



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월05일

(11) 등록번호 10-2551597

(24) 등록일자 2023년06월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/18 (2006.01) *A61K 31/5025* (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01) *C07D 498/22* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/18 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7020262
- (22) 출원일자(국제) 2016년02월05일
 심사청구일자 2021년01월07일
- (85) 번역문제출일자 2017년07월19일
- (65) 공개번호 10-2017-0113551
- (43) 공개일자 2017년10월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/016708
- (87) 국제공개번호 WO 2016/127024
 국제공개일자 2016년08월11일
- (30) 우선권주장
 62/112,793 2015년02월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2014121942 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
메르크 파텐트 게엠베하
 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
- (72) 발명자
첸, 샤오링
 미국, 매사추세츠주 02467, 체스트넛 힐, 유906에스, 하몬드 폰드 파크웨이 250
란, 루오쑤
 미국, 매사추세츠주 02452, 월섬, 유닛 6309, 클락타워 드라이브 204
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인성암

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 홍승우

(54) 발명의 명칭 IRAK 억제제로서 피리다지는 매크로사이클 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은, IRAK 억제제로서 유용한, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것이다. 링 A는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로 원자를 갖는 5-6 구성원자의 모노시클릭 헤테로아릴 링이며, 이는 선택적으로 치환된다.

(52) CPC특허분류

C07D 498/16 (2013.01)

C07D 498/22 (2013.01)

(72) 발명자

조랑드-르브뵁, 캐서린

미국, 매사추세츠주 02474, 알링턴, 아파트 1, 브
록스 애비뉴 175

유, 헨리

미국, 매사추세츠주 02481, 웰즐리, 버크 라인 25

구토피로스, 안드레아스

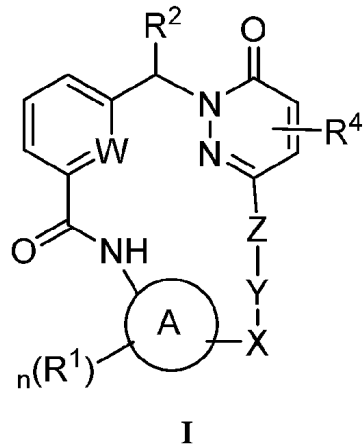
미국, 매사추세츠주 02118, 보스턴, 아파트 5, 우
스터 스트리트 73

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



여기서:

링 A는 피라졸릴이며, 이는 선택적으로 치환되며;

X는 없거나, -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이며; 또는 X는 (CRR)_m-O-, -(CRR)_mS-, -(CRR)_mSO₂-, -(CRR)_mSO-, -(CRR)_mC(O)-, -(CRR)_mCO₂-, -(CRR)_mC(O)N(R)-, -(CRR)_mOC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRC(O)-, -(CRR)_mNRC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRSO₂-, 또는 -(CRR)_mN(R)-이며;

Y는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬패틱이며;

Z는 없거나, 2가 C₃₋₁₀ 아릴, 2가 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이며;

W는 CR 또는 N이며;

각 R은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬패틱, C₃₋₁₀ 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다; 또는

동일한 원자 상의 2개 R기가 이에 부착된 원자들과 함께 C₃₋₁₀ 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 선택적으로 치환되고;

각 R¹은 독립적으로 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂;

R^2 는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

R^4 는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

각 m은 독립적으로 1 또는 2; 및

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 2

삭제

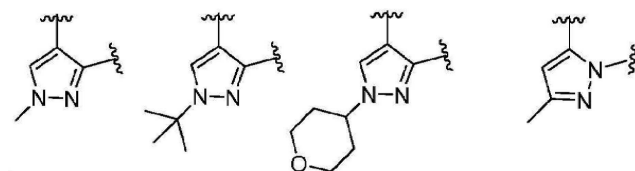
청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

여기서 링 A는



용가능한 염.

인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허

청구항 5

제1항에 있어서,

여기서 X는 없거나 또는 X는 -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, 또는 -NRSO₂-이며; 또는 X는 -(CRR)_mC(O)-, -(CRR)_mCO₂-, -(CRR)_mC(O)N(R)-, -(CRR)_mOC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRC(O)-, -(CRR)_mNRC(O)N(R)-, 또는 -(CRR)_mNRSO₂-인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

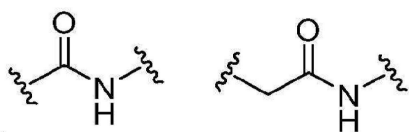
청구항 6

제5항에 있어서,

여기서 X는 없거나, 또는 X는 -C(O)N(R)-, 또는 -(CRR)_mC(O)N(R)- 이고, 여기서 m은 1인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서,



여기서 X는
염.

인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한

청구항 8

제1항에 있어서,

여기서 Y는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, i-프로필렌, n-부틸렌, 또는 s-부틸렌이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

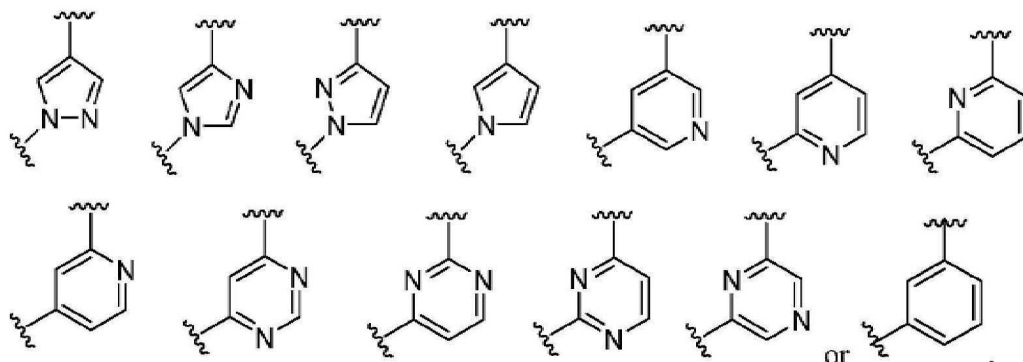
제1항에 있어서,

여기서 Z는 없거나; 또는 Z는, C₃₋₁₀ 아릴 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)- 인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서,

여기서 Z는 -O-,



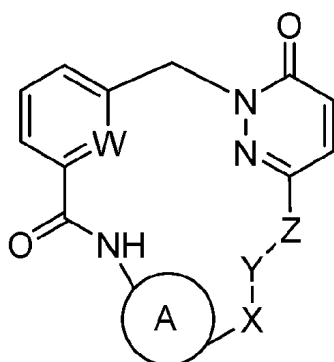
인, 화학식 I의

화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

화학식 I-a 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

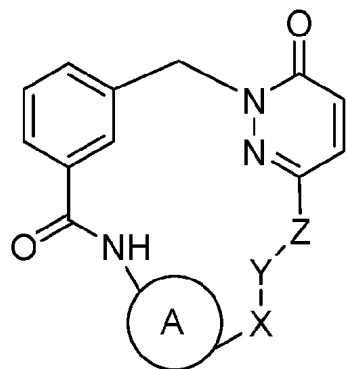


I-a:

청구항 12

제1항에 있어서,

화학식 I-b 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

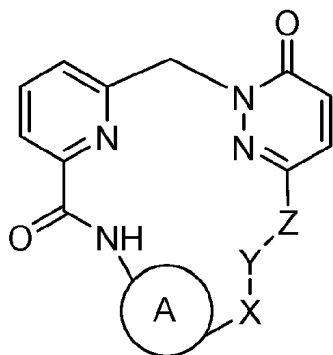


I-b;

청구항 13

제1항에 있어서,

화학식 I-c의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.



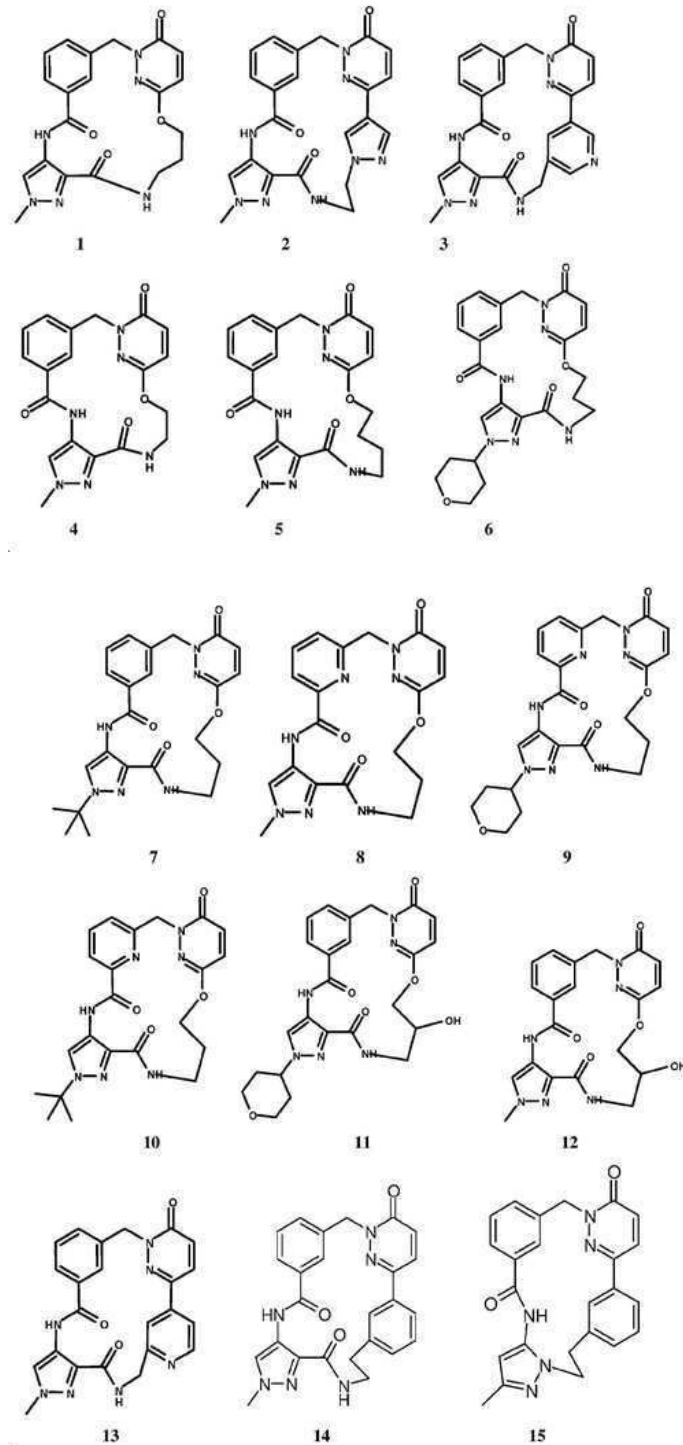
I-c;

청구항 14

제1항에 있어서,

하기 목록 1로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

목록 1



청구항 15

제1항의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 약제학적으로 허용가능한 아주반트, 담체 또는 비이클을 포함하고,

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스 콩팥염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경화증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환 (Cronh's 질환 및 궤양성 대장염), 고면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린 관련 주기적 증후군, 슈니츨러 증후군, 전신성 소아 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병, Gout, 거짓통풍(Pseudogout), SAPHO 증후군, 캐슬만씨병, 폐혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA (IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍성), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된 질환의 치료용인 약제학적 조성물.

청구항 16

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스 콩팥염, 강직성 척추염, 골다공증, 전신 경화증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환 (Cronh's 질환 및 궤양성 대장염), 고면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린 관련 주기적 증후군, 슈니츨러 증후군, 전신성 소아 특발성 관절염, 성인 발병 스틸병, Gout, 거짓통풍(Pseudogout), SAPHO 증후군, 캐슬만씨병, 폐혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA (IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍성), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된 질환의 치료에 사용되는, 제1항의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2015년 2월 6일에 출원된 U.S. 임시 출원 번호 62/112,793의 잇점을 주장하며, 이의 내용은 전체적으로 참조로서 여기 통합되어 있다.

[0002] 본 발명은 IRAK 억제제로서 화학식 (I)의 화합물, 및 암, 및 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스 또는 루푸스 콩팥염을 포함하는 IRAK 과발현과 관련된 다른 질환의 치료에서의 이들의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0003] 키나아제는, 단백질, 지질, 당, 뉴클레오타이드 및 다른 세포성 대사산물의 인산화를 촉매화하고, 진핵세포 생리학적 모든 측면에서 중요한 역할을 한다. 특히, 단백질 키나아제 및 지질 키나아제는, 성장 인자, 사이토카인 또는 케모카인과 같은 외세포성 중재자 또는 자극에 반응하여 세포의 활성화, 성장, 분화 및 생존을 제어하는 신호전달 사건에 참여한다. 일반적으로, 단백질 키나아제는 2개 집단으로 분류되며, 이들 중 하나는 티로신 잔기를 우선적으로 인산화하는 것들 및 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 우선적으로 인산화하는 것들로 분류된다.

[0004] 키나아제는, 항염증성 약물의 개발을 위한 중요한 치료적 표적이며(Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8), 예를 들어, 적용가능하고 선천적인 면역 반응의 조직화에 관련이 있는 키나아제가 있다. 특히 관심있는 키나아제 표적은 IRAK 패밀리의 구성원들이다.

[0005] 인터루킨-1 수용체-관련 키나아제(KRAK)는 염증을 제어하는 세포내 신호전달 네트워크의 조절에 크게 관련이 있다 (Ringwood and Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAK는 많은 세포 타입으로 발현되며 톨-유사 수용체(TLRs)를 포함하는 다양한 세포 수용체로부터의 신호를 조절할 수 있다. IRAK4는 인터루킨-1(IL-1) 수용체의 하류에 활성화된 초기 단백질 키나아제 및 ILR3를 제외한 모든 톨-유사-수용체(TLRs)인 것으로 생각되며, IRAK1의 빠른 활성화 및 IRAK2의 보다 느린 활성화를 통해 선천적 면역계에서 신호전달을 시작한다. IRAK1은 IL-1 타입 1 수용체와 상호면역침전(co-immunoprecipitate)하는 IL-1 중속 키나아제 활성화의 생화학적 정제를 통해 일차적으로 확인되었다 (Cao et al., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2은 IRAK1에 동종인 시퀀스를 위한 인간 발현된 시퀀스 tag(EST) 데이터베이스를 조사하여 확인되었다(Muzio et al., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (또한 IRAKM로 불림)는 IRAK1에 큰 상동성을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 쥐과 EST 시퀀스를 사용하여, 인간 식물성혈구응집소(phytohemagglutinin)-활성화된 말초 혈액 백혈구(PBL) cDNA 도서관을 스크린하여 확인되었다(Wesche et al., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4는, IRAK-유사 시퀀스를 위한 데이터 베이스 조사 및 보편적 cDNA 라이브러리의 PCR에 의해 확인되었다(Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).

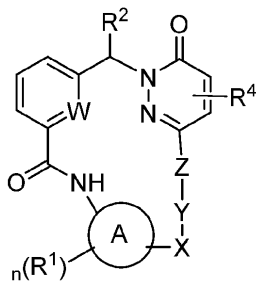
[0006] 야생형 키나아제 대신에 IRAK4의 촉매적으로 불활성 돌연변이를 발현하는 마우스는 몇 가지 TLR 아고니스트에

의해 촉발된 패혈성 쇼크에 대해 완전히 저항적이며, IL-1에 대한 반응성에 손상되어 있다. 유전적 결함으로 인한 IRAK4 활성이 결핍된 아이들은, 화농균(pyogenic acteria)에 의한 재발성 감염으로 고통받는다. 이것은 IRAK-종속 TLRs 및 IL-IRs가 일부 화농균(pyogenic bacteria)에 대한 소아 면역성에는 중요하나, 성인에서 대부분의 감염에 대한 보호적 면역성에서 과도한 역할을 한다는 것이 분명하다. 그러므로, IRAK4 억제제는, 세균성 및 바이러스성 감염에 너무 민감해지지 않게 하면서 성인을 만성 염증성 질환을 치료하는데 유용할 수 있다 (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8). 강력한 IRAK4 억제제들이 개발되어 왔다(Buckley et al., 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18(12):3656-60). IRAK1은 IRF7의 TLR7-매개 및 TLR9-매개 활성화 및 인터페론-알파(IFN- α)의 제조에 필수적이며, 이는 IRAK1 억제제가 전신 홍반 루푸스(SLE)의 치료에 유용할 수 있다는 것을 암시한다. IRAK2는 IRAK4의 하류에서 활성화되며 염증전 사이토카인 생성에서 중요 역할을 한다. 그러므로 IRAK2 억제제는 염증 치료에 유용할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일 양상에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 이들의 용매화물, 염, 수화물 및 스테레오이소머를 제공한다:



[0008] I

과제의 해결 수단

[0009] 또 다른 양상에서, 본 발명은 IRAK1 및 IRAK4에 관련된 질병의 치료 및/또는 예방에 적당한 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은, 포유류의 질병 상태에서 IRAK1 및 IRAK4의 활성 또는 기능을 조절, 특히 억제할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0010] 또 다른 양상에 따라, 본 발명은 자가면역, 염증성 질환, 심혈관 질환, 신경변성질환, 세균성 및 바이러스성 감염, 알레르기, 천식, 궤장염, 다기관 기능 부전, 신장 질환, 혈소판 응집, 암, 장기 이식, 정자 활력, 적혈구 결핍증, 이식편 거부(graft rejection), 폐 손상, 호흡기 질환 및 허혈장애(ischemic condition)로부터 선택된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[0011] 일부 실시예에서, 본 발명은 IRAK-4 및/또는 IRAK-1에 대해 선택적인 화학식(I)의 화합물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 IRAK-4 및 IRAK-1에 대해 선택적인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 1. 본 발명의 화합물의 일반적 설명

[0013] 일부 양상에서, 본 발명은 IRAK의 억제제에 대한 것을 제공한다. 일부 실시예에서, 그러한 화합물은 여기 설명된 화학식들의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 여기서 각 변수는 이하 정의되고 설명된 것들이다.

[0014] 2. 화합물 및 정의

[0015] 본 발명의 화합물은, 일반적으로 상기 설명된 것들, 및 여기 개시된 류, 하부류 및 종들에 의해 더 설명된 것들을 포함한다. 여기 사용된 것으로서, 다르게 지정되지 않으면 다음 정의들이 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위하여, 화학적 원소들은 원소 주기율표[CAS version, Handbook of Chemistry 및 Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기화학의 일반 원리는 "Organic Chemistry"[Thomas Sorrell, University Science

Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 참조로서 여기 통합되어 있다.

[0016] 여기 사용된 용어 "엘리페틱" 또는 "엘리페틱기"는, 직쇄(즉, 비분지된) 또는 분지되고, 치환 또는 비치환된 탄화수소사슬로서, 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하거나, 또는 모노시클릭 탄화수소 또는 비시클릭 탄화수소로서 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는 것이나 아로마틱이 아니며(또한 여기서 의미하는 것은 "카보시클" "시클로엘리페틱" 또는 시클로알킬"임), 분자의 나머지에 단일의 부착점을 갖는다. 다르게 특정되지 않는 한, 엘리페틱기는 1-6 엘리페틱 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시예에서, 엘리페틱기는 1-5 엘리페틱 탄소원자들을 포함한다. 다른 실시예에서, 엘리페틱기는 1-4 엘리페틱 탄소원자들을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 엘리페틱기는 1-3 엘리페틱 탄소원자들을 포함하며, 또 다른 실시예에서, 엘리페틱기는 1-2 엘리페틱 탄소원자들을 포함한다. 일부 실시예에서, "시클로엘리페틱" (또는 "카보시클" 또는 "시클로알킬")은 모노시클릭 C₃-C₆ 탄화수소로서 완전히 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 포함하는 탄화수소를 의미하나, 이는 아로마틱이 아니며, 상기 분자의 나머지에 대한 단일의 부착점을 갖는 모노시클릭 C₃-C₆ 탄화수소를 의미한다. 예시적 엘리페틱기는 선형 또는 분지된, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알킬닐기 및 이들의 하이브리드, 예를 들어 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐이다.

[0017] 용어 "저급 알킬"은 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지된 알킬기를 의미한다. 예시적 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

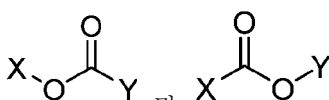
[0018] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지된 알킬기를 의미한다.

[0019] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 또는 인 (질소, 황, 또는 인의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4차화된 형태; 헤테로시클릭 링의 치환가능한 질소, 예를 들어 N(3,4-디히드로-2H-피롤릴에서 처럼), NH (피롤리딘에서 처럼) 또는 NR⁺ (N-치환된 피롤리딘에서 처럼)을 포함)을 의미한다.

[0020] 여기 사용된 용어 "불포화된"은, 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0021] 여기 사용된 용어 "2가 C₁₋₈ (또는 C₁₋₆) 포화된 또는 불포화된, 직쇄 또는 분지된, 탄화수소 사슬"은, 2가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알킬닐렌 사슬로서 여기 정의된 것처럼 직쇄 또는 분지된 것을 의미한다.

[0022] 본 발명에 따라, 2가 기는 양 방향으로 치환하는 것을 포함하며, 임의의 기들 사이에 삽입될 때(e.g., X 및 Y

사이에 삽입된 상기 기 "-OC(O)-" 또는 "CO₂"는  둘 다를 포함한다.

[0023] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬기를 의미한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌기, 즉, -(CH₂)_n-이며, 여기서 n는 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 폴리메틸렌기이며, 여기서 하나 이상의 메틸렌 수소 원자는 치환기로 교체된다. 적당한 치환기는 치환된 엘리페틱기에 대하여 이하 설명된 것들을 포함한다.

[0024] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐기를 의미한다. 치환된 알케닐렌 사슬은 폴리메틸렌기이며, 적어도 하나의 이중 결합을 포함하며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 치환기로 교체된다. 적당한 치환기들은 치환된 엘리페틱기에 대해 이하 설명된 것들을 포함한다.

[0025] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I을 의미한다.

[0026] 사용된 용어 "아릴"은 단독 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서처럼 보다 큰 모이어티의 일부로서의 아릴은, 총 5 내지 14 링 원자를 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 링을 의미하며, 여기서 상기 시스템에서 적어도 하나의 링은 아로마틱이고, 여기서 상기 시스템에서 각 링은 3 내지 7 링 원자를 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 링"과 교체가능하게 사용된다. 본 발명의 특정 실시예에서, "아릴"은 아로마틱 링 시스템을 의미한다. 예시적 아릴기는, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 및 이와 유사한 것이며, 이는 선택적으로 하나 이상의 치환기를 포함한다. 또한 여기에 사용된 것으로서 용어 "아릴"의 범위 내에 포함되는 것은, 아로마틱링

이 하나 이상의 비-아로마틱 링에 접합된 기, 예를 들어 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로나프틸, 및 이와 유사한 것들이다.

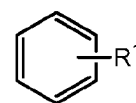
[0027] 단독 또는 보다 큰 모이어티, e.g. "헤테로아르알킬", 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테아르-"는, 5 내지 10 링 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9 링 원자들; 시클릭 어레이로 편재된 6, 10, 또는 14 π 전자들을 가지며; 및 탄소원자들 외에, 1 내지 5 헤테로원자를 갖는 기를 의미한다. 용어 "헤테로원자"는, 질소, 산소, 또는 황을 의미하며, 질소 또는 황의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴기는, 제한없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 여기 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"은, 또한 헤테로아로마틱링이 하나 이상의 아릴, 시클로엘리페틱 또는 헤테로시클릴링에 접합된 기를 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 부착점은 헤테로아로마틱링 위에 있다. 비제한적 실시예는, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴기는, 선택적으로 모노- 또는 비시클릭이다. 상기 용어 "헤테로아릴"은, 용어 "헤테로아릴 링", "헤테로아릴기", 또는 "헤테로아로마틱"으로 교체가능하게 사용되며, 이 용어들 중 임의의 것은, 선택적으로 치환된 링들을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은, 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

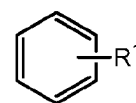
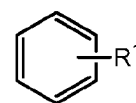
[0028] 여기 사용된 것으로서, 용어 "헤테로시클", "헤테로시클릭", "헤테로시클릭 라디칼", 및 "헤테로시클릭 링"은 교체가능하게 사용되며, 안정한 5- 내지 7-구성 원자 모노시클릭 또는 7-10-구성 원자 비시클릭 헤테로시클릭 모이어티를 의미하며, 이들은 포화되거나 부분적으로 불포화되며, 탄소 원자들 외에, 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4의, 상기 정의된 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클의 링 원자를 의미하는 것으로 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0-3 헤테로원자를 갖는 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 링에서, 상기 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서 처럼), NH (피롤리디닐에서 처럼), 또는 ^+NR (N-치환된 피롤리디닐에서 처럼)이다.

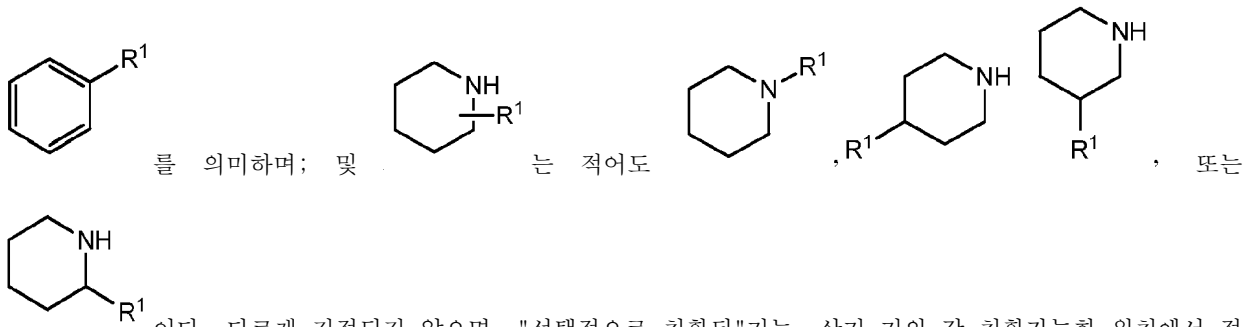
[0029] 헤테로시클릭 링은, 결과적으로 안정한 구조가 되는 임의의 헤테로원자 또는 탄소원자의 펜던트기에 부착될 수 있으며, 임의의 링 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 그러한 포화되거나 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 제한없이, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜일 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴뉴클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로시클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 링", "헤테로시클릭기", "헤테로시클릭 모이어티", 및 "헤테로시클릭 라디칼"은, 여기서 교체가능하게 사용되며, 헤테로시클릴 링이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로엘리페틱링에 접합된 기, 예를 들어 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 펜안트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 포함하며, 여기서 부착 라디칼 또는 부착점은 헤테로시클릴링 위에 있다. 헤테로시클릴기는 선택적으로 모노- 또는 비시클릭이다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은, 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬기를 의미하며, 여기서 상기 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0030] 여기 사용된 것으로서, 용어 "부분적으로 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 링 모이어티를 의미한다. 용어 "부분적으로 불포화된"는, 불포화 다중 사이트를 갖는 링을 포함하고자 한 것이나, 여기 정의된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하고자 의도한 것은 아니다.

[0031] 여기 설명된 것으로서, 본 발명의 특정 화합물은, "선택적으로 치환된" 모이어티를 포함한다. 일반적으로 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"에 의해 선행되거나 또는 선행되지 않거나, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적당한 치환기로 교체된 것을 의미한다.



[0032] "치환된"은 다음 구조로부터 명확하거나 내포된 하나 이상의 수소에 적용한다.(e.g., , 은 적어도



[0033]

"선택적으로 치환된"기의 치환가능한 탄소 원자 위의 적당한 1가 치환기는 독립적으로 중수소; 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$ 이며, 이는 R° 으로 선택적으로 치환되며; R° 으로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 으로 선택적으로 치환된 $-CH=CHPh$; R° 으로 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌) $O-N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 이며, 여기서 각 R° 는, 이하 정의된 것으로 선택적으로 치환되며, 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬페틸, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-(5-6$ 구성 원자 헤테로아릴 링), 또는 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 링이며, 또는, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립되게 출현한 R° 은, 이들의 중개 원자들과 함께, 3-12-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 모노- 또는 비시클릭 링을 형성하며, 이는 이하 정의된 것처럼 선택적으로 치환된다.

[0034]

R^\bullet (또는 2개의 독립적으로 출현한 R^\bullet 이 이들의 중개 원자들과 함께 형성된 링) 위의 적당한 1가 치환기들은, 독립적으로 중수소, 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지된 알킬렌) $C(O)OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$ 이며, 여기서 각 R^\bullet 은 비치환되거나, 또는 "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 알킬페틸, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 링으로부터 선택된다. R^\bullet 의 포화된 탄소 원자 위의 적당한 2가 치환기는 $=O$ 및 $=S$ 을 포함한다.

[0035]

"선택적으로 치환된"기의 포화된 탄소 원자 위의 적당한 2가 치환기는 다음을 포함한다: $=O$, $=S$, $=NNR^\bullet_2$,

$=\text{NNHC(O)}R^*$, $=\text{NNHC(O)}OR^*$, $=\text{NNHS(O)}_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_2^*))_{2-3}\text{O}-$, 또는 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}_2^*))_{2-3}\text{S}-$, 여기서 각 독립되게 출현된 R^* 는, 수소, 이하 정의된 것처럼 치환된 C_{1-6} 알킬페틱, 또는 비치환된 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 링으로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 근처 치환가능한 탄소에 결합된 적당한 2가 치환기는 다음을 포함한다: $-\text{O}(\text{CR}_2^*)_{2-3}\text{O}-$, 여기서 각 독립적으로 출현된 R^* 는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬페틱, 또는 비치환된 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 링으로부터 선택된다.

[0036] R^\bullet 의 알킬페틱기 위의 적당한 치환기는 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{할로}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)}\text{OH}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}_2^\bullet$, 또는 $-\text{NO}_2$ 을 포함하며, 여기서 각 R^\bullet 는, 비치환되거나, 또는 "할로"가 진행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 알킬페틱, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 링이다.

[0037] "선택적으로 치환된"기의 치환가능한 질소 위의 적당한 치환기는, $-R^+$, $-\text{NR}_2^+$, $-\text{C(O)}R^+$, $-\text{C(O)}\text{OR}^+$, $-\text{C(O)}\text{C(O)}R^+$, $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{C(O)}R^+$, $-\text{S(O)}_2R^+$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_2^+$, $-\text{C(S)}\text{NR}_2^+$, $-\text{C(NH)}\text{NR}_2^+$, 또는 $-\text{N(R}^+)\text{S(O)}_2R^+$ 을 포함하며; 여기서 각 R^+ 는 독립적으로 수소, 이하 정의된 것처럼 치환된 C_{1-6} 알킬페틱, 비치환된 $-\text{OPh}$, 또는 비치환된 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 링으로부터 선택되며, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립된 출현의 R^+ 는, 이들의 중개 원자들과 함께, 비치환된 3-12-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 아릴 모노- 또는 비시클릭 링을 형성한다.

[0038] R^\bullet 의 알킬페틱기 위의 적당한 치환기는 독립적으로 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{할로}R^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)}\text{OH}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}_2^\bullet$, 또는 $-\text{NO}_2$ 이며, 여기서 각 R^\bullet 는, 비치환되거나, 또는 "할로"에 의해 진행되는 경우 단지 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 알킬페틱, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5-6-구성 원자 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 링이다.

[0039] 임의 실시예에서, 용어 "선택적으로 치환된", "선택적으로 치환된 알킬," "선택적으로 치환된 "선택적으로 치환된 알케닐," "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 카보시클릭", "선택적으로 치환된 아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴", "선택적으로 치환된 헤테로시클릭," 및 여기 사용된 임의의 다른 선택적으로 치환된 기는, 그 위의 1, 2, 또는 3 이상의 수소가, 이에 한정되지는 않지만, 다음을 포함하는 전형적인 치환기로 독립적으로 교체되어 치환 또는 비치환된 기를 의미한다:

[0040] $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, 중수소,

[0041] $-\text{OH}$, 보호된 히드록시, 알콕시, 옥소, 티오옥소,

[0042] $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, CF_3 , N_3 ,

[0043] $-\text{NH}_2$, 보호된 아미노, $-\text{NH}$ 알킬, $-\text{NH}$ 알케닐, $-\text{NH}$ 알키닐, $-\text{NH}$ 시클로알킬, $-\text{NH}$ -아릴, $-\text{NH}$ -헤테로아릴, $-\text{NH}$ -헤테로시클릭, -디알킬아미노, -디아릴아미노, -디헤테로아릴아미노,

[0044] $-\text{O}$ -알킬, $-\text{O}$ -알케닐, $-\text{O}$ -알키닐, $-\text{O}$ - 시클로알킬, $-\text{O}$ -아릴, $-\text{O}$ -헤테로아릴, $-\text{O}$ -헤테로시클릭,

[0045] $-\text{C(O)}$ -알킬, $-\text{C(O)}$ - 알케닐, $-\text{C(O)}$ - 알키닐, $-\text{C(O)}$ - 카보시클릭, $-\text{C(O)}$ -아릴, $-\text{C(O)}$ -헤테로아릴, $-\text{C(O)}$ -헤테로시클릭,

[0046] $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ - 알킬, $-\text{CONH}$ - 알케닐, $-\text{CONH}$ - 알키닐, $-\text{CONH}$ -카보시클릭, $-\text{CONH}$ -아릴, $-\text{CONH}$ -헤테로아릴, $-\text{CONH}$ -헤테로시클릭,

- [0047] $-\text{OCO}_2^-$ 알킬, $-\text{OCO}_2^-$ 알케닐, $-\text{OCO}_2^-$ 알키닐, $-\text{OCO}_2^-$ 카보시클릴, $-\text{OCO}_2^-$ -아릴, $-\text{OCO}_2^-$ -헤테로아릴, $-\text{OCO}_2^-$ -헤테로시클릴, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONH}-$ 알킬, $-\text{OCONH}-$ 알케닐, $-\text{OCONH}-$ 알키닐, $-\text{OCONH}-$ 카보시클릴, $-\text{OCONH}-$ 아릴, $-\text{OCONH}-$ 헤테로아릴, $-\text{OCONH}-$ 헤테로시클릴,
- [0048] $-\text{NHC}(\text{O})-$ 알킬, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 알키닐, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 카보시클릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ -아릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ -헤테로아릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ -헤테로시클릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 알킬, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 알키닐, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 카보시클릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 아릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 헤테로아릴, $-\text{NHC}(\text{O})-$ 헤테로시클릴, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 알킬, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 카보시클릴, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ -아릴, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ -헤테로아릴, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ -헤테로시클릴, $\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 알킬, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 알키닐, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 카보시클릴, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 아릴, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ -헤테로아릴, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ -헤테로시클릴, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 알킬, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 카보시클릴, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ -아릴, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ -헤테로아릴, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ -헤테로시클릴,
- [0049] $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ 알킬, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ 알키닐, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ 카보시클릴, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ -아릴, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ -헤테로아릴, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-$ -헤테로시클릴,
- [0050] $-\text{S}(\text{O})-$ 알킬, $-\text{S}(\text{O})-$ 알케닐, $-\text{S}(\text{O})-$ 알키닐, $-\text{S}(\text{O})-$ 카보시클릴, $-\text{S}(\text{O})-$ -아릴, $-\text{S}(\text{O})-$ -헤테로아릴, $-\text{S}(\text{O})-$ -헤테로시클릴, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 알킬, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 알케닐, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 알키닐, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 카보시클릴, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 아릴, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 헤테로아릴, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 헤테로시클릴,
- [0051] $-\text{NHSO}_2-$ 알킬, $-\text{NHSO}_2-$ 알케닐, $-\text{NHSO}_2-$ 알키닐, $-\text{NHSO}_2-$ 카보시클릴, $-\text{NHSO}_2-$ -아릴, $-\text{NHSO}_2-$ -헤테로아릴, $-\text{NHSO}_2-$ -헤테로시클릴,
- [0052] $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- [0053] -모노-, 디-, 또는 트리-알킬 실릴,
- [0054] -알킬, -알케닐, -알키닐, -아릴, -아릴알킬, -헤테로아릴, -헤테로아릴알킬, -헤테로시클로알킬, -시클로알킬, -카보시클릭, -헤테로시클릭, 폴리알콕시알킬, 폴리알콕시, -메톡시메톡시, -메톡시에톡시, -SH, -S- 알킬, -S- 알케닐, -S- 알키닐, -S- 카보시클릴, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-헤테로시클릴, 또는 메틸티오메틸.
- [0055] 여기 사용된 것으로서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 것들 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉시 사용하기에 적당한 염을 의미하며, 합리적인 장점/위험의 비에 비례한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge et al.는, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하고 있으며, 참조로서 여기에 통합되어 있다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산부가 염의 예는 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 형성되거나 또는 이온 교환과 같은 당해 기술에서 사용된 다른 방법에 의해 형성된 아미노기의 염들이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레르에이트 염, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.
- [0056] 적당한 염기들로부터 유래한 염은, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표

적 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 게다가, 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당할 때, 할라이드, 히드록시드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 상대 이온을 사용하여 형성된, 무독성 암모늄, 4 차 암모늄, 및 아미노 양이온을 포함한다.

[0057] 달리 언급되지 않는 한, 여기 묘사된 구조들은 또한 상기 구조의 모든 아이소머 형태(엔안티오머릭, 디아스테레오머릭, 및 지오메트릭 (또는 배좌(conformational)))를 포함하며, 예를 들어 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 입체 배치, Z 및 E 이중 결합 아이소머, 및 Z 및 E 배좌 아이소머를 포함한다. 그러므로, 본 화합물의 엔안티오머릭, 디아스테레오머릭, 및 지오메트릭 (또는 배좌) 혼합물뿐만 아니라 단일의 입체화학적 아이소머가 본 발명의 범위 내이다. 다르게 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토우토머 형태는 본 발명의 범위 내이다.

[0058] 추가적으로, 다르게 언급되지 않는 한, 여기 묘사된 구조는 하나 이상의 동위 원소적으로 풍부한 원자의 존재에만 차이가 있는 화합물을 포함하는 것을 의미한 것이다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의해 수소가 교체된 것 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부한 탄소로 탄소가 교체된 것을 포함하는 본 구조를 갖는 화합물들은 본 발명의 범위 내이다. 일부 실시예에서, 상기 기는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다.

[0059] 중수소 (^2H)는 또한, 일차적 동적 동위 원소 효과에 의해 본 발명의 산화적 물질대사를 조작하기 위하여, 화학식 I의 화합물 내로 통합될 수 있다. 일차적 동적 동위 원소 효과는, 동위 원소 핵의 교환의 결과로서 화학 반응의 속도 변화이며, 이는 결국 이 동위 원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지의 변화에 의해 야기된다. 보다 무거운 동위원소의 예는, 통상 화학적 결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추고 이에 따라서 속도-결정 결합 분열 속도의 감소를 야기하는 결과를 가져온다. 만약 상기 결합 분열이 다중-생성물 반응의 좌표를 따라 안장점(saddle-point) 영역 내 또는 근처에서 일어난다면, 생성물 분포 비는 실질적으로 변경될 수 있다. 설명을 들면: 만약 중수소가 교환가능하지 않은 위치의 탄소 원자에 결합되면, 속도 차이 $k_H/k_D = 2-7$ 가 전형적이다. 만약 이 속도 차이가 산화에 민감한 화학식 I의 화합물에 성공적으로 적용된다면, 인비보에서 이 화합물의 프로파일은 급격히 수정되고 개선된 약동학적 성질을 가져올 수 있다.

[0060] 치료제 발견 및 개발할 때, 당해 기술분야의 통상의 기술자는 인비트로 성질을 바람직하게 유지하면서, 약동학적 파라미터를 최적화할 수 있다. 좋지 못한 약동학적 프로파일을 갖는 많은 화합물들은 산화적 물질 대사에 민감하다고 가정하는 것이 합리적이다. 인비트로 간 현재 이용가능한 마이크로솜 분석은, 이 타입의 산화적 물질 대사의 과정에서 귀중한 정보를 제공하여, 결국 그러한 산화적 물질 대사에 대한 저항을 통해 개선된 안정성을 갖도록 화학식 I의 변형된 화합물을 합리적으로 디자인할 수 있게 한다. 화학식 I의 화합물의 약동학적 프로파일이 크게 개선되었고, 이는 인비보 반감기($t/2$), 최대 치료적 효과에서의 농도(C_{\max}), 복용 반응 곡선 하의 영역(AUC), 및 F의 증가 측면에서; 및 클리어런스, 용량 및 물질 단가의 축소 측면에서 정량적으로 발현될 수 있다.

[0061] 여기 사용된, 용어 "조절자"는 측정가능한 친화도를 갖는 표적에 결합 및/또는 억제하는 화합물로 정의된다. 임의 실시예에서, 조절자는 약 $50\mu\text{M}$ 미만, 약 $1\mu\text{M}$ 미만, 약 500nM 미만, 약 100nM 미만, 또는 10nM 미만의 결합상수 및/또는 IC_{50} 을 갖는다.

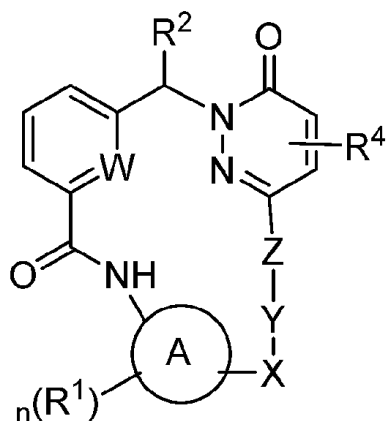
[0062] 여기 사용된 용어 "측정가능한 친화도" 및 "측정가능하게 억제하다"는, 본 발명의 화합물, 또는 이들의 조성물을 포함하는 샘플, 및 상기 화합물 또는 이들의 조성물이 부재시 IRAK, 및 IRAK를 포함하는 등가 샘플 사이의 IRAK 활성의 측정가능한 변화를 의미한다.

[0063] 본 발명에 의해 가시화된 치환기 및 변수들의 조합은, 결과적으로 안정한 화합물을 형성하는 것들이다. 여기 사용된 용어 "안정한"은, 여기 설명된 목적(예를 들어, 대상에 대해 치료적 또는 예방적 투여)을 위해 유용한 충분한 시간 동안 화합물의 온전성을 유지하고 제조하기에 충분한 안정성을 소유하는 화합물을 의미한다.

[0064] 여기 변수의 임의의 정의에서 화학적 기들의 목록을 기술한 것은 목록의 기들 중 임의의 기 또는 조합으로서 변수들의 정의들을 포함한다. 여기 변수에 대한 예들은 임의의 단일 실시예로서 또는 임의의 다른 실시예 또는 이들의 부분과 조합한 실시예들을 포함한다.

[0065] 3. 예시적 화합물들의 설명

[0066] 일 양상에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



I

[0067]

[0068] 여기서:

[0069] 링 A는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이는 선택적으로 치환되며;

[0070] X는 없거나, -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이거나; 또는 X는 (CRR)_m-O-, -(CRR)_mS-, -(CRR)_mSO₂-, -(CRR)_mSO-, -(CRR)_mC(O)-, -(CRR)_mCO₂-, -(CRR)_mC(O)N(R)-, -(CRR)_mOC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRC(O)-, -(CRR)_mNRC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRSO₂-, 또는 -(CRR)_mN(R)-이며;

[0071] Y는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬패틱이며;

[0072] Z는 없거나, 2가 C₃₋₁₀ 아릴, 2가 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성 원자 헤테로시클릭, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이며;

[0073] W는 CR 또는 N이며;

[0074] 각 R는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬패틱, C₃₋₁₀ 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되거나; 또는

[0075] 동일 원자 내 2개 R기는 이에 부착된 원자와 함께 C₃₋₁₀ 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며;

[0076] 각 R¹는 독립적으로 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

[0077] R²는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

[0078] R^4 는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

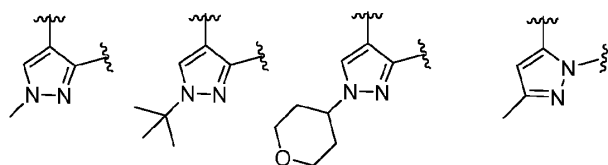
[0079] 각 m은 독립적으로 1 또는 2이며; 및

[0080] n는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0081] 임의 실시예에서, 링 A는 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴; 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜일, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 또는 1,3,4-트리아졸릴이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0082] 임의 실시예에서, 링 A는 피라졸릴이며; 이는 선택적으로 치환된다.

[0083] 임의 실시예에서, 링 A는



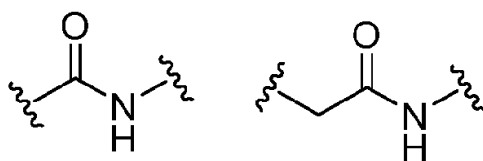
[0084] 이다.

[0085] 임의 실시예에서, X는 없다.

[0086] 임의 실시예에서, X는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이거나; 또는 X는 -(CRR)_mO-, -(CRR)_mS-, -(CRR)_mSO₂-, -(CRR)_mSO-, -(CRR)_mC(O)-, -(CRR)_mCO₂-, -(CRR)_mC(O)N(R)-, -(CRR)_mOC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRC(O)-, -(CRR)_mNRC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRSO₂-, 또는 -(CRR)_mN(R)-이다.

[0087] 임의 실시예에서, X는 -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, 또는 -NRSO₂-이거나; 또는 X는 -(CRR)_mC(O)-, -(CRR)_mCO₂-, -(CRR)_mC(O)N(R)-, -(CRR)_mOC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRC(O)-, -(CRR)_mNRC(O)N(R)-, 또는 -(CRR)_mNRSO₂-이다.

[0088] 임의 실시예에서, X는 -C(O)N(R)-, 또는 -(CRR)_mC(O)N(R)-이며, 여기서 m은 1이다.



[0089] 임의 실시예에서, X는 이다.

[0090] 임의 실시예에서, Y는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, i-프로필렌, 부틸렌, s-부틸렌, 직쇄 또는 분지된 펜틸렌, 또는 직쇄 또는 분지된 헥실렌이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0091] 임의 실시예에서, Y는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, i-프로필렌, 부틸렌, 또는 s-부틸렌이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다.

[0092] 임의 실시예에서, Z는 없다.

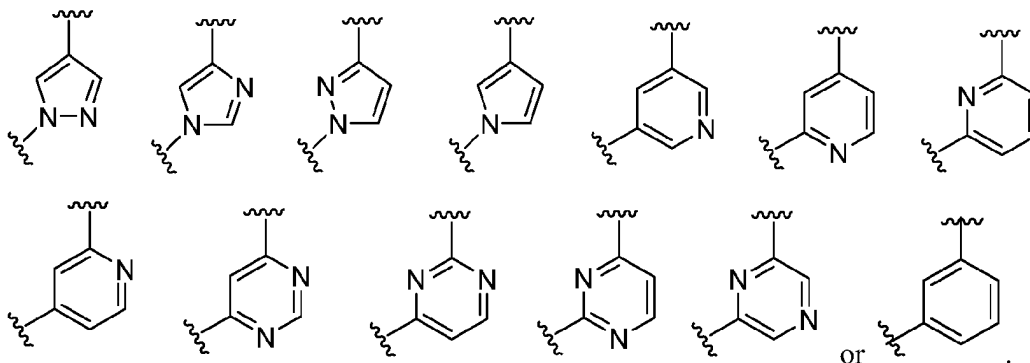
[0093] 임의 실시예에서, Z는, 2가 C₃₋₁₀ 아릴, 2가 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되거나; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-,

-OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이다.

[0094] 임의 실시예에서, Z는 2가 C₃₋₁₀ 아릴 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이다.

[0095] 임의 실시예에서, Z는, 2가 C₃₋₁₀ 아릴 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며, 이는 선택적으로 치환되며; 또는 Z는 -O-이다.

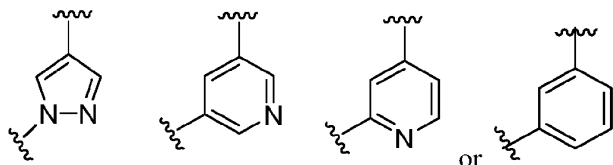
[0096] 임의 실시예에서, Z는 -O-



[0097]

[0098] 이다.

[0099] 임의 실시예에서, Z는 -O-,



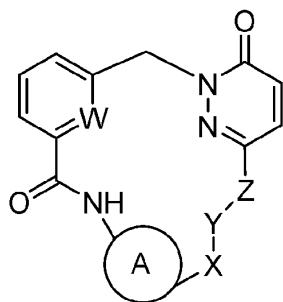
[0100]

[0101] 임의 실시예에서, W는 CH이다.

[0102] 임의 실시예에서, W는 N이다.

[0103] 임의 실시예에서, 각각의 링 A, W, X, Y, Z, R, R¹, R², R⁴, m, 및 n는, 상기 정의되고, 실시예, 상기 류 및 하부류 및 여기에 설명된 단독 또는 조합하여 설명된 것이다.

[0104] 임의 실시예에서, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

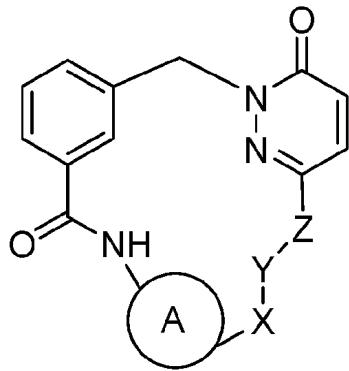


I-a;

[0105]

[0106] 여기서 각각의 링 A, W, X, Y, Z, R, 및 m는, 상기 정의되고, 여기 실시예, 류 및 하부류에서 단독으로 또는 조합하여 설명된 것과 같다.

[0107] 임의 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-b 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

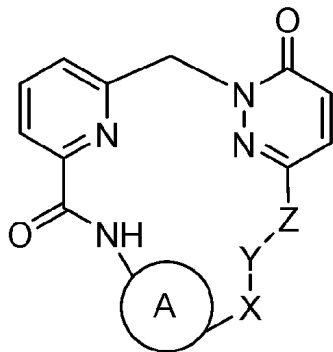


I-b;

[0108]

[0109] 여기서 각각의 링 A, X, Y, Z, R, 및 m는 상기 정의되고, 여기 실시예, 류 및 하부류에서 단독으로 또는 조합하여 설명된 것과 같다.

[0110] 임의 실시예에서, 본 발명은 화학식 I-c의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,



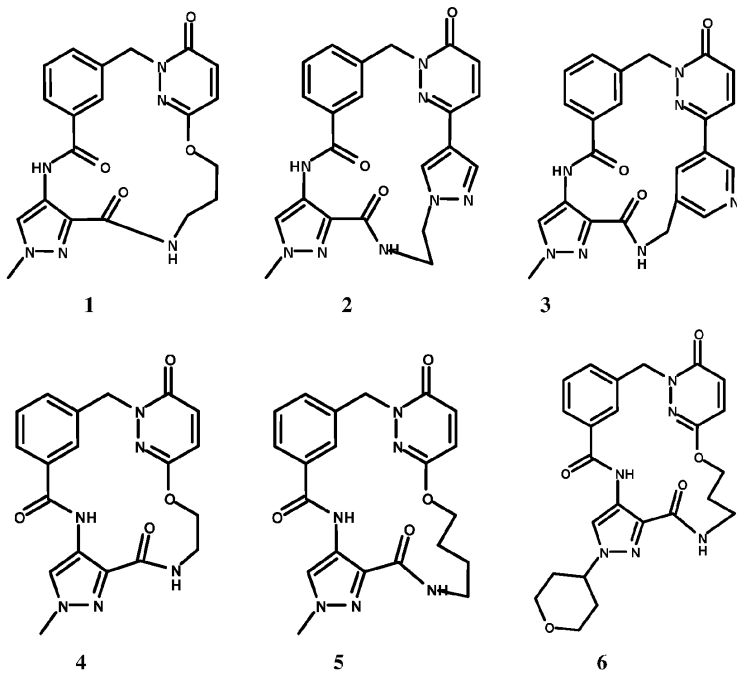
[0111]

[0112] **I-c;**

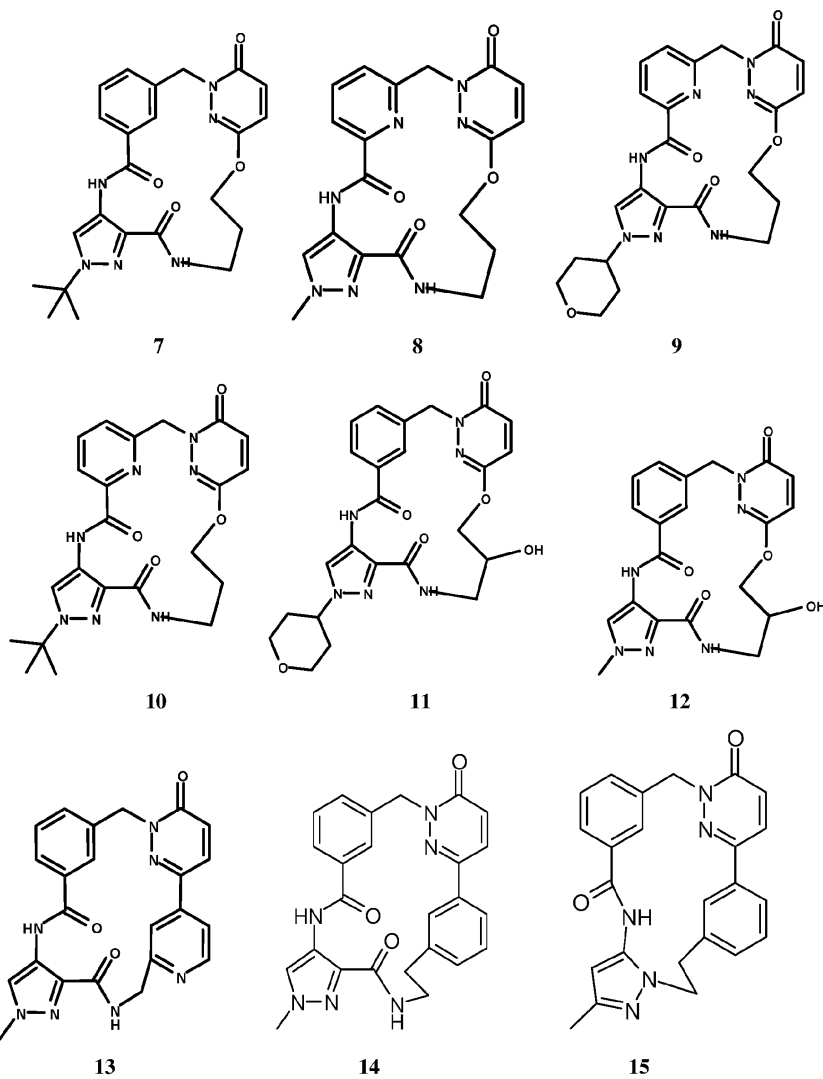
[0113] 여기서 각각의 링 A, X, Y, Z, R, 및 m는, 상기 정의되고, 여기 실시예, 류 및 하부류에서 단독으로 또는 조합하여 설명된 것과 같다.

[0114] 임의 실시예에서, 본 발명은 하기 목록 1로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[0115] 목록 1



[0116]

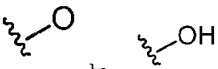



[0117]

[0118] 일부 실시예에서, 본 발명은 상기 묘사된 것들로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염

을 제공한다.

[0119] 다양한 구조적 묘사는 부착된 기, 라디칼, 전하 또는 상대이온 없는 헤테로원자를 나타낼 수 있다. 당해 기술분야의 통상의 기술자들은, 그러한 묘사가 상기 헤테로원자가 수소에 부착된 것을 나타내는 것으로 의미한다는 것

을 인식한다 (e.g.,  는  으로 이해됨).

[0120] 임의 실시예에서, 본 발명의 화합물은 이하 실시예에서 제공된 반응식에 따라 합성되었다.

[0121] 4. 용도, 제형 및 투여

[0122] **약제학적으로 허용가능한 조성물**

[0123] 또 다른 실시예에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 유도체 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 아주반트, 또는 비이클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 함량은, IRAK, 또는 이들의 돌연변이를, 생물학적 샘플 또는 환자 내에서 측정가능하게 억제하는데 효과적이 되도록 하는 양이다. 일의 실시예에서, 본 발명의 조성물 중 화합물의 함량은, IRAK, 또는 이들의 돌연변이를 생물학적 샘플 또는 환자 내에서 측정가능하게 효과적이게 되게 하는 함량이다. 임의 실시예에서, 본 발명의 조성물은 그러한 조성물이 필요한 환자에게 투여하기 위하여 제형화된다.

[0124] 여기 사용된 용어 "환자" 또는 "대상"은, 동물, 바람직하게는 포유류 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0125] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체, 아주반트, 또는 비이클"은, 함께 제형화되는 화합물의 약물학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 아주반트, 또는 비이클이다. 본 발명의 조성물에 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체, 아주반트 또는 비이클은, 이에 제한되지 않지만, 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화된 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로타미노 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐 클로라이드 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 우지(wool fat)를 포함한다.

[0126] "약제학적으로 허용가능한 유도체"는, 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 본 발명의 화합물의 다른 유도체로서 수용체에 투여시 직접적으로 또는 간접적으로 본 발명의 화합물 또는 억제적으로 활성 대사산물 또는 이들의 잔사를 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 또 다른 유도체를 의미한다.

[0127] 본 발명의 조성물은, 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 스프레이, 국소적으로, 직장으로, 코로, 볼로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여된다. 여기 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥, 근육 내, 관절 내, 윤활액 내 (intra-synovial), 흉골내(intrasternal), 척추강내(intrathecal), 간장 내, 장내 내(intralesional) 및 두개 내(intracranial injection) 주사 또는 투입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구적으로, 복강 내로 또는 정맥으로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태를 수성 또는 유성 현탁액을 포함한다. 이들 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당해 기술분야에 알려진 기술에 따라 제형화된다. 멸균 주사가 가능한 제제는 무독성 비경구적으로 허용가능한 희석액 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용되는 허용가능한 비이클 및 용매들 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 게다가, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁화 매체로서 관습적으로 사용된다.

[0128] 이 목적을 위하여, 사용된 임의의 완화성 고정유는 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한다. 지방산, 예를 들어 올레산 및 이것의 글리세라이드 유도체는 천연의 약제학적으로-허용가능한 오일, 예를 들어 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 버전이기 때문에 주사가 가능한 제제에서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은, 또한 긴-사슬 알코올 희석액 또는 분산액, 예를 들어 카복시메틸 셀룰로오스, 또는 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 복용 형태의 제형에 공통적으로 사용된 유사한 분산제를 포함한다. 다른 공통적으로 사용된 계면활성제, 예를 들어 Tweens, Spans 및 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 다른 복용 형태의 제조에서 공통적으로 사용된 다른 에멀화제 또는 생체이용성 증가제가 또한 제형의 목적을 위해 사용된다.

- [0129] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 임의의 경구적으로 허용가능한 복용 형태로 경구적으로 투여된다. 예시적 경구적 복용 형태는 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액이다. 경구 용도를 위한 정제의 경우에, 공통적으로 사용된 담체는, 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트는, 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여하기 위하여, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 용도를 위해 필요할 때, 활성 성분은 에멀화제 및 현탁화제와 조합된다. 만약 필요하다면, 임의의 감미제, 향제 또는 착색제가 선택적으로 또한 첨가된다.
- [0130] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여된다. 이들은 실온에서 고체이나, 직장 온도에서 액체이어서 직장에서 용용되어 상기 약물을 방출하는 적당한 무자극 부형제를 상기 약제와 혼합하는 것으로 제조될 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0131] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 눈, 피부 또는 하부 장관의 질병을 포함하여, 국소적으로, 특히 치료의 표적이 국소적 적용에 의해 용이하게 접근가능한 면적 또는 기관을 포함할 때, 국소적으로 또한 투여된다. 적당한 국소적 제형은 이들 면적 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- [0132] 하급 장관에 대한 국소적 적용은, 직장 좌약식 제형(상기 참조) 또는 적당한 관장 제형으로 영향받을 수 있다. 국소적으로-경피적 패치가 또한 사용된다.
- [0133] 국소적 적용을 위하여, 제공된 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적당한 연고로 제형된다. 이 화합물의 국소적 투여를 위한 예시적 담체는 미네랄 오일, 유동 파라핀(liquid petrolatum), 백색 와셀린(white petrolatum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물이다. 대안적으로, 제공된 약제학적으로 허용가능한 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적당한 로션 또는 크림으로 제형될 수 있다. 적당한 담체는, 이에 한정되지 않지만, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.
- [0134] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 선택적으로 투여된다. 그러한 조성물은 약제학적 제형의 기술분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적당한 방부제, 생체 이용성을 증가시키는 흡수 증진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 종래 용매화제 또는 분산제를 사용하여 염류 용액 중 용액으로서 제조된다.
- [0135] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 경구 투여를 위해 제형된다. 그러한 제형은 음식과 함께 또는 음식없이 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식과 함께 투여된다.
- [0136] 단일 복용 형태로 조성물을 제조하기 위하여 담체와 함께 선택적으로 조합되는 본 발명의 화합물의 함량은, 치료되는 호스트, 투여의 특정 방법에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공되는 조성물은, 화합물 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 복용량이 이들 조성물을 수여받는 환자에 투여될 수 있도록 제형화되어야만 한다.
- [0137] 임의의 특정 환자를 위한 특정 용량 및 치료법은, 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식습관, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료하는 의사의 판단 및 치료되는 특정 질병의 심각도를 포함하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이라고 이해되어야 한다. 상기 조성물 중 본 발명의 화합물의 함량은 또한 상기 조성물 중 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.
- [0138] 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 조성물의 용도
- [0139] 본 발명은 게다가, IRAK 관련 질병으로 고통받는 대상을 치료하는 방법에 관한 것으로, 화학식 I의 화합물 및 관련된 화학식의 화합물을 효과적인 함량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0140] 본 발명은 바람직하게는 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 IRAK 관련 질병은 과활성 면역 반응 또는 암과 관련된 자가면역 질환 또는 상태이다. 본 발명은 게다가 면역조절 기형으로 고통받는 대상을 치료하는 방법에 관한 것이며, 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 화합물을 상기 면역조절 기형을 치료하는데 효과적인 함량으로 상기 대상에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0141] 본 발명은 바람직하게는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 면역 조절 기형은, 알레르기 질환, 근위축성 측색 경화증(ALS), 전신 홍반 루푸스, 만성 류마티스 관절염, 타입 I 진성 당뇨병(diabetes mellitus), 염증성 장 질환, 담즙성 간경변증, 포도막염, 다발성 경화증, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 수포성 유사천포창

(bullous pemphigoid), 유육종증(sarcoidosis), 건선, 자가면역 근염(autoimmune myositis), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 어린선(ichthyosis), 그레이브스 안구병증(Graves ophthalmopathy) 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 또는 만성 염증성 질환이다.

[0142] 본 발명은 게다가 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 면역 조절 기형은 골수 또는 기관 이식 거부 또는 이식편 대 숙주병(graft-versus-host disease)이다.

[0143] 게다가 본 발명은, 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 면역조절 기형은, 기관 또는 조직의 이식, 이식에 의해 발생한 이식편 대 숙주병, 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역 증후군, 전신 홍반 루푸스, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 전신 경화증, 중증 근무력증, 타입 I 당뇨병, 포도막염, 후부 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염, 류마티스열 및 감염 후 사구체신염을 포함하는 감염 후 자가면역 질환, 염증성 및 과증식성 피부 질환, 건선, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 습진 피부염, 지루성 피부염, 편평태선(lichen planus), 천포창(pemphigus), 수포성 유사천포창, 수포성 표피 박리증(epidermolysis bullosa), 두드러기(urticarial), 혈관부종(angioedemas), 혈관염, 홍반, 피부의 호산구증가증(피부성 eosinophilia), 홍반성 낭창(lupus erythematosus), 여드름, 원형 탈모증, 각결막염(keratoconjunctivitis), 봄철 결막염(vernal conjunctivitis), Behcet's 질환과 관련된 포도막염, 각막염, 헤르페스성 각막염, 원추각염(conical cornea), 각막상피변성증(dystrophia epithelialis corneae), 각막 백반(corneal leukoma), 눈의 천포창, 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 공막염, 그레이브스 안구병증(Graves' ophthalmopathy), 포그너 코야나기 하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 유육종증, 화분증, 가역적 폐쇄성 폐질환(reversible obstructive airway disease) 기관지 천식(bronchial asthma), 알레르기 천식, 내인성 천식(intrinsic asthma), 외적인 천식, 먼지 천식, 만성 또는 고질적인 천식, 늦은 천식 및 기도 과민반응성, 기관지염, 돼지 위궤양, 국소빈혈 질환 및 혈전증에 의해 야기된 혈관 손상, 허혈성 창자 질환, 염증성 장 질환, 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis), 열화상과 관련된 창자 병변(intestinal lesions associated with thermal burns), 만성 소화장애증, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증(mastocytosis), 크론병, 궤양성 대장염, 편두통, 비염, 습진, 간질성 신염(interstitial nephritis), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 용혈성-요독성 증후군(hemolytic-uremic syndrome), 당뇨병성 신장질환, 다발성 근염, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), Meniere's 질환, 다발성신경염(polyneuritis), 다발성 신경염, 단발성신경염, 신경근병증(radiculopathy), 갑상선 기능 항진증(hyperthyroidism), Basedow's 질환, 진성 적혈구계 무형성증(pure red cell aplasia), 재생 불량성 빈혈, 저형성성 빈혈(hypoplastic anemia), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), 자가면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 무과립구증, 악성빈혈, 거대적혈모구 빈혈(megaloblastic anemia), 적혈구생성결여(anerythroplasia), 골다공증, 유육종증, 폐섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 피부근염, 보통 백색피부증(leukoderma vulgaris), 보통 어린선, 광알레르기성 감수성(photoallergic sensitivity), 피부 T 세포 림프종, 만성 림프성 백혈병, 동맥 경화증, 죽상동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa), 심근증, 피부경화증(scleroderma), 베게너 육아종증(Wegener's granuloma), 쇼그렌 증후군, 지방증(adiposis), 호산성 근막염, 잇몸의 병변(lesions of gingiva), 치주조직(periodontium), 치조골, 시멘트질(substantia ossea dentis), 사구체신염, 탈모를 예방하거나 또는 모발 발아 제공 및/또는 모발 생성 및 모발 성장을 촉진하는 것에 의한 남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증, 근육성 이영양증, 농피증 및 시자리병(Sezary's syndrome), 에디슨병, 보존, 이식 또는 국소빈혈 질환시 발생하는 기관의 허혈성 재관류 손상, 내독소 쇼크, 거짓막찰록창자염(pseudomembranous colitis), 약물 또는 방사선에 의해 야기된 대장염, 국소빈혈 급성 신기능부전, 만성 신기능부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 야기된 중독증, 폐 암, 폐기종(pulmonary emphysema), 백내장(cataracta), 철분 진폐증(siderosis), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 노년 황반변성(senile macular degeneration), 초자체 흉터(vitreal scarring), 각막 알칼리 화상, 다형 홍반 피부염(dermatitis erythema multiforme), 선형 IgA 발로 피부염 및 시멘트 피부염(linear IgA bullous dermatitis and cement dermatitis), 치은염, 치주염(periodontitis), 패혈증(sepsis), 체장염, 환경 오염에 의해 야기된 질환, 노화, 발암작용, 암종 및 고산병의 전이, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출로 야기된 질환, Behcet's 질환, 자가면역성 간염, 일차성 담즙성 간경변증, 경화성 담관염, 부분 간 절제(partial hepatectomy), 급성 간괴사, 독사로 야기된 괴사, 간염 바이러스, 쇼크, 또는 산소결핍증, B-바이러스 간염, 비-A/비-B 간염, 간경변증, 알코올성 간경변증, 간기능 상실(hepatic failure), 전격성 간기능 상실, 후기-발병 간기능 상실, "급성-발병-만성" 간-부전, 화학요법적 효과의 증가, 사이토메갈로바이러스 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨 질환, 트라우마, 및 만성 세균성 감염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0144] 임의 실시예에서, IRAK과 관련된 질환은, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스 콩팥염, 강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis), 골다공증, 전신 경화증, 다발성 경화증, 건선, 타입 I 당

노병, 타입 II 당뇨병, 염증성 장 질환 (Cronh's 질환 및 궤양성 대장염), 고면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린 관련 주기적 증후군(Cryopyrin-associated periodic syndrome), 슈니츨러 증후군 (Schnitzler's syndrome), 전신성 소아 특발성 관절염(Systemic juvenile idiopathic arthritis), 성인 발병 스틸병(Adult's onset Still's disease), Gout, 거짓통풍(Pseudogout), SAPHO 증후군, 캐슬만병(Castleman's disease), 폐혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 셀리악병, DIRA (IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍증), 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 암으로부터 선택된다.

[0145] 임의 실시예에서, 상기 암은, 암종, 림프종, 악세포종(blastoma) (수모세포종 및 망막아세포종을 포함), 육종 (지방육종 및 윤활막육종을 포함), 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor) (유암종(carcinoid tumors), 가스트린종, 및 도세포종을 포함), 중피종(mesothelioma), 신경초종 (청신경종을 포함), 뇌수막종, 선암, 흑색종, 및 백혈병 또는 림프 악성종양으로부터 선택된다. 그러한 암의 보다 특별한 예들은, 머리암 및 목암뿐만 아니라, 편평세포암종 (e.g., 상피 편평세포암종), 소세포 폐암(SCLC), 비소세포폐 암 (NSCLC), 폐의 선암 및 폐의 편평상피암을 포함하는 폐암, 복막암, 간세포암, 위장암을 포함하는 위선암 또는 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암 (전이성 유방암을 포함), 결장암, 직장암, 대장암, 자궁내막 또는 자궁내 암종, 침샘암종, 콩팥 또는 신장암, 전립선암, 외음부암(vulval cancer), 갑상선암, 간암 증(hepatic carcinoma), 항문암, 음경암(penile carcinoma), 고환암, 식도암, 쓸개관의 종양을 포함한다.

[0146] 임의 실시예에서, 상기 암은, 뇌, 폐, 결장, 표피, 편평세포, 방광, 위, 췌장, 가슴, 머리, 목, 콩팥, 콩팥, 간, 난소, 전립샘, 결장직장, 자궁내, 직장, 식도, 고환, 부인과학(gynecological), 갑상선암, 흑색종, 혈액암 (hematologic malignancies), 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 골수성 세포 백혈병, 신경교종, Kaposi's 육종, 또는 임의의 다른 타입의 고체 또는 액체 종양이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 전이성 암이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 대장암이다. 일부 실시예에서, 상기 암은 결장암이다.

[0147] 다양한 실시예에서, 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 화합물은 약 5 μM 미만, 바람직하게는 약 1 μM 미만 및 보다 더 바람직하게는 약 0.100 μM 미만의 IRAK에 결합에 대한 IC50을 나타낸다.

[0148] 본 발명의 방법은 인비트로 또는 인비보로 수행될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물로 처리하는 것에 대한 특정 세포의 감수성(susceptibility)은, 연구 또는 임상적 응용 과정에서, 특히 인비트로 시험으로 결정될 수 있다. 전형적으로, 세포 배양은, 다양한 농도로 상기 활성 약제가 IRAK 활성을 억제하는데 충분한 기간, 통상 약 1시간 내지 1주일 동안, 본 발명에 따른 화합물과 조합된다. 인비트로 치료는 생체검사 샘플 또는 세포주로부터 배양된 세포를 사용하여 수행될 수 있다.

[0149] 호스트 또는 환자는 임의의 포유류종, 예를 들어 영장종, 특히 인간; 설치류, 마우스, 랫트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말; 소, 개, 고양이 등에 속할 수 있다. 동물 모델은, 인간 질환의 치료를 위한 모델을 제공하는 실험적 조사를 위해 흥미로운 것이다.

[0150] 신호전달 경로의 확인 및 다양한 신호전달 경로를 사이의 상호작용의 검출을 위하여, 여러 과학자들은 적당한 모델 또는 모델 시스템, 예를 들어 세포 배양 모델 및 형질 전환 동물의 모델을 개발해왔다. 신호전달 캐스케이드에서 특정 단계들을 결정하기 위하여, 상호작용하는 화합물들이, 신호를 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은, 본 출원에서 언급된 동물 및/또는 세포 배양 모델 또는 임상질환에서 IRAK-종속 신호 전달 경로를 시험하기 위한 시약으로서 또한 사용될 수 있다.

[0151] 게다가, 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 약제의 제조를 위한 화학식(I) 및 이들의 유도체의 사용과 관련된 본 명세서의 연속적인 개시 내용은, 필요하다면, IRAK 활성의 억제를 위한 화합물의 용도에 제한 없이 타당하고 적용가능한 것으로 생각된다.

[0152] 본 발명은, IRAK 활성에 의해 야기, 매개 및/또는 전파된 질환의 예방 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 화학식(I)에 따른 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 염의 사용에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 IRAK 활성에 의해 야기, 매개 및/또는 전파된 질환의 예방 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 약제의 제조를 위한 화학식(I)에 따른 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 염의 사용에 관한 것이다. 임의 실시예에서, 본 발명은 IRAK-매개 질환의 예방 또는 치료적 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 I에 따른 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0153] 화학식(I)의 화합물 및/또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염은 추가 약제 활성 성분의 제조를 위한 중간체로서 더 사용될 수 있다. 상기 약제는, 비화학적 방법, 예를 들어 상기 활성 성분을 적어도 하나의 고체, 액체 및/또는 반유동성 담체 또는 부형제와 함께, 및 선택적으로 단일 또는 그 이상의 다른 활성 물질을 적당한 복용

형태로 혼합하여 제조된다.

- [0154] 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물은 질환 발생 전 또는 후 한번 또는 서너번 치료법으로서 투여될 수 있다. 발명적 용도의 상기 언급된 화합물 및 의학적 생성물은 특히 치료적 치료를 위해 사용된다. 치료적으로 관련 효과는, 질병의 하나 이상의 증후를 어느 정도로 완화하거나, 또는 질환 또는 병리학적 상태와 관련되거나 또는 원인이 되는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전하게 정상으로 되돌리는 것이다. 모니터링은, 화합물이 분명한 간격으로, 예를 들어 반응을 고양시키고 질환의 병원균 및/또는 증후를 제거하기 위하여 투여된다는 조건이라면 치료의 일종이라고 생각된다. 동일한 화합물 또는 다른 화합물이 적용될 수 있다. 본 발명의 방법은, IRAK 활성과 관련된 질병을 발달시킬 가능성을 줄이거나 또는 사전에 질병의 시작을 방지하거나 또는 발생하고 계속되는 증후를 치료하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0155] 본 발명의 의미에서, 예방적 치료는 만약 대상이 상기 언급된 예방적 또는 병리적 조건을 위한 임의적 전체 조건들, 예를 들어 가족력, 유전적 흠결 또는 이전에 발생된 질환을 갖는다면 권고할만하다.
- [0156] 본 발명은 게다가 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 사용가능한 유도체, 염, 용매화물 및 스테레오 아이소머를, 모든 비의 이들의 혼합물을 포함하여, 포함하는 약제에 관한 것이다. 임의 실시예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및/또는 이들의 생리학적 또는 허용가능한 염을 포함하는 약제에 관한 것이다.
- [0157] 본 발명의 의미에서 "약제"는, 약제 분야에서의 임의의 작용물질(agent)로서, 화학식(I)의 하나 이상의 화합물 또는 이들의 제제(예를 들어 약제학적 조성물 또는 약제학적 제형)을 포함하며, IRAK 활성과 관련된 질병으로 고통받는 환자의 예방, 치료 또는 사후관리에서, 유기체의 특정 영역의 상태 또는 이들의 전체 상태의 병원성 변경이 적어도 일시적으로 확립할 수 있는 방법으로 사용될 수 있는 것이다.
- [0158] 다양한 실시예에서, 활성 성분은 단독으로 또는 다른 치료법과 병행하여 투여될 수 있다. 상승 효과는 약제학적 조성물 중 하나 이상의 화합물을 사용하여 얻어질 수 있으며, 즉 화학식(I)의 화합물은 활성 성분으로서 적어도 또 다른 작용물질과 병합되며, 상기 다른 작용물질은 화학식(I)의 또 다른 화합물 또는 다른 구조적 스캐폴드의 화합물이다. 활성 성분들은 동시에 또는 연속적으로 사용될 수 있다.
- [0159] 여기 포함된 것은, 여기 제공된 적어도 하나의 화학적 엔티티는 항-염증제와 병행하여 투여되는 치료의 방법이다. 항-염증제는, 이에 한정되지 않지만, NSAIDs, 비-특이적 및 COX-2 특이적 사이클로옥시게나아제 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토타렉세이트, 종양 괴사 인자 (TNF) 안타고니스트, 면역억제제 및 메토타렉세이트를 포함한다.
- [0160] NSAIDs의 예는, 이에 한정되지는 않지만, 이부프로펜, 플루르비프로펜(flurbiprofen), 나프록센 및 나프록센 소듐, 디클로페낙, 디클로페낙 소듐 및 미소프로스톨의 조합, 셀린다, 옥사프로진, 디플루니살, 피록시캄, 인도메타신, 에토돌락, 페노프로펜 칼슘, 케토프로펜, 소듐 나부메톤, 설과살라진, 톨메틴 소듐, 및 히드록시클로로퀸을 포함한다. NSAIDs의 예는 또한, COX-2 특이적 억제제, 예를 들어 셀레콕시브, 발데콕시브, 루미라콕시브 및/또는 에토리콕시브를 포함한다.
- [0161] 일부 실시예에서, 상기 항-염증제는 살리실레이트이다. 살리실레이트는, 이에 한정되지는 않지만, 아세틸살리실산 또는 아스피린에 의해, 소듐 살리실레이트, 및 콜린 및 마그네슘 살리실레이트를 포함한다.
- [0162] 상기 항염증제는 또한 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, 상기 코르티코스테로이드는, 코르티손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 또는 프레드니솔론일 수 있다.
- [0163] 추가적 실시예에서 상기 항염증제는, 금 화합물, 예를 들어 금 소듐 티오말레이트 또는 오라노핀(auranofin)이다.
- [0164] 본 발명은 또한 상기 항염증제가 물질대사적 억제제, 예를 들어 디히드록엽산 환원효소 억제제, 예를 들어 메토타렉세이트 또는 디히드로오로테이트 탈수소효소 억제제, 예를 들어 레플루노마이드인 실시예를 포함한다.
- [0165] 본 발명의 다른 실시예는 여러 조합들에 관한 것으로, 여기서 적어도 하나의 항-염증성 화합물이 항-단일클론항체(예를 들어, 에클리주맙 또는 펙셀리주맙), TNF 안타고니스트, 예를 들어 엔타네르셉트(entanercept), 또는 인플릭시맙이고, 이는 항-TNF 알파 단일클론항체이다.
- [0166] 본 발명의 또 다른 실시예는, 적어도 하나의 활성제가 면역억제제 화합물로서, 예를 들어, 메토타렉세이트, 레플루노마이드, 시클로스포린, 타크로리무스, 아자티오프린, 및 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate

mofetil)로부터 선택된 면역억제제 화합물들의 조합에 관한 것이다.

- [0167] 화학식 I의 개시된 화합물은, 항암제를 포함하여 다른 알려진 치료제와 병행하여 투여될 수 있다. 여기 사용된 것처럼, "항암제"는 암 치료 목적을 위하여 암을 갖는 환자에 투여된 임의의 물질에 관한 것이다.
- [0168] 상기 정의된 항암 치료는 단일치료법으로서 적용될 수 있거나, 또는 화학식 I의 여기 개시된 화합물외에, 종래 수술 또는 방사선 치료 또는 의학적 치료와 관련될 수 있다. 그러한 의학적 치료법, 예를 들어 화학적 치료 또는 표적 치료법은, 하나 이상의, 그러나 바람직하게는 다음 항종양제들 중 하나를 포함한다.
- [0169] 알킬화제: 예를 들어 알트레타미노, 벤다무스틴, 부설판, 카르무스틴, 클로람부실, 클로르메틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 이포스파미드, 임프로설판(improsulfan), 토실레이트, 로무스틴, 멜팔란(melphalan), 미토브로니톨(mitobronitol), 미토락톨(mitolactol), 니무스틴, 라니무스틴(ranimustine), 테모졸로미드(temozolomide), 티오테파(thiotepa), 트레오설판(treosulfan), 메클로레타미노(mechlorethamine), 카르보퀴온(carboquone); 아파지퀴온(apaziquone), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosf아미드), 팔리포스파미드, 피포브로만(pipobroman), 트로포스파미드(trofosf아미드), 우라무스틴(uramustine), TH-302⁴, VAL-083⁴;
- [0170] 플래티늄 화합물: 예를 들어 카르보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 데프타플라틴(eptaplatin), 미리플라틴 히드레이트(miriplatine hydrate), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 피코플라틴(picoplatin), 사트라플라틴(satraplatin); 로바플라틴(lobaplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 피코플라틴(picoplatin), 사트라플라틴(satraplatin);
- [0171] DNA 변경제(DNA altering agent): 예를 들어 암루비신(amrubicin), 비산트렌(bisantrene), 데시타빈(decitabine), 미톡산트론(미톡산트론), 프로카르바진(procarbazine), 트라벡테딘(trabectedin), 클로파라빈(clofarabine); 암사크린(amsacrine), 브로스타리신(brostallicin), 픽산트론(pixantrone), 라로무스틴(laromustine)^{1,3};
- [0172] 토포아이소머라제 억제제: 예를 들어 에토포시드(etoposide), 이리노테칸(irinotecan), 라족산(라족산), 소부족산(sobuz옥산e), 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan); 아모나피드(amonafide), 벨로테칸(belotecan), 엘립티늄 아세테이트(elliptinium 아세테이트), 보렐록신(voreloxin);
- [0173] 미세소관 조정자: 예를 들어 카바지탁셀(cabazitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에리불린(eribulin), 익사베필론(ixabepilone), 팍클리탁셀(paclitaxel), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 빈데신(vindesine), 빈플루민(vinflunine); 포스브레타불린(fosbretabulin), 테세탁셀(tesetaxel);
- [0174] 항대사산물: 예를 들어 아스파라기나제³, 아자시타딘, 칼슘 레보폴리네이트(levofolinate), 카페시타빈(capecitabine), 클라드리빈(cladribine), 시타라빈(cytarabine), 에노시타빈(enocitabine), 플록수리딘(floxuridine), 플루다라빈(fludarabine), 플루오로우라실, 겐시타빈(gemcitabine), 메르캅토프린, 메토크세이트, 넬라라빈(nelarabine), 페메트렉시드(pemetrexed), 프랄라트렉세이트(pralatrexate), 아자티오프린, 티오구아닌(thioguanine), 카르모푸르(carmofur); 독시플루리딘(doxifluridine), 엘라시타라빈(elacytarabine), 랄티트렉시드(raltitrexed), 사파시타빈(sapacitabine), 트레가푸르(tegafur)^{2,3}, 트리메트렉세이트(trimetrexate);
- [0175] 항암 항책항암 항생제: 예를 들어 블레오마이신(bleomycin), 닥티오마이신(dactinomycin), 독소루비신독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 레바미솔(levamisole), 밀테포신(miltefosine), 미토마이신 C(mitomycin C), 로미덱신(romidepsin), 스트렙토조신(streptozocin), 발루비신(valrubicin), 지노스타틴(zinostatin), 조루비신(zorubicin), 다우무로비신(daunorubicin), 플라카마이신(plicamycin); 아클라루비신(aclarubicin), 페플로마이신(peplomycin), 피라루비신(pirarubicin);
- [0176] 호르몬/안타고니스트: 예를 들어 아바렐릭스(abarelix), 아비라테론(abiraterone), 비칼루타미드(bicalutamide), 부세렐린(buserelin), 칼루스테론(calusterone), 클로로트리아니센(chlorotrianisene), 데가렐릭스(degarelix), 텍사메타손, 에스트라디올(estradiol), 플루오코르톨론(flucortolone) 플루옥시메스테론, 플루타미드(flutamide), 플베스트란트(fulvestrant), 고세렐린(goserelin), 히스트렐린(histreltin), 루프로렐린(leuprorelin), 메게스트롤(megestrol), 미토탄(mitotane), 나파렐린(nafarelin), 난드로론(nandrolone), 닐

루타미드(nilutamide), 옥트레오티드(octreotide), 프레드니솔론, 랄록시펜(raloxifene), 타목시펜(tamoxifen), 티로트로핀 알파(thyrotropin alfa), 토레미펜(toremifene), 트리로스탄(trilostane), 트립토렐린(triptorelin), 디에틸스티베스트롤; 아콜비펜(acolbifene), 다나졸(danazol), 데스로렐린(deslorelin), 에피티오스타놀(epitio stanol), 오르테로넬(orteronel), 엔잘루타미드(enzalutamide)^{1,3};

[0177] 아로마타제 억제제: 예를 들어 아미노글루테티미드(glutethimide), 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스탄(exemestane), 파드로졸(fadrozole), 레트로졸(letrozole), 테스토락톤(testolactone); 포르메스탄(formestane);

[0178] 소분자 키나아제 억제제: 예를 들어 크리조티닙(crizotinib), 다사티닙(dasatinib), 에르로티닙(erlotinib), 이마티닙(imatinib), 라파티닙(lapatinib), 닐로티닙(nilotinib), 파조파닙(pazopanib), 레고라페닙(regorafenib), 룩솔리티닙(ruxolitinib), 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 반데타닙(vandetanib), 베무라페닙(vemurafenib), 보수티닙(bosutinib), 게피티닙(gefitinib), 악시티닙(axitinib); 아파티닙(afatinib), 알리세르티브(alisertib), 다브라페닙(dabrafenib), 다코미티닙(dacomitinib), 드마시클립(dinaciclib), 도비티닙(dovitinib), 엔자스타우린(enzastaurin), 닌테다닙(nintedanib), 렌바티닙(lenvatinib), 리니파닙(linifanib), 린시티닙(linsitinib), 마시티닙(masitinib), 미도스타우린(midostaurin), 모테사닙(motesanib), 네라티닙(neratinib), 오란티닙(orantinib), 페리포신(perifosine), 폰나티닙(ponatinib), 라도티닙(radotinib), 리고세르티브(rigosertib), 티피파르닙(tipifarnib), 티반티닙(tivantinib), 티보자닙(tivozanib), 트라메티닙(trametinib), 피마세르티브(pimasertib), 브리바닙 알라니네이트(brivanib alaninate), 세디라닙(cediranib), 아파티닙(apatinib)⁴, 카보잔티닙 S-말레이트(cabozantinib S-malate)^{1,3}, 이브로티닙(ibrutinib)^{1,3}, 이코티닙(icotinib)⁴, 부파리십(buparlisib)², 시파티닙(cipatinib)⁴, 코비네티닙(cobimetinib)^{1,3}, 이델라리십(idelalisib)^{1,3}, 레드라티닙(fedratinib)¹, XL-647⁴;

[0179] 광감각제: 예를 들어 메톡살렌(methoxsalen)³; 포르피머(porfimer) 소듐, 탈라포르핀(talaporfin), 템포르핀(temoporfin);

[0180] 항체: 예를 들어 알렘투주맵(alemtuzumab), 베실레소맵(besilesomab), 브렌투시맵 베도틴(brentuximab vedotin), 세투시맵(cetuximab), 데노수맵(denosumab), 이필리무맵(ipilimumab), 오파투무맵(ofatumumab), 파니투무맵(panitumumab), 리투시맵(rituximab), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵(trastuzumab), 베바시주맵(bevacizumab), 페르투주맵(pertuzumab)^{2,3}; 카툼엑소맵(catumaxomab), 엘로투주맵(elotuzumab), 에프라투주맵(epratuzumab), 파르레투주맵(farletuzumab), 모가물리주맵(mogamulizumab), 네시투무맵(necitumumab), 니모투주맵(nimotuzumab), 오비누투주맵(obinutuzumab), 오카라투주맵(ocaratuzumab), 오레고보맵(oregovomab), 라무시루맵(ramucirumab), 릴로투무맵(rlotumumab), 실룩시맵(siltuximab), 토실리주맵(tocilizumab), 잘루투무맵(zalutumumab), 자놀리무맵(zanolimumab), 마투주맵(matuzumab), 달로투주맵(dalotuzumab)^{1,2,3}, 오나르투주맵(onartuzumab)^{1,3}, 라코투모맵(racotumomab)¹, 타발루맵(tabalumab)^{1,3}, EMD-525797⁴, 니볼루맵(nivolumab)^{1,3};

[0181] 사이토카인: 예를 들어 알데스루킨(aldesleukin), 인터페론 alfa², 인터페론 alfa2a³, 인터페론 alfa2b^{2,3}; 셀모루킨(celmoleukin), 타소네르민(tasonermin), 테세루킨(teceleukin), 오프루킨(oprelvekin)^{1,3}, 재조합인터페론 beta-1a⁴;

[0182] 약물 콘쥬게이트: 예를 들어 데니루킨 디프피톡스(denileukin diftitox), 이브리투모맵 티옥세틴(ibritumomab tiuxetan), 이오벤구안(iobenguane) I123, 프레드니무스틴(prednimustine), 트라스투주맵 엔탄신(trastuzumab emtansine), 에스트라무스틴(estramustine), 겐투주맵(gemtuzumab), 오조가니신(ozogamicin), 아플리베르셉트(aflibercept); 신트레덱인 베수도톡스(cintredekin besudotox), 에도트레오티드(edotreotide), 이노투주맵 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 나프투모맵 에스타페나톡스(naptumomab estafenatox), 오포르투주맵 모나톡스(oportuzumab monatox), 테크네튬(technetium) (99mTc) 아르시투모맵(arcitumomab)^{1,3}, 빈타폴리드(vintafolide)^{1,3};

[0183] 백신: 예를 들어 시풀류셀(sipuleucel)³; 비테스펜(vitespen)³, 에메페피무트-S(emepepimut-S)³, 온코VAX⁴, 린도

페피무트(rindopepimut)³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; 및

[0184] 기타: 알리트레티노인(alitretinoin), 백사로텐(bexarotene), 보르테조밐(bortezomib), 에베롤리무스(everolimus), 이반드론산(ibandronic acid), 이미퀴모드(imiquimod), 레날리도미드(lenalidomide), 렌티만(lentinan), 메티로신(metirosine), 미파무르티드(mifamurtide), 파미드론산(pamidronic acid), 페가스파가제(pegaspargase), 펜토스타틴(pentostatin), 시푸류셀(sipuleucel)³, 시조피란(sizofiran), 타미바로텐(tamibarotene), 템시롤리무스(temsirolimus), 탈리도미드(thalidomide), 트레티노인(tretinoin), 비스모데깅(vis모드gib), 졸레드론산(zoledronic acid), 보리노스타트(vorinostat); 셀레코시브, 실렌지티드(cilengitide), 엔티노스타트(entinostat), 에타니다졸(etanidazole), 가네테스핍(ganetespib), 이드로녹실(idronoxil), 이니파립(iniparib), 익사조밐(ixazomib), 로니다미노(lonidamino), 니모라졸(nimorazole), 판노비노스타트(panobinostat), 페레티노인(peretinoin), 플리티덱신(plitidepsin), 포말리도미드(pomalidomide), 프로코다졸(procodazol), 리다프롤리무스(ridaforolimus), 타스퀴니모드(tasquinimod), 텔로트리스타트(telotristat), 티말파신(thymalfasin), 티라파자미노(tirapazamino), 토세도스타트(tosedostat), 트라베데르센(trabedersen), 우베니멕스(ubenimex), 발스포다르(valsopodar), 젠디신(gendicine)⁴, 피시바닐(picibanil)⁴, 레올리신(reolysin)⁴, 레타스피마이신 히드로클로라이드(retaspimycin hydrochloride)^{1,3}, 트레바나닙(trebananib)^{2,3}, 비룰리진(virulizin)⁴, 카르필조밐(carfilzomib)^{1,3}, 엔도스타틴(endostatin)⁴, 임무코텔(immucothel)⁴, 벨리노스타트(belinostat)³, MGN-1703⁴.

[0185] (¹ Prop. INN (Proposed International Nonproprietary Name); ² Rec. INN (Recommended International Nonproprietary Names); ³ USAN (United States Adopted Name); ⁴ no INN).

[0186] 또 다른 양상에서, 본 발명은 별도 팩의 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 스테레오아이소머로서, 이들의 모든 비의 혼합물, 및 선택적으로, 효과적인 함량의 추가 활성 성분들로 이루어지는 키트를 제공한다. 상기 키트는 적당한 용기, 예를 들어 박스, 개별 병, 백 또는 앰플을 포함한다. 상기 키트는, 예를 들어, 별도의 앰플을 포함할 수 있으며, 각각은 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 스테레오아이소머로서, 이들의 모든 비의 혼합물들을 포함하며, 효과적인 함량의 추가 활성 성분을 용해되거나 또는 동결 건조된 형태로 포함한다.

[0187] 여기 사용된 것으로서, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은, 여기 설명된 것처럼, 질환 또는 질병 또는 하나 이상의 증후들의 시작을 역전, 완화, 지연시키거나 그 과정을 억제하는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 치료는 하나 이상의 증후들이 개발된 후 투여된다. 다른 실시예에서, 증후가 없을 때 투여된다. 예를 들어, 치료는 증후가 시작하기 전에 민감한 개인에게 투여된다(예를 들어, 증후 이력 및/또는 유전적 또는 다른 민감성 인자의 측면에서). 치료는 증후가 해결, 예를 들어 이들의 재발을 방지하거나 지연시킨 후에도 또한 계속된다.

[0188] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물은 상기 제공된 질병의 심각성을 치료 또는 경감시키기 위하여 임의의 투여 량 및 임의의 투여 루트를 사용하여 투여된다. 필요한 정확한 함량은, 대상의 종, 연령, 및 일반 상태, 감염의 심각성, 특정 약제, 이의 투여 모드 및 이와 유사한 것들에 따라 대상 별로 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은, 바람직하게는 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위하여 단일 복용 형태로 제형화된다. 여기 사용된 표현 "단위 복용 형태"는 치료하고자 하는 환자에 적합한 약제를 물리적으로 분리된 단위를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 매일 용량은 의학적 판단의 범위 내에서 참석한 의사에 의해 결정될 것이라고 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체를 위한 특정 효과적인 용량 준위는 치료되는 질병 및 상기 질병의 심각성, 사용된 특정 화합물의 활성, 사용된 특정 조성물, 연령, 체중, 일반 건강, 환자의 성별 및 식습관; 투여의 시간, 투여의 루트, 및 사용된 특정 화합물의 배설 속도; 치료의 기간; 사용된 특정 화합물과 병행하거나 동시 사용된 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자를 포함하여 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0189] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은, 치료되는 감염의 심각도에 따라서, 인간 및 다른 동물들에게 경구, 직장, 비경구, 낭내영역(intracisternally), 질내(intravaginally), 복강내, 국소적(분말, 연고, 또는 드롭에 의해), 볼로, 입 또는 코 스프레이로서, 또는 이와 유사하게 투여될 수 있다. 임의 실시예에서, 본 발명의 화합물은 경구적으로 또는 비경구적으로 원하는 치료 효과를 얻기 위하여 하루 한번 이상, 하루 당 약 0.01 mg/kg(대상의 체중) 내지 약 100 mg/kg(대상의 체중) 및 바람직하게는 약 1 mg/kg(대상의 체중) 내지 약 50

mg/kg(대상의 체중)의 복용량으로 투여된다.

- [0190] 임의 실시예에서, 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 화합물, 및 또 다른 성분들의 치료적으로 효과적인 함량은, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 질환, 및 이것의 심각성, 제형의 성질 및 투여의 방법을 포함하는 수 많은 인자들에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료하는 의사 또는 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 화합물의 효과적인 함량은, 일반적으로 하루 당 0.1 내지 100 mg/수해자(포유류)의 체중 kg/일 및 특히 전형적으로 1 내지 10 mg/체중 kg/일의 범위이다. 그러므로, 70kg 체중의 성인 포유류에 대하여 하루 당 실제 함량은 통상 70mg 및 700mg 사이이며, 여기서 이 함량은, 매일 복용량이 동일하게 되도록, 개별 용량/일 또는 부분-복용(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6)/일을 일정하게 투여될 수 있다. 염 또는 용매화물의 효과적인 함량 또는 이들의 생리학적으로 기능적 유도체의 효과적인 함량은 상기 화합물 그 자체의 효과적인 함량의 분획물로서 결정될 수 있다.
- [0191] 임의 실시예에서, 약제학적 제형은 복용량 단위 형태로 투여될 수 있으며, 이는 기설정된 함량의 활성 성분/단위 용량을 포함한다. 그러한 단위는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물이 치료되는 질환 상태, 투여의 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어, 0.5mg 내지 1g, 바람직하게는 1mg 내지 700mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg을 포함하거나, 또는 약제학적 제형은 기설정된 함량의 활성성분/단위 복용량을 포함하는 단위 복용량 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 복용량 단위 제형은, 상기 나타낸 것처럼, 매일 복용량 또는 부분-복용량, 또는 활성 성분의 이들의 대응하는 분획물을 포함하는 것들이다. 게다가, 이러한 타입의 약제학적 제형은 일반적으로 약제학적 기술분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0192] 경구 투여를 위한 액체 복용 형태는, 이에 한정되지는 않지만, 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물외에, 상기 액체 복용 형태는, 선택적으로 당해 기술분야에서 공통적으로 사용된 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 용매화제 및 에멀화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 새싹, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌 글리콜 및 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합을 포함한다. 불활성 희석제외에, 상기 경구 조성물은 또한 아조반트, 예를 들어 습윤제, 에멀전화 및 현탁화제, 감미제, 향제, 및 훈습제(perfuming agent)를 포함할 수 있다.
- [0193] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제 또는 현탁화제를 사용하여 잘 알려진 기술에 따라 제형화된다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 즉 1,3-부탄디올 중 용액과 같은 것이다. 사용될 수 있는 허용가능한 비이클 및 용매들 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 게다가, 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁화 매체로서 전통적으로 사용된다. 이 목적을 위하여, 임의의 완화성 고정유가 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하여 사용될 수 있다. 게다가, 지방산 예를 들어 올레산은 주사가능한 제제로 사용된다.
- [0194] 주사가능한 제형은, 예를 들어 세균성-고정 필터(bacterial-retaining filter)을 통한 여과, 또는 사용 전에 멸균 또는 다른 멸균 주사가능한 매체 내에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제에 통합시키는 것에 의해 멸균될 수 있다.
- [0195] 본 발명의 화합물의 효과를 지속시키기 위하여, 피하 또는 근육 내 주사로부터 화합물의 흡수를 느리게 하는 것이 또한 바람직하다. 이는 좋지 못한 수용해성을 갖는 결정성 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용하는 것으로 얻어진다. 상기 화합물의 흡수 속도는 용해속도에 따라서, 이어서 결정 크기 및 결정성 형태에 따라서 달라진다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 오일 비이클 중 화합물을 용해 또는 현탁화시키는 것으로 완성된다. 주사가능한 데포트 형태는 생분해성 폴리머, 예를 들어 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에 화합물을 마이크로엔캡슐 매트릭스로 형성시키는 것으로 제조된다. 폴리머에 대한 화합물의 비 및 사용될 특정 폴리머의 성질에 따라서, 화합물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르소 에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포트 주사가능한 제형은, 신체 조직과 적합가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 화합물을 포획하는 것으로 제조된다.
- [0196] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 좌약이며, 이는 적당한 무-자극 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 좌약성 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합하는 것으로 제조될 수 있으며, 이러한 좌약성 왁스는 실온에서는 고체이나 신체 온도에서는 액체여서 직장 또는 질 동공 내에서 용융되어 상기 활성 화합물을 방출시키는 것이다.

- [0197] 경구 투여를 위한 고체 복용 형태는, 캡슐, 정제, 필, 분말, 및 과립을 포함한다. 그러한 고체 복용 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 예를 들어 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 필터 또는 익스텐더, 예를 들어 전분, 락토오스, 슈크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 바인더, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로오스, 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들어 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들어 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트, e) 용액 완염제(solution retarding agent)(예를 들어 파라핀), f) 흡수 가속화제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들어 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 상기 복용 형태는 또한 선택적으로 완충제를 포함한다.
- [0198] 유사한 타입의 고체 조성물은, 높은 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것뿐만 아니라 락토오스 또는 젓당과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐 중 필터로서 사용된다. 정제, 드라제, 캡슐, 필 및 과립의 고체 복용 형태는 코팅 및 셸, 예를 들어 장용성 코팅 및 약제학적 제형 기술 분야에서 잘 알려진 다른 코팅층으로 제조될 수 있다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함하고, 활성 성분만을, 바람직하게는 장관의 특정 부분 내에서, 선택적으로 지연된 방법으로 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 내장하는 예들은 폴리머성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 타입의 고체 조성물이, 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것뿐만 아니라 락토오스 또는 젓당과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충진된 젤라틴 캡슐로서 사용된다.
- [0199] 활성 화합물은 또한 상기 언급한 바와 같은 하나 이상의 부형제로 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 고체 복용 형태의 정제, 드라제, 캡슐, 필 및 과립은, 코팅층 및 셸, 예를 들어 장용성 코팅층, 방출 제어 코팅층 및 약제학적 제형 기술 내에 잘 알려진 다른 코팅층을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 그러한 고체 복용 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들어 슈크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 그러한 복용 형태는, 정상적인 실행에서처럼, 불활성 희석제의 추가적 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로오스와 같은 다른 정제화 보조제를 포함한다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 상기 복용 형태는 선택적으로 또한 완충화제를 포함한다. 이들은 선택적으로 불투명화제를 포함하고 또한 이들은 활성 성분만을, 또는 우선적으로 장관의 특정 부분 내에서, 선택적으로 지연된 방법으로 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 내장하는 실시예는 폴리머성 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0200] 본 발명의 화합물의 국소적 또는 경피적 투여의 복용 형태는, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 상기 활성 성분은 멸균 조건하에서, 약제학적으로 허용가능한 담체 및 필요에 따라 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과 제형, 귀 점액 및 눈 점액은 또한 본 발명의 범위 내인 것으로서 생각된다. 추가적으로, 본 발명은, 경피성 패치의 사용을 고려하며, 이는 신체에 화합물을 조절적으로 송달한다는 추가 장점을 갖는다. 그러한 복용 형태는 적당한 매체 내에 상기 화합물을 용해시키거나 투여조제(dispensing)시키는 것으로 제조될 수 있다. 흡수 증가제가 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유입을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어막을 제공하거나 또는 폴리머 매트릭스 또는 젤 내에 화합물을 분산시키는 것에 의해 제어될 수 있다.
- [0201] 일 실시예에 따라, 본 발명은 생물학적 샘플 내에 IRAK 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0202] 또 다른 실시예에 따라, 본 발명은 IRAK, 또는 이들의 돌연변이 활성을 생물학적 샘플 내에서 긍정적 방법으로 억제하는 방법에 관한 것으로, 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0203] 본 발명의 화합물은 IRAK의 생물학적 역할을 이해하기 위한 독특한 도구로서 인비트로에서 유용하며, IRAK의 제조 및 IRAK의 상호 작용에 의해 영향을 주거나 받는 것으로 생각되는 많은 인자들의 평가를 포함한다. 본 화합물이 개발을 용이하게 하는 중요한 구조-활성 관계(SAR) 정보를 제공하기 때문에, 본 화합물은 IRAK와 상호작용하는 다른 화합물의 개발에 유용하다. IRAK에 결합하는 본 발명의 화합물은 살아있는 세포들, 고정된 세포들, 생물학적 유체, 조직 호모제나이트, 정제된, 자연의 생물학적 물질 등 내에서 IRAK를 검출하기 위한 시약으로서 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 그러한 화합물을 표지한 것에 의해, 세포 발현 IRAK를 확인할 수 있다. 게다가, IRAK를 결합하는 이들의 능력을 기초로, 본 발명의 화합물은, 원자리 염색(in-situ staining), FACS (fluorescence-activated cell sorting), 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE),

ELISA (효소-연결 면역흡착 분석법) 등, 효소 정제, 또는 투과성화된 세포 내 IRAK 발현하는 정제 세포에서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 의학적 연구 및 진단 용도로서 상업적 연구 시약으로서 사용될 수 있다. 그러한 용도는, 이에 한정되지는 않지만 다음을 포함할 수 있다: 다양한 기능 분석법에서 후보자 IRAK 억제제의 활성을 정량화하기 위한 교정 표준기로서의 용도; 무작위 화합물 스크리닝에서, 즉 새로운 IRAK 리간드 패밀리를 찾는데 있어서 블록킹 시약으로서의 용도, 상기 화합물은 현재 청구된 IRAK 화합물의 회수를 차단하는데 사용될 수 있으며; IRAK 효소와 공동-결정화하는데 있어서의 용도, 즉 본 발명의 화합물은 IRAK에 결합된 화합물의 결정들을 형성할 수 있게 하여, x-선 결정학에 의해 효소/화합물 구조를 결정할 수 있게 하며; 다른 연구 및 진단 분야로서, 여기서 IRAK는 바람직하게는 활성화되거나 또는 그러한 활성화는 IRAK 억제제의 알려진 정량에 대해 편리하게 교정되며; 세포 내에서 IRAK의 발현을 결정하기 위한 탐침으로서 분석법에서의 용도; 및 IRAK 결합 리간드와 동일한 사이트에 결합하는 화합물을 검출하기 위한 개발 분석법.

[0204] 본 발명의 화합물은 이들 자체 및/또는 치료 효과의 진단을 위해 물리적 측정과 병행하여 적용될 수 있다. 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 IRAK-매개 상태를 치료하기 위한 상기 화합물의 용도는, 인간 또는 동물 내에서 건강 상태를 직접적이고 즉각적인 개선을 야기하는 폭넓은 스펙트럼의 치료법을 위한 전망이 밝고, 새로운 연구이다. 본 발명의 경구적으로 생체이용가능하고 활성인 새로운 화학적 엔티티는 환자의 편의성과 의사에 지시성(compliance)을 개선한다.

[0205] 화학식(I)의 화합물, 이들의 염, 아이소머, 토우토머, 엔안티오머릭 형태, 디아스테레오머, 라세메이트, 유도체, 전구약물(prodrug) 및/또는 대사산물은, 높은 특이성 및 안정성, 낮은 제조단계 및 편리한 조작에 의해 특징된다. 이들 특징들은, 교차-반응성이 결핍되는 것이 포함된 재생가능한 작용 및 표적 구조와의 신뢰성있고 안전한 상호 작용을 위한 기초를 형성한다.

[0206] 여기 사용된 것으로서 용어 "생물학적 샘플"은, 제한없이, 세포 배양 또는 이들의 추출물; 포유류 및 또는 이들의 추출물로부터 얻어진 생체검사 물질; 및 혈액, 침, 소변, 대변, 정자, 눈물, 또는 이들의 체액 또는 추출물을 포함한다.

[0207] 생물학적 샘플 내에서 IRAK, 또는 이들의 돌연변이 활성의 조절은 당해 기술분야에서 통상의 기술자에 알려진 다양한 목적을 위하여 유용하다. 그러한 목적의 예는, 이에 한정되지는 않지만, 수혈, 기관 이식, 생물학적 표본 저장, 및 생물학적 분석을 포함한다.

[0208] 예시

[0209] 이하 실시예에서 설명된 것처럼, 특정 예시적 실시예에서, 화합물은, 다음 일반 방법에 따라 제조된다. 일반 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 묘사하고 있지만, 다음 일반 방법 및 당해 기술 분야에서 통상의 기술자에게 알려진 다른 방법은 여기 설명된 각 화합물의 모든 화합물 및 하부류 및 종들에 적용될 수 있는 것으로 평가될 것이다.

[0210] 방법, 반응식, 및 실시예에 대한 다음 설명에서 사용된 기호 및 방식은 동시대 과학 문헌(예를 들어, the Journal of the American Chemical Society 또는 the Journal of Biological Chemistry)에서 사용된 것들과 동일하다.

[0211] 다르게 지적되지 않으면, 모든 온도는 °C(섭씨)로 표현된다.

[0212] 모든 반응은 다르게 언급되지 않으면 실온에서 수행되었다. 본 발명의 모든 화합물은 본 발명자들에 의해 개발된 방법에 의해 합성되었다.

[0213] 이하 실시예에서 사용된 화합물 번호는 앞서 설정된 화합물 번호에 대응한다.

[0214] 다음 약어는 이하 사용된 약어를 의미한다:

[0215] Ac (아세틸), BINAP (2,2'-bis(디스페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌), dba (디벤질리덴 아세톤), Bu (부틸), tBu (tert-부틸), DCE (디클로로에탄), DCM (디클로로메탄), δ (화학적 이동), DIEA (디-이소프로필 에틸아미노), DMA (디메틸 아세트아미드), DMSO (디메틸 술폭시드), DMF (N,N-디메틸포름아미드), Dppf (1,1'-bis(디페닐 포스핀 페로센)), EtOAc (에틸 아세테이트), EtOH (에탄올), eq (당량), g (gram), cHex (시클로헥산), HATU (N-[(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-N-메틸메탄아미늄헥사플루오로포스페이트), HPLC (고성능 액체크로마토그래피), h (시간), LDA (리튬 디이소프로필 아미노), LiHMDS (리튬 bis(트리메틸실릴)아미드), MHz (Megahertz), MeOH (메탄올), min (분), mL (milliliter), mmol

(millimole), mM (millimolar), mp (녹는점), MS (질량 분석법), MW (마이크로파), NMR (핵자기 공명), O/N (밤 사이), PBS (인산완충식염수), RT (실온), TEA (트리에틸 아미노), TFA (트리플루오로아세트산), THF (테트라하이드로푸란), TLC (박층 크로마토그래피).

[0216] 일반적으로, 본 발명의 화학식(I) 및 관련된 화학식들에 따른 화합물은 용이하게 이용가능한 출발물질로부터 제조될 수 있다. 만약 그러한 출발물질이 상업적으로 이용가능하지 않다면, 이들은 표준 합성 기술에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 임의 개별 화합물을 합성하는 경로는 각 분자의 특이적 치환체들에 따라 달라지며, 그러한 인자들은 당해 기술 분야의 통상의 기술자들에 의해 인식된다. 실시예에서 이후 설명된 다음 일반 방법 및 절차는 화학식(I) 및 관련된 화학식들의 화합물을 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 다음 반응식에 묘사된 반응 조건들, 예를 들어 온도, 용매 또는 공동-시약은 단지 실시예로서 주어진 것으로 제한하는 것은 아니다. 전형적 또는 바람직한 실험 조건들(즉 반응 온도, 시간, 시약의 몰, 용매 등)이 주어질 때, 다른 실험 조건들은 또한 다르게 언급되지 않는 한 사용될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 최적 반응 조건들은 사용된 특정 반응물 또는 용매와 함께 변화할 것이나, 그러한 조건들은, 일상적인 최적화 절차를 사용하여, 당해 기술분야에서 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 모든 보호 및 탈보호 방법을 위하여, 다음을 참조한다: Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

[0217] ¹H NMR은, 내부 기준으로서 중수소화된 용매의 잔류 신호를 사용하여, Bruker 400 MHz 분광기 또는 Varian 500 MHz 분광기에 기록되었다. 화학적 이동 (δ)는 잔류 용매 신호에 대해 상대적으로 ppm으로 기록된다 (DMSO-d6 중 ¹H NMR에 대해 $\delta = 2.49$ ppm). ¹H NMR 데이터는 다음과 같이 보고된다: 화학적 이동 (다중도, 결합 상수, 및 수소의 수). 다중도는 다음과 같이 약어로 표시된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), m (다중항), br (브로드).

[0218] LCMS-분석은 다음 조건하에서 수행되었다:

[0219] 방법 : A: H₂O 중 0.1 % 포름산, B: ACN:

[0220] 운전시간 : 6.5 min

[0221] 흐름 속도 : 1.0 mL/min

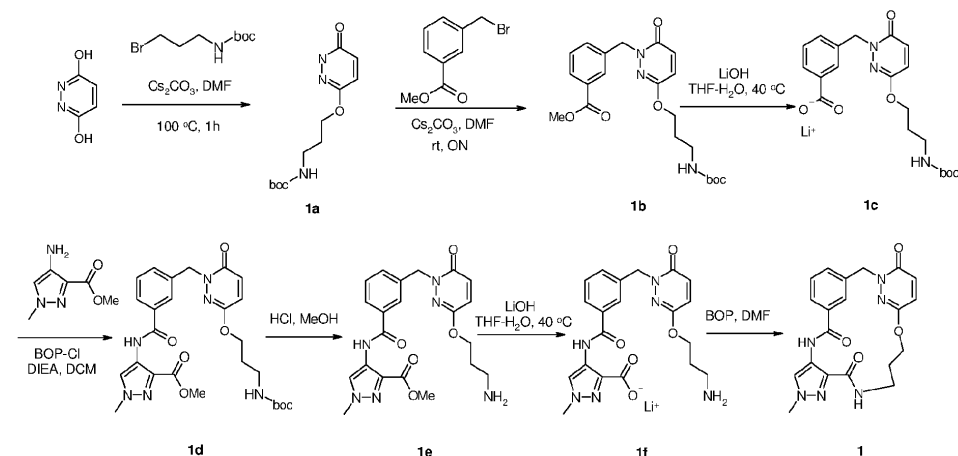
[0222] 그래디언트: 5-95% B, 4.5 min, 254 215 nM.

[0223] 컬럼: Waters Sunfire C18, 3.0x50mm, 3.5um, +ve 모드

[0224] Mass Scan: 100-900 Da.

[0225] 실시예 1

[0226] 반응식 1



[0227] .

[0228] 화합물 1a의 합성: 3-(6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-3-일옥시)-프로필]-카르바미산 tert-부틸 에스테르: DMF

(20ml) 중 피리다진-3,6-디올 (2000.0 mg; 17.84 mmol; 1.0 eq.), 세슘 카보네이트 (5813.7 mg; 17.84 mmol; 1.0 eq.) 및 3-브라모-프로필-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4248.8 mg; 17.84 mmol; 1.0 eq.)의 반응 혼합물이 1h 동안 100℃에서 교반되었다. rt까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 조합된 유기상은 브라인으로 두 번 세척되고, 건조 및 농축되어 조 생성물을 얻고, 이후 소량의 에틸아세테이트로 처리되었다. 수집된 백색 고체는 순수한 표제 화합물(3200.0 mg; 수율: 67%)이었다. LC-MS (M+H)⁺: 270.

[0229] 화합물 **1b**의 합성: 3-[3-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 메틸 에스테르: DMF (10 ml) 중 [3-(6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-3-일옥시)-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2000.0 mg; 7.43 mmol; 1.00eq.), 세슘 카보네이트 (2419.7 mg; 7.43 mmol; 1.0 eq.) 및 3-브라모메틸-벤조산 메틸 에스테르 (1701.2 mg; 7.43 mmol; 1.0 eq.)의 반응 혼합물은 rt에서 밤 사이 교반되었다. 상기 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기상들은 브라인으로 세척되고, 건조 및 농축되어 조 생성물을 얻고, 이는 prep HPLC (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중30-70%)으로 정제하여, 순수한 표제 화합물을 무색 점성 오일로 얻었다: (2680.0 mg; 수율: 86%). LC-MS (M-Boc+H)⁺: 318.

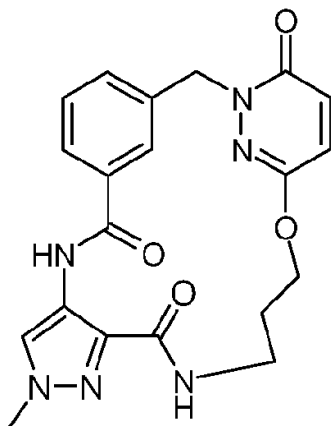
[0230] 화합물 **1c**의 합성: 3-[3-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 리튬 염: THF (5 ml) 및 물 (5 ml) 중 3-[3-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (1580.0 mg; 3.78 mmol; 1.0 eq.) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (317.6 mg; 7.57 mmol; 2.0 eq.)의 혼합물을 2hr 동안 40℃에서 교반하였다. rt까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 농축 건조하여 표제 화합물을 오프-화이트색 고체(1600.0 mg; 수율: 103%)로 얻었다. LC-MS (M+Na)⁺: 426.

[0231] 화합물 **1d**의 합성: 4-{3-[3-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조일아미노}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르: 3-[3-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 (300.0 mg; 0.74 mmol; 1.0 eq.) 및 4-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (230.8 mg; 1.49 mmol; 2.0 eq.)이 용해된 DCM (3 ml)의 교반된 용액에, 에틸디이소프로필-아미노 (0.26 ml; 1.49 mmol; 2.0 eq.)을 첨가하고, 이후 bis(2-옥소-3-옥사졸리딘)포스포닉 클로라이드 (397.5 mg; 1.56 mmol; 2.1 eq.)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 rt에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 브라인, 시트르산 용액 및 브라인으로 세척하고, 건조 및 농축하여 표제 화합물을 오프 화이트색 고체(400 mg; 수율: 100%)를 얻었고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS (M+Na)⁺: 563.

[0232] 화합물 **1e**의 합성: 4-{3-[3-(3-아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조일아미노}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르: 메탄올 (3 ml) 중 4-{3-[3-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조일아미노}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (520.0 mg; 0.96 mmol; 1.0 eq.)의 교반된 용액에, 디옥산 (1.92 ml; 7.7 mmol; 8.0 eq.) 중 4 M HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물은 3hr 동안 RT에서 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 농축되어 노란색 고체 잔사를 얻었다. 상기 잔사는 5 ml의 물에 용해되었고, 소듐 카보네이트 (305.8 mg; 2.89 mmol; 3.0 eq.)로 중화되어 pH > 9가 되고, 이는 DCM으로 두 번 추출되었다. 조합된 유기층은 브라인으로 세척되고, 건조 및 농축 건조되어, 표제 생성물 (360.0 mg; 수율: 85%)을 밝은 노란색 고체로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 441.

[0233] 화합물 **1f**의 합성: 4-{3-[3-(3-아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조일아미노}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산리튬 염: THF (2ml) 및 물 (2ml) 중 4-{3-[3-(3-아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조일아미노}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (360.0 mg; 0.82 mmol; 1.00 eq.) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (68.6 mg; 1.63 mmol; 2.0 eq.)의 혼합물을 2hr 동안 40℃에서 교반되었다. 반응 혼합물은 농축 건조되어 표제 화합물을 오프 화이트색 고체 (260.0 mg; 수율: 73%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 427.

[0234] 화합물 1의 합성:



[0235]

[0236] 12-메틸-20-옥사-1,9,12,13,16,25-헥사아자테트라시클로[19.3.1.1^{3,7}.0^{10*}.14]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온

[0237]

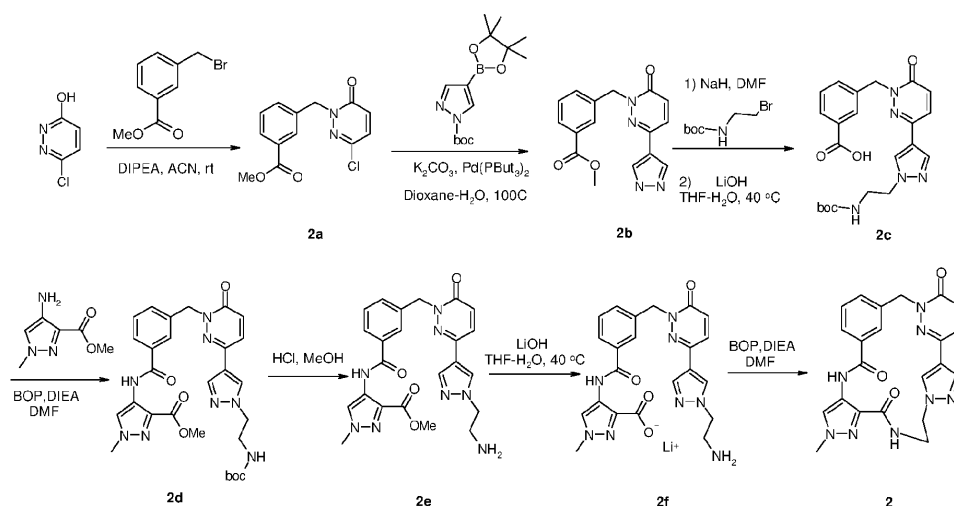
DMF (10 ml) 중 4-{3-[3-(3-아미노-프로폭시)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조일아미노}-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산리튬 염 (220.0 mg; 0.51 mmol; 1.0 eq.), (벤조트리아졸-1-일옥시)-tris(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (278.41 mg; 0.61 mmol; 1.2 eq.) 및 에틸다이소프로필아미노 (0.13 ml; 0.76 mmol; 1.5 eq.)의 혼합물은, rt에서 밤 사이 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 농축되고, 잔사는 prep HPLC (0.1% NH₄OH을 포함하는 물 중 20-60% ACN)로 정제되어, 표제 화합물을 백색 고체(58.0 mg; 수율: 28%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 409. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.46 (s, 1H), 8.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 9.8, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.8, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).

[0238]

실시예 2

[0239]

반응식 2



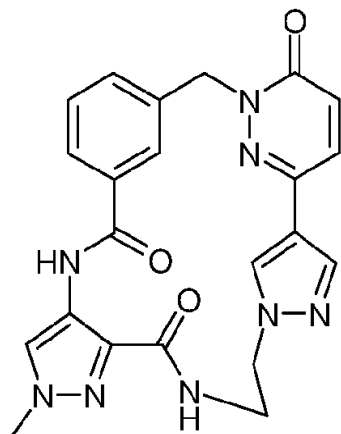
[0240]

[0241]

화합물 2a의 합성: 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르: MeCN (40 ml) 중 6-클로로-2H-피리다진-3-온 (6850.0 mg; 51.43 mmol; 1.0 eq.), 3-브라모메틸-벤조산 메틸 에스테르 (12145.0 mg; 51.43 mmol; 1.0 eq.) 및 DIEA (12.8 ml; 77.14 mmol; 1.5 eq.)의 반응 혼합물은, rt에서 밤 사이 교반되었다. 침전물은 여과되고, ACN으로 세척되어 표제 화합물을 오프 화이트색 고체(13000.0 mg; 수율: 91%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 279.

- [0242] 화합물 **2b**의 합성: 3-[6-옥소-3-(1H-피라졸-4-일)-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 메틸 에스테르:3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (500.0 mg; 1.79 mmol; 1.0 eq.), 1-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 (598.4 mg; 1.97 mmol; 1.1 eq.), 포타슘카보네이트 (272.7 mg; 1.97 mmol; 1.1 eq.)이 용해된 10 ml의 디옥산 및 1 ml의 물의 탈기된 혼합물에, 팔라듐 tritert-부틸포스판(27.51 mg; 0.05 mmol; 0.03 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 100℃에서 밤 사이 교반되었다. 상기 반응 혼합물에서 형성된 오프 화이트색 침전물은 여과되고, 물로 세척되어, 표제 화합물(400 mg, 수율: 72%)을 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 311.
- [0243] 화합물 **2c**의 합성: 3-{3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산: DMF (4 ml) 중 3-[6-옥소-3-(1H-피라졸-4-일)-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 메틸 에스테르 (230.0 mg; 0.74 mmol; 1.0 eq.)의 용액에, 소듐 히드라이드(32.61 mg; 0.82 mmol; 1.1 eq.)을 첨가하였다. rt에서 15 min 동안 교반한 후, 2-(Boc-아미노) 에틸브로마이드 (199.3 mg; 0.89 mmol; 1.2 eq.)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물은 RT에서 밤 사이 교반되었다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 시트르산으로 pH 2까지 만들고, 이후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기상들은 농축되고, 이후 THF (2ml) 및 물 (2ml) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (62.2 mg; 1.48 mmol; 2.0 eq.)에 넣었다. 상기 얻어진 혼합물은 2h 동안 40℃에서 교반되었다. 반응 혼합물은, 시트르산으로 10% 산성화되어 pH 2이 되고 하고, 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 조합된 유기상들은 소량의 브라인으로 세척되고, 농축되어 표제 화합물을 백색 고체(325 mg; 수율: 100%)을 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 440.
- [0244] 화합물 **2d**의 합성: 4-(3-{3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르: DMF (4 ml) 중 3-{3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 (325.00 mg; 0.74 mmol; 1.0 eq.), (벤조트리아졸-1-일옥시)tris(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (375.6 mg; 0.89 mmol; 1.2 eq.) 및 에틸디이소프로필아미노 (0.20 ml; 1.11 mmol; 1.5 eq.)의 혼합물은 4h 동안 rt에서 교반되었다. 반응 혼합물은 물 내로 부어지고 에틸 아세테이트로 추출되고, 브라인으로 세척되고, 농축되어, 표제의 조 화합물을 얻고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에 사용되었다. (400 mg; 수율: 69%). LC-MS (M-Boc+H)⁺: 477.
- [0245] 화합물 **2e**의 합성: 4-(3-{3-[1-(2-아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르: 메탄올 (2 ml) 중 조 4-(3-{3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (400.00 mg; 0.69 mmol; 1.0 eq.)의 교반된 용액에, 디옥산 (1.73 ml; 6.94 mmol; 10.0 eq.) 중 4.0M HCl을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 RT에서 5h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 노란색 고체 잔사를 얻고, 이는 Prep-HPLC (0.1% NH₄OH을 포함하는 물 중 10-50% ACN)으로 정제하여, 표제 화합물을 백색-고체 (230.0 mg; 수율: 70%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 477.
- [0246] 화합물 **2f**의 합성: 4-(3-{3-[1-(2-아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산리튬 염: 3 ml의 THF 및 3 ml의 물 중 4-(3-{3-[1-(2-아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (230.00 mg; 0.48 mmol; 1.0 eq.) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (40.5 mg; 0.97 mmol; 2.0 eq.)의 혼합물은, 40℃에서 1.5 hr 동안 교반되었다. 반응 혼합물을 농축 건조하여 표제 화합물을 백색고체 (240.0 mg; 수율: 106%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 463.

[0247] 화합물 2의 합성:



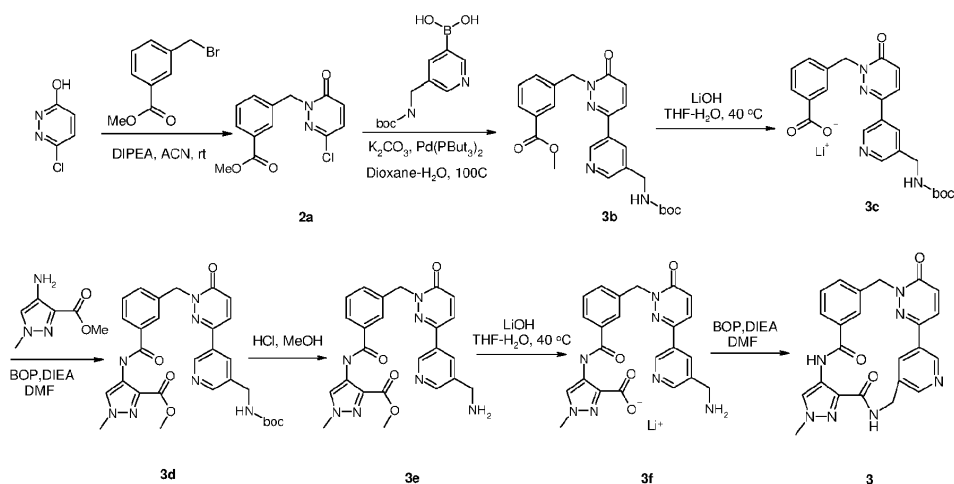
[0248]

[0249] 12-메틸-4,5,8,11,12,15,23,27-옥타아자헵타시클로[21.3.1.1²⁵.1¹⁷.1²¹.0¹⁰¹⁴]노나코사-1(27),2(29),3,10,13,17(28),18,20,25-노나엔-9,16,24-트리온

[0250] DMF(10 ml) 중 4-(3-{[1-(2-아미노-에틸)-1H-피라졸-4-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산리튬 염 (240.00 mg; 0.51 mmol; 1.0 eq.), (벤조트리아졸-1-일옥시)tris(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (280.35 mg; 0.61 mmol; 1.2 eq.) 및 에틸다이소프로필아미노 (0.13 ml; 0.77 mmol; 1.5 eq.)의 혼합물은 rt에서 4h 동안 교반되었다. DMF 제거 후, 상기 잔사는 Prep-HPLC (0.1% NH₄OH 을 포함하는 물 중 20-60% ACN)으로 정제되어 표제 화합물을 백색 (25.0 mg; 수율: 12%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 445. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0251] 실시예 3

[0252] 반응식 3



[0253]

[0254] 화합물 3b의 합성: 3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르: 3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (460.0 mg; 1.0 mmol), [5-[(tert-부톡시카보닐아미노)메틸]-3-피리딘]보론산 (497.4 mg; 1.97 mmol; 1.1 eq.), 포타슘 카보네이트 (272.7 mg; 1.97 mmol; 1.1 eq.)이 용해된 10 ml의 디옥산 및 1 ml의 물의 탈기된 혼합물에, 팔라듐 tritert-부틸포스판 (27.51 mg; 0.05 mmol; 0.03 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 100°C에서 4h 동안 교반되었다. RT까지 냉각한 후, 상기 잔사 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되었고, 브라인으로 세척되고 농축되었다. 조 생성물은, pre-HPLC으로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(460.00 mg;

수율: 57%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 451.

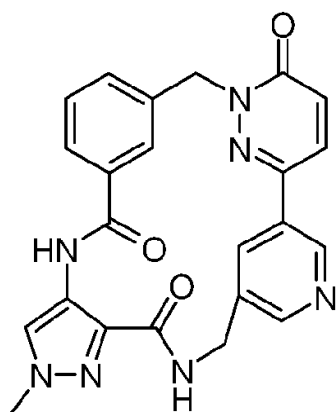
[0255] 화합물 **3c**의 합성: 3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 리튬 염: 3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (450.0 mg; 1.00 mmol; 1.0 eq.) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (83.84 mg; 2.00 mmol; 2.0 eq.)이 용해된 5 ml의 THF 및 5 ml의 물의 혼합물을 40℃에서 2h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 농축 건조되어 표제 화합물을 백색 고체(440.0 mg; 수율: 100%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 437.

[0256] 화합물 **3d**의 합성: 4-(3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르: 3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 리튬 염 (240.0 mg; 0.54 mmol; 1.0 eq.), (벤조트리아졸-1-일옥시)tris(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (321.5 mg; 0.71 mmol; 1.3 eq.) 및 에틸다이소프로필아미노 (0.14 ml; 0.81 mmol; 1.5 eq.)이 용해된 DMF (3 ml)의 혼합물은 rt에서 4h 동안 교반되었다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출되고, 브라인으로 세척되고, 농축되어 상기 표제의 화합물은 오프 화이트색 고체(310.0 mg; 수율: 100%)로 얻고, 이는 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS (M+H)⁺: 574.

[0257] 화합물 **3e**의 합성: 4-(3-{3-[5-(아미노메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르: 조 생성물 4-(3-{3-[5-(tert-부톡시카보닐아미노-메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (300 mg; 0.52 mmol; 1.0 eq.)이 용해된 에탄올 (2 ml)의 교반된 용액에, 디옥산 (1.3 ml; 5.22 mmol; 10.0 eq.) 중 4.0M HCl을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 RT에서 5h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 농축되어 노란색 고체 잔사를 얻고, 이는 Prep-HPLC (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 10-50 % ACN)으로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (170.0 mg; 수율: 69%)를 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 474.

[0258] 화합물 **3f**의 합성: 4-(3-{3-[5-(아미노메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산리튬 염: 4-(3-{3-[5-(아미노메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르 (160.00 mg; 0.34 mmol; 1.0 eq.) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (28.3 mg; 0.68 mmol; 2.0 eq.)이 용해된 2 ml의 THF 및 2 ml의 물의 혼합물은 rt에서 1.5hr 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 농축 건조되어, 표제 화합물을 백색 고체(180.00 mg; 수율: 107%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 460.

[0259] 화합물 **3**의 합성:



[0260]

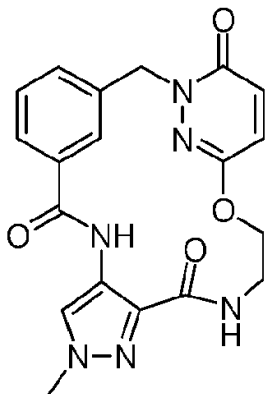
[0261] 17-메틸-6,14,17,18,21,25,29-헵타아자펜타시클로[21.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,19}]노나코사-1(27),2(29),3,8,10,12(28),15,18,23,25-데카엔-5,13,20-트리온

[0262] 4-(3-{3-[5-(아미노메틸)-피리딘-3-일]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산리튬 염 (180.0 mg; 0.39 mmol; 1.0 eq.), (벤조트리아졸-1-일옥시)tris(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (211.62 mg; 0.46 mmol; 1.2 eq.) 및 에틸다이소프로필아미노 (0.10 ml; 0.58 mmol; 1.5 eq.)이

용해된 DMF (10 ml)의 혼합물은 rt에서 4h 동안 교반되었다. DMF의 제거 후에, 상기 잔사는 Prep HPLC (0.1% NH₄OH을 포함하는 물 중 20-60% ACN)으로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체 (62.0 mg; 수율: 36%)로 얻었다.

LC-MS (M+H)⁺: 442. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

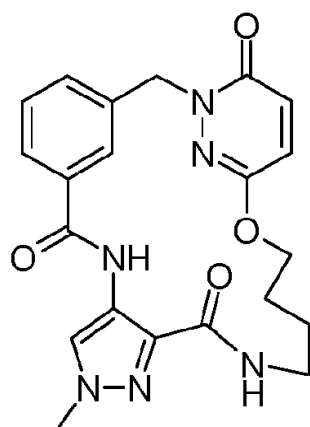
[0263] 실시예 4



12-메틸-19-옥사-1,9,12,13,16,24-헥사아자테트라시클로[18.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]펜타코사-3,5,7(25),10,13,20(24),21-헵탄-8,15,23-트리온 (4)

화합물 4은, 출발물질로서 (2-브라모에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 화합물 1의 합성법에서 기술된 것과 유사한 방법으로 제조되었다. 원하는 화합물이 Prep-HPLC 정제 (0.1% NH₄OH을 포함하는 물 중 20-60% ACN)에 의해 백색 고체 (12.0 mg; 수율: 10%)로서 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 395. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H).

[0267] 실시예 5

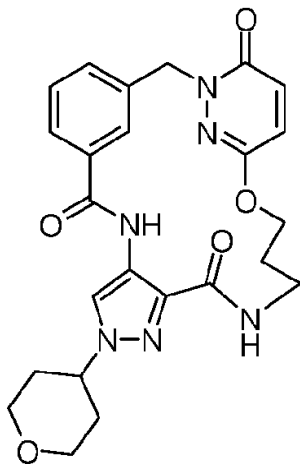


12-메틸-21-옥사-1,9,12,13,16,26-헥사아자테트라시클로[20.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헵타코사-3,5,7(27),10,13,22(26),23-헵탄-8,15,25-트리온 (5)

화합물 5은, 출발물질로서 (4-브라모부틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 사용하여, 화합물 1의 합성법에서 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 원하는 화합물은 정제(0.1% NH₄OH을 포함하는 물 중 20-60% ACN)에 의해 백색 고체(30.0 mg; 수율: 16%)로 얻어졌다.

[0271] LC-MS (M+H)⁺: 423. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 4H).

[0272] 실시예 6

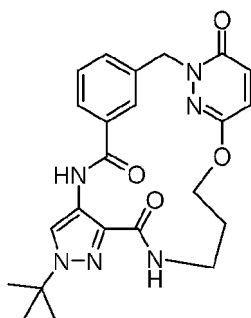


[0273]

[0274] 12-(옥산-4-일)-20-옥사-1,9,12,13,16,25-헥사아자테트라시클로[19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (6)

[0275] 화합물 6은, 4-아미노-1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조되었다. 상기 원하는 화합물은, Prep HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 20-60% ACN)에 의해 백색 고체 (20.0 mg; 수율: 11%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 479. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 4H), 1.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0276] 실시예 7



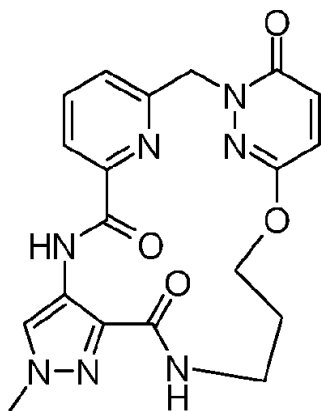
[0277]

[0278] 12-tert-부틸-20-옥사-1,9,12,13,16,25-헥사아자테트라시클로[19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (7)

[0279] 화합물 7은, 4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은 Prep-HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 20-60% ACN)에 의해 백색 고체 (124.0 mg; 수율: 50%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 451. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, *J*

= 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

[0280] 실시예 8

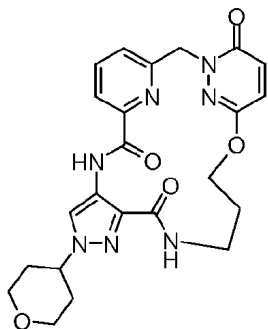


[0281]

[0282] 12-메틸-20-옥사-1,9,12,13,16,25,26-헵타아자테트라시클로[19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (8)

[0283] 화합물 8은, 6-클로로메틸-피리딘-2-카복실산메틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은, prep HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 10-50% ACN)에 의해 백색 고체 (23.0 mg; 수율: 17%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 410. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H).

[0284] 실시예 9

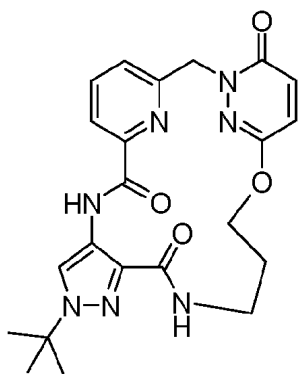


[0285]

[0286] 12-(옥산-4-일)-20-옥사-1,9,12,13,16,25,26-헵타아자테트라시클로[19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (9)

[0287] 화합물 9은, 6-클로로메틸-피리딘-2-카복실산메틸 에스테르 및 4-아미노-1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은 Prep HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 10-50% ACN)에 의해 백색 고체 (66.0 mg; 수율: 37%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 480. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.59 - 4.40 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.97 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 4H), 2.01 - 1.96 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 2H).

[0288] 실시예 10

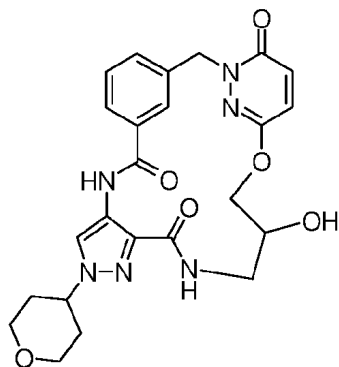


[0289]

[0290] 12-tert-부틸-20-옥사-1,9,12,13,16,25,26-헵타아자테트라시클로[19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (10)

[0291] 화합물 10은, 6-클로로메틸-피리딘-2-카복실산메틸 에스테르 및 4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은 Prep HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 10-50% ACN)에 의해 백색 고체 (118.0 mg; 수율: 59%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 451. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 1.87- 1.81 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).

[0292] 실시예 11

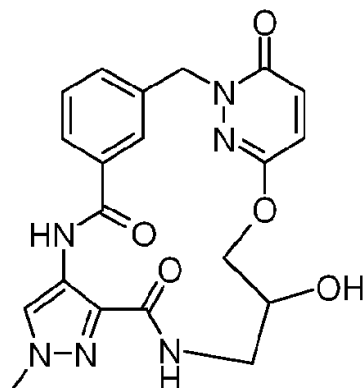


[0293]

[0294] 18-히드록시-12-(옥산-4-일)-20-옥사-1,9,12,13,16,25-헥사아자테트라시클로 [19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (11)

[0295] 화합물 11은, (3-클로로-2-히드록시-프로필)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 및 4-아미노-1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-3-카복실산메틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은, Prep-HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 10-50% ACN)에 의해 백색 고체 (13.0 mg; 수율: 14%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 495. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.53 -4.47 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.99 -3.91 (m, 2H), 3.87 -3.83 (m, 1H), 3.59 (dt, J = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 11.3, 3.5 Hz, 2H), 3.25 (ddd, J = 13.4, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 4H).

[0296] 실시예 12

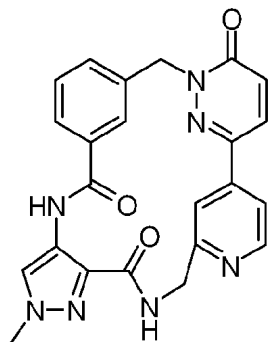


[0297]

[0298] 18-히드록시-12-메틸-20-옥사-1,9,12,13,16,25-헥사아자테트라시클로 [19.3.1.1^{3,7}.0^{10,14}]헥사코사-3,5,7(26),10,13,21(25),22-헵탄-8,15,24-트리온 (12)

[0299] 화합물 12은, (3-클로로-2-히드록시-프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 1의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은 Prep-HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 10-50% ACN)에 의해 백색 고체 (18.0 mg; 수율: 27%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 425. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.69 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H).

[0300] 실시예 13

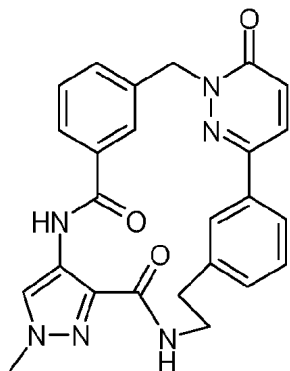


[0301]

[0302] 17-메틸-6,14,17,18,21,24,29-헵타아자펜타시클로 [21.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,19}]노나코사-1(27),2(29),3,8,10,12(28),15,18,23,25-데카엔-5,13,20-트리온 (13)

[0303] 화합물 13, [4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘-2-일메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 3의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은 Prep-HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 20-60% ACN)에 의해 백색 고체 (35.0 mg; 수율: 17%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 442. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.72 - 4.51 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0304] 실시예 14



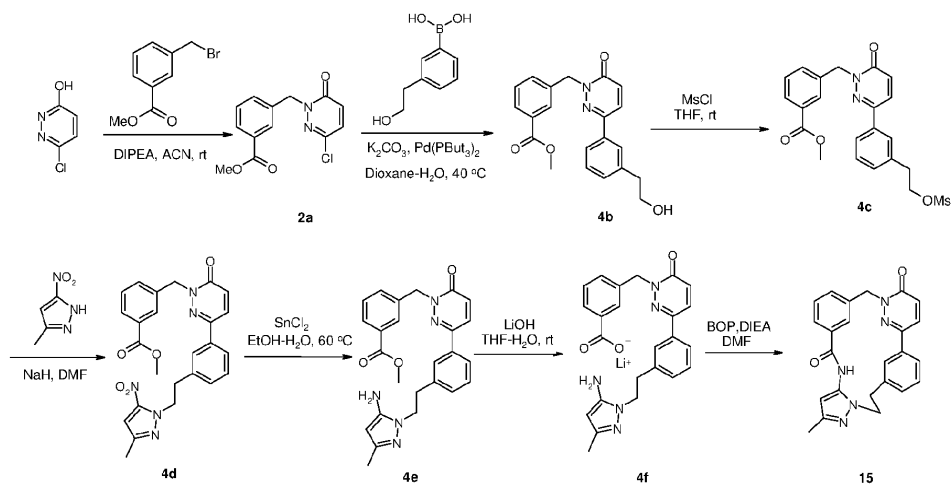
[0305]

[0306] 17-메틸-6,14,17,18,21,30-헥사아자펜타시클로[22.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,19}]트리아콘타-1(28),2(30),3,8,10,12(29),15,18,24,26-테카엔-5,13,20-트리온 (14)

[0307] 화합물 14은, {2-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-페닐]-에틸}-카르바미산 tert-부틸 에스테르를 출발물질로 사용하여, 화합물 3의 합성법에 설명된 것과 유사한 절차에 의해 제조되었다. 상기 원하는 화합물은 Prep-HPLC 정제 (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 20-60% ACN)에 의해 백색 고체 (120.0 mg; 수율: 53%)로 얻어졌다. LC-MS (M+H)⁺: 455. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (q, J = 1.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (q, J = 1.8 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.81 (ddt, J = 15.1, 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 3H), 3.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

[0308] 실시예 15

[0309] 반응식 4



[0310]

[0311] 화합물 4b의 합성: 3-{3-[3-(2-히드록시-에틸)-페닐]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르: 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (640.0 mg; 2.3 mmol; 1.0 eq.), [3-(2-히드록시에틸)페닐]보론산 (438.3 mg; 2.6 mmol; 1.15 eq.) 및 포타슘 카보네이트 (634.7 mg; 4.5 mmol; 2.0 eq.)가 용해된 10 ml의 디옥산 및 1 ml의 물의 탈기된 혼합물에, 팔라듐 트리트-부틸포스판 (117.36 mg; 0.23 mmol; 0.10 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 40°C에서 밤 사이 교반되었다. Rt까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고, 브라인으로 세척되고, 농축되었다. 상기 백색 고체는 침전되어 나오고, 여과되고 및 에테르로 세척되어 표제 화합물을 백색 고체 (510.0 mg; 수율: 61 %)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 365.

[0312] 화합물 4c의 합성: 3-{3-[3-(2-메탄술폰닐옥시-에틸)-페닐]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르

르: 3-{3-[3-(2-히드록시-에틸)-페닐]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (510.00 mg; 1.4 mmol; 1.0 eq.)이 용해된 5 ml의 THF의 용액에, 디이소프로필에틸아미노 (0.63 ml; 3.5 mmol; 2.5 eq.)를 첨가하고, 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (0.14 ml; 1.75 mmol; 1.25 eq.)을 첨가하였다. 상기 얻어진 혼합물은 rt에서 4 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고, 소량의 브라인으로 세척되었다. 유기층은 마그네슘 설페이트으로 건조되고, 농축 건조되어, 표제의 조 화합물을 오프-화이트색 고체 (400.0 mg; 수율: 65 %)로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS (M+H)⁺: 443.

[0313]

화합물 **4d**의 합성: 3-(3-{3-[2-(3-메틸-5-니트로-피라졸-1-일)-에틸]-페닐}-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르: 3-메틸-5-니트로-1H-피라졸 (229.80 mg; 1.8 mmol; 2.0 eq.)이 용해된 12 ml의 DMF의 용액에, 소듐 히드라이드 (90.4 mg; 2.26 mmol; 2.5 eq.)을 첨가하였다. 10분 동안 rt에서 교반한 후, 3-{3-[3-(2-메탄술폰닐옥시-에틸)-페닐]-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (400.0 mg; 0.9 mmol; 1.0 eq.)을 첨가하였다. 상기 얻어진 혼합물은 24h 동안 rt에서 교반되었다. 상기 용매의 제거 후에, 조생성물은 prep HPLC (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 20-80% CAN)에 의해 정제되어 상기 표제 화합물(68.0 mg; 수율: 16 %)을 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 474.

[0314]

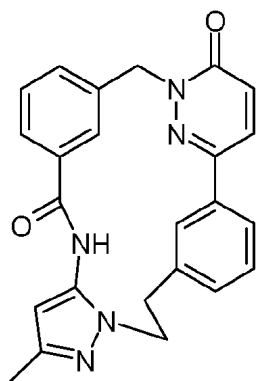
화합물 **4e**의 합성: 3-(3-{3-[2-(5-아미노-3-메틸-피라졸-1-일)-에틸]-페닐}-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르: 3-(3-{3-[2-(3-메틸-5-니트로-피라졸-1-일)-에틸]-페닐}-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (68.0 mg; 0.14 mmol; 1.0 eq.) 및 디클로로틴 (136.2 mg; 0.72 mmol; 5.0 eq.)이 용해된 5 ml의 EtOH 및 2.5 ml의 물의 상기 반응 혼합물은, 6h 동안 60℃에서 교반되었다. Rt까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물은 1 ml의 암모니아 용액으로 종결되고, 10분 동안 교반되었다. 상기 용매의 제거 후에, 상기 잔사는 30ml의 DMSO에 용해되고, 셀라이트 패드를 통해 여과되었다. 여액은 prep HPLC 정제하여, 표제 화합물 (40.0 mg; 수율: 63%)을 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 444.

[0315]

화합물 **4f**: 3-(3-{3-[2-(5-아미노-3-메틸-피라졸-1-일)-에틸]-페닐}-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 리튬 염: 3-(3-{3-[2-(5-아미노-3-메틸-피라졸-1-일)-에틸]-페닐}-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (35.0 mg; 0.08 mmol; 1.0 eq.) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (13.2 mg; 0.32 mmol; 4.0 eq.)의 혼합물은 1 ml의 THF 및 1 ml의 물 내에서 rt에서 4 h 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 농축 건조되어 표제 화합물 (40.0 mg; 수율: 113%)을 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 430.

[0316]

화합물 **15**의 합성:



[0317]

[0318]

17-메틸-6,14,18,19,28-펜타아자펜타시클로[20.3.1.1^{2,6}.1^{8,12}.0^{15,19}]옥타코사-1(26),2(28),3,8,10,12(27),15,17,22,24-데카엔-5,13-디온 (**15**)

[0319]

3-(3-{3-[2-(3-아미노-5-메틸-피라졸-1-일)-에틸]-페닐}-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 리튬 (40.0 mg; 0.09 mmol; 1.0 eq.), (벤조트리아졸-1-일옥시)tris(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (81.2 mg; 0.18 mmol; 2.0 eq.) 및 에틸디이소프로필아미노 (0.02 ml; 0.1 mmol; 1.05 eq.)이 용해된 DMF (5 ml)의 혼합물은 RT에서 1h 동안 교반되었다. DMF의 제거 후에, 상기 잔사는, Prep HPLC (0.1% NH₄OH를 포함하는 물 중 20-80% ACN)에 의해 정제되어, 표제 화합물을 백색 고체 (8.0 mg; 수율: 22%)로 얻었다. LC-MS (M+H)⁺: 412. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.48

- 7.43 (m, 4H), 7.08 - 7.05 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.79 (bs, 2H), 4.05 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H).

실시예 16: 효소법(enzymatic assay)

IRAK1 효소법

IRAK4는 인간 정제된 재조합효소 (His-TEV-IRAK4 (1-460))이다.

이 분석법에서, IRAK4는 ATP를 가수분해하고, 세린/트레오닌 케너릭 펩티드 기질(STK: 61ST1BLC, CisBio International)을 자가인산화 및 인산화한다. IRAK-4 억제제의 측정, 발광 분석 (ADP-Glo™ 키나아제 분석법, Promega)을 기초로 384-웰 포맷으로 수행된다. DMSO 중 정제된 인간 재조합 IRAK4 (0.3μg/ml) 및 연속적으로 희석된 화합물(10μM 내지 0.5nM의 농도 범위) 또는 대조군들(1% DMSO)은 15분 동안 rt에서, 분석 완충액에서 배양되었고, 상기 분석 완충액은 50 mM Hepes pH 7.0, 지방산-프리 BSA 0.1%, 디티오프레이톨(DTT) 2mM, MgCl2 10mM, EGTA 0.5mM, Triton X-100 0.01%, MnCl2 5mM을 포함한다. 상기 키나아제 반응은 이후 ATP (2μM) 및 the 펩티드 기질 STK1-비오틴 펩티드 (300nM)의 첨가로 개시되었다. RT에서 배양 2 시간 후, 반응이 멈춰지고, 소모되지 않은 ATP는 공급자의 지시에 따라 ADP-Glo™ 시약 첨가로 삭제되었다. RT에서 배양 40분 후, 키나아제 검출 시약은 이후 공급자의 지시에 따라서 분석 플레이트에 첨가되었다. RT에서 배양 20분 후, 형광 신호가 플레이트-판독 형광계로 측정된다 (PerkinElmer Envision 또는 등가 판독기).

IRAK1 효소법:

IRAK1는 인간 정제된 재조합효소 (His-TEV-IRAK1 (194-712))이다.

이 분석법에서, IRAK1는 ATP를 가수분해하고, 자가인산화한다. IRAK-1 억제제의 측정은 발광 분석 (ADP-Glo™ 키나아제 분석, Promega)를 기초로한 384-웰 포맷 내에서 수행된다. DMSO 내에서 정제된 인간 재조합 IRAK1 (0.3 μg/ml) 및 연속적으로 희석된 화합물(10μM 내지 0.5nM의 범위) 또는 대조군(1% DMSO)은 분석 완충액 내에서 rt에서 15분 동안 배양되고, 상기 분석 완충액은 50 mM Hepes pH 7.0, 지방산-프리 BSA 0.1%, 디티오프레이톨 (DTT) 2mM, MgCl2 10mM, EGTA 0.5mM, Triton X-100 0.01%을 포함한다. 상기 키나아제 반응은 이후 1μM의 농도로 ATP를 첨가하여 개시된다. RT에서 배양 2 시간 후, 반응은 멈춰지고, 소비되지 않은 ATP는, 공급자 지시에 따라 ADP-Glo™ 시약을 첨가하는 것으로 제거된다. RT에서 배양 40분 후, 상기 키나아제 검출 시약은 이후 공급자 지시에 따라 분석 플레이트에 첨가된다. RT에서 배양 20분 후, 형광 신호는 형광계 (PerkinElmer Envision 또는 등가 판독기)로 측정된다.

결과는 다음 표에 주어진다.

* IC₅₀ > 5 μM

** IC₅₀: 1 μM - 5 μM의 범위

*** IC₅₀: 100 nM - 1.0 μM의 범위

**** IC₅₀ < 100 nM

NT 시험되지 않음

표 1

화합물	IRAK1 IC ₅₀	IRAK4 IC ₅₀
1	***	****
2	****	****
3	***	****
4	*	*
5	***	***
6	***	****
7	***	****
8	*	****
9	*	****
10	*	**

11	***	****
12	**	****
13	***	****
14	***	****
15	*	*

[0334] 실시예 17. 약제학적 제제

[0335] (A) 주사 바이알: 100 g의 본 발명에 따른 활성 성분 및 5 g의 디소듐 수소 포스페이트가 용해된 3 l의 이중 증류된 물의 용액을, 2 N 염산을 사용하여 pH 6.5로 조절하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 이송하고, 멸균 조건하에서 동결건조하고, 멸균 조건하에서 밀봉하였다. 각 주사 바이알은 5 mg의 활성 성분을 포함한다.

[0336] (B) 좌약: 20 g의 본 발명에 따른 활성 성분들의 혼합물은 콩 레시틴 100g과 코코아 버터 1400g과 용융되고, 물 드 내로 부어지고 냉각된다. 각 좌약은 20mg의 활성 성분을 포함한다.

[0337] (C) 용액: 용액은 1g의 본 발명에 따른 활성 성분, 9.38 g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 및 0.1 g의 벤즈알코늄클로라이드이 용해된 940 ml의 이중증류된 물로부터 제조된다. 상기 pH는 6.8로 조절되고, 상기 용액은 1 l까지 제조되고, 방사선 조사로 멸균된다. 이 용액은 아이 드롭의 형태로 사용될 수 있었다.

[0338] (D) 연고: 500 mg의 본 발명에 따른 활성 성분은, 무균 상태 하에서 99.5g의 바셀린과 혼합된다.

[0339] (E) 정제: 1kg의 본 발명에 따른 활성 성분, 4 kg의 락토오스, 1.2 kg의 감자 전분, 0.2 kg의 talc 및 0.1 kg의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 가압하여 각 정제가 10mg의 활성 성분을 포함하도록 종래 방법으로 정제를 제조한다.

[0340] (F) 코팅된 정제: 정제는 실시예 E와 유사하게 가압하고 연속해서 슈쿠로오스, 감자 전분, 탈크 및 염료의 코팅층을 종래 방법으로 코팅된다.

[0341] (G) 캡슐: 2 kg의 본 발명에 따른 활성 성분을, 각 캡슐이 20mg의 활성 성분을 포함하도록 종래 방법으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입된다.

[0342] (H) 앰플: A 용액 of 1 kg의 본 발명에 따른 활성 성분이 용해된 60 l의 이중 증류된 물의 용액은 멸균 여과되고, 앰플 내로 이송되고, 멸균 조건하에서 동결건조되고, 멸균 조건하에서 밀봉된다. 각 앰플은 10mg의 활성 성분을 포함한다.

[0343] (I) 흡입제 스프레이: 14 g의 본 발명에 따른 활성 성분은 10 l의 등장성 NaCl 용액 내에 용해되고, 상기 용액은 펌프 장치가 구비된 상업적으로 이용가능한 스프레이 용기 내로 이송된다. 상기 용액은 입과 코 내로 스프레이될 수 있다. 한번의 스프레이 샷(약 0.1ml)은 약 0.14mg의 용량에 대응한다.

[0344] 본 발명의 수 많은 실시예가 여기 설명되어 있지만, 기초 실시예는 변경되어 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시예들을 제공할 수 있다는 것이 명백하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 실시예에 의해 표시된 특정 실시예에 의한 것보다 첨부된 청구항에 의해 정의된다는 것이 명백할 것이다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:

여기서:

링 A는 피라졸릴이며, 이는 선택적으로 치환되며;

X는 없고, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)N(R)-$, $-NRSO_2-$, 또는 $-N(R)-$ 이며; 또는 X는 $(CRR)_m-O-$, $-(CRR)_mS-$, $-(CRR)_mSO_2-$, $-(CRR)_mSO-$, $-(CRR)_mC(O)-$, $-(CRR)_mCO_2-$, $-(CRR)_mC(O)N(R)-$, $-(CRR)_mOC(O)N(R)-$, $-(CRR)_mNRC(O)-$, $-(CRR)_mNRC(O)N(R)-$, $-(CRR)_mNRSO_2-$, 또는 $-(CRR)_mN(R)-$ 이며;

Y는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알리페틱이며;

Z는 없고, 2가 C_{3-10} 아릴, 2가 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 Z는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)N(R)-$, $-NRSO_2-$, 또는 $-N(R)-$ 이며;

W는 CR 또는 N이며;

각 R은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알리페틱, C_{3-10} 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다; 또는

동일한 원자 상의 2개 R기가 이에 부착된 원자들과 함께 C_{3-10} 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 선택적으로 치환되고;

각 R^1 은 독립적으로 $-R$, 할로젠, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$;

R^2 는 $-R$, 할로젠, $-OR$, $-SR$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R$, $-SOR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRSO_2R$, 또는 $-N(R)_2$ 이며;

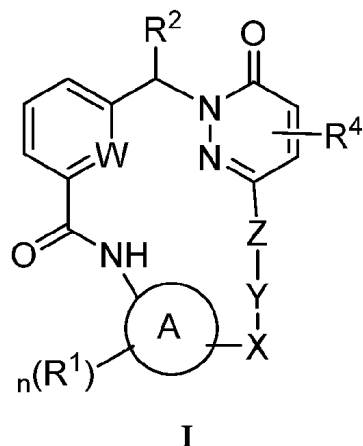
R^4 는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂ 이며;

각 m은 독립적으로 1 또는 2; 및

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

【변경후】

화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:



여기서:

링 A는 피라졸릴이며, 이는 선택적으로 치환되며;

X는 없거나, -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이며; 또는 X는 (CRR)_m-O-, -(CRR)_mS-, -(CRR)_mSO₂-, -(CRR)_mSO-, -(CRR)_mC(O)-, -(CRR)_mCO₂-, -(CRR)_mC(O)N(R)-, -(CRR)_mOC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRC(O)-, -(CRR)_mNRC(O)N(R)-, -(CRR)_mNRSO₂-, 또는 -(CRR)_mN(R)-이며;

Y는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬패틱이며;

Z는 없거나, 2가 C₃₋₁₀ 아릴, 2가 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되고; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)-이며;

W는 CR 또는 N이며;

각 R은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬패틱, C₃₋₁₀ 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환된다; 또는

동일한 원자 상의 2개 R기가 이에 부착된 원자들과 함께 C₃₋₁₀ 아릴, 3-8 구성 원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카보시클릭 링, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 3-7 구성 원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링을 형성하며; 이들 각각은 선택적으로 치환되고;

각 R^1 은 독립적으로 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂;

R^2 는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

R^4 는 -R, 할로젠, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R, 또는 -N(R)₂이며;

각 m은 독립적으로 1 또는 2; 및

n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

【변경전】

제1항에 있어서,

여기서 Z는 없거나; 또는 Z는, C₃₋₁₀ 아릴 또는 산소, 또는 황, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)- 인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

【변경후】

제1항에 있어서,

여기서 Z는 없거나; 또는 Z는, C₃₋₁₀ 아릴 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 3-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 2가 5-6 구성 원자 모노시클릭 헤테로아릴 링이며; 이들 각각은 선택적으로 치환되며; 또는 Z는 -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -OC(O)N(R)-, -NRC(O)-, -NRC(O)N(R)-, -NRSO₂-, 또는 -N(R)- 인, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.