



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0079593
(43) 공개일자 2022년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/04 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 409/04 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7014776
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/053882
- (87) 국제공개번호 WO 2021/067654
국제공개일자 2021년04월08일
- (30) 우선권주장
62/909,920 2019년10월03일 미국(US)

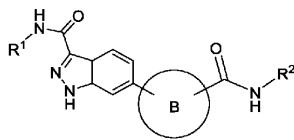
- (71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀵 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
- (72) 발명자
첸, 지에
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀵 컴퍼니 내
드지어바, 캐롤린 다이앤
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀵 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 키나제 억제제로서의 인다졸 카르복스아미드

(57) 요약

화학식 (I)을 갖는 화합물 및 그의 거울상이성질체, 및 부분입체이성질체, 입체이성질체, 제약상 허용되는 염은 RIPK1 조절을 포함하여 키나제 조절제로서 유용하다.



(I)

모든 가변기는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 9/04 (2018.01)

C07D 403/04 (2013.01)

C07D 417/04 (2013.01)

(72) 발명자

귀, 준칭

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내

하트, 에이미 씨.

미국 80128 콜로라도주 리틀턴 사우스 인디펜던스
스트리트 7257

피츠, 윌리엄 제이.

미국 18940 펜실베이니아주 뉴타운 글래디올라 씨
클 1

시트, 성-유엔

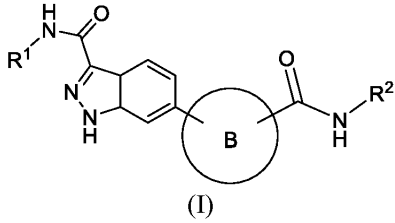
미국 06450 코네티컷주 메리던 하킨스 레인 46

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염.



여기서

고리 B는 N, S, 및 O로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖고 0-2개의 C₁₋₂ 알킬 기로 치환된 5-원 헤테로사이클이고;

R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 듀테로알킬이고;

R²는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₀₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, C₀₋₆ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 N, S 및 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 C₀₋₆ 알킬-3 내지 6원 헤테로사이클이고, 여기서 임의의 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클 기는 0-3개의 R^{2a}로 치환되고, 여기서 임의의 알킬 기는 0-1개의 OH로 치환되고;

R^{2a}는 할로, CN, =O, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 듀테로알킬, C₁₋₆ 듀테로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬-C₀₋₃ 알킬-, C₃₋₆ 할로시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₆ 알콕시-, C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 듀테로알콕시-, C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 할로알콕시-, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₃ 알킬-, C₃₋₆ 시클로알콕시-C₁₋₃ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, 페닐-C₁₋₃ 알콕시-, C₆₋₁₀ 아릴-O-, 페닐 C₁₋₄ 알킬-SO₂-, C₁₋₄ 알킬-SO₂-, C₃₋₆ 시클로알킬-SO₂-, NR³R³CO-, NR³R³-(CH₂)_n-, R⁴-C(O)-, R⁴-OC(O)-, R⁴-C(O)O-, R³-NH-C(O)O-, R⁵-OC(O)NH-, R³-NH-C(O)NR³-, R⁵-SO₂-, R⁴-SO₂NH-, R⁴-NHSO₂-, 헤테로사이클-이고, 여기서 각각의 헤테로사이클은 독립적으로 N 및 O로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 고리이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 페닐 또는 헤테로사이클은 0-2개의 R^{2b}로 치환되고;

R^{2b}는 각 경우에 독립적으로 OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 히드록시 C₁₋₃ 알킬, 히드록시 C₁₋₃ 알콕시, 할로, C=O, C₁₋₃ 할로알킬, 또는 C₁₋₃ 할로알콕시이고;

R³은 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐이고;

R⁴는 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고;

R⁵는 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 B가 티오펜일, 티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 중 임의의 것은 0-2개의 C₁₋₃ 알킬로 치환되는 것인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 C₀₋₃ 알킬-5 내지 6원 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 피리디닐 또는 피롤릴로부터 선택되고, 여기서 임의의 페닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클 기는 0-3개의 R^{2a}로 치환되고, 여기서 임의의 알킬은 0-1개의 OH로 치환되는 것인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{2a}가 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시 또는 C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 알콕시-인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 0-3개의 R^{2a}로 치환된 C₁₋₄ 알킬-페닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

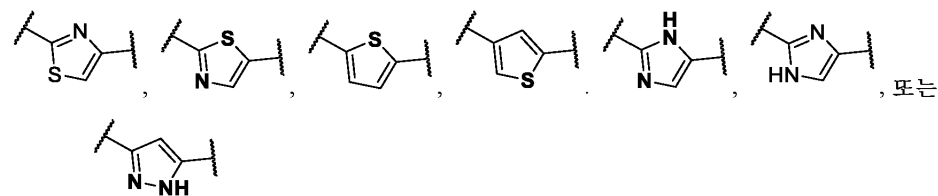
R^{2a}가 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 할로알콕시인

화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

B가



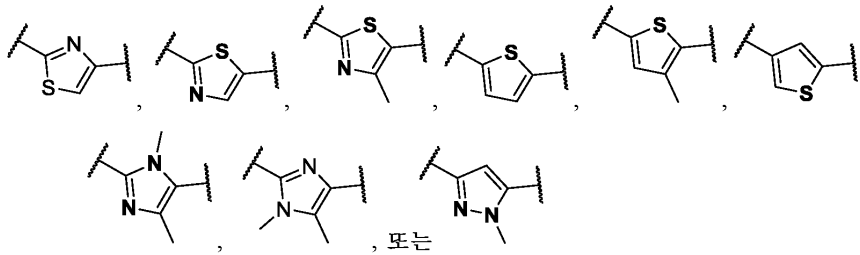
이고, 이들 중 임의의 것은 0-2개의 C₁₋₂ 알킬 기로 치환될 수 있는 것인

화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

B가



인

화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

카세인 키나제 RIPK1 활성의 억제를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 1종 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 카세인 키나제 RIPK1 활성을 억제하는 방법.

청구항 12

염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 류마티스 관절염 (RA) 및 심부전으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제11항의 적어도 1종의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2019년 10월 3일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/909,920의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 수용체 상호작용 단백질 키나제를 억제하는 신규 화합물 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 (RIPK1) 억제제로서의 인다졸카르복스아미드에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] 아폽토시스 및 괴사는 세포 사멸의 2종의 상이한 메커니즘을 나타낸다. 아폽토시스는 시스테인 프로테아제의 카스파제 패밀리를 수반하는 고도로 조절되는 과정이고, 세포 수축, 염색질 응축 및 DNA 분해를 특징으로 한다. 대조적으로, 괴사는 세포 및 소기관 증창, 및 형질 막 파열과 연관되며, 세포내 내용물의 방출 및 2차 염증이 이어진다 (Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3-11). 괴사는 세포 사멸의 수동적 비조절된 형태로 생각되었지만; 최근 증거는 일부 괴사가 특히 카스파제가 억제되거나 또는 효율적으로 활성화될 수 없는 조건 하에, 조절된 신호 전달 경로 예컨대 수용체 상호작용 단백질 키나제 (RIPK)에 의해 매개된 것에 의해 유도될 수 있음을 나타낸다 (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:3743; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387). 사멸 도메인 수용체 (DR)의 Fas 및 TNFR 패밀리의 자극은 외인성 카스파제 경로의 활성화를 통해 대부분의 세포 유형에서 아폽토시스를 매개하는 것으로 알려져 있다. 게다가, 카스파제-8 결핍이거나 또는 범-카스파제 억제제 Z-VAD로 처리된 특정 세포에서, 사멸 도메인 수용체 (DR)의 자

극은 아포토시스 대신에 수용체 상호작용 단백질 키나제 1 (RIPK1) 의존성 프로그램화된 괴사성 세포 사멸을 유발한다 (Holler et al. (2000) Nat. Immunol. 1:489495; Degterev et al. (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321). 세포 사멸의 이러한 신규 메카니즘은 "프로그램화된 괴사" 또는 "네크로토시스 (necroptosis)"로 명명된다 (Degterev et al., (2005) Nat Chem Biol 1:112119).

[0006] 네크로토시스는 TNF 수용체 활성화, 톨(Toll)-유사 수용체 부착, 유전자독성 스트레스 및 바이러스 감염을 포함한 수많은 메카니즘에 의해 촉발될 수 있다. 다양한 자극의 하류에서, 네크로토시스를 유발하는 신호전달 경로는 RIPK1 및 RIPK3 키나제 활성화에 의존적이다. (He et al., (2009) Cell 137:1100-1111; Cho et al., (2009) Cell 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) Science 325:332-336).

[0007] 네크로토시스 신호전달 경로의 조절이상은 염증성 질환 예컨대 아테롬성동맥경화증 발병에서의 대식세포 괴사, 바이러스-유발 염증, 전신 염증 반응 증후군 및 에탄올-유발 간 손상, 신경변성 예컨대 망막 박리, 허혈, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 고셔병과 연관되어 있다 (Trichonas et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) Cell Rep. 3, 200-210; Cho et al., (2009) Cell, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) Immunity 35, 908-918; Roychowdhury et al., Hepatology 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) Nature 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) Sci. Signalling 3, 1-8; Zhang et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) Genes Dev. 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) Science 353, 603-608; Vitner et al., (2014) Nature Med. 20, 204-208).

[0008] RIPK1 활성화의 강력하고 선택적인 소분자 억제제는 RIPK1-의존성 염증유발 신호전달을 차단하며, 이에 따라 RIPK1 키나제 활성화의 증가 및/또는 조절이상을 특징으로 하는 염증성 질환에서 치료 이익을 제공할 것이다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 RIPK1의 억제제로서 유용한 신규 인다졸카르복사미드, 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 전구약물, 제약상 허용되는 염, 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 전구약물, 제약상 허용되는 염, 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 화합물은 이상 RIPK1 활성화와 연관된 상태의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0013] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.

[0014] 본 발명의 화합물은 이상 RIPK1 활성화와 연관된 상태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

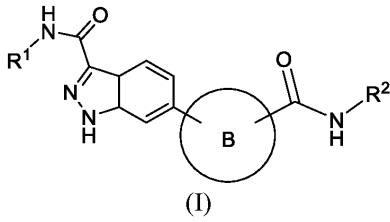
[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 질환, 허혈, 신경변성 및 고셔병을 비롯한 RIPK1에 의해 적어도 부분적으로 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 상기 기재된 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 2종의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.

[0017] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 한 측면에서, 본 발명은, 특히, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



- [0019]
- [0020] 여기서
- [0021] 고리 B는 N, S, 및 0로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖고 0-2개의 C₁₋₂ 알킬 기로 치환된 5-원 헤테로사이클이고;
- [0022] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 듀테로알킬이고;
- [0023] R²는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₀₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, C₀₋₆ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 N, S 및 0로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 C₀₋₆ 알킬-3 내지 6원 헤테로사이클이고, 여기서 임의의 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클 기는 0-3개의 R^{2a}로 치환되고, 여기서 임의의 알킬 기는 0-1개의 OH로 치환되고;
- [0024] R^{2a}는 할로, CN, =O, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 듀테로알킬, C₁₋₆ 듀테로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬- C₀₋₃ 알킬-, C₃₋₆ 할로시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₆ 알콕시-, C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 듀테로알콕시-, C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 할로알콕시-, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₃ 알킬-, C₃₋₆ 시클로알콕시-C₁₋₃ 알킬-, C₆₋₁₀ 아릴, 페닐-C₁₋₃ 알콕시-, C₆₋₁₀ 아릴-O-, 페닐 C₁₋₄ 알킬-SO₂-, C₁₋₄ 알킬-SO₂-, C₃₋₆ 시클로알킬-SO₂-, NR³R³CO-, NR³R³-(CH₂)_n-, R⁴-C(O)-, R⁴-OC(O)-, R⁴-C(O)O-, R³-NH-C(O)O-, R⁵-OC(O)NH-, R³-NH-C(O)NR³-, R⁵-SO₂-, R⁴-SO₂NH-, R⁴-NHSO₂-, 헤테로사이클-이고, 여기서 각각의 헤테로사이클은 독립적으로 N 및 0로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 고리이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 페닐 또는 헤테로사이클은 0-2개의 R^{2b}로 치환되고;
- [0025] R^{2b}는 각 경우에 독립적으로 OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 히드록시 C₁₋₃ 알킬, 히드록시 C₁₋₃ 알콕시, 할로, C=O, C₁₋₃ 할로알킬, 또는 C₁₋₃ 할로알콕시이고;
- [0026] R³은 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐이고;
- [0027] R⁴는 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고;
- [0028] R⁵는 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₀₋₃ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, C₀₋₃ 알킬-페닐이고;
- [0029] n은 0, 1 또는 2이다.
- [0030] 또 다른 실시양태는
- [0031] 고리 B가 티오펜, 티아졸릴, 이미다졸릴, 또는 피라졸릴이고, 이들 중 임의의 것은 0-2개의 C₁₋₃ 알킬로 치환되는 것인
- [0032] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.
- [0033] 또 다른 실시양태는
- [0034] R²가 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₀₋₄ 알킬-페닐, C₀₋₄ 알킬-C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 C₀₋₄ 알킬-5 내지 6원 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 피리디닐 또는 피롤릴로부터 선택되고, 여기서 임의의 페닐, 시클로알킬, 또는

헤테로사이클 기는 0-3개의 R^{2a}로 치환되고, 여기서 임의의 알킬은 0-1개의 OH로 치환되는 것인

[0035] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0036] 또 다른 실시양태는

[0037] R^{2a}가 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시 또는 C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 알콕시-인

[0038] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0039] 또 다른 실시양태는

[0040] R²가 0-3개의 R^{2a}로 치환된 C₁₋₄ 알킬-페닐인

[0041] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0042] 또 다른 실시양태는

[0043] R²가 C₁₋₄ 알킬-페닐, 또는 C₁₋₄ 알킬-5 내지 6원 헤테로사이클이고, 여기서 헤테로사이클은 피리디닐 또는 피롤릴로부터 선택되고, 여기서 임의의 페닐 또는 헤테로사이클 기는 0-3개의 R^{2a}로 치환되고, 여기서 임의의 알킬은 0-1개의 OH로 치환되는 것인

[0044] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0045] 또 다른 실시양태는

[0046] R²가 0-3개의 R^{2a}로 치환된 C₁₋₄ 알킬-페닐이고, 여기서 알킬은 0-1개의 OH로 치환되는 것인

[0047] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

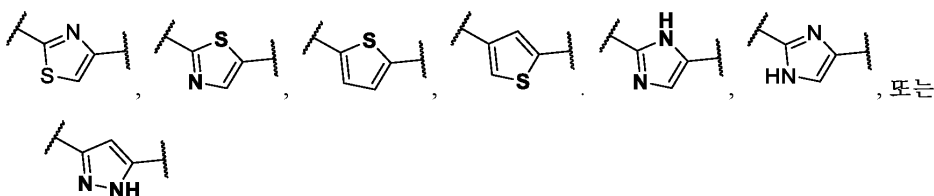
[0048] 또 다른 실시양태는

[0049] R^{2a}가 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 C₁₋₆ 할로알콕시인

[0050] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0051] 또 다른 실시양태는

[0052] B가



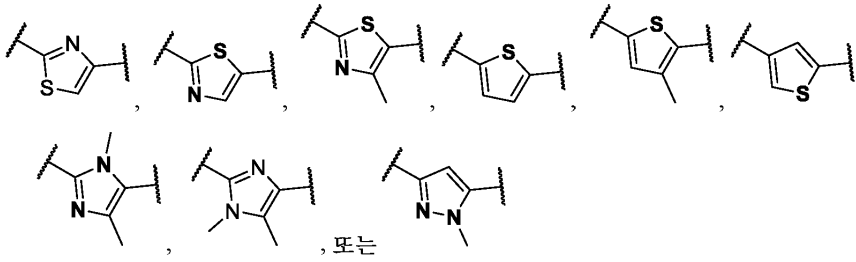
[0053]

[0054] 이고, 이들 중 임의의 것은 0-2개의 C₁₋₂ 알킬 기로 치환될 수 있는 것인

[0055] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0056] 또 다른 실시양태는

[0057] B가



[0058]

[0059] 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0060] 또 다른 실시양태는

[0061] R^2 가 $-(CH_2)$ -페닐이고, 여기서 페닐은 0-3개의 R^{2a} 로 치환되는 것인

[0062] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0063] 또 다른 실시양태는

[0064] R^2 가 $-(CH_2)$ -페닐이고, 여기서 페닐은 0-3개의 R^{2a} 로 치환되는 것인

[0065] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0066] 또 다른 실시양태는

[0067] R^2 가 $-(CH_2)$ -페닐, $-(CH_2)-(CH_2)-CH(CH_3)$ -페닐, $-(CH_2)-(CH_2)-CH(OH)$ -페닐, 또는 $-CH(CH_3)-(CH_2)-(CH_2)$ -페닐이고, 여기서 페닐은 0-2개의 R^{2a} 로 치환되는 것인

[0068] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0069] 또 다른 실시양태는 실시예로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0070] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 수용체 상호작용 단백질 키나제 예컨대 RIPK1의 조절을 포함한 키나제 조절과 연관된 질환을 치료하는데 유용한 제약 조성물에 관한 것이다.


[0071] 본 발명은 추가로 수용체 상호작용 단백질 키나제 예컨대 RIPK1의 조절을 포함한 키나제 조절에 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 수용체 상호작용 단백질 키나제 예컨대 RIPK1의 조절을 포함한 키나제 조절과 연관된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0072] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0073] 본 발명은 또한 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 섬유화 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0074] 본 발명은 또한 염증성 장 질환, 크론병 또는 궤양성 결장염, 건선, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 비-알콜성 지방간염 (NASH) 또는 허혈 재관류인 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0075] 본 발명은 또한 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 고형 종양, 안구 신생혈관형성, 및 영아 혈관종, B 세포 림프종, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 건선성 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근무력증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제I형 당뇨병, 막성 신염, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 예반 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증, 심상성 천포창 및 천식, 비알콜성 지방간염 (NASH), 또는 허혈 재관류로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0076] 본 발명은 또한 아테롬성동맥경화증 발병에서의 대식세포 괴사, 바이러스-유발 염증, 전신 염증 반응 증후군 및 에탄올-유발 간 손상, 신경변성, 예컨대 망막 박리, 망막 변성, 습성 및 건성 연령-관련 황반 변성 (AMD), 허혈, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 및 고서병으로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0077] 본 발명은 또한 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 류마티스 관절염 (RA), 심부전 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)으로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0078] 본 발명은 또한 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염 및 건선으로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0079] 본 발명은 또한 비알콜성 지방간염 (NASH) 및 허혈 재관류로부터 선택된 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0080] 본 발명은 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0081] 본 발명은 또한 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0082] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.
- [0083] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 예시된 실시예 또는 예시된 실시예 또는 본원의 다른 실시양태의 조합으로부터 선택된다.
- [0084] 본 발명은 또한 암, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 또는 염증성 질환의 치료용 의약의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 동위원소체, 염, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0085] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 나타낸 본 발명의 바람직한 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각 개별 요소는 고유의 독립적 실시양태임이 이해되어야 한다. 추가로, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.
- [0086] 하기는 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 용어의 정의이다. 본원의 기 또는 용어에 대해 제공되는 초기 정의는, 달리 나타내지 않는 한, 개별적으로 또는 또 다른 기의 일부로서 명세서 및 청구범위 전반에 걸친 기 또는 용어에 적용된다.
- [0087] 임의의 가변기 (예를 들어, R^3)가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-2개의 R^3 으로 치환된 것으로 제시되는 경우에, 상기 기는 최대 2개의 R^3 기로 임의로 치환될 수 있고 각 경우에서의 R^3 은 R^3 의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

- [0088] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기가 어떤 원자를 통해 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는지를 나타내지 않고 열거되는 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.
- [0089] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, MCPBA 및/또는 과산화수소)를 사용한 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 모든 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포함하는 것으로 간주된다.
- [0090] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,
- [0091] 
- [0092] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.
- [0093] 2개의 글자 또는 기호 사이에 존재하는 것이 아닌 대시 "-"는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0094] 화학식 (I)의 화합물의 특정한 모이어티와 관련하여 용어 "임의로 치환된" (예를 들어, 임의로 치환된 헥테로아릴 기)은 0, 1, 2개, 또는 그 이상의 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 하기 정의된 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포괄한다. 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여, 이러한 기는 입체적으로 비실시적이고, 합성적으로 비-실현가능하고/거나 본래 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₁₀ 알킬" (또는 알킬렌)은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, 및 C₁₀ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나 또는 그의 수소 중 1개 이상이 또 다른 화학적 기에 의해 대체되도록 치환될 수 있다. 예시적인 알킬 기는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0096] 용어 "알킬"이 예컨대 "아릴알킬"에서와 같이 또 다른 기와 함께 사용되는 경우에, 이러한 연결어는 치환된 알킬이 함유할 치환기 중 적어도 1개를 보다 구체적으로 정의한 것이다. 예를 들어, "아릴알킬"은, 치환기 중 적어도 1개가 아릴, 예컨대 벤질인 상기에 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 용어 아릴(C₆-₄)알킬은 적어도 1개의 아릴 치환기를 갖는 치환된 저급 알킬을 포함하고 또한 또 다른 기에 직접 결합된 아릴, 즉 아릴(C₆)알킬을 포함한다. 용어 "헥테로아릴알킬"은 치환기 중 적어도 1개가 헥테로아릴인 상기에 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0097] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 직쇄형 또는 분지형 배위이고 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 탄화수소 쇠를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₂₋₆ 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 4-메틸-3-펜테닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0098] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 직쇄형 또는 분지형 배위이고 쇠를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 탄화수소 쇠를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₂₋₆ 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C₂, C₃, C₄, C₅, 및 C₆ 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포

합하는 것으로 의도된다.

- [0099] 치환된 알케닐, 알킬닐, 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알킬닐렌 기가 언급된 경우에, 이들 기는 치환된 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 1 내지 3개의 치환기로 치환된다.
- [0100] 용어 "알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬에 의해 치환된 산소 원자를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "알콕시"는 기 $-O-C_{1-6}$ 알킬 에컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜틸옥시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 3-메틸펜톡시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.
- [0101] 예를 들어, 알콕시, 티오알킬, 및 아미노알킬을 포함하는 모든 기에 대한 선택은 안정한 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것으로 이해되어야 한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소가 지시된 기로부터 선택된 것으로 대체된 것을 의미하며, 단 지정된 원자의 정상적인 원자가는 초과되지 않는다. 치환기가 옥소, 또는 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 코어 구조 쪽을 향해 명명된다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬이 가능한 치환기로서 열거되는 경우에, 코어 구조에 대한 이러한 치환기의 부착 지점은 알킬 부분에 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.
- [0103] 치환기 및/또는 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 생성하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 후속 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 열거된 화합물은 N-할로, S(O)₂H, 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.
- [0104] 용어 "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릭"은 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 포화 또는 불포화, 또는 부분 불포화, 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 용어는 시클로알킬 및 아릴 고리를 포함한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자, 보다 더 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은, 예를 들어, 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부텐일, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥테닐, 시클로헥틸, 시클로헥테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸, [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐, 및 테트라히드로나프틸 (테트라린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 카르보사이클은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 페닐을 포함할 수 있다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하도록 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 비시클릭 고리로 전환시킨다는 것이 유의된다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0105] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기, 예컨대 페닐, 및 나프틸 기를 지칭하고, 이들은 각각 치환될 수 있다. 바람직한 아릴 기는 임의로 치환된 페닐이다.
- [0106] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. C₃₋₇ 시클로알킬은 C₃, C₄, C₅, C₆, 및 C₇ 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 노르보르닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 이는 고리(들)의 임의의 이용가능한 원자에서 임의로 대체될 수 있다.
- [0107] 용어 "헤테로시클로알킬", "헤테로시클로", "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 치환 및 비치환된 방향족 또는 비-방향족 3- 내지 7-원 모노시클릭 기, 7- 내지 11-원 비시클릭 기, 및 10- 내지 15-원 트리시클릭 기를 지칭하며, 여기서 고리 중 적어도 1개는 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖고, 상기 헤테로원자 함유 고리는 O, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로

원자를 바람직하게 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 이러한 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 단 추가로 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 단지 탄소 원자만을 함유할 수 있고 포화, 부분 포화, 또는 불포화일 수 있다. 헤테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 용어 "헤테로사이클"은 "헤테로아릴" 기를 포함한다. 원자가가 허용하는 바에 따라, 상기 추가의 고리가 시클로알킬 또는 헤테로시클로인 경우에 이는 추가적으로 =O (옥소)로 임의로 치환된다.

[0108] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릭 기는 "헤테로아릴" 하에 열거된 예시적인 기를 포함하여 아제티디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리딜, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딜, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 1-피리도닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥스티에닐 등을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클로 기는 퀴누클리디닐을 포함한다.

[0109] 용어 "헤테로아릴"은, 고리들 중 적어도 1개 내에 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 가지며 상기 헤테로원자-함유 고리가 바람직하게는 0, S, 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 것인 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기, 9- 또는 10-원 비시클릭 기, 및 11- 내지 14-원 트리시클릭 기를 지칭한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 단지 탄소 원자만을 함유할 수 있고 포화, 부분 포화, 또는 불포화일 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭인 헤테로아릴 기는 적어도 1개의 완전 방향족 고리를 포함해야 하지만, 다른 융합된 고리 또는 고리들은 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 원자가가 허용하는 바에 따라, 상기 추가의 고리가 시클로알킬 또는 헤테로시클로인 경우에 이는 추가적으로 =O (옥소)로 임의로 치환된다.

[0110] 예시적인 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등을 포함한다.

[0111] 예시적인 비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0112] 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.

[0113] 달리 나타내지 않는 한, 구체적으로-명명된 아릴 (예를 들어, 페닐), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실), 헤테로시클로 (예를 들어, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모르폴리닐) 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 및 푸릴)이 언급된 경우에, 언급은 적절한 경우에 0 내지 3개, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도된다.

[0114] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 클로로, 브로모, 플루오로 및 아이오도를 지칭한다.

[0115] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 치환된 알킬을 의미한다. 예를 들어, "할로알킬"은 모노플루오로메틸, 비플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

[0116] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 치환된 알킬을 의미한다. 예를 들어, "할로알킬"은 모노플루오로메틸, 비플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

[0117] 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 알콕시 기를 의미한다. 예를 들어, "할로알콕시"는 OCF₃을 포함한다.

[0118] 용어 "듀테로알킬"은 1개 이상의 중수소 원자를 갖는 치환된 알킬을 의미한다. 예를 들어, 용어 "듀테로알킬"은 모노듀테로메틸, 비듀테로메틸, 및 트리듀테로메틸을 포함한다.

[0119] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황 및 질소를 포함할 것이다.

[0120] 용어 "불포화"가 고리 또는 기를 지칭하는 것으로 본원에 사용되는 경우에, 고리 또는 기는 완전 불포화 또는 부분 불포화일 수 있다.

[0121] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 명칭 "CO₂"가 본원에 사용되는 경우에, 이는 기 $\text{—}\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{—O—}$ 를 지칭하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0122] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정적인 모이어티 및 화합물 및 제약상 허용되는 화합물로서 유용한 화합물 및/또는 제약상 허용되는 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0123] 화학식 (I)의 화합물은 유리 형태 (이온화 없음)로 존재할 수 있거나, 또는 염을 형성할 수 있고, 이는 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 유리 형태 및 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기를 사용하여 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 들 다를 함유하는 경우에 쓰비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성인 생리학상 허용되는) 염, 예컨대, 예를 들어, 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는, 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어, 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있고, 따라서 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 산 또는 염기의 양, 예컨대 등가량과, 매질, 예컨대 염이 침전되는 매질 또는 수성 매질 중에서 반응시킨 다음 걸건조시키는 것에 의해 형성될 수 있다.

[0124] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트 (말레산에 의해 형성됨), 메탄술포네이트 (메탄술포산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙틴에이트, 퍼술포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포에이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔술포네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0125] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민) 예컨대 트리알킬아민 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-β-페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술포에이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 술포에이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등으로 4급화될 수 있다. 한 실시양태에서, 염은 모노히드로클로라이드, 히드로젠술포에이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0126] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[0127] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합

물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 유도된 염을 포함한다.

[0128] 본 발명의 제약상 허용되는 염은, 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 그 개시 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990]에 나타나 있다.

[0129] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 입체이성질체는 1개 이상의 키랄 원자의 보유를 통해 광학 이성질체인 화합물뿐만 아니라 1개 이상의 결합에 대해 제한된 회전으로 인한 광학 이성질체 (회전장애이성질체)인 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 정의는 모든 가능한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 이는 매우 특히 명시된 활성을 갖는 라세미 형태 및 단리된 광학 이성질체를 포함한다. 라세미 형태는 물리적 방법, 예컨대, 예를 들어, 부분입체이성질체 유도체의 분별 결정화, 분리 또는 결정화 또는 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의한 분리에 의해 분해될 수 있다. 개별 광학 이성질체는 라세미체로부터 통상적인 방법, 예컨대, 예를 들어, 광학적으로 활성인 산과의 염 형성이 이어 결정화로부터 수득될 수 있다.

[0130] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 예를 들어, 알킬 치환기는 알킬 기가 수소, 중수소 및/또는 일부 그의 조합을 갖는 것을 포함하는 것을 의도한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0131] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 고려된다. 용어 "전구약물"은 대상체에 투여시 대사적 또는 화학적 과정에 의해 화학적 전환을 거쳐 화학식 (I)의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 화합물을 나타낸다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 (I)의 화합물)를 제공할 임의의 화합물이 본 발명의 범위 및 취지 내의 전구약물이다. 예를 들어, 카르복시 기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 화학식 (I) 화합물 그 자체를 생성함으로써 전구약물로서 기능하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 가수분해는 다수의 경우에서 주로 소화 효소의 영향 하에 일어나기 때문에, 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 일어나는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예에는 C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆알킬카노일옥시-C₁₋₆알킬, 예를 들어 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸, C₁₋₆알콕시카르보닐옥시-C₁₋₆알킬, 예를 들어 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)-메틸, 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르가 포함된다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0132] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는

[0133] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[0134] b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5,

"Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); 및

[0135] c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 138 (1992)

[0136] 를 참조하고, 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0137] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되어, 분자의 원자 사이의 화학 결합이 결과적으로 재배열된 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는, 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0138] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명에 포함된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물 중에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 예컨대 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법이 널리 공지되어 있다. 구체적 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 나타내어지지 않는 한, 구조의 모든 키랄, (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다. 본원에 언급된 화합물의 모든 기하 이성질체, 호변이성질체, 회전장애이성질체, 수화물, 용매화물, 다형체 및 동위원소 표지된 형태, 및 그의 혼합물이 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0139] 유용성

[0140] 본 발명의 화합물은 RIPK1의 조정을 포함하여 키나제 활성을 조정한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 키나제 활성의 조정, 및 특히 RIPK1 활성의 선택적 억제와 연관된 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 다른 키나제에 비해 RIPK1 활성에 대한 유리한 선택성, 바람직하게는 적어도 20배 내지 1,000배가 넘는 선택성을 갖는다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환 상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지 않는 경우, 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전한 또는 부분적 감소를 달성하고/거나, 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하고, 호전시키고, 감소시키고 치유하는 것이 포함된다.

[0142] RIPK1의 선택적 억제제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 (I)의 화합물은 염증성 질환 예컨대 크론병 및 케양성 결장염, 염증성 장 질환, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선; 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종을 포함하는 혈관신생 장애; 감염성 질환 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시켈라증; 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS, 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS; 섬유화 상태 예컨대, 비알콜성 지방간염 (NASH); 및 심장 상태 예컨대, 허혈 재관류를 각각 포함하나, 이에 제한되지 않는 RIPK1-연관 상태를 치료하는데 유용하다.

[0143] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, ALS, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 케양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β-세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 재흡수 질환, 동중이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대한 속발성 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 케양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시켈라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된

신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양 및 포진; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도퍼 옥시다제 신다제-2와 연관된 상태 및 심상성 천포창을 포함한다. 바람직한 치료 방법은 상태가 염증성 장 질환, 크론병, 췌양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 심상성 천포창, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 및 허혈 재관류으로부터 선택된 것이다. 대안적으로 바람직한 치료 방법은 상태가 졸중으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함하는 허혈 재관류 손상으로부터 선택된 것이다.

[0144] 용어 "RIPK1-연관 상태" 또는 "RIPK1-연관 질환 또는 장애"가 본원에 사용된 경우에, 각각은 상세하게 반복된 바와 같은 상기 확인된 모든 상태, 뿐만 아니라 RIPK1 키나제 활성화에 의해 영향을 받는 임의의 다른 상태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0145] 따라서, 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 RIPK1을 억제하기 위해 단독으로 또는 조합되어 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0146] RIPK1 키나제-연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 (I)의 화합물을 단독으로, 또는 서로 조합하고/거나 이러한 상태를 치료하는데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 RIPK1을 억제하고/거나 RIPK1과 연관된 질환을 치료하는데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 또한 의도된다.

[0147] 예시적인 이러한 다른 치료제의 예는 코르티코스테로이드, 몰리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제 항-염증성 약물 (CSAID), 인터루킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시시페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항-염증성 항체 예컨대 베돌리주맙 및 우스테키누맙, 항-염증성 키나제 억제제 예컨대 TYK2 억제제, 항바이러스제 예컨대 아바카비르; 항증식제 예컨대 메토틱세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프); 세포독성 약물 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파분) 또는 그의 유도체, 및 FGF21 효능제를 포함한다.

[0148] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물을 투여하기 전에, 투여와 동시에, 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된, IL1, IL-6, IL-8, IFN γ 및 TNF- α -매개 상태를 비롯한 RIPK1 키나제-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.

[0149] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 기술에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.

[0150] 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0151] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택과 관련이 있는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한

다양한 출처, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985]에서 찾아볼 수 있으며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0152] 화학식 (I)의 화합물은 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달되는 약물의 양에 따라 달라질 수 있는 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 다른 전달 방식이 고려되지만, 국소 투여가 일반적으로 피부-관련 질환에 바람직하고, 전신 치료가 양성 또는 전암성 상태에 바람직하다. 예를 들어, 화합물은 경구로, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 시럽을 포함하는 액체 제제의 형태로; 국소로, 예컨대 용액, 현탁액, 겔 또는 연고의 형태로; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강으로 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 직장으로 예컨대 좌제의 형태로; 또는 리포솜으로 전달될 수 있다. 비-독성인 제약상 허용되는 비히클 또는 희석제를 함유하는 투여 단위 제제가 투여될 수 있다. 화합물은 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 적합한 제약 조성물 또는, 특히 연장 방출의 경우에, 장치 예컨대 피하 이식물 또는 삼투 펌프를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0153] 국소 투여를 위한 예시적인 조성물은 국소 담체, 예컨대 플라스틱베이스(PLASTIBASE)[®] (폴리에틸렌으로 겔화된 미네랄 오일)를 포함한다.
- [0154] 경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어, 벌크를 부여하기 위한 미세결정질 셀룰로스, 현탁화제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서의 메틸셀룰로스, 및 감미제 또는 향미제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것을 함유할 수 있는 현탁액; 및, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 율활제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것을 함유할 수 있는 즉시 방출 정제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 설하 및/또는 협측 투여에 의해, 예를 들어, 성형, 압축, 또는 동결-건조 정제를 사용하여 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 조성물은 급속-용해 희석제 예컨대 만니톨, 락토스, 수크로스, 및/또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다. 또한, 고분자량 부형제, 예컨대 셀룰로스 (아비셀(AVICEL)[®]) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 점막 부착을 보조하기 위한 부형제, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (SCMC) 및/또는 말레산 무수물 공중합체 (예를 들어, 간트레즈(GANTREZ)[®]); 및 방출을 제어하기 위한 작용제, 예컨대 폴리아크릴산 공중합체 (예를 들어, 카르보폴(CARBOPOL) 934[®])가 이러한 제제 내에 포함될 수 있다. 율활제, 활택제, 향미제, 착색제 및 안정화제가 또한 제조 및 사용의 용이성을 위해 첨가될 수 있다.
- [0155] 비강 에어로졸 또는 흡입 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 흡수 및/또는 생체이용률을 증진시키는 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것을 함유할 수 있는 용액을 포함한다.
- [0156] 비경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 적합한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드, 및 지방산, 예컨대 올레산을 함유할 수 있는 주사가 가능한 용액 또는 현탁액을 포함한다.
- [0157] 직장 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어, 적합한 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세리드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 좌제를 포함하고, 이는 통상의 온도에서는 고체이지만 직장강에서는 약물을 방출하기 위해 액화 및/또는 용해된다.
- [0158] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 포유동물에 대해 1일에 약 0.05 내지 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg 체중의 활성 화합물의 예시적인 투여량을 포함하고, 이는 단일 용량으로 또는 개별 분할 용량의 형태로, 예컨대 1일에 1 내지 4회 투여될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고 사용된 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 대상체의 종, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 및 특정한 상태의 증증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 치료를 위한 바람직한 대상체는 동물, 가장 바람직하게는 포유동물 중 예컨대 인간, 및 가축 예컨대 개, 고양이, 말 등을 포함한다. 따라서, 용어 "환자"가 본원에 사용된 경우에, 이러한 용어는 RIPK1 효소 수준의 매개에 의해 영향을 받는 모든 대상체, 가장 바람직하게는 포유동물 중을 포함하도록 의도된다.

- [0159] MLKL 인산화 고-함량 검정
- [0160] HT29-L23 인간 결장직장 선암종 세포를 10% 열-불활성화 FBS, 1% 페니실린-스트렙토마이신 및 10 mM HEPES를 함유하는 RPMI 1640 배지에서 유지하였다. 세포를 384웰 조직 배양-처리된 마이크로플레이트 (그라이너(Greiner) # 781090-3B)에서 2,000개의 세포/웰로 시딩하고, 37°C (5% CO₂/95% O₂)에서 2일 동안 인큐베이션하였다. 검정 일에, 세포를 6.25 내지 0.106 μM의 최종 농도에서 시험 화합물로 37°C (5% CO₂/95% O₂)에서 30분 동안 처리하였다. 네크로토시스를 인간 TNFα (35 ng/mL) (페프로테크(Peprotech) #300-01A), SMAC 모방체 (US 2015/0322111 A1로부터) (700 nM) 및 Z-VAD (140 nM) (비디 파밍겐(BD pharmingen) #51-6936)의 혼합물을 사용하여 유도하였다. 37°C (5% CO₂/95% O₂)에서 6시간 인큐베이션한 후, 세포를 4% 포름알데히드 (ACROS 11969-0010)로 실온에서 15분 동안 고정하고, 이어서 0.2% 트리톤-X-100을 함유하는 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 10분 동안 투과화하였다. MLKL 인산화를 항-MLKL (포스포 S358) 항체 (앱캠(Abcam) #ab187091) (차단 완충제 [0.1% BSA로 보충된 PBS] 중에 1:1000 희석)를 사용하여 4°C에서 밤새 인큐베이션하여 검출하였다. PBS 중에서 3회 세척한 후, 차단 완충제 중 염소 항-토끼 알렉사-488 (1:1000 희석) (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), A11008) 및 퀵스트 33342 (라이프 테크놀로지스, H3570) (1:2000 희석)을 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. PBS 중에서 또 다른 3주기의 세척 후, 마이크로플레이트를 밀봉하고, 세포 영상을 X1 카메라가 구비된 셀로믹스 어레이스캔(ArrayScan) VTI 고-함량 이미저에서 획득하였다. 형광 영상을 10x 대물 렌즈 및 386-23 BGRFRN_BGRFRN 및 485-20 BGRFRN_BGRFRN 필터 세트를 사용하여, 핵 및 MLKL 인산화에 대해 각각 촬영하였다. 영상 세트를 컴파트멘탈 어널리시스 바이오어플리케이션 소프트웨어 (셀로믹스(Cellomics))를 사용하여 분석하였다. MLKL 인산화의 수준을 평균_CircRingAvgInten비로서 정량화하였다. 최대 억제 반응을 Nec1s (CAS #: 852391-15-2, 6.25 μM)에 의해 유도된 활성으로 정의하였다. 최대 억제의 50%를 생성하는 화합물의 농도로서 IC₅₀ 값을 정의하였다. 데이터를 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 피팅하여 IC₅₀ 및 Ymax 값을 계산하였다.
- [0161] RIPK1 HTRF 결합 검정
- [0162] FRET 완충제 (20 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij-35, 4 mM DTT, 0.05 mg/ml BSA) 중 0.2 nM 항 GST-Tb (시스바이오(Cisbio), 61GSTTLB), 90.6 nM 프로브 및 1 nM His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)을 함유하는 용액을 제조하였다. 포물라트릭스 템페스트를 사용하여, 검출 항체/효소/프로브 용액 (2 mL)을 DMSO 중에 관심 화합물 10 nL을 적절한 농도로 함유하는 1536 플레이트 (후색 로우 결합 폴리스티렌 1536 플레이트 (코닝(Corning), 3724))의 웰에 분배하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. FRET를 엔비전(EnVision) 플레이트 판독기 (여기: 340 nM, 방출: 520 nM/495 nM)를 사용하여 측정하였다. 총 신호 (0% 억제)를 10 nL DMSO만을 함유하는 웰로부터 계산하였다. 블랭크 신호 (100% 억제)를 15 nM 스타우로스포린 10 nL 및 내부 대조군을 함유하는 웰로부터 계산하였다.
- [0163] RIPK1 구축물의 클로닝 및 바칼로바이러스 발현
- [0164] 5' 말단에서의 NdeI 부위 및 정지 코돈 TGA 및 3' 말단에서의 XhoI 부위가 플랭킹된 인간 RIPK1(1-324)의 코딩 영역을 젠스크립트 유에스에이 인크.(GenScript USA Inc.) (뉴저지주 피스카타웨이)에서 코돈 최적화하고 유전자 합성하고, N-말단 His-GST-TVMV 태그를 갖는 변형된 pFastBac1 벡터 (인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드) 내로 서브클로닝하여, His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB를 생성하였다. 합성 단편의 충실도를 서열분석에 의해 확인하였다.
- [0165] 바칼로바이러스를 제조업체의 프로토콜에 따라 Bac-to-Bac 바칼로바이러스 발현 시스템 (인비트로젠)을 사용하여 구축물에 대해 생성하였다. 간략하게, 재조합 바크미드를 형질전환된 DH10Bac 이. 콜라이(*E.coli*) 직격 세포 20 (인비트로젠)로부터 단리하고, 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) (Sf9) 곤충 세포 (인비트로젠)를 형질감염시키는데 사용하였다. 바칼로바이러스를 형질감염 72시간 후에 수확하고, 바이러스 스톱을 1/1000 (v/v) 비로 새로운 Sf9 세포를 66시간 동안 감염시킴으로써 제조하였다.
- [0166] 대규모 단백질 생산을 위해, ESF921 곤충 배지 (익스프레션 시스템(Expression System))에서 2 x 10⁶ 개의 세포/ml로 성장시킨 Sf9 세포 (익스프레션 시스템, 캘리포니아주 데이비스)를 66시간 동안 1/100 (v/v) 비로 바이러스 스톱에 의해 감염시켰다. 웨이브-바이오리액터 시스템(WAVE-Bioreactor System) 20/50 (지이 헬스케어 바이오사이언스(GE Healthcare Bioscience))를 사용하여 22 L 셀백 (지이 헬스케어 바이오사이언스, 펜실베이니아주 피츠버그)에서 10 L 규모로 또는 50 L 셀백에서 20 L 규모로 생산을 수행하였다. 감염된 세포를 소르발

(SORVALL®) RC12BP 원심분리기에서 4°C에서 20분 동안 2000 rpm에서 원심분리하여 수거하였다. 세포 펠릿을 -70°C에서 저장한 후, 단백질을 정제하였다.

[0167] His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)의 정제

[0168] RIPK1 함유 세포 페이스트를 50 mM 트리스 pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM 이미다졸, 5% 글리세롤, 5 mM MgSO₄, 1 mM TCEP, 25 U/ml 벤조나제 및 컴플리트 프로테아제 억제제 정제 (1/50 ml, 로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics), 인디애나주 인디애나폴리스)에 재현탁시켰다. 세포를 비교반 압력 용기 @ 525 PSI (파르 인스트루먼트 컴파니(Parr Instrument Company), 일리노이주 몰린)를 사용하여 질소 공동화에 의해 용해시켰다. 현탁액을 4°C에서 40분 동안 136,000 x g에서 원심분리에 의해 정제시켰다. 용해물을 펠릿으로부터 가만히 따르고, AKTA 퓨어 (지이 헬스케어)를 사용하여 5 ml NiNTA 슈퍼플로우 카트리지 (퀴아젠(Qiagen), 캘리포니아주 발렌시아)를 통과시켰다. 칼럼을 10 CV 선형 구배에 의해 50 mM 트리스 7.5, 150 mM NaCl, 500 mM 이미다졸, 5% 글리세롤, 1 mM TCEP로 용리시켰다. 피크 분획을 풀링하고, 직접 5 ml GSTrap 4B 칼럼 (지이 헬스케어)에 로딩하였다. 칼럼을 50 mM 트리스 7.0, 150 mM NaCl, 5% 글리세롤, 1 mM DTT로 세척하고, 10 CV 선형 구배에 의해 50 mM 트리스 8.0, 150 mM NaCl, 20 mM 환원 글루타티온, 5% 글리세롤, 1 mM DTT로 용리시켰다. SDS-PAGE에 의해 RIPK1을 함유하는 것으로 확인된 분획을 풀링하고, 30 kDa MWCO 스핀 농축기 (아미콘 울트라(Amicon Ultra)-15, 밀리포어(Millipore), 매사추세츠주 빌러리카)를 사용하여 농축시키고, 25 mM 트리스 7.5, 150 mM NaCl, 2 mM TCEP, 5% 글리세롤 중에서 평형화된 하이로드(HiLoad) 26/600 슈퍼텍스 200 칼럼 (지이 헬스케어)에 로딩하였다. RIPK1 단백질은 SEC 칼럼으로부터 이량체로서 용리되었다.

[0169] 수율은 쿠마시 염색 SDS-PAGE 겔 분석에 의해 결정된 순도 >95%를 갖는 ~8 mg/1이었다. 단백질의 LCMS 분석은 단백질이 N-말단 메티오닌을 손실하고, 1개의 인산화 부위를 갖고, 부분적으로 아세틸화한 것으로 나타났다. 단백질을 분취하고, -80°C에서 저장하였다. 이들 검정을 사용하여, 하기 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다. 표 A를 참조한다.

[0170] 표 A

Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)	Ex	RIPK1 HTRF (IC50, nM)	pMLKL (IC50, nM)
1	6.8	21	19	13	19
2	6.0	8.2	20	400	810
3	47	200	21	170	810
4	43	230	22	330	1,200
5	800	1100	23	120	1,600
6	31	56	24	280	700
7	17	3.9	25	280	1,600
8	220	6,300	26	30	49
9		500	27	220	470
10	2.0	1.0	28	460	2,600
11	1.8	2.0	29	1900	3300
12	3.8	11	30	100	150
13	10	23	31	66	600
14	7.0	8.0	32	230	460
15	8.3	44	33	570	2,200
16	150	210	34	760	1,700
17	180	340	35	200	890
18	15	9.0	36		600

[0171]

[0172] 제조 방법

[0173] 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (I)의 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련

절차를 사용하여 제조될 수 있다. 이들 실시예에 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하려는 의도가 아니라, 화학식 (I)의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 입증하는 것을 의도한다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

- [0174] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "aq" 또는 "aq."는 수성, "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "ON"은 밤새, "RT"는 체류 시간, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "sat" 또는 "saturated"는 포화, "CV"는 칼럼 부피, "MW"는 분자량, "mp"는 융점, "ee"는 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS" 또는 "LC/MS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "¹H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "MHz"는 메가헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학 명칭이다.
- [0175] Me - 메틸
- [0176] Et - 에틸
- [0177] Pr - 프로필
- [0178] i-Pr - 이소프로필
- [0179] Bu - 부틸
- [0180] i-Bu - 이소부틸
- [0181] t-Bu - tert-부틸
- [0182] Ph - 페닐
- [0183] Bn - 벤질
- [0184] AcOH 또는 HOAc - 아세트산
- [0185] B₂Pin₂ - 비스(피나콜레이토)디보론
- [0186] Boc - (tert-부톡시)카르보닐
- [0187] BOP - 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0188] CH₂Cl₂ - 디클로로메탄
- [0189] CH₃CN 또는 ACN - 아세토니트릴
- [0190] DIEA/DIPEA/휘니그 염기- 디이소프로필에틸아민
- [0191] DMF - 디메틸 포름아미드
- [0192] DMSO - 디메틸 술폭시드
- [0193] Et₃N 또는 TEA - 트리에틸아민
- [0194] EtOAc - 에틸 아세테이트
- [0195] HCl - 염산
- [0196] HATU - (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5,b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
- [0197] K₂CO₃ - 탄산칼륨

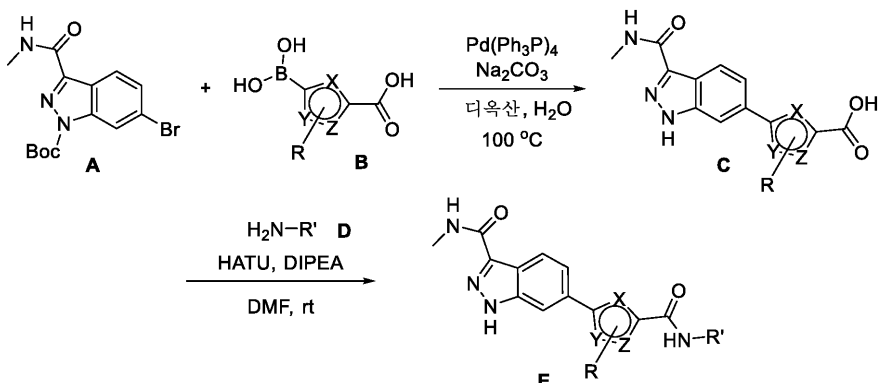
- [0198] KOAc - 아세트산칼륨
- [0199] K₃PO₄ - 인산칼륨
- [0200] MeOH - 메탄올
- [0201] Na₂CO₃ - 탄산나트륨
- [0202] NaOH - 수산화나트륨
- [0203] Na₂SO₄ - 황산나트륨
- [0204] PdCl₂(dppf) - [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0205] SiO₂ - 실리카 산화물
- [0206] Tf₂O - 트리플루오로메탄술폰산 무수물

[0207] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 많은 방법에 의해 합성될 수 있다 (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식이 하기 기재된다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적 화합물 또는 화합물들을 획득하기 위해 합성에서의 다양한 단계는 대안적 순서로 수행될 수 있다.

[0208] 일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조되는 본 발명의 화합물의 예가 이후 기재된 중간체 및 실시예 섹션에 주어지고 있다. 실시예 화합물은 전형적으로 라세미 혼합물로서 제조된다. 호모키랄 예의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물은 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물의 분리에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물은 거울상이성질체적으로 풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는 변환의 부분입체선택성을 제어하는 기능을 하는 키랄 보조 관능기의 라세미 중간체 내로의 혼입을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 이는 키랄 보조기의 절단 시 거울상이성질체-풍부 생성물을 제공한다.

[0209] 반응식 1은 E로 예시된 화합물의 합성에 대한 접근법을 설명한다. A 및 B의 스즈키 커플링 반응 (Miyaura, N. and Suzuki, A. Chemical Reviews, 95:2457-2483, 1995)은 화합물 C를 획득할 수 있다. B가 카르복실산 대신에 에스테르인 경우, 스즈키 반응 후 가수분해 단계를 수행할 수 있다. 적합한 염기는 수산화리튬 1수화물, 수산화나트륨 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 것을 포함할 수 있다. E로 예시된 화합물을 반응식에 나타낸 바와 같은 HATU 또는 대안적 아미드 커플링 시약에 의해 매개된 D와의 아미드 커플링에 의해 형성할 수 있다. 무수물 또는 카르복실산 클로라이드를 사용하여 또한 이 변환을 실시할 수 있다.

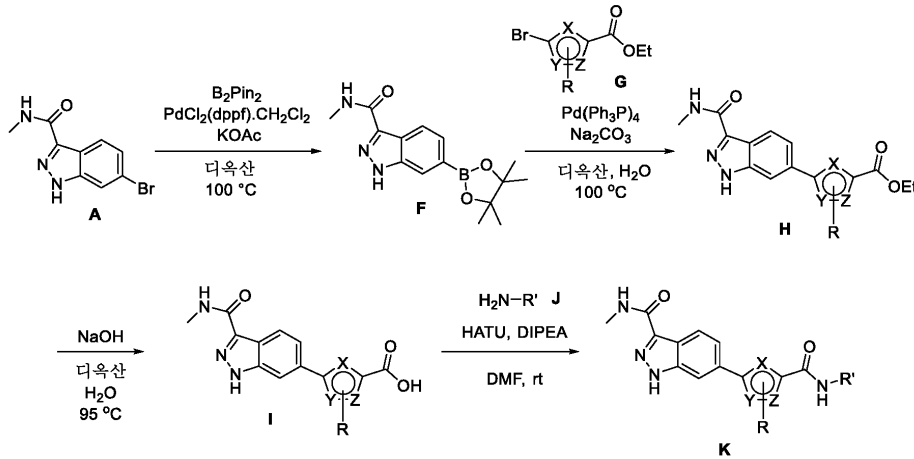
[0210] 반응식 1



- [0211]
- [0212] 반응식 2는 K로 예시된 화합물의 합성에 대한 접근법을 설명한다. 스즈키 반응은 A를 그의 각각의 보로네이트 에스테르 또는 보론산으로 계내 전환하여 달성한 다음, G와 커플링시켜 H를 획득할 수 있다. 추가적으로 A로부터 유도된 보로네이트의 별개의 단리를 또한 변형에 사용할 수 있다. G가 카르복실산 대신에 에스테르인 경우,

스즈키 반응 후 가수분해 단계를 수행할 수 있다. 적합한 염기는 수산화리튬 1수화물, 수산화나트륨 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 것을 포함할 수 있다. K로 예시된 화합물을 반응식에 나타낸 바와 같은 HATU 또는 대안적 아미드 커플링 시약에 의해 매개된 아미드 커플링에 의해 형성할 수 있다. 무수물 또는 카르복실산 클로라이드를 사용하여 또한 이 변환을 실시할 수 있다.

[0213] 반응식 2



[0214]

[0215] 중간체 및 최종 생성물의 정제를 정상 또는 역상 크로마토그래피를 통해 수행하였다. 이스코 시스템의 정상 크로마토그래피는 달리 나타내지 않는 한 헥산 및 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 및 메탄올의 구배로 용리시키는 사전패킹된 SiO₂ 카트리지를 사용하여 수행하였다. 역상 정제용 HPLC 또는 LCMS를 용매 A (90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA) 및 용매 B (10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배로, 또는 용매 A (95% 물, 5% 아세토니트릴, 0.1% TFA) 및 용매 B (5% 물, 95% 아세토니트릴, 0.1% TFA, UV 220 nm)의 구배로, 또는 용매 A (98% 물, 2% 아세토니트릴, 0.05% TFA) 및 용매 B (98% 아세토니트릴, 2% 물, 0.05% TFA, UV 254 nm)의 구배로, 또는 용매 A (95% 물, 5% 아세토니트릴, 10 mM 아세트산암모늄 포함) 및 용매 B (95% 아세토니트릴, 5% 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함)의 구배로 용리시키면서 C18 칼럼을 사용하여 수행하였다.

[0216] 다수의 실시예에서, 2가지의 분석용 LCMS 주입 (방법 A 및 B, 또는 방법 C 및 D)을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0217] 방법 A: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

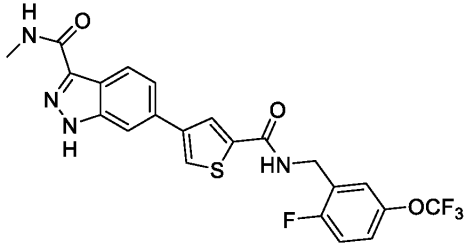
[0218] 방법 B: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm)

[0219] 방법 C: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0220] 방법 D: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220nm에서의 UV.

[0221] 달리 나타내지 않는 한 NMR 스펙트럼은 물 억제에 의해 실행되었다. NMR에 의한 화합물의 특징화가 물 억제에 의해 영향을 받는 경우, 이를 기재하여 표시하였다.

[0222] 실시예 1: 6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)티오펜-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드



[0223]

[0224]

1A: 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산

[0225]

MeOH (70 mL) 중 메틸 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (5 g, 19.60 mmol) 및 1 N NaOH (49.0 mL, 49.0 mmol)의 용액을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 물 (100 mL) 중에 용해시켰다. 수용액을 pH가 4-5에 도달할 때까지 0°C에서 1 N HCl 용액을 사용하여 산성화시켰다. 고체를 진공 여과에 의해 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (4.6 g, 19.1 mmol, 97% 수율)으로서 수집하였다.

[0226]

MS ESI m/z 241.1 (M+H)

[0227]

¹H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.41 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H).

[0228]

1B: 6-브로모-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드

[0229]

DMF (25 mL) 중 6-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (1.7 g, 7.05 mmol), 메탄아민, HCl (0.595 g, 8.82 mmol) 및 DIPEA (3.08 mL, 17.63 mmol)의 용액에 BOP (3.90 g, 8.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 물 (100 mL)을 조 물질에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 초음파처리하였다. 고체를 진공 여과에 의해 6-브로모-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드 (1.95 g, 7.55 mmol, 정량적 수율)로서 수집하였다.

[0230]

MS ESI m/z 254.0 (M+H).

[0231]

1C: 4-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티오펜-2-카르복실산

[0232]

1,4-디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.282 mmol), 4-보로노티오펜-2-카르복실산 (73 mg, 0.394 mmol), 탄산나트륨 (90 mg, 0.847 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (33 mg, 0.028 mmol)의 탈기된 용액을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (2 mL)로 연화처리하였다. H₂O (2 mL)를 첨가하고, AcOH를 첨가하여 pH를 ~ 4로 조정하였다. 혼합물을 연화처리하고, 용매를 경사분리하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 조 생성물 (76 mg, 89% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0233]

MS ESI m/z 301.8 (M+H).

[0234]

1: 6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)티오펜-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드

[0235]

DMF (1 mL) 중 4-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티오펜-2-카르복실산 (20 mg, 0.066 mmol), (2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄아민 (16.7 mg, 0.080 mmol) 및 HATU (37.9 mg, 0.100 mmol)의 용액에 DIPEA (0.058 mL, 0.332 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)티오펜-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드 (21.7 mg, 0.044 mmol, 66% 수율)를 수득하였다.

[0236]

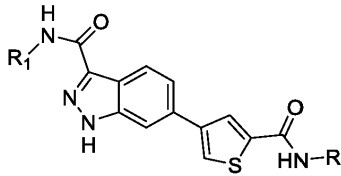
MS ESI m/z 493.0 (M+H).

[0237]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1H),

8.18 (d, J=1.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.86 (d, J=4.8 Hz, 3H).

[0238] 표 1: 표 1의 화합물을 실시예 1과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.

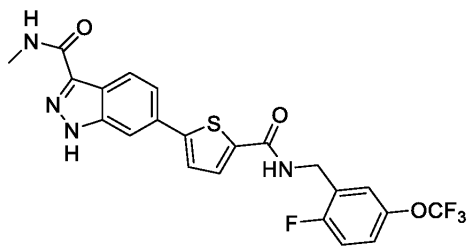


[0239]

Ex	명칭	R	R1	M+H
2	N-메틸-6-(5-((3-페닐부틸)카르바모일)티오펜-3-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드		Me	433.1
3	(R)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)티오펜-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		Me	469.1
4	(S)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)티오펜-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		Me	469.1
5	(R)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)티오펜-3-일)-N-이소프로필-1H-인다졸-3-카르복스아미드		i-Pr	497.0

[0240]

[0241] 실시예 6: 6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)티오펜-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드



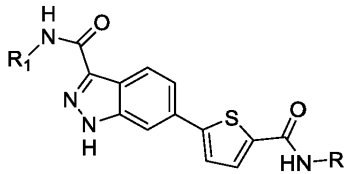
[0242]

[0243] 표제 화합물 6을 실시예 1에 기재된 유사한 절차에 따라 3% 전체 수율로 수득하였다.

[0244] MS ESI m/z 493.0 (M+H).

[0245] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 4.54 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J=4.8 Hz, 3H).

[0246] 표 2: 표 2의 화합물을 실시예 6과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.



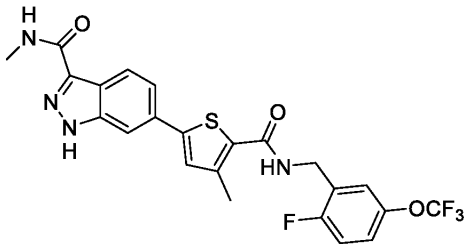
[0247]

Ex	명칭	R	RI	M+H
7	N-메틸-6-(5-((3-페닐부틸)카르바모일)티오펜-2-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드		Me	433.2
8	(S)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)티오펜-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드		Me	469.3
9	(S)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)티오펜-2-일)-N-이소프로필-1H-인다졸-3-카르복사미드		i-Pr	497.1

[0248]

[0249]

실시예 10: 6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)-4-메틸티오펜-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드



[0250]

[0251]

표제 화합물 10을 실시예 1에 기재된 유사한 절차에 따라 10% 전체 수율로 수득하였다.

[0252]

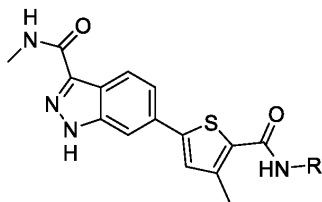
MS ESI m/z 507.1 (M+H).

[0253]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.21 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.85 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H).

[0254]

표 3. 표 3의 화합물을 실시예 10과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.



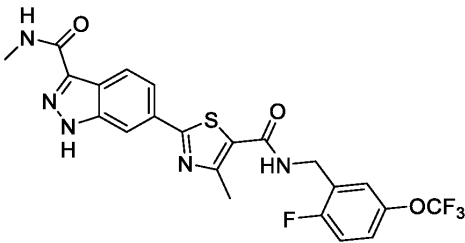
[0255]

Ex	명칭	R	M+H
11	N-메틸-6-(4-메틸-5-((3-페닐부틸)카르바모일)티오펜-2-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드		447.1
12	(R)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)-4-메틸티오펜-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드		482.7
13	(S)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)-4-메틸티오펜-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드		482.5

[0256]

[0257]

실시예 14: N-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복사미드



[0258]

[0259]

14A: N-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드

[0260]

1,4-디옥산 (40 ml) 중 6-브로모-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드 (1.0 g, 3.94 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (1.2 g, 4.7 mmol), 아세트산칼륨 (1.16 g, 11.8 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.1 g, 0.12 mmol)의 탈기된 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 ml)로 희석하고, 염수 (2 x 50 ml)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 CH₂Cl₂ (10 ml)로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (680 mg, 2.26 mmol, 57% 수율)을 수득하였다. 모액을 실리카 겔 칼럼 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (100/0에서 50/50)로 용리시키면서 정제하여 추가의 목적 생성물 (148 mg, 0.49 mmol, 12% 수율)을 수득하였다.

[0261]

MS ESI m/z 300.3 (M-H).

[0262]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.42 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.07 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.39 (s, 12H).

[0263]

14B: 에틸 4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복실레이트

[0264]

1,4-디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2.5 mL) 중 N-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드 (500 mg, 1.66 mmol), 에틸 2-브로모-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트 (415 mg, 1.66 mmol), Na₂CO₃ (618 mg, 4.98 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (192 mg, 0.166 mmol)의 탈기된 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 EtOAc (2 x 5 ml)로 행구었다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (2 x 5 ml)에 이어서 EtOAc (2 x 5 ml)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조 에틸 4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복실레이트 (390 mg, 1.13 mmol, 68% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0265]

MS ESI m/z 345.1 (M+H).

[0266] 14C: 4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복실산

[0267] 1,4-디옥산 (5 mL) 및 MeOH (2.5 mL) 중 조 에틸 4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복실레이트 (390 mg, 1.13 mmol)의 용액에 1N NaOH (2.5 mL, 2.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (5 x 2 mL)로 연화처리하였다. H₂O (2 mL)를 첨가하고, AcOH를 첨가하여 pH를 ~ 4로 조정하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc (2 mL)에 이어서 H₂O (2 x 2 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조 4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복실산을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0268] MS ESI m/z 317.0 (M+H).

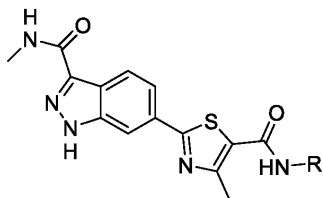
[0269] 14D: N-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복스아미드

[0270] DMF (1.5 mL) 중 4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복실산 (20 mg, 0.063 mmol), (2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄아민 (14.6 mg, 0.070 mmol) 및 HATU (36.1 mg, 0.095 mmol)의 용액에 DIPEA (0.055 mL, 0.316 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 27-67% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복스아미드 (5.2 mg, 0.010 mol, 15% 수율)를 수득하였다.

[0271] MS ESI m/z 508.0 (M +H).

[0272] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.25 (br q, J=5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 4.53 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).

[0273] 표 4. 표 4의 화합물을 실시예 14와 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.



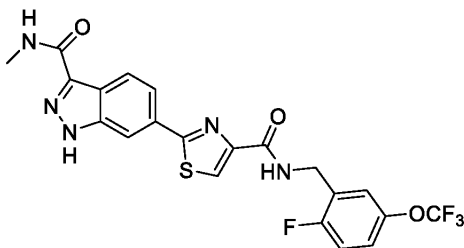
[0274]

Ex	명칭	R	M+H
15	4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)-N-(3-페닐부틸)티아졸-5-카르복스아미드		448.1
16	(R)-N-(3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복스아미드		483.9
17	(S)-N-(3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복스아미드		483.9
18	N-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복스아미드		491.9
19	N-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-4-메틸-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복스아미드		522.1

[0275]

[0276]

실시예 20: N-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-4-카르복스아미드



[0277]

[0278]

표제 화합물 20을 실시예 14에 기재된 유사한 절차에 따라 8% 전체 수율로 수득하였다.

[0279]

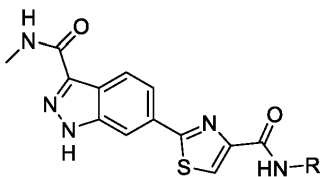
MS ESI m/z 493.0 (M+H).

[0280]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (br t, J=6.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (br d, J=5.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.86 (d, J=4.8 Hz, 3H).

[0281]

표 5. 표 5의 화합물을 실시예 20과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.



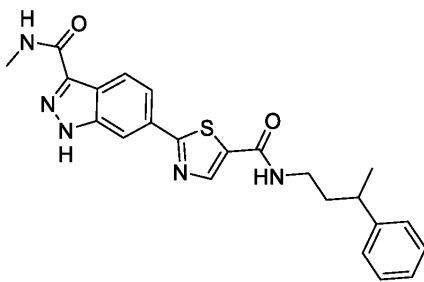
[0282]

Ex	명칭	R	M+H
21	2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)-N-(3-페닐부틸)티아졸-4-카르복사미드		434.0
22	(R)-N-(3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-4-카르복사미드		470.0
23	(S)-N-(3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-4-카르복사미드		470.1

[0283]

[0284]

실시예 24: 2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)-N-(3-페닐부틸)티아졸-5-카르복사미드



[0285]

[0286]

실시예 14에 기재된 것과 유사한 절차에 따라 표제 화합물 24를 22% 전체 수율로 수득하였다.

[0287]

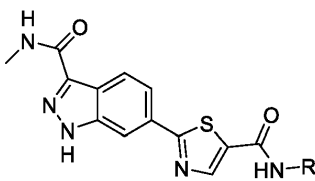
MS ESI m/z 434.1 (M+H).

[0288]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 3H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.17 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.85 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 1.88 (quin, J=7.2 Hz, 2H), 1.25 (d, J=7.0 Hz, 3H).

[0289]

표 6. 표 6의 화합물을 실시예 24와 유사한 방식으로 수득하였다.



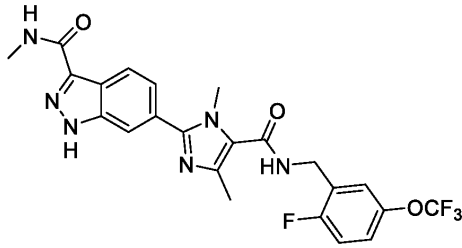
[0290]

Ex	명칭	R	M+H
25	(R)-N-(3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)티아졸-5-카르복사미드		470.1

[0291]

[0292]

실시예 26: 6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드



[0293]

[0294]

표제 화합물 26을 실시예 14에 기재된 유사한 절차에 따라 24% 전체 수율로 수득하였다.

[0295]

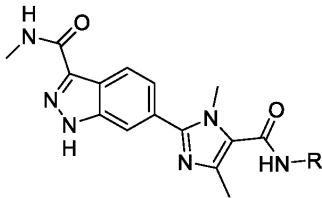
MS ESI m/z 505.2 (M+H).

[0296]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.23 (q, J=4.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 4.55 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0297]

표 7. 표 7의 화합물을 실시예 26과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.



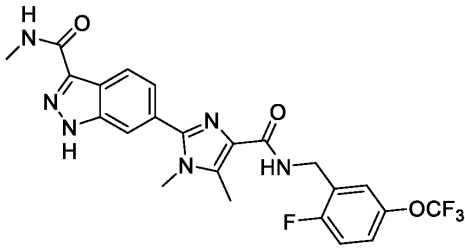
[0298]

Ex	명칭	R	M+H
27	6-(1,4-디메틸-5-((3-페닐부틸)카르바모일)-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		445.1
28	(R)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		481.2
29	(S)-6-(5-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		481.0
30	6-(5-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)카르바모일)-1,4-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		489.1

[0299]

[0300]

실시예 31: 6-(4-((2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤질)카르바모일)-1,5-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드



[0301]

[0302]

표제 화합물 31을 실시예 14에 기재된 유사한 절차에 따라 42% 전체 수율로 수득하였다.

[0303]

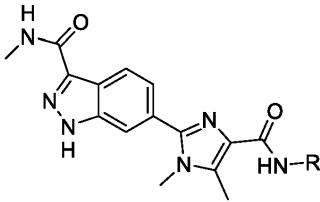
MS ESI m/z 505.1 (M+H).

[0304]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (br t, J=6.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.23 (q, J=4.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.50 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.86 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0305]

표 8. 표 8의 화합물을 실시예 31과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.

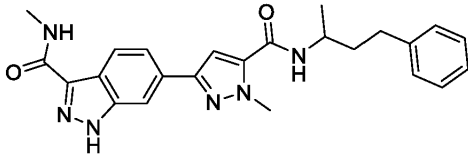


[0306]

Ex	명칭	R	M+H
32	6-(1,5-디메틸-4-((3-페닐부틸)카르바모일)-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		445.2
33	(R)-6-(4-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)-1,5-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		481.2
34	(S)-6-(4-((3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)카르바모일)-1,5-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		481.2
35	6-(4-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)카르바모일)-1,5-디메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		489.1

[0307]

[0308] 실시예 36 N-메틸-6-(1-메틸-5-((4-페닐부탄-2-일)카르바모일)-1H-피라졸-3-일)-1H-인다졸-3-카르복사미드



[0309]

[0310] 36A: 메틸 2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-카르복실레이트: 23°C에서 아세트산 (5 mL) 중 디메틸 아세틸렌디카르복실레이트 (0.446 mL, 3.52 mmol)의 용액에 메틸히드라진 (0.170 mL, 3.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C로 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeOH 5 mL로 연화처리하였다. 고체를 메틸 2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (244 mg, 1.556 mmol, 44% 수율)로서 수집하였다.

[0311] MS ESI m/z 157.1 (M+H).

[0312] 36B: 메틸 1-메틸-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트: -5°C에서 CH₂Cl₂ (4 mL) 중 메틸 2-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (244 mg, 1.56 mmol)의 용액에 Et₃N (0.436 mL, 3.13 mmol)에 이어서 Tf₂O (0.528 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, CH₂Cl₂ (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼에 의해 헥산/EtOAc (3/1)를 사용하여 정제하여 메틸 1-메틸-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 투명한 오일 (410 mg, 1.42 mmol, 91% 수율)로서 수득하였다.

[0313] MS ESI m/z 289.0 (M+H).

[0314] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.80 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

[0315] 36C: (5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산: 1,4-디옥산 (7 mL) 중 메틸 1-메틸-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (325 mg, 1.13 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (315 mg, 1.240 mmol), 아세트산칼륨 (332 mg, 3.38 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (55.3 mg, 0.068 mmol)의 탈기된 용액을 100°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 여기에 물 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 N HCl 용액을 사용하여 pH ~5로 산성화시켰다. 수용액을 NaCl로 포화시키고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 C-18 역상 칼럼 상에서 이스코 시스템 (콤비플래쉬 RF200, 칼럼: 130 g C18 레디셍, 용매 A: 물/MeOH (90/10) 중 0.1% TFA, 용매 B: 물/MeOH (10/90) 중 0.1% TFA, 유량: 75 mL/분, 출발%B: 0%, 최종%B: 50%, 과장 1:218, 과장 1:254)을 사용하여 정제하여 (5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산 (213.5 mg, 1.161 mmol, 정량적 수율)을 수득하였다.

[0316] MS ESI m/z 185.1 (M+H).

[0317] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

[0318] 36D: 1-메틸-3-(3-(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸-5-카르복실산: DMF (5 mL) 중 6-브로모-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복사미드 (240 mg, 0.945 mmol), (5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산 (174 mg, 0.945 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (46.3 mg, 0.057 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨, 2M 용액 (1.417 mL, 2.83 mmol)의 탈기된 용액을 100°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH ~4로 산성화시켰다. 고체를 1-메틸-3-(3-[(메틸카르바모일)-1H-인다졸-6-일]-1H-피라졸-5-카르복실산 (292 mg, 0.878 mmol, 93% 수율)으로서 수집하였다.

[0319] MS ESI m/z 300.1 (M+H).

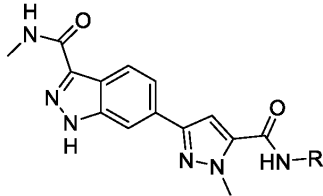
[0320] 36: 1에 기재된 것과 실질적으로 유사한 방법을 사용하여 N-메틸-6-(1-메틸-5-((4-페닐부탄-2-일)카르바모일)-

1H-피라졸-3-일)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 (라세미체, 1.2 mg, 2.79 μmol, 8% 수율)를 수득하였다.

[0321] MS ESI m/z 431.1 (M+H).

[0322] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.39 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (dt, J=13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H).

[0323] 표 9: 표 9의 화합물을 실시예 36과 유사한 방식으로 수득하였다. 기재되지 않은 입체화학은 본문에서 달리 나타내지 않는 한 라세미 또는 부분입체이성질체이다.



[0324]

Ex	명칭	R	M+H
37	6-(5-{[3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]카르바모일}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		450.9
38	6-(5-{[3-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시프로필]카르바모일}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		469.2
39	N-메틸-6-{1-메틸-5-[(3-페닐부틸)카르바모일]-1H-피라졸-3-일}-1H-인다졸-3-카르복스아미드		431.2
40	6-(5-{[3-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필]카르바모일}-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-메틸-1H-인다졸-3-카르복스아미드		467.1

[0325]