



등록특허 10-2293952



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월26일

(11) 등록번호 10-2293952

(24) 등록일자 2021년08월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7024342
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월06일
 심사청구일자 2019년02월01일
- (85) 번역문제출일자 2015년09월07일
- (65) 공개번호 10-2015-0118981
- (43) 공개일자 2015년10월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/000316
- (87) 국제공개번호 WO 2014/121931
 국제공개일자 2014년08월14일
- (30) 우선권주장
 13154390.2 2013년02월07일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 EP1604984 A
 WO2012129258 A1
- (73) 특허권자
 메르크 파텐트 게엠베하
 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
- (72) 발명자
 조랑-레브윈 까프린
 프랑스 에프-74270 콩파맹-사르쟁 세브 리외
 쿨카르니 산토쉬
 인도 78 방갈로르 나가르 6번 페이즈 제이피 템플
 트리스 아파트먼트 에이206
 크로시그나니 스테파노
 벨기에 비-14000 니넬르 알레 드 라 상스 뒤 꼴롱
 비에르 27
- (74) 대리인
 특허법인코리아나

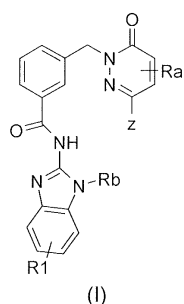
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 피리다지논 아미드 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 식 I 의 화합물, 및 질환의 예방 및 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다:



[식 중, R1, Ra, Rb 및 Z 는 청구항 제 1 항에서 주어진 의미를 가짐].

(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)

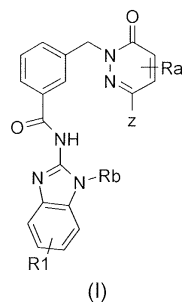
C07D 401/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I) 의 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체:

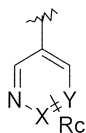


[식 중,

Ra 및 Rb 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이고,

R1 은 $-C(O)OtBu$, $-C(O)OMe$, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NMe_2$ 또는 $-OMe$ 이고,

Z 는 하기 기:



를 나타내고,

여기서,

X 는 CH 또는 N 이고,

Y 는 CH 또는 N 이고, 여기서

Z 는 피리디닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐을 나타내고,

Rc 는, Z 가 피리디닐일 때 H, CH₂OH, -NH₂, -CH₂NMe₂ 또는 메틸이고, Z 가 피리미디닐일 때 H 이고, Z 가 피리다지닐일 때 메틸임].

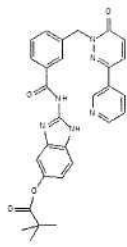
청구항 2

제 1 항에 있어서, Z 가 피리디닐 또는 피리미디닐인 식 (I) 의 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

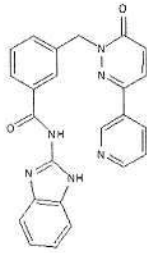
청구항 3

하기 군에서 선택되는 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체:

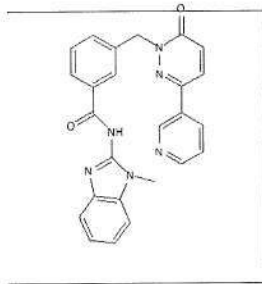
1



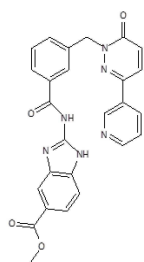
2



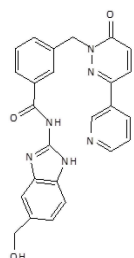
3



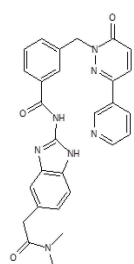
4



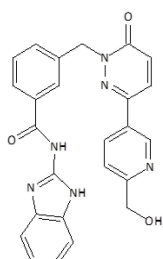
5



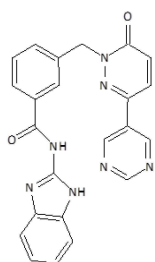
6



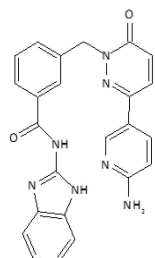
7



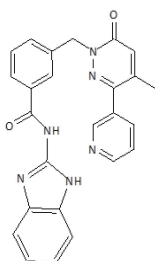
8



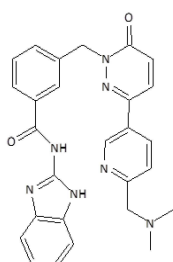
9



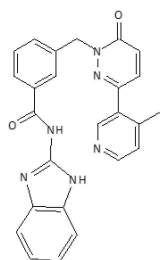
10



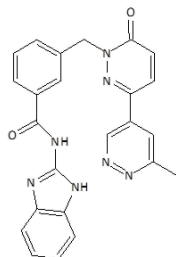
11



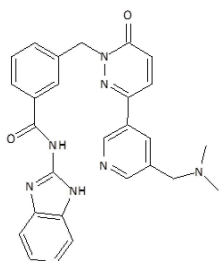
12



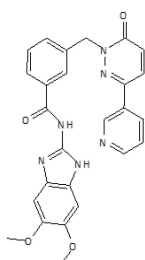
13



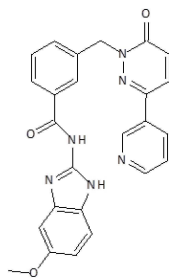
14



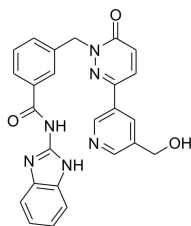
15



16



17



청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 염증 질환, 자가면역 질환, 암 또는 다발 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 자가면역 질환이 천식, 류마티스 관절염, 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM), 애디슨병, 원형탈모증, 강직척추염, 항인지질항체 증후군 (APS), 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환, 수포성 유친포창, 베체트병, 복강 질환, 항-트랜스글루타미나아제, 샤가스병, 만성 폐쇄 폐병, 크론병, 피부근염, 제 1 형 당뇨병, 자궁내막증, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랭-바레증후군 (GBS), 하시모토병, 화농담샘염, 가와사키병, IgA 신장병, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 사이질 방광염, 홍반 루푸스, 혼합 결합 조직병, 국소피부경화증, 다발 경화증 (MS), 중증 근육 무력증, 발작수면, 신경근긴장증, 보통 물집증, 악성 빈혈, 건선, 건선 관절염, 다발근육염, 원발성 쓸개관 간경화, 류마티스 관절염, 정신분열병, 공포증, 쇠그렌 증후군, 근육 강직 증후군, 전신 경화증, 측두동맥염, 궤양성 대장염, 혈관염, 백반증, 베게너 육아종증으로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 질환이 류마티스 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스신염, 강직척추염, 골다공증, 전신 경화증, 다발 경화증, 건선, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 고면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린 연관 주기적 증후군, 쉬니트즐러 증후군, 전신 소아 특발성 관절염, 성인 개시 스틸 질환, 통풍, 가성통풍 (Pseudogout), SAPHO 증후군, 케슬먼 질환, 패혈증, 뇌졸중, 측상동맥경화증, 복강 질환, DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist; IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍), 알츠하이머병, 파킨슨병, 암에서 선택되는 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 8

제 5 항에 있어서, 질환이 류마티스 관절염, 루푸스신염, 전신 홍반 루푸스에서 선택되는 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

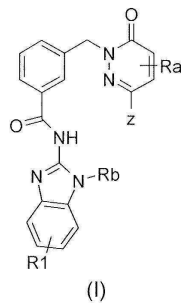
청구항 9

제 1 항에 있어서, 염증 질환, 자가면역 질환, 암 또는 다발 경화증의 예방 및/또는 치료를 위한 식 (I) 의 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 10

하기의 별개 팩 (pack) 으로 이루어지는, 염증 질환, 자가면역 질환, 암 또는 다발 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 키트:

- (a) 유효량의 하기 식 (I) 의 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체, 및
- (b) 유효량의 추가적인 약제 활성 성분

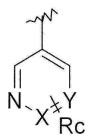


[식 중,

Ra 및 Rb 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이고,

R1 은 $-C(O)OtBu$, $-C(O)OMe$, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NMe_2$ 또는 $-OMe$ 이고,

Z 는 하기 기:



를 나타내고,

여기서,

X 는 CH 또는 N 이고,

Y 는 CH 또는 N 이고, 여기서,

Z 는 피리디닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐을 나타내고,

Rc 는, Z 가 피리디닐일 때 H, CH_2OH , $-NH_2$, $-CH_2NMe_2$ 또는 메틸이고, Z 가 피리미디닐일 때 H 이고, Z 가 피리다지닐일 때 메틸임].

청구항 11

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 염증 질환, 자가면역 질환, 암 또는 다발 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 염증 질환 또는 면역 장애의 치료에 사용하는 하나 이상의 추가 약제를 부가적으로 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 하나 이상의 추가 면역조절제를 부가적으로 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 IRAK 억제제로서의 IRAK 억제제로서의 식 (I) 의 피리다지논-아미드 유도체 및 암, 및 IRAK 과발현과 관련된 기타 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스 또는 루푸스신염의 치료에 있어서의 이의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0002] 키나아제는 단백질, 지질, 당, 뉴클레오타이드 및 기타 세포 대사산물의 인산화를 촉매화시키며 진행 세포 생리학의 모든 측면에 있어서 주요한 역할을 한다. 특히, 단백질 키나아제 및 지질 키나아제는 성장 인자, 사이토카인 또는 케모카인과 같은 세포외 매개체 또는 자극에 반응하여 세포의 활성화, 성장, 분화 및 생존을 제어하는 신호화 이벤트에 참여한다. 일반적으로, 단백질 키나아제는 바람직하게는 티로신 잔기를 인산화하는 것들과 바람직하게는 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 인산화시키는 것들의 2 가지 군으로 분류된다.

[0003] 키나아제는 항염증 약물의 개발을 위한 중요한 치료 표적이다 (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8) (예를 들어 획득 및 선천 면역 반응의 조직화에 있어서 포함되는 키나아제). 특정 관심 대상의 키나아제 표적은 IRAK 패밀리의 일원이다.

[0004] 인터류킨-1 수용체-관련 키나아제 (IRAK) 는 염증을 제어하는 세포내 신호화 네트워크의 조절에 중요하게 포함된다 (Ringwood and Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAK 는 많은 세포 유형에서 발견되며 톨 (toll)-형 수용체 (TLR) 를 포함하는 각종 세포 수용체로부터의 신호를 매개할 수 있다. IRAK4 는 인터류킨-1 (IL-1) 수용체 및 모든 톨-형-수용체 (TLR) (TLR3 제외) 의 초기 단백질 키나아제 활성화와 다운스트림인 것으로 여겨지며, IRAK1 의 신속한 활성화를 통해 선천 면역계에서의 신호화를 개시하고, IRAK2 의 활성화를 둔화시킨다. IRAK1 은, IL-1 유형 1 수용체로 동시-면역침전되는 IL-1 의존적 키나아제 활성화의 생화학적 정제를 통해 처음으로 확인되었다 (Cao et al., 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2 는 IRAK1 과 유사한 서열에 대한 인간 발현 서열 태그 (EST) 데이터베이스의 탐색에 의해 확인되었다 (Muzio et al., 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3 (또한 IRAKM 으로 지칭함) 은 인간 피토헤마글루티닌-활성화 말초 혈액 백혈구 (PBL) cDNA 라이브러리를 스크리닝하기 위해 IRAK1 과 유의한 상동성을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 쥐과 EST 를 사용하여 확인되었다 (Wesche et al., 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). 유니버설 cDNA 라이브러리의 PCR 및 IRAK-형 서열에 대한 데이터베이스 탐색에 의해 IRAK4 가 확인되었다 (Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).

[0005] 야생형 키나아제 대신 IRAK4 의 촉매적 불활성 돌연변이체를 발현하는 마우스는 여러 TLR 아고니스트에 의해 촉발된 패혈성 쇼크에 대해 완전한 저항성을 가지며 IL-1 에 대한 그의 반응이 손상된다. 유전적 결함으로 인해 IRAK4 활성이 결여되어 있는 어린이는 화농성 박테리아에 의한 재발성 감염을 앓는다. IRAK-의존적 TLR 및 IL-1R 은 일부 화농성 박테리아에 대해 유년기 면역력에 대해 필수적이지만 성인에서의 대부분의 감염에 대한 보호성 면역력에 있어서의 불필요한 역할을 하는 것으로 나타난다. 따라서 IRAK4 억제제는 박테리아 및 바이러스 감염에 지나치게 취약해지는 일 없이, 성인에서의 만성 염증 질환의 치료에 유용할 수 있다 (Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8). 강력한 IRAK4 억제제가 개발되었다 (Buckley et al., 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18(12):3656-60). IRAK1 은 IRF7 의 TLR7-매개 및 TLR9-매개 활성화에 필수적이며, 인터페론-알파 (IFN- α) 의 생성은 IRAK1 억제제가 전신 홍반 루푸스 (SLE) 의 치료에 유용할 수 있다는 것을 제시한다. IRAK2 는 IRAK4 의 활성화 다운스트림이며 전염증성 사이토카인 생성에 있어서 역할을 담당한다. 따라서, IRAK2 억제제는 염증 질환에 유용할 수 있다.

발명의 내용

발명의 개요

발명의 한 측면에 따라서, 식 (I) 의 화합물이 제공된다.

발명의 또 다른 측면에 따라서, IRAK 와 관련된 장애의 치료 및/또는 예방에 적합한 식 (I) 의 화합물이 제공된다.

발명의 또 다른 측면에 따라서, 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태에 있어서 IRAK 의 활성 또는 기능을 조절, 특히 억제할 수 있는 화합물이 제공된다.

발명의 또 다른 측면에 따라서, 자가면역, 염증 질환, 심혈관 질환, 신경변성 장애, 박테리아 및 바이러스 감염, 알레르기, 천식, 췌장염, 다기관 부전, 신장병, 혈소판 응집, 암, 이식, 정자 운동성, 적혈구 결핍증, 이식편 거부반응, 폐 상해, 호흡기 질환 및 허혈성 상태에서 선택되는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법이 제공된다.

또 다른 측면에 따라서, 본 발명은 다른 아형에 비해 IRAK-4 및/또는 IRAK-1 에 대해 선택적인 식 (I) 의 화합물을 제공한다.

본 발명의 또 다른 측면에 따라서, 하나 이상의 식 (I) 의 화합물을, 바람직하게는 면역조절제와 함께 포함하는 키트 또는 세트가 제공된다. 바람직하게는, 키트는 하기의 별개 팩 (pack) 으로 이루어진다:

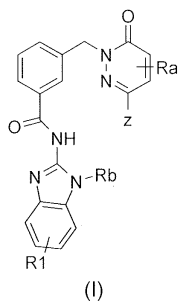
(a) 유효량의 식 (I) 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 유도체, 용매화물, 염, 수화물 및 입체이성질체, 및 이의 모든 비율의 혼합물, 및

(b) 유효량의 추가적인 약제 활성 성분.

발명의 또 다른 측면에 따라서, 식 (I) 및 관련 식의 화합물의 합성을 위한 방법이 제공된다.

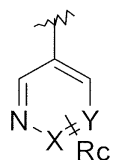
발명의 상세한 설명

한 구현예에서, 본 발명은 하기 식 (I) 의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 유도체, 용매화물, 호변이성질체, 염, 수화물 및 입체이성질체, 및 이의 모든 비율의 혼합물을 제공한다:



[식 중,

Z 는 하기 기:



를 나타내고,

여기서,

X 는 CH 또는 N 이고,

Y 는 CH 또는 N 이고,

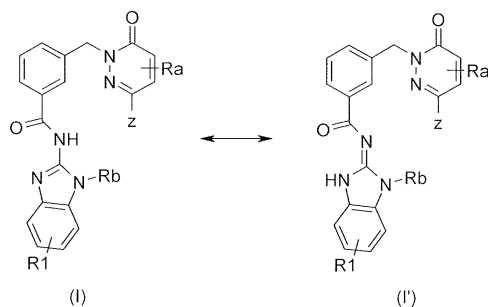
[0026] Ra, Rc, R1 은 각각 독립적으로 H, Hal 또는 A1 을 나타내고,

[0027] Rb 는 H 또는 알킬이고,

[0028] A1 은 1 내지 12 개의 C 원자를 갖는 분지형 또는 선형 알킬이고, 여기서 하나 이상, 예컨대 1 내지 7 개의 H 원자는 Hal, ORb, COORb, CN 또는 N(Rb)₂ 에 의해 대체될 수 있고, 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 5 개의 CH₂-기는 O, CO, NRb 또는 S, SO, SO₂, 1,2-, 1,3- 또는 1,4-페닐렌, -CH=CH- 또는 -C≡C- 에 의해 대체될 수 있고,

[0029] Hal 은 F, Cl, Br, I 를 나타냄].

[0030] 본 발명은 특히 호변이성질체 형태(I')를 포함한다:



[0032] 다르게 나타내지 않는다면, 알킬은 1 내지 12 개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8 개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 탄소 사슬을 나타낸다. 알킬은 매우 바람직하게는 메틸, 또한 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 펜틸, 1, 2 또는 3 메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1, 2, 3 또는 4 메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1 또는 2 에틸부틸, 1 에틸-1-메틸프로필, 1 에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필을 나타낸다.

[0033] 기 0알킬은 바람직하게는 메톡시 및 에톡시를 나타낸다.

[0034] R 은 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이다.

[0035] Ra 는 바람직하게는 H, Hal, ORd 또는 알킬이며, 여기서 Rd 는 H, 알킬 또는 CORb 이다.

[0036] R1 은 바람직하게는 H, 알킬, Hal, O알킬, ORd, 또는 $(CH_2)_nCONHRb$ 또는 $(CH_2)_nCOORb$ 를 나타내며, 여기서 n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 이고 Rb 는 상기 정의한 바와 같고, Rd 는 H, 알킬 또는 CORb 이다.

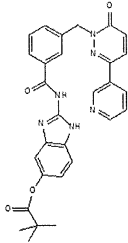
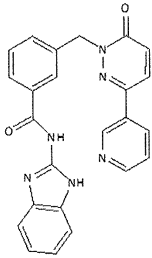
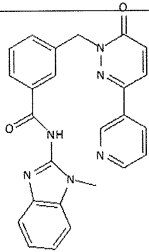
[0037] Rb 는 바람직하게는 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0038] Z는 바람직하게는 피리디널 또는 피리미디널을 나타낸다.

[0039] 상기 및 하기에서, 다르게 명백히 나타내지 않는 한, 모든 라디칼 및 지수는 식 (I) 에서 나타낸 의미를 갖는다.

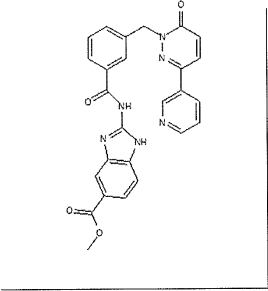
[0040] 일반적으로, 식 I 의 화합물은 보다 바람직한 것이고, 이들이 운반하는 보다 바람직한 치환기이다.

[0041] 식 I 의 바람직한 화합물 1 ~ 7 을 그의 활성과 함께 하기에 제공한다 (IC₅₀ 값은 실시예 18 에서 기재한 IRAK 1 및 IRAK 4 효소 검정에 따라 수득하였음):

실시예	화합물	IC ₅₀ IRAK1	IC ₅₀ IRAK4
1		**	***
2		***	**
3		nd	*

[0042]

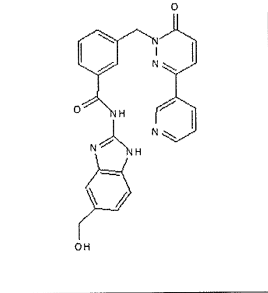
4



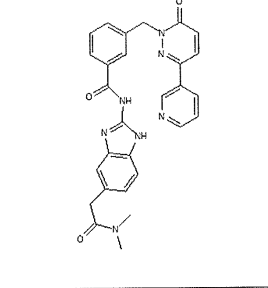
nd

*

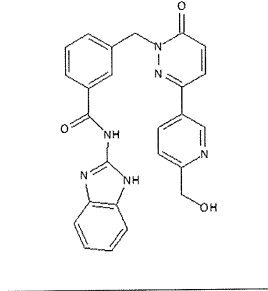
5



6

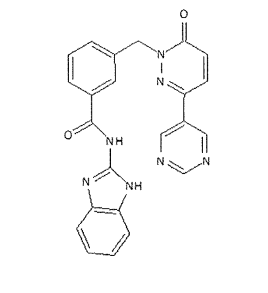


7



nd

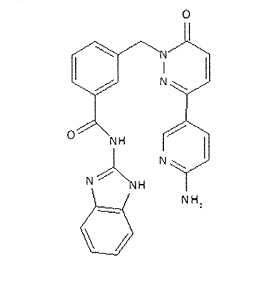
8



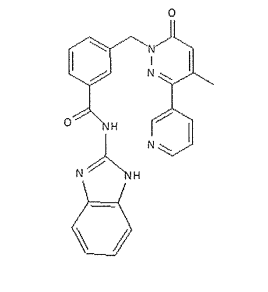
**

**

9



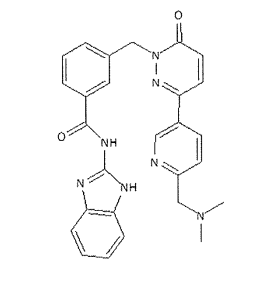
10



**

nd

11

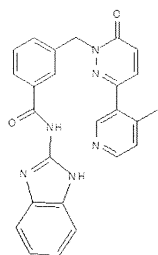


*

*

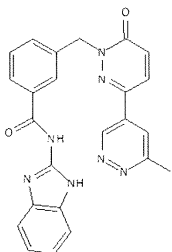
[0044]

12



**

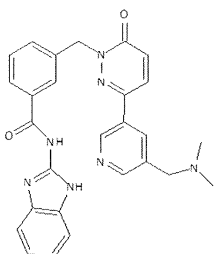
13



**

**

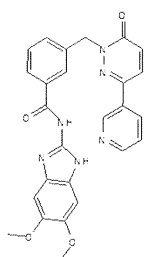
14



nd

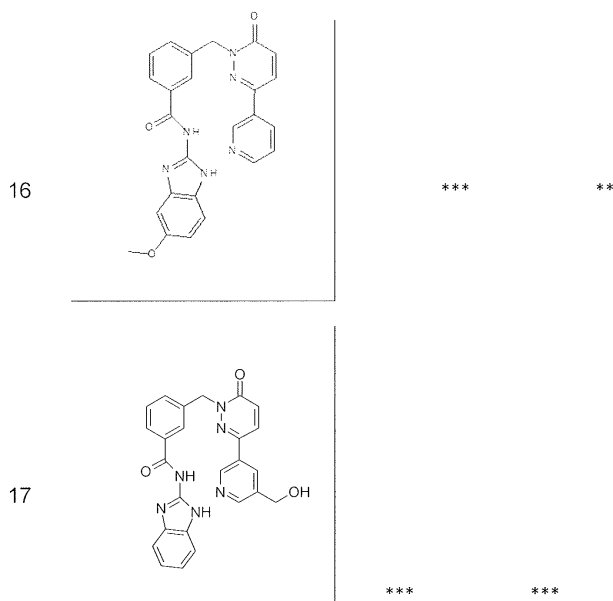
*

15



**

[0045]



*: $1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 5\mu\text{M}$

** : $0.1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 1\mu\text{M}$

***: $\text{IC}_{50} < 0.1\mu\text{M}$

n.d: 미측정

[0046]

[0047]

하기의 축약어는 다음에 사용한 축약어를 나타낸다:

[0048]

Ac (아세틸), BINAP (2,2'-비스(디스페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌), dba (디벤질리덴 아세톤), Bu (부틸), tBu (*tert*-부틸), DCE (디클로로에탄), DCM (디클로로메탄), DIEA (디이소프로필 에틸아민), DMA (디메틸 아세트아미드), DMSO (디메틸 술폰), DMF (N,N-디메틸포름아미드), Dppf (1,1'-비스(디페닐 포스핀 페로센)), EtOAc (에틸 아세테이트), EtOH (에탄올), g (그램), cHex (시클로헥산), HATU (N-[(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸렌]-N-메틸메탄아미늄헥사플루오로포스페이트), HBTU (N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트), HPLC (고성능 액체 크로마토그래피), hr (시간), LC (액체 크로마토그래피), LDA (리튬 디이소프로필 아민), LiHMDS (리튬 비스(트리메틸실릴)아미드), MHz (메가헤르츠), MeOH (메탄올), min (분), mL (밀리리터), mmol (밀리몰), mM (밀리몰라), mp (용융점), MS (질량 분석계), MW (마이크로파), NMM (N-메틸모르폴린), NMP (N-메틸피롤리딘), NMR (핵 자기 공명), O/N (밤샘), PBS (인산완충식염수), PPh₃ (트리페닐포스핀), RT (실온), TEA (트리에틸 아민), TFA (트리플루오로아세트산), THF (테트라히드로푸란), TLC (박층 크로마토그래피), oTol (오르토-톨릴), T3P (프로필 포스폰산 무수물), UV (자외선).

[0049]

일반적으로, 식 (I) 및 본 발명의 관련 식에 따른 화합물은 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

이러한 출발 물질이 시판되지 않는 경우, 이들은 표준 합성 기술에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 식 (I) 및 관련 식의 임의의 개별 화합물에 대한 합성 경로는 각 분자의 특이적인 치환기에 따라 좌우되며, 이러한 요인은 당업자에 의해 이해된다. 하기의 일반적 방법 및 이하 실시예에서 기재한 절차를 식 (I) 및 관련 식의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다. 하기 모식도에서 나타난 반응 조건, 예컨대 온도, 용매 또는 보조시약은 단지 예시로서 나타난 것이며 제한하는 것이 아니다. 통상적이거나 바람직한 실험 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 시약 몰수, 용매 등) 이 주어지는 경우, 다르게 언급하지 않는 한, 다른 실험 조건을 또한 사용할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용한 특정 반응물 또는 용매에 따라 가변적일 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화 절차를 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 모든 보호 및 탈보호 방법에 대해서는, [Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994] 및 [Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999] 를 참조한다.

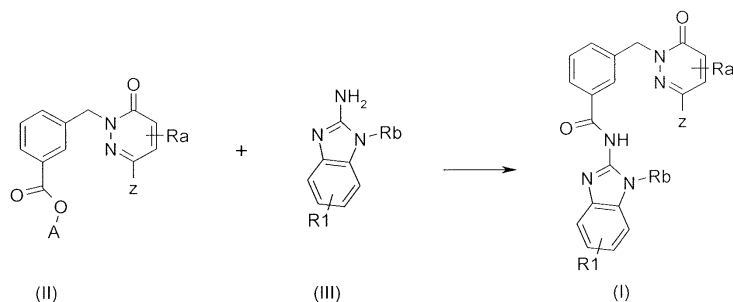
[0050]

R¹, R^a, R^b, X, Y 및 Z 의 성질에 따라, 식 (I) 의 화합물의 합성에 대해 상이한 합성 계획을 선택할 수 있다.

하기 모식도에서 설명한 과정에서, R^1 , R^a , R^b , X, Y 및 Z 는 다르게 언급하지 않는 한, 상세한 설명에서 상기 정의한 바와 같다.

[0051] 식 (I) 의 화합물은 모식도 1 에서 개략적으로 나타낸 바와 같이 일반식 (II) (여기서 A 는 H, Li, Na 또는 K 임) 의 카르복실산 화합물 및 일반식 (III) 의 아미노벤즈이미다졸 (여기서 R^1 및 R^b 는 상기 정의한 바와 같음) 의 커플링에 의해 제조될 수 있다. 당업자에게 널리 알려져 있는 조건 및 방법을 사용하여, 이러한 반응에 대한 일반적 프로토콜을 하기 실시예에서 나타낸다. 표준 커플링제, 예컨대 HBTU, EDC, T3P 또는 이소부틸 클로로포르메이트는, 약 0°C 내지 50°C 의 승온에서 적합한 용매 예컨대 DMF, 아세토니트릴, THF 또는 DCM 중 첨가제 예컨대 HOBt 및 염기 예컨대 DIEA, TEA 또는 NMM 의 존재 하 또는 부재 하에 사용될 수 있다. 대안적으로, 카르복실산 유도체 (예컨대 아실 클로라이드) 는 약 0°C 내지 RT 의 승온, 바람직하게는 RT 에서 수 시간 동안 적합한 용매 예컨대 톨루엔, DCM, THF 또는 DMF 중 염기 예컨대 피리딘 또는 DIEA 의 존재 하에 당업자에게 널리 공지된 조건 및 방법을 사용하여 아미노벤즈이미다졸과 커플링될 수 있다.

[0052] 모식도 1



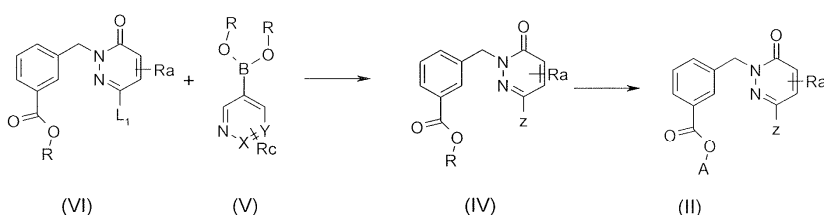
[0053]

[0054] 식 (II) 의 화합물 (여기서 A 는 H 또는 Li, Na 또는 K 이고, R^a 및 Z 는 상기 정의한 바와 같음) 은 모식도 2 에서 개략적으로 나타낸 바와 같이, 일반식 (VI) 의 피리다지논 (여기서 L_1 은 할로젠 또는 트리플루오로메탄술포네이트기이므로, R 은 알킬기임) 과 식 (V) 의 보론산 또는 에스테르 (여기서 R 은 알킬기임) 사이의 스즈키-미유라 커플링 반응 (Suzuki-Miyura coupling reaction) 에 의해 일반식 (IV) 의 에스테르 (여기서 R 은 알킬기임) 가 수득된 후, 에스테르 (IV) 의 산 또는 산 염 (II) 으로의 가수분해에 의해, 2 단계로 제조될 수 있다.

스즈키-미유라 커플링 반응에 대한 일반적 프로토콜을, 이러한 커플링을 수행하기 위한 당업자에게 널리 알려져 있는 조건 및 방법을 사용하여 하기 실시예에서 나타낸다 (예를 들어 Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. and Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577 참조). 통상적 절차에서, 일반식 (VI) 의 피리다지논 및 식 (V) 의 보론산 또는 에스테르를 적합한 용매, 예컨대 THF, 톨루엔, DMF 또는 디옥산 중에서, 조용매로서 물의 존재 또는 부재 하, 염기 예컨대 Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CsF 의 존재 하, 및 적절한 촉매, 예컨대 비제한적으로 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), $Pd(PPh_3)_4$ 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로 팔라듐(II), $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$ 또는 Pd/C 를 사용하여, 추가적인 리간드, 예컨대 비제한적으로 $P(tBu)_3$, $P(oTol)_3$, PPh_3 , BINAP 의 존재 또는 부재 하에, 가열한다.

이러한 커플링 반응은 약 20°C 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 120°C 의 온도에서, 수 분 내지 수 시간 동안, 가능하게는 마이크로파 조사 하에 실행될 수 있다. 에스테르 (IV) 의 가수분해는 예를 들어 HCl, H_2SO_4 , 또는 LiOH, NaOH 또는 KOH 를 물, 물/THF, 물/THF/에탄올 또는 물/디옥산 중 사용하여, 0 내지 100°C 의 온도에서 수행될 수 있다. 산 또는 염 형태는 선택된 반응 처리 (염기성 또는 산성 조건) 에 따라 수득된다.

[0055] 모식도 2

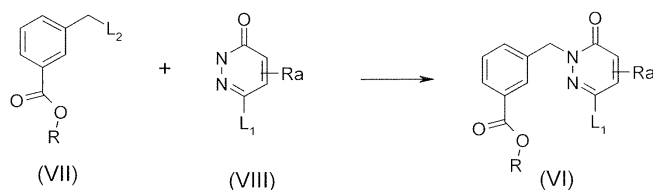


[0056]

[0057] 일반식 (III) 의 아미노벤즈이미다졸은 상업적 공급원로부터 획득될 수 있거나, 비제한적으로 [*J. Org. Chem.* 1977, 42, 542 or *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16, 2842-2845] 에서 기재된 것들과 같은 당업자에게 널리 공지되어 있는 절차에 따라 합성될 수 있다.

[0058] 식 (VI) 의 화합물 (여기서 R^a , L_1 및 R 은 상기 정의한 바와 같음) 은 모식도 3 에서 개략적으로 나타낸 바와 같이, 일반식 (VIII) 의 피리다지논 (여기서 R^a 및 L_1 은 상기 정의한 바와 같음) 과 일반식 (VII) 의 화합물 (여기서 R 은 상기 정의한 바와 같고, L_2 는 이탈기 예컨대 브롬, 염소, 요오드, 알킬술포네이트 또는 당업자에게 공지되어 있는 임의의 기타 이탈기 또는 OH 기임) 의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형에 대한 일반적 프로토콜을, 당업자에게 널리 알려져 있는 조건 및 방법을 사용하여 하기 실시예에서 나타낸다. 통상적 절차에서, 식 (VII) 의 화합물 (여기서 L_2 는 이탈기임) 은 염기, 예컨대 비제한적으로 NaH, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LDA, LiHMDS, 바람직하게는 NaH, 및 식 (VIII) 의 피리다지논으로, 적합한 용매 예컨대 THF, 디옥산, DMF, DMA 중에서, $-20^\circ C$ 내지 약 $150^\circ C$ 의 온도에서, 수 분 내지 수 시간 동안 처리된다. 대안적으로, 식 (VI) 의 화합물 (여기서 R^a , L_1 및 R 은 상기 정의한 바와 같음) 은 미츠노부 (Mitsunobu) 반응에 대해 당업자에게 널리 공지되어 있는 조건을 사용하여 식 (VII) 의 화합물 (여기서 L_2 는 OH 기임) 과 식 (VIII) 의 피리다지논의 반응에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어 Hughes, D. L. *Organic Reactions* (New York), 1992, 42, 335-656; Reynolds, A. J.; Kassiou, M. *Current Organic Chemistry*, 2009, 13 (16); 1610-1632 참조). 통상, 상기 반응은 포스핀, 예컨대 비제한적으로 $P(tBu)_3$, $PPBu_3$, $P(oTol)_3$, PPh_3 의 존재 하, 아자디카르복실레이트, 예컨대 비제한적으로 디에틸아자디카르복실레이트, 디이소프로필아자디카르복실레이트, 테트라메틸아조디카르복사미드의 존재 하, 용매 예컨대 THF, 디옥산, DCM, DCE 중에서, $-20^\circ C$ 내지 약 $150^\circ C$ 의 온도, 바람직하게는 실온에서 수 분 내지 수 시간 동안 일어난다.

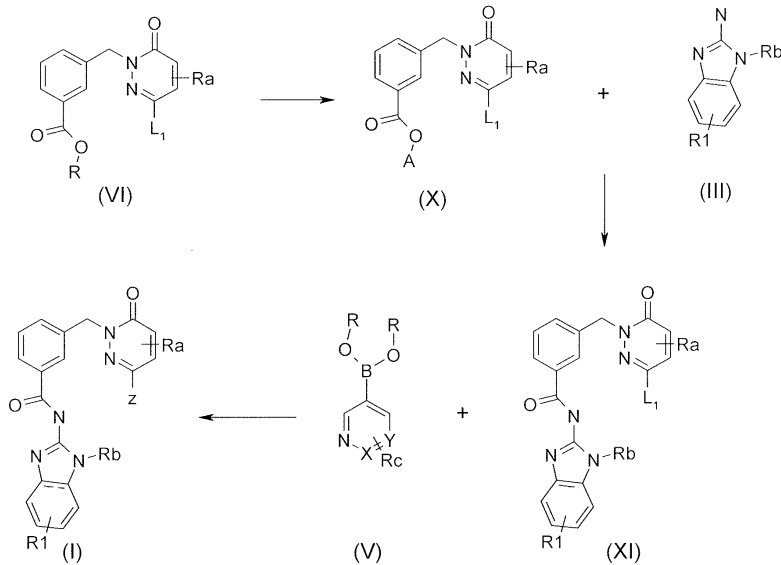
[0059] 모식도 3



[0060]

[0061] 대안적으로, 일반식 (I) 의 화합물은 모식도 4 에서 개략적으로 나타낸 바와 같이, 유사한 화학적 단계를 사용하나 상이한 순서로 제조될 수 있다. 일반식 (VI) 의 화합물의 일반식 (X) 의 산 또는 산 염으로의 가수분해 후, 일반식 (II) 의 아미노벤즈이미다졸과의 커플링으로 인해 일반식 (XI) 의 피리다지논이 수득될 수 있고, 이는 스즈키-미유라 커플링 반응을 통해 일반식 (V) 의 보론산 또는 에스테르와 최종적으로 반응하여 일반식 (I) 의 화합물이 수득될 수 있다. 이러한 변형에 대한 일반적 프로토콜을, 당업자에게 널리 알려져 있는 조건 및 방법을 사용하여 하기 실시예에서 나타낸다. 이러한 변형에 대한 통상적 조건은 상기 기재한 바와 동일하다.

모식도 4



본 발명의 화합물은 적절한 용매로부터의 결정화에 의해, 또는 적절한 용매의 증발에 의해 용매 분자와 함께 단리될 수 있다.

염기성 중심을 포함하는 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 음이온성 염은 종래의 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 자유 염기의 용액은 적합한 산 (니트 (neat) 또는 적합한 용액 중의) 및 반응 용매의 진공 하 여과 또는 증발에 의해 단리된 생성 염으로 처리될 수 있다.

산성 중심을 포함하는 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 양이온성 염은 종래의 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 자유 산의 용액은 적합한 염기 (니트 또는 적합한 용매 중의) 및 반응 용매의 진공 하 여과 또는 증발에 의해 단리된 생성 염으로 처리될 수 있다. 일부 경우, 염은 산의 용액을 알칼리 또는 토류 알칼리 염 (예컨대 나트륨 에틸헥사노에이트, 마그네슘 올레에이트)의 용액과 혼합하고, 식 (I)의 화합물의 원하는 알칼리 또는 토류 알칼리 염이 침전되는 용매를 이용하여 제조될 수 있거나, 다르게는 농축 및 비-용매의 첨가에 의해 단리될 수 있다.

두 유형 모두의 염은 이온 교환 수지 기법을 사용하여 형성되거나 상호전환될 수 있다.

사용한 조건에 따라, 반응 시간은 일반적으로 수 분 내지 14 일이다. 반응 온도는 약 -30°C 내지 약 140°C , 보통 -10°C 내지 90°C , 특히 약 0°C 내지 70°C 이다. 식 (I) 및 관련 식은 또한 이러한 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 및 수화물 및 용매화물을 포함한다. 용어 "화합물의 용매화물"은 그의 상호간의 인력으로 인해 형성되는 화합물에 대한 불활성 용매 분자의 부가물을 의미한다. 용매화물은 예를 들어 일수화물 또는 이수화물 또는 알코올레이트이다.

용어 "약학적으로 사용가능한 유도체"는 예를 들어, 소위 전구약물 화합물, 및 식 I의 화합물의 염을 의미하는 것으로 의도된다.

용어 "전구약물 유도체"는 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되며 유기체 내에서 신속히 절단되어 활성 화합물을 형성하는 식 I의 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 바람직하게는, 식 I의 화합물에서와 같은 "전구약물"은, 예를 들어 혈액 중 가수분해에 의한 바와 같이 식 I의 화합물의 모체 화합물이 수득되도록 생체내 신속히 변형된다. T. Higuchi 및 V. Stella는 ["Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)]에서 전구약물 개념의 세부적 토의를 제공하고 있다. 카르복실기를 포함하는 화합물에 대한 전구약물로서 유용한 에스테르의 예시는 ["Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E. B. Roche, Pergamon Press: New York (1987)]의 14-21 페이지에서 발견될 수 있다. 이러한 참고문헌, 및 본 명세서를 통해 인용한 임의 다른 것들은 본원에 참조로 포함되는 것으로 의도된다.

이는 또한 예를 들어 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)]에서 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 생분해성 중합체 유도체를 포함한다.

- [0072] 식 (I) 및 관련 식은 또한 식 I 의 화합물의 혼합물, 예를 들어 2 개 부분입체이성질체의 혼합물 (예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000 비) 을 포함한다.
- [0073] 이는 특히 바람직하게는 입체이성질체성 화합물의 혼합물이다.
- [0074] 약학 제형은 투약 단위 당 사전결정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료하는 질환 상태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 병상에 따라 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 의 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있거나, 약학 제형은 투약 단위 당 사전결정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투약 단위 제형은 상기 나타낸 바와 같이 활성 성분의 1 일 용량 또는 일부 용량, 또는 이의 상응하는 분율을 포함하는 것들이다. 또한, 이러한 유형의 약학 제형은 약학업계에 일반적으로 알려져 있는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0075] 약학 제형은 임의의 원하는 적합한 방법, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법을 통한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 와 조합함으로써 약학업계에 알려져 있는 모든 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0076] 경구 투여에 적합한 약학 제형은, 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의 용액 또는 현탁액; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀전 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀전과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.
- [0077] 따라서, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여인 경우, 활성 성분은, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 방부제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.
- [0078] 캡슐은 상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고 이를 성형된 젤라틴 껍질에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제 (lubricant), 예를 들어 고체 형태의 고분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을 상기 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 마찬가지로 봉해제 또는 가용화제, 예를 들어 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 첨가하여, 캡슐 복용 후의 약제의 이용가능성을 개선시킬 수 있다.
- [0079] 또한, 바람직하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 봉해제 뿐만 아니라 염료를 마찬가지로 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예를 들어 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제에는 나트륨 올레이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제에는 이에 제한되지는 않지만, 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 겜 등이 포함된다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식 압착하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고 전체 혼합물을 압착하여 정제를 수득함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적합한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 염기와, 및 임의로는 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예를 들어 파라핀, 흡수 촉진제, 예를 들어 4 차 염, 및/또는 흡수제, 예를 들어 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예를 들어 시럽, 전분 페이스트 (paste), 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화시키고, 체 (sieve) 를 통해 압착시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 분열되어 과립을 형성하는 비균질한 형상의 덩어리가 수득될 수 있다. 정제 주조 금형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 상기 과립을 윤활시킬 수 있다. 그 후, 윤활된 혼합물을 압착하여 정제를 생성한다. 활성 성분을 또한 자유-유동성 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식 압착 단계를 수행하지 않고 직접 압착시켜 정제를 생성할 수 있다. 셸락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 간의 구별이 가능하도록 상기 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.
- [0080] 경구용 액체, 예를 들어 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir) 는, 주어진 양이 미리 한정된 양의 화합물을 포함하

도록 하는 투약 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle) 을 사용하여 제조된다. 현탁액은, 상기 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 에멀전화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 향미 첨가제, 예를 들어 박하오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등을 마찬가지로 첨가할 수 있다.

[0081] 경구 투여용 투약량 단위 제형은 바람직하다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 또는 이에 함침시킴으로써 제조될 수 있다.

[0082] 식 (I), 및 관련 식의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적으로 기능적인 유도체 및 기타 활성 성분은 또한 리포솜 전달 시스템 형태, 예를 들어 소형 단일 라멜라 (unilamellar) 소포, 대형 단일 라멜라 소포 및 다중 라멜라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0083] 식 (I), 및 관련 식의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적으로 기능적인 유도체 및 기타 활성 성분은 또한, 상기 화합물 분자가 커플링되는 개별적인 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥사이드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 또한 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0084] 경피 투여에 적합한 약학 제형은 수용자의 표피와 연장되고 밀접한 접촉을 위해 독립적인 플라스틱로서 투여될 수 있다. 따라서, 활성 성분은 예를 들어 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)] 에서 일반적인 용어로 기재된 이온영동법에 의해 플라스틱로부터 전달될 수 있다.

[0085] 국소 투여에 적합한 약학 화합물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.

[0086] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 수득하기 위한 제형의 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 크림 베이스 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 제형화되어 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스 베이스를 갖는 크림이 수득될 수 있다.

[0087] 눈에 국소 적용하기에 적합한 약학 제형에는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 현탁된 점안액이 포함된다.

[0088] 입에 국소 적용하기에 적합한 약학 제형에는 로젠지, 향정 및 구강세정제가 포함된다.

[0089] 직장내 투여에 적합한 약학 제형은 좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다.

[0090] 담체 성분이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학 제형은, 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로에 의해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 입자 크기가 예를 들어 20 - 500 마이크론 범위인 조분 (coarse powder) 을 포함한다. 담체 성분으로서의 액체와 함께 비강내 스프레이 또는 점비약으로서 투여하기에 적합한 제형물은 물 또는 오일 중의 활성 성분 용액을 포함한다.

[0091] 흡입 투여에 적합한 약학 제형은 에어로졸, 분무기 또는 취입기를 갖는 다양한 유형의 가압 디스펜서에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트를 포함한다.

[0092] 질내 투여에 적합한 약학적 제형물은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 (foam) 또는 스프레이 제형으로서 투여될 수 있다.

[0093] 비경구 투여에 적합한 약학 제형에는, 제형이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다. 상기 제형은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용 직전

에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0094] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형은 또한 특정 유형의 제형에 대해 당업계에서 통상적인 기타 제제를 포함할 수 있음은 말할 것도 없으며; 따라서, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형은 향미제를 포함할 수 있다.

[0095] 식 (I), 및 관련 식의 화합물 및 기타 활성 성분의 치료적 유효량은, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 병태, 및 그의 경중도, 제형의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료의 또는 치료 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 통상 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유동물에 대한 1 일 당 실제량은 통상 70 내지 700 mg 인 반면에, 이러한 양은 1 일 당 개별 용량으로서, 또는 통상 총 1 일 용량이 동일해지도록 1 일 당 부분 용량의 연속으로 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리학적으로 기능적인 유도체의 유효량은 그 자체로 화합물의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다.

[0096] 본 발명은 또한, IRAK 관련 장애를 앓는 대상의 치료 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 유효량의 식 I 및 관련 식의 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 바람직하게는, IRAK 관련 장애가 과민성 면역 반응 또는 암과 관련되는 자가면역 장애 또는 병상인 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 면역조절 이상을 앓는 대상의 치료 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 식 (I), 및 관련 식의 화합물을 상기 면역조절 이상을 치료하기에 효과적인 양으로 상기 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 바람직하게는, 면역조절 이상이 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 자가면역 또는 만성 염증 질환인 방법에 관한 것이다: 알레르기 질환, 근육위축증 경화증 (ALS), 전신 홍반 루푸스, 만성 류마티스 관절염, 제 I 유형 당뇨병, 염증성 장 질환, 췌관 간경화, 포도막염, 다발 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 수포성 유천포창, 사르코이드증, 건선, 자가면역 근염, 베게너 육아종증, 비늘증, 그레이브 안병증 및 천식. 본 발명은 또한 면역조절 이상이 골수 또는 기관 이식 거부 또는 이식편대숙주병인 방법에 관한 것이다. 본 발명은 나아가 면역조절 이상이 하기로 이루어진 군에서 선택되는 방법에 관한 것이다: 기관 또는 조직의 이식, 이식에 의해 야기된 이식편대숙주병, 자가면역 증후군, 예컨대 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 하시모토병, 다발 경화증, 전신 경화증, 증중 근육無力증, 유형 I 당뇨병, 포도막염, 후부 포도막염, 알레르기성 뇌척수염, 사구체신염, 전염 후 자가면역질환, 예컨대 류마티스 및 전염 후 사구체신염, 염증성 및 과증식성 피부병, 건선, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 습진 피부염, 지루피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 유천포창, 수포성 포피박리증, 두드러기, 혈관부종, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 홍반 루푸스, 여드름, 원형탈모증, 각막결막염, 봄철결막염, 베체트병 관련 포도막염, 각막염, 헤르페스 각막염, 원추각막, 각막 상피 변성, 각막 백반, 눈 천포창, 무릎각막 궤양, 공막염, 그레이브 안병증, 보그트-고야나기-하라다 (Vogt-Koyanagi-Harada) 증후군, 사르코이드증, 화분증, 가역성 폐쇄성 기도 질환, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 먼지 천식, 만성 또는 고질적인 천식, 후기 천식 및 기도 과민반응, 기관지염, 위 궤양, 혈전증 및 허혈성 질환에 의해 야기된 혈관 손상, 허혈 장애, 염증성 장 질환, 괴사 소장 대장염, 열 화상과 연관된 창자 병변, 복강 질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 편두통, 비염, 습진, 간질신장염, 굿파스처 증후군, 용혈요독증후군, 당뇨 신장병, 다발근염, 길랭-바레 증후군, 메니에르 병, 다발신경염, 다발성 신경염, 단일신경염, 신경뿌리병, 갑상선기능항진증, 바세도우병, 적혈구계 무형성증, 재생 불량 빈혈, 저형성빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역 용혈성 빈혈, 무과립구증, 악성 빈혈, 거대적혈모구 빈혈, 적혈구생성결여, 골다공증, 사르코이드증, 폐섬유증, 특발성 간질 폐렴, 피부근염, 보통 백피증, 보통 비늘증, 광알레르기성 민감성, 피부 T 세포 림프증, 만성 림프구 백혈병, 동맥경화, 죽상동맥경화증, 대동맥증후군, 결절다발 동맥염, 심근증, 공포증, 베게너 육아종증, 쇼그렌 증후군, 비만증, 호산구성 근막염, 잇몸의 병변, 치주, 치조골, 치시멘트질 (substantia ossea dentis), 사구체신염, 남성형 탈모증 또는 노년 탈모 (제모를 방지하거나 또는 머리카락 심기 제공 및/또는 머리카락 생성 및 머리카락 성장 촉진에 의한), 근육 퇴행 위축, 고름피부증 및 세자리 증후군, 애디슨병, 보존, 이식 또는 허혈성 질환시 발생하는 기관의 허혈성-재관류 손상, 내독소 쇼크, 위막성 대장염, 약물 또는 방사선에 의해 야기된 대장염, 허혈성 급성 신부전, 만성 신부전, 폐-산소 또는 약물에 의해 야기된 중독증, 폐암, 폐기종, 백내장, 철침착증, 망막색소 변성, 노년원반 황반 변성, 유리체 흉터, 각막 알칼리성 화상, 피부염 다형홍반, 선형 IgA 물질 피부염 및 시멘트 피부염, 치은염, 치주염, 패혈증, 체장염, 환경 오염에 의한 질환, 노화, 발암, 암종 전이 및 고산병, 히스타민 또는 류코트리엔-C4 방출에 의해 야기된 질환, 베체트병, 자가면역 간염, 원발성 췌관 간경화, 경화담관염, 부분 간 절제, 급성 간 괴사, 독소에 의해 야기된 괴사, 바이러스 간염, 쇼크, 또는 무산소증, B-바이러스 간염, 비(非)-A/비(非)-B 간염, 간경화, 알코올성

간경화, 간부전, 전격 간부전, 후기-개시 간부전, "급만성 (AC)" 간부전, 화학요법 효과 촉진, 거대세포바이러스 감염, HCMV 감염, AIDS, 암, 노인성 치매, 파킨슨병, 외상, 및 만성 박테리아 감염.

[0097] 바람직하게는, IRAK 관련 장애는 류마티스 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 루푸스신염, 강직척추염, 골다공증, 전신 경화증, 다발 경화증, 건선, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 염증성 장 질환 (크론 병 및 궤양성 대장염), 고면역글로불린혈증 D 및 주기성 발열 증후군, 크리오피린 연관 주기적 증후군, 쉬니트 즐러 증후군, 전신 소아 특발성 관절염, 성인 개시 스틸 질환, 통풍, 가성통풍 (Pseudogout), SAPHO 증후군, 캐슬먼 질환, 패혈증, 뇌졸중, 죽상동맥경화증, 복강 질환, DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist; IL-1 수용체 안타고니스트의 결핍), 알츠하이머병, 파킨슨병, 암에서 선택된다.

[0098] 식 (I) 및 관련 식의 바람직한 화합물은 IRAK 결합에 대한 IC50 이 약 5 μM 미만, 바람직하게는 약 1 μM 미만, 보다 더욱 바람직하게는 약 0.100 μM 미만을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0099] 실험 부분

[0100] 하기에 본 발명을 일부 실시예를 통해 예시하나, 이것은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0101] 일반:

[0102] 후술되는 실시예에서 제공된 HPLC 데이터를 하기와 같이 수득하였다.

[0103] **방법 A:** 컬럼 Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4.6 mm, 2 mL/분의 유량; 8 분 구배 H₂O:CH₃CN:TFA, 100:0:0.1 % → 0:100:0.05 %.

[0104] UV 검출: 최대 플롯 (max plot) 또는 명시된 파장.

[0105] 하기 기재한 실시예에서 제공된 LC/MS 데이터를 하기와 같이 수득하였다:

[0106] **방법 A:** 컬럼 Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4.6 mm, 2 mL/분의 유량; 8 분 구배 H₂O:CH₃CN:TFA, 100:0:0.1 % → 0:100:0.05 %

[0107] **방법 B:** 컬럼 Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4.6 mm, 1 mL/분의 유량; 8 분 구배 H₂O:CH₃CN: NH₄HCO₃, 100:0:0.1 % → 0:100:0.05 %

[0108] UV 검출: 최대 플롯 또는 명시된 파장.

[0109] 질량 스펙트럼: MS Waters ZMD (ESI).

[0110] 하기 기재한 실시예에서 제공된 NMR 데이터는 Bruker AV-400 MHz 를 사용하여 수득하였다.

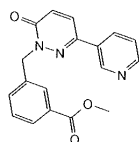
[0111] 본 발명의 화합물은 프로그램 Autonom 에서 사용된 표준에 따라 명명된다.

[0112] 식 (I) 에 따른 화합물은 용액 상 및 고체 상 화학 프로토콜 또는 혼합 용액 및 고체 상 프로토콜 둘 모두를 이용해 몇 가지 합성 접근법에 의해 쉽게 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 합성 경로의 예를 하기 실시예에 기재한다. 달리 언급되지 않는 한, 라세미체 혼합물로서 수득된 식 (I) 및 관련 식의 화합물은 분리되어 거울상이성질체 풍부 혼합물 또는 순수 거울상이성질체를 제공할 수 있다.

[0113] 하기 실험 설명에서 사용한 시판 출발 물질은 달리 기록되지 않는 한, Aldrich 또는 Sigma 또는 ABCR 로부터 구입하였다.

[0114] **중간체 1: 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트**

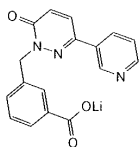
[0115] **단계 1: 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르의 형성**



[0116]

[0117] 트리브로모포스판 (1.7 g, 6.6 mmol) 을 0℃ 에서 디에틸 에테르 (20 mL) 중 3-히드록시메틸-벤조산 메틸 에스테르 (1 g, 6.0 mmol) 의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 이를 이후 물로 처리하였다. 수성상을 포화 NaHCO₃ 용액 (15 mL) 으로 염기화시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축함으로써 3-브로모메틸-벤조산 메틸 에스테르를 수득하여 이를 NMP 에 용해하였다. 6-피리딘-3-일-2H-피리다진-3-온 (1.1 g, 6.5 mmol) 및 탄산세슘 (2.1 g, 6.5 mmol) 을 상기 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 이를 물로 처리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL) 로 추출하고, 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하 농축하였다. 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (0.8 g, 57%) 로서 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 322.2 (M+H), RT. 2.51 분, 66.4% (최대).

[0118] **단계 2: 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트의 형성**



[0119]

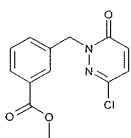
[0120] THF:물 (1:2, 10 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (0.35 g, 8.7 mmol) 및 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (1.4 g, 4.35 mmol) 의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 톨루엔과 공비혼합하여 표제 화합물을 황색 고체 (0.5 g, 52%) 로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.01 (brs, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H).

[0121]

[0122] LC/MS: (방법 A) 308.0 (M+H), RT. 2.0 분, 90.1% (최대).

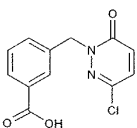
[0123] **중간체 2: 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르**



[0124]

[0125] 표제 화합물을 중간체 1, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 3-히드록시메틸-벤조산 메틸 에스테르 및 6-클로로-3-일-2H-피리다진-3-온으로부터 황백색 고체 (9.8 g, 94%) 로서 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 279.0 (M+H), RT. 3.7 분, 93.8% (최대), 93.9% (254 nm).

[0126] **중간체 3: 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산**

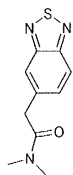


[0127]

[0128] THF:물 (2:1, 30 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (0.307 g, 7.5 mmol) 및 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (1.2 g, 4.30 mmol) 의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 시트르산 용액 (15 mL) 으로 산성화시키고 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황백색 고체 (1.5 g, 83%) 로서 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 265.0 (M+H), RT. 2.9 분, 94.1% (최대).

[0129] **중간체 4: 2-(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N,N-디메틸아세트아미드**

[0130] **단계 1:** 2-(벤조[c][1,2,5]티아디아졸-5-일)-N,N-디메틸아세트아미드의 형성



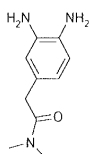
[0131]

[0132] THF 중 벤조[1,2,5]티아디아졸-5-일-아세트산 ([*Bioorg.Med.Chem.Lett.* (1998) p 17-22] 에서 기재한 바와 같이 제조함, 5 g, 25.7 mmol) 의 용액에 0℃ 에서 N,N-디메틸 아민 (15.4 ml, 30.8 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.8 mmol) 을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 T₃P (에틸 아세테이트 중 50% w/v 용액, 49 mL, 77.2 mmol) 를 첨가하고 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 중탄산나트륨 (15 mL) 으로 세척하고 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기상을 10% 시트르산 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황색 고체 (3 g, 53%) 로서 수득하였다.

[0133]

[0134] LC/MS: (방법 A) 222.0 (M+H), RT. 2.4 분, 96.1% (최대), 96.5% (220 nm).

[0135] **단계 2:** 2-(3,4-디아미노페닐)-N,N-디메틸아세트아미드의 형성



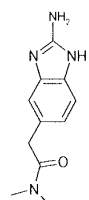
[0136]

[0137] 라니 니켈 (9 g, 40.5 mmol) 을 메탄올 (100 mL) 중 2-(벤조[c][1,2,5]티아디아졸-5-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (3 g, 13.5 mmol) 의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 오토클레이브에서 45℃ 에서 12 시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 이를 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과물을 감압 하 농축하여, 표제 화합물을 갈색 고체 (2.0 g, 76%) 로서 수득하였다.

[0138]

[0139] LC/MS: (방법 B) 194.3 (M+H), RT. 2.4 분, 92.9% (최대).

[0140] **단계 3:** 2-(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N,N-디메틸아세트아미드의 형성



[0141]

[0142] 에탄올 (15 mL) 중 2-(3,4-디아미노페닐)-N,N-디메틸아세트아미드 (3.0 g, 15.5 mmol) 의 용액을 30 분에 걸쳐 물 (100 mL) 중 시아노젠 브로마이드 (1.8 g, 17.0 mmol) 의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압 하 제거하였다. 생성된 수성상을 NaHCO₃ 의 포화 용액으로 염기화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체 (1.0 g, 45%) 로서 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆): δ 10.58 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.70 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.05 (brs, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

[0143]

[0144]

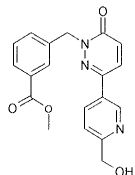
LC/MS: (방법 A) 219.2 (M+H), RT. 1.5 분, 97.0% (최대), 97.0% (220 nm).

[0145]

중간체 5: 3-[3-(6-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산

[0146]

단계 1: 3-[3-(6-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 메틸 에스테르의 형성



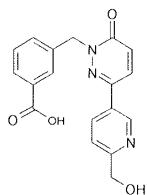
[0147]

[0148]

DMF/H₂O (9 mL/1 mL) 중 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (0.5 g, 1.79 mmol) 및 [5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜]메탄올 (0.831 g, 3.53 mmol) 의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 10 분 동안 탈기하고, Na₂CO₃ (2.6 mL, 2 M 용액, 5.39 mmol) 을 상기에 첨가하고, 이후 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (0.063 g, 0.089 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 에서 3 시간 동안 가열하고, 물로 희석하고 EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기상을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 미정제물을 실리카 상 플래시 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc, 80:20) 에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (380 mg, 52%) 를 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 352.0 (M+H), RT. 2.4 분, 94.8% (최대).

[0149]

단계 2: 3-[3-(6-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산의 형성



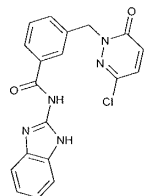
[0150]

[0151]

표제 화합물을 중간체 3 에 대해 기재한 절차에 따라 3-[3-(6-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조산 메틸 에스테르로부터 황백색 고체 (230 mg, 63%) 로서 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 338.2 (M+H), RT. 1.9 분, 95.1% (최대), 93.4% (254 nm).

[0152]

중간체 6: N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드



[0153]

[0154]

DMF (5 mL) 중 1H-벤조이미다졸-2-일아민 (0.55 g, 4.17 mmol), 3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 (0.85 g, 3.21 mmol), N-메틸 모르폴린 (0.4 mL, 3.38 mmol), 1-히드록시 벤조트리아졸 (47 mg, 3.53 mmol) 및 HBTU (1.4 g, 3.69 mmol) 를 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 감압 하 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (0.7 g, 58%) 로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.31 (s, 2H), 8.07 (dd, *J*₇ = 2.0 Hz, 9.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 5.28 (s, 2H).

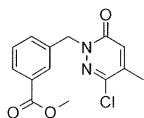
[0155]

LC/MS: (방법 A) 380.0 (M+H), RT. 3.0 분, 98.8% (최대).

[0156]

중간체 7: 3-(3-클로로-4-메틸-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르

[0157]



[0158]

N-메틸 피롤리딘 (15 mL) 중 3-브로모메틸-벤조산 메틸 에스테르 (3.0 g, 13.1 mmol), 6-클로로-5-메틸-2H-피리다진-3-온 (1.9 g, 13.1 mmol) 및 탄산세슘 (4.25 g, 13.1 mmol) 의 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 얼음에 붓고 DCM 으로 추출하였다 (3 회). 조합된 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 실리카 상 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체 (1.5 g, 39%) 로서 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 293.0 (M+H), RT. 4.4 분, 90.1% (최대).

[0159]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.88 (dd, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

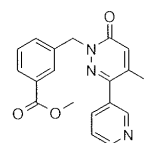
[0160]

중간체 8: 리튬 3-(4-메틸-6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트

[0161]

단계 1: 3-(4-메틸-6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르의 형성

[0162]



[0163]

DMF/H₂O (9:1; 30 mL) 중 3-(3-클로로-4-메틸-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르 (1.5 g, 5.13 mmol) 및 피리딘 3-보론산 (0.94 g, 7.7 mmol) 의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 10 분 동안 탈기하고, Na₂CO₃ (7.7 mL, 15.4 mmol) 을 상기에 첨가하고, 이후 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (0.18 g, 0.25 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 에서 4 시간 동안 가열하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 디클로로메탄/메탄올로 세척하고 여과물을 감압 하 농축하였다. 미정제물을 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 갈색 고체 (1 g, 59%) 로서 수득하였다.

[0164]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69-8.64 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

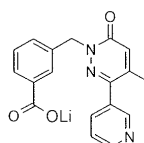
[0165]

LC/MS: (방법 A) 336.2 (M+H), RT. 2.5 분, 89.5% (최대), 89.1% (254 nm).

[0166]

단계 2: 리튬 3-(4-메틸-6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트의 형성

[0167]



[0168]

표제 화합물을 중간체 1, 단계 2 에 대해 기재한 절차에 따라 3-(4-메틸-6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조산 메틸 에스테르로부터 갈색 고체 (0.5 g, 65%) 로서 수득하였다.

[0169]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69-8.64 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

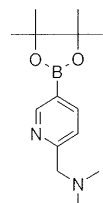
[0170]

[0171]

LC/MS: (방법 A) 322.2 (M+H), RT. 2.0 분, 88.7% (최대), 90.2% (254 nm).

[0172]

중간체 9: 디메틸-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘-2-일메틸]-아민



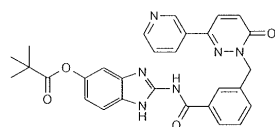
[0173]

[0174]

디옥산 (40 mL) 중 (5-브로모-피리딘-2-일메틸)-디메틸-아민 (rare Chemicals 로부터 구입, 3 g, 13.94 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (3.9 g, 15.34 mmol) 의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 10 분 동안 탈기하고, 칼륨 아세테이트 (2.8 g, 27.89 mmol) 를 상기에 첨가하고, 이후 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II).CH₂Cl₂ (0.50 g, 0.69 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃ 에서 14 시간 동안 가열하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 디클로로메탄/메탄올로 세척하고 여과물을 감압 하 농축하여, 표제 화합물을 갈색 검 (1.5 g, 41%) 으로서 수득하였다. LC/MS: (방법 A) 181.0 (M-82, 보론산), RT. 0.42 분, 97.09% (최대).

[0175]

실시예 1: 2,2-디메틸-프로피온산 2-[3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조일아미노]-1H-벤조이미다졸-5-일 에스테르



[0176]

[0177]

DMF (5 mL) 중 2,2-디메틸-프로피온산 2-아미노-1H-벤조이미다졸-5-일 에스테르 (Ambinter Stock Screening Collection 으로부터 구입, 0.15 g, 0.6 mmol), 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)벤조에이트 (0.1 g, 0.3 mmol), N-메틸 모르폴린 (0.1 mL, 0.9 mmol), 1-히드록시 벤조트리아졸 (80 mg, 0.6 mmol) 및 HBTU (200 mg, 0.6 mmol) 의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 10% 중탄산나트륨 용액 (15 mL) 으로 희석하고 디클로로메탄 (3 x 10 mL) 으로 추출하였다. 조합된 유기상을 10% 시트르산 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 생성된 고체를 메탄올 (5 mL) 과 함께 교반하고, 여과하고 진공 하 건조시켜, 표제 화합물을 갈색 고체 (29 mg, 10%) 로서 수득하였다.

[0178]

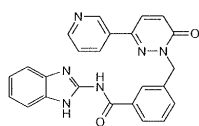
¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.37 (brs, 2H), 9.12 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dt, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

[0179]

LC/MS: (방법 A) 523.3 (M+H), RT. 3.2 분, 91.9% (최대), 90.3% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 3.5 분, 92.1% (최대), 93.1% (254 nm).

[0180]

실시예 2: N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드



[0181]

[0182]

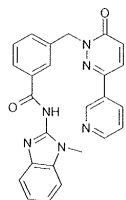
표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)벤조에이트 및 1H-벤즈아미다졸-2-아민으로부터 갈색 고체 (135 mg, 12%) 로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.39 (brs, 2H), 9.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.76, 1.6 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 5.44 (s, 2H).

[0183]

[0184] LC/MS: (방법 A) 423.0 (M+H), RT. 2.4 분, 97.8% (최대), 98.3% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.4 분, 98.3% (최대), 97.8% (254 nm).

[0185] 실시예 3: *N*-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드



[0186]

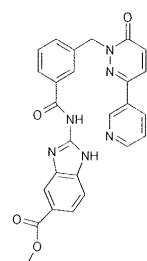
[0187] 표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트 및 1-메틸벤조이미다졸-2-아민으로부터 황백색 고체 (11 mg, 18%) 로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.70 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

[0188]

[0189] LC/MS: (방법 A) 437.2 (M+H), RT. 2.5 분, 96.3% (최대), 96.7% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.4 분, 96.1% (최대), 95.6% (254 nm).

[0190] 실시예 4: 2-[3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조일아미노]-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르



[0191]

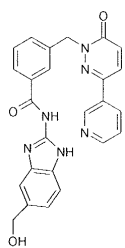
[0192] 표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트 및 메틸 2-아미노-1H-벤조이미다졸-5-카르복실레이트 (PharmaCore inc. 로부터 구입) 로부터 갈색 고체 (13 mg, 19%) 로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.65 (brs, 1H), 12.25 (brs, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.12-7.98 (m, 3H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 9.72 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0193]

[0194] LC/MS: (방법 A) 481.2 (M+H), RT. 2.6 분, 94.9% (최대), 93.7% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.5 분, 92.6% (최대), 92.5% (254 nm).

[0195] 실시예 5: *N*-(5-히드록시메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드



[0196]

[0197]

표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트 및 (2-아미노-1H-벤조이미다졸-5-일)메탄올 (FCH Group Reagents for Synthesis 로부터 구입) 로부터 황색 고체 (6 mg, 11%) 로서 수득하였다.

[0198]

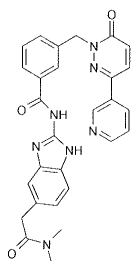
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.60 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.15 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.53 (s, 1H).

[0199]

LC/MS: (방법 A) 453.3 (M+H), RT. 2.0 분, 94.5% (최대), 96.0% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.0 분, 98.1% (최대), 97.3% (254 nm).

[0200]

실시예 6: *N*-(5-디메틸카르바모일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드



[0201]

[0202]

표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-리튬 벤조에이트 및 2-(2-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-*N,N*-디메틸아세트아미드로부터 황백색 고체 (49 mg, 19%) 로서 수득하였다.

[0203]

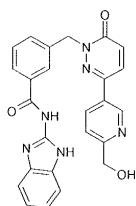
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.26 (brs, 2H), 9.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (td, J = 8.1, 1.9, Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.8 (s, 3H).

[0204]

LC/MS: (방법 A) 508.2 (M+H), RT. 2.2 분, 97.1% (최대), 98.9% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.1 분, 96.5% (최대), 95.4% (254 nm).

[0205]

실시예 7: *N*-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-[3-(6-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤즈아미드



[0206]

[0207]

표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 3-[3-(6-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-

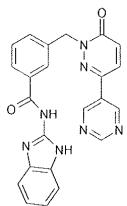
1-일메틸]-벤조산 및 1H-벤조이미다졸-2-아민으로부터 황백색 고체 (28 mg, 12%) 로서 수득하였다.

¹HNMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12.29 (brs, 2H), 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2, Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.32 Hz, 2H).

[0208]

[0209] LC/MS: (방법 A) 453.3 (M+H), RT. 2.2 분, 97.8% (최대), 98.2% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.4 분, 98.3% (최대), 97.8% (254 nm).

[0210] 실시예 8: *N*-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(6-옥소-3-피리미딘-5-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드



[0211]

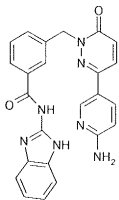
[0212] 표제 화합물을 중간체 5, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 *N*-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘으로부터 황백색 고체 (12 mg, 9%) 로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.30 (brs, 2H), 9.31(s, 2 H), 9.26 (s, 1 H), 8.22-8.07 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 7.18 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 5.44 (s, 2H).

[0213]

[0214] LC/MS: (방법 A) 424.2 (M+H), RT. 2.6 분, 95.6% (최대), 97.9% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.6 분, 98.7% (최대), 98.4% (254 nm).

[0215] 실시예 9: 3-[3-(6-아미노-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-*N*-(1H-벤조이미다졸-2-일)-벤즈아미드



[0216]

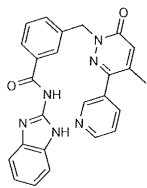
[0217] 표제 화합물을 중간체 5, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 *N*-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-아민으로부터 황색 고체 (55 mg, 36%) 로서 수득하였다.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.32 (s, 2H), 8.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.36 (s, 2H).

[0218]

[0219] LC/MS: (방법 A) 438.2 (M+H), RT. 2.3 분, 94.9% (최대), 98.3% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.5 분, 99.5% (최대), 99.2% (254 nm).

[0220] 실시예 10: N-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2-시아노-5-(피리딘-3-일)페녹시)벤즈아미드



[0221]

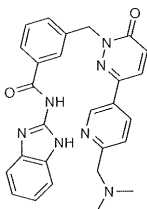
[0222] 표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 리튬 3-(4-메틸-6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)-벤조에이트 및 1H-벤조이미다졸-2-아민으로부터, 실리카 상 플래시 크로마토그래피에 의해 추가적 정제 단계를 사용하여 황백색 고체 (26 mg, 20%) 로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.32 (s, 2H), 8.73-8.66 (m, 2H), 8.11-7.98 (m, 3H), 7.52 (t, J = 9.5 Hz, 5H), 7.13 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

[0223]

[0224] LC/MS: (방법 B) 437.3 (M+H), RT. 4.73 분, 96.41% (최대), 93.83% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.37 분, 94.94% (최대), 95.06% (254 nm).

[0225] 실시예 11: N-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-((3-(6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)메틸)벤즈아미드



[0226]

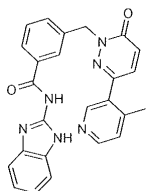
[0227] 표제 화합물을 중간체 5, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드 및 디메틸-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘-2-일메틸]-아민으로부터 황백색 고체 (103 mg, 32%) 로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.29 (s, 2H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.19 (s, 6H).

[0228]

[0229] LC/MS: (방법 A) 437.3 (M+H), RT. 2.34 분, 98.15% (최대), 98.58% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.38 분, 98.34% (최대), 98.69% (254 nm).

[0230] 실시예 12: N-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-((3-(4-메틸피리딘-3-일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)메틸)벤즈아미드



[0231]

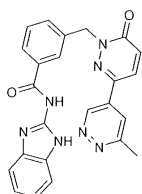
[0232] 표제 화합물을 중간체 5, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드 및 4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘 (Boron Molecular 로부터 구입) 으로부터 베이지색 고체 (12 mg, 5%) 로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.35 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.9, 4.9 Hz, 3H), 5.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

[0233]

[0234] LC/MS: (방법 A) 480.3 (M+H), RT. 2.32 분, 98.90% (최대), 99.16% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.41 분, 96.97% (최대), 97.22% (254 nm).

[0235] 실시예 13: N-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-((3-(6-메틸피리다진-4-일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)메틸)벤즈아미드



[0236]

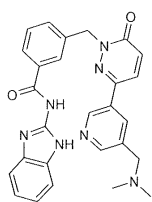
[0237] 표제 화합물을 중간체 5, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드 및 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리다진 (Combi-Blocks 로부터 구입) 으로부터 백색 고체 (35 mg, 12%) 로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.30 (s, 2H), 9.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).

[0238]

[0239] LC/MS: (방법 A) 438.3 (M+H), RT. 2.45 분, 96.32% (최대), 93.47% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.49 분, 94.55% (최대), 94.92% (254 nm).

[0240] 실시예 14: N-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-((3-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-6-옥소피리다진-1(6H)-일)메틸)벤즈아미드



[0241]

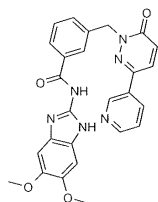
[0242] 표제 화합물을 중간체 5, 단계 1 에 대해 기재한 절차에 따라 N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-(3-클로로-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸)-벤즈아미드 및 디메틸-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보로란-2-일)-피리딘-3-일메틸]-아민 (Small Molecules, inc. 로부터 구입) 으로부터 백색 고체 (94 mg, 32%) 로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.30 (s, 2H), 9.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 3H), 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.13 (s, 6H).

[0243]

[0244] LC/MS: (방법 A) 480.2 (M+H), RT. 2.31 분, 98.46% (최대), 99.18% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.41 분, 99.04% (최대), 98.82% (254 nm).

[0245] 실시예 15: N-(5,6-디메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-((6-옥소-3-(피리딘-3-일)피리다진-1(6H)-일)메틸)벤즈아미드



[0246]

[0247]

표제 화합물을 중간체 6 에 대해 기재한 절차에 따라 5,6-디메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일아민 (Enamine 으로부터 구입) 및 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)벤조에이트로부터 황색 고체 (46 mg, 8%) 로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.16 (s, 2H), 9.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.75 (s, 6H).

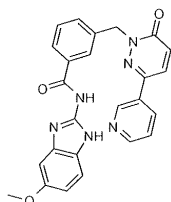
[0248]

[0249]

LC/MS: (방법 A) 483.3 (M+H), RT. 2.34 분, 96.83% (최대), 96.63% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.37 분, 96.48% (최대), 97.91% (254 nm).

[0250]

실시예 16: N-(5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-((6-옥소-3-(피리딘-3-일)피리다진-1(6H)-일)메틸)벤즈아미드



[0251]

[0252]

표제 화합물을 중간체 6 에 대해 기재한 절차에 따라 5-메톡시-1H-벤조이미다졸-2-일아민 (Anichem 으로부터 구입) 및 리튬 3-(6-옥소-3-피리딘-3-일-6H-피리다진-1-일메틸)벤조에이트로부터 황색 고체 (101 mg, 11%) 로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.20 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

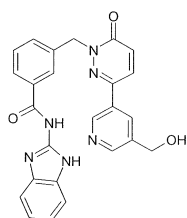
[0253]

[0254]

LC/MS: (방법 A) 453.3 (M+H), RT. 2.44 분, 97.51% (최대), 99.01% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT. 2.45 분, 99.09% (최대), 98.82% (254 nm).

[0255]

실시예 17: N-(1H-벤조이미다졸-2-일)-3-[3-(5-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤즈아미드



[0256]

[0257]

표제 화합물을 실시예 1 에 대해 기재한 절차에 따라 리튬 3-[3-(5-히드록시메틸-피리딘-3-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-벤조에이트 및 1H-벤조이미다졸-2-아민으로부터 황백색 고체 (119 mg, 41%) 로서 수득하였다.

¹HNMR

(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.30 (brs, 2H), 8.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 6. Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[0258]

[0259]

LC/MS: (방법 A) 453.0 (M+H), RT. 2.2 분, 98.7% (최대), 99.5% (254 nm). HPLC: (방법 A) RT 2.2 분, 98.2% (최대), 97.6% (254 nm).

[0260]

실시예 18: IRAK1 및 IRAK4 효소 검정

[0261]

IRAK1 효소 검정:

[0262]

IRAK1 은 인간 정제된 재조합 효소 (His-TEV-IRAK1 (194-712)) 이다.

[0263]

이 검정에서, IRAK-1 은 ATP 를 가수분해하고 자가인산화한다.

[0264]

IRAK-1 억제 측정은 스트렙타비딘 코팅된 384 웰 플래시플레이트 (PerkinElmer #SMP410A) 에서 수행한다.

[0265]

His-TEV-IRAK-1 (15 ng/웰), ATP (1 μM, [³³P]ATP 0.25 μCi/웰) 및 대조군 (2% DMSO) 또는 DMSO (농도 범위: 20 μM 내지 1 nM) 중 화합물을 3 시간 동안 30℃ 에서 검정 완충액: Hepes pH 7.0, 50 mM, 지방산-부재 BSA 0.1%, 디티오프레이톨 DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 0.5 mM, Triton-X-100 0.01% 중에서 인큐베이션한다. 키나아제 반응은 EDTA 를 첨가함으로써 중단한다. 상청액을 버리고, 플레이트를 3 회 150 mM NaCl 로 세척하고, 이후 방사능을 Microbeta Trilux 판독기에서 측정한다.

[0266]

IRAK4 효소 검정:

[0267]

IRAK4 는 인간 정제된 재조합 효소 (His-TEV-IRAK1 (194-712)) 이다.

[0268]

IRAK4 는 ATP 를 가수분해하고, 자가인산화하고 세린/트레오닌 제네릭 (generic) 펩티드 기질 (STK: 61ST1BLC, CisBio International, Bagnols/Seze FR) 을 인산화한다.

[0269]

IRAK-4 억제 측정은 스트렙타비딘 코팅된 384 웰 플래시플레이트 (PerkinElmer #SMP410A) 에서 수행한다. His-TEV-IRAK4 (20 ng/웰), ATP (2 μM, [³³P]ATP 0.25 μCi/웰), STK1-비오틴 펩티드 (300 nM), 및 대조군 (2% DMSO) 또는 DMSO (농도 범위: 20 μM 내지 1 nM) 중 화합물을 3 시간 동안 30℃ 에서 검정 완충액: Hepes pH 7.0, 50 mM, 지방산-부재 BSA 0.1%, 디티오프레이톨 DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 0.5 mM, Tween-20 0.01%, MnCl₂ 5 mM 중에서 인큐베이션한다.

[0270]

키나아제 반응은 EDTA 를 첨가함으로써 중단한다. 상청액을 버리고, 플레이트를 3 회 150 mM NaCl 로 세척하고, 이후 방사능을 Microbeta Trilux 판독기에서 측정한다.

[0271]

실시예 19: 약학 제형의 제조

[0272]

제형 1 - 정제

[0273]

식 (I) 의 화합물을 대략 1:2 중량비의 건조 젤라틴 결합제와의 건조 분말로서 혼합한다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 240-270 mg 정제 (정제 당 본 발명에 따른 활성 화합물 80-90 mg) 로 성형한다.

[0274]

제형 2 - 캡슐

[0275]

식 (I) 의 화합물을 약 1:1 중량비의 전분 희석제와의 건조 분말로서 혼합한다. 혼합물을 250 mg 캡슐에 충전한다 (캡슐 당 본 발명에 따른 활성 화합물 125 mg).

[0276]

제형 3 - 액체

[0277]

식 (I) 의 화합물 (1250 mg), 수크로오스 (1.75 g) 및 잔탄 검 (4 mg) 을 블렌딩하고, No. 10 메시 U.S. 체를 통해 통과시킨 후, 이전에 제조된 미결정질 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 (11:89, 50 mg) 의 물 중 용액과 혼합한다. 나트륨 벤조에이트 (10 mg), 향료 및 색소를 물로 희석하고 교반하면서 첨가한다. 이어서 충분한량의 물을 첨가하여 총 부피 5 mL 를 만든다.

- [0278] 제형 4 - 정제
- [0279] 식 (I) 의 화합물을 약 1:2 중량비의 건조 젤라틴 결합제와의 건조 분말로서 혼합한다. 소량의 마그네슘 스테아레이트를 윤활제로서 첨가한다. 혼합물을 정제 프레스에서 450-900 mg 정제로 성형한다 (본 발명에 따른 활성 화합물 150-300 mg).
- [0280] 제형 5 - 주사제
- [0281] 식 (I) 의 화합물을 약 5 mg/mL 의 농도로 완충 멸균 염수 주사가능 수성 매질에 용해한다.