



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0008338
(43) 공개일자 2024년01월18일

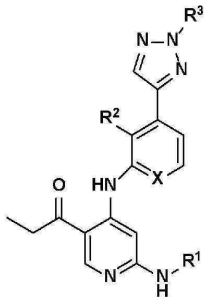
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7042732</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년05월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년12월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/029117</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/241174
국제공개일자 2022년11월17일</p> <p>(30) 우선권주장
63/188,498 2021년05월14일 미국(US)
63/318,508 2022년03월10일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스쿼프 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 드 프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자
스페르겔, 스티븐 에이치.
미국 08543 뉴저지 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스쿼프 컴퍼니 내
모슬린, 라이언 엠.
미국 08543 뉴저지 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스쿼프 컴퍼니 내
메르츠만, 마이클 에드워드
미국 08543 뉴저지 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스쿼프 컴퍼니 내</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이귀동</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 헤테로시클릭 화합물**

(57) 요약

Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제를 유발함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절에 유용한, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 (여기서 모든 치환기는 본원에 정의된 바와 같음)이 개시된다:



I

본 발명의 화합물은 신경변성 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 25/16 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

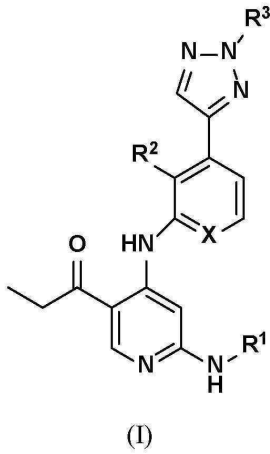
C07D 401/10 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 -N- 또는 -CH-이고;

R¹은 -C(O)R^{1a}이고;

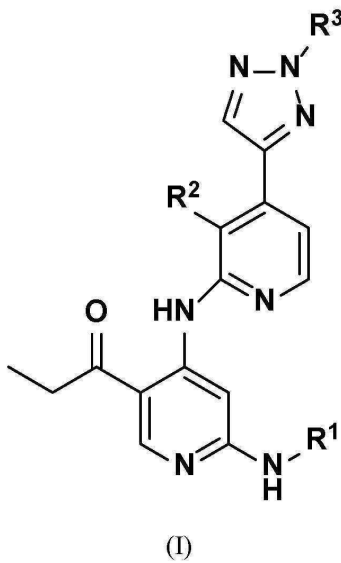
R^{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬이고;

R²는 C₁₋₆ 알콕시이고;

R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

R¹은 -C(O)R^{1a}이고;

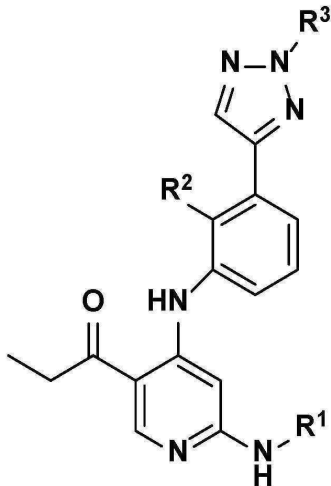
R^{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬이고;

R²는 C₁₋₆ 알콕시이고;

R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

R¹은 -C(O)R^{1a}이고;

R^{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬이고;

R²는 C₁₋₆ 알콕시이고;

R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이다.

청구항 4

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

N-(4-((3-메톡시-4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,

N-(4-((3-메톡시-4-(2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,

N-(4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,

N-(4-((4-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,

N-(4-((3-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드, 및

N-(4-((3-메틸-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드.

판카르복스아미드.

청구항 5

제1항에 따른 1종 이상의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제4항에 따른 1종 이상의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

질환을 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 질환은 신경변성 질환인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 신경변성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS, 다발성 경화증 (CIS, 시신경염, 시신경척수염을 포함한 RMS 및/또는 진행성 MS)인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2021년 5월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 63/188,498 및 2022년 3월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 63/318,508을 우선권 주장하며, 이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <기술분야>

[0004] 본 발명은 Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제를 유발함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절에 유용한 화합물에 관한 것이다. 치환된 헤테로시클릭 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 포유동물에서 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절과 관련된 상태의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 신경변성 질환에 대해 유용성을 나타내는 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 공통의 p40 서브유닛을 공유하는 이중이량체 시토카인 인터류킨 (IL)-12 및 IL-23은 활성화된 항원-제시 세포에 의해 생산되고, 자가면역에서 주요 역할을 하는 2종의 이펙터 T 세포 계통인 Th1 및 Th17 세포의 분화 및 증식에 있어서 중요하다. IL-23은 고유한 p19 서브유닛과 함께 p40 서브유닛으로 구성된다. IL-23R 및 IL-12R β 1로 구성된 이중이량체 수용체를 통해 작용하는 IL-23은 염증유발 시토카인, 예컨대 IL-17A, IL-17F, IL-6 및 TNF- α 를 생산하는 Th17 세포의 생존 및 확장에 필수적이다 (문헌 [McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", Semin. Immunol., 19:372-376 (2007)]). 이들 시토카인은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환 및 루푸스를 비롯한 다수의 자가면역 질환의 병리생물학을 매개하는 데 중요하다. IL-12는 IL-23과 공통적인 p40 서브유닛 이외에도 p35 서브유닛을 함유하고, IL-12R β 1 및 IL-12R β 2로 구성된 이중이량체 수용체를 통해 작용한다. IL-12는 MHC 발현, B 세포의 IgG 하위부류로의 부류 전환, 및 대식세포의 활성화를 자극함으로써 면역에서 중요한 역할을 하는 시토카인인 IFN γ 의 분비 및 Th1 세포 발생에 필수적이다 (문헌 [Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", Eur. J. Immunol., 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", J. Leukoc. Biol., 75(2):163-189 (2004)]).

[0006] 자가면역에서 p40-함유 시토카인의 중요성은 p40, p19, 또는 IL-23R이 결핍된 마우스가 특히 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 루푸스 및 건선 모델에서 질환으로부터 보호된다는 발견에 의해 입증된다 (문헌 [Kytтарis, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", J. Immunol., 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12,

independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)].

[0007] 인간 질환에서, p40 및 p19의 높은 발현은 건선성 병변에서 측정되었고, Th17 세포는 MS 환자로부터의 뇌 및 활성 크론병을 갖는 환자의 장 점막 내 활성 병변에서 확인되었다 (문헌 [Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)]). 활성 SLE 환자에서의 p19, p40, 및 p35의 mRNA 수준은 또한 불활성 SLE 환자에서의 것과 비교하여 유의하게 더 높은 것으로 나타났고 (문헌 [Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)]), 루푸스 환자로부터의 T 세포는 우세한 Th1 표현형을 갖는다 (문헌 [Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)]).

[0008] 더욱이, 게놈전반 연관 연구는 IL-23 및 IL-12 경로에서 기능하는 인자를 코딩하는, 만성 염증성 및 자가면역 질환과 연관된 다수의 유전자좌를 확인하였다. 이들 유전자는 IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3, 및 STAT4를 포함한다 (문헌 [Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)]).

[0009] 실제로, IL-12 및 IL-23 둘 다를 억제하는 항-p40 치료, 뿐만 아니라 IL-23-특이적 항-p19 요법은 건선, 크론병 및 건선성 관절염을 포함한 질환에서 자가면역의 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)]). 따라서, IL-12 및 IL-23의 작용을 억제하는 작용제는 인간 자가면역 장애에서 치료 이익을 가질 것으로 예상될 수 있다.

[0010] 인터페론 (IFN) α 구성원 뿐만 아니라 IFN β , IFN ϵ , IFN κ 및 IFN ω 를 포함하는 IFN의 제I형 군은 이중이량체 IFN α/β 수용체 (IFNAR)를 통해 작용한다. 제I형 IFN은 세포성 및 체액성 면역 반응 둘 다의 활성화 뿐만 아니라 자가항원의 발현 및 방출을 증진시키는 것을 포함하는 선천성 및 적응성 면역계 둘 다에서 다중 효과를 갖는다 (문헌 [Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)]).

[0011] 잠재적으로 치명적인 자가면역 질환인 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 갖는 환자에서, 인터페론 (IFN) α (제I형 인터페론)의 증가된 혈청 수준 또는 말초 혈액 단핵 세포 및 이환된 기관에서의 제I형 IFN-조절된 유전자 (소위 IFN α 서명)의 증가된 발현이 대다수의 환자에서 입증되었고 (문헌 [Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)]), 여러 연구는 혈청 IFN α 수준이 질환 활성 및 중증도 둘 다와 상관관계가 있다는 것을 나타낸 바 있다 (문헌 [Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-

671 (2000)]. 루푸스의 병리생물학에서 IFN α 의 직접적인 역할은 악성 또는 바이러스성 질환을 갖는 환자에 대한 IFN α 의 투여가 루푸스-유사 증후군을 유도할 수 있다는 관찰에 의해 입증된다. 또한, 루푸스-경향 마우스에서의 IFNAR의 결실은 자가면역, 질환 중증도 및 사망률로부터의 높은 보호를 제공하고 (문헌 [Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)]), 계놈전반 연관 연구는 IRF5, IKBKE, TYK2 및 STAT4를 비롯한 제I형 인터페론 경로에서 기능하는 인자를 코딩하는 루푸스와 연관된 유전자좌를 확인하였다 (문헌 [Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)]). 루푸스 이외에도, 제I형 인터페론-매개 경로의 이상 활성화가 다른 자가면역 질환, 예컨대 쇼그렌 증후군 및 경피증의 병리생물학에서 중요하다는 증거가 존재한다 (문헌 [Bave, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)]). 따라서, 제I형 인터페론 반응의 작용을 억제하는 작용제는 인간 자가면역 장애에서 치료 이익을 가질 것으로 예상될 수 있다.

[0012] 티로신 키나제 2 (Tyk2)는 비수용체 티로신 키나제의 야누스 키나제 (JAK) 패밀리의 구성원이고, 마우스 (문헌 [Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)]) 및 인간 (문헌 [Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)]) 둘 다에서 IL-12, IL-23 및 제I형 인터페론에 대한 수용체의 신호 전달 캐스케이드 하류를 조정하는 데 중요한 것으로 밝혀졌다. Tyk2는 STAT 단백질의 이량체화 및 STAT-의존성 염증유발 유전자의 전사로 이어지는 필수 신호인 전사 인자의 STAT 패밀리의 구성원의 수용체-유도된 인산화를 매개한다. Tyk2-결핍 마우스는 결장염, 건선 및 다발성 경화증의 실험 모델에 저항성이며, 이는 자가면역 및 관련 장애에서의 Tyk2-매개 신호전달의 중요성을 입증한다 (문헌 [Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)]).

[0013] 인간에서, Tyk2의 불활성 변이체를 발현하는 개체는 다발성 경화증 및 가능하게는 다른 자가면역 장애로부터 보호된다 (문헌 [Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)]). 계놈전반 연관 연구는 Tyk2의 다른 변이체가 자가면역 장애, 예컨대 크론병, 건선, 전신 홍반성 루푸스 및 류마티스 관절염과 연관된 것으로 나타냈으며, 이는 자가면역에서 Tyk2의 중요성을 추가로 입증한다 (문헌 [Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)]).

[0014] TYK2 억제제는 또한 고형 종양 및 혈액 악성종양 둘 다에서 단독요법으로서 및 면역요법을 포함한 기존의 표준 관리와 조합하여 이용될 수 있다.

[0015] T-세포 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL)에서의 생체의 연구는 TYK2가 T-ALL의 생존에 필요하다는 것을 나타냈으며, 이는 이 적응증에서 TYK2 억제제에 대한 잠재적 직접 암 사멸 메커니즘을 시사한다 (문헌 [Sanda, T. et al. TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov.* 3, 564-577 (2013)]). T-ALL 세포주에서 다중 TYK2 활성화 돌연변이가 검출되고 특징화되었다. NPM1-TYK2 유전자 융합체는 또한 피부 T-세포 림프종 (CTCL)의 하위세트에서 확인되었고, TYK2는 형질전환의 종양원성 구동자인 것으로 나타났다 (문헌 [Kuravi, S. et al. Functional characterization of NPM1-TYK2 fusion oncogene. *Npj Precis. Oncol.* 6, 3 (2022)]). TYK2 신호전달의 상실은 이러한 형질전환 잠재력을 억제할 수 있다.

[0016] 효과적인 TYK2 억제제가 기재되어 있으나; 이들 화합물은 표준 유출 모델에서 높은 유출 비에 적용되는 고도로 극성인 화합물인 경향이 있다 (문헌 [Wroblewski, S. T. et al. Highly selective inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. J. Med. Chem. 62, 8973-8995 (2019)]). 다중약물 내성에 대한 하나의 경로는 유출 수송체의 증가된 발현임이 널리 확립되어 있다 (문헌 [Gottesman, M. M. et al. Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters. Nature Rev. Cancer 2, 48-58 (2002), Fletcher, J. I. et al. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. Nature Rev. Cancer 10, 147-156 (2010)]).

[0017] 따라서, 시험관내 모델에서 보다 낮은 유출 비를 갖는 화합물이 일부 종양원성 적응증을 효과적으로 치료할 가능성이 보다 클 수 있다.

[0018] 시토카인 및/또는 인터페론의 조절을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있는 상태의 관점에서, 시토카인 및/또는 인터페론, 예컨대 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 를 조절할 수 있는 신규 화합물, 및 이들 화합물을 사용하는 방법은 그를 필요로 하는 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0019] 본 발명은 Tyk2-매개 신호 전달을 억제함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조절제로서 유용한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0020] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명은 또한 Tyk2-매개 신호 전달을 억제함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 를 조절하는 방법을 제공하며, 이는 이러한 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함한다.

[0023] 본 발명은 또한 신경변성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함하는, 신경변성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

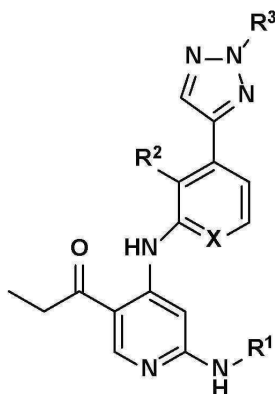
[0024] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0025] 본 발명의 이들 및 다른 특징은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 발명의 실시양태의 상세한 설명

[0027] 본 발명의 제1 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(I)

[0028]

[0029] 여기서

[0030] X는 -N- 또는 -CH-이고;

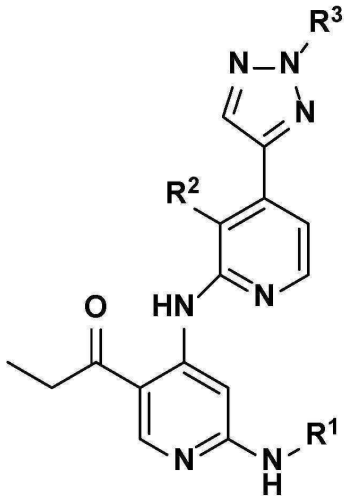
[0031] R¹은 -C(O)R^{1a}이고;

[0032] R^{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬이고;

[0033] R²는 C₁₋₆ 알콕시이고;

[0034] R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이다.

[0035] 본 발명의 제2 측면에서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(I)

[0036]

[0037] 여기서

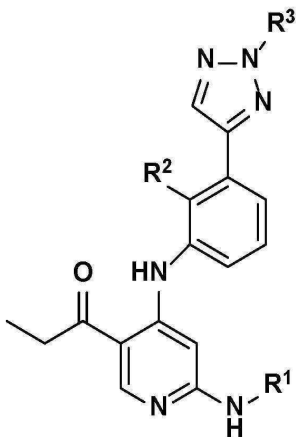
[0038] R¹은 -C(O)R^{1a}이고;

[0039] R^{1a}는 C₃₋₆ 시클로알킬이고;

[0040] R²는 C₁₋₆ 알콕시이고;

[0041] R³은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이다.

[0042] 본 발명의 제3 측면에서, 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0043]

[0044] 여기서

- [0045] R^1 은 $-C(O)R^{1a}$ 이고;
- [0046] R^{1a} 는 C_{3-6} 시클로알킬이고;
- [0047] R^2 는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0048] R^3 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이다.
- [0049] 또 다른 측면에서, 제1 측면의 범주 내에 예시된 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0050] 또 다른 측면에서, 임의의 상기 측면의 범주 내의 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물이 제공된다.
- [0051] 또 다른 측면에서, 하기로부터 선택된 화합물 (IUPAC 명명 규정) 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:
- [0052] N-(4-((3-메톡시-4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,
- [0053] N-(4-((3-메톡시-4-(2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,
- [0054] N-(4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,
- [0055] N-(4-((4-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드,
- [0056] N-(4-((3-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드, 및
- [0057] N-(4-((3-메틸-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 1종 이상의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0059] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제제를 유발함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조정과 연관된 질환을 치료하는 데 유용한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0060] 본 발명은 추가로 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 의 조정과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0061] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0062] 본 발명은 또한 증식성, 대사성, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0063] 본 발명은 또한 염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0064] 본 발명은 또한 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공하며, 여기서 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 피부 루푸스, 염증성 장 질환, 건선, 크론병, 건선성 관절염, 쇼그렌 증후군, 전신 경피증, 케양성 결장염, 그레이브스병, 원관상 홍반성 루푸스, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염, 제1형

당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 시겔라증, 췌장염 (급성 또는 만성), 사구체신염, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 중증 근무력증, 췌장염 (급성 또는 만성), 강직성 척추염, 심상성 천포창, 궤양성 결막염, 항인지질 증후군, 특발성 혈소판감소증, ANCA-연관 혈관염, 천포창, 가와사키병, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP), 피부근염, 다발근염, 포도막염, 길랑-바레 증후군, 자가면역 폐 염증, 자가면역 갑상선염, 자가면역 염증성 안질환 및 만성 탈수초성 다발신경병증이다.


- [0065] 본 발명은 또한 신경변성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법 (또는 상기 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공하며, 여기서 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS, 다발성 경화증 (CIS, 시신경염, 시신경척수염을 포함한 RMS 및/또는 진행성 MS)으로부터 선택된다.
- [0066] 본 발명은 또한 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법 (또는 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0067] 또한, 본 발명은 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상태를 치료하는 방법 (또는 이들 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공하며, 여기서 상태는 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종, B 세포 림프종, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근무력증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제I형 당뇨병, 막성 신염, 염증성 장 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반스 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증, 심상성 천포창 및 천식으로부터 선택된다.
- [0068] 본 발명은 또한 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.
- [0069] 본 발명은 또한 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공하며, 여기서 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 매개 질환은 IL-12, IL-23 및/또는 IFN α 에 의해 조정되는 질환이다.
- [0070] 본 발명은 또한 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0071] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0072] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 예시된 화합물 또는 예시된 화합물의 조합 또는 본원의 다른 실시양태로부터 선택된다.
- [0073] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 하기 기재된 검정 중 적어도 하나에서 IC₅₀ < 1000 nM을 갖는다.
- [0074] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 보다 바람직한 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 바람직한 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적인 바람직한 실시양태인 것으로 이해되어야 한다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.
- [0075] 발명의 상세한 설명
- [0076] 하기는 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 용어의 정의이다. 달리 나타내지 않는 한, 본원의 기 또는 용어에 대해 제공된 초기 정의는 개별적으로 또는 또 다른 기의 일부로서 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 그 기 또는 용어에 적용된다.
- [0077] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모

든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명에 포함된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스-기하 이성질체가 기재되어 있고, 이는 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 예컨대 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 지시되지 않는 한, 구조의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다.

[0078] 임의의 가변기 (예를 들어, R³)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 R³으로 치환된 것으로 나타난 경우, 상기 기는 2개 이하의 R³ 기로 임의로 치환될 수 있고, R³은 각 경우에 R³의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0079] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 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.

[0080] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들을 산화제 (예를 들어, MCPBA 및/또는 과산화수소)로 처리하여 N-옥시드로 전환시켜 본 발명의 다른 화합물을 수득할 수 있다. 따라서, 모든 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.


[0081] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라,  은 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 본원의 구조 화학식에 사용된다.

[0082] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시 "-"는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.

[0083] 화학식 I의 화합물의 특정한 모이어티와 관련하여 용어 "임의로 치환된" (예를 들어, 임의로 치환된 헥테로아릴 기)은 0, 1, 2개 또는 그 초과로 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 비실용적이고/거나 합성적으로 비-실현가능하고/거나 본래 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "하나 이상의 화학 물질"은 용어 "화합물"과 상호교환가능하다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 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. 추가로, 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. 알킬 기의 예는 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, 네오펜틸) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0086] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 명칭 "CO₂"가 본원에 사용되는 경우에, 이는 기  을 지칭하는 것으로 의도됨을 이해할 것이다.

[0087] 용어 "알킬"이 "아릴알킬"에서와 같이 또 다른 기와 함께 사용되는 경우에, 이러한 연결어는 치환된 알킬이 함유할 치환기 중 적어도 1개를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "아릴알킬"은 치환기 중 적어도 1개가 아릴, 예컨대 벤질인 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 용어 아릴 (C₀₋₄)알킬은 1개 이

상의 아릴 치환기를 갖는 치환된 저급 알킬을 포함하고, 또한 또 다른 기에 직접 결합된 아릴, 즉 아릴 (C₀)알킬을 포함한다. 용어 "헤테로아릴알킬"은 치환기 중 적어도 1개가 헤테로아릴인 상기 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0088] 용어 "알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬에 의해 치환된 산소 원자를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "알콕시"는 기 -O-C₁₋₆알킬, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 3-메틸펜톡시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.

[0089] 예를 들어 알콕시, 티오알킬 및 아미노알킬을 비롯한 모든 기에 대한 선택은 안정한 화합물을 제공하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것임이 이해되어야 한다.

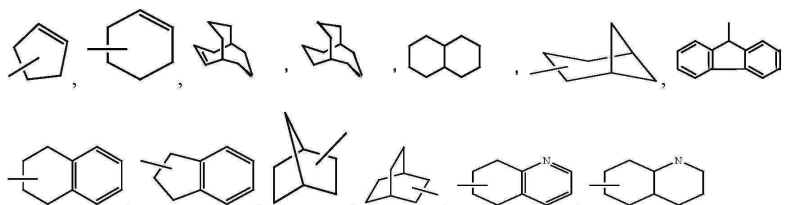
[0090] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소가 나타낸 기로부터 선택된 것으로 대체되며, 단 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 코어 구조로 명명된다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬이 가능한 치환기로서 열거되는 경우에, 코어 구조에 대한 이 치환기의 부착 지점은 알킬 부분에 있는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다.

[0091] 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 생성하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 후속 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 언급된 화합물은 N-할로, S(O)₂H 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0092] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 비롯한 고리화 알킬 기를 지칭한다. C₃₋₇ 시클로알킬은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇ 시클로알킬 기를 포함하도록 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 노르보르닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭 잔이다"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 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 고리는 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 페닐이다. 용어 "카르보사이클"이 사용되는 경우에, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 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 전환시킴을 주목한다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기는 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0093] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기, 예컨대 페닐 및 나프틸 기를 지칭하며, 이들 각각은 치환될 수 있다.

[0094] 따라서, 화학식 I의 화합물에서, 용어 "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 비시클로옥틸 등, 뿐만 아니라 하기 고리계:

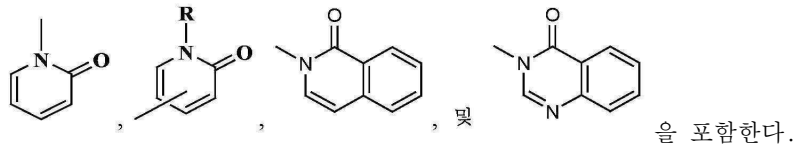


[0095]

- [0096] 등을 포함하며, 이는 고리(들)의 임의의 이용가능한 원자에서 임의로 치환될 수 있다.
- [0097] 바람직한 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0098] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 클로로, 브로모, 플루오로 및 아이오도를 지칭한다.
- [0099] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 치환된 알킬을 의미한다. 예를 들어, "할로알킬"은 모노, 비 및 트리플루오로메틸을 포함한다.
- [0100] 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 알콕시 기를 의미한다. 예를 들어, "할로알콕시"는 OCF₃을 포함한다.

[0101] 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클로알킬", "헤테로시클로", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 치환 및 비치환된 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 바람직하게는 O, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 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 총 수는 4개 이하이고, 추가로 단 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 탄소 원자만을 함유할 수 있고, 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화일 수 있다. 헤테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클로알킬", "헤테로시클로", "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릴"은 하기 정의된 바와 같은 "헤테로아릴" 기를 포함한다.

[0102] 하기 기재된 헤테로아릴 기 이외에도, 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 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 술폰사이드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐 등을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클로 기는 퀴놀리디닐을 포함한다. 추가의 모노시클릭 헤테로시클릴 기는



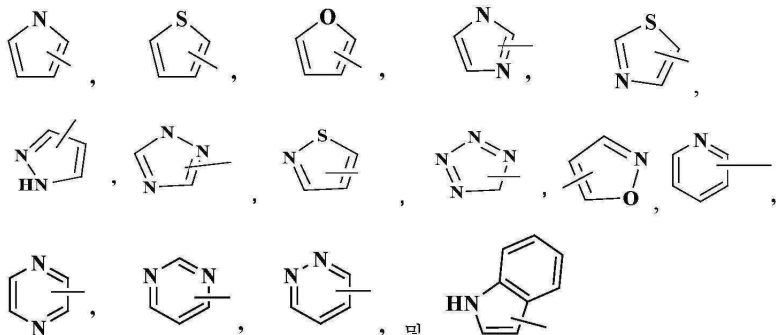
[0103] 용어 "헤테로아릴"은 고리 중 적어도 1개에 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기, 9- 또는 10-원 비시클릭 기, 및 11- 내지 14-원 트리시클릭 기를 지칭하며, 상기 헤테로원자-함유 고리는 바람직하게는 O, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 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 원자에 부착될 수 있다. 원자가가 허용하는 바에 따라, 상기 추가의 고리가 시클로알킬 또는 헤테로시클로인 경우에, 이는 =O (옥소)로 추가로 임의로 치환된다.

[0104] 예시적인 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등을 포함한다.

[0105] 예시적인 비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0106] 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.

[0107] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 헤테로아릴 기는



[0108] 등을 포함하며, 이는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자에서 임의로 치환될 수 있다.

[0109] 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 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로 및/또는 헤테로아릴 기에 대해 상기 언급된 것들로부터 선택된 0 내지 3개, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도된다.

[0110] 용어 "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릭"은 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 상기 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. 모노- 및 비시클릭 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 페닐 및 나프틸을 포함한다. 카르보시클릭 고리는 치환될 수 있고, 이 경우에 치환기는 시클로알킬 및 아릴 기에 대해 상기 언급된 것들로부터 선택된다.

[0111] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황 및 질소를 포함할 것이다.

[0112] 용어 "불포화"가 고리 또는 기를 지칭하기 위해 본원에 사용되는 경우에, 고리 또는 기는 완전 불포화 또는 부분 불포화일 수 있다.

[0113] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물 및 제약상 허용되는 화합물로서 유용한 화합물 및/또는 제약상 허용되는 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0114] 화학식 I의 화합물은 유리 형태 (이온화 없음)로 존재할 수 있거나, 또는 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 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 I의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 쓰비티 이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성, 생리학상 허용되는) 염, 예컨대 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는 것인 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 I의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질 중에서 소정량, 예컨대 당량의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시킴으로써 형성될 수 있다.

[0115] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어 트리플루오로아세트산을 사용하여 형성된 것들), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이

트, 비술피이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술피오네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술피이트, 에탄술피오네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술피이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산을 사용하여 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소를 사용하여 형성됨), 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술피오네이트, 락테이트, 말레에이트 (말레산을 사용하여 형성됨), 메탄술피오네이트 (메탄술피온산을 사용하여 형성됨), 2-나프탈렌술피오네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술피이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술피이트 (예컨대 황산을 사용하여 형성된 것들), 술피오네이트 (예컨대 본원에 언급된 것들), 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔술피오네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0116] 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, 리신 등과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술피이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술피이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등과 같은 작용제로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로젠술피이트, 메탄술피오네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0117] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0118] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기, 예컨대 카복실산의 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, 술팜산, 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, 술팜산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔술팜산, 메탄술팜산, 에탄 디술팜산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0119] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 제18 Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0120] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 입체이성질체는 1개 이상의 키랄 원자의 보유를 통한 광학 이성질체인 화합물, 뿐만 아니라 1개 이상의 결합에 대한 제한된 회전에 의한 광학 이성질체인 화합물 (회전장애이성질체)을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 정의는 모든 가능한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포괄한다. 이는 매우 특히 라세미 형태 및 명시된 활성을 갖는 단리된 광학 이성질체를 포괄한다. 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 통상의 방법, 예컨대 예를 들어 광학 활성 산과의 염 형성에 이은 결정화로로부터 수득될 수 있다.

[0121] 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. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지

된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0122] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 고려된다. 용어 "전구약물"은, 대상체에게 투여 시, 대사 또는 화학적 과정에 의해 화학적 전환을 겪어 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 화합물을 나타낸다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내의 전구약물이다. 예를 들어, 카르복시기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 화학식 I의 화합물 그 자체를 생성함으로써 전구약물로서 작용하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되는데, 이는 다수의 경우에서 가수분해가 주로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여는 에스테르 자체가 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액에서 발생하는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C₁₋₆알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆알카노일옥시-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-디옥솔렌-4-일)-메틸, 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상의 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0123] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 [Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018)]에 기재되어 있다.
- [0124] 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 여기서 수소 원자는 분자의 다른 부분으로 전위되고, 분자의 원자 사이의 화학 결합은 결과적으로 재배열된다. 모든 호변이성질체 형태는, 이들이 존재할 수 있는 한, 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명의 화합물은 트랜스- 및 시스-이성질체를 가질 수 있다.
- [0125] 추가로, 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 이해되어야 한다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0126] 유용성
- [0127] 본 발명의 화합물은 IL-23-자극된 및 IFN α -자극된 세포 기능, 예컨대 유전자 전사를 조정한다. 본 발명의 화합물에 의해 조정될 수 있는 다른 유형의 세포 기능은 IL-12-자극된 반응을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0128] 따라서, 화학식 I의 화합물은 Tyk2에 작용하여 신호 전달을 매개함으로써 IL-23 및/또는 IFN α 의 기능의 조정과 연관된 상태를 치료하는 데, 특히 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 의 기능의 선택적 억제에 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 병원성 메카니즘이 이들 시토카인에 의해 매개되는 IL-23-, IL-12- 또는 IFN α -연관 질환, 및 말초 및/또는 중심 구획에서 발생할 수 있는 후속 염증 유발 반응을 갖는 Tyk2 경로의 후속 활성화를 포함한다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포괄하며, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환 상태에 대한 소인이 있지만 아직 이를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우에 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 정지 또는 둔화시키는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전 또는 부분 감소를 달성하는 것, 및/또는 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화, 개선, 경감 또는 치유하는 것을 포함한다.
- [0130] IL-23-, IL-12 및/또는 IFN α -자극된 세포성 반응의 조정제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 염증성 질환, 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환, 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 루푸스 신염, 원관상 홍반성 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환, 예컨대 CAPS, TRAPS, FMF, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색을 포함한 대사 질환; 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 포함한 혈관신생 장애; 감염성 질환, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크 및 시겔라증; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS, 다발성 경화증 (CIS, 시신경염, 시신경척수염을 포함한 RMS 및/또는 진행성 MS), 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환, 예컨대 각각 전이성 흑색종, 카포

시 육종, 다발성 골수종 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS를 포함하나 이에 제한되지는 않는 IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -연관 질환을 치료하는 데 유용하다.

[0131] 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, 피부 루푸스, 루푸스 신염, 원판상 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 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 관절염성 상태, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 속발성인 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 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증 (CIS, 시신경염, 시신경척수염을 포함한 RMS 및/또는 진행성 MS), 외상성 손상으로 인한 뇌 허혈 또는 신경변성 질환; 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종을 포함한 혈관신생 장애; 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진을 포함한 바이러스성 질환; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 바람직한 치료 방법은 상태가 알츠하이머병, 파킨슨병, ALS, 다발성 경화증 (CIS, 시신경염, 시신경척수염을 포함한 RMS 및/또는 진행성 MS)인 것들이다.

[0132] 용어 "IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -연관 상태" 또는 "IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -연관 질환 또는 장애"가 본원에 사용된 경우, 각각은 상세하게 반복된 바와 같은 상기 확인된 모든 상태, 뿐만 아니라 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 에 의해 영향을 받는 임의의 다른 상태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0133] 따라서, 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 기능을 억제하고/거나 질환을 치료하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0134] IL-23-, IL-12 및/또는 IFN α -연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 서로 및/또는 이러한 상태를 치료하는 데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 기능을 억제하고/거나 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α 와 연관된 질환을 치료하는 데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0135] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 롤리프람, 칼포스틴, 시토키인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터류킨-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; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토틱세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제, 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0136] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference (PDR)]에 지시된 양으로 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-23-, IL-12- 및/또는 IFN α -매개 질환을 비롯한 Tyk2-매개 신호 전달을 억제함으로써 IL-23-, IL-12- 또는 IFN α -연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.

[0137] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것들과 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.

- [0138] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다.
- [0139] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 잘 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 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제 이외에도 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 입수가능한 다양한 출처, 예컨대, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0140] 화학식 I의 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달될 약물의 양에 따라 달라질 수 있다. 다른 전달 방식이 고려될지라도, 국소 투여가 일반적으로 피부-관련 질환에 바람직하고, 전신 치료가 암성 또는 전암성 상태에 바람직하다. 예를 들어, 화합물은 경구로, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 시럽을 포함한 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-독성의 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 조성물로, 또는 특히 연장 방출의 경우에 피하 이식물 또는 삼투 펌프와 같은 장치로 달성될 수 있다.
- [0141] 국소 투여를 위한 예시적인 조성물은 국소 담체, 예컨대 플라스티베이스(PLASTIBASE)[®] (폴리에틸렌으로 겔화된 미네랄 오일)를 포함한다.
- [0142] 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 것들을 함유할 수 있는 현탁액; 및 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 즉시 방출 정제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 설하 및/또는 협측 투여에 의해, 예를 들어 성형, 압축 또는 동결-건조된 정제로 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 조성물은 신속-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 보조하는 부형제, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (SCMC), 및/또는 말레산 무수물 공중합체 (예를 들어, 간트레즈(GANTREZ)[®]); 및 방출을 제어하는 작용제, 예컨대 폴리아크릴 공중합체 (예를 들어, 카르보폴(CARBOPOL) 934[®])가 이러한 제제에 포함될 수 있다. 윤활제, 활택제, 향미제, 착색제 및 안정화제가 또한 제조 및 사용의 용이성을 위해 첨가될 수 있다.
- [0143] 비강 에어로졸 또는 흡입 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 흡수 및/또는 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들을 함유할 수 있는 용액을 포함한다.
- [0144] 비경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 적합한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드, 및 지방산, 예컨대 올레산을 함유할 수 있는 주사가 가능한 용액 또는 현탁액을 포함한다.
- [0145] 직장 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 적합한 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세리

드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 좌제를 포함하며, 이는 통상의 온도에서는 고체이지만 직장강에서는 액화 및/또는 용해되어 약물을 방출한다.

[0146] 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 포함하며, 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, 사용되는 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 조합, 및 특정한 상태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 이해될 것이다. 바람직한 치료 대상체는 동물, 가장 바람직하게는 포유동물 중, 예컨대 인간, 및 가축, 예컨대 개, 고양이, 말 등을 포함한다. 따라서, 용어 "환자"가 본원에 사용되는 경우, 이 용어는 IL-23, IL-12 및/또는 IFN α -매개된 기능의 조절에 의해 영향을 받는 모든 대상체, 가장 바람직하게는 포유동물 종을 포함하는 것으로 의도된다.

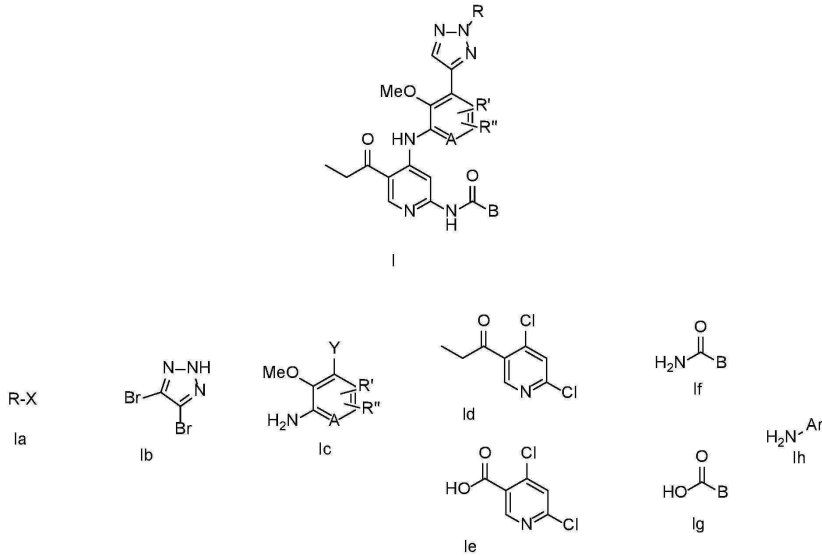
[0147] 제조 방법

[0148] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0149] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되고, 변환이 수행되기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 기재에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응에 대한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이고, 이어서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 또 다른 것에 비해 하나의 특정한 공정 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 문헌 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.

[0150] 도 1에 도시된 주요 중간체는 합성 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방식으로 조립되어 화합물 1을 제공할 수 있다.

[0151] 도 1



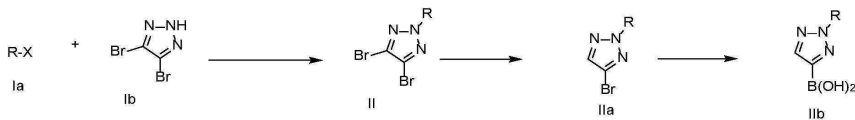
[0152]

[0153]

반응식 1은 R = 단순 알킬 (메틸, 에틸 등)인 경우에 X = 할로젠, 예컨대 아이오다이드인 중간체 Ia, 및 중간체 Ib를 적절한 용매, 바람직하게는 DMF 중에서 적절한 염기, 바람직하게는 탄산칼륨의 존재 하에 합하여 화학식 II의 중간체를 수득할 수 있는 방법을 나타낸다. R = 시클로프로필인 경우, Ib는 승온에서 디클로로에탄 중 아세트산구리(II), 2,2'-비피리딘 및 탄산나트륨의 존재 하에 시클로프로필보론산으로 처리될 수 있다. 이어서, II를 에테르 중 강한 환원 염기, 특히 이소프로필마그네슘 브로마이드, THF 용액의 존재 하에 저온에서 모노-탈브로민화시켜 화학식 IIa의 중간체를 수득할 수 있다. II는 또한 보다 고도로 치환된 1,2,3-트리아졸을 제조하기 위해 그대로 사용될 수 있다. IIa는 그대로 사용될 수 있거나, 또는 금속 할로젠 교환 후 트리알킬보레이트, 구체적으로 트리메틸보레이트 또는 트리이소프로필보레이트로의 켄칭에 의해 상응하는 보론산 (IIb)으로 전환될 수 있다. 금속 할로젠 교환을 위한 바람직한 염기는 저온에서 THF 중 이소프로필마그네슘 클로라이드-리튬 클로라이드 착물일 수 있다.

[0154]

반응식 1

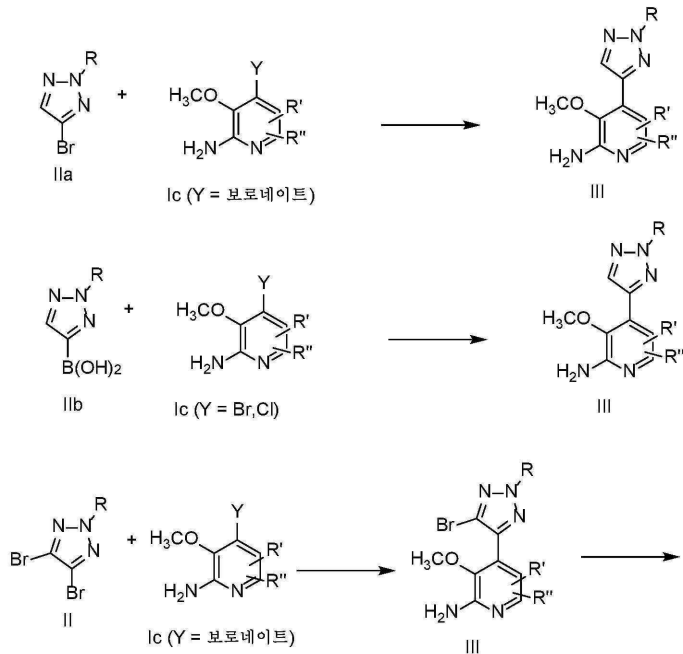


[0155]

[0156]

반응식 2는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 중간체 IIa 또는 IIb를 중간체 Ic (여기서, IIa와의 반응의 경우에 Y = 보로네이트, 또는 IIb와의 반응의 경우에 할라이드임)와 합하여 화학식 III의 중간체를 제공할 수 있는 방법을 나타낸다. (화학식 Ic의 중간체는 상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있음). 변환은 적절한 보로네이트와 적절한 할라이드의 전이 금속 촉매된 커플링을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달성될 수 있다. 보다 구체적으로, 이러한 변환은 승온에서 1,4-디옥산과 같은 용매 중에서 촉매로서의 PdCl₂(dppf)[DCM] 및 염기로서의 수성 삼염기성 인산칼륨과의 스즈키 유형 커플링을 사용하여 달성될 수 있다. 유사한 화학을 중간체 II를 사용하여 수행하여 완전 치환된 1,2,3-트리아졸 (화학식 IIa의 중간체)을 제조할 수 있다. 이들 경우에 상응하는 브로모-트리아졸을 취하고, 이를 알킬 또는 알케닐 보로네이트와의 추가의 팔라듐 촉매된 커플링 (이 경우에 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용한 올레핀 환원, 즉 촉매 수소화)에 적용하는 것이 필요하다.

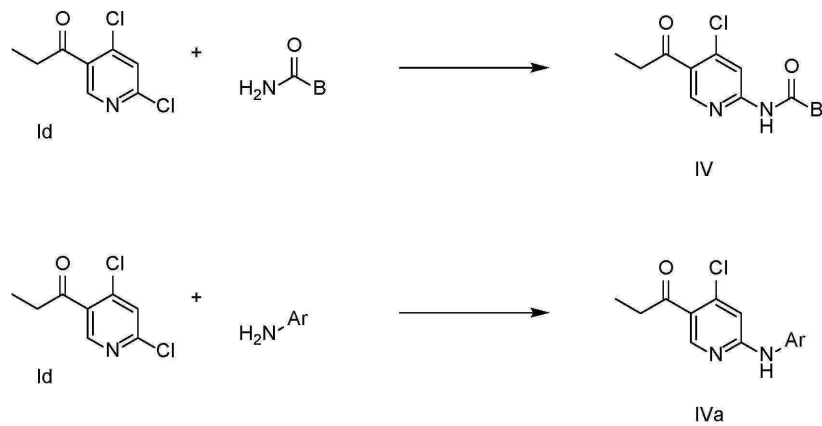
[0157] 반응식 2



[0158]

[0159] 반응식 3은 유기 합성 분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자가 화학식 Id (WO 2020/086616 참조)의 중간체를 아미드/아민과 커플링시켜 화학식 IV 또는 IVa의 중간체를 제공할 수 있는 방법을 나타낸다. 특히, 이 반응에 유리한 조건은 승온에서 용매로서 1,4-디옥산 중 촉매로서 Pd₂(dba)₃, 리간드로서 xantphos 및 염기로서 Cs₂CO₃을 사용하는 부흐발트 유형 커플링을 사용하는 것을 포함한다. 이러한 촉매/리간드/염기 시스템은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 변경될 수 있다.

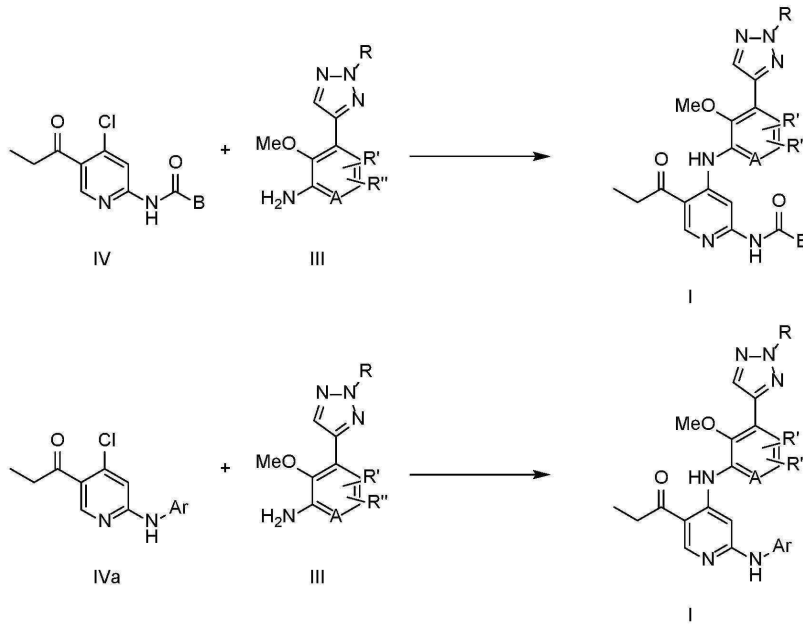
[0160] 반응식 3



[0161]

[0162] 반응식 4는 유기 합성 분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자가 화학식 IV를 적절한 기질과 커플링시켜 화학식 1의 화합물을 제공할 수 있는 방법을 나타낸다. 전이 금속 촉매된 조건 하에 화학식 IV의 화합물과 화학식 Ig의 1급 아미드 또는 화학식 Ih의 방향족 아민의 커플링. 특히, 이 반응에 유리한 조건은 승온에서 용매로서 1,4-디옥산 중 촉매로서 Pd₂(dba)₃, 리간드로서 xantphos 및 염기로서 Cs₂CO₃을 사용하는 부흐발트 유형 커플링을 사용하는 것을 포함한다. 이러한 촉매/리간드/염기 시스템은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방식으로 변경될 수 있다.

[0163] 반응식 4



[0164]

[0165] 제조

[0166] 상업적 공급원으로부터 구입한 모든 시약은 달리 나타내지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 공기 또는 수 분 민감성 시약을 포함하는 모든 반응은 불활성 분위기 하에 수행하였다. 양성자 및 탄소 자기 공명 (^1H 및 ^{13}C NMR) 스펙트럼을 브루커 아반스(Bruker Avance) 400 또는 제올 이클립스(JEOL Eclipse) 500 분광계 상에서 기록하고, 이들이 실행된 샘플의 참조 용매에 대해 ppm으로 기록하였다. HPLC 및 LCMS 분석은 시마즈 LC-10AS 액체 크로마토그래프 및 SPDUV-vis 검출기를 사용하여 220 또는 254 nm에서 수행하였고, MS 검출은 마이크로매스 플랫폼 LC 분광계를 사용하여 수행하였다.

[0167] LCMS-방법 A:

[0168] 4분에 걸쳐 20%에서 100% 용매 B의 선형 구배, 100% B에서 0.6-분 유지 및

[0169] 이어서 20% B로의 0.1-분 구배 및 20% B에서 0.3-분 유지

[0170] 용매 A: 5 mM 포름산암모늄 pH 3.3:ACN (98:02)

[0171] 용매: B: ACN:완충제 (98:02)

[0172] 유량: 1.0 ml/분

[0173] 칼럼: 키네틱스 XB - C18 (75 x 3.0) mm, 2.6 μm

[0174] 220 나노미터 ("nm")에서의 자외선 ("UV") 가시화.

[0175] LCMS-방법 B:

[0176] 2.5분에 걸쳐 5%에서 95% 용매 B의 선형 구배, 95% B에서 1.5-분 유지 및

[0177] 이어서 5% B로의 0.5-분 구배 및 5% B에서 1.5-분 유지

[0178] 용매 A: H_2O 중 0.1% TFA

[0179] 용매: B: ACN 중 0.1% TFA

[0180] 유량: 1.5 ml/분

[0181] 칼럼: 엑스브리지 C8 (50 x 4.6) mm, 3.5 μm

[0182] 220 나노미터 ("nm")에서의 자외선 ("UV") 가시화.

[0183]

GCMS 방법

[0184]

크로마토그래피 칼럼: HP-5 (30 m x 320 μm x 0.25 μm)

[0185]

칼럼 길이 30 m, 내부 직경 0.32 mm, 두께 0.25 μm

[0186]

입구 온도: 250℃; 운반 기체: He. 검출기 온도: 300℃; 칼럼 유량 2 mL/분; 기류 400 mL/분; H₂ 유량 40 mL/분; 가열 스케줄: 120℃ 유지 시간 3분; 이어서 40℃/분 속도로 300℃로 상승시키고, 2분 동안 유지, 소스 온도: 230℃.

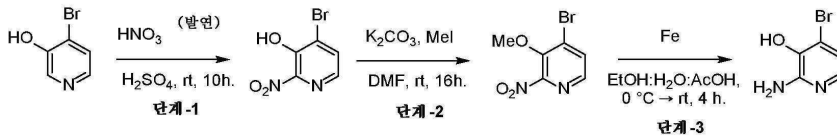
약어	의미
ACN	아세토니트릴
DIPEA	디이소프로필아민
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
EtOH	에탄올
EtOAc	에틸 아세테이트
THF	테트라히드로푸란
DCM	디클로로메탄
TBAF	테트라- <i>n</i> -부틸암모늄 플루오라이드
DMF	N,N'-디메틸포름아미드
TFA	트리플루오로아세트산
DAST	디에틸아미노황 트리플루오라이드
Tf ₂ O	트리플루오로메탄술폰산 무수물
dba	디벤질리덴아세톤
Xantphos	4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐
dcpf	1,1'-비스(디시클로헥실포스포노)페로센
dppf	1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센
MeOH	메탄올
DIC	N,N'-디이소프로필카르보디이미드
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
DIAD	디이소프로필 아조디카복실레이트
LC	액체 크로마토그래피
MS	질량 분광측정법
rt	실온
Pd/C	탄소 상 팔라듐
Et	에틸

[0187]

약어	의미
Me	메틸
h	시간
°C	섭씨
PBSF	피플루오로부탄술폰닐 플루오라이드
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸로[4,5- <i>b</i>]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
DMA	디메틸아세트아미드
MW	마이크로웨이브
AcOH	아세트산
DMAP	4-디메틸 아미노피리딘
Boc	Tert-부톡시 카르보닐
AcCl	아세틸 클로라이드
min	분
MHz	메가헤르츠
m-CPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산

[0188]

[0189] 중간체-1



[0190]

[0191] 단계-1

[0192]

-10°C로 냉각된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모피리딘-3-올 (1.70 g, 9.77 mmol)을 첨가하였다. 진한 황산 (5 mL)을 N₂ 분위기 하에 천천히 교반하면서 -10°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 계속 교반하고, 4-브로모피리딘-3-올을 완전히 용해시켜 투명한 용액을 형성하였다. 질산 (발연, 437 μL, 9.77 mmol)을 -10°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에 서서히 도달하도록 하고 (~1.5시간), 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음 (~150 g)에 매우 조심스럽게 부었다. 켄칭이 완결된 후, 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 포화 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올 (조 물 질로서 1.01 g)을 수득하였다. 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0193]

GCMS (M) m/z: 218.0 [M]⁺. GC 체류 시간 7.36분.

[0194]

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[0195] 단계-2

[0196]

교반 막대가 구비된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-2-니트로피리딘-3-올 (6 g, 27.4 mmol) 및 DMF (100 mL)를 채웠다. 혼합물을 실온에서 교반하여 투명한 용액 (~5분)을 형성하였다. K₂CO₃ (7.57 g, 54.8 mmol)을 이 용액에 조금씩 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (3.43 mL, 54.8 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 빙냉수 (2 x 100 mL) 및 포화 염수 용액 (100 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 생성된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 이를 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 이동상으로서 석유 에테르 중 0-25% EtOAc를 사용하여 정제하여 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘을 회백색 고체 (4.61 g, 71% 수율)로서 수득하였다.

[0197]

MS (M+1) m/z: 234.9 [M+H]⁺. LC 체류 시간 0.66분 [방법 B].

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

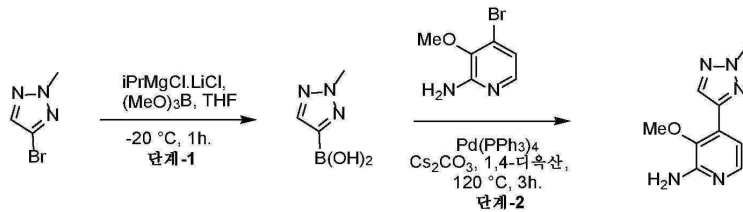
[0199] 단계-3

[0200] 교반 막대가 구비된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-3-메톡시-2-니트로피리딘 (4.70 g, 21.5 mmol), AcOH (20 mL), EtOH (20 mL) 및 물 (10 mL)을 채웠다. 혼합물을 실온에서 교반하여 투명한 용액 (~5분)을 형성하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 철 분말 (12.0 g, 151 mmol)을 0°C에서 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 셀라이트 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 세척하였다. 여과물을 순차적으로 포화 수성 NaHCO_3 (2 x 100 mL) 및 포화 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (230-400 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 0%에서 60% EtOAc를 사용하여 정제하여 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (3.5 g, 80% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0201] MS (M+1) m/z: 205.0 [M+H]⁺. LC 체류 시간 0.66분 [방법 B].

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

[0203] 중간체-2



[0204]

[0205] 단계-1

[0206] THF (50 mL) 중 4-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸 (5.0 g, 30.9 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 염화리튬 착물 (3.17 g, 30.9 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, -20°C로 추가로 냉각시켰다. 이어서, 이 용액에 트리메틸 보레이트 (0.64 mL, 5.7 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 -20°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 수성 1N HCl을 사용하여 pH~ 5 까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 다시 추출하고, 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 용매를 압력 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 생성된 조 생성물을 n-헵탄 20 mL로 세척하여 목적 (2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)보론산 (2.6 g, 66.3% 수율)을 수득하였다.

[0207] MS (M+1) m/z: 128.0 [M+H]⁺. LC 체류 시간 0.66분 [방법 B].

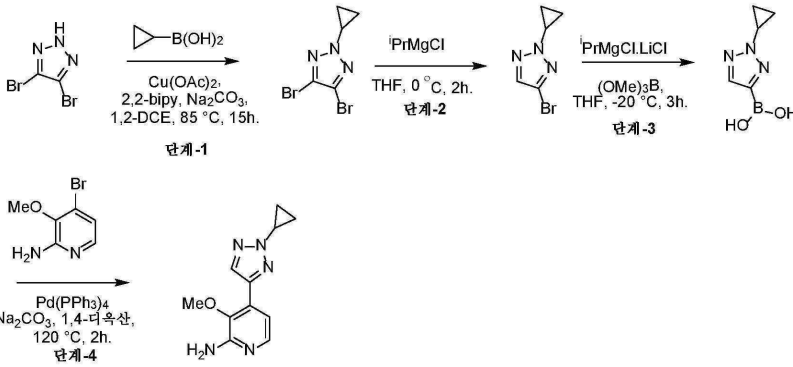
[0208] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.12 (s, 3H).

[0209] 단계-2

[0210] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (0.3 g, 1.478 mmol)의 용액에 탄산세슘 (0.963 g, 2.96 mmol), (2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)보론산 (0.281 g, 2.216 mmol)을 첨가하고, N_2 기체 하에 5분 동안 퍼징하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.085 g, 0.074 mmol)을 첨가한 다음, 밀봉된 튜브 내에서 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸아세테이트 (25 mL)로 세척하였다. 여과물을 순차적으로 물 (25 mL) 및 포화 염수 용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 0에서 30% EtOAc를 사용하여 정제하여 목적 생성물 3-메톡시-4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-아민 (0.22 g, 72.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0211] MS (M+1) m/z: 206.2 [M+1]⁺. LC 체류 시간 0.36분 [방법 A].

[0212] 중간체-3



[0213]

[0214] 단계-1

[0215] 1000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서 1,2-디클로로에탄 (500 mL) 중 아세트산구리(II) (29.3 g, 161 mmol)의 교반 현탁액에 2,2'-비피리딘 (25.2 g, 161 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 환류하였다. 1,2-디클로로에탄 (1000 mL) 중 시클로프로필보론산 (34.1 g, 397 mmol), 4,5-디브로모-2H-1,2,3-트리아졸 (30 g, 132 mmol) 및 탄산나트륨 (28.0 g, 264 mmol)을 3000 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 녹인 다음, 상기 제조된 아세트산구리(II)-2,2'-비피리딘 착물 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 기체 하에 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 O₂ 기체로 15분 동안 퍼징한 다음, 85°C에서 15시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (1000 mL)으로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DCM (2 x 500 mL)으로 완전히 세척하였다. 수집된 여과물을 수성 1.5 N HCl (2 x 1000 mL)에 이어서 염수 용액 (1000 mL)으로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 잔류물을 실리카 겔 (230-400 메쉬) 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 2에서 5% EtOAc를 사용하여 정제하여 4,5-디브로모-2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸 (18 g, 46.4% 수율)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0216] GCMS (M) m/z: 266.8 [M]⁺. GC 체류 시간 3.25분.

[0217] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.01-3.98 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H).

[0218] 단계-2

[0219] THF (180 mL) 중 4,5-디브로모-2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸 (18 g, 67.4 mmol)의 교반 용액에 -20°C에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 (84 mL, 169 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 0°C로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하고, 물 (500 mL)에 이어서 염수 (500 mL)로 세척하였다. 수집된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0220] 석유 에테르 중 5% EtOAc를 사용하여 실리카 겔 (230-400 메쉬) 상에서 크로마토그래피하여 목적 4-브로모-2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸 (12 g, 90% 수율)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[0221] GCMS (M) m/z: 186.9 [M]⁺. GC 체류 시간 2.36분.

[0222] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.29-1.14 (m, 2H).

[0223] 단계-3

[0224] THF (100 mL) 중 4-브로모-2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸 (12.0 g, 63.8 mmol)의 교반 용액에 THF 중 이소프로필마그네슘 클로라이드 염화리튬 착물 1.3 M (58.9 mL, 77 mmol)을 10°C에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 10°C에서 2시간 동안 교반한 다음, -20°C로 추가로 냉각시켰다. 이어서 이 용액에 트리메틸 보레이트 (2.487

g, 23.93 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 1N HCl을 사용하여 pH ~ 5까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 400 mL)로 추출하고, 물 (200 mL)에 이어서 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 생성된 조 잔류물을 디에틸 에테르:n-펜탄 (1:1) 150 mL로 세척하여 목적 생성물 (2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)보론산 (6 g, 55.3% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0225] MS (M+1) m/z: 154.1 [M+1]⁺. LC 체류 시간 1.03분 [방법 B].

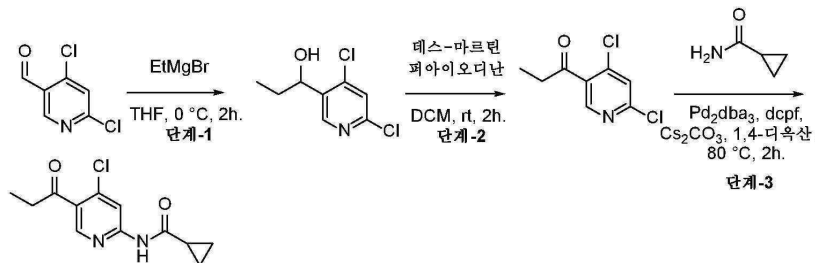
[0226] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H).

[0227] 단계-4

[0228] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 4-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (0.11 g, 0.542 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘 (0.353 g, 1.084 mmol), (2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)보론산 (0.124 g, 0.813 mmol)을 첨가하고, N₂ 기체 하에 5분 동안 퍼징하고, 이어서 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 첨가한 다음, 밀봉된 튜브 내에서 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸아세테이트 (25 mL)로 세척하였다. 여과물을 순차적으로 물 (20 mL) 및 포화 염수 용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0에서 2% 메탄올을 사용하여 정제하여 목적 4-(2-시클로프로필-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-3-메톡시피리딘-2-아민 (103 mg, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0229] MS (M+1) m/z: 232.2 [M+1]⁺. LC 체류 시간 1.38분 [방법 A].

[0230] 중간체-4



[0231]

[0232] 단계-1

[0233] THF (100 mL) 중 4,6-디클로로니코틴알데히드 (8.5 g, 48.3 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 에틸마그네슘 브로마이드 (48.3 mL, 145 mmol, 디에틸 에테르 중 3.0 M)를 첨가하고, 이 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH₄Cl 용액 (100 mL)으로 쉐킷하고, 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 혼합물을 실리카 젤 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4,6-디클로로피리딘-3-일) 프로판-1-온 (4.35 g, 38.4% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0234] MS (M+1) m/z: 206.0 [M+H]⁺. LC 체류 시간 1.75분 [방법 B].

[0235] 단계-2

[0236] DCM (100 mL) 중 1-(4,6-디클로로피리딘-3-일)프로판-1-올 (4.35 g, 21.11 mmol)의 교반 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (17.91 g, 42.2 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% Na₂CO₃ 용액 (50 mL)으로 쉐킷하고, 에틸 아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 혼합물을 실리카 젤 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4,6-디클로로피리딘-3-일)프로판-1-온 (3.7 g, 86% 수율)을 얻

황색 고체로서 수득하였다.

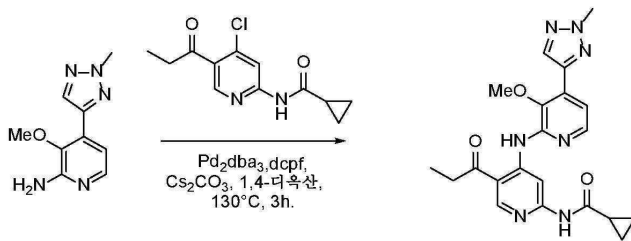
[0237] MS (M+1) m/z: 204.0 [M+H]⁺. LC 체류 시간 1.44분 [방법 B].

[0238] 단계-3

[0239] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 1-(4,6-디클로로피리딘-3-일)프로판-1-온 (0.2 g, 0.98 mmol)의 교반 용액에 시클로프로판카르복스아미드 (0.1 g, 1.18 mmol), 탄산세슘 (0.96 g, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 기체 하에 5분 동안 탈기한 다음, 1,1'-비스(디시클로헥실포스포노)페로센 (0.68 g, 1.18 mmol), Pd₂dba₃ (0.18 g, 0.196 mmol)를 첨가하고, 추가로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시린지 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc)에 의해 정제하여 N-(4-클로로-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드 (0.1 g, 40.4% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0240] MS (M+1) m/z: 253.0 [M+H]⁺. LC 체류 시간 2.25분 [방법 B].

[0241] 실시예-1



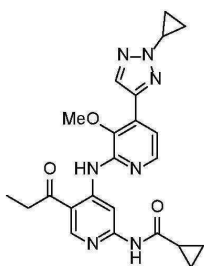
[0242]

[0243] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 N-(4-클로로-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드 (200 mg, 0.791 mmol)의 용액에 탄산세슘 (516 mg, 1.583 mmol), 3-메톡시-4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-아민 (162 mg, 0.791 mmol)을 첨가하고, N₂ 기체 하에 5분 동안 탈기하고, 이어서 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (43.8 mg, 0.079 mmol) 및 Pd₂dba₃ (36.2 mg, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 130°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0에서 2% 메탄올을 사용하여 정제하고, 디에틸 에테르 (20 mL)로 연화처리하여 목적 생성물 N-(4-((3-메톡시-4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복스아미드 (54 mg, 15.9% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0244] MS (M+1) m/z: 422.0 [M+H]⁺. LC 체류 시간 2.29분 [방법 B].

[0245] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.87-0.83 (m, 4H).

[0246] 하기 실시예 2를 실시예 1의 제조와 유사한 방식으로 제조하였다.



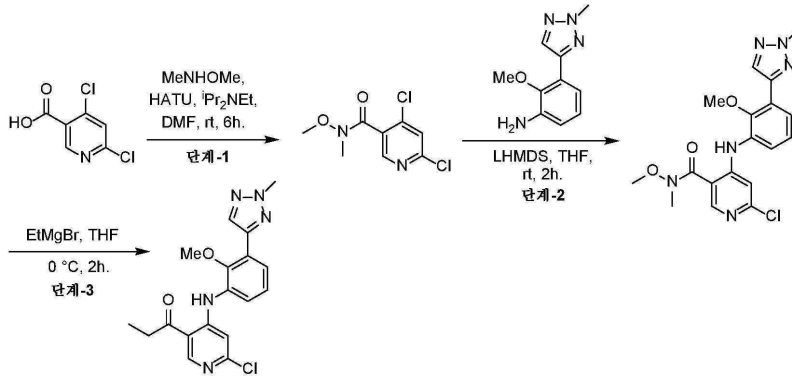
[0247]

실시예 번호	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (분) [방법]
2	447.50	448.2	1.81 [B]

[0248]

[0249]

중간체-5



[0250]

[0251]

단계-1

[0252]

DMF (220 mL) 중 4,6-디클로로니코틴산 (15.0 g, 78.0 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 DIPEA (27.3 mL, 156.0 mmol) 및 HATU (44.6 g, 117.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 (5.73 g, 94.0 mmol)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 냉수 (150 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 목적 생성물 4,6-디클로로-N-메톡시-N-메틸니코틴아미드 (12.5 g, 66.9% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0253]

MS (M+1) m/z: 235.4 [M+H]⁺, LC 체류 시간 1.36분 [방법 B].

[0254]

단계-2

[0255]

THF (20 mL) 중 4,6-디클로로-N-메톡시-N-메틸니코틴아미드 (0.8 g, 3.40 mmol) 및 2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아닐린 (0.69 g, 3.40 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 LiHMDS (10.21 mL, 10.21 mmol, THF 중 1 M 용액)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl 용액 (30 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 6-클로로-N-메톡시-4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (0.85 g, 58.6% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0256]

MS (M+1) m/z: 403.1 [M+H]⁺, LC 체류 시간 2.06분 [방법 B].

[0257]

단계-3

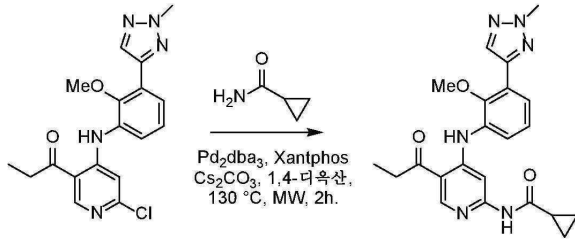
[0258]

THF (10 mL) 중 6-클로로-N-메톡시-4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-N-메틸니코틴아미드 (0.2 g, 0.5 mmol)의 교반 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (0.5 mL, 1.5 mmol, 디에틸 에테르 중 3.0 M 용액)를 0°C에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 수성 NH₄Cl 용액 (20 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 1-(6-클로로-4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)피리딘-3-일)프로판-1-온 (0.14 g, 72.5% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0259]

MS (M+1) m/z: 372.1 [M+H]⁺, LC 체류 시간 2.17분 [방법 B].

[0260] 실시예 3



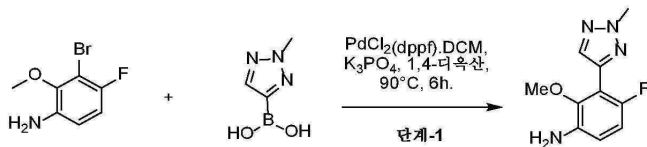
[0261]

[0262] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 1-(6-클로로-4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)피리딘-3-일)프로판-1-온 (150 mg, 0.403 mmol)의 교반 용액에 주위 온도에서 탄산세슘 (329 mg, 1.009 mmol) 및 시클로프로판카르복사미드 (68.7 mg, 0.807 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 5분 동안 탈기하였다. Pd₂dba₃ (73.9 mg, 0.081 mmol) 및 Xantphos (46.7 mg, 0.081 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 5분 동안 탈기시켰다. 생성된 반응 혼합물을 MW 하에 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc (50 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 N-(4-((2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (40 mg, 23.16% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0263] MS (M+1) m/z: 421.0 [M+H]⁺, LC 체류 시간 1.18분 [방법 A].

[0264] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.06 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.79 (m, 4H).

[0265] 중간체-6



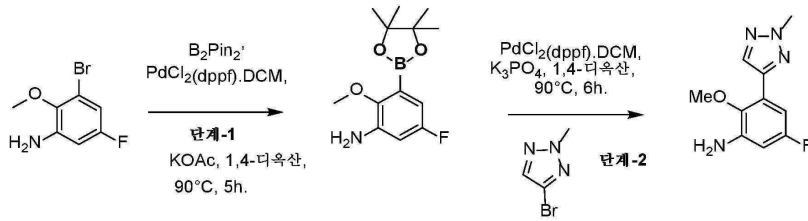
[0266]

[0267] 단계-1

[0268] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 3-브로모-4-플루오로-2-메톡시아닐린 (800 mg, 3.64 mmol) 및 (2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)보론산 (554 mg, 4.36 mmol)의 교반 용액에 수성 2N K₃PO₄ 용액 (3.6 mL, 7.28 mmol)을 첨가하고, N₂ 하에 5분 동안 탈기하였다. 이어서 PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (297 mg, 0.364 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 밀봉된 튜브 내에서 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세척하였다. 여과물을 순차적으로 물 (40 mL) 및 포화 염수 용액 (40 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 (100-200 메쉬) 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 석유 에테르 중 EtOAc 30-35%를 사용하여 정제하여 생성물 목적 생성물 4-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아닐린 (520 mg, 64.4% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0269] MS (M+1) m/z: 223.2 [M+H]⁺, LC 체류 시간 1.16분 [방법 A].

[0270] 중간체-7



[0271]

[0272] 단계-1

[0273] 밀봉된 튜브에서 1,4-디옥산 (20 mL) 중 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린 (2 g, 9.09 mmol)의 교반 용액에 주위 온도에서 비스핀 (2.308 g, 9.09 mmol) 및 KOAc (0.892 g, 9.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 기체 하에 5분 동안 퍼징한 다음, PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (0.742 g, 0.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (50 mL) 및 포화 염수 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 (100-200 메쉬) 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 20-25% EtOAc를 사용하여 정제하여 목적 생성물 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (2 g, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

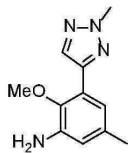
[0274] MS (M+1) m/z: 267.8 (M+H)⁺, LC 체류 시간 2.43분 [방법 A].

[0275] 단계-2

[0276] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 5-플루오로-2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (989 mg, 3.70 mmol) 및 4-브로모-2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸 (500 mg, 3.09 mmol)의 교반 용액에 수성 2N K₃PO₄ 용액 (4.63 mL, 9.26 mmol)을 첨가하고, N₂ 기체 하에 5분 동안 퍼징하였다. PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (252 mg, 0.309 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 염수 (25 mL)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 (100-200 메쉬) 칼럼 크로마토그래피 하에 석유 에테르 중 35% EtOAc를 사용하여 정제하여 목적 생성물 5-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아닐린 (0.6 g, 38% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0277] MS (M+1) m/z: 223.0 (M+H)⁺, LC 체류 시간 1.95분 [방법 A].

[0278] 하기 중간체 8을 중간체 7의 제조와 유사한 방식으로 3-브로모-2-메톡시-5-메틸아닐린으로부터 제조하였다.

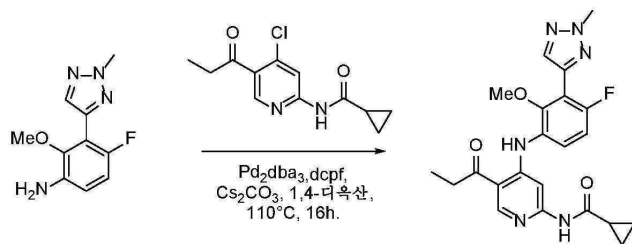


[0279]

중간체 번호	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (분) [방법]
8	218.26	219.2	1.04 [A]

[0280]

[0281] 실시예 4



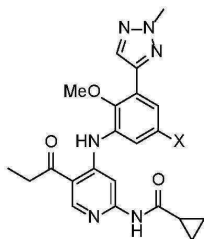
[0282]

[0283] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아닐린 (376 mg, 1.691 mmol), N-(4-클로로-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (200 mg, 0.791 mmol), 탄산세슘 (774 mg, 2.374 mmol)의 혼합물을 N₂ 기체를 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서 1,1'-비스(디시클로헥실포스피노)페로센 (45.8 mg, 0.079 mmol), Pd₂dba₃ (36.2 mg, 0.040 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 기체를 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. 이어서 반응 용기를 밀봉하고, 110°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 0.45 마이크로미터 나일론 필터를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 N-(4-(4-플루오로-2-메톡시-3-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)아미노)-5-프로피오닐피리딘-2-일)시클로프로판카르복사미드 (130 mg, 36.8% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다.

[0284] MS (M+1) m/z: 439.2 [M+H]⁺, LC 체류 시간 2.517분 [방법 B].

[0285] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.13 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.80-0.78 (m, 4H).

[0286] 하기 실시예 (5-6)를 실시예 4의 제조와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0287]

실시예 번호 ^a	X	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (분) [방법]
5	F	438.46	439.0	3.11 [A]
6	CH ₃	434.5	435.2	2.91 [A]

[0288]

[0289] ^a = dcpf 대신에, 제조에서 리간드로서 사용된 Rac-BINAP.

실시예 번호	¹ H NMR
2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.34 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 5H), 0.89-0.87 (m, 4H).
5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.21 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.15 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 4H).
6	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.15 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.15 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.86-0.83 (m, 4H).

[0290]

- [0291] 생물학적 검정
- [0292] 본 발명의 화합물에 대한 활성을 나타내기 위해 하기 검정을 사용한다.
- [0293] 뇌 침투 생체내 검정
- [0294] 약동학적 연구를 C57BL6 야생형 마우스 (실험당 n=3)를 사용하여 수행하여 본 발명의 화합물의 뇌 및 혈장 노출을 결정하였다. 화합물을 10 mg/kg의 최종 농도를 위해 5% 에탄올; 90% PEG 300; 5% TPGS의 용액 중에서 5 mL/kg으로 경구로 투여하였다. 마우스를 투여 1시간 후에 안락사시키고, 혈장 및 뇌를 수집하고, 분석을 위해 동결시켰다. 뇌 조직을 1:1 부피의 블랭크 C57BL6 마우스 혈장에서 균질화하였다. 혈장 및 뇌 균질물 중 화합물의 농도를 LC-MS 분석에 의해 결정하였다.
- [0295] Caco-2 세포에서의 양방향 투과성 검정
- [0296] 개관
- [0297] 기재된 화합물을 Caco-2 양방향 투과성 검정에서 시험하여 그의 투과성 및 유출 기질 잠재력을 평가하였다. 화합물 (3 μM에서 삼중으로)을 37°C에서 2시간 동안 pH 7.4 (0.5% 소 혈청 알부민 [BSA]함유)의 검정 완충제 중에서 Caco-2 세포와 함께 인큐베이션한 다음, LC-MS 분석을 위해 추출하여 반응 혼합물 중 그의 농도를 결정하고, 투과 계수, 유출 비 및 회수를 계산하였다.
- [0298] 물질 및 방법
- [0299] Caco-2 (백인 결장 선암종) 세포를 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (버지니아주 마나사스)으로부터 입수하였다. 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM), N-2-히드록시에틸피페라진-N'-2-에탄술폰산 (HEPES) 완충제, 비필수 아미노산, L-글루타민, 페니실린-G-스트렙토마이신, 및 열-불활성화 태아 소 혈청 (FBS)을 킵코/인비트로젠 (캘리포니아주 칼스배드)으로부터 구입하였다. 0.4-μm 세공 크기 폴리카르보네이트 막을 갖는 96 웰 (표면적: 0.11 cm²) 트랜스웰 플레이트 및 저-결합 트랜스웰 클러스터 플레이트를 시그마 알드리치 (미주리주 세인트 루이스)로부터 구입하였다. 저결합 96-웰 플레이트를 코닝 (뉴욕주 코닝)으로부터 구입하였다. HEPES를 사용하여 헝크 평형 염 용액 (HBSS)을 pH 7.4로 조정함으로써 변형된 헝크 평형 염 용액 (MHBSS)을 제조하였다. HBSS, 디곡신, 및 소 혈청 알부민 (BSA)을 시그마 (미주리주 세인트 루이스)로부터 구입하였다. 여과 블록 (2 mL, 96 웰)을 와트만 (독일 프라이부르크)으로부터 구입하였다. 모든 용매는 분석 등급이었다.
- [0300] 세포 제조
- [0301] 검정 14 내지 28일 전에, Caco-2 세포를 96-웰 트랜스웰 플레이트에서 웰당 1.8 x 10⁵개 세포/cm², 대략 2.0 x 10⁴개 세포의 밀도로 폴리카르보네이트 필터 막 상에 시딩하였다. 세포를 10% 태아 소 혈청, 10 mM HEPES, 1% 비필수 아미노산, 2 mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린-G, 및 100 μg/mL 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM으로 이루어진 배양 배지에서 성장시켰다. 배양 배지를 3일마다 교체하고, 세포를 95% 상대 습도 및 5% CO₂ 분위기에서 37°C에서 유지하였다. 세포를 검정 직전에 치밀 접합부 형성에 대해 평가하였다 (하기 품질 관리 섹션 참조).
- [0302] 화합물 제조
- [0303] 화합물을 100% DMSO 중 10 mM로 가용화시켰다. 완전한 가용화의 육안 확인 후에, 화합물의 10 mM 원액을 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 100% DMSO 중에 추가로 연속 희석하여 0.3 mM의 100x 원액 농도를 생성하였다. 4종의 대조군 화합물을 기재된 화합물과 함께 시험하고, 이들을 0.3 mM의 100x 농도로 사중으로 플레이팅하였다.
- [0304] 투과성 평가
- [0305] 기재된 화합물을 3 μM의 최종 농도에서의 단일 실험에서 삼중으로 시험하였다. 검정에 사용된 세포 계대는 QC 기준을 통과하였다 (하기 품질 관리 섹션 참조). 연구는 14 내지 28일 동안 배양된 Caco-2 세포 단층을 사용하여 20 내지 80의 세포 계대수로 수행하였다. 검정 (수송) 완충제는 pH 7.4로 조정된 MHBSS 및 0.5% BSA로 이루어졌다. 100x 화합물 플레이트로부터, 화합물의 100% DMSO 원액 8 μL를 검정 완충제 800 μL에 첨가하고, 잘 혼합하고, 여과하여 검정 인큐베이션 전에 최종 제조 단계로서 임의의 침전물을 제거하였다. 기재된 화합물 및 대조군 화합물의 표적화된 최종 시험 농도는 3 μM이었다. 여과물은 검정을 위한 공여 용액으로서 (양쪽 방향으로) 사용된 초기 원액 화합물 용액을 나타냈다. 수용 용액은 단지 검정 완충제였다.

[0306] 검정 실행 직전에, 각각의 세포 단층을 검정 완충제로 3회 세척하여 모든 미량의 배양 배지를 제거하였다. 96-웰 트랜스웰 저-결합 클러스터 플레이트의 정단 트랜스웰 구획에 100 μ L 검정 완충제 \pm 화합물을 첨가하고 기저측 구획에 200 μ L 검정 완충제 \pm 화합물을 첨가하여 투과성 연구를 개시하였다. 정단-대-기저측 (A \rightarrow B) 투과성 (흡수 방향)의 경우, 화합물 또는 대조군 화합물 (1x 공여 용액)을 함유하는 완충제를 정단 구획 (공여 웰)에 넣은 한편, 완충제 단독을 상응하는 기저측 구획 (수용 웰)에 넣었다. 기저측-대-정단 (B \rightarrow A) 투과성 (분비 방향)의 경우, 화합물 또는 대조군 화합물 (1x 공여 용액)을 함유하는 완충제를 기저측 구획 (공여 웰)에 넣은 한편, 완충제 단독을 상응하는 정단 구획 (수용 웰)에 넣었다. 이어서, 트랜스웰을 95% 상대 습도 및 5% CO₂ 분위기에서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 75 μ L를 각각의 정단 및 기저측 구획 으로부터 제거하고, 내부 표준으로서 250 nM 프로프라놀롤, 250 nM 디클로페낙 및 500 nM 톨부타미드를 함유하는 75 μ L/웰의 아세토니트릴로 사전에 로딩된 96-웰 저-결합 플레이트로 옮겼다. 샘플을 후속적으로 LC-MS/MS에 의해 분석하여 기재된 화합물 및 대조군 화합물의 농도를 결정하였다.

[0307] 검정 샘플의 분석

[0308] 검정 샘플 중 기재된 화합물 및 대조군 화합물의 농도를 LC-MS/MS에 의해 결정하였다. AB 사이엑스 4500/5500/6500 멀티플렉스 시스템은 구매 용리를 위한 SCL-20Avp 제어기를 갖는 2원 시마즈 20ADvp 펌프, 및 LS1 오토샘플러, 및 전기분무 이온화 (ESI) 모드 하에 작동되는 AB 사이엑스 4500/5500/6500 삼중 사중극자 질량 분광계의 2 세트로 이루어졌다. 샘플 분석을 위한 최적 SRM 조건을 얻기 위해, 화합물 원액으로부터 제조된 메탄올 및 물의 혼합물 (1:1, v/v) 중 5 μ M 표준 용액으로의 포화 제어를 특색으로 하는 디스커버리퀀트 (DiscoveryQuant)TM (AB 사이엑스)를 사용하여 각각의 화합물에 대한 MS/MS 최적화를 수행하였다. 75%의 이동상 B (아세토니트릴 중 0.2% 포름산) 및 25% 이동상 A (물 중 0.2% 포름산)의 등용매 용리 하에 40 μ L의 주입 부피로 유동 주입 분석을 사용하여 최적화를 수행하였다.

[0309] 샘플의 5- μ L 분취물을 주입한 다음, A (물 중 0.2% 포름산) 및 B (아세토니트릴 중 0.2% 포름산)로 이루어진 이동상을 사용하는 구매 용리 하에 키네틱스 XB-C18, 2.6 μ m, 2.1 x 30 mm 칼럼 상에서 분리하였다.

시간 (s)	길이 (s)	유량 (mL/분)	구매	%A	%B
0	5	0.7	단계	98	2
5	25	0.7	경사	2	98
30	20	0.7	단계	2	98
50	30	0.7	단계	98	2

[0310]

[0311] A = 물 중 0.2% 포름산; B = 아세토니트릴 중 0.2% 포름산

[0312] 디스커버리퀀트TM는 기재된 화합물 및 참조 화합물에 대한 최적의 이온화 극성 (양성 또는 음성), 전구체 및 생성물 이온, 디클러스터링 전위, 및 충돌 에너지를 자동으로 결정하였다. 최적화된 SRM MS/MS 조건을 샘플 분석에 사용하였다. 기재된 화합물 또는 대조군 화합물 대 내부 표준의 피크 면적 비를 정량화에 사용하였다. 투여 용액 중 화합물의 피크 면적 비를 사용하여 샘플 중 화합물 농도를 결정하였다.

[0313] 데이터 분석

[0314] 하기 결과를 기재된 화합물에 대해 기록하였다: 투과 계수 (Pc [초당 나노미터]), 유출 비 및 퍼센트 회수.

[0315] Pc 값은 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

$$Pc = \frac{C_{At} \times V_A}{S \times C_{D0} \times t}$$

[0316]

[0317] 여기서:

[0318] C_{At} = 시간 t 후 수용 웰 중 시험 화합물의 농도,

[0319] V_A = 수용 웰에서의 부피,

[0320] S = 막의 표면적 (0.11 cm²),

[0321] C_{D0} = 공여 웰에서의 시험 화합물의 초기 농도,

[0322] t = 인큐베이션 시간.

[0323] 유출 비를 하기와 같이 계산하였다:

[0324]
$$\text{유출 비} = \frac{P_{C(B \rightarrow A)}}{P_{C(A \rightarrow B)}}$$

[0325] 회수 (%)는 (합한) 인큐베이션 시간의 종료 시 공여 및 수용 검정 구획에 존재하는 시험 화합물의 총량 (nmol) 을 검정 인큐베이션 전 공여 구획에 첨가된 시험 화합물의 총량 (nmol)의 분율 (백분율)로 표현함으로써 계산하였다. 이는 하기 방정식을 사용하여 계산하였다:

[0326]
$$\% \text{ 회수} = \frac{C_{Dt} \times V_D + C_{At} \times V_A}{C_{D0} \times V_D} \times 100$$

[0327] 여기서:

[0328] C_{D0} = 공여 웰에서의 시험 화합물의 초기 농도,

[0329] V_D = 공여 웰에서의 부피,

[0330] C_{Dt} = 시간 t 후 공여 웰에서의 농도,

[0331] C_{At} = 시간 t 후 수용 웰에서의 농도,

[0332] V_A = 수용 웰에서의 부피.

[0333] 품질 관리

[0334] 검증일에 사용된 트랜스웰 플레이트 중 하나에서의 Caco-2 세포를 경상피 전기 저항 (TEER) 측정을 사용하여 치밀 접합부 형성에 대해 평가하였다. TEER 평가를 EVOM 저항성 측정기 (월드 프리시전 인스트루먼트, 플로리다 주 사라소타)를 사용하여 수행하였다. 트랜스웰 플레이트의 각각의 웰은 TEER 값 > 600 Ω · cm²를 나타냈고, 세포 계대배양 및 상기 플레이팅 배치의 모든 플레이트는 검증에 허용되었다.

[0335] 투과성 범위를 포괄하는 Pc 값을 갖는 4종의 대조군 화합물을 각각의 실험에 기재된 화합물과 함께 시험하였다. 본 검증에 대한 수용 기준은 3 μM에서의 대조군 화합물에 대한 결과가 허용되는 이력 범위 내에 있을 것을 요구한다. 이들 4종의 대조군에 대해 역사적으로 관찰된 Pc 값 및 유출 비의 허용되는 범위를 표 B에 나타낸다.

[0336] 이들 연구에서, 모든 대조군 화합물에 대한 결과는 그의 각각의 이력 범위 내에 있었다. 따라서, 검증 데이터는 Caco-2 세포에서의 양방향 투과성에 대한 기재된 화합물의 데이터 분석 및 평가를 위해 수용되었다.

표 B: Caco-2 세포 검증에서의 양방향 투과성 - 대조군 화합물에 대한 이력 결과			
화합물	Pc (A→B) (nm/s)	Pc (B→A) (nm/s)	유출 비
디곡신	18 ± 7	265 ± 74	14.7
나돌롤	20 ± 9	25 ± 11	1.3
아테놀롤	19 ± 8	27 ± 10	1.4
베라파밀	120 ± 20	160 ± 40	1.3

[0337] 값은 평균 ± 표준 편차임.

[0339] Pc = 투과 계수. A→B= 정단-에서-기저측. B→A = 기저측-에서-정단.

[0340] 인간 전혈에서의 IFN α-유도된 STAT 인산화

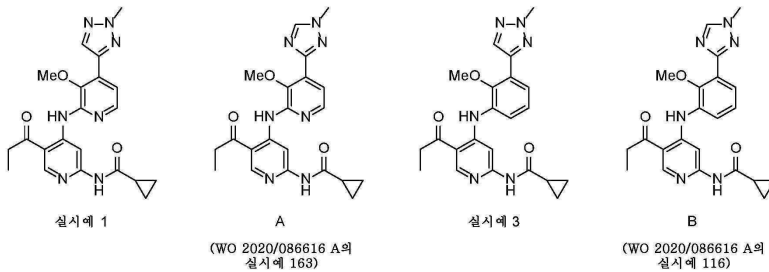
[0341] 화합물과 함께 1시간 동안 인큐베이션한 후, 인간 전혈 (항응고제로서 ACD-A를 사용하여 채혈함)을 1000 U/mL 제조함 인간 IFN α A/D (알앤디 시스템즈 11200-2)로 15분 동안 자극하였다. 고정/용해 완충제 (BD 558049)를 첨가함으로써 자극을 정지시켰다. 세포를 CD3 FITC 항체 (BD 555916)로 염색하고, 세척하고, 펄 III 완충제 (BD 558050)를 사용하여 얼음 상에서 투과화하였다. 이어서, 세포를 알렉사-플루오르 647 pSTAT5 (pY694) 항체 (BD 612599)로 60분 동안 염색한 후, iQue 플러스 상에서 분석하였다. pSTAT5 발현의 양을 CD3 양성 집단에 대해 게이팅한 후 중앙 형광 강도에 의해 정량화하였다.

[0342] 표 1: 인간 전혈 검증에서 예시된 화합물의 효력

Ex. #	인간 전혈 IFN α pSTAT5 IC50 (μ M)	Caco-2 AB (nm/s)	Caco-2 유출 비
1	0.037	663	0.1
2	0.40	180	0.2
3	0.46	183	0.5
4	0.28	545	0.4
5	0.71	258	0.3
6	0.77	152	0.3

[0343]

[0344] 표 2: 실시예 1 및 3과 화합물 A 및 B의 CNS 침투 프로파일의 비교:



[0345]

화합물	혈장에 대한 뇌에서의 노출의 비 (마우스) (1 h, 10 mpk, po)
실시예 1	3.1
A	0.14
실시예 3	3.0
B	0.05

[0346]

[0347] 놀랍게도, 본 발명의 1,2,3-치환된 트리아졸 화합물은 구조적으로 유사한 1,2,4-치환된 트리아졸 화합물보다 유의하게 더 높은 뇌 대 혈장 비를 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 혈액-뇌 장벽을 침투할 수 있고, 특정 신경계 장애의 치료에 유용할 수 있다.