



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

(11) 공개번호 10-2009-0049076  
 (43) 공개일자 2009년05월15일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/4164</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7006123<br/>             (22) 출원일자 2009년03월25일<br/>             심사청구일자 없음<br/>             번역문제출일자 2009년03월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/019588<br/>             국제출원일자 2007년09월07일<br/>             (87) 국제공개번호 WO 2008/030584<br/>             국제공개일자 2008년03월13일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             60/842,801 2006년09월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>바이오젠 아이텍 엠에이 인코퍼레이티드</b><br/>             미국 매사추세츠 02142 캠프리지 캠프리지 센터 14</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>격키안 케빈</b><br/>             미국 매사추세츠주 01752 말보로 바이올렛우드 서클 51<br/> <b>주얼 찰스</b><br/>             미국 매사추세츠주 01776 서드버리레이크우드 드라이브 38<br/>             (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>김성기, 김진희</b></p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 56 항

**(54) 인터루킨-1 수용체-결합 키나제 조절물질로서 인다졸 유도체**

**(57) 요약**

본 발명은 IRAK 카나제 조절물질에 관한 것이고 이러한 조절물질을 포함한 조성물뿐 아니라 IRAK-매개 또는 IRAK-관련 병태 또는 질병 치료방법을 제공한다.

(72) 발명자

**콘랜 패트릭**

미국 매사추세츠주 01880 웨이크필드 이튼 스트리트 20

**린 에드워드 잉-시앙**

미국 매사추세츠주 02467 체스트넛 힐 쏘튼 로드 73

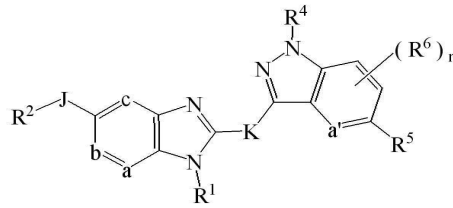
**찬 티모시**

미국 매사추세츠주 02458 뉴튼 베닝톤 스트리트 53

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

식 (I)의 화합물:



(I)

식 (I)에서,

$R^1$ 은 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 시클로지방족, 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

$R^2$ 는 H, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 시클로지방족, 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

$a$ ,  $a'$ ,  $b$  및  $c$  각각은 독립적으로 N 또는  $C(R^3)$ 이고;

$R^3$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$  각각은 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 알콕시, 아실, 할로, 히드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 구아나디노, 아미디노, 카르복시, 설포, 머캡토, 설파닐, 설피닐, 설포닐, 설펜아미드, 아미도, 설파미드, 우레아, 티오우레아, 카바모일, 시클로지방족, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로지방족, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴옥시, 또는 헤테로아로일이고;

$R^4$ 는 H이고;

K는  $-O-$ ,  $-S(O)_i-$ ,  $-N(R^{X'})-$ ,  $-C(O)-$ , 또는  $-C(R^{X'})(R^{Y'})-$  이고;

J는 결합,  $-O-$ ,  $-S(O)_i-$ ,  $-N(R^{X'})-$ , 알킬,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-N(R^{X'})-$ ,

$-(CH_2)_p-N(R^{X'})-$ , 또는  $-N(R^{X'})-C(O)-$  이고;

$R^{X'}$  및  $R^{Y'}$  각각은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 지방족이고;

$n$ 은 0, 1, 2, 또는 3 이고;

$i$ 는 0, 1, 또는 2이고; 및

$p$ 는 1, 2, 3, 또는 4이고;

단,  $R^1$ 이 치환되지 않은 알킬이고 J 가  $-O-$ 이면,  $R^2$ 는 H, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 아릴 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, K는  $-N(R^{X'})-$ 인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서,  $R^{X'}$ 는 H인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 지방족인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 할로, 아미노, 아미도, 히드록실 또는 알콕시로 치환된 알킬인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 시클로지방족인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록실, 할로, 아미도, 아미노, 알콕시, 시아노, 카르복시, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 시클로지방족, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족으로 치환된 시클로 알킬인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 8**

제6항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 바이시클로지방족인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 아릴인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 12**

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 시클로헥실, 페닐 또는 알킬이며, 이들 각각은 선택적으로 할로, 히드록시, 아미노, 알콕시, 아미도, 알콕시, 또는 알킬로 치환되는, 식 (I)의 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, J는 결합, -O-, -N(R<sup>X'</sup>)-, 알킬렌, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-N(R<sup>X'</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>X'</sup>)-, 또는 -N(R<sup>X'</sup>)-C(O)-인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, J는 -C(O)-인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 15**

제13항에 있어서, J는 -CH<sub>2</sub>-인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 16**

제13항에 있어서, J는 결합 또는 알킬렌인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 17**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^2$ 는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬, 또는 선택적으로 치환된 (헤테로시클로알킬)알킬인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^2$ -J는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬, 또는 선택적으로 치환된 (헤테로시클로알킬)알킬인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 19**

제18항에 있어서,  $R^2$ -J는 H, HO-CH<sub>2</sub>-, 피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C(O)-, 몰포리노메틸, 시클로펜틸아미노카르보닐, 이소펜틸아미노카르보닐, 피페리딘메틸, 또는 피롤리딘카르보닐인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^5$ 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서,  $R^5$ 는 선택적으로 1 내지 3 알킬, 알콕시, 아미노, 카르복시, 아미도, 할로 또는 시아노로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 22**

제21항에 있어서,  $R^5$ 는 선택적으로 알킬, 알콕시, 아미노, 아미도, 할로 또는 시아노로 치환된 피리딜인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 23**

제22항에 있어서,  $R^5$ 는 (4-메톡시)피리딘-3-일인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 24**

제21항에 있어서,  $R^5$ 는 선택적으로 알킬, 알콕시, 아미노, 할로 또는 시아노로 치환된 아릴인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 25**

제24항에 있어서,  $R^5$ 는 선택적으로 알킬, 알콕시, 아미노, 할로 또는 시아노로 치환된 페닐인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 26**

제25항에 있어서,  $R^5$ 는 3-메톡시메틸페닐, 2-메톡시페닐 또는 2-트리플루오로메톡시페닐인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 27**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R^5$ 는  $-N(R^{X'}) (R^{Y'})$ ,  $-N(R^{X'})-C(O)-R^{Y'}$ , 또는  $-N(R^{X'})-S(O)_2-R^{Y'}$ 로 치환된 페닐인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, R<sup>5</sup>는 3-아미노페닐인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 29**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup>는 브롬인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 30**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup>는 H인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 31**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, n은 0인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 32**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, n은 1인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 a, a', b, 및 c는 독립적으로 CR<sup>3</sup>인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 34**

제33항에 있어서, R<sup>3</sup>은 H인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 35**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, a, a', b, 및 c 중 하나 또는 둘은 N인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 36**

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록시로 치환된 시클로지방족이고; J는 -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>X'</sup>)-이고; R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 각각의 a, a', b, 및 c는 독립적으로 CH이고; n은 0인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, J는 -CH<sub>2</sub>-이고; R<sup>2</sup>는 J에 결합된 하나 이상의 N을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 38**

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록시로 치환된 시클로지방족이고; J는 -C(O)R<sup>2</sup>- 또는 -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>X'</sup>)-이고; R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; 각각의 a, a', b, 및 c는 독립적으로 CH이고; n은 0인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 39**

제38항에 있어서, R<sup>2</sup>는 J에 결합된 하나 이상의 N 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 40**

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록시로 치환된 지방족이고; R<sup>2</sup>J-는 H이고; R<sup>5</sup>는 H 또는 할로이고; 각각의 a, a', b, 및 c는 독립적으로 CH이고; n 은 0인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 41**

제1항에 있어서, K는 -NH-이고; R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록시로 치환된, 알킬 또는 시클로헥실이고; J는 결합 또는 -CH<sub>2</sub>-이고; R<sup>2</sup>는 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고; R<sup>5</sup>는 헤테로아릴 또는 아미노 페닐이고; n은 0인, 식 (I)의 화합물.

**청구항 42**

제1항에 있어서,

(2-(5-(3-아미노페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-시클로헥실-1H-2벤조[d]이미다졸-6-일)메탄올;

(1-시클로헥실-2-(5-(3-(메톡시메틸)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올;

4-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-5-((4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀;

에틸 1-((2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-(4-히드록시시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트;

(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올;

N-(1-시클로헥실-5-(몰폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민;

2-(5-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-N-시클로펜틸-1-(4-히드록시시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

1-(4-히드록시시클로헥실)-N-이소펜틸-2-(5-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

(1-(4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)(피롤리딘-1-일)메탄올;

N-시클로펜틸-1-(4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

2-(5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-(4-히드록시시클로헥실)-N-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;

에틸 1-(4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트;

4-(5-(히드록시메틸)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀;

(1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올;

N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민;

3-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판-1-올; 또는

3-(2-(5-브로모-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판-1-올

인 식(I)의 화합물.

**청구항 43**

약학적 허용 캐리어 또는 부형제 및 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 44**

염증성 병태, 세포 증식 장애 또는 면역 질환의 치료를 요하는 대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 염증성 병태, 세포 증식 장애 또는 면역 질환의 치료 방법.

**청구항 45**

대상체의 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 패혈증, 골관절염, 염증성 장질환, 골다공증, 중증 근육무력증, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 심수축 기능이상, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 가족성 한냉 자가염증 증후군, 알레르기성 질환, 암, 건선, 천식, 또는 이식편 거부 반응을 치료하는 방법으로서,

이러한 치료를 요하는 대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

**청구항 46**

IRAK-반응성 병태 또는 질환의 치료를 요하는 대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 IRAK-반응성 병태 또는 질환의 치료 방법.

**청구항 47**

IRAK에 의해 매개되는 병태 또는 질환의 치료를 요하는 대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 하나의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계로 구성된, 대상체의 IRAK에 의해 매개되는 병태 또는 질환 치료방법.

**청구항 48**

NF-kappa B에 의해 매개되는 병태 또는 질환의 치료를 요하는 대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 NF-kappa B에 의해 매개되는 병태 또는 질환의 치료방법.

**청구항 49**

제46항 내지 제48항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 병태 또는 질환은

류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 알레르기성 질환, 암, 건선, 천식, 다발성 경화증, 이식편 거부 반응 및 패혈증으로 이루어진 군에서 선택되는 치료 방법.

**청구항 50**

제46항 내지 제49항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물은 경구, 비경구, 또는 국소적으로 투여되는 치료 방법.

**청구항 51**

제46항 내지 제50항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물은 메토틱렉세이트, 설파살라진, COX-2 억제제, 히드록시클로로퀸, 시클로스포린 A, D-페니실라민, 인플릭시맵, 에타너셉트, 오라노핀, 오로티오글루코스, 설파살라진, 설파살라진 유사체, 메살라민, 콜티코스테로이드, 콜티코스테로이드 유사체, 6-머캅토프린, 시클로스포린 A, 메토틱렉세이트 및 인플릭시맵, 인터페론 베타-1 베타, 인터페론 베타-1 알파, 아자티오프린, 글라티라머 아세테이트, 글루코코티코이드, 및 시클로포스파미드로 이루어진 군에서 선택되는 제2 치료제와 병용하여 투여되는 치료 방법.

**청구항 52**

세포를 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 IRAK의 조절 방법.

**청구항 53**

세포를 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 세포에서 NF-kappa B의 활성화 감소 방법.

**청구항 54**

IRAK 단백질을 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 IRAK의 조절 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서, 상기 화합물은 IRAK를 억제하는 IRAK의 조절 방법.

**청구항 56**

제54항에 있어서, 상기 화합물은 IRAK를 활성화시키는 IRAK의 조절 방법.

**명세서**

**기술분야**

- <1> 본 발명은 2006년 9월 7일 출원된 미국출원번호 60/842,801의 우선권을 주장한다.
- <2> 본 발명은 인터루킨-1 (IL-1) 수용체-결합 키나제(IRAK) 조절 화합물에 관한 것이며, 염증성, 세포 증식 및 면역-관련 병태 및 질환 예방 또는 치료에 유용하다. 또한 본 발명은 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 이들 화합물 및 조성물의 IRAK 매개 병태 또는 질환 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

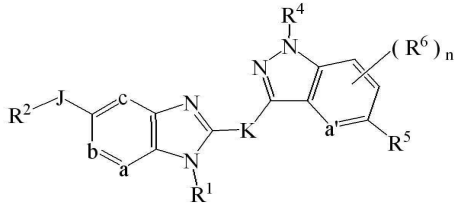
**배경기술**

- <3> 면역 세포들이 손상부위로 보충되는 것은 다수의 용해성 매개물질들의 상호작용들이 관여된다. 여러 시토카인들, 특히 IL-1 및 TNF가 이들 과정에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 보인다. 두 시토카인들은 단핵 세포 및 대식세포 기타 다른 종류의 세포에서 유도된다. 생리적으로는, 이들은 다양한 동일 염증전 반응들, 예를 들면 열, 졸림 및 식욕부진, 다형핵 백혈구 동원 및 활성화, 시클로옥시게나제 및 리포옥시게나제 효소 유도, 유착분자 발현 증가, B-세포, T-세포 및 자연살상세포 활성화, 및 기타 시토카인들의 생산자극을 일으킨다. 다른 작용으로는 만성염증성 병태에서 관찰되는 조직변성 예를 들면 심유모세포 증식, 콜라게나제 유도 등이 포함된다. 이들은 또한 골흡수 및 지방조직 조절 과정에 관여된다. 따라서, 이들 시토카인들은 많은 병리적 병태들, 예를 들면 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 당뇨병, 비만증, 암, 패혈증 등에 중요한 역할을 담당한다.
- <4> 염증에서 IL-1 중요성은, 염증성 병태 경감을 위한 고도의 특이적 IL-1 수용체 길항제 단백질 (IL-1Ra or IRAP) 능력에 의해 입증되었다. 참조, 예를 들면, Dinarello, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1997, 8: 253-265.
- <5> 세포들의 IL-1 치료로 인하여 두 IL-1 수용체 사슬들, IL-1R1 및 IL-1RAcP로 이루어진 복합체가 형성되며, 이러한 헤테로다이머는 MyD88로 지정된 어댑터 분자를 동원한다. 참조, 예를 들면, Wesche et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274: 19403-19410.
- <6> MyD88은 IRAK(IL-1 수용체 결합 키나제)로 지정된 단백질과 결합한다. 참조, 예를 들면, O'Neill et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63(6):650-657; Auron, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1998, 9(3-4): 221-237; 및 O'Neill, *Biochem. Soc. Trans.*, 2000, 28(5): 557-563. IRAK는 연이어 인산화되고 수용체 복합체에서 방출되어, 하류 작동분자들에 신호를 전달하는 중앙괴사인자 수용체-결합 인자 TRAF6와 상호작용한다. 참조, Cao et al., *Nature*, 1996, 383: 443-446. TRAF6는 NIK/IKK 키나제 연속단계를 촉발시켜 전사인자 NF-kappa B를 활성화시킨다. NF-kappa B는 다수의 유전자를 조절하여, 이에 따라 면역 및 염증성 반응을 조절한다.
- <7> 네 종류의 IRAK들이 확인되었다: IRAK-1(참조, 예를 들면, Cao et al., *Science*, 1996, 271: 1128-1131), IRAK-2(참조, 예를 들면, Muzio et al., *Science*, 1997, 278: 1612-1615), IRAK-3로도 알려진, 단구골수성세포-특이적 IRAK-M(참조, 예를 들면, Wesche et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274: 19403-10), 및 IRAK-4(참조, 예를 들면, PCT공개번호 WO01/051641). IRAK 단백질은 이들 IL-1 수용체 유래 외에, 예를 들면 IL-18 수용체(참조, 예를 들면, Kanakaraj et al., *J. Exp. Med.*, 1999, 189(7): 1129-1138) 및 LPS 수용체(참조, 예를 들면, Yang et al., *J. Immunol.*, 1999, 163: 639-643; 및 Wesche et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274: 19403-19410) 활성화에 의해 촉발된 신호전달에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. IRAK-2 및 IRAK-M 의 과잉 발현을 통하여 IRAK 결핍 세포주에서 IL-1 및 LPS로의 반응을 재구성할 수 있는 것으로 보인다.
- <8> IRAK 단백질 기능을 조절할 수 있는 화합물을 확인하는 것은 IRAK-매개 신호전달과 연관된 염증성, 세포 증식

및 면역-관련된 병태 및 질환, 예를 들면 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 당뇨병, 비만증, 알레르기성 질환, 건선, 천식, 이식편 거부 반응, 암 및 패혈증 치료용 약제 개발에 유용한 접근방법이다.

**발명의 상세한 설명**

<9> 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적 허용 염을 제공한다.



<10>

<11> 식 (I)에서,

<12> R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 시클로지방족, 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

<13> R<sup>2</sup>는 H, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 시클로지방족, 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

<14> a, a', b 및 c 각각은 독립적으로 N 또는 C(R<sup>3</sup>)이고;

<15> R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, 및 R<sup>6</sup> 각각은 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 알콕시, 아실, 할로, 히드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 구아나디노, 아미디노, 카르복시, 설포, 머캅토, 설파닐, 설피닐, 설포닐, 설포아미드, 아미도, 설파미드, 우레아, 티오우레아, 카바모일, 시클로지방족, 시클로알킬옥시, 테오테시클로지방족, 헤테로시클로일킬옥시, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 아로일, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴옥시, 또는 헤테로아로일이고;

<16> R<sup>4</sup>는 H이고;

<17> K는 -O-, -S(O)<sub>i</sub>-, -N(R<sup>X'</sup>)-, -C(O)-, 또는 -C(R<sup>X'</sup>)(R<sup>Y'</sup>)- 이고;

<18> J는 결합, -O-, -S(O)<sub>i</sub>-, -N(R<sup>X'</sup>)-, 알킬렌, -C(O)-, -C(O)-O-, -CO-NR<sup>X'</sup>-,

<19> -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>X'</sup>)-, 또는 -N(R<sup>X'</sup>)-C(O)- 이고;

<20> R<sup>X'</sup> 및 R<sup>Y'</sup> 각각은 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 지방족이고;

<21> n은 0, 1, 2, 또는 3 이고;

<22> i는 0, 1, 또는 2이고; 및

<23> p는 1, 2, 3, 또는 4이고;

<24> R<sup>1</sup>이 치환되지 않은 알킬 및 J가 -O-이면, R<sup>2</sup>는 H, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 아릴 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

<25> 일 예에서, K는 -N(R<sup>X'</sup>)-이다.

<26> 일 예에서, R<sup>X'</sup>는 H이다.

<27> 또 다른 예에서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 시클로지방족, 선택적으로 치환된 바이시클로지방족, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로지방족이다. R<sup>1</sup>이 선택적으로 치환된 지방족 또는 선택적으로 치환된 시클로지방족인 경우, R<sup>1</sup>에서의 치환기 각각은 독립적으로 할로, 아미노, 설파닐, 머캅토, 옥소, 히드록실

또는 알콕시일 수 있다.

- <28> 다른 예에서,  $R^1$ 은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.  $R^1$ 이 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 경우,  $R^1$ 에서의 치환기 각각은 독립적으로 할로, 아미노, 설파닐, 머캅토, 할로알킬, 시아노, 니트로, 할로알콕시, 히드록실 또는 알콕시일 수 있다.
- <29> 또 다른 예에서,  $R^1$ 은 시클로헥실, 페닐, 또는 알킬이고, 이들 각각은 선택적으로 할로, 히드록시, 아미노, 알콕시, 아미도, 알콕시, 또는 알킬로 치환된다.
- <30> 다른 예에서, J는 결합,  $-O-$ ,  $-N(R^{X'})-$ , 알킬렌 (예를 들면 1 내지 4 탄소 원자들),  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-N(R^{X'})-$ ,  $-(CH_2)_p-N(R^{X'})-$ , 또는  $-N(R^{X'})-C(O)-$ 이다.
- <31> 또 다른 예에서, J는  $-O-$ 이다.
- <32> 또 다른 예에서, J는 결합 또는 알킬렌(예를 들면 1 내지 4 탄소원자들)이다.
- <33> 또 다른 예에서, J는  $-CH_2-$ 이다.
- <34> 또 다른 예에서,  $R^2$ 는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬, 또는 선택적으로 치환된 (헤테로시클로알킬)알킬이다.
- <35> 또 다른 예에서,  $R^2-J$ 는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬, 또는 선택적으로 치환된 (헤테로시클로알킬)알킬이다.
- <36> 또 다른 예에서,  $R^2-J$ 는 H, 히드록시메틸, 4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일-메틸, 카브에톡시, 몰폴리노메틸, 시클로펜틸아미도, 이소펜틸아미도, 피페리딘메틸, 또는 피롤리딘카르보닐이다.
- <37> 다른 예에서,  $R^5$ 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.  $R^5$ 가 선택적으로 치환된 아릴 (예를 들면, 페닐) 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 (예를 들면, 피리딜)인 경우,  $R^5$ 에서의 치환기 각각은 독립적으로 할로, 아미노, 설파닐, 머캅토, 설파미도, 할로알킬, 시아노, 니트로, 할로알콕시, 히드록실 또는 알콕시일 수 있다.
- <38> 다른 예에서,  $R^5$ 는 (4-메톡시)피리딘-3-일, 3-메톡시메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시페닐, 또는 3-아미노페닐이다.
- <39> 또 다른 예에서,  $R^5$ 는 H 또는 할로 (예를 들면, 브롬)이다.
- <40> 일 예에서,  $n$ 은 0이다.
- <41> 다른 예에서,  $n$ 은 1이다.
- <42> 일 예에서,  $a$ ,  $a'$ ,  $b$ , 및  $c$  각각은 독립적으로  $C(R^3)$ 이다.
- <43> 일 예에서,  $R^3$ 은 H이다.
- <44> 일 예에서,  $a$ ,  $a'$ ,  $b$ , 및  $c$  의 하나만이 N이다.
- <45> 일 예에서,  $a$ ,  $a'$ ,  $b$ , 및  $c$  의 둘 및 단지 둘만이 N이다.
- <46> 또 다른 예에서,  $R^1$ 은 선택적으로 히드록시로 치환되는 시클로지방족이고; J 는  $-CH_2-$  또는  $-CH_2-N(R^{X'})-$ 이고;  $R^5$ 는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고;  $a$ ,  $a'$ ,  $b$  및  $c$  각각은 독립적으로 CH이고; 및  $n$  은 0이다.
- <47> 예에서, J는  $-CH_2-$  이고  $R^2$ 는 J에 결합된 최소한 하나의 N(질소원자)를 가지는 선택적으로 치환된 헤테로사이클이다.

- <48> 일 예에서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록시가 치환되는 시클로지방족이고; J는 -C(O)R<sup>2</sup>- 또는 -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>X'</sup>)-이고; R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리디일이고; **a**, **a'**, **b** 및 **c** 각각은 독립적으로 CH이고; 및 **n**은 0이다.
- <49> 일 예에서, R<sup>2</sup>는 J에 결합된 최소한 하나의 N(질소원자)를 가지는 선택적으로 치환된 헤테로사이클이다.
- <50> 일 예에서, R<sup>1</sup>은 선택적으로 히드록시로 치환된 지방족이고; R<sup>2</sup>-J는 H이고; R<sup>5</sup>는 H 또는 할로이고; **a**, **a'**, **b** 및 **c** 각각은 독립적으로 CH이고; 및 **n**은 0이다.
- <51> 일 예에서, K는 -NH-이고; R<sup>1</sup>은 알킬(예를 들면, 1 내지 4 탄소원자들) 또는 시클로헥실이며 히드록시로 선택적으로 치환되고; J는 결합 또는 -CH<sub>2</sub>-이고; R<sup>2</sup>는 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고; R<sup>5</sup>는 헤테로아릴 또는 아미노 페닐이고; 및 **n**은 0이다.
- <52> 식 (I)의 화합물의 예로는,
- <53> (2-(5-(3-아미노페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-시클로헥실-1H-2벤조[d]이미다졸-6-일)메탄올;
- <54> (1-시클로헥실-2-(5-(3-(메톡시메틸)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올;
- <55> 4-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-5-((4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀;
- <56> 에틸 1-((2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-(4-히드록시시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트;
- <57> (2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올;
- <58> N-(1-시클로헥실-5-(몰폴리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민;
- <59> 2-(5-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-N-시클로펜틸-1-(4-히드록시시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- <60> 1-(4-히드록시시클로헥실)-N-이소펜틸-2-(5-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- <61> (1-(4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)(피롤리딘-1-일)메타논;
- <62> N-시클로펜틸-1-(4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- <63> 2-(5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-(4-히드록시시클로헥실)-N-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복스아미드;
- <64> 에틸 1-(4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트;
- <65> 4-(5-(히드록시메틸)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀;
- <66> (1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올;
- <67> N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민;
- <68> 3-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판-1-올; 및
- <69> 3-(2-(5-브로모-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판-1-올을 포함한다.
- <70> 또한 본 발명은, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 당뇨병, 비만증, 알레르기성 질환, 건선, 천식, 이식편 거부 반응, 암 및 폐혈증과 같은 치료를 요하는 환자에게 있어 IRAK-매개 신호 전달과 관련된, 염증성, 세포 증식 및 면역-관련 병태 또는 질환 치료를 위하여 IRAK 단백질 기능을 조절하는 상기 특정된 식 (I)의 화합물을 각각 함유하는 약학적 조성물, 및 식 (I)의 화합물 제조방법을 제공한다.

- <71> 또한 본 발명은 식(I) 화합물의 약학적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 폐혈증, 골관절염, 염증성 장질환, 골다공증, 중증근육무력증, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 심수축 기능이상, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 가족성 한냉 자가염증 증후군, 알레르기성 질환, 암, 건선, 천식, 또는 이식편 거부 반응 치료방법을 제공한다.
- <72> 또한 본 발명은 식(I) 화합물의 약학적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한, IRAK-반응 상태 또는 장애, IRAK에 의해 매개되는 상태 또는 장애 또는 NF-kappa B에 의해 매개되는 상태 또는 장애 치료방법을 제공한다. 이러한 상태 또는 장애는 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 알레르기성 질환, 암, 건선, 천식, 다발성 경화증, 이식편 거부 반응 및 폐혈증을 포함한다
- <73> 일 예에서, 식 (I)의 화합물은 경구, 비경구, 또는 국소적으로 투여된다.
- <74> 또 다른 예에서, 화합물은 제2 약제와 조합하여 투여된다. 이러한 제2 약제는, 메토티렉세이트, 설파살라진, COX-2 억제제, 히드록시클로로퀸, 시클로스포린A, D-페니실라민, 인플릭시맵, 에타너셉트, 오라노빈, 오로티오 글루코스, 설파살라진, 설파살라진 유사체, 메살라민, 콜티코스테로이드, 콜티코스테로이드 유사체, 6-머캅토프린, 시클로스포린A, 메토티렉세이트 및 인플릭시맵, 인터페론 베타-1 베타, 인터페론 베타-1 알파, 아자티오프린, 글라티라머 아세테이트, 글루코코르티코이드, 및 시클로포스파미드를 포함한다.
- <75> 또한 본 발명은 IRAK 조절방법을 제공하며, 세포 또는 IRAK 단백질 및 상기 화합물과의 접촉단계(contacting)를 포함한다. 일 예에서, 화합물은 IRAK를 억제한다. 또 다른 예에서, 화합물은 IRAK를 활성화시킨다.
- <76> 또한 발명은 NF-kappa B 활성 감소방법을 제공하며, 세포 및 상기 화합물과의 접촉단계를 포함한다.
- <77> 본 발명의 목적을 위하여, 화학적 성분들은 원소주기율표, CAS 판, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>th</sup> 판에 따른다. 또한, 유기화학 일반원칙들은 Thomas Sorrell의 *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito (1999); 및 M.B. Smith and J. March의 *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> 판, John Wiley & Sons, New York (2001)에서 기술되며, 이들은 본원에 참조로 전체가 포함된다.
- <78> 본원에서 사용되는 "조절"이라는 용어는 측정될 정도로 예를 들면 활성을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미한다. IRAK 단백질 활성을 증가시켜 기능을 조절하는 화합물을 작용제, 활성을 감소시켜 IRAK 단백질 기능을 조절하는 화합물을 길항제라고 부른다.
- <79> 본원에서 사용되는 "IRAK 매개 질환의 경중도를 치료하거나 감소시키는"이라는 문구는 IRAK 활성에 의해 직접 원인되는 질환 치료 및 IRAK 활성에 직접 원인이 아닌 질환 증상의 완화 모두를 의미한다.
- <80> 본원에서 사용되는 "지방족"이라는 용어는 알킬, 알케닐, 및 알킬닐을 포함하며, 이들 각각은 하기 개시된 것으로 선택적으로 치환될 수 있다.
- <81> 본원에서 사용되는, "알킬" 기는 1 내지 8(예를 들면, 1 내지 6 또는 1 내지 4) 탄소원자를 함유하는 포화 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알킬기의 예로는, 제한적이지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헵틸, 및 2-에틸헥실을 포함한다. 알킬기는 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환(즉, 선택적으로 치환)될 수 있으며, 치환기 예로는 할로; 시클로지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로알케닐); 헤테로시클로지방족(예를 들면, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐); 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; 아로일; 헤테로아로일; 아실(예를 들면, (지방족)카르보닐, (시클로지방족)카르보닐, 또는 (헤테로시클로지방족)카르보닐); 니트로; 시아노; 아미도(예를 들면, (시클로알킬알킬)아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (헤테로시클로알킬)아미도, (헤테로시클로알킬알킬)아미도, 헤테로아릴아미도, 헤테로아르알킬아미도 알킬아미도, 시클로알킬아미도, 헤테로시클로알킬아미도, 아릴아미도, 또는 헤테로아릴아미도); 아미노(예를 들면, 지방족아미노, 시클로지방족아미노, 또는 헤테로시클로지방족아미노); 설폰닐(예를 들면, 지방족-S(O)<sub>2</sub>-); 설페닐; 설포닐; 설포시; 우레아; 티오우레아; 설폰아미드; 설포아미드; 옥소; 카르복시; 카바모일; 시클로지방족옥시; 헤테로시클로지방족옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로아릴알콕시; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 또는 히드록시를 포함한다. 제한되지 않고, 치환된 알킬들의 예로는 카르복시알킬 (HO-(O)-C-알킬, 알콕시카르보닐알킬, 및 알킬카르보닐옥시알킬과 같은); 시아노알킬; 히드록시알킬; 알콕시알킬; 아실알킬; 아르알킬; (알콕시아릴)알킬; (설폰닐아미노)알킬(예를 들면, 알킬-S(O)<sub>2</sub>-아미노알킬); 아미노알킬; 아미도알킬; (시클로지방족)알킬; 실릴(예를 들면, 트리알킬실릴); 및 할로알킬을 포함한다.

<82> 본원에서 사용되는, "알케닐" 기는 2 내지 8(예를 들면, 2 내지 6 또는 2 내지 4) 탄소원자를 함유하고 최소한 하나의 이중결합을 가지는 지방족 탄소기를 의미한다. 알킬기와 같이, 알케닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알케닐기의 예로는, 제한적이지는 않지만, 알릴, 이소프레닐, 2-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함한다. 알케닐기는 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 치환기 예로는 할로; 시클로지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로알케닐); 헤테로시클로지방족(예를 들면, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐); 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; 아로일; 헤테로아로일; 아실(예를 들면, (지방족)카르보닐, (시클로지방족)카르보닐, 또는 (헤테로시클로지방족)카르보닐); 니트로; 시아노; 아미도 (예를 들면, (시클로알킬알킬)아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (헤테로시클로알킬)아미도, (헤테로시클로알킬알킬)아미도, 헤테로아릴아미도, 헤테로아르알킬아미도 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 또는 헤테로아릴아미노카르보닐); 아미노(예를 들면, 지방족아미노, 시클로지방족아미노, 헤테로시클로지방족아미노, 또는 지방족설폰아미노); 설폰아미드(예를 들면, 알킬-S(O)<sub>2</sub>- , 시클로지방족-S(O)<sub>2</sub>- , 또는 아릴-S(O)<sub>2</sub>- ); 설피닐; 설피닐; 설피노시; 우레아; 티오우레아; 설피노아미드; 설피노아미드; 옥소; 카르복시; 카바모일; 시클로지방족옥시; 헤테로시클로지방족옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로아르알콕시; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 또는 히드록시를 포함한다. 제한되지 않고, 치환된 알케닐들의 예로는 시아노알케닐, 알콕시알케닐, 아실알케닐, 히드록시알케닐, 아르알케닐, (알콕시아릴)알케닐, (설폰아미노)알케닐(알킬-S(O)<sub>2</sub>-아미노알케닐과 같은), 아미노알케닐, 아미도알케닐, (시클로지방족)알케닐, 및 할로알케닐을 포함한다.

<83> 본원에 사용되는, "알킬닐" 기는 2 내지 8(예를 들면, 2 내지 6 또는 2 내지 4) 탄소원자를 함유하고 최소한 하나의 삼중결합을 가지는 지방족 탄소기를 의미한다. 알킬닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 알킬닐기의 예로는, 제한적이지는 않지만, 프로팔길 및 부티닐을 포함한다. 알킬닐기는 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 치환기를 예를 들면, 아로일; 헤테로아로일; 알콕시; 시클로알킬옥시; 헤테로시클로알킬옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; 아르알킬옥시; 니트로; 카르복시; 시아노; 할로; 히드록시; 설피노; 머캅토; 설피닐(예를 들면, 지방족-S- 또는 시클로지방족-S-); 설피닐(예를 들면, 지방족-S(O)- 또는 시클로지방족-S(O)-); 설폰아미드(예를 들면, 지방족-S(O)<sub>2</sub>- , 지방족아미노-S(O)<sub>2</sub>- , 또는 시클로지방족-S(O)<sub>2</sub>-); 아미도(예를 들면, 알킬아미도, 알킬아미도, 시클로알킬아미도, 헤테로시클로알킬아미도, 시클로알킬아미도, 아릴아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (헤테로시클로알킬)아미도, (시클로알킬알킬)아미도, 헤테로아르알킬아미도, 헤테로아릴아미도 또는 헤테로아릴아미도); 우레아; 티오우레아; 설피노아미드; 설피노아미드; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 시클로지방족; 헤테로시클로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아실(예를 들면, (시클로지방족)카르보닐 또는 (헤테로시클로지방족)카르보닐); 아미노(예를 들면, 지방족아미노); 설피노시; 옥소; 카바모일; (시클로지방족)옥시; (헤테로시클로지방족)옥시; 또는 (헤테로아릴)알콕시를 포함한다.

<84> 본원에 사용되는, "아미도"라는 용어는 "아미노카르보닐" 및 "키르보닐아미노"를 포함한다. 이들 용어는, 단독 또는 다른 기와 연결되어 사용되고, 말단에 사용될 때 예를 들면 -N(R<sup>X</sup>)-C(O)-R<sup>Y</sup> 또는 -C(O)-N(R<sup>X</sup>)<sub>2</sub>; 또는 중간에 사용될 때 -C(O)-N(R<sup>X</sup>)- 또는 -N(R<sup>X</sup>)-C(O)- 와 같은 아미도기를 의미하고, 여기서 R<sup>X</sup> 및 R<sup>Y</sup> 는 하기 정의된다. 아미도기의 예로는, 알킬아미도 (알킬카르보닐아미노 또는 알킬아미노카르보닐), (헤테로시클로지방족)아미도, (헤테로아르알킬)아미도, (헤테로아릴)아미도, (헤테로시클로알킬)알킬아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (시클로알킬)알킬아미도, 및 시클로알킬아미도를 포함한다.

<85> 본원에 사용되는, "아미노"기는 -N(R<sup>X</sup>)(R<sup>Y</sup>) 를 의미하고, 여기서 R<sup>X</sup> 및 R<sup>Y</sup> 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로지방족, (시클로지방족)지방족, 아릴, 지방족, 헤테로시클로지방족, (헤테로시클로지방족)지방족, 헤테로아릴, 카르복시, 설피노, 설피노, 설피노, (지방족)카르보닐, (시클로지방족)카르보닐, ((시클로지방족)지방족)카르보닐, 아릴카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로시클로지방족)카르보닐, ((헤테로시클로지방족)지방족)카르보닐, (헤테로아릴)카르보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐이며, 이들 각각은 여기서 정의되며 선택적으로 치환될 수 있다. 아미노기의 예로는 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노를 포함한다. "아미노" 용어가 말단기가 아닌 경우(예를 들면, 알킬카르보닐아미노), -N(R<sup>X</sup>)-로 나타낸다. R<sup>X</sup>는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 가진다.

<86> 본원에 사용되는, "아릴"기는 단독 또는 예를 들면 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"과 같은 더 큰 부(moiety)의 일부로 사용되며, 단환 (예를 들면, 페닐); 이환(예를 들면, 인테닐, 나프탈레닐, 테트라히드로나프틸, 또는 테트라히드로인테닐); 및 삼환(예를 들면, 플루오레닐 테트라히드로플루오레닐, 테트라히드로안

트라세닐, 또는 안트라세닐) 고리 시스템을 의미하며, 단환 고리시스템은 방향족이며, 이환 또는 삼환 고리시스템에서 최소한 하나의 고리는 방향족이다. 이환 및 삼환기는, 벤조융합된 2- 또는 3-원 탄소환식 고리이다. 예를 들면, 벤조융합기는 둘 또는 그 이상의 C<sub>4-8</sub> 탄소환부와 융합된 페닐을 포함한다. 아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 치환기들로 치환되며, 치환기의 예로는 지방족(예를 들면, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐); 시클로지방족; (시클로지방족)지방족; 헤테로시클로지방족; (헤테로시클로지방족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (시클로지방족)옥시; (헤테로시클로지방족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소 (벤조융합된 이환 또는 삼환의 비-방향족 탄소환에서); 니트로; 카르복시; 아미도; 아실 (예를 들면, 지방족카르보닐, (시클로지방족)카르보닐, ((시클로지방족)지방족)카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로시클로지방족)카르보닐, ((헤테로시클로지방족)지방족)카르보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐); 설폰닐(예를 들면, 지방족-S(O)<sub>2</sub>- 또는 아미노-S(O)<sub>2</sub>-); 설피닐(예를 들면, 지방족-S(O)- 또는 시클로지방족-S(O)-); 설파닐(예를 들면, 지방족-S-); 시아노; 할로; 히드록시; 머캡토; 설피드; 우레아; 티오우레아; 설피아미드; 설피아미드; 또는 카바모일을 포함한다. 달리, 아닐은 치환되지 않을 수 있다.

<87> 치환된 아릴의 비-제한적 예로는 할로아닐(예를 들면, 모노-, 디(예를 들면, *p,m*-디할로아릴), 및 (트리할로)아릴); (카르복시)아릴(예를 들면, (알콕시카르보닐)아릴, ((아르알킬)카르보닐옥시)아릴, 및 (알콕시카르보닐)아닐); (아미도)아릴 (예를 들면, (아미노카르보닐)아릴, (((알킬아미노)알킬)아미노카르보닐)아릴, (알킬카르보닐)아미노아릴, (아릴아미노카르보닐)아릴, 및 ((헤테로아릴)아미노)카르보닐)아릴); 아미노아릴(예를 들면, ((알킬설폰닐)아미노)아릴 또는 ((디알킬)아미노)아릴); (시아노알킬)아릴; (알콕시)아릴; (설피아미드)아릴(예를 들면, (아미노설피닐)아릴); (알킬설피닐)아릴; (시아노)아릴; (히드록시알킬)아릴; ((알콕시)알킬)아릴; (히드록시)아릴, ((카르복시)알킬)아릴; (((디알킬)아미노)알킬)아릴; (니트로알킬)아릴; (((알킬설폰닐)아미노)알킬)아릴; ((헤테로시클로지방족)카르보닐)아릴; ((알킬설폰닐)알킬)아릴; (시아노알킬)아릴; (히드록시알킬)아릴; (알킬카르보닐)아릴; 알킬아릴; (트리할로알킬)아릴; *p*-아미노-*m*-알콕시카르보닐 아릴; *p*-아미노-*m*-시아노아릴; *p*-할로-*m*-아미노아릴; 및 (*m*-헤테로시클로지방족)-*o*-(알킬))아릴을 포함한다.

<88> 본원에서 사용되는, "아르알킬" 기와 같은 "아르지방족"은 아릴기가 치환된 지방족기(예를 들면, C<sub>1-4</sub> 알킬기)를 의미한다. "지방족", "알킬" 및 "아릴"은 정의된 바와 같다. 아르알킬기와 같은 아르지방족 예로는 벤질이다.

<89> 본원에 사용되는, "아르알킬" 기는 아릴기가 치환된 알킬기(예를 들면, C<sub>1-4</sub> 알킬기)를 의미한다. "알킬" 및 "아릴"은 정의된 바와 같다. 아르알킬기의 예로는 벤질이다. 아르알킬은 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며, 치환기의 예로는, 지방족(예를 들면, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐, 카르복시알킬, 히드록시알킬 또는 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬을 포함); 시클로지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로알케닐); (시클로알킬)알킬; 헤테로시클로알킬; (헤테로시클로알킬)알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; 시클로알킬옥시; 헤테로시클로알킬옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로아르알킬옥시; 아로일; 헤테로아로일; 니트로; 카르복시; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 아미도 (예를 들면, 알킬아미도, 시클로알킬아미도, (시클로알킬알킬)아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (헤테로시클로알킬)아미도, (헤테로시클로알킬알킬)아미도, 헤테로아릴아미도, 또는 헤테로아르알킬아미도); 시아노; 할로; 히드록시; 아실; 머캡토; 알킬설파닐; 설피드; 우레아; 티오우레아; 설피아미드; 설파미드; 옥소; 또는 카바모일을 포함한다.

<90> 본원에서 사용되는, "2환 고리 시스템"은 2고리를 형성하는 8 내지 12(예를 들면, 9, 10, 또는 11) 원 구조이고, 2 고리는 최소한 하나의 원자(예를 들면 2 원자들)를 공통으로 가진다. 2환 고리시스템은 비시클로지방족(예를 들면, 비시클로알킬 또는 비시클로알케닐), 비시클로헤테로지방족, 2환 아릴, 및 2환 헤테로아릴을 포함한다.

<91> 본원에서 사용되는, "시클로지방족" 기는 "시클로알킬"기 및 "시클로알케닐" 기를 포함하며, 각각은 하기와 같이 치환될 수 있다.

<92> 본원에서 사용되는, "시클로알킬" 기는 3 내지 10(예를 들면 5 내지 10) 탄소원자들의 포화 탄소환식 단- 또는 이환(융합 또는 다리걸친) 고리를 의미한다. 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 노보닐, 쿠빌, 옥타히드로-인덴일, 데카히드로-나프틸, 비시클로[3.2.1]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.3.1]노닐, 비시클로[3.3.2.]데실, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 아자시클로알킬, 또는 ((아미노카르보닐)시클로알킬)시클로알킬을 포함한다. 본원에서 사용되는 "시클로알케닐" 기는 하나 또는 그 이상의 이중결합을 가지는 3 내지 10(예를 들면 4-8) 탄소원자들의 비-방향족 탄소환식 고리를 의미

한다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로펜테닐, 1,4-시클로헥사-디-에닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 헥사히드로-인테닐, 옥타히드로-나프틸, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 비시클로[2.2.2]옥테닐, 또는 비시클로[3.3.1]노네닐을 포함한다. 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 선택적으로 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 치환기의 예로는 지방족(예를 들면, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐); 시클로지방족; (시클로지방족)지방족; 헤테로시클로지방족; (헤테로시클로지방족) 지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (시클로지방족)옥시; (헤테로시클로지방족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 아미도(예를 들면, (지방족)카르보닐아미노, (시클로지방족)카르보닐아미노, ((시클로지방족)지방족)카르보닐아미노, (아릴)카르보닐아미노, (아르지방족)카르보닐아미노, (헤테로시클로지방족)카르보닐아미노, ((헤테로시클로지방족)지방족)카르보닐아미노, (헤테로아릴)카르보닐아미노, 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐아미노; 니트로; 카르복시(예를 들면, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-, 알콕시카르보닐, 또는 알킬카르보닐옥시); 아실(예를 들면, (시클로지방족)카르보닐, ((시클로지방족) 지방족)카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로시클로지방족)카르보닐, ((헤테로시클로지방족)지방족)카르보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐); 시아노; 할로; 히드록시; 머캡토; 설포닐(예를 들면, 알킬-S(O)<sub>2</sub>- 및 아릴-S(O)<sub>2</sub>-); 설피닐(예를 들면, 알킬-S(O)-); 설피닐(예를 들면, 알킬-S-); 설피옥시; 우레아; 티오우레아; 설피온아미드; 설피아미드; 옥소; 또는 카바모일을 포함한다.

- <93> 본원에서 사용되는, "시클릭 부(moiety)"는 시클로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴를 포함하며, 각각은 상기에서 정의되었다.
- <94> 본원에서 사용되는, "헤테로시클로지방족"은 헤테로시클로알킬기 및 헤테로시클로알케닐기를 포함하며, 각각은 하기와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- <95> 본원에 사용되는, "헤테로시클로알킬" 기는 3-10원의 단- 또는 이환식(융합 또는 다리걸친)(예를 들면, 5- 내지 10-원 단- 또는 이환) 포화 고리 구조를 의미하며, 고리 원자의 하나 또는 그 이상은 헤테로원자(예를 들면, N, O, S, 또는 이의 조합)이다. 헤테로시클로알킬기 예로는 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피라진, 테트라히드로푸릴, 1,4-디옥소라닐, 1,4-디티아닐, 1,3-디옥소라닐, 옥사조리딘, 이소자조리딘, 몰폴리닐, 티오몰폴리닐, 옥타히드로벤조푸릴, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로티오크로메닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로피린디닐, 데타히드로퀴놀리닐, 옥타히드로벤조[b]티오펜에일, 2-옥사-비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비시클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-비시클로[3.2.1]옥틸, 및 2,6-디옥사-트리시클로[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]노닐을 포함한다. 단환식 헤테로시클로알킬기는 테트라히드라이소퀴놀린과 같이 페닐부에 융합될 수 있다.
- <96> 본원에 사용되는 "헤테로시클로알케닐" 기는 하나 또는 그 이상의 이중결합을 가지는 단- 또는 이환(예를 들면, 5- 내지 10-원 단- 또는 이환) 비-방향족 고리구조이며, 이때 하나 또는 그 이상의 고리원자는 헤테로원자(예를 들면, N, O, 또는 S)이다. 단환 및 이환헤테로지방족은 표준 화학명명법에 따라 번호가 부여된다.
- <97> 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐기는 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 치환기들의 예로는, 지방족(예를 들면, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐); 시클로지방족; (시클로지방족)지방족; 헤테로시클로지방족; (헤테로시클로지방족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (시클로지방족)옥시; (헤테로시클로지방족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 아미도 (예를 들면, (지방족)카르보닐아미노, (시클로지방족)카르보닐아미노, ((시클로지방족) 지방족)카르보닐아미노, (아릴)카르보닐아미노, (아르지방족)카르보닐아미노, (헤테로시클로지방족)카르보닐아미노, ((헤테로시클로지방족) 지방족)카르보닐아미노, (헤테로아릴)카르보닐아미노, 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐아미노); 니트로; 카르복시 (예를 들면, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-, 알콕시카르보닐, 또는 알킬카르보닐옥시); 아실(예를 들면, (시클로지방족)카르보닐, ((시클로지방족) 지방족)카르보닐, (아르지방족)카르보닐, (헤테로시클로지방족)카르보닐, ((헤테로시클로지방족)지방족)카르보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카르보닐); 니트로; 시아노; 할로; 히드록시; 머캡토; 설포닐(예를 들면, 알킬설포닐 또는 아르설포닐); 설피닐(예를 들면, 알킬설피닐); 설피닐(예를 들면, 알킬설피닐); 설피옥시; 우레아; 티오우레아; 설피온아미드; 설피아미드; 옥소; 또는 카바모일을 포함한다.
- <98> 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"기는 4 내지 15 고리원자들을 가지는 단환, 이환, 또는 삼환 고리시스템이며, 고리원자들의 최소한 하나는 헤테로원자(예를 들면, N, O, S, 또는 이들의 조합)이고, 단환 고리시스템은 방향족이거나 이환 또는 삼원 고리시스템의 최소한 하나의 고리는 방향족이다. 헤테로아릴기는 벤조융합된 고리시스템이고 2 내지 3개의 고리들을 가진다. 예를 들면, 벤조융합기는 하나 또는 둘 의 4- 내지 8-원 헤테로시클로지방족 부와 융합된 벤조(예를 들면, 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조

[b]트리페닐, 퀴놀리닐, 또는 이소퀴놀리닐)를 포함한다. 헤테로아릴의 몇몇 예로는 아제티디닐, 피리딜, 1H-인다졸릴, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸릴, 이소퀴놀리닐, 벤즈티아졸릴, 잔텐, 티아잔텐, 페노티아진, 디히드로인돌, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티아페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸릴(puryl), 신놀릴, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 신놀릴, 프탈아질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 이소퀴놀릴, 4H-퀴놀리질, 벤조-1,2,5-티아디아졸릴, 및 1,8-나프티리딜이다.

<99> 제한되지 않고, 단환 헤테로아릴의 예로는 푸릴, 티아페닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 타졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라졸릴, 피라질, 및 1,3,5-트리아질을 포함한다. 단환 헤테로아릴은 표준 화학명명법에 따라 번호가 부여된다.

<100> 제한됨이 없이, 이환 헤테로아릴의 예로는 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌리질, 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조[b]푸릴, 백소[b]티오펜릴, 인다졸릴, 벤즈이미다질, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 1,8-나프티리딜, 및 프테리딜을 포함한다. 이환 헤테로아릴은 표준 화학명명법에 따라 번호가 부여된다.

<101> 헤테로아릴은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환되며, 이들의 예로는 지방족(예를 들면, 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐); 시클로지방족; (시클로지방족)지방족; 헤테로시클로지방족; (헤테로시클로지방족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (시클로지방족)옥시; (헤테로시클로지방족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소 (이환 또는 삼환 헤테로아릴의 비-방향족 탄소환 또는 헤테로환 고리에 서); 카르복시; 아미도; 아실(예를 들면, 지방족카르보닐; (시클로지방족)카르보닐; ((시클로지방족)지방족)카르보닐; (아르지방족)카르보닐; (헤테로시클로지방족)카르보닐; ((헤테로시클로지방족)지방족)카르보닐; 또는 (헤테로지방족)카르보닐); 설폰(예를 들면, 지방족-S(O)<sub>2</sub>- 또는 아미노-S(O)<sub>2</sub>-); 설피닐(예를 들면, 지방족-S(O)-); 설피닐(예를 들면, 지방족-S-); 니트로; 시아노; 할로; 히드록시; 머캅토; 설폭시; 우레아; 티오우레아; 설피아미드; 설피아미드; 또는 카바모일을 포함한다. 달리, 헤테로아릴은 치환되지 않을 수 있다.

<102> 비-제한적 치환된 헤테로아릴의 예로는 (할로)헤테로아릴(예를 들면, 모노- 및 디-(할로)헤테로아릴); (카르복시)헤테로아릴(예를 들면, (알콕시카르보닐)헤테로아릴); 시아노헤테로아릴; 아미노헤테로아릴(예를 들면, ((알킬설폰)아미노)헤테로아릴 및 ((디알킬)아미노)헤테로아릴); (아미도)헤테로아릴(예를 들면, 아미노카르보닐 헤테로아릴, ((알킬카르보닐)아미노)헤테로아릴, (((알킬)아미노)알킬)아미노카르보닐)헤테로아릴, (((헤테로아릴)아미노)카르보닐)헤테로아릴, ((헤테로시클로지방족)카르보닐)헤테로아릴, 및 ((알킬카르보닐)아미노)헤테로아릴); (시아노알킬)헤테로아릴; (알콕시)헤테로아릴; (설피아미드)헤테로아릴 (예를 들면, (아미노설폰)헤테로아릴); (설폰)헤테로아릴(예를 들면, (알킬설폰)헤테로아릴); (히드록시알킬)헤테로아릴; (알콕시알킬)헤테로아릴; (히드록시)헤테로아릴; ((카르복시)알킬)헤테로아릴; (((디알킬)아미노)알킬)헤테로아릴; (헤테로시클로지방족)헤테로아릴; (시클로지방족)헤테로아릴; (니트로알킬)헤테로아릴; (((알킬설폰)아미노)알킬)헤테로아릴; ((알킬설폰)알킬)헤테로아릴; (시아노알킬)헤테로아릴; (아실)헤테로아릴(예를 들면, (알킬카르보닐)헤테로아릴); (알킬)헤테로아릴, 및 (할로알킬)헤테로아릴(예를 들면, 트리할로알킬헤테로아릴)을 포함한다.

<103> 본원에서 사용되는 "헤테로아르지방족" 기(예를 들면, 헤테로아르알킬기)는 헤테로아릴기로 치환된 지방족기(예를 들면, C<sub>1-4</sub> 알킬기)를 의미한다. "지방족", "알킬" 및 "헤테로아릴"은 상기 정의되었다.

<104> 본원에서 사용되는 "헤테로아르알킬" 기는 헤테로아릴기로 치환된 알킬기(예를 들면, C<sub>1-4</sub> 알킬기)를 의미한다. "알킬" 및 "헤테로아릴" 모두 상기에서 정의되었다. 헤테로아르알킬기는 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 치환기의 예로는 알킬(예를 들면, 카르복시알킬, 히드록시알킬, 및 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬); 알케닐; 알킬닐; 시클로알킬; (시클로알킬)알킬; 헤테로시클로알킬; (헤테로시클로알킬)알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; 시클로알킬옥시; 헤테로시클로알킬옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로아르알킬옥시; 아로일; 헤테로아로일; 니트로; 카르복시; 알콕시카르보닐; 알킬카르보닐옥시; 아미노카르보닐; 알킬카르보닐아미노; 시클로알킬카르보닐아미노; (시클로알킬알킬)카르보닐아미노; 아릴카르보닐아미노; 아르알킬카르보닐아미노; (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노; (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노; 헤테로아릴카르보닐아미노; 헤테로아르알킬카르보닐아미노; 시아노; 할로; 히드록시; 아실; 머캅토; 알킬설피닐;

설펁시; 우레아; 티오우레아; 설펁아미드; 설펁아미드; 옥소; 또는 카바모일을 포함한다.

- <105> 본원에서 사용되는, "아실" 기는 포르밀기 또는  $R^X-C(O)-(-알킬-C(O)-$ 와 같은, 또는 "알킬카르보닐"이라고도 부르는)을 의미하고,  $R^X$  및 "알킬"은 이미 정의되었다. 아세틸 및 피바로일은 아실기의 예이다.
- <106> 본원에서 사용되는, "아로일" 또는 "헤테로아로일" 기는 아릴  $-C(O)-$  또는 헤테로아릴  $-C(O)-$ 를 의미한다. 아로일 또는 헤테로아로일의 아릴 및 헤테로아릴 부분은 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.
- <107> 본원에 사용되는, "알콕시" 기는 알킬- $O-$  기를 의미하며, 여기서 "알킬"은 상기에서 정의되었다.
- <108> 본원에 사용되는, "카바모일" 기는  $-O-CO-NR^X R^Y$  또는  $-NR^X-CO-O-R^Z$  구조를 가지는 기이며, 여기서  $R^X$  및  $R^Y$  는 상기 정의된 바와 같으며  $R^Z$  는 지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로시클로지방족, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르지방족일 수 있다.
- <109> 본원에 사용되는, "카르복시" 기는 말단기로 있을 때  $-COOH$ ,  $-COOR^X$ ,  $-O-C(O)H$ ,  $-OC(O)R^X$ ; 또는 중간기로 있을 때  $-O-C(O)-$  또는  $-C(O)-O-$  를 의미한다.
- <110> 본원에 사용되는, "할로지방족" 기는 1 내지 3 할로겐 원자들로 치환된 지방족기를 의미한다. 예를 들면, 할로알킬은  $-CF_3$ 기를 포함한다.
- <111> 본원에서 사용되는, "머캡토" 기는  $-SH$ 를 의미한다.
- <112> 본원에서 사용되는, "설포" 기는 말단에 사용될 때  $-S(O)_3-H$  또는  $-S(O)_3-R^X$  또는 중간에 사용될 때  $-S(O)_3-$  를 의미한다.
- <113> 본원에 사용될 때, "설펁아미드" 기는 말단에 사용될 때  $-N(R^X)-S(O)_2-N(R^Y)(R^Z)$  및 중간에 사용될 때  $-N(R^X)-S(O)_2-N(R^Y)-$  구조를 의미하고,  $R^X$ ,  $R^Y$ , 및  $R^Z$  은 상기 정의되었다.
- <114> 본원에서 사용되는, "설펁아미드" 기는 말단에 있을 때  $-S(O)_2-N(R^X)(R^Y)$  또는  $-N(R^X)-S(O)_2-R^Z$ ; 또는 중간에 있을 때  $-S(O)_2-N(R^X)-$  또는  $-N(R^X)-S(O)_2-$  구조를 의미하고,  $R^X$ ,  $R^Y$ , 및  $R^Z$ 는 상기 정의되었다.
- <115> 본원에 사용되는, "설펁닐" 기는 말단에서 이용될 때  $-S-R^X$  및 중간에서 이용될 때  $-S-$ 을 의미하고, 이때  $R^X$ 는 상기 정의되었다. 설펁닐 예로는 지방족- $S-$ , 시클로지방족- $S-$ , 아릴- $S-$ , 또는 등을 포함한다.
- <116> 본원에서 사용되는, "설펁닐" 기는 말단에 있을 때  $-S(O)-R^X$  및 중간에 있을 때  $-S(O)-$  를 의미하고, 여기서  $R^X$  는 앞에서 정의되었다. 설펁닐기들의 예로는 지방족- $S(O)-$ , 아릴- $S(O)-$ , (시클로지방족(지방족))- $S(O)-$ , 시클로알킬- $S(O)-$ , 헤테로시클로지방족- $S(O)-$ , 헤테로아릴- $S(O)-$ , 또는 등을 포함한다.
- <117> 본원에서 사용되는, "설펁닐" 기는 말단에서 사용될 때  $-S(O)_2-R^X$  및 중간에 있을 때  $-S(O)_2-$ 를 의미하고, 여기서  $R^X$ 는 앞에서 정의되었다. 설펁닐기들의 예로는 지방족- $S(O)_2-$ , 아릴- $S(O)_2-$ , (시클로지방족(지방족))- $S(O)_2-$ , 시클로지방족- $S(O)_2-$ , 헤테로시클로지방족- $S(O)_2-$ , 헤테로아릴- $S(O)_2-$ , (시클로지방족(아미도(지방족)))- $S(O)_2-$  또는 등을 포함한다.
- <118> 본원에서 사용되는, "설펁시" 기는 말단에서  $-O-S(O)-R^X$  또는  $-S(O)-O-R^X$  및 중간에서  $-O-S(O)-$  또는  $-S(O)-O-$ 를 의미하고,  $R^X$ 는 상기 정의되었다.
- <119> 본원에서 사용되는, "할로젠" 또는 "할로" 기는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- <120> 본원에서 사용되는, "알콕시카르보닐"은 카르복시 용어에 포함되며, 단독 또는 다른 기와 조합하여 사용되고 알킬- $O-C(O)-$ 와 같은 기를 의미한다.
- <121> 본원에 사용되는, "알콕시알킬"은 알킬- $O-$ 알킬과 같은 알킬기를 의미하고, 알킬은 상기 정의되었다.

- <122> 본원에서 사용되는, "카르보닐"은  $-C(O)-$ 을 의미한다.
- <123> 본원에서 사용되는, "옥소"는  $=O$ 을 의미한다.
- <124> 본원에서 사용되는, "아미노알킬"은  $(R^X)_2N-$ 알킬- 구조를 의미한다.
- <125> 본원에서 사용되는, "시아노알킬"은  $(NC)-$ 알킬- 구조를 의미한다.
- <126> 본원에서 사용되는, "우레아" 기는 구조  $-N(R^X)-CO-N(R^Y)(R^Z)$ 을 의미하고 "티오우레아" 기는 말단에서는 구조  $-N(R^X)-CS-N(R^Y)(R^Z)$  및 중간에서는  $-N(R^X)-CO-N(R^Y)-$  또는  $-N(R^X)-C(S)-N(R^Y)-$ 을 의미하고, 이때  $R^X$ ,  $R^Y$ , 및  $R^Z$ 은 앞에서 정의되었다.
- <127> 본원에서 사용되는, "구아니딘" 기는  $-N=C(N(R^X)(R^Y))(N(R^X)(R^Y))$  또는
- <128>  $-N(R^X)=C(N(R^X)(R^Y))(N(R^X)(R^Y))$ 을 의미하고, 여기서  $R^X$  및  $R^Y$ 는 상기 정의되었다.
- <129> 본원에서 사용되는, 용어 "아미디노"는 구조  $-C(=N(R^X))(N(R^X)(R^Y))$ 을 의미하고  $R^X$  및  $R^Y$ 는 앞에서 정의되었다.
- <130> 포괄적으로, 용어 "인접(vicinal)"은 둘 또는 그 이상의 탄소원자들을 포함하는 기에서의 치환기들 위치에 있어서, 치환기들이 이웃 탄소들에 결합하는 것을 의미한다.
- <131> 포괄적으로, 용어 "같은 자리(geminal)"은 둘 또는 그 이상의 탄소원자들을 포함하는 기에서의 치환기들 위치에 있어서, 치환기들이 동일 탄소에 결합하는 것을 의미한다.
- <132> 용어들 "말단에" 및 "중간에"는 치환기 내에서의 기 위치를 의미한다. 더 이상 나머지 화학구조에 결합되지 않는 치환기 끝에 기(group)가 존재할 때 기는 말단이다. 카르복시알킬, 즉,  $R^XO(O)C-$ 알킬은 카르복시기가 말단인 예이다. 치환기 끝에서 나머지 화학구조에 결합되는 치환기 중간에 기(group)가 존재할 때 기는 중간이다. 알킬 카르복시(예를 들면, 알킬- $C(O)-O-$  또는 알킬- $O-C(O)-$ ) 및 알킬카르복시아릴(예를 들면, 알킬- $C(O)-O-$ 아릴- 또는 알킬- $O-(CO)-$ 아릴-)는 카르복시기들이 중간인 예들이다.
- <133> 본원에서 사용되는, "환(cyclic)" 기는 단-, 이-, 및 삼-환 고리시스템을 포함하며, 시클로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴, 또는 헤테로아릴을 포함하고, 이들 각각은 상기 정의되었다.
- <134> 본원에서 사용되는, 용어 "다리걸친 이환 고리 시스템"은 이환 헤테로시클로지방족 고리시스템 또는 이환 시클로지방족 고리시스템을 의미하며, 고리들은 최소한 두개의 공동 원자들을 가진다. 다리걸친 이환 고리시스템들의 예로는 제한적이지는 않지만, 아다만타닐, 놀보나닐, 비시클로[3.2.1]옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.3.1]노닐, 비시클로[3.2.3]노닐, 2-옥사비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자비시클로[2.2.2]옥틸, 3-아자비시클로[3.2.1]옥틸, 및 2,6-디옥사트리시클로[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]노닐을 포함한다. 다리걸친 이환 고리시스템은 하나 또는 그 이상의 치환기들로 선택적으로 치환될 수 있으며, 치환기들의 예로는 알킬(카르복시알킬, 히드록시알킬, 및 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, (시클로알킬)알킬, 헤테로시클로알킬, (헤테로시클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬카르보닐아미노, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 시아노, 할로, 히드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설펜옥시, 우레아, 티오우레아, 설펜아미드, 설파미드, 옥소, 또는 카바모일을 포함한다.
- <135> 본원에 사용되는, 용어 "지방족 사슬"은 분지쇄 또는 직쇄 지방족기(예를 들면, 알킬기, 알케닐기, 또는 알키닐기)를 의미한다. 직쇄 지방족 사슬은 구조- $(CH_2)_v-$ 를 가지며, 여기서  $v$ 는 1 내지 6이다. 분지쇄 지방족 사슬은 하나 또는 그 이상의 지방족기에 의해 치환된 직쇄 지방족 사슬이다. 분지쇄 지방족 사슬은 구조- $[CHQ]_v-$ 을 가지며, 이때  $Q$ 는 수소 또는 지방족기이다; 그러나,  $Q$ 는 최소한 하나의 경우에 지방족기이다. 지방족 사슬은 알킬 사슬, 알케닐 사슬, 및 알키닐 사슬을 포함하며, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 앞에서 정의되었다.
- <136> "선택적으로 치환된"이라는 문구는 "치환된 또는 치환되지 않은"이라는 문구와 호환 사용된다. 본원에서 기재되는 바와 같이, 본 발명에 의한 화합물들은 화학적으로 허용되는 한, 상기 포괄적으로 기재된 바와 같이, 또는

본 발명의 특정 군, 부군(subclass) 및 종(species)으로 예시된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 본원에서 기재된 바와 같이, 식 (I)에 포함된 변수들  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ , 및 기타 변수들은 특정 기들, 예를 들면 알킬 및 아릴을 포함한다. 달리 언급되지 않으면, 포함된 변수들  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ , 및 기타 변수들의 특정기들 각각은 여기에 기재된 하나 또는 그 이상의 치환기들로 선택적으로 치환될 수 있다. 또한 특정기들 각각의 치환기들은 선택적으로 하나 내지 셋의 할로, 시아노, 옥소알콕시, 히드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬, 및 알킬로 치환된다. 예를 들면, 알킬기는 알킬설퍼닐로 치환될 수 있으며 알킬설퍼닐은 선택적으로 하나 내지 셋의 할로, 시아노, 옥소알콕시, 히드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬 및 알킬로 치환될 수 있다. 또 다른 예로서, (시클로알킬)카르보닐아미노의 시클로알킬 부분은 선택적으로 하나 내지 셋의 할로, 시아노, 알콕시, 히드록시, 니트로, 할로알킬, 및 알킬로 치환될 수 있다. 두 알콕시기들이 동일 또는 이웃 탄소에 결합될 때, 두 알콕시기들은 이들이 결합된 원자(들)과 함께 고리를 형성할 수 있다.

<137> 포괄적으로, "치환된"이라는 용어는 "선택적"이라는 용어가 선행되던 그렇지 않던간에, 소정의 구조에서 수소 라디칼을 특정 치환기 라디칼로 대체하는 것을 의미한다. 특정 치환기는 정의부에서 상기되고 화합물의 상세한 설명 및 실시예에서 하기된다. 달리 표기되지 않으면, 선택적으로 치환된 기는 기의 치환가능한 각각의 자리에서 치환기를 가질 수 있고, 소정의 구조에서 하나 이상의 자리가 있는 경우 특정 기에서 선택된 하나 이상의 치환기로 하나 이상의 자리에 치환될 수 있으며, 치환기들은 각 자리에서 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로시클로알킬과 같은 고리 치환기는 시클로알킬과 같은 다른 고리와 결합하여 예를 들면 양 고리들이 하나의 공동 원자를 공유하는 스피로-이환 고리시스템을 형성할 수 있다. 본 분야의 기술자가 인식하는 바와 같이, 본 발명에 의한 치환기들의 조합들은 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물을 형성에 이르는 조합들이다.

<138> 본원에 사용되는, 문구 "안정하거나 화학적으로 가능한"은 화합물의 제조, 검출 및 바람직하게는 이들의 회수, 정제 및 본원에 개시된 하나 또는 그 이상의 목적을 위한 사용 조건들에 놓일 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 의미한다. 일 예에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 가능한 화합물은 습기 또는 다른 화학적 반응 조건이 없는 상태에서 40°C 이하의 온도로 최소한 1주일 유지될 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물이다.

<139> 본원에서 사용된, "유효량"은 치료되는 환자에 대한 치료적 효과를 제공하는데 필요한 양으로서 정의되며, 통상 환자의 연령, 표면적, 체중 및 질병에 기초하여 결정된다. 동물과 인간에 대한 (체표면적 평방미터당 밀리그램에 기초한) 투약량의 상호관계는 Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)에 기재되어 있다. 체표면적은 환자의 신장 및 체중으로부터 대략적으로 계산된다. 참조, 예를 들면, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970). 본원에서 사용된, "환자"는 인간을 포함하는 포유동물을 의미한다.

<140> 본원에서 사용되는, 치료를 위한 "대상체"는 일반적으로 동물과 같은 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물) "환자"를 의미하며 따라서 호환될 수 있다.

<141> 달리 언급되지 않으면, 본원에서 기재된 구조들은 또한 구조의 모든 이성질체 (예를 들면, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체(또는 형태 이성질체)) 형태들을 포함한다; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에서의 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성질체. 따라서, 본 발명의 단일 입체 화학적 이성질체뿐 아니라 거울상 이성체, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체(또는 형태 이성질체) 혼합물도 본 발명의 범위에 속한다.

<142> 달리 언급되지 않으면, 본 발명 화합물의 모든 호변 이성체 형태 (tautomeric forms)도 본 발명의 범위에 속한다. 또한, 달리 언급되지 않으면, 또한 본원에서 기재된 구조들은 하나 또는 그 이상의 동위원소 풍부 원자들 존재만이 상이한 화합물들을 포함한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 삼중수소로, 또는 탄소를  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -풍부 탄소로 대체한 것을 제외한 본 구조의 화합물은 본 발명의 영역에 속한다. 이러한 화합물은, 예를 들면 생물학적 평가(assay)에서 분석 도구 또는 프로브로 이용될 수 있다.

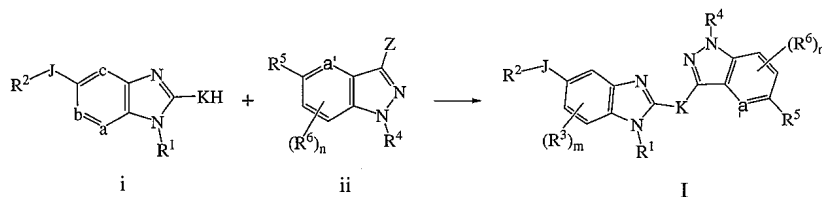
<143> 일반적으로, 본 발명은 IRAK 단백질 기능을 조절하는 식 (I)의 화합물을 특징으로 한다.

<144> **식 (I) 화합물 합성**

<145> 식 (I)의 화합물들은 상업적으로 입수가 가능한 또는 공지의 출발물질로부터 공지된 방법으로 합성될 수 있다. 식 (I) 화합물들을 제조하는 예시적 합성 경로들이 하기 반응식들 1-4에 제공된다. 일반적인 반응식들은 제한적이지 않고 상이한 변수들을 가지는 기타 화합물들 제조에 적용될 수 있다.

<146> 하기 반응식 1은, K 가  $NR^{X^1}$ , O, 또는 S인 식 (I)의 화합물들 일반적인 합성 경로를 기술한다.

<147> 반응식 1

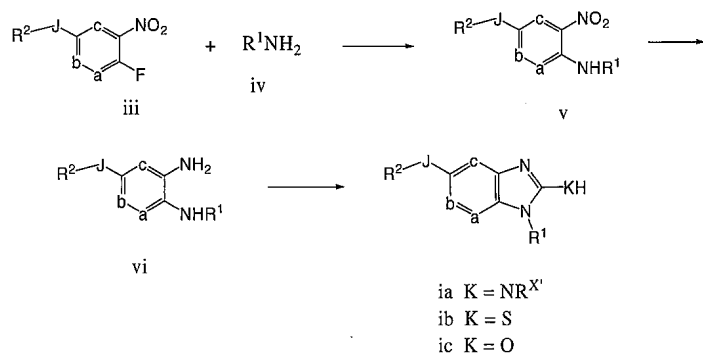


<148>

<149> 반응식 1을 참조하면, Z는 예를 들면 요오드인 할로겐 또는 설폰산 에스테르와 같은 이탈기이며, 예를 들면  $Pd_2(dba)_2$ 와 같은 팔라듐 촉매하에서 예를 들면 잔트포스와 같은 리간드 존재하에서 벤즈이미다졸 i는 인다졸 ii와 반응하여 식 (I)의 화합물들을 제공한다. 달리, i 및 ii와의 커플링은 예를 들면 요오드화 구리와 같은 구리 촉매를 사용하여 예를 들면  $N^1, N^2$ -디메틸시클로헥산-1,2-디아민과 같은 디아민 리간드 존재하에서 달성될 수 있다. 참조, 예를 들면, J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 5578-5587.

<150> 반응식 1에서 사용된, K가  $NR^{X^1}$ , O, 또는 S인 식 (I)의 벤즈이미다졸은 예를 들면 반응식 2에 도시된 바와 같은 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<151> 반응식 2

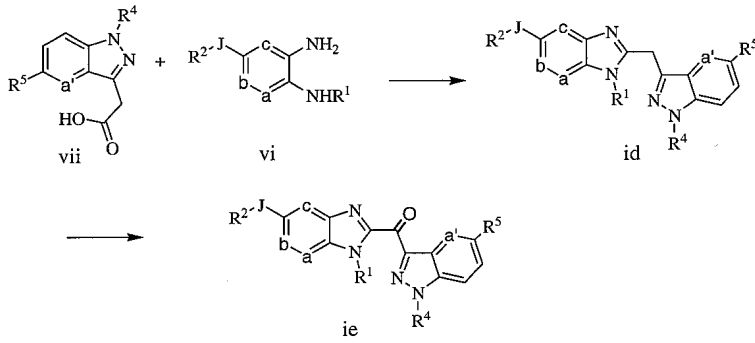


<152>

<153> 반응식 2에서, 식 iii의 니트로-플루오로 화합물은, 선택적으로 마이크로파 조사가 있는 상태에서, 식 iv의 아민과 반응하여 식 v의 화합물을 제공한다. 예를 들면 탄소상 팔라듐 존재하에서의 수소와 같은 공지된 수소화 조건에 의해 식 v에서 니트로 기의 환원을 통해 식 vi의 디아민을 제공한다. 디아민 vi 및 브롬화 시아노젠과의 반응을 통해 식 ia의 벤즈이미다졸을 제조한다. 디아민 vi 및 이황화탄소와의 반응을 통해 식 ib의 벤즈이미다졸을 제조한다 (Valdez, J., et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 2221). 디아민 vi 및 카르보닐 디이미다졸과의 반응을 통해 식 ic의 벤즈이미다졸을 제공한다 (Mewshaw, R.E. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 271).

<154> 일 예에서, K가  $-CH_2-$  또는  $-C(O)-$ 인 경우, 식 id 및 ie의 벤즈이미다졸은 반응식 3에 도시된 바에 의해 제조된다.

<155> 반응식 3

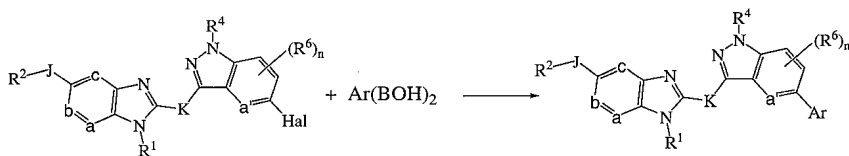


<156>

<157> 도 3을 참조하면, 승온의 산 촉매 존재하에서 인다졸 아세트산 vii는 벤즈이미다졸 vi와 반응하여 벤즈이미다졸-인다졸id을 제공한다. 참조, 예를 들면, C. Ainsworth, *J. Amer. Chem Soc.*, 1958, 80: 967-970. 예를 들면 상기 절차를 이용하여 id를 산화시켜 벤즈이미다졸-인다졸-케톤 ie를 제조한다. 참조, 예를 들면, *J. Het. Chem.*, 1986, 1109-1113.

<158> 일 예에서, R<sup>5</sup>가 예를 들면 할로겐인 경우, 더욱 변형되어 반응식 4에 도시된 바와 같이 식 (I)의 추가적인 예들을 제공한다.

<159> 반응식 4



<160>

<161> 반응식 4를 참조하면, R<sup>5</sup>가 예를 들면, 브롬인 경우 팔라듐 촉매 존재에서 식 (I)의 화합물은 아릴 또는 헤테로아릴 붕소산과 반응하여 식 (I)의 화합물을 제공하며, 이때 R<sup>5</sup>는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 화합물이다.

<162> 다른 예에서, 식 (I)의 화합물의 다른 예들은 R<sup>2</sup>의 변형에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 R<sup>2</sup>는, 예를 들면 아민, 알코올, 알데히드 또는 카르복실산 유도체이다.

<163> 상기 방법에 의해 제조된 특정 화합물들의 예는 하기 실시예들에서 제공된다.

<164> 식 (I)의 화합물의 조성물, 투여 및 용도

<165> A. 약학적 허용 조성물

<166> 본 발명은 본 발명 화합물의 약학적 허용 전구약물들을 포함한다. "약학적 허용 전구약물들"이란 본 발명 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 에스테르 염, 또는 기타 유도체를 의미하며, 수용자에게 투여되어 (직간접적으로) 본 발명 화합물, 또는 이들의 유효한 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는 것이다.

<167> 전구약물들의 예로는, 본 발명의 화합물이 포유동물에 투여될 때 이들 화합물의 생체이용율을 증가시키거나 모종(parent species)에 비하여 생물학적 부위로의 모 화합물 전달율을 높이는 것을 포함한다.

<168> 용어 "약학적 허용 캐리어, 보조제, 또는 비히클"은 함께 제형되는 화합물의 약리활성을 파괴시키지 않는 비독성 캐리어, 보조제 또는 비히클을 의미한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약학적 허용 캐리어, 보조제, 또는 비히클은, 제한적이지는 않지만, 이온교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아르산염, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청단백질, 인산염과 같은 완충물질, 글리신, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면 프로타민 황산염, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기초의 물질들, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)을 포함한다.

- <169> 본 발명 화합물의 약학적 허용 염들은 약학적으로 허용가능한 무기 및 유기산 및 염기에서 유래된 것들을 포함한다. 적절한 산염들로는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부틸레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리코레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염화수소산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 인산염, 피크레이트, 피바레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 황산염, 탈트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 옥살산과 같은 기타 산들은, 그 자체는 약학적으로 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 약학적 허용 산부가염을 얻는데 있어 중간체로 사용될 수 있는 염 제조에 사용될 수 있다.
- <170> 적당한 염기에서 유래되는 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘), 암모늄 및  $N^{+}(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$  염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 모든 염기성 질소-함유 기들의 4차화를 고려한다. 물 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물이 이러한 4차화에 의해 수득될 수 있다.
- <171> 본 발명의 조성물들은 경구적, 비경구적, 흡입분무, 국소적, 직장, 비강, 구강, 질 또는 이식낭을 통하여 투여될 수 있다. 본원에 사용되는, "비경구적"이란 피하, 정맥, 근육내, 관절내, 윤활막내, 복장내, 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입법을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구적, 복막내 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명 조성물의 무균주사형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁용제를 사용하여 본 분야에서 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 또한 무균 주사제제는 비-독성의 비경구적-허용 희석제 또는 용매에서의 무균 주사용액 또는 현탁액일 수 있고, 예를 들면 1,3-부탄디올에서의 용액이다. 적용될 수 있는 허용 비히클 및 용매들 중에는, 물, 링거용액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다. 또한, 무균성, 고정 오일이 통상 용매 또는 현탁 매개물로 사용된다.
- <172> 이러한 목적을 위하여, 모든 무자극성 고정오일이 사용될 수 있으며, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세리드 유도체들은 주사제제에 유용하며, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약학적-허용 오일은 특히 폴리옥시에틸화된 경우에 그러하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 긴 사슬의 알코올 희석제 또는 분산제 또는 에멀전 및 현탁액을 포함한 약학적 허용 투여형태 제형에 통상 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 통상적으로 사용되는 트윈, 스펠 및 기타 유화제와 같은 계면활성제 또는 약학적 허용 고상, 액상 또는 기타 투여 형태 제조에 통상 사용되는 생체이용 개선제들이 제형의 목적으로 사용될 수도 있다.
- <173> **B. 식 (I) 화합물을 함유한 조성물의 투여**
- <174> 상기 정의된 바와 같이, 유효량이란 치료되는 환자에 대한 치료적 효과를 제공하는데 필요한 양이다. 식 (I)의 화합물의 대해, 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg(예를 들면, 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg) 범위일 수 있다. 본 분야에서 기술자에게 인식된 바와 같이, 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 약제 및/또는 방사선 요법의 사용을 포함하는 다른 치료적 치료와의 공동-사용의 가능성에 따라 유효 투약량은 또한 다양할 것이다.
- <175> 캐리어 물질과 조합되어 조성물을 생성하는 단일 투여 형태에서 본 발명의 화합물 양은 치료되는 호스트, 특정의 투여방식에 따라 변경될 수 있다. 예를 들면, 조절제의 0.01~100 mg/kg 체중/일 사이의 조절제 투여량이 이들 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 조성물이 제형될 수 있다.
- <176> 특정 환자에 대한 소정의 투여량 및 치료요법은 여러 인자들, 예를 들면 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 다이어트, 투여시간, 배설율, 의약 조합 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 경증도에 따라 달라질 것이라는 것을 이해하여야 한다. 조성물에서의 본 발명 화합물의 양 또한 조성물에서의 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.
- <177> 치료되거나 예방되어야 하는 특정 병태 또는 질환에 따라, 이러한 병태를 치료 또는 예방하기 위하여 투여되는 추가적인 약제 역시 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 본원에 사용되는, 특정 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하기 위하여 통상 투여되는 추가적인 약제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적절한" 것으로 알려져 있다.
- <178> 식 (I)의 화합물은, 필(pill), 정제, 캡셀, 에어로졸, 좌약, 섭취 또는 주사용 또는 눈 또는 귀 점적용으로 사용하기 위한 액체 제제, 식이 보조제, 및 국소 제제를 포함하는 약학적 화합물의 투여에 적절한 임의의 방식으

로 투여될 수 있지만 이것만으로 한정하는 것은 아니다. 약학적 허용 조성물은, 등장성 식염액, 5% 글루코스 또는 다른 공지된 약학적 허용 부형제중의 활성 약제의 수용액을 포함한다. 시클로덱스트린과 같은 용해화제, 또는 본 분야 기술자에게 공지된 다른 용해화제가, 치료용 화합물을 운반하기 위한 약학적 부형제로 사용될 수 있다. 투여 경로에 따라, 그 조성물은 경구로, 비강내로, 경피로, 피부내로, 질부로, 귀내로, 안구내로, 구강으로, 직장으로, 점막 통과로, 또는 흡입, 이식을 경유하여 (예를 들면, 수술에 의해), 또는 정맥내 투여로 투여될 수 있다. 그 조성물은 동물 (예를 들면, 인간과 같은 포유동물, 비-인간 영장류, 말, 개, 소, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 래트, 기니아 피그, 토끼, 햄스터, 게르빌, 또는 족제비, 또는 새, 또는 도마뱀과 같은 파충류)에 투여될 수 있다.

<179> 소정의 예에서, 식 (I)의 화합물은 혈관 손상을 치료하기 위하여 화합물 전달이 가능한 임의의 방법으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 식 (I) 화합물은 상기 임의의 방법으로 전달될 수 있다. 또한, 식 (I) 화합물은 이식도구를 이용한 이식(예를 들면, 수술에 의해)에 의해 투여될 수 있다. 이식도구의 예로는, 제한적이지는 않지만, 스텐트, 전달펌프, 혈관필터, 및 이식성 제어 방출 조성물을 포함한다. (i) 도구, 화합물 및 화합물을 함유한 임의의 약학적 조성물이 생체적합하고 (ii) 도구가 치료 환자에게 치료적 효과를 부여하도록 유효량의 화합물을 전달 또는 방출할 수 있다면, 임의의 이식도구가 화합물 전달에 이용될 수 있다.

<180> 스텐트, 전달펌프 (예를 들면, 소형-삼투압펌프), 및 기타 이식성 도구를 통한 약제 전달은 본 분야에서 공지되어 있다. 참조, 예를 들면, Hofma, et al., *Current Interventional Cardiology Reports*, 3: 28-36 (2001), 인용된 참조들을 포함한 이들의 전체는 본원에 포함된다. 스텐트와 같은 기타 이식도구 기제는 U.S. 특허번호들 6,569,195 및 6,322,847; 및 PCT 국제특허 공개번호들 W004/0044405, W004/0018228, W003/0229390, W003/0228346, W003/0225450, W003/0216699, 및 W003/0204168에서 찾아볼 수 있고, 이들 각각은 또한 참조로 전체가 본원에 포함된다.

<181> 스텐트와 같은 전달기구는 식 (I)의 화합물을 포함한다. 화합물은 본 분야에서 공지된 방법을 이용하여 스텐트 내부 또는 상부에 결합될 수 있다. 일 예에서, 스텐트는 맞물린 메쉬 케이בל들을 포함할 수 있다. 각각의 케이בל은 구조 유지를 위한 금속 와이어 및 약제 전달을 위한 고분자 와이어를 포함할 수 있다. 고분자 와이어는 고분자를 약제 용액에 담지시켜 약제를 누적시킬 수 있다. 달리, 고분자 전구용액으로부터 고분자 와이어를 형성하는 동안 와이어에 약제가 묻힐 수 있다. 다른 예에서, 스텐트 또는 이식도구는 약제를 포함한 고분자 코팅재로 코팅될 수 있다. 고분자 코팅제는 약제 방출율을 제어하도록 설계될 수 있다.

<182> 약제 방출 제어는 여러 기술을 이용할 수 있다. 고분자 물질에 활성약제의 불균일 용액 및/또는 분산액을 결합한 모노리식 층 또는 코팅재를 가지는 기구가 알려져 있고, 여기서 약제는 고분자에서 고분자-유체 경계를 통과하여 주위 유체로 확산되므로, 약제 확산은 속도 제한적이다. 몇몇 예에서, 가용성 물질이 고분자 재료에 용해 또는 분산되어 있어, 물질이 용해된 후 추가적인 공극 또는 채널을 남긴다. 또한 매트릭스 기구가 일반적으로 확산 제한적이나 채널 또는 기타 기구 내부 형상이 약제의 유체로의 방출에 중요한 역할을 한다. 채널은 미리 형성된 채널일 수 있거나 방출 약제 또는 기타 가용성 물질에 의해 남겨진 채널일 수 있다.

<183> 침식성 또는 분해성 기구는 일반적으로 활성약제를 고분자에 물리적으로 고정시킨다. 활성약제는 고분자 재료 전체에 용해되고 및/또는 분산된다. 고분자 재료는 시간 경과에 따라 불안정한 결합의 가수분해를 통하여 가수분해적으로 분해되어 고분자는 유체에 침식되고 활성약제를 유체로 방출시킨다. 친수성 고분자는 일반적으로 소수성 고분자보다 침식율이 더 빠르다. 소수성 고분자들은 순전히 활성약제의 표면 확산이 있다고 보이며, 이것은 표면 내부로부터의 침식이다. 친수성 고분자는 물이 고분자 표면을 침투할 수 있어 표면 하부에서 불안정한 결합의 가수분해가 일어나고 이에 따라 고분자의 균일한 또는 전체적인 침식이 일어난다.

<184> 이식도구 코팅제는 고분자들의 블렌드를 포함할 수 있으며, 고분자들 각각은 다른 약제 방출율을 가진다. 예를 들면, 코팅제는 폴리락트산/폴리에틸렌옥사이드 (PLA-PEO) 공중합체 및 폴리락트산/폴리카프로락톤 (PLA-PCL) 공중합체를 포함할 수 있다. 폴리락트산/폴리에틸렌옥사이드 (PLA-PEO) 공중합체는 폴리락트산/폴리카프로락톤 (PLA-PCL) 공중합체보다 더 높은 약제 방출율을 보인다. 시간 경과에 따른 약제의 상대량 및 투여속도는 더 늦은 방출 고분자에 대하여 더 빠른 방출 고분자의 상대량을 조절하여 조절될 수 있다. 더 신속한 초기 방출속도의 경우, 더 빠른 방출 고분자 비율이 더 늦은 방출 고분자에 비하여 증가될 수 있다. 만일 대부분의 투여량이 장시간에 걸쳐 방출되기를 원한다면, 대부분의 고분자는 더 늦은 방출 고분자일 수 있다. 스텐트는 고분자, 활성약제 및 용매의 용액 또는 분산액을 분무하여 코팅될 수 있다. 용매는 증발되어 고분자 및 활성약제 코팅만이 남겨진다. 활성약제는 고분자에 용해되거나 및/또는 분산될 수 있다. 몇몇 예에서, 공중합체는 스텐트 몸체 위로 압출될 수 있다.

<185> 선택적으로, 식 (I)의 화합물은 TGFβ 신호경로를 억제하거나 또는 상응하는 병리학적 장애(예컨대, 섬유증 또는 진행성 압)를 상이한 작용 메커니즘의 방식으로 치료하는 하나 또는 그 이상의 다른 약제와 조합되어 투여될 수 있다. 이들 약제의 예는 안지오텐신 전환효소 억제제, 비스테로이드, 스테로이드 항-염증제, 뿐 아니라 TGFβ 수용체의 리간드 결합 또는 활성을 길항하는 약제, 예를 들면, 항-TGFβ, 항-TGFβ수용체 항체, 또는 TGFβ 유형 II 수용체의 길항제를 포함한다.

<186> **C. 식 (I) 화합물 용도**

<187> 다른 예에 의하면, 본 발명은 상기 식(I) 화합물을 사용하여 환자의 질병 경중도를 치료하거나 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 질병은 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 폐혈증, 골관절염, 염증성 장질환, 골다공증, 중증근무력증, 발작, 알츠하이머병, 파킨슨병, 심수축기능이상, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 또는 가족성 한냉 자가염증증후군, 알레르기성 질환, 압, 건선, 천식, 또는 이식편 거부 반응과 같은 IRAK 매개 병리학에서 선택된다.

<188> 이러한 치료방법의 효율성은 IRAK1 펩티드를 인산화시키는 IRAK 4의 키나제 활성을 조절하는 식 (I) 화합물 활성과 관련될 것이고, 본 분야에서 공지된 방법으로 측정될 수 있다. 예를 들면, 비오틴 표지 IRAK1, AA358-389는 IRAK4에 의해 (Ser 및 Thr 위치에서) 인산화될 수 있고, 이어 인산화 검출도구로서 TR-FRET 을 사용하는 검출단계로 이어진다. FRET 신호는 IRAK1의 인산화된 트레오닌(예를 들면, 래빗 유래의 다클론항체 안티-p-thr 및 Eu-안티 래빗 IgG)에 결합된 두 항체들의 혼합물 및 비오틴-펩티드에 결합될 SA-APC에 의해 발생된다. Eu(주계)는 예를 들면, 340 nm에서 여기되고, 형광 에너지는 예를 들면, 615 nm에서 APC (받계)로 전달되고, 이것은 다시 예를 들면 665 nm에서 여기되어 방출된다.

<189> 본 문헌에서 인용되는 모든 참조들은 보누언에 참조로 전체가 포함된다.

**실시예**

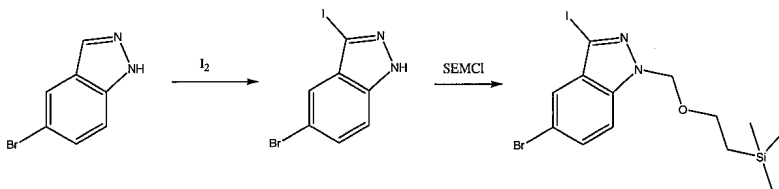
<190> 본원에 기재된 발명이 더욱 충분히 이해되기 위하여 하기 실시예가 개시된다. 이들 실시예는 예시적인 목적이며 어떠한 방법에서도 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다는 것을 이해하여야 한다.

<191> <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 Bruker AMX-300 기기를 이용하여 300 MHz 에서 기록되었다. 질량분광 시료는 전자분무이온화법으로 단일 MS 모드에서 작동되는 MicroMass ZQ 또는 Quattro II 질량분광계를 이용하여 분석되었다. 시료들은 Zorbax SB C18 칼럼, 3.0 x 150 mm, 유속: 1.0 mL/분, 검출 254 & 214 nm의 크로마토그래피를 이용하여 질량분광계로 도입되었다. 모든 질량분광 분석에서의 이동상은 변형제로 0.2% 포름산을 사용한 아세토니트릴-물 혼합물로 구성되며, 10-90% 아세토니트릴 및 물 구배법이 이용되었다. 본원에서 사용되는, 용어 "R<sub>t</sub>"는 화합물과 관련된 분 단위의 HPLC 체류시간을 의미한다. HPLC 정제는 Gilson 기기를 이용한 C-18 역상을 의미하고, YMC combiprep ProC18 칼럼, 20 x 100mm. 유속은 20 mL/분이었다. 이동상은 0.1% TFA가 첨가된 물 및 0.1% TFA가 첨가된 아세토니트릴로 구성되었다. 런 타임은 10분이었다.

<192> 본원에서의 화합물명은 컴퓨터 프로그램 ChemDraw Ultra, Version 9.0.1 (참고 [www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com))와 일치된다.

<193> **제조예 1**

<194> **5-브로모-3-아이오도-2-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-1H-인다졸 5-브로모-3-아이오도-1H-인다졸.**



<195>

<196> **단계 1. 5-브로모-3-아이오도-1H-인다졸**

<197> 둥근-바닥 플라스크에 5-브로모-1H-인다졸(1.99 g, 0.0101 몰)이 N,N-디메틸포름아미드(10.0 mL)에 용해되었다. 교반 용액에 수산화칼륨(2.03 g, 0.0362 몰)이 첨가되었고, 이후 N,N-디메틸포름아미드(12.0 mL, 0.155 몰)에 녹은 요오드(2.82 g, 0.0111 몰) 냉용액이 적가되었다. 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 물(2.0L)에 녹은 수산화암모늄(150 mL, 3.8 몰) 용액에 적가되어 침전물을 형성하였다. 침전물은 회수되어 진공중에 18시간

건조되어 3.00g(92%)의 5-브로모-3-아이오도-1H-인다졸을 수득하였다.

<198> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.681, s (br), 1H; 7.603, dd, J = 1.2, 1.2Hz, 1H; 7.550-7.527, m, 2H.

<199> MS (ESI (+) m/z): 322.52/324.74 (M+H<sup>+</sup>).

<200> 단계 2: 5-브로모-3-아이오도-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸 및 5-브로모-3-아이오도-2-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸:

<201> 둥근-바닥 플라스크에 5-브로모-3-아이오도-1H-인다졸(단계 1, 3.00 g, 0.00929 몰)이 테트라히드로푸란(25 mL, 0.31 몰; Acros)에 용해되었다. 혼합물은 0°C로 냉각되고 수산화나트륨(485 mg, 0.0121 몰)이 첨가되었다. 격한 거품이 발생되었다. 이후 혼합물은 10분 동안 실온에서 교반된 후, 0°C로 냉각되었다. (β-(트리메틸실릴)에톡시)메틸 클로라이드(1.77 g, 0.0106 몰)이 적가되었고, 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸아세테이트로 희석되었고 이후 포화 탄산수소나트륨으로 세척되었고, 유기상은 황산나트륨으로 건조되었다. 실리카겔이 용액에 첨가되었고, 감압하에 용매가 제거되어 조물질(crude material)에 실리카겔이 부가되었다. 이후 실리카겔은 ISCO 고상-로딩 카트리지에 로딩되고 ISCO 콤비플래쉬(CombiFlash) 실리카겔 크로마토그래피로 정제되어 두 생성물들을 수득하였고, 총 3.936 g(94%) 수득율로 3:1 혼합물인 위치이성질체들, 5-브로모-3-아이오도-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸 및 5-브로모-3-아이오도-2-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸로 확인되었다. 이어진 반응들에서 여러 비율의 혼합물로 이 물질을 사용하였다.

<202> SEM 메틸렌 1H 내지 C-7 1H(SEM methylene 1H to C-7 1H)에 대한 예측 NOE 상호작용 확인에 따라, 높은 R<sub>f</sub> 생성물은 5-브로모-3-아이오도-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸로 확인되었다.

<203> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.662, dd, J = 0.6, 1.8Hz, 1H; 7.551, dd, J = 1.7, 8.8Hz, 1H; 7.441, dd, J = 0.6, 8.8Hz, 1H; 5.694, s, 2H; 3.546, dd, J = 8.2, 8.2Hz, 2H; 0.919-0.820, m, 2H; -0.061, s, 9H.

<204> LCMS (m/z): 452.47/454.88 (M+H<sup>+</sup>).

<205> TLC R<sub>f</sub> = 0.67, 3:1 헥산/에틸아세테이트에서.

<206> 낮은 R<sub>f</sub> 생성물은 5-브로모-3-아이오도-2-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸로 확인되었다.

<207> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.630, dd, J = 0.7, 1.8Hz, 1H; 7.584, dd, J = 0.8, 9.2Hz, 1H; 7.384, dd, J = 1.9, 9.2Hz, 1H; 5.802, s, 2H; 3.640, dd, J = 8.1, 8.1Hz, 2H; 0.983-0.811, m, 2H; -0.040, s, 9H.

<208> LCMS (m/z): 452.50/454.49 (M+H<sup>+</sup>).

<209> TLC R<sub>f</sub> = 0.60, 3:1 헥산/에틸아세테이트에서.

<210> **실시예 1**

<211> 3-(2-(5-브로모-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판-1-올

<212> 단계 1: 1-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민

<213> 1H-벤조이미다졸-2-일아민(1 g, 7.5 mmol)이 아세톤(30 mL)에 용해되었고 분말 수산화칼륨(2.12 g, 37.5 mmol)이 첨가되었다. 실온에서 수분동안 교반되었고, (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(1.75 mL, 7.5 mmol)이 첨가되었다. 1시간 후, 염화메틸렌이 첨가되었고 혼합물은 물, 식염수로 세척되고, 황산마그네슘으로 건조되었다. 농축된 후 조생성물은 염화메틸렌에 용해되고, 염화메틸렌 내지 염화메틸렌 6% MeOH 구배법으로 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제되어, 1-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민을 수득하였다 (0.400 g, 1.3 mmol).

<214> MS (ESI (+) m/z): 306.1 (M+H<sup>+</sup>)

<215> 단계 2: 5-브로모-1-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-N-(1-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1H-인다졸-3-아민

<216> 톨루엔(1.0 mL)에 첨가된 1-[3-(tert-부틸-디메틸-실란일옥시)-프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일아민(0.030 g, 0.0001 mol), 5-브로모-3-아이오도-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸(0.054 g, 0.00012 mol), 잔트포스(0.014 g, 0.00001 mol), tris-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.009 g, 0.00001 mol), 및 포타슘 t-부톡사

이드(0.017 g, 0.00015 mol) 혼합물은 탈기된 후, 130°C에서 15분 동안 마이크로파 조사되었다. 혼합물은 DMSO에 용해되고 분취용 HPLC로 정제되었다. 생성물 희분을 농축한 후 다시 HPLC 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 이들 HPLC 조건들에 의해 실릴 보호기는 제거되었다.

<217> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 13.14, s, 1H; 8.15, s, 1H; 7.62, m, 1H; 7.58-7.52, m, 3H; 7.33, m, 2H; 4.43, m, 2H; 3.54, m, 2H; 2.01, m, 2H.

<218> MS (ESI (+) m/z): 385.75 (M+H<sup>+</sup>)

<219> **실시예 2:**

<220> **3-(2-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노]-벤조이미다졸-1-일)-프로판-1-올**

<221> 단계 1: 5-브로모-N-(1-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민

<222> 1,4-디옥산(3.0 mL)에 첨가된 1-[3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일아민(0.400 g, 0.00131 mol), 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(0.71 g, 0.0016 mol), 잔트포스(0.18 g, 0.00031 mol), *tris*-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.120 g, 0.000131 mol), 및 인산칼륨(0.42 g, 0.0020 mol) 혼합물은 탈기된 후, 130°C에서 15분 동안 마이크로파 조사되었다. 혼합물은 여과, 농축되고 잔류물은 콤비플래쉬로 정제하기 위하여 염화메틸렌에 용해되었다. 40 g 칼럼이 에틸 아세테이트 및 헥산의 10 내지 40% 구배법으로 적용되었다. 생성물 희분은 농축되어 191 mg의 표제 화합물이 수득되었다.

<223> MS (ESI (+)m/z) 629.94 (M+H<sup>+</sup>)

<224> 단계 2: N-(1-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민

<225> 5-브로모-N-(1-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)프로필)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민(단계 1로부터: 191 mg, 0.000303 mol), 4-메톡시피리딘-3-일-3-붕소산(64 mg, 0.00042 mol) 및 디클로로메탄과 착화된 (1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센)디클로로팔라듐(II)(1:1) (41 mg, 0.000050 mol) 혼합물은 1,4-디옥산(3.04 mL)에 용해되었다. 물(0.76 mL)에 녹은 2.0 M 탄산나트륨이 혼합물에 교반되면서 첨가되었다. 혼합물은 아르곤으로 세척되고 밀봉되어 110°C로 가열되었다. 3시간 후, 혼합물은 염화메틸렌으로 희석되고, 물 및 식염수로 세척되고, 유기상은 황산마그네슘으로 건조되었고, 여과 및 농축되었다. 잔류물은 염화메틸렌에 용해되었고 플래쉬 크로마토그래피(50-100% 에틸 아세테이트-헥산중 0.3% 트리에틸아민)로 정제되어 132 mg(66%)의 표제 화합물을 수득되었다.

<226> MS (ESI (+)m/z): 659.01 (M+H<sup>+</sup>)

<227> 단계 3: 3-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)프로판-1-올

<228> 에탄올(12.0 mL)에 녹은 {1-[3-(*tert*-부틸-디메틸-실란닐옥시)-프로필]-1H-벤조이미다졸-2-일}-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시)메틸]-1H-인다졸-3-일]-아민(132 mg, 0.000200 mol) 용액에 12 M HCl(4.0 mL)이 첨가되고, 혼합물은 환류하에 1시간 가열되었다. 혼합물은 증발 건조되었고, 잔류물은 DMSO로 테이크업하여 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물을 수득하였다.

<229> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 13.27, s, 1H; 8.82, d, 1H J = 7Hz; 8.73, s, 1H, 8.24, s, 1H; 7.69, m, 4H; 7.59, d, 1H J = 7Hz; 7.37, m, 2H; 4.57, m, 2H; 4.08, s, 3H; 3.56, d, 2H, J = 6Hz; 2.02, m, 1H.

<230> MS (ESI (+)m/z) 414.90 (M+H<sup>+</sup>)

<231> **실시예 3:**

<232> **(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올**

<233> 단계 1: ((3-니트로-4-(페닐아미노)페닐)메탄올

<234> (4-플루오로-3-니트로페닐)메탄올(1.500 g, 0.008765 mol), N,N-디이소프로필에틸아민(3.054 mL, 0.01753 mol), N,N-디메틸포름아미드(3.688 mL, 0.04764 mol), 및 아닐린(2.40 mL, 0.0263 mol)은 세 개의 별도 마이크로파 바이알에 투입되었다. 각각은 150°C에서 30분간 반응되었다. 이에 따른 젤이 에틸 아세테이트에 용해되었

고, 5% 시트르산으로 한번 및 식염수로 다시 한번 세척되고, 건조 농축되었다. 잔류물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

<235> MS (ESI (+)m/z): 245.1 (M+H<sup>+</sup>)

<236> 단계 2: ((3-아미노-4-(페닐아미노)페닐)메탄올

<237> ((3-니트로-4-(페닐아미노)페닐)메탄올(2.141 g, 0.008766 mol)이 질소 분위기에서 메탄올(40 mL)에 용해되었고 10% 탄소상 팔라듐(1:9, 팔라듐: 카본블랙, 0.500 g)이 첨가되었다. 혼합물은 3시간 1기압하에서 교반되었다. 반응물은 여과되고, 농축되었고, 잔류물은 에틸아세테이트에 용해되고, 포화 중탄산나트륨으로 세척되고, 황산 마그네슘으로 건조되고, 농축되어 다음 단계에서 바로 사용될 조생성물을 수득되었다.

<238> MS (ESI (+)m/z): 215.3 (M+H<sup>+</sup>)

<239> 단계 3: (2-아미노-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올

<240> 아세트니트릴(2.63 mL) 중의 5 M 시아노젠 브로마이드가 물(100 mL)에 첨가되고, 메탄올(200 mL) 중의 (3-아미노-4-(페닐아미노)페닐)메탄올(1.878 g, 0.008765 mol)이 1시간 동안 시아노젠 브로마이드 용액에 적가되었다. 밤샘 반응은 교반되었고, 농축되었다. 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해되었고, 포화 중탄산염, 식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조 및 농축되었다. 이에 따른 잔류물은 DCM 중의 6% 에탄올을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어 450 mg의 최종 생성물이 수득되었다.

<241> MS (ESI (+)m/z): 240.1 (M+H<sup>+</sup>)

<242> 단계 4: (2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올

<243> 테트라히드로푸란(19.4 mL) 중의 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(906 mg, 0.00200 mol), (2-아미노-1-페닐-1H-벤조이미다졸-5-일)메탄올(435 mg, 0.00182 mol), 요오드화 제1 구리(110 mg, 0.00056 mol), *trans*-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(160 mg, 0.0011 mol) 및 인산칼륨(772 mg, 0.00364 mol) 혼합물은 녹색의 현탁액이 될 때까지 아르곤 주입하에 교반되었다. 이후 혼합물은 140°C에서 3시간 마이크로파 조사되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석, 5% 시트르산, 포화 중탄산나트륨, 식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조, 농축되었다. 잔류물은 0-100% 에틸 아세테이트-헥산을 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물은 에틸 아세테이트로 테이크업하고, 1N HCl로 세척하여 잔류 구리를 제거하고 다시 크로마토그래피하여 75 mg의 생성물을 수득하였다.

<244> MS (ESI (+)m/z): 564.3 (M+H<sup>+</sup>)

<245> 단계 5: (2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올

<246> 1,4-디옥산(1.32 mL, 0.0169 mol) 중의 (2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올(74 mg, 0.00013 mol), 4-메톡시피리딘-3-일붕소산(28 mg, 0.00018 mol), 및 디클로로메탄과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)(1:1) (18 mg, 0.000022 mol) 혼합물에 물(0.3 mL) 중의 2.0 M 탄산나트륨이 교반되면서 첨가되었다. 반응물은 아르곤 분위기에서 세척되고, 밀봉되어 100°C에서 12-14시간 유지되었다. 혼합물은 이후 냉각, 에틸 아세테이트로 희석, 포화 중탄산나트륨, 식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조 및 농축되었다. 잔류물은 염화메틸렌으로 테이크업, 0-100% 에틸/아세테이트/헥산중 0.2% 수산화암모늄으로 ISCO 콤비플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 정제되어 24 mg의 표제 화합물이 수득되었다.

<247> MS (ESI (+)m/z): 593.2 (M+H<sup>+</sup>).

<248> 단계 6: (2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올

<249> 에탄올(3 mL) 중의 (2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-페닐-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올(0.024 g, 0.000040 mol) 및 0.03 M HCl(1 mL) 혼합물은 100°C에서 2시간 가열되었다. 반응물은 농축되었고 잔류물은 DMSO에 용해되어 HPLC로 정제되었다.

<250>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.20, s, 1H; 8.79, d, 1H J=7Hz; 8.66, s, 1H, 8.24, s, 1H; 7.97, s, 1H; 7.81, m, 2H; 7.76-7.53, m, 6H; 7.21, m, 1H; 7.01, d, 1H, J=8Hz; 4.59, s, 2H; 4.05, s, 3H.

<251> MS (ESI (+) m/z): 463.61 (M+H<sup>+</sup>).

<252> **실시예 4:**

<253> **에틸 1-(trans-4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트**

<254> **단계 1: 에틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트**

<255> 4-플루오로-3-니트로벤조산(5.3 g, 0.029 mol), 에탄올(15 mL, 0.26 mol), 톨루엔(40 mL, 0.4 mol) 및 황산(1.75 mL, 0.0328 mol)은 덤스타크 트랩 및 환류응축기가 설치된 100 mL 둥근-바닥 플라스크에 투입되었다. 반응 혼합물은 질소하에서 교반되면서 환류하여 5시간 유지되었다. 반응 혼합물은 약 절반 부피로 농축되었고 에틸아세테이트로 희석되었다. 유기층은 포화 중탄산나트륨, 물로 세척, 황산나트륨으로 건조되었다. 농축하여 담황색(5.68 g, 93%)을 얻었고, 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

<256> **단계 2: 에틸-(trans-4-히드록시시클로헥실아미노)-3-니트로벤조에이트**

<257> 세 20-mL 마이크로파 반응용기들에 있는 N,N-디메틸포름아미드(25 mL) 중의 에틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트(5.18 g, 0.0243 mol), trans-4-아미노시클로헥사놀(3.1 g, 0.027 mol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(12.5 mL, 0.0718 mol) 혼합물은 130°C에서 7분 마이크로파 조사되었다. 조합된 혼합물들은 에틸 아세테이트로 희석, 5% 아세트산 수용액, 식염수로 세척, 황산나트륨으로 건조 및 농축하여 7.94 g 노란색 고체를 얻었다.

<258> MS (ESI (+)m/z): 308.8 (M+H<sup>+</sup>)

<259> **단계 3: 에틸 3-아미노-4-(trans-4-히드록시시클로헥실아미노)벤조에이트**

<260> 에틸-(trans-4-히드록시시클로헥실아미노)-3-니트로벤조에이트(1.04 g, 0.00337 mol)가 15 mL 에탄올에 용해되었다. 용액은 질소 주입되고 이어 활성탄소상 5% 팔라듐이 첨가되었다. 반응물은 50 lbs 수소하에 수소 업테이크(uptake)가 종료될 때까지 교반되었다. 반응 혼합물은 셀라이트로 여과, 농축되어 회색면 흰색의 고체를 수득하였다(0.91 g, 97%).

<261> MS (ESI (+)m/z): 278.56 (M+H<sup>+</sup>)

<262> **단계 4: 에틸 2-아미노-1-(trans-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤조이미다졸-5-카르복실레이트**

<263> 아세트니트릴(1.0 mL) 중의 5.0 M 시아노젠 브로마이드가 250 mL 둥근-바닥 플라스크 내 물(35 mL)에 교반없이 실온에서 첨가되었다. 여기에 깔대기를 이용하여 메탄올(70 mL) 중의 에틸 3-아미노-4-(trans-4-히드록시시클로헥실아미노)벤조에이트(0.91 g, 0.0033 mol)가 1시간에 걸쳐 적가되었다. 3시간 후, 반응 혼합물은 농축되어 회색면 흰색 잔류물이 얻어졌다. 잔류물을 에틸아세테이트로 분말화하고 진공에서 밤샘 건조시켜 회색을 띠는 흰색 고체의 표제 화합물을 수득하였다(0.97 g, 98%).

<264> MS (ESI (+)m/z): 303.75 (M+H<sup>+</sup>)

<265> **단계 5: 에틸 2-아미노-1-(trans-4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트**

<266> 에틸 2-아미노-1-(trans-4-히드록시시클로헥실)-1H-벤조이미다졸-5-카르복실레이트(0.97 g, 0.0032 mol)가 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(10 mL, 0.2 mol)에 용해되었다.  $^1\text{H}$ -이미다졸(0.50 g, 0.0074 mol) 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.53 g, 0.0035 mol)가 첨가되었고, 혼합물은 실온에서 1시간 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되었고 포화 중탄산염으로 이후 식염수로 세척되었다. 유기상은 회수되어 황산나트륨으로 건조, 농축되었다. 조 고체는 염화메틸렌 및 메탄올을 전개액으로 사용하여 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물 희분은 농축되어 회색을 띠는 흰색 고체가 수득되었다(1.099 g).

<267> MS (ESI (+)m/z) 418.04 (M+H<sup>+</sup>)

<268> **단계 6: 에틸 2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-(trans-4-(tert-부틸**

**디메틸실릴옥시)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트**

<269> 에틸 2-아미노-1-(*trans*-4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트(102 mg, 0.000244 mol), 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(130 mg, 0.00029 mol), 1,4-디옥산 (0.6 mL, 0.007 mol), 인산칼륨(78 mg, 0.00037 mol), 잔트포스(34 mg, 0.000059 mol) 및 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(20 mg, 0.00002 mol) 혼합물이 마이크로파 반응용기에 투입되었다. 반응 혼합물은 질소하에서 교반되었고 측면들은 추가적인 1,4-디옥산(0.5 mL)으로 세척되었다. 반응 용기는 60분 간 130°C 에서 마이크로파 조사되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되었고, 포화 중탄산나트륨 수용액, 이후 식염수로 세척되었다. 유기상은 황산나트륨으로 건조, 농축되어 갈색 잔류물이 얻어졌고, 초기 5분간 전개액 10% 에틸 아세테이트-90% 헥산 이후 15분간 30% 에틸 아세테이트 구배법으로 40g 실리카겔 카트리지에서 콤비 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 생성물 회분을 농축하여 노란 오일을 수득하였다(99.1 mg).

<270> MS (ESI (+))m/z): 741.82 (M+H<sup>+</sup>)

**단계 7: 에틸 1-((*trans*-4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트**

<272> 에틸 2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-(*trans*-4-(*tert*-부틸디메틸실릴 옥시)시클로헥실)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트(90.1 mg, 0.000121 mol) 및 4-메톡시피리딘-3-일-3-붕 소산(22 mg, 0.00014 mol) 이 20 mL 바이알에 투입되고 1,4-디옥산(2 mL, 0.02 mol)에 용해되었다. 반응 혼합 물에 2 M 물(0.3 mL) 중의 탄산나트륨이 첨가된 후, 디클로로메탄과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(10 mg, 0.00001 mol)이 첨가되었다. 반응 혼합물 은 질소하에서 90°C에서 1시간 가열되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석, 포화 중탄산나트륨 용액 및 식염수로 세척되었다. 유기상은 황산나트륨으로 건조, 농축되었다. 잔류물은 메탄올/염화메틸렌 전개액 및 40 g 실리카겔 카트리를 이용하여 콤비플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 구배는 0% 메탄올 내지 4% 메탄올로 20분 수행되었다. 진공에서 생성물 회분 농축으로 56.8 mg 폼(foam)의 표제 화합물을 얻었다.

<273> MS (ESI (+))m/z): 771.07 (M+H<sup>+</sup>)

**단계 8: 에틸 1-(*trans*-4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조 [d]이미다졸-5-카르복실레이트**

<275> 20 mL 바이알에, 에틸 1-(*trans*-4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1- ((2-(크리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트(25 mg, 0.000032 mol)가 에탄올(2 mL) 및 12 M HCl(0.75 mL)에 용해되었다. 이에 따른 혼합물은 100°C에서 1시간 가열되었고, 농 축되어 연노랑 고체를 얻었고 HPLC로 정제되었다. 원하는 회분을 소액화(lyophilized)하여 TFA 염으로 표제 화 합물을 수율 62%로 얻었다.

<276> <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz), δ 12.4(s, 1H), 8.71(d, J = 5.7Hz, 2H), 7.78(d, J = 5.9, 2H), 7.58-7.42(m, 5H), 4.97(t, 1H), 4.13(q, 2H), 4.01(s, 3H), 2.39(m, 2H), 1.94(d, J = 9.9Hz, 2H), 1.75(d, J = 9.9Hz, 2H), 1.36(m, 2H), 1.23(t, J = 21Hz, 3H).

<277> MS (ESI (+))m/z): 527.05 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 5:**

**N-(1-시클로헥실-5-(몰포리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민**

**단계 1: 4-시클로헥실아미노-3-니트로벤조산, 에틸 에스테르**

<281> 에틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트(5.73 g, 0.0269 mol)가 25 mL의 DMF에 용해되었다. 질소 분위기에서 교반 되면서, DMF 5 mL 중의 시클로헥사아민(3.4 mL, 0.030 mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(14 mL, 0.080 mol)이 별도의 주사기를 이용하여 동시에 첨가되었다. 반응 혼합물은 즉시 진노랑/오렌지 색의 젤로 되었고, 다른 5 mL 의 DMF로 희석되었다. 반응 혼합물은 약간 발열되었고 LC/MS로 측정될 때 반응이 완료될 때까지 교반이 유지되 었다. 반응 혼합물은 이후 에틸 아세테이트로 희석, 5% 시트르산, 이후 식염수로 세척되었다. 유기상을 회수, 황산나트륨으로 건조, 농축하여 노란색 오일을 얻었고 고진공하에 고체화하여 8.47 g의 표제 화합물을 수득하였 다.

<282> MS (ESI (+)<sub>m/z</sub>): 292.63 (M+H<sup>+</sup>).

<283> 단계 2: 3-아미노-4-시클로헥실아미노벤조산, 에틸 에스테르

<284> 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 에틸 4-(시클로헥실아미노)-3-니트로벤조에이트(3.01 g, 0.0103 mol)가 에탄올 (40 mL)에 용해되고, 1 그램의 탄소(54.62% 수분) 상 5% 팔라듐이 첨가되었다. 이후 시클로헥센(7 mL, 0.07 mol)이 첨가되었고 반응 혼합물은 83°C에서 3시간 가열되었다. 반응 혼합물은 셀라이트로 여과되고, 필터 케이크는 에탄올로 세척되었다. 여과물은 농축되어 황갈색 고체로 2.3 g 표제 화합물이 수득되었다.

<285> MS (ESI (+)<sub>m/z</sub>): 263.11 (M+H<sup>+</sup>).

<286> 단계 3: 에틸 2-아미노-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트

<287> 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 아세트니트릴(2.25 mL) 중의 5 M 시아노젠 브로마이드가 실온에서 교반되면서 물(25 mL, 1.4 mol)에 첨가되었다. 여기에 에탄올(25 mL, 0.43 mol)에 녹은 3-아미노-4-시클로헥실아미노벤조산 에틸 에스테르(2.25 g, 0.00858 mol) 용액이 깔대기를 통하여 45분간 걸쳐 첨가되었다. 3시간 후, 반응물이 농축되었다. 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해되었고, 포화 중탄산나트륨 용액, 이후 식염수로 세척되었다. 유기상은 황산나트륨으로 건조되어 어두운 색의 고체로 농축되었다. 고체는 에탄올로 분말화되고, 여과 및 에탄올로 세척되어 1.747 g의 회색 고체인 표제 화합물이 수득되었다.

<288> MS (ESI (+)<sub>m/z</sub>): 287.61 (M+H<sup>+</sup>).

<289> 단계 4: (2-아미노-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-5-일)메탄올

<290> 20 mL 바이알에서, 에틸 2-아미노-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트(101.5 mg, 0.0003532 mol)가 테트라히드로푸란(2 mL, 0.02 mol)에 용해되었다. 질소하에서 교반되면서, 테트라히드로푸란(1.0 mL)에 녹은 1.0 M 리튬 테트라히드로알루미늄에이트용액이 주사기를 통하여 반응 혼합물에 적가되었다. 초기 적색이 나타난 후 이어 반응 혼합물은 담황색이 되고 침전물이 형성되었다. 1시간 후, 포화 염화암모늄(1 mL)을 적가하여 반응을 종료시켰다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 3회 추출되고, 조합 유기상들은 황산나트륨으로 건조되어 회색을 띤 흰색 고체인 표제 화합물(79.4 mg)로 농축되었다.

<291> MS (ESI (+) <sub>m/z</sub>): 245.68 (M+H<sup>+</sup>)

<292> 단계 5: (2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올

<293> 20 mL 마이크로파 반응튜브에서, 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(653 mg, 0.00144 mol)이 칭량되었다. 여기에 (2-아미노-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-5-일)메탄올(322.1 mg, 0.001313 mol), *trans*-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(121 mg, 0.000851 mol), 요오드화 제1 구리(78 mg, 0.00041 mol) 및 인산칼륨(554 mg, 0.00261 mol)이 첨가되었다. 튜브는 아르곤으로 퍼징시키고 테트라히드로푸란(14 mL, 0.17 mol)을 첨가하였다. 실온에서 아르곤 주입하면서 수분간 반응 혼합물을 교반하였다. 이후 마이크로파 조사하에서 5시간 동안 140°C로 가열되었다. 반응 혼합물은 냉각, 에틸 아세테이트로 회석, 중탄산나트륨 수용액으로 2회, 회석 HCl로 1회 마지막으로 회석 중탄산나트륨으로 1회 세척하였다. 유기상은 황산나트륨으로 건조, 농축되었다. 잔류물(750 mg)은 120g 실리카겔 카트리지와 헥산 및 에틸 아세테이트 전개액을 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물은 염화메틸렌으로 칼럼에 로딩시키고 전개액은 초기 2분간 10% 에틸 아세테이트, 이후 20분간 60% 에틸 아세테이트로 구배되었다. 생성물 회분들을 합하고 농축시켜 연녹색을 띤 흰색 고체 334.6mg을 수득하였다.

<294> MS (ESI (+)<sub>m/z</sub>): 570.27 (M+H<sup>+</sup>)

<295> 단계 6: (1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올

<296> 작은 마이크로파 튜브에, (2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올(164 mg, 0.000287 mol), 4-메톡시피리딘-3-일붕소산(79.1 mg, 0.000517 mol) 및 디클로로메탄과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(47 mg, 0.000057 mol)이 첨가되었다. 혼합물에, 1,4-디옥산(4.3 mL, 0.055 mol)이 첨가되고 이에 따른 혼합물은 아르곤 분위기하에서 교

반되었다. 이 혼합물에, 물(700  $\mu$ L)에 녹은 2 M 탄산나트륨이 첨가되었고, 반응 혼합물은 21분간 120°C에서 마이크로파 조사되었다. 반응 혼합물은 주사기 필터 카트리지를 통하여 여과되고 메탄올로 3회 세척되었다. 원심 분리 후 잔류물은 40 g 실리카겔 카트리지 및 10~60% 에틸 아세테이트/헥산 구배의 플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물 확분은 농축되어 표제 화합물(29 mg)이 수득되었다.

<297> MS (ESI (+) $m/z$ ): 598.83 ( $M+H^+$ ).

<298> 단계 7: 1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카브알데히드

<299> 20 mL 바이알에, (2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올(29 mg, 0.048 mmol) 및 2 mL 의 염화메틸렌이 첨가되었다. 반응 혼합물은 얼음물조에서 냉각되었고 이어 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(29 mg, 0.68 mmol)이 이 첨가되었다. 1시간 후, 반응 혼합물은 염화메틸렌으로 희석, 아황산나트륨 수용액 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척되었다. 유기상은 황산나트륨으로 건조되고 갈색 잔류물(28 mg)로 농축되어 다음 단계에서 바로 사용되었다.

<300> MS (ESI (+) $m/z$ ): 596.94 ( $M+H^+$ ).

<301> 단계 8: N-(1-시클로헥실-5-(몰포리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민

<302> 20 mL 바이알에, 1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카브알데히드(28 mg, 0.047 mmol.), 몰포린(10 mg, 0.11 mmol) 및 염화메틸렌(2 mL)이 첨가되었다. 아세트산 촉매량이 첨가되었고 반응 혼합물은 10분간 실온에서 교반되었다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(30 mg, 0.14 mmol)가 첨가되고, 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 염화메틸렌으로 희석, 물, 포화 중탄산나트륨 및 식염수로 세척되었다. 유기층은 황산나트륨으로 건조, 농축되어 다음 단계에서 바로 사용되는 표제 화합물(15 mg)을 얻었다.

<303> MS (ESI (+) $m/z$ ): 668.12 ( $M+H^+$ ).

<304> 단계 9: N-(1-시클로헥실-5-(몰포리노메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민

<305> 셉텀 커버가 있는 5 mL 테스트 튜브에서 (1-시클로헥실-5-몰포린-4-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-아민(15 mg, 0.000022 mol), 염화수소(300  $\mu$ L, 0.01 mol) 및 에탄올(1.2 mL, 0.020 mol) 혼합물이 78°C에서 2시간 가열되었다. 반응 혼합물은 농축되고, 소액화된 후 HPLC로 정제되어 1.5 mg을 얻었다.

<306> MS (ESI (+) $m/z$ ): 538.52 ( $M+H^+$ ).

<307> **실시예 6:**

<308> 에틸 1-(1-(*trans*-4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트

<309> 단계 1: 에틸 1-((1-(*trans*-4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트

<310> 20 mL 바이알에, 1-((4-*trans*-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일))-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카브알데히드((36 mg, 0.000050 mol, 상용 알코올로부터 실시예 7, 단계 7과 같이 제조되어 바로 사용; MS (ESI (+) $m/z$ ): 727.46 ( $M+H^+$ )), 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트(12 mg, 0.000074 mol) 및 염화메틸렌 (2 mL, 0.03 mol)에 투입되었다. 이 혼합물에, 아세트산(100  $\mu$ L, 0.002 mol)이 첨가되었고, 반응 혼합물은 실온에서 5분 교반되었다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(31 mg, 0.00015 mol)가 첨가되고, 반응물은 밤새 실온에서 교반되었다. 이후 반응물은 염화메틸렌으로 희석, 물, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 식염수로 세척, 황산나트륨으로 건조, 농축되어 다음 단계에 바로 사용되는 표제 화합물(38 mg)을 얻었다.

- <311> MS (ESI (+)*m/z*): 869.45 (M+H<sup>+</sup>)
- <312> **단계 2: 에틸 1-(1-(*trans*-4-히드록시시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트**
- <313> 20 mL 바이알에, 에틸 1-((1-(*trans*-4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트 (30 mg, 0.00003 mol), 에탄올(1.20 mL, 0.0206 mol) 및 염화수소(300  $\mu$ L, 0.01M)가 첨가되었다. 혼합물은 환류되어 환류상태에서 1시간 유지되었다. 반응 혼합물은 농축되어 갈색 잔류물을 얻었고 바로 HPLC 정제하여 생성물 회분 소액화 이후 TFA 염으로 흰색 고체인 4.5 mg의 표제 화합물을 수득하였다.
- <314> <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$  12.92 (broad s, 1H), 9.71 (broad s, 1H), 8.70 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.73-7.44 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.97 (m, 5H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 9H), 2.01-1.67 (m, 8H), and 1.13-1.0 (m, 2H).
- <315> MS (ESI (+)*m/z*): 624.39 (M+H<sup>+</sup>).
- <316> **실시예 7:**
- <317> **4-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-5-((4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀**
- <318> **단계 1: N-(1-(4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-5-((4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민**
- <319> 20 mL 바이알에, 1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르보알데히드(36 mg, 0.000050 mol), 1-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진(14 mg, 0.000074 mol) 및 염화메틸렌(2 mL, 0.03 mol)이 투입되었다. 이 혼합물에, 아세트산(100  $\mu$ L, 0.002 mol)이 첨가되고 5분 교반 후 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(31 mg, 0.00015 mol)가 첨가되었다. 반응은 실온에서 밤샘 진행되었다. 반응 혼합물은 염화메틸렌으로 희석, 물, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 식염수로 세척, 황산나트륨으로 건조, 농축되어 다음 단계에서 바로 사용되는 표제 화합물 33 mg을 얻었다.
- <320> MS (ESI (+)*m/z*): 903.57 (M+H<sup>+</sup>)
- <321> **단계 2: (trans)-4-(2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-5-((4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀**
- <322> 20 mL 바이알에, N-(1-(4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-5-((4-(2-(피리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민(31 mg, 0.000034 mol), 에탄올(1.20 mL) 및 0.01M 염화수소(300  $\mu$ L)가 투입되었다. 반응 혼합물은 환류되어 환류 상태에서 1시간 유지되었다. 반응 혼합물은 농축되어 갈색 잔류물을 얻었고 HPLC 정제하여 비스 TFA 염으로 흰색 고체인 8.3 mg의 표제 화합물을 수득하였다.
- <323> <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  12.90 (broad s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.69 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.59-7.27 (m, 8H), 7.19 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.01 (m, 5H), 3.66 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.47-2.20 (m, 11H), 2.20-1.92 (m, 4H), 1.36 (m, 2H).
- <324> MS (ESI (+)*m/z*): 658.54 (M+H<sup>+</sup>).
- <325> **실시예 8:**
- <326> **(1-시클로헥실-2-(5-(3-(메톡시메틸)페닐)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올**
- <327> **단계 1: (1-시클로헥실-2-(5-(3-(메톡시메틸)페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올**
- <328> 작은 마이크로파 튜브에, (2-(5-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일아미노)-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올(52.4 mg, 0.0000918 mol), 3-(메톡시메틸)페닐붕소산(25.1 mg, 0.000151 mol) 및 디클로로메탄과 착화된 (1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)디클로로팔라듐(II)(1:1) (16.2 mg,



- <346> MS (ESI (+)*m/z*): 781.46 and 783.48 (M+H<sup>+</sup>).
- <347> **단계 3:** 1-(4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-*N*-시클로펜틸-2-(5-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인다졸-3-일아미노)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드
- <348> 디클로로메탄과 착화된 (1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)디클로로팔라듐(II)(1:1)(1.9 mg, 0.0000023 mol), 디옥산 50  $\mu$ L 중의 0.20 M 2-(5-브로모-1-(2-트리메틸실릴-에톡시)메틸)-1*H*-인다졸-3-일아미노)-1-[4-(*tert*-부틸-디메틸-실란닐옥시)-시클로헥실]-1*H*-벤조이미다졸-5-카르복실산 시클로펜틸아미드 (0.0000116 mol) 및 디옥산 92  $\mu$ L 중의 0.25 M 2-메톡시페닐붕소산(3.54 mg, 0.0000233 mol) 및 물 29  $\mu$ L 중의 2.0 M 탄산나트륨 혼합물은 120°C에서 4시간 가열되었다. 반응 혼합물은 냉각되었고, 2 mL의 H<sub>2</sub>O가 첨가되고 이어 2 mL의 염화메틸렌으로 3회 추출하였다. 모아진 유기상은 농축되고 50% EtOAc/헥산을 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어 표제 화합물을 얻었다.
- <349> MS (ESI (+)*m/z*): 809.6 (M+H<sup>+</sup>).
- <350> **단계 4:** 2-(5-(2-메톡시페닐)-1*H*-인다졸-3-일아미노)-*N*-시클로펜틸-1-(*trans*-4-히드록시시클로헥실)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드
- <351> 1-(4-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-*N*-시클로펜틸-2-(5-(2-메톡시페닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인다졸-3-일아미노)-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드(15 mg, 0.000018 mol), HCl(300  $\mu$ L, 0.01 M) 및 에탄올(1.2 mL) 혼합물은 환류하에 78°C에서 2시간 가열되었다. 혼합물은 농축되고 HPLC로 정제되었다. 생성물 희분은 소액화되어 표제 화합물을 얻었다.
- <352> MS (ESI (+)*m/z*): 565.10 (M+H<sup>+</sup>).
- <353> **실시예 11:**
- <354> 1-(4-히드록시-시클로헥실)-2-[5-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-1*H*-인다졸-3-일아미노]-1*H*-벤조이미다졸-5-카르복실산 (3-메틸-부틸)-아미드
- <355> 표제 화합물은 시클로펜탄아민 대신 이소펜틸아민을, 및 2-메톡시페닐붕소산 대신 2-트리플루오로메톡시페닐붕소산을 사용하여 실시예 10에 기재된 방법 및 절차에 따라 제조되었다.
- <356> MS (ESI (+)*m/z*): 621.48 (M+H<sup>+</sup>).
- <357> **실시예 12:**
- <358> 1-(4-히드록시-시클로헥실)-2-[5-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-1*H*-인다졸-3-일아미노]-1*H*-벤조이미다졸-5-카르복실산 시클로펜틸아미드
- <359> 표제 화합물은 2-메톡시페닐붕소산 대신 2-트리플루오로메톡시페닐붕소산을 사용하여 실시예 10에 기재된 방법 및 절차에 따라 제조되었다.
- <360> MS (ESI (+)*m/z*): 619.44 (M+H<sup>+</sup>).
- <361> **실시예 13:**
- <362> {1-(4-히드록시-시클로헥실)-2-[5-(2-메톡시-페닐)-1*H*-인다졸-3-일아미노]-1*H*-벤조이미다졸-5-일}-피롤리딘-1-일-메타논
- <363> 표제 화합물은 시클로펜탄아민 대신 피롤리딘을 사용하여 실시예 10에 기재된 방법 및 절차에 따라 제조되었다.
- <364> MS (ESI (+) *m/z*): 551.55 (M+H<sup>+</sup>).
- <365> **실시예 14:**
- <366> 1-(4-히드록시-시클로헥실)-2-[5-(2-메톡시-페닐)-1*H*-인다졸-3-일아미노]-1*H*-벤조이미다졸-5-카르복실산 (3-메틸-부틸)-아미드
- <367> 표제 화합물은 시클로펜탄아민 대신 이소펜틸아민을 사용하여 실시예 10에 기재된 방법 및 절차에 따라 제조되었다.
- <368> MS (ESI (+)*m/z*): 567.27 (M+H<sup>+</sup>).

- <369> **실시예 15:**
- <370> **N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-아민**
- <371> **단계 1: 1-(4-플루오로-3-니트로-벤질)-피페리딘**
- <372> 4-플루오로-3-니트로-벤즈알데히드(3.39 g, 0.0200 mol)는 염화메틸렌(100 mL) 및 아세트산(3.50 mL, 0.0616 mol)에 용해되고, 혼합물은 -10°C로 냉각되었다. 피페리딘(2.4 mL, 0.024 mol)이 10분에 걸쳐 냉각된 혼합물에 첨가되었다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(17.0 g, 0.0802 mol)는 일회로 첨가되었다. 0°C에서 18시간 교반 후, 반응물은 1N HCl 수용액 및 얼음 혼합물에 투입되었다. 유기상은 제거되었고, 수성층은 NaOH 펠렛 첨가에 의해 염기화되었다. 수성층은 염화메틸렌으로 2회 추출, 황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축되었다. 잔류물은 염화메틸렌으로 테이크업되고 실리카겔 크로마토그래피(전개액으로써 에틸 아세테이트/헥산)로 정제되고 이어 분취용 HPLC로 더욱 정제되어 TFA 염으로 2.69 g의 1-(4-플루오로-3-니트로-벤질)-피페리딘을 얻었다.
- <373>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDC13)  $\delta$ : 8.101, m, 1H; 7.902, m, 1H; 7.403, m, 1H; 7.243, m, 1H; 4.231, s, 2H; 3.583, m, 2H; 2.631, m, 2H; 2.082-1.794, m, 5H; 1.410, m, 1H
- <374> MS (ESI (+))m/z): 238.65 (M+H+).
- <375> **단계 2: N-시클로헥실-2-니트로-4-(피페리딘-1-일메틸)아닐린**
- <376> 1-(4-플루오로-3-니트로-벤질)-피페리딘-TFA 염(2.69 g, 0.00764 mol), 시클로헥산아민(3.87 mL, 0.0339 mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.00 mL, 0.0344 mol)이 N,N-디메틸포름아미드(8.00 mL, 0.103 mol)에 용해되었다. 혼합물은 4개의 바이알들에 분배되고 각각은 130°C에서 7분간 300와트 마이크로파 조사되었다. 모아진 반응 혼합물들은 에틸 아세테이트로 희석, 5% 시트르산, 포화 염화나트륨으로 세척, 황산나트륨으로 건조하고 농축되어 시트르산염으로 3.40 g의 표제 화합물을 얻었다.
- <377> MS (ESI (+)) m/z): 317.95 (M+H+).
- <378> **단계 3: N<sup>1</sup>-시클로헥실-4-(피페리딘-1-일메틸)벤젠-1,2-디아민**
- <379> 시트르산염으로서 N-시클로헥실-2-니트로-4-(피페리딘-1-일메틸)아닐린 (3.40 g, 0.00681 mol)이 에탄올(65 mL)에 용해되었다. 여기에, 5% Pd/C(406 mg)가 첨가되었다. 용액은 3차에 걸쳐 수소로 세척되고, 1시간 동안 수소 별분하 대기압에서 수소화되었다. 혼합물은 여과, 건조 농축되어 다음 단계에서 바로 이용되는 N<sup>1</sup>-시클로헥실-4-(피페리딘-1-일메틸)벤젠-1,2-디아민을 얻었다.
- <380> **단계 4: 1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민**
- <381> 메탄올(200 mL)에 첨가된 단계 3에서 수득된 N<sup>1</sup>-시클로헥실-4-(피페리딘-1-일메틸)벤젠-1,2-디아민은 아세트니트릴(3.2 mL) 중의 5 M 시아노젠 브로마이드 및 물(100 mL) 혼합물에 1시간에 걸쳐 교반되면서 적가되었다. 총 반응 4.5시간 후, 혼합물은 증발, 건조되었다. 잔유물은 분취용 HPLC 크로마토그래피로 정제되어 비스-TFA 염으로 2.23 g 표제 화합물을 얻었다.
- <382>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDC13)  $\delta$ : 11.300, s (br), 1H; 8.199, s (br), 2H; 7.551-7.401, m, 3H; 4.098, m, 1H; 3.577, m, 2H; 2.642, m, 2H; 2.197-1.769, 14H; 1.607-1.212, m, 4H.
- <383> MS (ESI (+))m/z): 312.90 (M+H+).
- <384> **단계 5: 5-브로모-N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민**
- <385> 1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(420 mg, 0.00134 mol), 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(916 mg, 0.00202 mol), 잔트포스(237 mg, 0.000410 mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라툼(0)(147 mg, 0.000160 mol), 및 인산칼륨(510 mg, 0.00240 mol) 혼합물이 이 첨가된 1,4-디옥산(6.0 mL)이 아르곤으로 세척되었다. 혼합물은 130°C에서 15분간 300 와트로 마이크로파 조사되었다. 반응 혼합물은 여과, 농축 및 분취용 HPLC로 정제되어 비스-TFA 염으로서 582 mg의 5-브로모-N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민이 수득되었다.

- <386>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, CDC13)  $\delta$ : 11.076, s (br), 1H; 8.145-6.680, m, 6H; 5.795-5.497, m, 2H; 4.211, m, 1H; 3.843-3.455, m, 4H; 2.889-2.555, m, 2H; 2.295-1.143, m, 20H, 1.048-0.817, m, 2H; -0.075, s, 9H.
- <387> MS (ESI (+) m/z): 636.90 (M+H+).
- <388> 단계 6: N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민
- <389> 1,4-디옥산(3.0 mL) 중의 비스-TFA 염으로서 5-브로모-N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민(204 mg, 0.000235 mol), 4-메톡시피리딘-3-일-3-붕소산(63 mg, 0.00041 mol), 디클로로메탄과 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스포)페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(27 mg, 0.000033 mol) 및 0.75 mL 2.0 M 탄산나트륨 혼합물은 아르콘으로 세척되고 밀봉되었다. 혼합물은 110°C에서 3시간 가열되었고, 염화메틸렌으로 희석, 물, 포화 중탄산나트륨으로 세척, 황산마그네슘으로 건조 및 농축되어 다음 단계에 바로 사용되는 N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민을 얻었다.
- <390> 단계 7: (1-시클로헥실-5-피페리딘-1-일메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1H-이미다졸-3-일]-아민
- <391> (단계 6에서의) N-(1-시클로헥실-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민이(6.0 mL)에 용해되었다. 이 용액에, 12 M HCl(2.0 mL)이 첨가되었고, 혼합물은 100°C에서 1시간 가열되었다. 혼합물은 증발 건조되었고 잔류물은 분취용 HPLC로 정제되어 비스-TFA 염으로 36 mg(20% over 2 steps) 표제 화합물을 얻었다.
- <392>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.266, s (br), 1H; 8.807-8.662, m, 2H; 7.944, s (br), 1H; 7.762-7.437, m, 5H; 7.261, m, 1H; 4.723, m, 1H; 4.310, m, 2H; 4.045, s, 3H; 3.399-3.251, m, 2H; 2.954-2.687, m, 2H; 2.482-2.186, m, 2H; 1.969-1.229, m, 15H.
- <393> LCMS m/z = 536.09 M+H.
- <394> **실시예 16:**
- <395> (1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올
- <396> 단계 1: (4-시클로헥실아미노-3-니트로-페닐)메탄올
- <397> N,N-디메틸포름아미드(2.46 mL) 중의 (4-플루오로-3-니트로페닐)메탄올(1.00 g, 0.0058 mol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.036 mL, 0.0117) 및 시클로헥산아민(2.005 mL, 0.0175 mol) 혼합물이 마이크로파 바이알에 투입되었고, 내용물은 충분히 혼합된 후, 130°C에서 7분 마이크로파 조사되었다. 이에 따른 젤은 에틸 아세테이트에 용해되었고, 이후 5% 시트르산, 식염수로 세척되고, 농축되어 표제 화합물을 얻었다.
- <398> 단계 2: (3-아미노-4-(시클로헥실아미노)페닐)메탄올
- <399> 에탄올(35 mL, 0.6 mol) 중의 (4-시클로헥실아미노-3-니트로-페닐)메탄올(1.46 g, 0.0058 mol)에 5% Pd/C(0.20 g, 0.00009 mol)이 첨가되었다. 혼합물은 수소로 세척되고 2시간 실온에서 수소 1 기압하에 교반되었다. 반응 혼합물은 농축되고 잔류물은 40 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산 구배법으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어 표제 화합물 1.010g을 얻었다.
- <400> MS (ESI (+)m/z): 220.48 (M+H+).
- <401> 단계 3: (2-아미노-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-5-일)메탄올
- <402> 메탄올(100 mL)에 녹은 (3-아미노-4-(시클로헥실아미노)페닐)메탄올(1.010 g, 0.004584 mol) 용액이 1시간에 걸쳐 시아노젠 브로마이드(1.4 mL, 아세트니트릴 중의 0.5 M) 및 물(50 mL) 혼합물에 적가되었다. 3시간 후, 혼합물은 농축되고 잔류물은 20분에 걸쳐 5 내지 50% 구배를 이용하여 분취용 HPLC로 정제되었다. 생성물 희분을 농축시켜 1.117 g의 흰색 고체인 표제 화합물 TFA 염을 얻었다.
- <403> MS (ESI (+)m/z): 245.75 (M+H+).

- <404> 단계 4: 5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민
- <405> N,N-디메틸포름아미드(10 mL)에 녹은 (2-아미노-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-5-일)메탄올(0.650 g, 0.00265 mol) 및 <sup>1</sup>H-이미다졸(0.4149 g, 0.006094 mol) 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.4393 g, 0.002914 mol)가 첨가되고, 혼합물은 1시간 교반되었다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석, 포화 중탄산나트륨으로 세척, 건조 및 농축되었다. 잔류물은 10% 트리에틸아민을 함유한 염화메틸렌으로 테이크업하고 0 내지 10% 메탄올 구배법으로 플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 생성분획은 농축되어 생성물 539 mg이 수득되었다.
- <406> MS (ESI (+)m/z): 360.08 (M+H+).
- <407> 단계 5: 5-브로모-1-(2-트리메틸실릴-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-[5-(tert-부틸-디메틸-실란닐옥시메틸)-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-2-일]-아민
- <408> 1,4-디옥산(6.0 mL)에 첨가된 5-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1-시클로헥실-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(425 mg, 0.00118 mol), 5-브로모-3-아이오도-1-((2-트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(850 mg, 0.0019 mol), 잔트포스(169 mg, 0.000292 mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)(132 mg, 0.000144 mol), 및 인산칼륨(518 mg, 0.00244 mol) 혼합물은 130°C에서 15분 300 와트에서 마이크로파 조사되었다. 반응 혼합물은 여과, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어 표제 화합물 448 mg 을 얻었다.
- <409> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.930, m, 1H; 7.628, m, 1H; 7.460, m, 1H; 7.233, m, 2H; 7.020, m, 2H; 5.625, m, 1H; 4.728, m, 1H; 3.692, m, 1H; 2.415-1.211, m, 10H; 0.936, s, 9H; -0.100, s, 6H.
- <410> LCMS m/z= 684.00/685.96 M+H.
- <411> 단계 6: [5-(tert-부틸-디메틸-실란닐옥시메틸)-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-2-일]-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-아민
- <412> 1,4-디옥산(6.0 mL)에 첨가된 5-브로모-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-[5-(tert-부틸-디메틸-실란닐옥시메틸)-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-2-일]-아민(448 mg, 0.000654 mol), 4-메톡시피리딘-3-일-3-붕소산(188 mg, 0.00123 mol), 디클로로메탄과 착화된 (1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)디클로로팔라듐(II)(1:1)(83 mg, 0.00010 mol), 1.5 mL 2.0 M 탄산나트륨 혼합물은 아르곤으로 세척, 밀봉, 110°C에서 2시간 마이크로파 조사되었다. 반응물은 염화메틸렌으로 희석, 포화 중탄산나트륨으로 세척, 황산마그네슘으로 건조, 여과, 및 농축되어 다음 단계에서 바로 적용되는 표제 화합물을 얻었다.
- <413> 단계 7: (1-시클로헥실-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)메탄올
- <414> (단계 6에서의)[5-(tert-부틸-디메틸-실란닐옥시메틸)-1-시클로헥실-1H-벤조이미다졸-2-일]-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-아민 및 12 M HCl(2.0 mL) 혼합물이 에탄올(6.0 mL)에 첨가되어 100°C에서 1시간 가열되었다. 혼합물은 증발 건조, 분취용 HPLC로 2회 정제되어 4.1 mg 표제 화합물 TFA 염을 얻었다.
- <415> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.820-8.642, m, 2H; 8.024, m, 1H; 7.810, m, 1H, 7.723-7.578, m, 3H; 7.471, m, 1H, 7.239, m, 1H; 5.778, m, 1H; 4.738, m, 2H; 4.096, m, 1H, 4.020, s, 3H; 2.718, m, 1H; 2.718, m, 1H; 2.365-2.165, m, 2H; 2.079-1.841, m, 3H; 1.767-1.618, m, 1H; 1.575-1.348, m, 3H.
- <416> LCMS m/z= 469.00 M+H.
- <417> **실시예 17:**
- <418> 4-(5-히드록시메틸-2-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노]-벤조이미다졸-1-일)-시클로헥사놀
- <419> 단계 1: 4- trans-(4-(히드록시메틸)-2-니트로페닐아미노)시클로헥사놀
- <420> N,N-디메틸에틸포름아미드(4.92 mL) 중의 (4-플루오로-3-니트로페닐)메탄올(2.00 g, 0.0117 mol), N,N-디이소프로필에틸아민(4.07 mL, 0.0234 mol), 및 trans-4-아미노시클로헥사놀(2.02 g, 0.018 mol) 혼합물은 4 개의 마이크로파 바이알에 균등하게 배분되었고 내용물은 완전히 혼합되었다. 혼합물들은 130°C에서 7분 마이크로파 조사되었다. 젤 형상의 생성물은 에틸 아세테이트에 용해되었고, 5% 시트르산, 포화 중탄산염, 식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조 및 농축되어 다음 단계에서 사용되는 표제 화합물을 얻었다.

- <421> MS (ESI (+)*m/z*): 266.75 (M+H+).
- <422> 단계 2: 4-*trans*-(2-아미노- 4-(히드록시메틸)페닐아미노)시클로헥사놀
- <423> 에탄올(100 mL)에 첨가된 4-*trans*-(4-(히드록시메틸)-2-니트로페닐아미노)시클로헥사놀(2.98 g, 0.0112 mol)에 5% Pd/C(0.50 g, 0.0002 mol)가 첨가되었다. 혼합물은 수소로 세척되고 이후 주위 온도에서 수소화에 2시간 교반되었다. 반응물은 농축되었고, 잔류물은 염화메틸렌 10% 메탄올을 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제되었다. 생성물 획득은 농축되어 1.59 g 표제 화합물을 수득하였다.
- <424> MS (ESI (+)*m/z*): 236.23 (M+H+).
- <425> 단계 3: 4-*trans*-(2-아미노-5-(히드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀
- <426> 메탄올(200 mL, 4 mol)에 녹은 4-*trans*-(2-아미노- 4-(히드록시메틸)페닐아미노)시클로헥사놀(1.59 g, 0.00673 mol) 용액이 1시간에 걸쳐 아세트니트릴(2.0 mL) 중의 5 M 시아노젠 브로마이드 및 물(70 mL) 혼합물에 적가되었다. 반응 혼합물은 3시간 교반되었고, 이후 농축되었다. 잔류물은 20분에 걸쳐 2 내지 35% 구배로 분취용 HPLC로 정제되었다. 생성물 획득 농축하여 흰색 고체인 표제 화합물 TFA 염 1.38 그램을 수득하였다.
- <427> MS (ESI (+)*m/z*): 261.69 (M+H+).
- <428> 단계 4: 1-(4-*trans*-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민
- <429> *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(1.0 g, 0.0069 mol)이 N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중의 4-*trans*-(2-아미노-5-(히드록시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)시클로헥사놀(0.855 g, 0.00327 mol) 및 이미다졸(0.74 g, 0.011 mol) 혼합물에 첨가되었고, 혼합물은 1시간 교반되었다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석, 포화 중탄산나트륨, 식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조 및 농축되었다. 잔류물은 0.1% 트리에틸아민을 함유한 염화메틸렌에 용해되었고 0 내지 10% 메탄올 구배법으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 생성물 획득은 농축되어 1.7 g 표제 화합물을 수득하였다.
- <430> MS (ESI (+) *m/z*): 490.14 (M+H+).
- <431> 단계 5: 5-브로모-N-(1-(4-*trans*-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민
- <432> 1-(4-*trans*-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(850 mg, 0.0017 mol), 5-브로모-3-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸(1200 mg, 0.0028 mol), 잔트포스(248 mg, 0.000429 mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(194 mg, 0.000212 mol), 및 인산칼륨(760 mg, 0.00358 mol) 혼합물이 1,4-디옥산(8.8 mL)에 첨가되고 130°C에서 15분간, 300 와트에서 마이크로파 조사되었다. 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석, 포화 중탄산염, 식염수로 세척, 황산마그네슘으로 건조되어 농축되었다. 잔류 오일은 염화메틸렌에 용해되고 플래쉬 크로마토그래피로 크로마토그래피 처리되어 700 mg 의 표제 화합물을 수득하였다.
- <433> MS (ESI (+) *m/z*): 815.89 (M+H+).
- <434> 단계 6: [1-[4-(*tert*-부틸-디메틸-실란닐옥시)-시클로헥실]-5-(*tert*-부틸-디메틸-실란닐옥시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일]-[5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-아민
- <435> 5-브로모-N-(1-(4-*trans*-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥실)-5-((*tert*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-아민(505 mg, 0.000620 mol), 4-메톡시피리딘-3-일-3-붕소산(133 mg, 0.000870 mol) 및 디클로로메탄과 착화된 (1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)디클로로팔라듐(II)(1:1)(80 mg, 0.000098 mol) 혼합물이 1,4-디옥산(8.0 mL)에 용해되었다. 이 용액에 물(2.0 mL) 중의 2.0 M 탄산나트륨이 교반되면서 첨가되었다. 혼합물은 아르곤으로 세척되고, 밀봉된 후 110°C에서 1.5시간 가열되었다. 혼합물은 염화메틸렌으로 희석, 물, 포화 중탄산나트륨으로 세척, 황산마그네슘으로 건조되어 농축되었다. 잔류물은 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어 표제 화합물 165 mg을 얻었다.
- <436> MS (ESI (+) *m/z*): 843.12 (M+H+).
- <437> 단계 7: 4-(5-(히드록시메틸)-2-(5-(4-메톡시피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-시클로헥사놀

<438> (1-(4-(tert-부틸-디메틸-실란닐옥시)-시클로헥실)-5-(tert-부틸-디메틸-실란닐옥시메틸)-1H-벤조이미다졸-2-일)-(5-(4-메톡시-피리딘-3-일)-1-(2-트리메틸실란닐-에톡시메틸)-1H-인다졸-3-일]-아민(165 mg, 0.000196 mol)이 에탄올(6.0 mL)에 용해되었다. 이 용액에 12 M HCl(2.0 mL)이 첨가되었고, 반응물은 100°C에서 1.5시간 교반되었다. 반응물은 증발 건조되었고, 잔류물은 분취용 HPLC로 정제되어 17.1 mg 표제 화합물 TFA 염이 수득되었다.

<439> <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 13.212, s (br), 1H; 8.783, m, 1H; 8.692, s, 1H; 8.065, s, 1H; 7.773, m, 1H; 7.717-7.584, m, 3H; 7.478, s, 1H; 7.224, m, 1H; 4.761, m, 1H; 4.555, s, 2H; 4.040, s, 3H; 3.723, m, 1H; 2.422-2.287, m, 2H; 2.068-1.898, m, 4H; 1.517-1.351, m, 2H.

<440> MS (ESI (+) m/z): 485.07 (M+H+).

<441> 식 (I) 화합물의 IRAK 단백질 활성 조절 능력은 다음 실시예에 기재된 방법으로 평가될 수 있다.

<442> **실시예 18:**

<443> **IRAK4 TR-FRET 평가**

<444> **재료**

<445> 비오틴화 IRAK1 펩티드(IRAK1 AA358-389, GLARFSRFAGSSPSQSSMVARTQTVRGTLA [SEQ ID NO: 1], N-말단: 비오틴, C-말단: 아미드)는 Advanced ChemTech (Louisville, KY)로 합성되었고, 스트렙트아비딘 알로피코시아닌 (SA-APC)은 ProZyme(San Leandro, CA)에서 입수되었고, 다클론성 안티-포스포-트레오닌 항체는 Cell Signaling Technologies, Inc. (Danvers, MA)에서 입수되었고, LANCE Eu-W1024 안티 래빗 IgG 및 LANCE 10X 검출 버퍼는 Perkin Elmer(Wellesley, MA)에서 입수, TBS중의 SuperBlok은 Pierce(Rockford, IL)에서 입수, ATP는 Invitrogen (Carlsbad, CA)에서 구입되었고DMSO는 Fisher Scientific(Fairlawn NJ)에서 입수되었다.

<446> IRAK 4 컨스트럭트(Construct) CH373는 Biogen Idec에서 합성되었다. 아미노산 서열은 다음과 같다.

<447> MSYYHHHHHHHDYDIPTTENLYFQGMGDRITLMPVQNLQSYMPDSSSPENKSLVSDTRFHSFSFYELKNVTNNFDERPISVGGNKMGEFGVYVYKGYV NNTTVAVKLAAMVDITTEELKQQFDQEKVMAKQHENLVELLGFSSDGDLDCLVYVYMPNGSLLDRLSCLDGTPLPSWHMRCKIAQGAANGINFLHENHH IHRDIKSANILLDEAFTAKISDFGLARASEKFAQTVMTSRIVGTAYMAPEALRGEITPKSDIYSFGVLEIITGLPAVDEHREPQLLLDIKEEIEDEEKT IEDYIDKMMNDADSTSVEAMYSVASQCLHEKKNRPDIKKVQQLQEMTAS [SEQ ID NO: 2].

<448> **평가**

<449> 블랙 폴리스틸렌 플레이트(Costar 3694)의 96-웰 1/2 영역 웰들로 1% (v/v) DMSO중 50 uM 또는 이하의 농도로 실험 화합물 5 uL가 첨가되었다. 반응 웰에서의 최종 농도는 10 uM ATP, 0.5 nM IRAK4 CH373, 1.6 uM IRAK1 펩티드, 1% DMSO, 50 mM HEPES, 60 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.01% BSA, 0.01% Tween-20. 반응물 부피는 45 uL. 반응물은 실온에서 30분간 배양되고, 100 mM EDTA 5 uL를 첨가하여 종료되었다.

<450> 검출: 160 nM SA-APC, 1X LANCE 검출버퍼 및TBS 중의 1% Superblock을 함유한 용액 25 uM 및 100 nM 다클론성 안티 p-Thr, 20 nM Eu-안티 래빗 IgG, 1X LANCE 검출버퍼 및 TBS 중의 1% Superblock를 함유한 용액 25 uL를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 포일 덮개로 덮고 최소한 30분 실온에서 배양하였다. 플레이트는 Analyst AD, LJL BioSystems, ID1615로 측정되었다. 추천되는 셋팅 조건: 타입: MultiMethod; 명칭: HTRF-EuK; 플레이트 포맷: LJL HE 96 A Black PS; Z 높이: 2mm; 열 단위: 카운트; 비율: 받게/주게, 받게: HRTF(Packard) 받게(acceptor): 여기: Europium FRET 330 nm, 방출: FRET 받게 665 nm, 주게: HRTF(Packard) 주게(donor): 여기: Europium FRET 330 nm, 방출: FRET 킬레이트 주게; 플래쉬/웰: 100; 적분(Integration) 시간: 400 ms; 사이 구간: 1x10ms 플래쉬; 플래쉬 후 딜레이: 50 μs. 총 신호 측정을 위한 대조 웰들은 1%(v/v) DMSO만 (실험 화합물 없음) 함유하였다. 배경 신호 측정을 위한 대조 웰들은 1% (v/v) DMSO/50 mM EDTA을 함유하였다.

<451> 식 (I)의 화합물은 일반적으로 20 uM 이하의 IC<sub>50</sub> 수치를 보였다; 화합물 몇몇은 1 uM 이하의 IC<sub>50</sub> 수치를 보였다; 그리고 몇몇은 10 nM 이하의 IC<sub>50</sub> 수치를 보였다.

<452> 본 발명의 상세한 설명과 관련하여 본 발명이 설명되었으나, 기재된 상세한 설명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 예시하기 위한 것으로 이해되어야 한다. 기타 측면들, 이점들, 및 변형들은 본 발명의 범위에 속한다.

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Biogen Idec MA Inc

<120> Modulators of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase

<130> 124269-00465

<140> 60/842801

<141> 2007-09-06

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetically Generated Sequence

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(29)

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(30)

<400> 1

Gly Leu Ala Arg Phe Ser Arg Phe Ala Gly Ser Ser Pro Ser Gln Ser

1                    5                    10                    15

Ser Met Val Ala Arg Thr Gln Thr Val Arg Gly Thr Leu Ala

                  20                    25                    30

<210> 2

<211> 357

<212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr  
 1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Asp Arg Thr Leu Met  
 20 25 30

Thr Pro Val Gln Asn Leu Glu Gln Ser Tyr Met Pro Pro Asp Ser Ser  
 35 40 45

Ser Pro Glu Asn Lys Ser Leu Glu Val Ser Asp Thr Arg Phe His Ser  
 50 55 60

Phe Ser Phe Tyr Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Phe Asp Glu Arg  
 65 70 75 80

Pro Ile Ser Val Gly Gly Asn Lys Met Gly Glu Gly Gly Phe Gly Val  
 85 90 95

Val Tyr Lys Gly Tyr Val Asn Asn Thr Thr Val Ala Val Lys Lys Leu  
 100 105 110

Ala Ala Met Val Asp Ile Thr Thr Glu Glu Leu Lys Gln Gln Phe Asp  
 115 120 125

Gln Glu Ile Lys Val Met Ala Lys Cys Gln His Glu Asn Leu Val Glu  
 130 135 140

Leu Leu Gly Phe Ser Ser Asp Gly Asp Asp Leu Cys Leu Val Tyr Val  
 145 150 155 160

Tyr Met Pro Asn Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Ser Cys Leu Asp Gly  
 165 170 175

Thr Pro Pro Leu Ser Trp His Met Arg Cys Lys Ile Ala Gln Gly Ala  
 180 185 190

Ala Asn Gly Ile Asn Phe Leu His Glu Asn His His Ile His Arg Asp  
 195 200 205

Ile Lys Ser Ala Asn Ile Leu Leu Asp Glu Ala Phe Thr Ala Lys Ile  
 210 215 220

Ser Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ala Ser Glu Lys Phe Ala Gln Thr Val  
 225 230 235 240

Met Thr Ser Arg Ile Val Gly Thr Thr Ala Tyr Met Ala Pro Glu Ala  
 245 250 255

Leu Arg Gly Glu Ile Thr Pro Lys Ser Asp Ile Tyr Ser Phe Gly Val  
 260 265 270

Val Leu Leu Glu Ile Ile Thr Gly Leu Pro Ala Val Asp Glu His Arg  
 275 280 285

Glu Pro Gln Leu Leu Leu Asp Ile Lys Glu Glu Ile Glu Asp Glu Glu  
 290 295 300

Lys Thr Ile Glu Asp Tyr Ile Asp Lys Lys Met Asn Asp Ala Asp Ser  
 305 310 315 320

Thr Ser Val Glu Ala Met Tyr Ser Val Ala Ser Gln Cys Leu His Glu  
 325 330 335

Lys Lys Asn Lys Arg Pro Asp Ile Lys Lys Val Gln Gln Leu Leu Gln  
 340 345 350

Glu Met Thr Ala Ser  
 355

