오테크(Ortho Biotech)로부터 입수가가능하고, 상표명 시물렉트 (Simulect)(바실릭시맵) 하에 노파르티스로부터 입수가가능하고, 상표명 제나팍스(Zenapax)(다클리주맵) 하에 로슈로부터 입수가가능하고;

[0296] 구아닐레이트 시클라제-C 수용체 효능제 또는 장 분비촉진제는, 예를 들어 명칭 린제스(Linzess) 하에 판매되는 리나클로티드이다.

[0297] 이들 다양한 작용제는 상업적으로 입수가가능한 형태의 약물과 함께 제공되는 처방 정보에 명시된 바와 같이, 그의 표준 또는 통상적 투여량에 따라 사용될 수 있다 (또한, 문헌 [2006 Edition of The Physician's Desk Reference]에서의 처방 정보 참조, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함됨).

[0298] III. 화합물을 제조하는 방법

[0299] 본 발명의 화합물의 개시된 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같은 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 한 예시적인 적합한 방법은 실시예에서의 구체적 화합물과 관련하여 하기에 제공되며, 반응식 1에 따른 하기 제1 반응 단계를 포함할 수 있다.

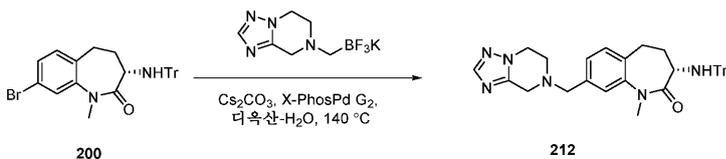
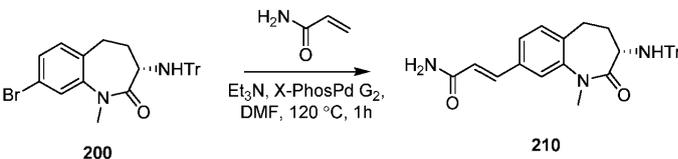
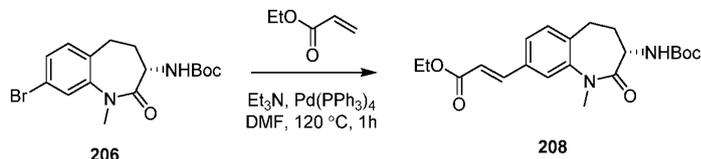
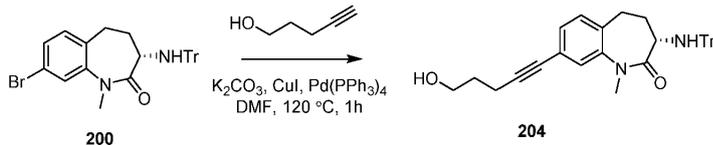
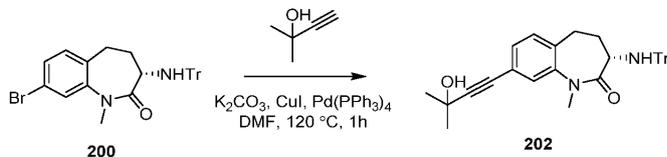


[0300] 반응식 1

[0302] 반응식 1과 관련하여, 보호된 아민 전구체 100을, 금속-매개 교차-커플링 반응을 사용하여, 반응식 1에 예시된 바와 같은 "R<sup>6</sup>-링커" 기를 포함하는 R<sup>1</sup> 기 102와 커플링시켜 교차-커플링된 생성물 104를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 금속-매개 교차-커플링 반응은 전이 금속 촉매, 예컨대 팔라듐 촉매를 사용하여 수행될 수 있다. 예시적인 팔라듐 촉매는 Pd(0) 촉매 (예를 들어, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 등) 또는 Pd(II) 촉매 (예를

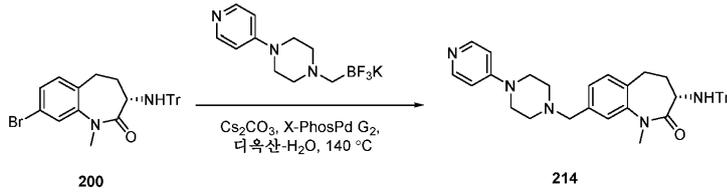
들어, XPhos Pd 2세대 또는 3세대, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 교차-커플링 반응을 촉진하기 위해, 예컨대 소노고시라(Sonogoshira) 반응에서 또 다른 조촉매, 예컨대 CuI와 조합되어 사용될 수 있다. 금속-매개, 교차-커플링은 또한 염기, 예컨대 아민 염기 (예를 들어, Et<sub>3</sub>N), 또는 무기 염기 (예를 들어, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>등), 및 용매 (예를 들어, 디메틸포름아미드)를 사용하는 것을 포함할 수 있다. 반응식 1과 관련하여, X는 금속-매개 교차-커플링에 적합한 기, 예컨대 할로젠 또는 트리플레이트 기이고, PG는 9-플루오레닐메톡시카르보닐 ("Fmoc") 기, t-부틸옥시카르보닐 ("Boc") 기, 트리틸 ("Tr") 기, 알릴옥시카르보닐 ("Alloc") 기, 벤질옥시카르보닐 ("Cbz") 기 등으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는 아민 보호기이다.

[0303] 반응식 1에 제시된 방법 단계의 대표적인 예는 하기 반응식 2A-2F에 제공된다. 반응식 2A에 예시된 것과 유사한 방법을 사용하여, 반응식 2A에서의 프로파르길릭 알콜을 그러한 화합물을 생성하는 상응하는 알킨 기로 대체함으로써 본원에 개시된 다른 화합물 실시양태를 제조할 수 있고; 그러한 화합물의 최종 구조에 도달하는 데 사용될 수 있는 추가의 변형은 하기에 논의된다.



[0312]

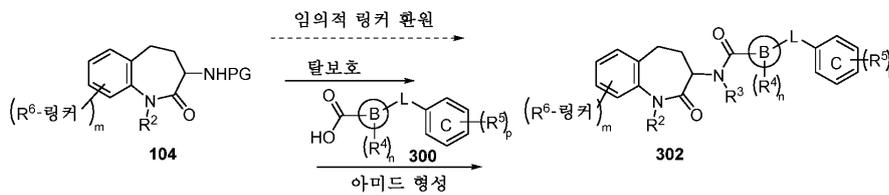
[0313] 반응식 2E



[0314]

[0315] 반응식 2F

[0316] 일단 교차-커플링된 생성물 104가 제조되면, 이는 하나 이상의 불포화 부위를 포함하는 링커 기가 포화 링커 기 및/또는 더 적은 불포화도를 갖는 링커 기로 환원될 수 있는 임의적인 링커 기 환원 단계에 적용될 수 있다. 링커 환원 기가 사용되는 경우, 반응식 3에 예시된 바와 같이, 탈보호 단계 및 이어서 아마이드 형성 단계가 이어질 수 있다. 대안적으로, 링커 기 환원 단계가 사용되지 않는 경우, 교차-커플링된 생성물 104를 탈보호시키고 아마이드 화합물 302로 전환시킬 수 있다.

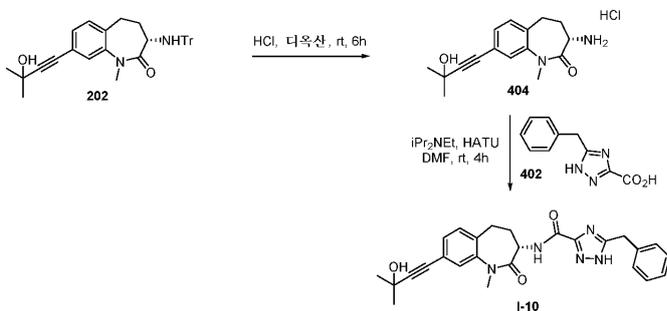


[0317]

[0318] 반응식 3

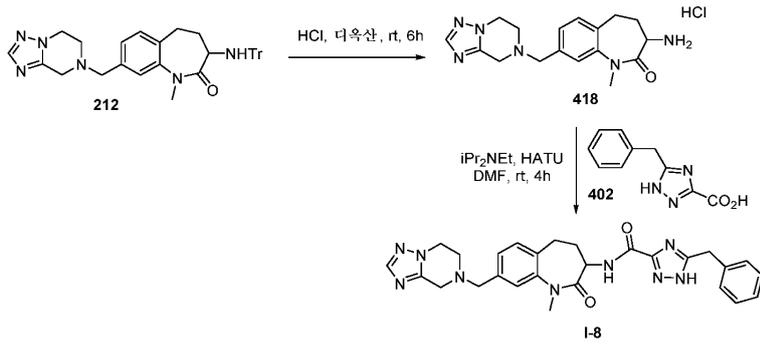
[0319] 반응식 3과 관련하여, 임의적인 링커 환원 단계를 수행할 수 있다. 예를 들어, 링커가 불포화 부위 (예를 들어, 이중 또는 삼중 결합)를 포함하는 경우, 불포화 부위를 완전히 포화되도록 환원시키거나 (예를 들어, 예컨대 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 단일 결합으로 환원시킴) 또는 적은 정도의 불포화도를 갖도록 환원시킬 수 있다 (예를 들어, 예컨대 삼중 결합을 이중 결합으로 환원시킴). 이러한 임의적인 링커 환원 단계를 수행하기에 적합한 시약은 본 개시내용의 이익을 갖는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되지만; 하나의 예시적인 조건의 세트는 교차-커플링된 생성물 104를 탄소 상 Pd의 존재 하에 H<sub>2</sub>에 노출시키는 것을 포함한다. 이들 단계는 임의적이기 때문에, 이들을 모든 실시양태에서 수행할 필요는 없다. 대신에, 일부 실시양태에서, 교차-커플링된 생성물 104를 탈보호시켜 아민을 제공할 수 있고, 이어서 이를 반응식 3에 예시된 바와 같이 아민을 적합한 산 커플링 파트너 300과 반응시킴으로써 아마이드 화합물 302로 전환시킨다.

[0320] 반응식 3에 제시된 방법 단계의 대표적인 예가 하기 반응식 4A-4D에 제공된다. 반응식 4A에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 본원에 개시된 다른 화합물을 제조할 수 있다. 특정 화합물이 하기 논의된 바와 같이 추가로 관능화될 수 있다.



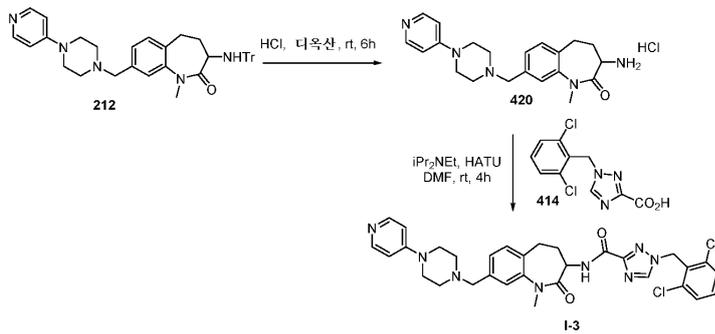
[0321]

[0322] 반응식 4A



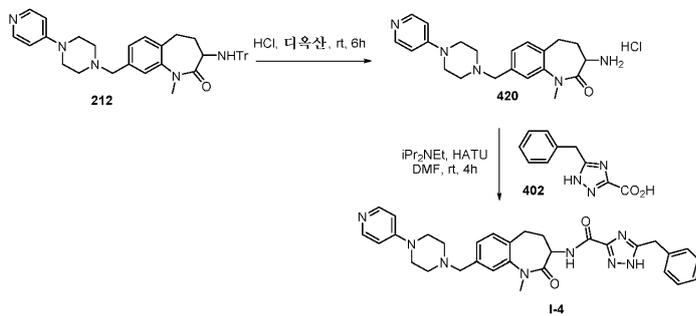
[0323]

[0324] 반응식 4B



[0325]

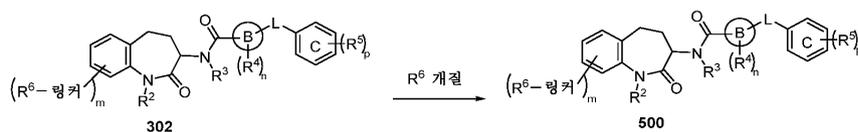
[0326] 반응식 4C



[0327]

[0328] 반응식 4D

[0329] 일부 실시양태에서, 방법은 반응식 5에 예시된 바와 같이, 아마이드 화합물 302에 대해 하나 이상의 추가의 변형을 수행하여 아마이드 화합물 500을 제공하는 것, 예컨대  $R^6$  기를 변형시켜 상이한  $R^6$  기를 형성하는 것을 추가로 포함할 수 있다.



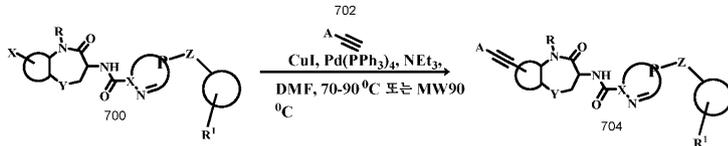
[0330]

[0331] 반응식 5

[0332] 반응식 5와 관련하여,  $R^6$  기에 대한 하나 이상의 변형을 수행할 수 있다. 예를 들어,  $R^6$ 이 에스테르 기인 경우, 이를 카르복실산 또는 1급 알콜로 전환시킬 수 있다. 이러한 임의적인 변형 단계를 수행하기에 적합한 시약은 본 개시내용의 이익을 갖는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되지만; 하나의 예시적인 조건의 세트는  $R^6$  에스테르 기를 LiOH에 노출시켜 상응하는 산을 제공하는 것을 포함한다. 생성된 산은 심지어 적합한 아마이드 커플링 조건 (예컨대 상기 기재된 것들)을 아민 커플링 파트너와 조합하여 사용함으로써 추가로 변형시켜 아마

드-함유 생성물을 제공할 수 있다. 유사한 방법을 사용하여 본원에 개시된 다른 화합물 (여기서 링커 기의 이중 결합은 커플링 전에 먼저 환원되지 않음)을 제조할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 말단 OH 기를 갖는 알킨을 포함하는 화합물은 상기 기재된 방법에서 수득된 말단 알콜을 관능화된 알콜로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.

[0333] 다수의 예시적인 개시된 화합물은 알킬닐 치환된 유사체이다. 이들 화합물은 반응식 1과 관련하여 상기 논의된 바와 같은 금속-매개 커플링 전략을 사용하여 제조할 수 있다. 반응식 6은 본 개시내용에 따른 알킬닐 치환된 유사체를 제조하는 보다 상세한 일반적 방법을 예시한다.



X = Br, Cl, I

[0334]

[0335] 반응식 6

[0336] 반응식 6과 관련하여, 건조 DMF (3-4 mL/mmol) 중 아릴 할라이드 (1 당량), 화합물 700, CuI (0.1-0.2 당량), 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05-0.1 당량)의 교반 용액을 통해 질소를 바이알에서 3분 동안 버블링한다. 후속적으로, 암색 반응 용액에 NEt<sub>3</sub> (10 당량)에 이어서 상응하는 알킨 (1.5-3 당량), 화합물 702를 신속하게 연속적으로 첨가한다. 반응 혼합물을 통해 질소를 2분 동안 버블링시키고, 바이알을 마개로 막는다. 반응 혼합물을 효과적인 반응 온도, 예컨대 70-90°C에서 효과적인 반응 기간, 예컨대 3-6시간 동안 교반한다. 대안적으로, 반응 혼합물을 아릴 할라이드 700가 소모될 때까지 마이크로웨이브 반응기 (30-45분)에서 가열할 수 있다. 암색 반응 용액을 하기 방법 중 하나에 의해 처리한다: a) 빙수/유기 용매로 희석하는 후처리; b) 농축 건조시킨 다음, 빙수/유기 용매로 희석한 후 후처리; 또는 c) 조 잔류물을 빙수로 희석하고, 초음파처리하고, 슬러리를 실온으로 가운. 생성된 희석/암색 고체를 여과에 의해 수집하고, 흡인 건조시키고, THF (20 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트®/실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 패드를 THF로 세척한다. 후속적으로, 조 물질을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 또는 정상 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상응하는 알킬닐 치환된 유사체 (수율: 25-69%), 화합물 704를 수득한다.

[0337] IV. 화합물의 사용 방법

[0338] A. 질환/장애

[0339] 개시된 화합물, 뿐만 아니라 그의 조합물 및/또는 제약 조성물은, 생체내 또는 생체외에서 키나제를 본 개시내용의 화합물 또는 화합물들, 또는 본 개시내용의 화합물 또는 화합물들을 포함하는 조성물과 접촉시킴으로써 RIP1 키나제를 억제하는 데 사용될 수 있다. 개시된 화합물 또는 화합물들, 또는 개시된 화합물 또는 화합물들을 포함하는 조성물은 또한 다양한 질환 및/또는 장애를 개선, 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 RIP1 또는 RIP1과 관련된 경로의 억제가 치료상 유용한 상태를 치료하는 데 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 RIP1 키나제 활성을 직접 억제한다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 자가면역 질환, 염증성 장애, 심혈관 질환, 신경 장애, 신경변성 장애, 알레르기성 장애, 호흡기 질환, 신장 질환, 암, 허혈성 상태, 적혈구 결핍, 폐 및 뇌 손상 (예를 들어, 허혈-재관류 또는 시스플라틴 및/또는 뇌혈관 사고에 의해 유발됨), 및 박테리아 및 바이러스 감염을 치료하는 데 유용하다.

[0340] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 알레르기성 질환, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 척수성 근육 위축, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 제I형 당뇨병, 염증성 장 질환, 예컨대 크론병 및 궤양성 결장염, 담즙성 간경변증, 포도막염, 다발성 경화증, 수포성 유전포창, 사르코이드증, 건선, 자가면역 근염, 베게너 육아종증, 어린선, 그레이브스 안근병증 또는 천식을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0341] 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 또한 골수 또는 기관 이식 거부 또는 이식편대-숙주 질환과 관련된 면역 조절 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다. 화합물 (또는 그의 제약 조성물 또는 조합물)로 치료될 수 있는 염증성 및 면역 조절 장애의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 기관 또

는 조직의 이식, 이식에 의해 유발된 이식편-대-숙주 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 전신 경화증, 전신 염증 반응 증후군, 중증 근무력증, 제I형 당뇨병, 포도막염, 후방 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염을 포함한 자가면역 증후군, 류마티스성 열 및 감염후 사구체신염을 포함한 감염후 자가면역 질환, 염증성 및 과다증식성 피부 질환, 예컨대 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 천포창, 수포성 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 홍반성 루푸스, 여드름, 원형 탈모증, 각결막염, 춘계 결막염, 베체트병과 연관된 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막, 각막 상피 이영양증, 각막 백반, 안구 천포창, 무릎 궤양, 공막염, 그레이브스 안병증, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 사르코이드증, 화반 알레르기, 가역성 폐쇄성 기도 질환, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 난치성 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응, 기관지염, 위 궤양, 허혈성 질환 및 혈전증에 의해 유발된 혈관 손상, 허혈성 장 질환, 허혈-재관류 손상, 염증성 장 질환, 괴사성 소장결장염, 열 화상과 연관된 장 병변, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 결장염, 편두통, 비염, 습진, 간질성 신염, 굿페스처 증후군, 용혈성-요독성 증후군, 당뇨병성 신병증, 다발성 근염, 길랑-바레 증후군, 메니에르병, 다발신경염, 다발성 신경염, 단일신경염, 신경근병증, 갑상선기능항진증, 바세도우병, 순수 적혈구 무형성증, 재생불량성 빈혈, 형성부전성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증, 자가면역 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적모구성 빈혈, 적혈구무형성증, 골다공증, 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 피부근염, 심상성 백피증, 심상성 어린선, 광알레르기성 감수성, 피부 T 세포 림프증, 만성 림프구성 백혈병, 동맥경화증, 아테롬성동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발동맥염, 심근증 또는 심근경색, 경피증 (전신 경피증 포함), 항-인지질 증후군, 베게너 육아증, 쇼그렌 증후군, 지방증, 호산구성 근막염, 치은 병변, 치주, 치조골, 치아 골질, 사구체신염, 발모를 방지하거나 또는 모발 발생을 제공하고/거나 모발 생성 및 모발 성장을 촉진하는 것에 의한 남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증, 근육 이영양증, 농피증 및 세자리 증후군, 애디슨병, 보존, 이식 또는 허혈성 질환 시에 발생하는 기관의 허혈-재관류 손상, 내독소-쇼크, 가막성 결장염, 약물 또는 방사선에 의해 유발된 결장염, 허혈성 급성 신기능부전, 만성 신기능부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 유발된 중독증, 폐암, 폐기종, 백내장, 철침착증, 색소성 망막염, 망막 변성, 망막 박리, 노인성 황반 변성, 유리체 반흔형성, 각막 알칼리 화상, 다형성 홍반 피부염, 선상 IgA 수포성 피부염 및 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 패혈증, 궤장염, 환경 오염, 노화, 발암, 암종의 전이 및 저기압병증에 의해 유발된 질환, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 유발된 질환, 베체트병, 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 유발된 괴사, 바이러스성 간염, 쇼크, 또는 무산소증, B-바이러스 간염, 비-A/비-B형 간염, 간경변증, 알콜성 간경변증, 알콜성 지방간염을 포함한 알콜성 간 질환, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 자가면역 간담도 질환, 아세트아미노펜 독성, 간독성, 간부전, 전격성 간부전, 후기-발병 간부전, "급만성" 간부전, 만성 신장 질환, 신장 상해/손상 (예를 들어, 신염, 신장 이식, 수술, 신독성 약물의 투여, 급성 신장 손상에 의해 유발됨), 화학요법 효과의 증대, 시토크롬P450 2D6 결핍, HIV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨병, 외상, 또는 만성 박테리아 감염.

[0342] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신경병증성 통증 및 염증 유발 통증을 포함한 신경 통증을 치료하는 데 유용하다.

[0343] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기를 치료하는 데 유용하다: 인터류킨-1 전환 효소-연관 열 증후군, 중앙 괴사 인자 수용체-연관 주기성 증후군, NEMO-결핍 증후군, HOIL-1 결핍, 선형 유비퀴틴 쇠 어셈블리 컴플렉스 결핍 증후군, 리소솜 축적 질환 (예를 들어, 고셔병, GM2 강글리오시드증, 알파-만노시드축적증, 아스파르틸글루코사민노, 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 만성 헥소사미니다제 A 결핍, 시스틴축적증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알산증, GM1 강글리오시드증, 점액지질증, 영아 유리 시알산 축적 질환, 소아 헥소사미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소솜 산 리파제 결핍, 이염성 백질이영양증, 뮤코폴리사카라이드증 장애, 다중 슬파타제 결핍, 니만-픽병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 농축이글증, 샌드호프병, 윈들러병, 시알산 축적 질환, 테이-삭스병, 및 월만병).

[0344] 특정 실시양태에서, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 하기를 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다: 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경화증, 다발성 경화증, 건선, 특히 농포성 건선, 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염), 고이뮤노글로불린혈증 d 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린-연관 주기성 증후군, 슈니צל 증후군, 전신 소아 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병, 통풍, 통풍 발작, 가성통풍, 사포 증후군, 케슬만병, 패혈증, 졸증, 아테롬성동맥경화증, 복강 질환, DIRA (I1-1 수용체 길항제의 결핍), 알츠하

이머병, 헌팅톤병, 또는 파킨슨병.

[0345] 개시된 화합물에 의해 치료될 수 있는 증식성 질환은 하기를 포함한다: 과다증식성 피부 장애 뿐만 아니라 양성 및 악성 종양, 고형 종양, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 골 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 표피 과다증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 선종, 선암종, 각화극세포종, 표피양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 호지킨 및 비-호지킨, 방 암종, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, IL-1 유발 장애, MyD88 유발 장애 (예컨대 ABC 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) 및 발덴스트림 마크로글로불린혈증), 호지킨 림프종, 원발성 피부 T-세포 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병), 무증상 또는 무통성 다발성 골수종, 또는 혈액 악성종양 (백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), DLBCL, ABC DLBCL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수섬유증, 진성 다혈구혈증, 카포시 육종, 발덴스트림 마크로글로불린혈증 (WM), 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종, 형질세포종, 혈관내 대 B-세포 림프종 포함). 특히, 본원에 개시된 화합물은 약물 내성 악성종양, 예컨대 JAK 억제제에 내성인 것, 이브루티닙 내성 악성종양, 예컨대 이브루티닙 내성 혈액 악성종양, 예컨대 이브루티닙 내성 CLL 및 이브루티닙 내성 발덴스트림 마크로글로불린혈증을 치료하는 데 유용하다.

[0346] 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물, 또는 그의 제약 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 알레르기성 장애의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 천식 (예를 들어 아토피성 천식, 알레르기성 천식, 아토피성 기관지 IgE-매개 천식, 비-아토피성 천식, 기관지 천식, 비-알레르기성 천식, 본태성 천식, 진성 천식, 병리생리학 적 장애에 의해 유발된 내인성 천식, 미지의 또는 불분명한 원인의 본태성 천식, 기종성 천식, 운동-유발 천식, 정서-유발 천식, 환경 요인에 의해 유발된 외인성 천식, 차가운 공기 유발 천식, 직업성 천식, 박테리아, 진균, 원충성, 또는 바이러스 감염에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 감염성 천식, 초기 천식, 천명성 유아 증후군, 세기관지염, 기침형 천식 또는 약물-유발 천식), 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 (ABPA), 알레르기성 비염, 통년성 알레르기성 비염, 통년성 비염, 혈관운동성 비염, 후비루, 화농성 또는 비-화농성 부비동염, 급성 또는 만성 부비동염, 및 사골, 전두, 상악, 또는 접형 부비동염.

[0347] 또 다른 예로서, 류마티스 관절염 (RA)은 전형적으로 신체 전반에 걸쳐 표적 관절의 종창, 동통, 운동 상실 및 압통을 유발한다. RA는 림프구가 치밀하게 밀집되어 있는 만성 염증발생 활막을 특징으로 한다. 전형적으로 하나의 세포 층 두께를 갖는 활막은 강하게 세포성이 되고, 수지상 세포, T-, B- 및 NK 세포, 대식세포 및 형질 세포의 클러스터를 포함하는 림프성 조직과 유사한 형태를 취한다. 이 과정, 뿐만 아니라 항원-이뮤노글로불린 복합체의 형성을 포함한 다수의 면역병리학 적 메카니즘은 결국 관절의 완전성을 파괴하여, 관절 또는 관절 근처에서 변형, 영구적 기능 상실 및/또는 골 침식을 유발한다. 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 RA의 이러한 증상 중 임의의 하나, 몇몇 또는 전부를 치료, 개선 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 따라서, RA와 관련하여, 화합물은, 치료가 기저 RA의 병용 치료 및/또는 순환 류마티스 인자 ("RF")의 양 감소를 초래하는지 여부에 상관없이, 통상적으로 RA와 연관된 임의의 증상의 감소 또는 호전이 달성되는 경우에 치료 이익을 제공하는 것으로 간주된다.

[0348] 미국 류마티스 학회 (ACR)는 RA의 개선 및 임상 완화를 규정하기 위한 기준을 개발하였다. 일단 이러한 파라미터, ACR20 (20% 임상 개선에 대한 ACR 기준)은 압통 및 종창 관절 수의 20% 개선, 뿐만 아니라 하기 5개의 파라미터 중 3개의 20% 개선을 필요로 한다: 환자의 전반적 평가, 의사의 전반적 평가, 환자의 통증 평가, 장애 정도 및 급성기 반응물의 수준. 이러한 기준은 ACR50 및 ACR70에서 각각 50% 및 70% 개선으로 확장되었다. 다른 기준은 파울루(Paulu) 기준 및 방사선활형상 진행 (예를 들어 샤프(Sharp) 점수)을 포함한다.

[0349] 일부 실시양태에서, RA를 앓고 있는 환자에서의 치료 이익은 환자가 ACR20을 나타내는 경우에 달성된다. 구체적 실시양태에서, ACR50 또는 심지어 ACR70의 ACR 개선이 달성될 수 있다.

[0350] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 노화 결과의 발병을 늦추는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 고령과 연관된 고조된 만성 염증 ("염증화")을 감소시킨다. 무수한 증상 및 상태가 염증화와 연관되며, 예로서, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 이러한 상태는 신경변성 장애, 예컨대 파킨슨병 및 알츠하이머병, 조혈 신생물 및 골수증식성 장애를 포함한다. 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 호전될 수 있는 추가의 상태는 문헌 [Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69 Suppl 1:S4-S9]에 기재

된 것들을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 생식계에 대한 노화 효과를 감소시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, RIP1 신호전달에 의해 유도된 네크로토시스는 문헌 [Li et al. eLife 2017;6:e27692 and Chaudhary et al. Journal of Biomedical Science (2019) 26:11]에 의하면 생식 기관의 노화와 관련되어 있으며, 따라서 본 발명의 화합물은 노화와 연관된 증상, 예컨대 감소된 테스토스테론 수준, 감소된 생식력 및 전립선 비대증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0351] 다른 요법과 조합된 본 발명의 화합물의 사용은 과다증식성 장애를 치료하는 데 특히 유용하다. 본 발명의 화합물은 표준 치료와 조합하여 장애, 예컨대 암, 백혈병 및 림프종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 예로서, 골수이형성 증후군 (MDS)은 표준 관리와 함께 본원에 개시된 화합물로 치료될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 치료제는 저메틸화제, 예컨대 아자시티딘 및 데시타빈, 및 다른 화학요법제, 예컨대 시타라빈, 다우노루비신 및 이다루비신을 포함한다. 면역조절 요법, 예컨대 레날리도미드 및 CAR-T 요법은 또한 MDS를 치료하기 위해 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0352] 특정한 실시양태의 경우, 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물은 아토피성 피부염을 갖거나 또는 잠재적으로 발병할 대상체에게 투여된다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물은 류마티스 관절염을 갖거나 또는 잠재적으로 발병할 대상체에게 투여된다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물은 강직성 척추염을 갖거나 또는 잠재적으로 발병할 대상체에게 투여된다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물, 또는 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물은 골수이형성 증후군을 갖거나 또는 잠재적으로 발병할 대상체에게 투여된다.

[0353] 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료 및/또는 예방될 수 있는 추가의 질환 또는 장애는 하기를 포함한다: 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 자가면역 증후군, 류마티스 관절염, 제I형 당뇨병, 크론병 및 궤양성 결장염을 포함한 염증성 장 질환, 담즙성 간경변증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증, 어린선, 천식, 화분 알레르기, 가역성 폐쇄성 기도 질환, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 난치성 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응, 알레르기성 비염, 척추관절염, 강직성 척추염, 자가면역 간염, 자가면역 간담도 질환, 뇌혈관 사고, 알레르기성 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐기종, 프리드라이히 운동실조, 루이 소체 질환, 당뇨병성 신경병증, 폴리글루타민 (polyQ) 질환, 파르병, 멘케병, 윌슨병, 프리온 장애, 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 다발성 골수종-관련 골 장애; 양성 종양, 증식성 장애, 염증성 및 과다증식성 피부 장애, 표피 과다증식, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진성 피부염, 지루성 피부염, 농포성 건선, 수포성 피부염, 다형성 홍반 피부염, 선상 IgA 수포성 피부염, 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 치은 병변, 치조골, 치아 골질, 패혈증, 궤장염, 편평 태선, 천포창, 수포성 유천포창, 수포성 표피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 지방증, 호산구성 근막염, 여드름, 원형 탈모증, 남성형 탈모증, 노인성 탈모증, 각결막염, 춘계 결막염, 각막 알칼리 화상, 베체트병, 베체트병과 연관된 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막, 각막 상피 이영양증, 각막 백반, 안구 천포창, 무렌 궤양, 공막염, 보그트-코야나기-하라다 증후군, 혈액 장애, 혈액 악성종양, 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 유방 암종, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, ABC 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 발덴스트림 마크로 글로불린혈증, 원발성 피부 T-세포 림프종, 무증상 또는 무통성 다발성 골수종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), DLBCL, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수섬유증, 진성 다혈구혈증, 카포시 육종, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종, 형질세포종, 혈관내 대 B-세포 림프종, IL-1 유발 장애, MyD88 유발 장애, 약물 내성 악성종양, 예컨대 JAK 억제제-내성 악성종양 및 이브루티닙 내성 악성종양, 예를 들어 이브루티닙 내성 혈액 악성종양, 이브루티닙 내성 CLL 및 이브루티닙 내성 발덴스트림 마크로글로불린혈증, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 혈관종, 예컨대 영아 혈관종을 포함한 혈관신생 장애; 패혈증, 패혈성 쇼크, 시겔라증; 편두통, 기관지염, 위 궤양, 괴사성 소장결장염, 열 화상과 연관된 장 병변, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만 세포증, 인터류킨-1 전환 효소-연관 열 증후군, 종양 괴사 인자 수용체-연관 주기성 증후군, NEMO-결핍 증후군, HOIL-1 결핍, 선형 유비퀴틴 쇠 어셈블리 콤플렉스 결핍 증후군, 리소솜 축적 질환, 고셔병, GM2 강글리오시드 증, 알파-만노시드축적증, 아스파르틸글루코사미노, 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 만성 핵소사미니다제 A 결핍, 시스틴축적증, 다논병, 파브리병, 과버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알산증, GM1 강글리오시드증, 점액지질 증, 영아 유리 시알산 축적 질환, 소아 핵소사미니다제 A 결핍, 크라베병, 리소솜 산 리파제 결핍, 이염성 백질 이영양증, 뮤코폴리사카라이드증 장애, 다중 슬파타제 결핍, 니만-픽병, 신경 세로이드 리포푸신증, 폼페병, 농축이골증, 샌드호프병, 선들러병, 시알산 축적 질환, 테이-삭스병, 윌만병, 헌팅턴병, 파킨슨병, 신경변성

질환, 헌팅톤병, 파킨슨병, 전이성 흑색종, HIV 감염 및 CMV 망막염과 연관된 신경변성, 예컨대 연관된 신경인지 장애 또는 치매, 섬유화 상태 예컨대, 비알콜성 지방간염 및 심장 상태 예컨대, 허혈 재관류; 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 홍반증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 라이터 증후군, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장  $\beta$ -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염, 건선성 관절염, 및 다른 관절염성 상태, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 동종이식편 거부, 골수 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 발열, 인플루엔자, 만성 골수 백혈병; 고형 종양을 포함한 혈관신생 장애; 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), AIDS, ARC 또는 악성종양, 포진을 포함한 바이러스성 질환; 졸중, 심근경색, 동맥경화증, 아테롬성동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발동맥염, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 보존, 이식 또는 허혈성 질환 시에 발생하는 기관의 허혈-재관류 손상, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 심상성 천포창, 자가면역/다발성 근염, 피부근염, 심상성 백피증, 광알레르기성 감수성, 허혈 재관류 손상, 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상, 다계통 위축, 파킨슨-플러스 증후군, 전두측두엽 치매, 두개내 출혈, 뇌출혈, 진행성 근육 위축, 가성 연수 마비, 진행성 연수 마비, 척수성 근육 위축, 유전성 근육 위축, 말초 신경병증, 진행성 핵상 마비, 피질기저 변성, 탈수초성 질환, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SoJIA) 또는 스틸병, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌 증후군, 항-인지질 증후군 (APS), 원발성 경화성 담관염 (PSC), 신장 이식, 수술, 급성 신장 손상 (AKI), 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 시토키인 방출 증후군 (CRS), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), COVID-19로 인한 ARDS, 감염후 자가면역 질환, 류마티스성 열, 감염후 사구체신염, 전신 경화증, 뇌혈관 사고 (CVA), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), NEMO- 결핍 증후군 (F-카파-B 필수 조절자 유전자 (또한 IKK 감마 또는 IKKG로도 공지됨) 결핍 증후군), 실질 기관 악성종양, 리소솜 축적 질환, 녹내장, 망막 변성 질환, 망막 허혈/재관류 손상, 신장 허혈 재관류 손상, 백내장, 철침착증, 색소성 망막염, 망막 변성, 망막 박리, 노인성 황반 변성, 유리체 반흔형성, 탄저병 치사 독소 유발 패혈성 쇼크, LPS에 의해 유발된 세포 사멸, 감염성 뇌병증, 뇌염, 알레르기성 뇌척수염, 자가면역 포도막망막염, 거대 세포 동맥염, 국한성 장염, 육아종성 장염, 원위 회장염, 국한성 회장염, 말단 회장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 경피증, 전신 경피증, 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 중심 원형 맥락막 이영양증, 베스트병, 성인 난황상 질환, 무늬 이영양증, 근시성 변성, 중심 장액성 망막병증, 스타르가르트병, 추체-간체 이영양증, 노스 캐롤라이나 이영양증, 감염성 망막염, 염증성 망막염, 포도막염, 후방 포도막염, 독성 망막염 및 광-유발 독성, 황반 부종, 중심 원형 맥락막 이영양증, 베스트병, 성인 난황상 질환, 무늬 이영양증, 시신경 손상, 시신경염, 시신경병증, 중심 망막 동맥 폐쇄, 허혈성 시신경병증 (예를 들어, 동맥염성 또는 비-동맥염성 전방 허혈성 신경병증 및 후방 허혈성 시신경병증), 압박성 시신경병증, 침윤성 시신경병증, 외상성 시신경병증, 미토콘드리아 시신경병증 (예를 들어, 레베르 시신경병증), 영양 시신경병증, 독성 시신경병증 및 유전성 시신경병증, 여성 시신경 위축, 베르 증후군, 크로이츠펠트-야콥병), 진행성 핵상 마비, 유전성 경직성 부전마비, 지주막하 출혈, 주산기 뇌 손상, 준임상 뇌 손상, 척수 손상, 무산소-허혈성 뇌 손상, 뇌 허혈, 초점성 뇌 허혈, 전뇌 허혈, 및 저산소성 저산소증, 복막 투석액 (PDF) 및 PD-관련 부작용에 의해 유발된 복막 손상, 사구체 질환, 세관간질성 질환, 간질성 신염, 폐쇄, 다낭성 신장 질환), 초점성 사구체경화증, 면역 복합체 신병증, 당뇨병성 신병증, 굿페스처 증후군, 간세포성암, 췌장암, 비뇨기암, 방광암, 결장직장암, 결장암, 유방암, 전립선암, 전립선 비대증, 신암, 신장 암종, 간 암종, 부신 암종, 갑상선암, 담낭암, 복막암, 난소암, 자궁경부암, 위암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두경부암, 신경내분비 암, CNS 암, 뇌 종양 (예를 들어, 뇌의 암종, 신경교종, 역형성 편지교종, 성인 다형성 교모세포종, 및 성인 역형성 성상세포종), 골암, 연부 조직 육종, 망막모세포종, 신경모세포종, 복막 삼출, 악성 흉막 삼출, 중피종, 윌름스 종양, 영양막 신생물, 상피 신생물, 위 암종, 난소의 암종, 직장 암종, 전립선 암종, 췌장의 암종, 폐 암종, 질의 암종, 자궁경부의 암종, 고환의 암종, 비뇨생식관의 암종, 식도의 암종, 후두의 암종, 피부의 암종, 골의 암종, 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 위장암, 선종, 선암종, 각화극세포종, 표피양 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 결장 암종, 결장직장 선종, 혈관주위세포종, 점액양 암종, 원형 세포 암종, 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 구강 암종, 외음부암, 부신 피질의 암, ACTH 생산 종양, 및 백혈병, 호흡기 감염성 바이러스, 예컨대 인플루엔자 바이러스, 리노바이러스, 코로나 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, RS 바이러스, 아데노 바이러스, 레오 바이러스 등), 포진 바이러스에 의해 유발된 대상 포진, 로타바이러스에 의해 유발된 설사, 바이러스성 간염, AIDS, 박테리아 감염성 질환, 예컨대 바실루스 세레우스(*Bacillus cereus*), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 장출혈성 에스케리키아 콜라이(*Enterohemorrhagic Escherichia coli*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*),

MRS A, 살모넬라(*Salmonella*), 보툴리누스(*Botulinus*), 칸디다(*Candida*), 파제트병, 연골무형성증, 골연골염, 부갑상선기능항진증, 골형성 부전증, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 유발된 괴사, 바이러스성 간염에 의해 유발된 괴사, 쇼크에 의해 유발된 괴사, 무산소증에 의해 유발된 괴사, B-바이러스 감염, 비-A/비-B형 간염, 간경변증, 알콜성 간 질환, 알콜성 간경변증, 알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 아세트아미노펜 독성, 간독성, 간부전, 전격성 간부전, 후기-발병 간부전, "급만성" 간부전, 만성 신장 질환, 신장 상해/손상, 신염에 의해 유발된 신장 상해/손상, 신장 이식에 의해 유발된 신장 상해/손상, 수술에 의해 유발된 신장 상해/손상, 신독성 약물의 투여에 의해 유발된 신장 상해/손상, 화학요법 효과의 증대, 시토크롬P450 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 외상, 만성 박테리아 감염, 환경 오염, 노화, 저기압병증에 의해 유발된 질환, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 유발된 질환, 근육 이영양증, 농피증 및 세자리 증후군, 애디슨병, 가막성 결장염, 약물 또는 방사선에 의해 유발된 결장염, 허혈성 급성 신기능부전, 만성 신기능부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 유발된 중독증, 선천성 저포스파타제증, 섬유종성 병변, 섬유성 이형성, 골 전환, 골 용해성 골 질환, 외상 골 수술 후 치료, 인공 관절 수술 후 치료, 성형 골 수술 후 치료, 치과 수술 후 치료, 골 화학요법 치료 또는 골 방사선요법 치료, 골암, 취약성 플라크, 장애, 폐쇄성 장애, 협착, 관상 동맥 장애, 말초 동맥 장애, 동맥 폐쇄, 동맥류 형성, 외상후 동맥류 형성, 재협착, 수술후 이식편 폐쇄, 길랑-바레 증후군, 메니에르병, 다발신경염, 다발성 신경염, 단일신경염, 신경근병증, 갑상선기능항진증, 바세도우병, 자가면역 특발성 혈소판감소성 자반증 (자가면역 ITP), 막성 신염, 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 중증 근무력증, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 자가면역 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적모구성 빈혈, 적혈구무형성증, 및 그의 조합.

- [0354] B. 제제 및 투여
- [0355] 본 개시내용의 1종 이상의 활성 화합물을 포함하는 제약 조성물은 임의의 적합한 방법, 예컨대 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물은 제약상 사용될 수 있는 제제를 제공하기 위해 1종 이상의 생리학상 허용되는 부형제 (예를 들어, 희석제, 담체 또는 보조제), 1종 이상의 아주반트 또는 그의 조합을 사용하여 제제화될 수 있다.
- [0356] 활성 화합물(들)은 제약 조성물 그 자체로, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소체 또는 전구약물의 형태로 제제화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 염은 상응하는 유리 산 및 염기보다 수용액에 더 가용성이지만, 상응하는 유리 산 및 염기보다 더 낮은 용해도를 갖는 염이 또한 형성될 수 있다.
- [0357] 본 개시내용의 제약 조성물은, 예를 들어 국소, 안구, 경구, 협측, 전신, 비강, 주사, 예컨대 i.v. 또는 i.p., 경피, 직장, 질 등을 포함한 사실상 임의의 투여 방식에 적합한 형태, 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.
- [0358] 국소 투여의 경우, 활성 화합물(들), 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 또는 전구약물은 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로서 제제화될 수 있다.
- [0359] 전신 제제는 주사, 예를 들어 피하, 정맥내, 근육내, 척수강내 또는 복강내 주사에 의한 투여를 위해 설계된 것, 뿐만 아니라 경피, 경점막 경구 또는 폐 투여를 위해 설계된 것을 포함한다.
- [0360] 유용한 주사가 가능한 제제는 수성 또는 유성 비히클 중 활성 화합물(들)의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전을 포함한다. 제약 조성물은 또한 제제화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중용량 용기로 제공될 수 있고, 첨가된 보존제를 함유할 수 있다.
- [0361] 대안적으로, 주사가 가능한 제제는 사용 전에 멸균, 발열원-무함유 물, 완충제, 텍스트로스 용액 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적합한 비히클에 의해 재구성되는 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들)은 임의의 관련 기술분야에 공지된 기술, 예컨대 동결건조에 의해 건조되고, 사용 전에 재구성될 수 있다.
- [0362] 경점막 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0363] 경구 투여의 경우, 제약 조성물은 예를 들어 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 봉해제 (예를

들어, 감자 전분 또는 소듐 스타치 글리콜레이트); 및/또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조되는 로젠지, 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들어 당, 필름 또는 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0364] 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어 엘릭시르, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클에 의해 구성되는 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 부형제, 예컨대: 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알콜, 크레모포어™ 또는 분별화 식물성 오일); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한 적절한 경우에 완충제 염, 보존제, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0365] 경구 투여용 제제는 널리 공지된 바와 같이 활성 화합물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.

[0366] 협측 투여의 경우, 제약 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0367] 직장 및 질 투여 경로의 경우, 활성 화합물(들)은 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 용액 (정제 관장용) 좌제 또는 연고로서 제제화될 수 있다.

[0368] 비강 투여 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여의 경우, 활성 화합물(들), 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 수화물, 용매화물, 동위원소 또는 전구약물은 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 플루오로카본, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들어 젤라틴으로 구성된 캡슐 및 카트리지)는 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하여 제제화될 수 있다.

[0369] 상업적으로 입수가 가능한 비강 스프레이 장치를 사용하는 비강 투여에 적합한 수성 현탁액 제제의 구체적 예는 하기 성분을 포함한다: 활성 화합물 (0.5 20 mg/ml); 벤즈알코늄 클로라이드 (0.1 0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80 (트윈(TWEEN)® 80; 0.5 5 mg/ml); 카르복시메틸셀룰로스 소듐 또는 미세결정질 셀룰로스 (1 15 mg/ml); 페닐 에탄올 (1 4 mg/ml); 및 텍스트로스 (20 50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7의 범위로 조정될 수 있으며, 약 pH 5.5의 pH가 전형적이다.

[0370] 흡입을 통한 화합물의 투여에 적합한 수성 현탁액의 또 다른 구체적 예는 20 mg/mL의 개시된 화합물(들), 1% (v/v) 폴리소르베이트 80 (트윈® 80), 50 mM 시트레이트 및/또는 0.9% 염화나트륨을 함유한다.

[0371] 안구 투여의 경우, 활성 화합물(들)은 눈에 투여하기에 적합한 용액, 에멀전, 현탁액 등으로서 제제화될 수 있다. 화합물을 눈에 투여하기에 적합한 다양한 비히클은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 구체적인 비제한적 예는 미국 특허 번호 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950; 5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; 및 4,738,851에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.

[0372] 장기간 전달의 경우, 활성 화합물(들)은 이식 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 활성 성분은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 경피 흡수를 위해 활성 화합물(들)을 천천히 방출하는 접착 디스크 또는 패치로서 제조된 경피 전달 시스템이 사용될 수 있다. 이를 위해, 침투 증진제를 사용하여 활성 화합물(들)의 경피 침투를 용이하게 할 수 있다. 적합한 경피 패치는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,407,713; 5,352,456; 5,332,213; 5,336,168; 5,290,561; 5,254,346; 5,164,189; 5,163,899; 5,088,977; 5,087,240; 5,008,110; 및 4,921,475에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.

[0373] 대안적으로, 다른 제약 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 활성 화합물(들)을 전달하는 데 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 공지된 예이다. 디메틸설폭시드 (DMSO)와 같은 특정 유기 용매가 또한 사용될 수 있지만, 통상적으로 독성이 보다 더 커진다.

[0374] 제약 조성물은, 원하는 경우에, 활성 화합물(들)을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배기 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할

수 있다. 팩 또는 분배기 장치는 투여에 대한 지침서를 수반할 수 있다.

[0375] 혈액-뇌 장벽을 가로질러 분자를 수송하기 위한 여러 접근법이 존재한다. 이들은 물리적 방법, 지질-기반 방법, 및 수용체 및 채널-기반 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈액-뇌 장벽을 가로질러 화합물을 수송하는 물리적 방법은 혈액-뇌 장벽을 완전히 우회하는 것, 및/또는 혈액-뇌 장벽에 개구부를 생성하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 우회 방법은 직접 주사 (예를 들어, 문헌 [Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002]), 간질 주입/컨벡션 강화 전달 (문헌 [Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:2076-2080, 1994]), 및 뇌 내 전달 장치의 이식 (예를 들어, 문헌 [Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈액-뇌 장벽에서의 개구부는 초음파, 삼투압 (예를 들어, 고장성 만니톨의 투여에 의함), 및 예를 들어 브라디키닌 또는 투과제 A-7에 의한 투과화를 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,112,596, 5,268,164, 5,506,206 및 5,686,416 참조). 화합물은 또한 혈액-뇌 장벽의 혈관 내피에 있는 수용체에 결합하는 항체 결합 단편에 커플링되는 리포솜 내에 캡슐화될 수 있다.

[0376] 특정 실시양태에서, 화합물은 CNS의 유체 저장소 내로의 주입에 의해 또는 볼루스 주사에 의해 연속적으로 투여될 수 있다. 화합물은 유지 카테터 및 연속 투여 수단, 예컨대 펌프를 사용하여, 또는 지속-방출 비히클의 이식에 의해 투여될 수 있다.

[0377] 예를 들어, 화합물은 만성적으로 이식된 캐놀라를 통해 주사되거나 또는 삼투성 미니펌프의 도움으로 만성적으로 주입될 수 있다. 피하 펌프는 화합물을 뇌실로 전달할 수 있다.

[0378] C. 투여량

[0379] 개시된 화합물, 개시된 화합물의 제약 조성물 또는 조합물은 일반적으로 의도된 결과를 달성하는 데 효과적인 양으로, 예를 들어 RIP1 키나제를 억제하고/거나 특정한 상태를 치료, 예방 또는 호전시키는 데 효과적인 양으로 사용될 것이다. 개시된 화합물(들) 또는 그의 제약 조성물은 치료 이익을 달성하기 위해 치료적으로 또는 예방 이익을 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료 이익은, 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있음에도 불구하고 환자가 느낌 또는 상태의 개선을 보고하도록 하는, 치료될 기저 장애의 근절 또는 호전 및/또는 기저 장애와 연관된 증상 중 1종 이상의 근절 또는 호전을 의미한다. 예를 들어, 알레르기를 앓고 있는 환자에게 화합물을 투여하는 것은 기저 알레르기 반응이 근절 또는 호전되는 경우 뿐만 아니라, 환자가 알레르겐에 노출 후 알레르기와 연관된 증상의 중증도 또는 지속기간의 감소를 보고하는 경우에도 치료 이익을 제공한 것이다. 또 다른 예로서, 천식과 관련하여 치료 이익은 천식 발작의 발병 후 호흡의 개선 또는 천식 에피소드의 빈도 또는 중증도의 감소를 포함한다. 치료 이익은 또한 개선이 실현되는지 여부와 관계없이, 질환의 진행을 중지시키거나 늦추는 것을 포함한다.

[0380] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 개시된 화합물의 바람직한 투여량은 치료될 환자 또는 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강 및 상태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여량은 또한 흡입에 의해 투여될 때 개체의 성별 및/또는 개체의 폐 용량에 맞춰질 필요가 있을 수 있다. 투여량은 또한 1종 초과 상태 앓고 있는 개체, 또는 폐 용량 및 정상적으로 호흡하는 능력에 영향을 미치는 추가 상태, 예를 들어 기증, 기관지염, 폐렴, 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 호흡기 감염을 갖는 개체에 대해 조정될 수 있다. 개시된 화합물(들) 또는 그의 제약 조성물의 투여량 및 투여 빈도는 또한 개시된 화합물(들)이 상태의 급성 에피소드의 치료를 위해 또는 장애의 예방적 치료를 위해 제제화되는지의 여부에 따라 달라질 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정한 개체에 대한 최적 용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0381] 예방적 투여의 경우, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 이전에 기재된 상태 중 하나가 발생할 위험이 있는 환자 또는 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자 또는 대상체가 특정 약물에 대해 알레르기성인지 여부가 알려지지 않은 경우, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물, 또는 그의 제약 조성물은 약물에 대한 알레르기 반응을 피하거나 개선하기 위해 약물의 투여 전에 투여될 수 있다. 대안적으로, 예방적 투여는 기저 장애로 진단된 환자에서 증상의 발병을 피하거나 또는 호전시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물(들) 또는 그의 제약 조성물은 알레르겐에 대한 예상된 노출 전에 알레르기 환자에게 투여될 수 있다. 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 또한 장애의 발병을 예방하기 위해 상기 기재된 병 중 하나에 공지된 작용제에 반복적으로 노출되는 건강한 개체에게 예방적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물, 또는 그의 제약 조성물은 알레르기를 유도하는 것으로 공지된 알레르겐, 예컨대 라텍스에 반복적으로 노출되는 건강한 개체에게, 개체에서 알레르기가 발병되는 것을 방지하기 위한 노력으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물,

또는 그의 제약 조성물은 천식 에피소드의 중증도를 경감시키거나, 또는 완전히 피하기 위해 천식 발작을 촉발하는 활동에 참여하기 전에 천식을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다.

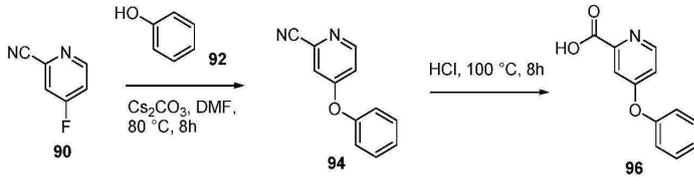
- [0382] 유효 투여량은 시험관내 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 예를 들어, 대상체에 사용하기 위한 초기 투여량은 시험관내 검정에서 측정된 특정 화합물의 IC<sub>50</sub> 또는 EC<sub>50</sub> 이상인 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하도록 제제화될 수 있다. 투여량은 특정 화합물의 생체이용률을 고려하여 이러한 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하도록 계산될 수 있다. 문헌 [Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press], 및 그에 인용된 참고 문헌은 유효 투여량에 관한 추가의 지침을 제공한다.
- [0383] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 0 초과 내지 20 μM, 예컨대 0 초과 내지 10 μM, 0 초과 내지 5 μM, 0 초과 내지 1 μM, 0 초과 내지 0.5 μM, 0 초과 내지 0.1 μM, 또는 0 초과 내지 0.05 μM의 EC<sub>50</sub>을 갖는다.
- [0384] 초기 투여량은 또한 생체내 데이터, 예컨대 동물 모델로부터 추정될 수 있다. 상기 기재된 다양한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 시험하는 데 유용한 동물 모델은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 과민증 또는 알레르기 반응의 적합한 동물 모델은 문헌 [Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 and Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033]에 기재되어 있다. 알레르기 성 비염의 적합한 동물 모델은 문헌 [Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 and Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7]에 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 인간 투여에 적합한 투여량을 결정하기 위해 이러한 정보를 적합화할 수 있다.
- [0385] 일부 실시양태에서, RIP1 활성을 결정하는 데 적합한 검정이 사용될 수 있다. 이러한 검정 방법은 본원에 개시된 화합물 실시양태의 효능을 평가하는 데 사용될 수 있고/거나 목적하는 효능을 제공할 수 있는 화합물 실시양태의 양/투여량을 결정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 RIP1을 억제하는 화합물 실시양태의 능력을 평가하는 ADP-Glo™ 검정일 수 있다. 다른 실시양태에서, 마우스 및/또는 인간 세포를 사용하는 전세포 검정, 예컨대 U937 및/또는 L929 세포 네크롭토시스 검정을 수행하여 인간 생체내 연구에 사용될 수 있는 화합물의 안전하고 유효한 용량을 결정할 수 있다. 이들 전세포 검정을 사용하여, 인간 및/또는 뮤린 RIP1에 대한 화합물의 활성을 시험관내 상황에서 평가할 수 있으며, 이는 이어서 관련 기술분야의 통상의 기술자가 생체내 사용을 위한 안전하고 유효한 투여량을 결정하게 한다. RIP1과 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물 실시양태의 활성을 평가하는 데 사용될 수 있는 또 다른 검정은 TNF-알파 유도된 저체온증을 억제하는 화합물의 능력을 평가하는 급성 저체온증 마우스 모델이다. 이들 검정, 및 이들 검정을 사용한 다양한 결과가 각각 본 개시내용의 실시예 섹션에 상세히 기재되어 있다.
- [0386] 개시된 화합물의 투여량은 전형적으로 0 mg/kg/일 초과, 예컨대 0.0001 mg/kg/일 또는 0.001 mg/kg/일 또는 0.01 mg/kg/일 내지 적어도 약 100 mg/kg/일의 범위일 것이다. 보다 전형적으로, 투여량 (또는 유효량)은 1일에 적어도 1회 투여되는 약 0.0025 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 예컨대 0.01 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.15 mg/kg의 범위일 수 있다. 총 1일 투여량은 전형적으로 1일에 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 1일에 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 1일에 약 0.7 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg/일의 범위이다. 투여량은 다른 인자들 중에서도, 개시된 화합물의 활성, 그의 생체이용률, 투여 방식, 및 상기 논의된 다양한 인자에 따라 더 높거나 더 낮을 수 있다.
- [0387] 투여량 및 투여 간격은 치료 또는 예방 효과를 유지하기에 충분한 개시된 화합물의 혈장 수준을 제공하도록 개체에 대해 조정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 특히 투여 방식, 치료될 구체적 적응증, 및 처방 의사의 판단에 따라 1일에 1회, 1일에 다수회, 1주에 1회, 1주에 다수회 (예를 들어, 격일로), 1개월에 1회, 1개월에 다수회, 또는 1년에 1회 투여될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이도 효과적인 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.
- [0388] 하나 이상의 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물은 전형적으로 총 중량%로 0 초과 내지 99% 이하의 개시된 화합물 또는 화합물들 및/또는 다른 치료제를 포함한다. 보다 전형적으로, 하나 이상의 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물은 약 1 내지 약 20 총 중량%의 개시된 화합물 및 다른 치료제, 및 약 80 내지 약 99 중량%의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 아주반트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0389] 바람직하게는, 개시된 화합물, 개시된 화합물의 조합물 또는 그의 제약 조성물은 실질적인 독성을 유발하지 않으면서 치료 또는 예방 이익을 제공할 것이다. 개시된 화합물의 독성은 표준 제약 절차를 사용하여 결정될 수

있다. 독성 및 치료 (또는 예방) 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 개시된 화합물이 바람직하다.

[0390] V. 실시예

[0391] 실시예 1

[0392] 반응식 7은 4-페녹시피콜리노니트릴 및 4-페녹시피리딘-2-카르복실산을 제조하는 방법을 제공한다.



[0393]

[0394] 반응식 7

[0395] 반응식 7과 관련하여, 탄산세슘 (20.58 g, 63.1 mmol, 1.1 당량)을 디메틸포름아미드 (90 mL) 중 4-플루오로피콜리노니트릴 90 (7.00 g, 57.4 mmol, 1.0 당량) 및 페놀 92 (5.66 g, 60.2 mmol, 1.05 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 80°C로 8시간 동안 가열하고, 냉각시켰다. 반응 혼합물을 빙수 (1L)에 부었다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 단리하여 4-페녹시피콜리노니트릴 94 (10.7 g, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다; <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (1H, d, J 6.0 Hz, pyH-6), 7.50-7.45 (2H, m, 2H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.33 (1H, tt, J 7.5, 1.0 Hz, 1H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.20 (1H, d, J 2.0 Hz, pyH-3), 7.11-7.08 (2H, m, 2H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.02 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, pyH-5); m/z: 197 [M+H]<sup>+</sup>

[0396] 실시예 2

[0397] 본 실시예는 4-페녹시피콜리노니트릴 94로부터 4-페녹시피리딘-2-카르복실산 96을 제조하는 방법에 관한 것이다. 염산 (6M, 100 mL) 중 피콜리노니트릴 94 (10.7 g, 54.6 mmol)의 현탁액을 100°C로 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켜 침전물을 형성하고, 이를 여과에 의해 단리하였다. 여과물을 냉각시켜 추가의 고체를 생성하였으며, 이를 여과에 의해 단리시키고, 제1 수거물에 첨가하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 백색 고체 4-페녹시피리딘-2-카르복실산 96 (12.6 g, 92%)을 수득하였다; <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.64 (1H, d, J 6.0 Hz, pyH-6), 7.57-7.53 (3H, m, pyH-3, 2H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.38 (1H, tt, J 7.5, 1.0 Hz, 1H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.33 (1H, dd, J 6.0 2.5 Hz, pyH-5), 7.28-7.26 (2H, m, 2H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); m/z: 216 [M+H]<sup>+</sup>.

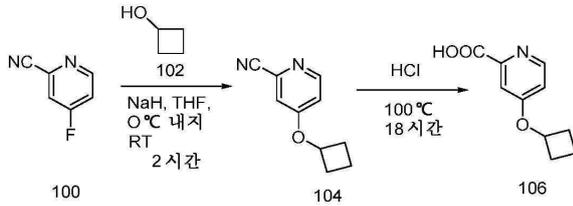
[0398] 실시예 3

[0399] 본 실시예는 5-(4-플루오로페녹시)피리딘-2-카르복실산을 제조하는 방법에 관한 것이다. N-메틸피롤리디논 (5 mL)을 메틸 플루오로피콜레이트 (0.400 g, 2.58 mmol, 1.0 당량), 4-플루오로페놀 (0.318 g, 2.84 mmol, 1.1 당량) 및 탄산세슘 (0.925 g, 2.84 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 95°C에서 75분 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 빙수 (150 mL)에 첨가하여 침전물을 형성하였다. 15분 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 (0.540 g, 85%) 백색 고체로서 단리시켰다; <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (1H, dd, J 3.0, 0.5 Hz, pyH-6), 8.09 (1H, dd, J 9.0 0.5 Hz, pyH-2), 7.24 (1H, dd, J 9.0, 3.0 Hz, pyH-4), 7.14-7.04 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3.99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F nmr (380 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -117.0; m/z: 248 [M+H]<sup>+</sup>.

[0400] 수성 수산화리튬 용액(물 5 mL 중 0.14 g, 3.28 mmol, 1.5 당량)을 테트라히드로푸란 (12 mL) 중 메틸 에스테르 (0.54 g, 2.19 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 35분 동안 교반하고, 농축시켜 유기부를 제거하였다. 용액을 물 (5 mL)로 희석하고, 염산 (3M, ~1 mL)을 pH~3까지 첨가하였다. 백색 침전물이 생성되었으며, 이를 여과에 의해 단리하였다. 추가의 염산 (3M, 10 방울)을 여과물에 첨가하여 추가의 침전물을 형성하고, 이를 여과에 의해 단리하였다. 침전물을 합하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.49 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다; <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.43 (1H, dd, J 3.0, 0.5 Hz, pyH-6), 8.02 (1H, dd, J 8.5 0.5 Hz, pyH-2), 7.39 (1H, dd, J 8.5, 3.0 Hz, pyH-4), 7.33-7.22 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); <sup>19</sup>F nmr (380 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ -117.7; m/z: 234 [M+H]<sup>+</sup>.

[0401] 실시예 4

[0402] 본 실시예는 하기 반응식 8에 의해 예시된 바와 같은 4-시클로부틸옥시피리딘-2-카르복실산을 제조하는 방법에 관한 것이다.



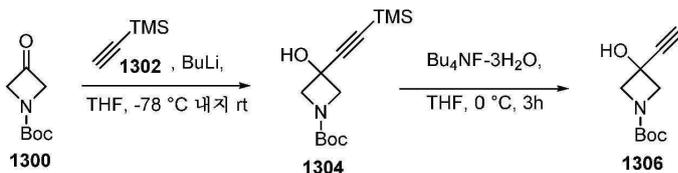
[0403]

[0404] 반응식 8

[0405] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 시클로부탄올 102 (0.30 mL, 3.84 mmol, 1.2 당량)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (60% 현탁액 0.154 g, 3.84 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 반응물을 0°C에서 25분 동안 교반하였다. 플루오로피콜리노니트릴 100 (0.390 g, 3.20 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH<sub>4</sub>Cl (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc (80 mL)로 희석하고 NaHCO<sub>3</sub> (80 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 감압 하에 농축시켰다. MPLC (10→60% EtOAc-헥산)로 4-시클로부틸옥시피콜리노니트릴 104 (0.487 g, 88%)를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (1H, d, J 5.5 Hz, pyH-6), 7.10 (1H, d, J 2.5 Hz, pyH-3), 6.88 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, pyH-5), 4.72 (1H, 오중선, J 7.0 Hz, cBuH-1), 2.53-2.46 (2H, m, 2H - cBuH-2, H-4), 2.26-2.16 (2H, m, 2H - cBuH-2, H-4), 1.98-1.89 (1H, m, 1H - cBuH-3), 1.82-1.71 (1H, m, 1H - cBuH-3).

[0406] 염산 (6M, 7 mL)을 4-시클로부틸옥시피콜리노니트릴 104 (0.487 g, 2.80 mmol)에 첨가하고, 반응물을 100°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시켰지만, 침전물이 생성되지 않았다. 용액을 농축 건조시켜 베이지색 고체 4-시클로부틸옥시피리딘-2-카르복실산 106을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.66 (1H, d, J 6.5 Hz, pyH-6), 7.69 (1H, dd, J 2.5 Hz, pyH-3), 7.50 (1H, dd, J 6.5, 2.5 Hz, pyH-5), 5.12 (1H, 오중선, J 7.0 Hz, cBuH-1), 2.53-2.46 (2H, m, 2H - cBuH-2, H-4), 2.19-2.09 (2H, m, 2H - cBuH-2, H-4), 1.88-1.80 (1H, m, 1H - cBuH-3), 1.75-1.65 (1H, m, 1H - cBuH-3); m/z: 194 [M+H]<sup>+</sup>.

[0407] A. tert-부틸 3-에티닐-3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트의 합성



[0408]

[0409] 반응식 9

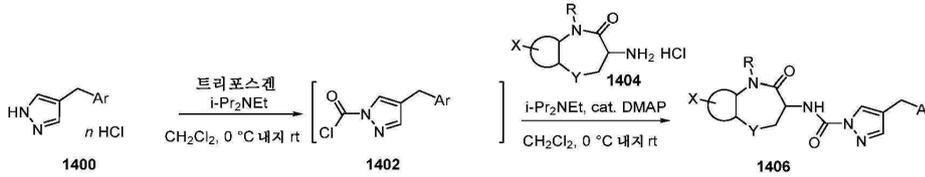
[0410] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중(트리메틸실릴)아세틸렌 1302 (0.71 g, 1.00 mL, 6.28 mmol, 1.1 당량)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, 부틸리튬 (헥산 중 2.5M 용액 2.51 mL, 6.28 mmol, 1.1 당량)을 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, Boc-아제티딘 1300 (0.98 g, 5.71 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 -78°C 내지 실온에서 20시간 동안 교반한 후, NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)와 NH<sub>4</sub>Cl-물 (1:1, 100 mL) 사이에 분배하였다. 유기부를 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 감압 하에 농축시켰다.

[0411] 1304를 포함하는 잔류물을 테트라히드로푸란 (30 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 후, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물 (1.80 g, 5.71 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 후, NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)을 첨가하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)와 NH<sub>4</sub>Cl-물 (1:1, 100 mL) 사이에 분배하였다. 유기부

를 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 감압 하에 농축시켜 1306을 연황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 (2H, dd, J 9.0, 1.0 Hz, 2H - 아제티딘H-2, H-4), 4.02 (2H, dd, J 9.0, 1.0 Hz, 2H - 아제티딘H-2, H-4), 2.68 (1H, s, CCH), 1.44 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

[0412] 실시예 5

[0413] 본 실시예는 반응식 10에 따른 피라졸-1-카르보닐 클로라이드 형성의 중간체를 통한 N-치환된-4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸-1-카르복사미드를 제조하는 방법을 제공한다.



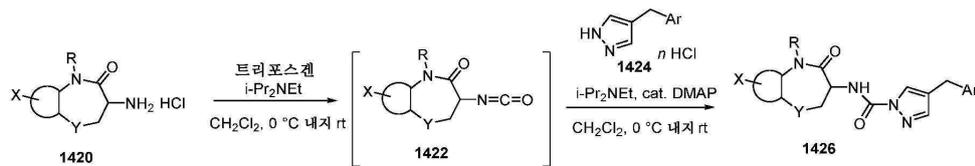
[0414]

[0415] 반응식 10

[0416] 0°C에서 질소 하에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL/mmol) 중 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸 히드록로라이드 1400 (1 당량) 및 트리포스젠 (1.5 당량)의 교반하는 불균질 혼합물에 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (5-9 당량)를 시간 경과에 따라 (15분/mmol) 첨가하였다. 적색 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온 (2시간)으로 가온하고, LC/MS에 의해 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸 소모를 분석하고, 농축 건조시켜 1402를 수득하였다. 적색 반고체 농축물을 1404 또는 상응하는 아민 또는 그의 염 (1 당량) 및 DMAP (0.1 당량)에 첨가하고, 질소 하에 빙조에서 냉각시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL/mmol)를 플라스크에 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 교반 적색 용액을 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (5-9 당량)로 시간 경과에 따라 (15분/mmol) 처리하였다. 빙조를 1시간 후에 제거하고, 반응 용액을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 진행의 분석 시, 반응 용액을 농축 건조시키고, 물로 희석하고, EtOAc 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출 후처리를 수행하였다. 조 농축물의 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 정제는 필수적인 N-치환된-4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸-1-카르복사미드 1406 (수율: 20-75%)을 제공하였다.

[0417] 실시예 6

[0418] 본 실시예는 반응식 11에 따른 중간체 이소시아네이트 형성을 통한 N-치환된-4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸-1-카르복사미드를 제조하는 방법을 제공한다.



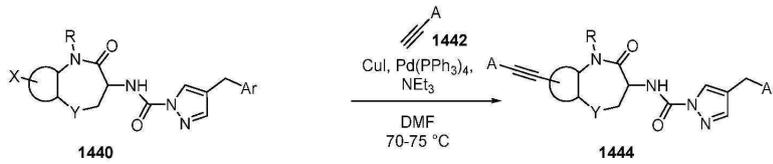
[0419]

[0420] 반응식 11

[0421] *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (10-15 당량)를 시간 경과에 따라 (20분/mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL/mmol) 중 화합물 1420, 또는 그의 상응하는 아민 또는 그의 염 (1 당량), 및 트리포스젠 (2.3 당량)의 교반하는 불균질 혼합물에 질소 하에 0°C에서 첨가하였다. 연황색 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온 (2시간)으로 가온하고, LC/MS에 의해 상응하는 아민 소모를 분석하고, 농축 건조시켰다. 화합물 1422를 포함하는 적색 반고체 농축물에 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸 히드록로라이드 1424 (0.9 당량) 및 DMAP (0.1 당량)를 첨가하고, 빙조에서 질소 하에 냉각시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL/mmol)를 플라스크에 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 교반 적색 용액을 *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (10-15 당량)로 시간 경과에 따라 (15분/mmol) 처리하였다. 빙조를 1시간 후에 제거하고, 반응 용액을 실온으로 가온되도록 하였다 (6-8시간). 진행의 분석 시, 반응 용액을 농축 건조시키고, 물로 희석하고, EtOAc 또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하여 추출 후처리를 수행하였다. 생성된 조 물질의 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 정제는 필요한 N-치환된-4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸-1-카르복사미드 1426 (수율: 19-73%)을 제공하였다.

[0422] 실시예 7

[0423] 본 실시예는 반응식 12에 따른 개시된 알킬닐 치환된 화합물의 실시양태를 제조하는 방법을 제공한다.



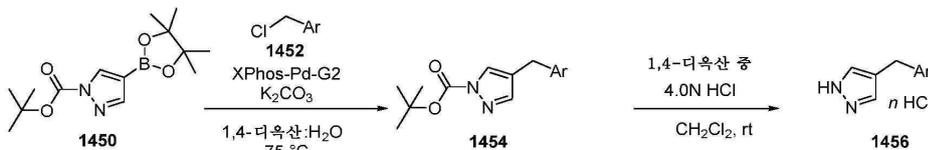
[0424]

[0425] 반응식 12

[0426] 바이알에서 3분 동안 건조 DMF (3-4 mL/mmol) 중 아릴 할라이드 1440 (1 당량) 및 CuI (0.1-0.2 당량), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05-0.1 당량)의 교반 용액을 통해 질소를 버블링하였다. 후속적으로, NEt<sub>3</sub>(10 당량)를 암색 반응 용액에 첨가하고, 이어서 상응하는 알킨 1442 (1.5-3 당량)를 신속하게 연속적으로 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물을 통해 2분 동안 버블링하고, 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 70-75°C에서 5-6시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석에 의해 반응 진행을 분석한 후, 암색 반응 용액을 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 빙수로 희석하고, 초음파처리하고, 슬러리를 실온으로 가온하였다. 생성된 회색/암색 고체를 여과에 의해 수집하고, 흡인 건조시키고, THF (20 mL) 중에 용해시키고, 셀라이트®/실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 패드를 THF로 세척하였다. 여과물을 농축시킨 후, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 알킬닐 치환된 유사체 1444 (수율: 25-69%)를 수득하였다.

[0427] 실시예 8

[0428] 본 실시예는 반응식 13에 따른 개시된 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸 화합물의 실시양태를 제조하는 방법을 제공한다.



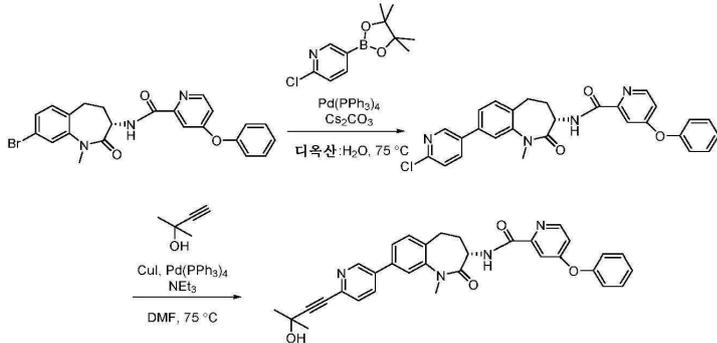
[0429]

[0430] 반응식 13

[0431] 1,4-디옥산:H<sub>2</sub>O (9:1, 10 mL/mmol) 중 1-boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 1450 (1 mmol), (클로로메틸)아렌 (1.3 mmol) 1452, XPhos-Pd-G2 (0.05 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3-4 mmol)의 교반 혼합물을 고진공에 의해 탈기하고, 5-10분의 기간에 걸쳐 3 사이클로 풍선에서 아르곤으로 역 퍼징하고, 70-75°C에서 2-6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 EtOAc (또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 물 및 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 mL/mmol)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (또는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 교반하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시킨 후, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (수율 49-85%) 1454를 수득하였다. 1,4-디옥산 중 4.0 N HCl (5-7 당량)을 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3-6 mL/mmol) 중 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸 (1 당량)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 tert-부틸 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸-1-카르복실레이트가 소모될 때까지 교반하고, 농축 건조시켰다. 조 고체를 EtOAc (6-7 mL/mmol) 중 에서 초음파처리하고, 여과하고, 깔때기 상에서 EtOAc로 세척하고, 단시간 동안 흡인 건조시켰다. 따라서, 수집된 반-건조된 고체를 고진공 하에 추가로 건조시켜 4-[(아릴)메틸]-1H-피라졸 히드로클로라이드 염 1456 (80-98%)을 수득하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다 (순도 > 95%).

[0432] 실시예 9

[0433] 본 실시예는 반응식 14에 예시된 바와 같이 (S)-N-(8-(6-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드(I-2)를 제조하는 일반적 방법을 제공한다.



[0434]

[0435]

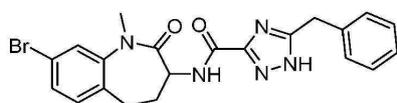
반응식 14

[0436]

1,4-디옥산 (3 mL):물 (0.3 mL) 중 (S)-N-(8-브로모-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (71 mg, 0.152 mmol) - 하기 데이터 참조 -2-클로로피리딘-5-보론산 피나콜 에스테르 (47 mg, 0.196 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(13 mg, 0.01 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (149 mg, 0.456 mmol)의 교반 혼합물을 진공에 이어서 아르곤 역 퍼징의 3회 탈기 사이클 후에 75°C에서 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, THF (10 mL)로 희석하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시킨 후, 생성된 조 물질을 물 (3 mL)로 희석하고, EtOAc (3X15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaCl (10 mL)로 세척한 후, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 교반하고, 연마 여과하고, 농축 건조시켰다. 생성된 조 물질을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL) 중에 용해시키고, 카트리지 중 핵산 처리된 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 [콤비플래쉬®텔레다인 레디셉® 핵산 컨디셔닝된 실리카 겔 칼럼 (12 G 골드) 및 0-35% EtOAc/핵산 용매로 용리]에 의해 정제하고, (S)-N-(8-(6-클로로피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (35 mg, 46%)를 회백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 6H), 7.23 (ddt, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 1H). LCMS: 순도 93%, MS (m/e) 500 (M+)<sup>+</sup>. (S)-N-(8-(6-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (11 mg, 28%, 백색 고체)를 일반적 절차에 언급된 바와 같은 소노가시타 반응 조건과 유사한 방식으로 NEt<sub>3</sub>(70 mg, 0.10 mL, 0.70 mmol)의 존재 하에 DMF (1 mL) 중 CuI (2.7 mg, 0.014 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.1 mg, 0.007 mmol)를 사용하여 90°C에서(S)-N-(8-(6-클로로피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (35 mg, 0.07 mmol) 및 2-메틸-3-부틴-2-올 (9 mg, 0.01 mL, 0.11 mmol)의 반응에 의해 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 8.80 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 11.1, 7.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.63 (s, 6H). LCMS: 순도 92%, MS (m/e) 547 (M+)<sup>+</sup>.

[0437]

(±)-5-벤질-N-(8-브로모-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드



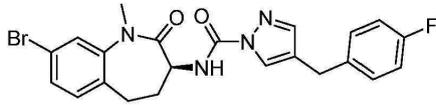
[0438]

[0439]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 11.5, 7.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H),

3.41 (d, J = 0.3 Hz, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.72 (dt, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 2.04 (td, J = 11.3, 7.2 Hz, 1H). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 456 (M+H)<sup>+</sup>.

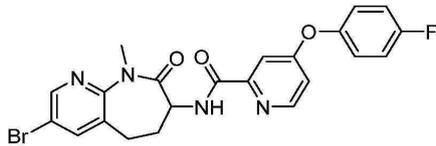
[0440] (S)-N-(8-브로모-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[바제핀-3-일]-4-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-1-카르복스아미드



[0441]

[0442] 경로 2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 4.4, 2.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 4.46 (dt, J = 11.1, 7.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.08 (td, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -116.86 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.5 Hz). LC/MS: 순도 98%, MS (m/e) 492 (M+Na)<sup>+</sup>.

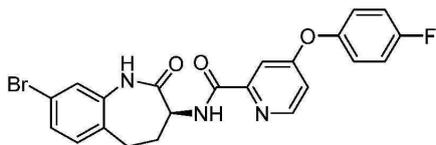
[0443] (±)-N-(3-브로모-9-메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리도[2,3-b]아제핀-7-일)-4-(4-플루오로페녹시)피콜린아미드



[0444]

[0445] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 11.1, 7.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (p, J = 5.9, 5.5 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J = 12.4, 9.4, 5.9 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -116.69 (ddd, J = 12.7, 8.2, 4.6 Hz). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 586 (M+H)<sup>+</sup>.

[0446] (S)-N-(8-브로모-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-(4-플루오로페녹시)피콜린아미드

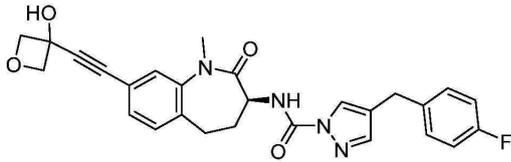


[0447]

[0448] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메틸렌 클로라이드-d<sub>2</sub>) δ 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 6H), 6.96 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 메틸렌 클로라이드-d<sub>2</sub>) δ -117.55 (ddd, J = 12.4, 8.2, 4.7 Hz). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 471 (M+H)<sup>+</sup>.

[0449] 본 개시내용에 따른 화합물의 예시적인 실시양태를 개시된 합성 반응식에 따라 제조하였으며, 이러한 화합물에 대한 특징화 데이터가 하기에 제공된다.

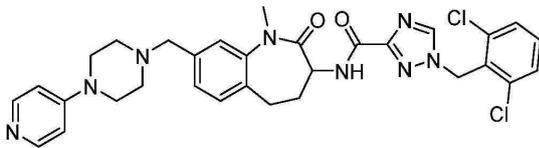
[0450] (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드 (I-1)



[0451]

[0452] 경로 3.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.3, 9.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.60 (s, 1H). LC/MS: 순도 94%, MS (m/e) 491 (M+H)<sup>+</sup>.

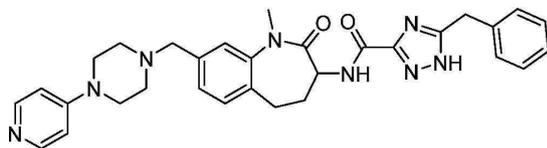
[0453] (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-3)



[0454]

[0455]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.25 (app d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.69 (dt, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H). LCMS: 순도 93%, MS (m/e) 620 (M+H)<sup>+</sup>.

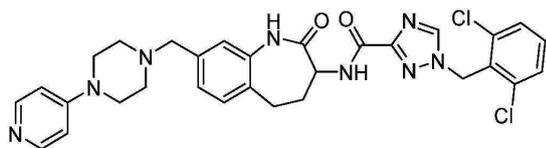
[0456] (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-4)



[0457]

[0458]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.25 (app d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 7.27 - 7.14 (m, 7H), 6.70 - 6.62 (m, 2H), 4.66 (dt, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.86 (td, J = 12.3, 7.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.59 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 2.06 (td, J = 11.4, 7.3 Hz, 1H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 551 (M+H)<sup>+</sup>.

[0459] (±)-1-(2,6-디클로로벤질)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-5)



[0460]

[0461]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.26 (dt, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 3.46 (app q, J = 13.3 Hz, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 5H),

2.14 (td, J = 12.2, 7.2 Hz, 1H). LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 606 (M+H)<sup>+</sup>.

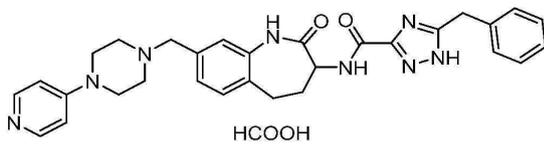
[0462] (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-6)



[0463]

[0464] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 6H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 3H), 4.30 (dt, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 6H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = 12.7, 7.9, 5.0 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H). LCMS: 순도 94%, MS (m/e) 537 (M+H)<sup>+</sup>.

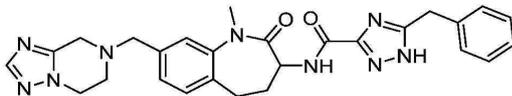
[0465] (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-7)



[0466]

[0467] LCMS: 순도 94%, MS (m/e) 629 (M-HCOOH+H)<sup>+</sup>.

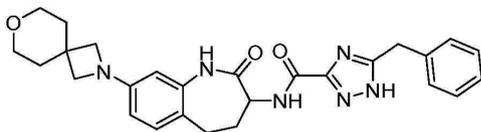
[0468] (±)-5-벤질-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-8)



[0469]

[0470] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.74 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 7H), 4.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.83 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H). LCMS: 순도 94%, MS (m/e) 512 (M+H)<sup>+</sup>.

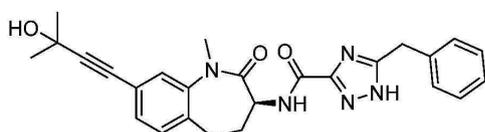
[0471] (±)-5-벤질-N-(2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-9)



[0472]

[0473] LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 487 (M+H)<sup>+</sup>.

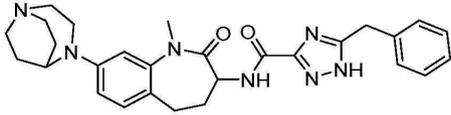
[0474] (S)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-10)



[0475]

[0476]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 7H), 5.46 (app s, 1H), 4.48 (dd,  $J = 11.5$ , 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.71 (dd,  $J = 13.7$ , 7.0 Hz, 1H), 2.50 (tt,  $J = 13.5$ , 7.5 Hz, 1H), 2.14 (td,  $J = 12.2$ , 7.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 440 (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>.

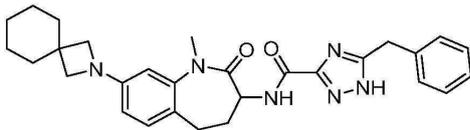
[0477] (±)-N-(8-(1,4-디아자비시클로[3.2.2]노난-4-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-5-벤질-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-11)



[0478]

[0479]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.34 - 7.17 (m, 5H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 4.53 (dd,  $J = 11.4$ , 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 7H), 2.72 (td,  $J = 13.3$ , 7.7 Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 13.7$ , 7.0 Hz, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.07 (td,  $J = 11.9$ , 7.4 Hz, 1H), 1.88 (dtt,  $J = 14.9$ , 10.1, 4.9 Hz, 2H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

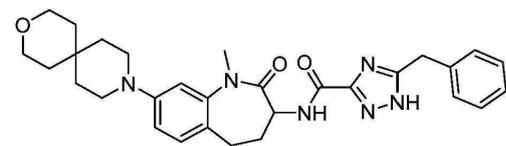
[0480] (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-12)



[0481]

[0482]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.62 (dt,  $J = 11.0$ , 7.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.73 (dd,  $J = 12.9$ , 7.3 Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 19.9$ , 12.9, 7.1 Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 13.1$ , 6.5 Hz, 1H), 1.95 (td,  $J = 11.6$ , 7.2 Hz, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.2$  Hz, 4H), 1.46 (s, 4H), 1.40 (s, 2H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 499 (M+H)<sup>+</sup>.

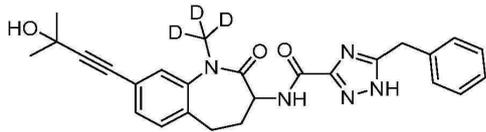
[0483] (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-13)



[0484]

[0485]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  11.58 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 5H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 8.4$ , 2.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.62 (dt,  $J = 11.0$ , 7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (t,  $J = 5.8$  Hz, 4H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 19.6$ , 12.6, 7.1 Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 12.9$ , 6.6 Hz, 1H), 1.97 (td,  $J = 11.6$ , 7.3 Hz, 1H), 1.69 (app t,  $J = 5.8$  Hz, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 4H). LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 529 (M+H)<sup>+</sup>.

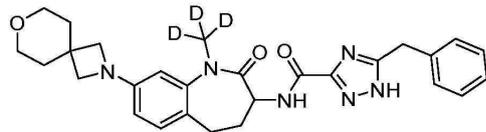
[0486] (±)-5-벤질-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸- $d_3$ )-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-14)



[0487]

[0488]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.37 (t,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 7H), 4.49 (dd,  $J$  = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.85 (td,  $J$  = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J$  = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.51 (tt,  $J$  = 13.0, 7.4 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.54 (s, 6H). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 443 (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>.

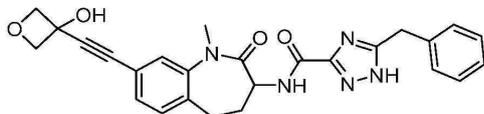
[0489] (±)-5-벤질-N-(1-(메틸- $d_3$ )-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-15)



[0490]

[0491]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.32 - 7.16 (m, 5H), 7.07 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 2.71 (td,  $J$  = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.44 (tt,  $J$  = 12.8, 7.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 4H). LCMS: 순도 948, MS (m/e) 504 (M+H)<sup>+</sup>.

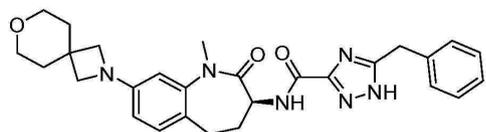
[0492] (±)-5-벤질-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-16)



[0493]

[0494]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.18 (m, 7H), 4.86 (dd,  $J$  = 6.3, 0.9 Hz, 2H), 4.69 (dd,  $J$  = 6.3, 0.8 Hz, 2H), 4.49 (dd,  $J$  = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.86 (td,  $J$  = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J$  = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J$  = 20.4, 13.0, 7.5 Hz, 1H), 2.16 (td,  $J$  = 12.1, 7.7 Hz, 1H). LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 472 (M+H)<sup>+</sup>.

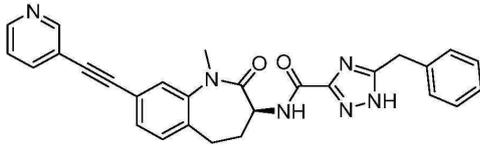
[0495] (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-17)



[0496]

[0497]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (app m, 5H), 7.04 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.65 (app s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.71 (m, 8H), 3.37 (s, 3H), 2.76 (td,  $J$  = 12.9, 7.5 Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J$  = 19.8, 12.9, 7.3 Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J$  = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.98 (td,  $J$  = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 4H). LCMS: rt 1.50 분 (A), 순도 96%, MS (m/e) 501 (MH)<sup>+</sup>.

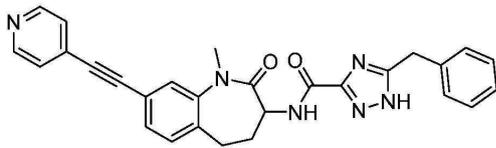
[0498] (S)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-3-일에틸닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (I-18)



[0499]

[0500]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.77 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.82 (dt,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 7H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.89 (td,  $J = 12.3, 11.7, 7.7$  Hz, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H). LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 477 (M+H) $^+$ .

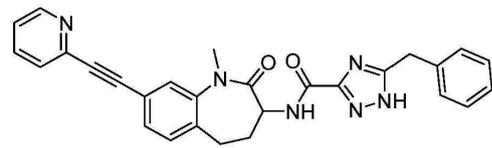
[0501] (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-4-일 에티닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드 (I-19)



[0502]

[0503]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.60 - 8.53 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 4.53 (dd,  $J = 11.5, 7.8$  Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.91 (td,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1H), 2.56 (tt,  $J = 13.4, 7.0$  Hz, 1H), 2.20 (td,  $J = 12.2, 8.0$  Hz, 1H).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  11.59 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 - 7.21 (m, 10H), 4.63 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.70 (td,  $J = 12.3, 11.8, 6.9$  Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H). LCMS: 순도 94%, MS (m/e) 477 (M+H) $^+$ .

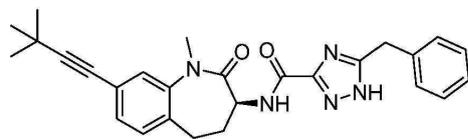
[0504] (±)-5-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(피리딘-2-일 에티닐)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드 (I-20)



[0505]

[0506]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  11.53 (s, 1H), 8.63 (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.71 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.54 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.45 - 7.22 (app m, 9H), 4.62 (q,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.89 (td,  $J = 12.5, 12.0, 7.6$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 13.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J = 12.4, 6.7$  Hz, 1H), 2.06 (td,  $J = 11.3, 7.5$  Hz, 1H). LCMS: 순도 91%, MS (m/e) 477 (M+H) $^+$ .

[0507] (S)-5-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드 (I-21)

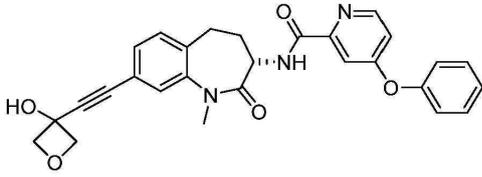


[0508]

[0509]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.36 - 7.18 (m, 8H), 4.50 (dd,  $J = 11.5, 7.8$  Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.85 (td,  $J = 13.3, 7.9$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1H), 2.52 (tt,  $J = 12.8, 7.4$  Hz,

1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.32 (s, 9H). LCMS: 순도 94%, MS (m/e) 456 (M+H)<sup>+</sup>.

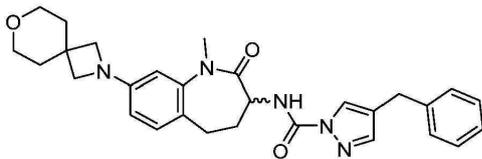
[0510] (S)-N-(8-((3-히드록시옥세탄-3-일)에틸닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-22)



[0511]

[0512] <sup>1</sup>H nmr (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (1H, d, J 7.5 Hz, NH), 8.42 (1H, d, J 5.5 Hz, pyH-6), 7.60 (1H, d, J 2.0 Hz, pyH-3), 7.42-7.38 (2H, m, 2H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.29-7.20 (4H, m, 1H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 브자자핀H-6, H-8, H-9), 7.07-7.05 (2H, m, 2H - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.92 (1H, dd, J 5.5, 2.5 Hz, pyH-5), 4.93 (2H, d, J 7.0 Hz, 2H - 옥세탄H-2, H-4), 4.79 (2H, dd, J 7.0, 1.0 Hz, 2H - 옥세탄H-2, H-4), 4.60 (1H, td, J 11.0, 7.5 Hz, 브자자핀H-3), 3.42 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.95-2.86 (1H, m, 1H - 브자자핀H-5), 2.75-2.63 (2H, m, 1H - 브자자핀H-5, 1H - 브자자핀H-4), 2.12-2.04 (1H, m, 1H - 브자자핀H-4); m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup> (실측치 [M+H]<sup>+</sup>, 484.1867, C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 요구치 [M+H]<sup>+</sup> 484.1867).

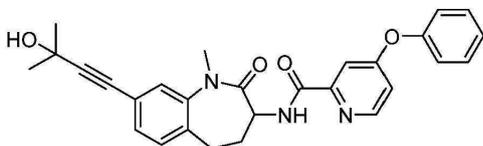
[0513] (±)-4-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드 (I-23)



[0514]

[0515] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.87 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (d, J = 4.3 Hz, 8H), 3.37 (s, 3H), 2.74 (td, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 4H). LC/MS: 순도 99%, MS (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

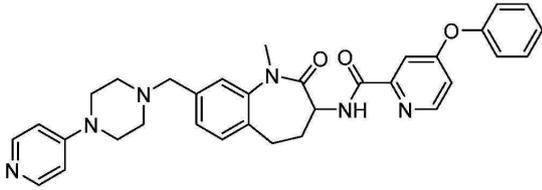
[0516] (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-24)



[0517]

[0518] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 4H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.61 (s, 6H). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 470 (M+H)<sup>+</sup>.

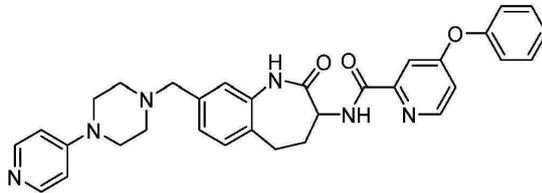
[0519] (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-25)



[0520]

[0521]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J$  = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 4.63 (dt,  $J$  = 11.3, 7.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 4H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 2.06 (td,  $J$  = 11.2, 10.6, 7.3 Hz, 1H). LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 563 (M+H) $^+$ .

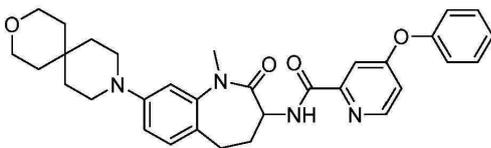
[0522] (±)-N-(2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피롤라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-26)



[0523]

[0524]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.79 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 2H), 4.70 (dt,  $J$  = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (app m, 2H), 3.33 (dd,  $J$  = 6.1, 4.3 Hz, 4H), 2.99 (td,  $J$  = 12.9, 7.9 Hz, 1H), 2.80 (tt,  $J$  = 12.1, 7.4 Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J$  = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J$  = 6.2, 4.2 Hz, 4H), 2.11 (td,  $J$  = 11.7, 7.6 Hz, 1H). LCMS: 순도 99%, MS (m/e) 549 (M+H) $^+$ .

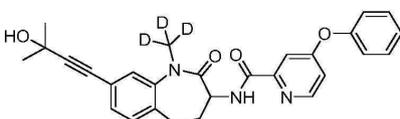
[0525] (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-27)



[0526]

[0527]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.82 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J$  = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 3H), 6.91 (dd,  $J$  = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.63 (dt,  $J$  = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 2.79 (td,  $J$  = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.53 (dd,  $J$  = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 4H). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 541 (M+H) $^+$ .

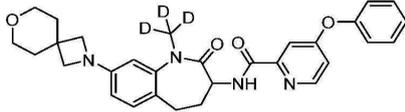
[0528] (±)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d<sub>6</sub>)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-28)



[0529]

[0530]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 2.86 (td, J = 12.4, 11.9, 7.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.04 (td, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 473 (M+H)<sup>+</sup>.

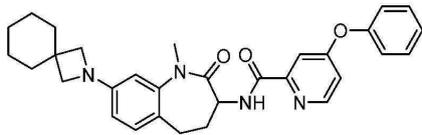
[0531] (±)-N-(1-(메틸-d<sub>3</sub>)-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-29)



[0532]

[0533]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (ddt, J = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 4H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 516 (M+H)<sup>+</sup>.

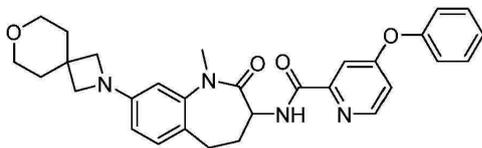
[0534] (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-30)



[0535]

[0536]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.77 (td, J = 12.9, 7.5 Hz, 1H), 2.61 (tt, J = 12.3, 7.3 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.68 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.45 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.45 - 1.35 (m, 2H). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 511 (M+H)<sup>+</sup>.

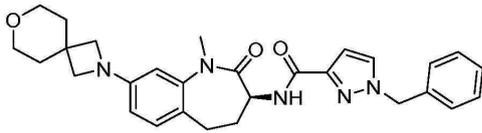
[0537] (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-31)



[0538]

[0539]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.63 (s, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 2H), 2.00 (td, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 4H). LCMS: 순도 96%, MS (m/e) 513 (M+H)<sup>+</sup>.

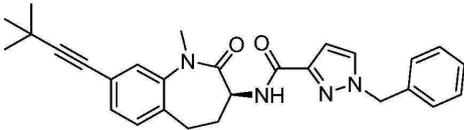
[0540] (S)-1-벤질-N-(1-메틸-2-옥소-8-(7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (I-32)



[0541]

[0542]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.68 (dt, J = 11.0, 7.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 4H). LCMS: 순도 95%, MS (m/e) 500 (M+H)<sup>+</sup>.

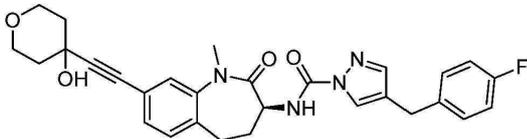
[0543] (S)-1-벤질-N-(8-(3,3-디메틸부트-1-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스아미드 (I-33)



[0544]

[0545]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.62 (dt, J = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.85 (td, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.32 (s, 9H). LCMS: 순도 97%, MS (m/e) 455 (M+H)<sup>+</sup>.

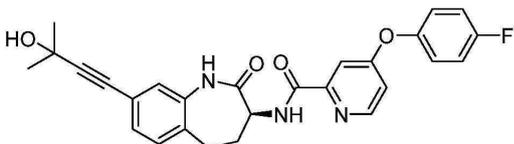
[0546] (S)-4-(4-플루오로벤질)-N-(8-((4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드 (I-34)



[0547]

[0548]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 4.45 (dt, J = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 11.8, 4.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (ddd, J = 11.8, 9.0, 2.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.90 (ddd, J = 13.0, 9.1, 4.0 Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  -116.87 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.3 Hz). LC/MS: 순도 99%, MS (m/e) 517 (M+H)<sup>+</sup>.

[0549] (S)-4-(4-플루오로페녹시)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)피롤린아미드 (I-35)

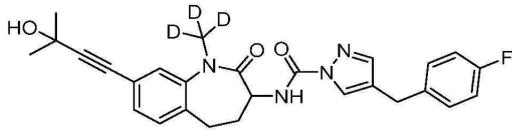


[0550]

[0551]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.07 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 6H), 7.14 (ddd, J = 9.4, 6.7, 2.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.29 (dt, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.53 - 2.49 (m, 1H), 2.14 (td, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -116.70 (tt, J = 8.8, 4.7 Hz). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 474

(M+H)<sup>+</sup>.

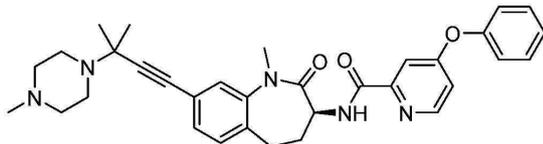
[0552] 4-(4-플루오로벤질)-N-(8-(3-히드록시-3-메틸부트-1-인-1-일)-1-(메틸-d<sub>6</sub>)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-1H-피라졸-1-카르복스아미드 (I-36)



[0553]

[0554] 경로 3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메틸렌 클로라이드-d<sub>2</sub>) δ 7.94 - 7.80 (app m, 2H), 7.46 (app d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.1, 1.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.39 (dt, J = 11.5, 7.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.40 (br s, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.60 (s, 6H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 메틸렌 클로라이드-d<sub>2</sub>) δ -117.84 (ddd, J = 14.3, 9.0, 5.4 Hz). LC/MS: 순도 98%, MS (m/e) 478 (M+H)<sup>+</sup>.

[0555] (S)-N-(1-메틸-8-(3-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드 (I-37)



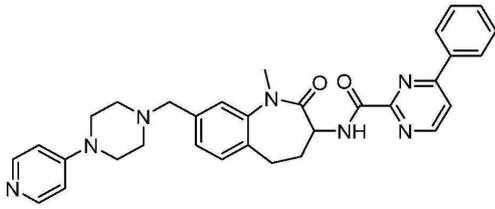
[0556]

[0557] 1-메틸-4-(2-메틸부트-3-인-2-일)피페라진을 하기와 같이 제조하였다: 실온에서 아르곤 하에 건조 THF 중 CuCl (0.10 g, 10 mmol)의 교반 연녹색 용액에, 1-메틸피페라진 (1.10 g, 1.22 mL, 11 mmol) NEt<sub>3</sub>(1.11 g, 1.53 mL, 11 mmol)를 20분의 기간에 걸쳐 연속적으로 첨가하였다. 청색 불균질 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 건조 THF (5 mL) 중 2-메틸부트-3-인-2-일 아세테이트 (1.27 g, 10 mmol)를 20분의 기간에 걸쳐 천천히 첨가하고, 온화한 발열이 관찰되었다. 반응 혼합물을 30분 동안 계속 교반하고, 58°C에서 7시간 동안 가열하고, 냉각시켰다. 갈색빛 적색 반응 혼합물을 Et<sub>2</sub>O (70 mL) 및 수성 NaHCO<sub>3</sub>(40 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리한 후, 적색 불균질 수성 층을 Et<sub>2</sub>O (3X75 mL)로 추출하였다. 합한 연녹색 유기 층을 수성 NaHCO<sub>3</sub> (40 mL)에 이어서 수성 NaCl로 연속적으로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 교반하고, 셀라이트®를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 표제 화합물을 조 황색 고체 (1.16 g)로서 수득하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (콤비플래쉬® 텔레다인 레디캡® 12G 골드 칼럼에 의한 추가의 정제. A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> B B: 20% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> @15% B/A. 검출 λ 220 및 230 nm)로 회백색 고체 (0.54 g, 수율 33%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 2.67 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.26 (app s, 4H), 1.37 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 클로로포름-d) δ 85.55, 71.50, 55.45, 53.82, 46.64, 45.88, 27.71.

[0558] (S)-N-(1-메틸-8-(3-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)부트-1-인-1-일)-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페녹시피롤린아미드를 본 개시내용의 방법에 따라 1-메틸-4-(2-메틸부트-3-인-2-일)피페라진을 사용하여 제조하였다.

[0559] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메틸렌 클로라이드-d<sub>2</sub>) δ 8.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 4H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.45 (s, 6H). LCMS: 순도 93%, MS (m/e) 552 (M+H)<sup>+</sup>.

[0560] (±)-N-(1-메틸-2-옥소-8-((4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복스아미드 (I-38)



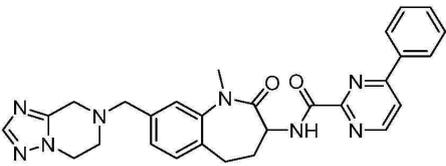
[0561]

[0562]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 4.75 (dt, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (app m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.14 - 2.01 (m, 1H). LCMS: 순도 96%, MS (m/e) 548 (M+H)<sup>+</sup>.

[0563]

(±)-N-(8-((5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀-3-일)-4-페닐피리미딘-2-카르복사미드 (I-39)



[0564]

[0565]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 4.74 (qd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.90 (ddt, J = 7.6, 5.5, 3.1 Hz, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.06 (ddt, J = 12.5, 6.0, 4.8 Hz, 1H). LCMS: 순도 98%, MS (m/e) 509 (M+H)<sup>+</sup>.

[0566]

실시예 10

[0567]

본 실시예에서, 본 개시내용의 화합물을 ADP-G10<sup>TM</sup> 기술을 사용한 생화학적 검정을 사용하여 평가하였다.

[0568]

ADP-G10<sup>TM</sup> (프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨) 시약을 주위 온도에서 해동시켰다. 키나제 검출 완충제를 동결건조된 키나제 검출 기질과 혼합함으로써 키나제 검출 시약을 제조하였다.

[0569]

1000 μl의 1M MgCl<sub>2</sub>, 500 μl의 1M 트리스-HCl pH 7.4, 0.5 mg/ml (25 mg)의 BSA, 및 3475 μl의 증류된 H<sub>2</sub>O를 혼합함으로써 500 ml 스톡 부피의 5X 반응 키나제 완충제를 제조하였다. 최종 농도 100 μM DTT 및 4 mM MnCl<sub>2</sub>를 함유하는 3 ml 2X 작업 스톡 부피의 반응 키나제 완충제를 제조하였다.

[0570]

RIPK1 효소 (리겔 파마슈티칼스(Rigel Pharmaceuticals), 미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코)의 성분을 얼음 상에서 해동시켰다. 희석된 RIPK1을 1X 키나제 반응 완충제 (2X 완충제로부터 희석됨) 중에서 31 ng/웰로 제조하였다. 166 μM 작업 스톡 ATP 검정 용액을 1X 키나제 반응 완충제 (2X 완충제로부터 희석됨) 중에서 제조하였다.

[0571]

화합물을 DMSO 중에 250 μM로부터 4배 희석으로 연속 희석한 다음, 96 웰 플레이트에서 2X 반응 완충제 중에 1:5로 희석하였다. 1.0 ul의 희석된 화합물을 384 웰 플레이트에 이중으로 첨가하였다. 2 μl의 희석된 활성 RIPK1을 384 웰 플레이트에 첨가하고 (칼럼 1에 첨가하지 않음), 2X rxn 완충제를 칼럼 1에 첨가하였다. 150 nM의 AKT (아나스펙(Anaspec), 미국 캘리포니아주 프리몬트)를 ATP 작업 스톡과 동일한 부피로 합하고, 2 ul/웰을 384 웰 플레이트에 첨가하였다. 최종 반응 부피는 5.0 μl였다.

[0572]

플레이트를 신속하게 원심분리하고, 반응물을 30°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 5 μl의 ADP-G10<sup>TM</sup>를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 플레이트를 신속하게 원심분리하고, 반응물을 실온에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 키나제 검출 시약을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 왈라 빅터(Wallac Victor)2 발광

측정기 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국 매사추세츠주 월섬)를 사용하여 발광 (발광 0.1s)에 의해 키나제 반응의 상대 광 단위 (RLU)를 결정하였다.

[0573] 본 실시예로부터 얻어진 IC<sub>50</sub> 값은 표 1에 제공된다.

표 1	
화합물	RIPK1 ADP-Glo 키나제 (IC <sub>50</sub> )
I-1	0.0234
I-2	0.0334
I-3	0.0307
I-4	0.5255
I-5	0.0656
I-6	0.3296
I-7	0.8064
I-8	0.3779
I-9	0.4137
I-10	0.0392
I-11	0.8077
I-12	0.4443
I-13	0.3728
I-14	0.1294
I-15	0.1065
I-16	0.2286

[0574]

표 1	
화합물	RIPK1 ADP-Glo 키나제 (IC <sub>50</sub> )
I-17	0.0366
I-18	0.0234
I-19	0.0427
I-20	0.037
I-21	0.0624
I-22	0.0342
I-23	0.0612
I-24	0.0581
I-25	0.0689
I-26	0.6606
I-27	0.0464
I-28	0.0322
I-29	0.0413
I-30	0.6032
I-31	0.054
I-32	0.0388
I-33	0.0546
I-34	0.026
I-35	0.073
I-36	0.0392
I-37	0.0127
I-38	4.458
I-39	*ND

[0575]

[0576] 실시예 11

[0577] 본 실시예에서, U937 및 L929 세포를 본 개시내용의 화합물에 노출시키고, 세포 네크로토시스 검정을 수행하여 인간 RIP1 및 뮤린 RIP1에 대한 화합물의 활성을 평가하였다.

[0578] U937 및 L929 세포를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection) (미국 버지니아주 마나사)으로부터 입수하였다. 세포 둘 다를 10% 태아 소 혈청 (시그마(Sigma), 미국 미주리주 ST 루이스)이 보충된 완전 RPMI 1640 배지(시그마, 미국 미주리주 ST 루이스) 중에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 대수 성장기로 유지하였다. 네크로토시스 검정을 위해, L929 세포를 코스타(Costar) 96-웰 흑색 투명-바닥 플레이트 (피셔 사이언티픽 (Fisher Scientific), 미국 뉴햄프셔주 햄프턴)에서 100 μL/웰 배지 중에 10K 세포/웰로 18시간 동안 플레이팅 하고; U937 세포를 검정 당일에 60 uM zVAD-fmk (론자(Lonza), 스위스 바젤)를 함유하는 50 μL/웰 배지 중에 50K 세포/웰로 플레이팅하였다. 96-웰 플레이트로부터 L929 세포로부터의 배지를 제거하고, 40 uM zVAD-fmk를 함유하는 50 μL/웰의 새로운 배지로 교체하였다. 본 실시예에서 평가된 본 개시내용의 각각의 화합물을 DMSO 중에 2.5 mM로부터 4배 희석으로 연속 희석한 다음, 완전 배지 중에 1:125로 희석하였다. 이어서 50 μL/웰 2x 의 화합물을 플레이트 내의 세포에 첨가하였다. 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 화합물과 함께 사전-인큐 베이션한 후, 10 μl/웰 11x TNF α (페프로테크(Peprotech), 미국 뉴저지주 록키 힐)를 첨가하여 TNF α에 대한 최종 농도 2 ng/mL을 얻었다. 네크로토시스 세포의 상대량을, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 TNF α 자극 18시간 후에, 알락 빅터2 발광측정기 (피킨엘머, 미국 매사추세츠주 월섬) 및 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)<sup>®</sup> 발광 세포 생존율 시약 검정 (프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨) (제조업체의 지시에 따라 첨가됨)을 사용하여 발광에 의해 결정 하였다. 본 실시예로부터의 결과가 표 2에 요약된다. 본 실시예는 본원에 기재된 화합물의 실시양태가 인간 RIP1 및 뮤린 RIP1에 대해 예상외로 강력한 활성을 갖는다는 것을 규명하여, 질환에 대한 생체내 마우스 모델에 서의 그의 평가를 가능하게 한다. 이들 결과는 인간에 대한 안전하고 효과적인 용량을 결정하는 데 유용하다.

화합물	L929-CTG-리커버리, L929, TNFa+zVAD (IC <sub>50</sub> )	U937 Zvad TNF CTG 리커버리, U937, TNFa+zVAD (IC <sub>50</sub> )
I-1	0.0024	0.0003
I-2	0.1425	0.002
I-3	2.526	0.0058
I-4	ND*	0.0539
I-5	ND*	0.0164
I-6	ND*	1.462
I-7	ND*	2.652
I-8	5.438	0.0093
I-9	30.8	0.0131
I-10	0.0378	0.0017
I-11	ND*	1.075
I-12	0.0432	0.0052

[0579]

표 2		
화합물	L929-CTG-리커버리, L929, TNFa+zVAD (IC <sub>50</sub> )	U937 Zvad TNF CTG 리커버리, U937, TNFa+zVAD (IC <sub>50</sub> )
I-13	0.0949	0.0021
I-14	0.0433	0.0073
I-15	0.2566	0.0079
I-16	0.1502	0.0084
I-17	0.2285	0.0039
I-18	0.0059	0.0032
I-19	0.01	0.0034
I-20	0.0085	0.0038
I-21	0.0253	0.0134
I-22	0.0082	0.0008
I-23	0.2123	0.0017
I-24	0.013	0.0019
I-25	37.1	0.2779
I-26	ND*	3.886
I-27	0.6415	0.0048
I-28	0.0209	0.0024
I-29	1.424	0.0063
I-30	1.175	0.0162
I-31	1.683	0.0176
I-32	0.1822	0.0027
I-33	0.03	0.0076
I-34	0.0059	0.0004
I-35	1.788	0.5517
I-36	0.0045	0.0005
I-37	1.94	0.021
I-38	*ND	6.361
I-39	*ND	0.2164

[0580]

[0581]

\* ND는 활성이 검출되지 않았거나 또는 억제 곡선이 인공물(artifact)을 나타냈음을 나타낸다. 이 값은 반드시 불활성 화합물임을 나타내는 것은 아니고, 실험이 어떠한 이유로 데이터를 산출하는 데 실패하였음을 나타낸다. 예로서, 불용성 화합물 또는 다른 실험상 인공물이 "결정되지 않음" 값을 초래할 수 있다.

[0582]

실시예 12

[0583]

본 실시예에서, 급성 저체온증 마우스 모델 검정을 사용하여 본원에 개시된 화합물이 TNF-알파 유도된 저체온증을 억제하는 능력을 평가한다.

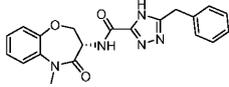
[0584]

암컷 C57BL/6 마우스를 무작위로 분류하고, 제-1일에 칭량한다. 연구일 (제0일)에, 마우스에게 비히클 또는 시험 물품을 경구 위관영양에 의해 투여한다. 시험 작용제의 경구 투여 15분 후에, 각각의 마우스에게 재조합 인간 중양 괴사 인자 알파 (TNF- $\alpha$ , 25.0  $\mu$ g) 및 zVAD-FMK (200  $\mu$ g)를 함유하는 용액을 복강내 (IP) 주사로 투여한다. 체온을 직장 프로브 온도 측정 장치를 통해 0시간 (IP 주사 전) 및 매시간 측정한다. TNF- $\alpha$  및 zVAD/FMK의 IP 주사 세 시간 (3시간) 후, 마우스를 CO<sub>2</sub> 질식에 의해 안락사시키고, 심장 천자를 통해 혈액을 수집한다. 혈청 및 혈장을 각각 시토카인 및 화합물 수준의 결정을 위해 수거한다. TNF  $\alpha$ /zVAD-FMK의 투여 시점에 혈장 중 화합물 수준의 결정을 위해 별개 군의 마우스 (위성 마우스)를 포함시킨다.

[0585]

하기 예시된 바와 같은 구조를 갖는 (S)-5-벤질-N-(5-메틸-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로벤조[b][1,4]옥사제핀-

3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드 (W02014/125444)를 비교 화합물로서 사용하고, WO 2014/125444에 기재된 바와 유사한 프로토콜을 사용하여 검사한다. 이 비교 화합물은 WO 2014/125444에 따르면 30 mg/kg의 용량에서 93% 억제력을 나타내지만; 본 발명자들의 실험에서는, 화합물이 30 mg/kg에서 단지 70%만 억제하였다. 이에 비해, 본 개시내용의 화합물은 상기 기재된 유사한 검정 프로토콜을 사용할 때 mg/kg 기준으로 보다 낮은 용량에서 보다 큰 억제, 예컨대 75% 초과 또는 85% 초과의 억제력을 달성할 수 있다.



비교 화합물

[0586]

[0587]

본 개시내용의 특정 실시양태는 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 화합물, 화합물들 또는 그의 조성물을 제공한다. 개시된 화합물 및 조성물 실시양태는 신경계 질환에서의 잠재적 치료제로서 충분한 뇌 침투를 나타낸다. 뇌 침투는 설치류에서의 생체내 약동학적 연구에서 측정된 유리 뇌/혈장 비 (Bu/Pu)를 평가함으로써 평가될 수 있다. 뇌 침투를 평가하기 위한 다른 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Liu, X. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008]을 참조한다.

[0588]

본 개시내용의 원리가 적용될 수 있는 많은 가능한 실시양태의 관점에서, 예시된 실시양태는 단지 바람직한 예일 뿐이고 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다는 것을 인식해야 한다. 오히려, 본 개시내용의 범주는 하기 청구범위에 의해 정의된다. 따라서, 본 발명자들은 이들 청구범위의 범주 및 취지 내에 있는 모든 것을 본 발명으로서 청구한다.