(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월03일
(11) 등록번호 10-2083857
(24) 등록일자 2020년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 401/12* (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 401/12* (2013.01)
*A61K 31/4439* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7017079
(22) 출원일자(국제) 2015년11월25일
심사청구일자 2018년04월02일
(85) 번역문제출일자 2017년06월21일
(65) 공개번호 10-2017-0085590
(43) 공개일자 2017년07월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/077596
(87) 국제공개번호 WO 2016/083433
국제공개일자 2016년06월02일
(30) 우선권주장
14195032.9 2014년11월26일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
US20130274241 A1
*(뒷면에 계속)*
전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자
**바이엘 파마 악티엔게젤샤프트**
독일 베를린 뮬레르스트라쎄 178 (우편번호 : 데-13353)
(72) 발명자
**보테, 울리히**
독일 13187 베를린 카발리에르슈트라쎄 15
**지베나이허, 홀거**
독일 10557 베를린 크루프슈트라쎄 18
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 이윤기**

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **신규 치환된 인다졸, 그의 제조 방법, 상기 신규 치환된 인다졸을 함유하는 제약 제제, 및 약물을 제조하기 위한 상기 신규 치환된 인다졸의 용도**

## (57) 요 약

본 발명은 신규 치환된 인다졸, 그의 제조 방법, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 단독 또는 조합된 그의 용도, 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 자궁내막증 및 자궁내막증-연관 통증 및 자궁내막증과 연관된 다른 증상, 예컨대 월경통, 성교통, 배뇨곤란, 및 배변곤란, 림프종, 류마티스 관절염, 척추관절염 (특히 건선성 척추관절염 및 베크테레브병), 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 황반 변성, COPD, 통풍, 지방간 질환, 인슐린 저항성, 종양 질환, 및 건선의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

**슈미트, 니콜**

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 미션 베이 블러바드 사우쓰 455

**누베마이어, 라인하르트**

독일 13509 베를린 모오르베크 96

**뵈머, 울프**

독일 16548 글리니케 라이프치거 슈트라쎄 49

**귄터, 유디트**

독일 13187 베를린 파르크슈트라쎄 60

**슈토이버, 홀거**

독일 10115 베를린 하노페르셰 슈트라쎄 19아

**랑게, 마르틴**

독일 10405 베를린 스트라스부르거 슈트라쎄 9카

**슈테크만, 크리스티앙**

독일 10437 베를린 슐리만슈트라쎄 39

**주터, 안드레아스**

독일 13086 베를린 피스토리우슈트라쎄 7

**라우슈, 알렉산드라**

독일 13158 베를린 쉔하우저 슈트라쎄 54체

**프리트리히, 크리스티앙**

독일 14770 브란덴부르크 알츠태티셰 피셰르슈트라쎄 17

**아우프, 페테르**

독일 10247 베를린 에리히-넬한스-슈트라쎄 30

(56) 선행기술조사문헌

US8293923 B2

WO2004013102 A1

WO2007031265 A2

WO2015091426 A1

WO2009011850 A1

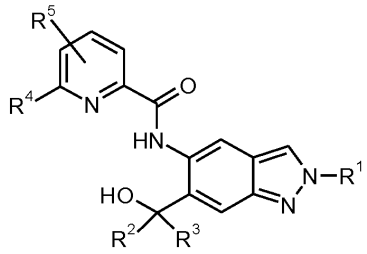
# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

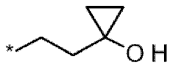
화학식 I의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$은 $C_1$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 할로겐, 히드록실, 또는 $R^6$, $R^7SO_2$, 또는 $R^8O$ 기에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환된다), 또는

 의 기이고

(여기서 *는 분자의 나머지에 대한 기의 결합 부위를 나타낸다);

$R^2$ 및 $R^3$은 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 $C_1$-$C_6$-알킬이고;

$R^4$는 비치환되거나 또는 단일 또는 다중으로 동일하게 치환된 $C_1$-$C_6$-알킬이고, 치환기는 할로겐 및 히드록실의 군으로부터 선택되고;

$R^5$는 수소 또는 할로겐이고;

$R^6$은 O인 헤테로원자를 함유하는, 4개의 고리 원자를 갖는 비치환된 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고;

$R^7$은 비치환된 $C_1$-$C_6$-알킬이고;

$R^8$은 $C_1$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 비치환되거나 또는 할로겐에 의해 동일하거나 상이하게 다치환된다)이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

$R^1$이 $C_1$-$C_6$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 플루오린, 히드록실 또는 $R^6$, $R^7SO_2$, 또는 $R^8O$ 기에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환되고;

$R^2$ 및 $R^3$이 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

$R^4$가 $C_1$-$C_3$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_3$-알킬 기는 비치환되거나 또는 할로겐 또는 히드록실에 의해 동일하게 일- 또는 다치환되고;

$R^5$가 수소, 플루오린 또는 염소이고;

$R^6$이 옥세타닐이고;

$R^7$이 비치환된 $C_1$-$C_4$-알킬이고;

$R^8$이 비치환된 $C_1$-$C_4$-알킬 기 또는 삼-플루오린-치환된 $C_1$-$C_4$-알킬 기인 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, $R^4$가 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸인 화합물.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, $R^5$가 수소 또는 플루오린인 화합물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, $R^2$ 및 $R^3$가 둘 다 수소 또는 메틸인 화합물.

**청구항 6**

제2항에 있어서,

$R^1$이 $C_2$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_2$-$C_6$-알킬 기는 일- 또는 삼-플루오린-치환되거나

$C_2$-$C_6$-알킬 기는 히드록실, $R^6$, $R^7SO_2$, 또는 $R^8O$에 의해 일치환된다)이거나,

$R^1$이 옥세타닐-치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기이고;

$R^2$ 및 $R^3$이 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 메틸이고;

$R^4$가 비치환되거나 또는 일- 또는 다-할로겐-치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기, 또는 1개의 히드록실 기에 의해 치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기이고;

$R^5$가 수소 또는 플루오린이고;

$R^7$이 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

$R^8$이 $C_1$-$C_4$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_4$-알킬 기는 비치환되거나 또는 삼-플루오린-치환된 것인 화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

$R^1$이 히드록실 또는 $C_1$-$C_3$-알콕시 또는 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 $C_2$-$C_5$-알킬 기이거나

메틸-$SO_2$-치환된 $C_2$-$C_4$-알킬 기이거나

옥세탄-3-일-치환된 $C_1$-$C_2$-알킬 기이고;

$R^2$ 및 $R^3$이 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 메틸이고;

$R^4$가 메틸, 에틸, 트리플루오로-$C_1$-$C_3$-알킬, 디플루오로-$C_1$-$C_3$-알킬, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 또는 2-히드록시프로판-2-일이고;

$R^5$가 수소 또는 플루오린인 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

$R^1$이 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 2-(메틸술포닐)에틸 또는 3-(메틸술포닐)프로필이고;

$R^2$ 및 $R^3$이 둘 다 메틸 또는 수소이고;

$R^4$가 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고;

$R^5$가 수소 또는 플루오린인 화합물.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

$R^1$이 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-히드록시-2-메틸프로필,

3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(메틸술포닐)에틸이고;

$R^2$ 및 $R^3$이 둘 다 메틸이고;

$R^4$가 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

$R^5$가 수소인 화합물.

**청구항 10**

제8항에 있어서,

$R^1$이 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-히드록시-2-메틸프로필,

3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(메틸술포닐)에틸이고;

$R^2$ 및 $R^3$이 둘 다 메틸이고;

$R^4$가 메틸이고;

$R^5$가 플루오린이며, 여기서 $R^5$가 $R^4$에 대해 오르토 위치에 있는 것인 화합물.

**청구항 11**

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

1) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

2) N-[6-(히드록시메틸)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

3) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-메톡시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

4) N-[6-(히드록시메틸)-2-(3-메톡시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미

드

5) N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

6) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

7) N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

8) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(옥세탄-3-일메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

9) N-[6-(히드록시메틸)-2-(옥세탄-3-일메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

10) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(메틸술포닐)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

11) N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

12) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[2-(메틸술포닐)에틸]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

13) 6-(디플루오로메틸)-N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

14) 6-(디플루오로메틸)-N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[2-(메틸술포닐)에틸]-2H-인다졸-5-일}피리딘-2-카르복스아미드

15) 6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

16) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

17) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(트리플루오로메톡시)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

18) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

19) 5-플루오로-N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-메틸피리딘-2-카르복스아미드

20) N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-메틸피리딘-2-카르복스아미드

21)
6-(2-히드록시프로판-2-일)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

22) N-{2-[2-(1-히드록시시클로프로필)에틸]-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 포함하는, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 통풍, 관절염, 골관절염, 척추관절염, 류마티스 관절염, 자궁내막증, 자궁내막증-관련 통증, 월경곤란증, 성교통, 배뇨곤란, 또는 배변곤란의 치료 및/또는 예방을 위한 제약 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

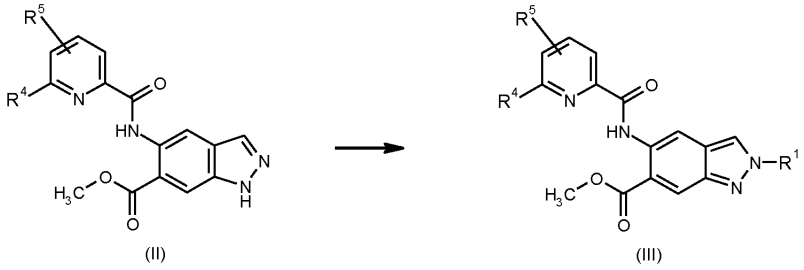
삭제

**청구항 20**

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 불활성 비-독성의 제약상 적합한 부형제와 조합하여 포함하는, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 통풍, 관절염, 골관절염, 척추관절염, 류마티스 관절염, 자궁내막증, 자궁내막증-관련 통증, 월경 곤란증, 성교통, 배뇨곤란, 또는 배변곤란의 치료 및/또는 예방을 위한 의약.

**청구항 21**

화학식 II를 치환된 알킬 할라이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트와 탄산칼륨의 존재하에 반응시킴으로써 화학식 II의 화합물로부터 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법.




상기 식에서,

$R^1$은 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 2-(메틸술포닐)에틸 또는 3-(메틸술포닐)프로필이고;

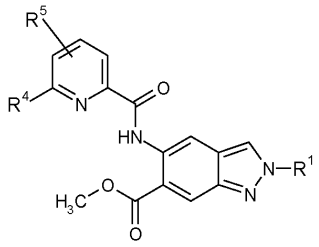
$R^4$는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고;

$R^5$는 수소 또는 플루오린이다.

**청구항 22**

화학식 III의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물.

<화학식 III>



상기 식에서,

$R^1$은 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시부틸, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(1-히드록시시클로프로필)에틸이고;

$R^4$는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고;

$R^5$는 수소 또는 플루오린이다.

**청구항 23**

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 III의 화합물:

메틸 5-{[(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)카르보닐]아미노}-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 및

메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 출원은 신규 치환된 인다졸, 그의 제조 방법, 신규 화합물의 제조에서 사용하기 위한 중간체, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 신규 치환된 인다졸의 용도, 및 질환, 특별히 증식성 장애, 자가면역 장애, 대사성 및 염증성 장애, 예를 들어 류마티스 관절염, 척추관절염 (특별히 건선성 척추관절염 및 베크테레브병), 만성 폐색성 폐 질환 (약어: COPD), 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 통풍, 대사 증후군, 지방간 간염, 인슐린 저항성, 자궁내막증 및 염증-유도 또는 만성 통증, 및 림프종의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 4 (IRAK4)를 억제하는 화학식 I의 신규 치환된 인다졸에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0003] 인간 IRAK4 (인터류킨-1 수용체-연관 키나제 4)는 면역계의 활성화에서 핵심적인 역할을 한다. 따라서, 이 키나제는 염증-억제 물질의 개발을 위한 중요한 치료 표적 분자이다. IRAK4는 다수의 세포에 의해 발현되며 톨-유사 수용체 (TLR) (TLR3 제외), 및 인터류킨 (IL)-1R (수용체), IL-18R, IL-33R 및 IL-36R로 이루어진 IL-1β 패밀리의 수용체의 신호 전달을 매개한다 (Janeway and Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

[0004] IRAK4 녹아웃 마우스도 IRAK4가 결핍된 환자로부터의 인간 세포도 TLR (TLR3 제외) 및 IL-1β 패밀리의 자극에

반응하지 않는다 (Suzuki, Suzuki, et al., Nature, 2002; Davidson, Currie, et al., The Journal of Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, et al., JEM, 2007; Kim, Staschke, et al., JEM, 2007).

[0005] TLR 리간드 또는 IL-1β 패밀리의 리간드가 각각의 수용체에 결합하면 MyD88 [골수 분화 일차 반응 유전자 (88)]가 수용체에 동원 및 결합하게 된다. 결과적으로, MyD88은 IRAK4와 상호 작용하여, 키나제 IRAK1 또는 IRAK2와 상호 작용하여 활성화시키는 활성 복합체를 형성시킨다 (Kollewe, Mackensen, et al., Journal of Biological Chemistry, 2004; Precious et al., J. Biol. Chem., 2009). 그의 결과로, NF (핵 인자)-κB 신호 전달 경로 및 MAPK (미토겐-활성화 단백질 키나제) 신호 경로가 활성화된다 (Wang, Deng, et al., Nature, 2001). NF-κB 신호 경로 및 MAPK 신호 경로 둘 다의 활성화는 상이한 면역 과정과 연관된 과정을 야기한다. 예를 들어, 다양한 염증성 신호 분자 및 효소, 예컨대 시토카인, 케모카인 및 COX-2 (시클로옥시게나제-2)의 발현이 증가되고, 염증-연관 유전자, 예를 들어 COX-2, IL-6 (인터류킨-6), IL-8의 mRNA 안정성이 증가된다 (Holtmann, Enninga, et al., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, et al., The Journal of Immunology, 2004). 더욱이, 이들 과정은 특정한 세포 유형, 예를 들어 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, T 세포 및 B 세포의 증식 및 분화와 연관될 수 있다 (Wan, Chi, et al., Nat Immunol, 2006; McGettrick and J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

[0006] 다양한 염증성 장애의 병리상태에서의 IRAK4의 중추적 역할은 야생형 (WT) 마우스를 IRAK4의 키나제-불활성화된 형태 (IRAK4 KDKI)를 갖는 유전자 변형 동물과 직접 비교함으로써 이미 확인된 바 있었다. IRAK4 KDKI 동물은 다발성 경화증, 죽상동맥경화증, 심근 경색 및 알츠하이머병의 동물 모델에서 개선된 임상 양상을 갖는다 (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke, Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). 더욱이, 동물 모델에서의 IRAK4의 결실이 개선된 항바이러스 반응과 동시에 감소된 전신 염증에 의해 바이러스-유도 심근염에 대해 보호하는 것으로 밝혀졌다 (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013). IRAK4의 발현은 보그트-고야나기-하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 증후군의 질환 활성과 상관 관계가 있는 것으로 또한 나타났다 (Sun, Yang, et al., PLoS ONE, 2014). 게다가, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE)의 발병기전의 핵심적 과정인, 형질세포형(plasmacytoid) 수지상 세포에 의한 면역 복합체-매개 IFNα (인터페론-알파) 생산에 대한 IRAK4의 높은 관련성이 확인되 바 있다 (Chiang et al., The Journal of Immunology, 2010). 더욱이, 신호 경로는 비만과 연관되어 있다 (Ahmad, R., P. Shihab, et al., Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015).

[0007] 선천 면역에서 IRAK4의 필수적인 역할뿐만 아니라, IRAK4가 적응 면역의 구성요소인 Th17 T 세포의 분화에 영향을 준다는 암시가 또한 있다. IRAK4 키나제 활성이의 부재하에, WT 마우스에 비해 더 적은 IL-17 생산 T 세포 (Th17 T 세포)가 생성된다. IRAK4의 억제는 죽상동맥경화증, 제1형 당뇨병, 류마티스 관절염, 척추관절염 (특별히 건선성 척추관절염 및 베크테레브병), 홍반성 루푸스, 건선, 백반증, 거대 세포 동맥염, 만성 염증성 장 장애 및 바이러스성 장애, 예를 들어 HIV (인간 면역 결핍 바이러스), 간염 바이러스의 예방 및 치료를 가능하게 한다 (Staschke, et al., The Journal of Immunology, 2009; Marquez, et al., Ann Rheum Dis, 2014; Zambrano-Zaragoza, et al., International Journal of Inflammation, 2014; Wang, et al., Experimental and Therapeutic Medicine, 2015; Ciccia, et al., Rheumatology, 2015).

[0008] TLR (TLR3 제외) 및 IL-1 수용체 패밀리의 MyD88-매개 신호 캐스케이드에서의 IRAK4의 중추적 역할로 인해, IRAK4의 억제가 언급된 수용체에 의해 매개되는 장애의 예방 및/또는 치료에 이용될 수 있다. TLR 및 또한 IL-1 수용체 패밀리의 구성요소는 류마티스 관절염, 건선, 관절염, 중증 근무력증, 혈관염, 예를 들어 베체트병, 다발 혈관염 및 거대 세포 동맥염을 동반한 육아종증, 췌장염, 전신성 홍반성 루푸스, 피부근염 및 다발성 근염, 대사 증후군, 예컨대, 예를 들어, 인슐린 저항성, 고혈압, 이상지질단백혈증 및 비만, 당뇨병 (제1형 및 제2형), 당뇨병성 신병증, 골관절염, 쇼그렌 증후군 및 패혈증의 발병기전에 관여한다 (Yang, Tuzun, et al., J Immunol, 2005; Candia, Marquez et al., The Journal of Rheumatology, 2007; Scanzello, Plaas, et al. Curr Opin Rheumatol, 2008; Deng, Ma-Krupa, et al., Circ Res, 2009; Roger, Froidevaux, et al, PNAS, 2009; Devaraj, Tobias, et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011; Kim, Cho, et al., Clin Rheumatol, 2010; Carrasco et al., Clinical and Experimental Rheumatology, 2011; Gambuzza, Licata, et al., Journal of Neuroimmunology, 2011; Fresno, Archives Of Physiology And Biochemistry, 2011; Volin and Koch, J Interferon Cytokine Res, 2011; Akash, Shen, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Goh and Midwood, Rheumatology, 2012; Dasu, Ramirez, et al., Clinical Science, 2012; Ouziel, Gustot, et al., Am J Patho, 2012; Ramirez and Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012, Okiyama et al., Arthritis Rheum, 2012; Chen

et al., Arthritis Research & Therapy, 2013; Holle, Windmoller, et al., Rheumatology (Oxford), 2013; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Caso, Costa, et al., Mediators of Inflammation, 2014; Cordiglieri, Marolda, et al., J Autoimmun, 2014; Jialal, Major, et al., J Diabetes Complications, 2014; Kaplan, Yazgan, et al., Scand J Gastroenterol, 2014; Talabot-Aye, et al., Cytokine, 2014; Zong, Dorph, et al., Ann Rheum Di, 2014; Ballak, Stienstra, et al., 시토카인, 2015; Timper, Seelig, et al., J Diabetes Complications, 2015). 피부 질환, 예컨대 건선, 아토피 피부염, 킨들러 증후군, 수포성 유사천포창, 알레르기성 접촉 피부염, 원형 탈모증, 전위 여드름(acne inversa) 및 심상성 여드름(acne vulgaris)은 IRAK4-매개 TLR 신호 전달 경로뿐만 아니라 IL-1R 패밀리와 연관이 있다 (Schmidt, Mittnacht, et al., J Dermatol Sci, 1996; Hoffmann, J Investig Dermatol Symp Proc, 1999; Gilliet, Conrad, et al., Archives of Dermatology, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., Allergy, 2008; Miller, Adv Dermatol, 2008; Terhorst, Kalali, et al., Am J Clin Dermatol, 2010; Viguier, Guigue, et al., Annals of Internal Medicine, 2010; Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives of Dermatology, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives of Dermatology, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, Seminars in Immunology, 2013; Selway, Kurczab, et al., BMC Dermatology, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Wollina, Koch, et al. Indian Dermatol Online, 2013; Foster, Baliwag, et al., The Journal of Immunology, 2014).

[0009] 폐 장애, 예컨대 폐 섬유증, 폐색성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 간질성 폐 질환 (ILD), 유육종증 및 폐 고혈압은 또한 다양한 TLR-매개 신호 경로와의 연관성을 보여준다. 폐 장애의 발병기전은 전염성 또는 비-전염성 과정에 의해 영향을 받을 수 있다 (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., Rev Alerg Mex, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., Infection and Immunity, 2005; Seki, Tasaka, et al., Inflammation Research, 2010; Xiang, Fan, et al., Mediators of Inflammation, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., Fibrogenesis & Tissue Repair, 2010; Hilberath, Carlo, et al., The FASEB Journal, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., Respiratory Research, 2011; Kovach and Standiford, International Immunopharmacology, 2011; Bauer, Shapiro, et al., Mol Med, 2012; Deng, Yang, et al., PLoS One, 2013; Freeman, Martinez, et al., Respiratory Research, 2013; Dubaniewicz, A., Human Immunology, 2013). TLR 및 IL-1R 패밀리 구성원은 또한 다른 염증성 장애, 예컨대 알레르기, 베체트병, 통풍, 홍반성 루푸스, 성인형 스틸병, 심낭염 및 만성 염증성 장 질환, 예컨대 궤양성 결장염 및 크론병, 이식 거부 및 이식편 대 숙주 반응의 발병기전에 관여하고, 따라서, 여기서 IRAK4의 억제는 적합한 예방 및/치료 접근법이다 (Liu-Bryan, Scott, et al., Arthritis & Rheumatism, 2005; Piggott, Eisenbarth, et al., J Clin Inves, 2005; Christensen, Shupe, et al., Immunity, 2006; Cario, Inflammatory Bowel Diseases, 2010; Nickerson, Christensen, et al., The Journal of Immunology, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., Immunity, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., PLoS ONE, 2007; Heimesaat, Nogai, et al., Gut, 2010; Kobori, Yagi, et al., J Gastroenterol, 2010; Schmidt, Raghavan, et al., Nat Immunol, 2010; Shi, Mucsi, et al., Immunological Reviews, 2010; Leventhal and Schroppel, Kidney Int, 2012; Chen, Lin, et al., Arthritis Res Ther, 2013; Hao, Liu, et al., Curr Opin Gastroenterol, 2013; Kreisel and Goldstein, Transplant International, 2013; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013; Walsh, Carthy, et al., Cytokine & Growth Factor Reviews, 2013; Zhu, Jiang, et al., Autoimmunity, 2013; Yap and Lai, Nephrology, 2013; Vennegaard, Dyring-Andersen, et al., Contact Dermatitis, 2014; D'Elia, Brucato, et al., Clin Exp Rheumatol, 2015; Jain, Thongprayoon, et al., Am J Cardiol., 2015; Li, Zhang, et al., Oncol Rep., 2015).

[0010] TLR 및 IL-1R 패밀리에 의해 매개되는 부인과 장애, 예컨대 자궁선근증, 월경 곤란증, 성교통 및 자궁 내막증, 특별히 자궁 내막증-연관 통증 및 다른 자궁내막증-연관 증상, 예컨대 월경 곤란증, 성교통, 배뇨곤란 및 배변 곤란은 IRAK4 억제제의 예방적 및/또는 치료적 용도에 의해 긍정적으로 영향을 받을 수 있다 (Akoum, Lawson, et al., 인간 Reproduction, 2007; Allhorn, Boing, et al., Reproductive Biology and Endocrinology, 2008; Lawson, Bourcier, et al., Journal of Reproductive Immunology, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., American Journal of Reproductive Immunology, 2012; Khan, Kitajima, et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013; Santulli, Borghese, et al., Human Reproduction, 2013). IRAK4 억제제의 예방적 및/또는 치료적 사용은 죽상동맥경화증에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다 (Seneviratne, Sivagurunathan, et al., Clinica Chimica Acta, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., International Journal of Molecular Sciences, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013).

[0011] 이미 언급된 장애에 더하여, IRAK4-매개 TLR 과정은 눈 장애, 예컨대 망막 허혈, 각막염, 알레르기성 결막염, 건성 각결막염, 황반 변성 및 포도막염의 발병기전에서 기재된 바 있다 (Kaarniranta and Salminen, J Mol Med (Berl), 2009; Sun and Pearlman, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009; Redfern and McDermott, Experimental Eye Research, 2010; Kezic, Taylor, et al., J Leukoc Biol, 2011; Chang, McCluskey, et al., Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012; Guo, Gao, et al., Immunol Cell Biol, 2012; Lee, Hattori, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012; Qi, Zhao, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014).

[0012] IRAK4의 억제는 또한 섬유성 장애, 예를 들어, 간 섬유증, 심근염, 원발성 담즙성 간경변, 낭포성 섬유증에 대한 적합한 치료 접근법이다 (Zhao, Zhao, et al., Scand J Gastroenterol, 2011; Benias, Gopal, et al., Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012; Yang, L. and E. Seki, Front Physiol, 2012; Liu, Hu, et al., Biochim Biophys Acta., 2015).

[0013] TLR 및 IL-1R 패밀리에 의해 매개되는 장애에서 IRAK4가 갖는 핵심적 위치 때문에, 만성 간 장애, 예를 들어 지방간 간염, 특별히 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및/또는 비알콜성 지방간염 (NASH), 알콜성 지방간염 (ASH)을 IRAK4 억제제를 사용하여 예방적 및/치료적 방식으로 치료하는 것이 가능하다 (Nozaki, Saibara, et al., Alcohol Clin Exp Res, 2004; Csak, T., A. Velayudham, et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011; Miura, Kodama, et al., Gastroenterology, 2010; Kamari, Shaish, et al., J Hepatol, 2011; Ye, Li, et al., Gut, 2012; Roh, Seki, J Gastroenterol Hepatol, 2013; Ceccarelli, S., V. Nobili, et al., World J Gastroenterol, 2014; Miura, Ohnishi, World J Gastroenterol, 2014; Stojsavljevic, Palcic, et al., World J Gastroenterol, 2014).

[0014] TLR-매개 과정에서의 IRAK4의 중추적 역할 때문에, IRAK4의 억제는 심혈관 및 신경 장애, 예를 들어, 심근 재관류 손상, 심근 경색, 고혈압 (Oyama, Blais, et al., Circulation, 2004; Timmers, Sluijter, et al., Circulation Research, 2008; Fang and Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., Clin Sci (Lond), 2012; Christia and Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson and Webb, Clin Sci (Lond), 2013; Hernanz, Martinez-Revelles, et al., British Journal of Pharmacology, 2015; Frangogiannis, Curr Opin Cardiol, 2015; Bomfim, Echem, et al., Life Sciences, 2015), 및 또한 알츠하이머병, 뇌졸증, 두개 뇌 외상 (craniocerebral trauma), 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 파킨슨병 (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Beraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013; Xiang, Chao, et al., Rev Neurosci, 2015; Lee, Lee, et al., J Neuroinflammation, 2015)의 치료 및/또는 예방을 또한 가능하게 한다.

[0015] 가려움증 및 통증 (급성, 만성, 염증성 및 신경병증성 통증 포함)의 경우에 IRAK4를 통한 TLR-매개 신호 및 IL-1 수용체 패밀리-매개 신호의 관여 때문에, IRAK4의 억제를 통해 언급된 적응증에서 치료 효과가 있는 것으로 추정될 수 있다. 통증의 예는 통각 과민, 이질통, 월경전 통증, 자궁내막증-연관 통증, 수술 후 통증, 간질성 방광염, CRPS (복합부위 통증 증후군), 삼차 신경통, 전립선염, 척수 손상에 의한 통증, 염증-유도 통증, 하부 요통, 암 통증, 화학요법-연관 통증, HIV 치료-유도 신경병증, 화상-유도 통증 및 만성 통증을 포함한다 (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra and Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Zhang, et al., Cell Research, 2014; Park, Stokes, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2014; Van der Watt, Wilkinson, et al., BMC Infect Dis, 2014; Won, K. A., M. J. Kim, et al., J Pain, 2014; Min, Ahmad, et al., Photochem Photobiol., 2015; Schrepf, Bradley, et al., Brain Behav Immun, 2015; Wong, L., J. D. Done, et al., Prostate, 2015).

[0016] 이는 또한 일부 종양 장애에 적용된다. 특정한 림프종, 예를 들어 ABC-DLBCL (활성화된 B-세포 미만성 거대 세포 B-세포 림프종), 맨틀 세포 림프종 및 발덴스트롬병(Waldenstroem's disease), 및 또한 만성 림프성 백혈병, 흑색종, 췌장 종양 및 간 세포 암은, IRAK4 억제제에 의해 치료될 수 있는 MyD88에서의 돌연변이 또는 MyD88 활성에서의 변화를 특징으로 한다 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Ochi, Nguyen, et al., J Exp Med, 2012; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). 게다가, MyD88은 ras-의존성 종양에서 중요한 역할을 하고 있고, 따라서 IRAK4 억제제는 또한 그의 치료에 적합하다 (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013). IRAK4의 억제를 통한, 유방암, 난소암종, 결장직장암, 두경부 암종, 폐암, 전립선암에서 치료 효과가 있는 것으로 또한 추정될 수 있는데, 언급된 적응증이 신호전달 경로와 연관되어 있기 때문이다 (Szczepanski, Czystowska, et al., Cancer Res, 2009; Zhang, He, et al., Mol Biol Rep, 2009; Wang, Qian, et al., Br J Cancer Kim, 2010; Jo, et al., World J Surg Oncol, 2012; Zhao, Zhang, et al.; Front Immunol, 2014; Chen, Zhao, et al., Int J Clin Exp Pathol, 2015).

[0017] 염증성 장애, 예컨대 CAPS (크리오피린-연관 주기성 증후군), 예를 들어 FCAS (가족성 한랭 자가염증성 증후군), MWS (머클-웰스(Muckle-Wells) 증후군), NOMID (신생아기 발생 다기관 염증성 질환) 및 CONCA (만성 유아, 신경, 피부, 관절) 증후군; FMF (가족성 지중해 열), HIDS (과-IgD 증후군), TRAPS (종양 괴사 인자 수용체 1-연관 주기성 증후군), 소아 특발성 관절염, 성인형 스틸병, 아다만티아데스-베체트병, 류마티스 관절염, 골관절염, 건성 각결막염, PAPA 증후군 (화농성 관절염, 괴저성 농피증 및 여드름), 슈니츨러 증후군 (Schnitzler's syndrome) 및 쇼그렌 증후군은 IL-1 신호 경로를 차단함으로써 치료되며; 따라서 여기서 또한 IRAK4 억제제는 언급된 질환의 치료에 적합하다 (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Brenner, Ruzicka, et al., British Journal of Dermatology, 2009; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of MedicinePetterson, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordstroem, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013; de Koning, Clin Transl Allergy, 2014). IL-33R의 리간드인 IL-33은, 특히 급성 신부전의 발병기전에 관여하고, 따라서 예방 및/또는 치료를 위한 IRAK4의 억제는 적합한 치료 접근법이다 (Akcay, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). IL-1 수용체 패밀리의 구성요소는 심근 경색, 상이한 폐 장애, 예컨대 천식, COPD, 특발성 간질성 폐렴, 알레르기성 비염, 폐 섬유증 및 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)과 연관되어 있고, 따라서 예방 및/또는 치료 조치는 IRAK4의 억제를 통해 언급된 적응증에서 예상될 수 있다 (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenuki, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martinez-Gonzalez, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014; Lugrin, Parapanov, et al., The Journal of Immunology, 2015).

[0018] 선행 기술은 다수의 IRAK4 억제제를 개시한다 (예를 들어, 문헌 [Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 - 133]을 참조한다).

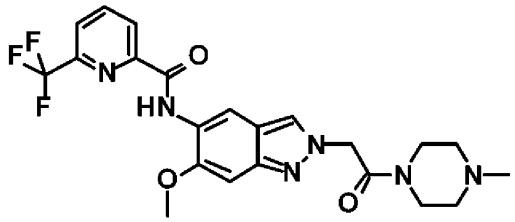
[0019] US8293923 및 US20130274241은 3-치환된 인다졸 구조를 갖는 IRAK4 억제제를 개시한다. 2-치환된 인다졸에 대한 기재가 없다.

[0020] WO2013106254 및 WO2011153588은 2,3-이치환된 인다졸 유도체를 개시한다.

[0021] WO2007091107은 뒤시엔느(Duchenne) 근이영양증의 치료를 위한 2-치환된 인다졸 유도체를 기재한다. 개시된 화

합물은 6-히드록시알킬 치환을 갖지 않는다.

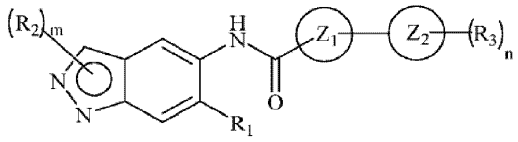
[0022] WO2015091426은 카르복스아미드 측쇄에 의해 2 위치에서 치환된 인다졸, 예컨대 실시예 64를 기재한다.



[0023]

[0024] **실시예 64**

[0025] WO2015104662는 하기 화학식의 2-치환된 인다졸을 개시한다:



[0026]

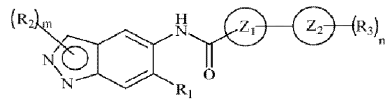
[0027] 상기 식에서 $R_2$는 알킬 또는 시클로알킬 기이다. 2 위치에서 메틸, 2-메톡시에틸 및 시클로펜틸 기를 갖는 2-치환된 인다졸에 대한 명시적 기재가 있다 (실시예 1, 4 및 76). 또한, 1 위치에서 히드록시에틸 치환기를 갖는 인다졸 유도체는 실시예 117에 의해 기재된다. 그러나, 1 위치 또는 2 위치에서 3-히드록시-3-메틸부틸 치환기를 갖는 인다졸 유도체는 기재되어 있지 않다.

[0028] 2 위치에서 히드록실-치환된 알킬 기를 갖는 인다졸은 화학식에 의해 일반적으로 포괄되나, WO2015104662에 명시적으로 개시되어 있지 않다.

[0029] 2 위치에서 알킬 기를 갖고 여기서 알킬 기가 메틸술포닐 기에 의해 추가로 치환되는 인다졸은 화학식 및 WO2015104662에서 $R_2$ 치환기의 정의에 의해 포괄되지 않는다.

[0030] 1 및 2 위치에서 인다졸 상에 상기 기재된 치환 패턴에 더하여, WO2015104662는 $R_1$이 다음과 같이 정의되는 6 위치에서 치환을 갖는 인다졸을 기재한다: 알킬, 시아노, $-NR_aR_b$, 또는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택된 임의로 치환된 기이며, 여기서 치환기는 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록실, 히드록시알킬, 아미노, 아미노알킬, 니트로, 시아노, 할로알킬, 할로알콕시, $-OCOCH_2-O-$알킬, $-OP(O)(O-$알킬$)_2$ 또는 $-CH_2-OP(O)(O-$알킬$)_2$이다. $R_1$이 알킬 기인 이미다졸 화합물의 경우, 유효 출원일은 2015년 1월 7일 (WO2015104662의 국제출원일)이다. 우선권이 주장된 인도 출원 146/CHE/2014 및 3018/CHE/2014는 $R_1$이 알킬 기인 어떤 인다졸 화합물도 개시하지 않는다.

[0031] 따라서, $R_1$이 임의로 치환된 알킬 기인 하기 화학식의 인다졸 화합물:



[0032]

[0033] 은 2015년 1월 7일에 처음으로 그리고 이런 이유로 본 출원의 우선일 이후 기재되어 있다.

[0034] $R_1$에 대해 WO2015104662에 기재된 6 위치에서 치환기의 예는 시클로프로필, 시클로헥실, 시아노, 3-플루오로페닐 및 포화 헤테로시클릭 치환기이다. 6 위치에서 히드록실-치환된 알킬 기를 갖는 인다졸은 WO2015104662에 명시적으로 기재되어 있지 않다.

## *발명의 내용*

[0035] 본 발명에 의해 해결되는 문제는 인터류킨-1 수용체 연관 키나제-4 (IRAK4)의 억제제로서 작용하는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0036] 신규 IRAK4 억제제는 증식성, 대사성 및 염증성 장애의 치료 및 예방에 특별히 적합하다. 여기서 염증성 피부 장애, 심혈관 장애, 폐 장애, 눈 장애, 신경 장애, 통증 장애 및 암이 특히 언급되어야 한다.

[0037] 게다가, 신규 IRAK4 억제제는

[0038] · 자가면역 및 염증성 장애, 특별히 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 척추관절염 및 통풍,

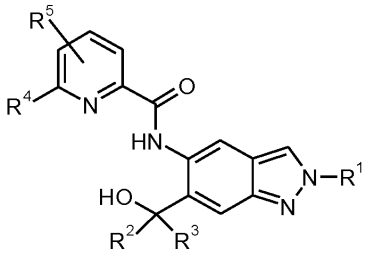
[0039] · 대사성 장애, 특별히 간 장애, 예컨대 지방간, 및

[0040] · 부인과 장애, 특별히 자궁내막증 및 자궁내막증-연관 통증 및 다른 자궁내막증-연관 증상, 예컨대 월경 곤란증, 성교통, 배뇨곤란 및 배변곤란

[0041] 의 치료 및 예방에 적합하다.

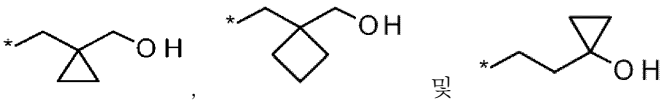
[0042] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물을 제공한다.

[0043] <화학식 I>

[0044] 

[0045] 상기 식에서,

[0046] $R^1$은 $C_1$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 비치환되거나 또는 할로겐, 히드록실, 비치환되거나 일- 또는 다-할로겐-치환된 $C_3$-$C_6$-시클로알킬, 또는 $R^6$, $R^7SO_2$, $R^7SO$ 또는 $R^8O$ 기에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환된다), 또는

[0047]  및

[0048] (여기서 *는 분자의 나머지에 대한 기의 결합 부위를 나타낸다)

[0049] 으로부터 선택된 기이고;

[0050] $R^2$ 및 $R^3$은 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 $C_1$-$C_6$-알킬이고;

[0051] $R^4$는 할로겐, 시아노, 비치환되거나 또는 단일 또는 다중으로 동일하거나 상이하게 치환된 $C_1$-$C_6$-알킬, 또는 비치환되거나 또는 단일 또는 다중으로 동일하거나 상이하게 치환된 $C_3$-$C_6$-시클로알킬이고, 치환기는 할로겐 및 히드록실의 군으로부터 선택되고;

[0052] $R^5$는 수소, 할로겐 또는 비치환되거나 또는 일- 또는 다-할로겐-치환된 $C_1$-$C_6$-알킬이고;

[0053] $R^6$은 O, S, SO 및 $SO_2$의 군으로부터의 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는, 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 비치환되거나 또는 일- 또는 이-메틸-치환된 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이고;

[0054] $R^7$은 $C_1$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 비치환되거나 또는 할로겐, 히드록실 또는 $C_3$-$C_6$-시클로알킬에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환된다)이거나,

[0055] $R^7$은 $C_3$-$C_6$-시클로알킬이고;

[0056] $R^8$은 $C_1$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 비치환되거나 또는 할로겐에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환된다)이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0057] 이하에 기재된 본 발명의 합성 중간체 및 작업 실시예의 경우에, 상응하는 염기 또는 산의 염 형태로 명시된 임의의 화합물은 일반적으로, 각각의 제조 및/또는 정제 방법에 의해 수득된 바와 같은, 미지의 정확한 화학량론적 조성의 염이다. 보다 상세하게 명시되지 않는 한, 명칭 및 구조 화학식에 대한 부가, 예컨대 "히드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염" 또는 "x HCl", "x $CF_3COOH$", "x $Na^+$"는 따라서 이러한 염의 경우에 화학량론적 의미로 이해되어야 하는 것이 아니라, 거기에 존재하는 염-형성 성분과 관련하여 단지 설명적 특징을 갖는다.

[0058] 이는 합성 중간체 또는 작업 실시예 또는 그의 염이, 기재된 제조 및/또는 정제 방법에 의해 미지의 화학량론적 조성 (이들이 정의된 유형인 경우)의 용매화물, 예를 들어 수화물의 형태로 수득된 경우에 상응하게 적용된다.

[0059] 본 발명에 따른 화합물은 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물, 화학식 I에 의해 포괄되며 이하에 언급된 화학식의 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물 및 화학식 I에 의해 포괄되며 실시양태로서 이하에 언급된 화합물 및 그의 염, 그의 용매화물 및 그의 염의 용매화물 (화학식 I에 의해 포괄되며 이하에 언급된 화합물이 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 경우)이다.

[0060] 본 발명의 문맥에서 바람직한 염은 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염이다. 그러나, 본 발명은 또한, 그 자체로는 제약 용도에 적합하지 않지만, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 단리 또는 정제를 위해 사용될 수 있는 염을 포괄한다.

[0061] 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염은 무기 산, 카르복실산 및 술폰산의 산 부가염, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염을 포함한다.

[0062] 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염은 또한 통상적인 염기의 염, 예로서 및 바람직하게는 알칼리 금속 염 (예를 들어 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어 칼슘 및 마그네슘 염) 및 암모니아 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예로서 및 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민 및 N-메틸피페리딘으로부터 유래된 암모늄 염을 또한 포함한다.

[0063] 본 발명의 문맥에서 용매화물은 용매 분자와의 배위에 의해 고체 또는 액체 상태의 복합체를 형성하는 본 발명의 화합물의 그러한 형태로서 기재된다. 수화물은 물과 배위되는 특정한 형태의 용매화물이다.

[0064] 본 발명의 화합물은, 그의 구조에 따라, 상이한 입체이성질체 형태로, 즉 배위 이성질체의 형태로 또는 다르게는, 적절한 경우, 형태 이성질체 (회전장애이성질체의 경우의 것들을 포함한, 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다. 본 발명은 따라서 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그의 각각의 혼합물을 포괄한다. 입체이성질체적으로 균질한 구성성분은 공지된 방식으로 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 이러한 혼합물로부터 단리될 수 있고; 크로마토그래피 방법, 특별히 비키랄 또는 키랄 상 상에서의 HPLC 크로마토그래피가 바람직하게는 이 목적을 위해 사용된다.

[0065] 본 발명의 화합물이 호변이성질체 형태로 발생할 수 있는 경우에, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포괄한다.

[0066] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형체를 포괄한다. 본 발명의 화합물의 동위원소 변형체는 본 발명의 화합물 내의 적어도 1개의 원자가 동일한 원자 번호의, 그러나 자연에서 통상적으로 또는 우세하게 발생하는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 또 다른 원자로 교환되어 있는 화합물을 의미하는 것으로서 이해된다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황,

플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 2H (중수소), 3H (삼중수소), 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 32P, 33P, 33S, 34S, 35S, 36S, 18F, 36Cl, 82Br, 123I, 124I, 129I 및 131I이다. 본 발명의 화합물의 특정한 동위원소 변형체, 예컨대, 특히 1개 이상의 방사성 동위원소가 혼입되어 있는 것들은, 예를 들어, 체내 작용 메카니즘 또는 활성 성분 분포의 검사에 유익할 수 있으며; 비교적 용이한 제조성 및 검출능 때문에, 특히 3H 또는 14C 동위원소로 표지된 화합물이 이러한 목적에 적합하다. 게다가, 동위원소, 예를 들어 중수소의 혼입은 화합물의 보다 큰 대사 안정성의 결과로서의 특정한 치료 이익, 예를 들어 체내 반감기의 연장 또는 요구되는 활성 용량의 감소를 야기할 수 있고; 본 발명의 화합물의 이러한 변형은 따라서 일부 경우에 또한 본 발명의 바람직한 실시양태를 구성할 수 있다. 본 발명의 화합물의 동위원소 변형체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예를 들어 이하에 추가로 기재된 방법 및 작업 실시예에 기재된 절차에 의해, 각각의 시약 및/또는 출발 화합물의 상응하는 동위원소 변형을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0067] 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 결정질 및 다형체 형태를 추가로 제공하며, 여기서 다형체는 단일 다형체로서 또는 다수의 다형체의 혼합물로서 모든 농도 범위로 존재할 수 있다.

[0068] 본 발명은 게다가 또한 본 발명의 화합물의 전구약물을 포괄한다. 본 문맥에서 용어 "전구약물"은 그 자체로는 생물학적 활성 또는 불활성일 수 있으나, 체내에서 그의 체류 시간 동안에 본 발명의 화합물로 (예를 들어 대사적으로 또는 가수분해적으로) 전환되는 화합물을 지칭한다.

[0069] 본 발명의 문맥에서, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 하기 의미를 갖는다:

[0070] 본 발명의 문맥에서 알킬은 명시된 특정한 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 기를 나타낸다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, tert-부틸, n-펜틸, 1-에틸프로필, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1-에틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다. 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸 및 2,2-디메틸프로필이 바람직하다.

[0071] 본 발명의 문맥에서 시클로알킬은 각각의 경우에 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 알킬 기이다. 바람직한 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.

[0072] 본 발명의 문맥에서 알콕시는 명시된 특정한 개수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알콕시 기를 나타낸다. 1 내지 6개의 탄소 원자가 바람직하다. 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 1-메틸프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 이소펜톡시, 1-에틸프로폭시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 3-메틸부톡시 및 n-헥속시를 포함한다. 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알콕시 기가 특히 바람직하다. 바람직한 것으로서 언급될 수 있는 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸프로폭시, n-부톡시 및 이소부톡시이다.

[0073] 본 발명의 문맥에서 할로겐은 플루오린, 염소 및 브로민이다. 플루오린이 바람직하다.

[0074] 본 발명의 문맥에서 히드록실은 OH이다

[0075] 모노시클릭 포화 헤테로시클릴은 4 내지 6개의 고리 원자를 갖고 O, S, SO 및 $SO_2$의 군으로부터의 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는 모노시클릭 포화 헤테로시클릴이다. O, SO 및 $SO_2$의 군으로부터의 헤테로원자 또는 헤테로기를 갖는헤테로시클릴이 바람직하다. 예는, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-3-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-2-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일, 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일 또는 1,1-디옥시도티에탄-3-일을 포함한다. 여기서 옥세탄 및 테트라히드로푸란이 특히 바람직하다. 옥세탄-3-일이 매우 특히 바람직하다.

[0076] 결합에서 기호 *는 분자에서의 부착 부위를 나타낸다.

[0077] 본 발명에 따른 화합물에서 기가 치환되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 기는 일- 또는 다치환될 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 1회 초과로 발생하는 모든 기는 서로 독립적으로 정의된다. 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 치환기에 의한 치환이 바람직하다.

[0078] $R^1$의 바람직한 실시양태는 1, 2 또는 3개의 플루오린 원자에 의해 치환된 $C_2$-$C_6$-알킬 기이다. 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필 및 4,4,4-트리플루오로부틸이 특히 바람직하다. 4,4,4-트리플루오로부틸 기

가 매우 특히 바람직하다.

[0079] $R^1$의 추가로 바람직한 실시양태는 1 또는 2개의 히드록실 기(들) 또는 1개의 $C_1$-$C_3$-알콕시 또는 삼-플루오린-치환된 $C_1$-$C_3$-알콕시에 의해 치환된 $C_2$-$C_6$-알킬 기이다. 히드록실 또는 $C_1$-$C_3$-알콕시 또는 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시에 의해 치환된 $C_2$-$C_5$-알킬 기가 특히 바람직하다. 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸 또는 2-히드록시에틸이 매우 특히 바람직하다. 3-히드록시-3-메틸부틸 기가 특별히 바람직하다.

[0080] 추가로 바람직하게는, $R^1$은 $C_1$-$C_6$-알킬-$SO_2$ 기에 의해 치환된 $C_2$-$C_6$-알킬 기이다. 메틸-$SO_2$-치환된 $C_2$-$C_4$-알킬 기가 특히 바람직하다. $R^1$의 경우 2-(메틸술포닐)에틸 또는 3-(메틸술포닐)프로필이 특별히 바람직하다. 후자의 기로부터, 2-(메틸술포닐)에틸이 특히 바람직하다.

[0081] 추가적으로 바람직하게는, $R^1$은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-3-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-2-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일, 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일 또는 1,1-디옥시도티에탄-3-일에 의해 치환되는 $C_1$-$C_3$-알킬 기이다. 옥세탄 기에 의해 치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기가 특히 바람직하다. $R^1$의 경우 옥세탄-3-일메틸 기가 특별히 바람직하다.

[0082] 항상 동일한 정의를 갖는 $R^2$ 및 $R^3$의 경우, 수소 또는 메틸이 바람직하다. 메틸이 특히 바람직하다.

[0083] $R^4$의 경우에, 비치환되거나 또는 일- 또는 다-할로겐-치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기, 또는 1개의 히드록실 기에 의해 치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기, 또는 1개의 히드록실 기 및 3개의 플루오린 원자에 의해 치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기가 바람직하다.

[0084] $R^4$의 경우, 하기 기가 특히 바람직하다: 메틸, 에틸, 트리플루오로-$C_1$-$C_3$-알킬, 디플루오로-$C_1$-$C_3$-알킬, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시프로판-2-일 및 2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸. $R^4$의 경우, 메틸, 트리플루오로메틸 및 디플루오로메틸 기가 특히 바람직하다. 여기서 트리플루오로메틸 기가 특히 바람직하다.

[0085] $R^5$의 바람직한 실시양태는 수소, 플루오린, 염소 또는 $C_1$-$C_3$-알킬이다. 보다 바람직하게는, $R^5$는 수소, 플루오린 또는 메틸이다. 가장 바람직하게는, $R^5$는 수소 또는 플루오린이다.

[0086] $R^4$가 메틸 또는 트리플루오로메틸이고 $R^5$가 플루오린인 화합물이 또한 특히 바람직하다. $R^4$가 메틸이고 $R^5$가 플루오린이며, 여기서 $R^5$가 $R^4$에 대해 오르토 위치에 있는 화합물이 매우 특히 바람직하다.

[0087] $R^6$의 경우, 바람직한 실시양태는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-3-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-2-일, 1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일, 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-2-일, 1,1-디옥시도티에탄-2-일 또는 1,1-디옥시도티에탄-3-일을 포함한다. 여기서 옥세타닐이 특히 바람직하다. 옥세탄-3-일이 매우 특히 바람직하다.

[0088] $R^7$은 관능기 -$SO_2$- 및 -SO-에 독점적으로 연결되며, 즉 $R^7$-치환된 -$SO_2$- 또는 SO 기이다. 이와 관련하여, $R^7$은 바람직하게는 $C_1$-$C_4$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_4$-알킬 기는 비치환되거나 히드록실에 의해 또는 시클로프로필에 의해 일치환되거나 3개의 플루오린 원자에 의해 치환된다. $R^7$의 경우 시클로프로필 기가 추가적으로 바람직하다. $R^7$의 경우 메틸, 에틸 또는 히드록시에틸이 특히 바람직하다. $R^7$의 경우 메틸이 매우 특히 바람직하다.

[0089] 이는, $R^1$의 문맥에서, $R^7SO_2$- 또는 $R^7SO$-에 의해 치환된 $C_1$-$C_6$-알킬 기의 경우에, $C_1$-$C_6$-알킬-$SO_2$ 또는 $C_1$-$C_6$-알킬-SO에 의해 치환된 $C_1$-$C_6$-알킬이 바람직하다는 것을 의미한다. $R^1$의 경우, 여기서 메틸술포닐에틸 및 메틸술포

닐프로필이 특별히 바람직하다. 여기서 메틸술포닐에틸이 매우 특히 바람직하다.

[0090] $R^8$의 경우, 비치환된 $C_1$-$C_4$-알킬 기 또는 삼-플루오린-치환된 $C_1$-$C_4$-알킬 기가 바람직하다. 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이 특히 바람직하다. 메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이 매우 특히 바람직하다.

[0091] $R^1$이 $C_1$-$C_6$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_6$-알킬 기는 비치환되거나 플루오린, 히드록실 또는 $R^6$, $R^7SO_2$, $R^7SO$ 또는 $R^8O$ 기에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환되고;

[0092] $R^2$ 및 $R^3$이 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

[0093] $R^4$가 할로겐, 시아노 또는 $C_1$-$C_3$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_3$-알킬 기는 비치환되거나 또는 할로겐 또는 히드록실에 의해 동일하거나 상이하게 일- 또는 다치환되고;

[0094] $R^5$가 수소, 플루오린, 염소 또는 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

[0095] $R^6$이 옥세타닐 또는 테트라히드로푸라닐이고;

[0096] $R^7$이 $C_1$-$C_4$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_4$-알킬 기는 비치환되거나 히드록실에 의해 또는 시클로프로필에 의해 일치환되거나 3개의 플루오린 원자에 의해 치환되고;

[0097] $R^8$이 비치환된 $C_1$-$C_4$-알킬 또는 삼-플루오린-치환된 $C_1$-$C_4$-알킬인 화학식 I의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물이 바람직하다.

[0098] $R^1$이 $C_2$-$C_6$-알킬 (여기서 $C_2$-$C_6$-알킬은 비치환되거나,

[0099] $C_2$-$C_6$-알킬은 일-, 이- 또는 삼-플루오린-치환되거나

[0100] $C_2$-$C_6$-알킬은 히드록실, $R^6$, $R^7SO_2$, 또는 $R^8O$에 의해 일치환된다)이거나,

[0101] $R^1$이 옥세타닐-치환된 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

[0102] $R^2$ 및 $R^3$이 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 메틸이고;

[0103] $R^4$가 비치환되거나 또는 일- 또는 다-할로겐-치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기, 또는 1개의 히드록실 기에 의해 치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기, 또는 1개의 히드록실 기 및 3개의 플루오린 원자에 의해 치환된 $C_1$-$C_3$-알킬 기이고;

[0104] $R^5$가 수소, 플루오린 또는 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

[0105] $R^7$이 $C_1$-$C_3$-알킬이고;

[0106] $R^8$이 $C_1$-$C_4$-알킬이며, 여기서 $C_1$-$C_4$-알킬 기는 비치환되거나 또는 일-, 이- 또는 삼-플루오린-치환된 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물이 추가적으로 바람직하다.

[0107] $R^1$이 히드록실 또는 $C_1$-$C_3$-알콕시 또는 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 트리플루오로메틸에 의해 치환된 $C_2$-$C_5$-알킬 기이거나

[0108] 메틸-$SO_2$-치환된 $C_2$-$C_4$-알킬 기이거나

[0109] 옥세탄-3-일-치환된 $C_1$-$C_2$-알킬 기이고;

[0110] $R^2$ 및 $R^3$이 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 수소 또는 메틸이고;

[0111] $R^4$가 메틸, 에틸, 트리플루오로-$C_1$-$C_3$-알킬, 디플루오로-$C_1$-$C_3$-알킬, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시프로판-2-일 및 2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸이고

[0112] $R^5$가 수소, 플루오린 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물이 또한 특히 바람직하다.

[0113] $R^1$이 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 2-(메틸술포닐)에틸 또는 3-(메틸술포닐)프로필이고;

[0114] $R^2$ 및 $R^3$이 둘 다 메틸 또는 수소이고

[0115] $R^4$가 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고

[0116] $R^5$가 수소 또는 플루오린인 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물이 매우 특히 바람직하다.

[0117] $R^1$이 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-히드록시-2-메틸프로필,

[0118] 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(메틸술포닐)에틸이고;

[0119] $R^2$ 및 $R^3$이 둘 다 메틸이고;

[0120] $R^4$가 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

[0121] $R^5$가 수소인 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물이 또한 매우 특히 바람직하다.

[0122] $R^1$이 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-히드록시-2-메틸프로필,

[0123] 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(메틸술포닐)에틸이고;

[0124] $R^2$ 및 $R^3$이 둘 다 메틸이고;

[0125] $R^4$가 메틸이고

[0126] $R^5$가 플루오린이며, 여기서 $R^5$가 $R^4$에 대해 오르토 위치에 있는 것인 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물이 또한 추가적으로 특히 바람직하다.

[0127] 본 발명은 하기 화합물을 특별히 제공한다:

[0128] 1) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0129] 2) N-[6-(히드록시메틸)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0130] 3) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-메톡시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0131] 4) N-[6-(히드록시메틸)-2-(3-메톡시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0132] 5) N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카

르복스아미드

[0133] 6) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0134] 7) N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0135] 8) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(옥세탄-3-일메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0136] 9) N-[6-(히드록시메틸)-2-(옥세탄-3-일메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0137] 10) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(메틸술포닐)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0138] 11) N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0139] 12) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[2-(메틸술포닐)에틸]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0140] 13) 6-(디플루오로메틸)-N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

[0141] 14) 6-(디플루오로메틸)-N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[2-(메틸술포닐)에틸]-2H-인다졸-5-일}피리딘-2-카르복스아미드

[0142] 15) 6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

[0143] 16) N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0144] 17) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(트리플루오로메톡시)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

[0145] 18) N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드

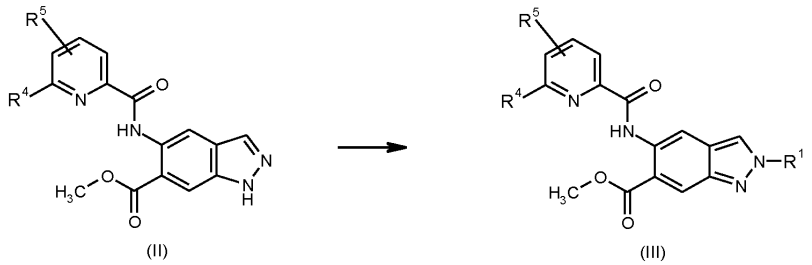
[0146] 19) 5-플루오로-N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-메틸피리딘-2-카르복스아미드

[0147] 20) N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-메틸피리딘-2-카르복스아미드

[0148] 21) 6-(2-히드록시프로판-2-일)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

[0149] 22) N-{2-[2-(1-히드록시시클로프로필)에틸]-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드.

[0150] 본 발명은 화학식 II를 적절하게 치환된 알킬 할라이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트와 탄산칼륨의 존재하에 반응시킴으로써 화학식 II의 화합물로부터 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다.



(II) (III)

[0151]

[0152] 상기 식에서,

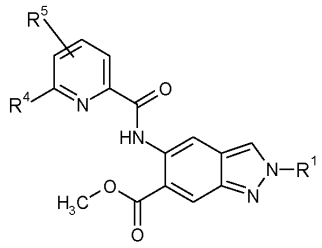
[0153] $R^1$은 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(1-히드록시시클로프로필)에틸이고;

[0154] $R^4$는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고;

[0155] $R^5$는 수소 또는 플루오린이다.

[0156] 본 발명은 화학식 III의 화합물 및 그의 부분입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 그의 대사산물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 염의 용매화물을 추가로 제공한다.

[0157] <화학식 III>



[0158]

[0159] 상기 식에서,

[0160] $R^1$은 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시부틸, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 2-(메틸술포닐)에틸, 3-(메틸술포닐)프로필 또는 2-(1-히드록시시클로프로필)에틸이고;

[0161] $R^4$는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고;

[0162] $R^5$는 수소 또는 플루오린이다.

[0163] 하기 화학식 III의 화합물이 특별히 바람직하다:

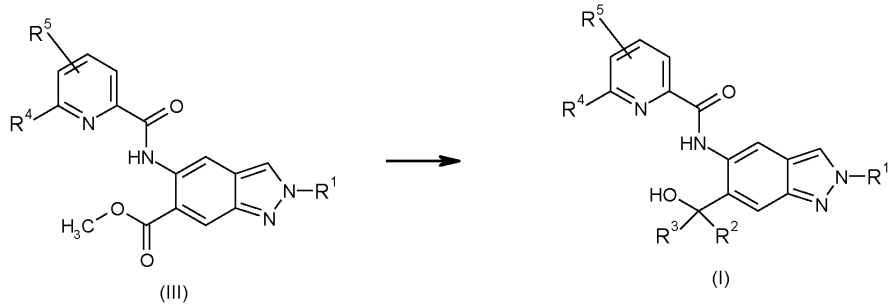
[0164] 메틸 5-{[(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)카르보닐]아미노}-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 및

[0165] 메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트.

[0166] 화학식 III의 화합물은 화학식 I의 화합물의 일부의 제조에 적합하다.

[0167] 더욱이, 화학식 III의 화합물은 인터류킨-1 수용체 연관 키나제-4 (IRAK4)의 억제제이다.

[0168] 본 발명은 메틸마그네슘 브로마이드를 사용하여 그리냐르 반응에 의해 화학식 III의 화합물로부터 화학식 I의 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다.



(III) (I)

[0169]

[0170] 상기 식에서,

[0171] $R^1$은 4,4,4-트리플루오로부틸, 3-히드록시-3-메틸부틸, 3-히드록시부틸, 3-메톡시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시-2,2-디메틸프로필, 3-트리플루오로메톡시프로필, 2-메톡시에틸, 2-히드록시에틸, 3-(메틸술포닐)프로필 2-(1-히드록시시클로프로필)에틸이고;

[0172] $R^2$ 및 $R^3$은 메틸이고;

[0173] $R^4$는 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 메틸이고;

[0174] $R^5$는 수소 또는 플루오린이다.

[0175] 본 발명의 화합물은 IRAK4 키나제의 억제제로서 작용하고, 예측할 수 없는 유용한 약리학적 활성 스펙트럼을 갖는다.

[0176] 따라서, 상기 언급된 대상에 더하여, 본 발명은 인간 및 동물에서 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도를 또한 제공한다.

[0177] 본 발명의 IRAK4 억제제를 사용한 부인과 장애, 염증성 피부 장애, 심혈관 장애, 폐 장애, 눈 장애, 자가면역 장애, 통증 장애, 대사성 장애, 통풍, 간 장애, 대사 증후군, 인슐린 저항성 및 암의 치료 및/또는 예방은 특히 바람직하다.

[0178] 본 발명의 화합물은 다양한 장애 및 질환-관련된 상태, 특별히 TLR (TLR3 제외) 및/또는 IL-1 수용체 패밀리에 의해 매개되는 장애 및/또는 그의 병리상태가 IRAK4에 의해 직접 매개되는 장애의 예방 및/또는 치료에 적합하다. IRAK4-연관 장애는 다발성 경화증, 죽상동맥경화증, 심근 경색, 알츠하이머병, 바이러스-유도 심근염, 통풍, 보그트-고야나기-하라다 증후군, 홍반성 루푸스, 건선, 척추관절염 및 관절염을 포함한다.

[0179] 본 발명의 화합물은 MyD88 및 TLR (TLR3 제외)에 의해 매개되는 장애의 예방 및/또는 치료에 또한 사용될 수 있다. 이는 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 척추관절염 (특별히 건선성 척추관절염 및 베크테레브병), 대사 증후군, 예를 들어 인슐린 저항성, 당뇨병, 골관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 패혈증, 다발성- 및 피부근염, 피부 장애, 예컨대 건선, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 전위 여드름 및 심상성 여드름, 폐 장애, 예컨대 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 간질성 폐 질환 (ILD), 유육종증 및 폐 고혈압을 포함한다.

[0180] 본 발명의 화합물의 작용 메카니즘 때문에, 이들은 TLR-매개 장애인 베체트병, 통풍, 자궁내막증 및 자궁내막증-연관 통증 및 다른 자궁내막증-연관 증상, 예컨대 월경 곤란증, 성교통, 배뇨곤란 및 배변곤란의 예방 및/또는 치료에 적합하다. 게다가, 본 발명의 화합물은 이식 거부, 홍반성 루푸스, 성인형 스틸병 및 만성 염증성 장 질환, 예컨대 궤양성 결장염 및 크론병의 경우에 예방 및/또는 치료에 적합하다.

[0181] 이미 열거된 장애에 더하여, 본 발명의 화합물의 용도는 하기 장애의 치료 및/또는 예방에 또한 적합하다: 눈 장애, 예컨대 각막염, 알레르기성 결막염, 건성 각결막염, 황반 변성 및 포도막염; 심혈관 장애, 예컨대 죽상동맥경화증, 심근 재관류 손상, 심근 경색, 고혈압 및 신경 장애, 예컨대 알츠하이머병, 뇌졸증 및 파킨슨병.

[0182] 본 발명의 화합물의 작용 메카니즘은 TLR 및 IL-1 수용체 패밀리에 의해 매개되는 간 장애, 특별히 NAFLD, NASH, ASH, 간 섬유증 및 간 경변증의 예방 및/또는 치료를 또한 가능하게 한다.

[0183] 가려움증 및 통증, 특별히 급성, 만성, 염증성 및 신경병증성 통증의 예방 및/또는 치료는 본 발명의 화합물에

의해 또한 제공된다.

[0184] 본 발명의 화합물의 작용 메카니즘 때문에, 이들은 종양학 장애, 예컨대 림프종, 만성 림프성 백혈병, 흑색종, 간 세포 암종, 유방암, 전립선암 및 Ras-의존성 종양의 예방 및/또는 치료에 적합하다.

[0185] 더욱이, 본 발명의 화합물은 IL-1 수용체 패밀리를 통해 매개되는 장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 이들 장애는 CAPS (크리오피린-연관 주기성 증후군), 예를 들어 FCAS (가족성 한랭 자가염증성 증후군), MWS (머클-웰스 증후군), NOMID (신생아기 발생 다기관 염증성 질환) 및 CONCA (만성 영아, 신경계, 피부, 및 관절) 증후군, FMF (가족성 지중해 열), HIDS (과-IgD 증후군), TRAPS (종양 괴사 인자 수용체 1-연관 주기성 증후군), 소아 특발성 관절염, 성인형 스틸병, 아다만티아데스-베체트병, 류마티스 관절염, 건선, 관절염, 베크테레브병, 골관절염, 건성 각결막염 및 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 홍반성 루푸스, 원형 탈모증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 및 심근 경색의 후유증을 포함한다. 폐 장애, 예컨대 천식, COPD, 특발성 간질성 폐렴 및 ARDS, 부인과 장애, 예컨대 자궁내막증 및 자궁내막증-연관 통증 및 다른 자궁내막증-연관 증상, 예컨대 월경 곤란증, 성교통, 배뇨곤란 및 배변곤란, 만성-염증성 장 질환, 예컨대 크론병 및 궤양성 결장염은 IL-1 수용체 패밀리의 조절이상과 연관되고, 본 발명의 화합물의 치료적 및/또는 예방적 용도에 적합하다.

[0186] 본 발명의 화합물은 IL-1 수용체 패밀리-매개 신경 장애, 예컨대 뇌졸증, 알츠하이머병, 두개 뇌 외상, 및 피부과 장애, 예컨대 건선, 아토피 피부염, 전위 여드름, 원형 탈모증 및 알레르기성 접촉 피부염의 치료 및/또는 예방에 또한 사용될 수 있다.

[0187] 게다가, 본 발명의 화합물은 통증 장애, 특별히 급성, 만성, 염증성 및 신경병증성 통증의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 이는 바람직하게는 통각 과민, 이질통, 관절염 (예컨대 골관절염, 류마티스 관절염 및 척추관절염)으로부터의 통증, 월경전 통증, 자궁내막증-연관 통증, 수술 후 통증, 간질성 방광염으로부터의 통증, CRPS (복합부위 통증 증후군), 삼차 신경통, 전립선염으로부터의 통증, 척수 손상에 의해 유발된 통증, 염증-유도 통증, 하부 요통, 암 통증, 화학요법-연관 통증, HIV 치료-유도 신경병증, 화상-유도 통증 및 만성 통증을 포함한다.

[0188] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 사용하여, 장애, 특별히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 추가로 또한 제공한다.

[0189] 본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생, 경과 또는 진행의 억제, 지연, 저지, 완화, 약화, 제한, 감소, 저해, 격퇴 또는 치유를 포함한다. 용어 "요법"은 여기서 용어 "치료"와 동의어인 것으로 이해된다.

[0190] 용어 "방지", "예방" 또는 "배제"는 본 발명의 문맥에서 동의어로 사용되고, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생 또는 진행에 걸리거나, 이를 경험하거나, 이를 앓거나 또는 이를 가질 위험의 회피 또는 감소를 지칭한다.

[0191] 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 완전할 수 있다.

[0192] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는, 필요한 경우, 다른 활성 성분과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명은, 특별히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 및 1종 이상의 추가의 활성 성분을 함유하는 의약을 추가로 제공한다. 조합에 적합한 활성 성분의 바람직한 예는 다음을 포함한다:

[0193] 일반적으로, 활성 성분, 예컨대 항박테리아제 (예를 들어 페니실린, 반코마이신, 시프로플록사신), 항바이러스제 (예를 들어 아시클로버, 오셀타미버) 및 항진균제 (예를 들어 나프티핀, 니스타틴) 물질 및 감마 글로불린, 면역조정 및 면역억제 화합물, 예컨대 시클로스포린, 메토트렉사트(Methotrexat)®, TNF 길항제 (예를 들어 휴미라(Humira)®, 에타네르셉트(Etanercept), 인플릭시맙(Infliximab)) IL-1 억제제 (예를 들어 아나킨라(Anakinra), 카나키누맙(Canakinumab), 릴로나셉크(Rilonacept)), 포스포디에스테라제 억제제 (예를 들어 아프레밀라스트(Apremilast)), Jak/STAT 억제제 (예를 들어 토파시티닙(Tofacitinib), 바리시티닙(Baricitinib), GLPG0634), 레플루노미드, 시클로포스파미드, 리툭시맙, 벨리무맙, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드 (예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손, 베타메타손), 시클로포스파미드, 아자티오프린 및 술파살라진; 파라세타몰, 비-스테로이드성 항염증 물질(NSAID) (아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락, 셀레콕시브, 콜키신)이 언급될 수 있다.

[0194] 종양 요법을 위해 다음이 언급될 수 있다: 면역요법 (예를 들어 알데스류킨, 알렘투주맙, 바실릭시맙, 카투막소맙, 셀모류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 에쿨리주맙, 에드레콜로맙, 겜투주맙, 이브리투모맙 티욱세탄, 이미퀴모드, 인터페론-알파, 인터페론 베타, 인터페론-감마, 이필리무맙, 레날리도미드, 레노그라스틴, 미파무

르티드, 오파투무맙, 오프렐베킨, 피시바닐, 플레릭사포르, 폴리사카라이드-K, 사르그라모스팀, 시폴류셀-T, 타소네르민, 세셀류킨, 토실리주맙), 항증식성 물질, 예를 들어 그러나 비제한적으로 암사크린, 아르글라빈, 삼산화비소, 아스파라기나제, 블레오마이신, 부술판, 닥티노마이신, 독세탁셀, 에피루비신, 퀩플로마이신, 트라스투주맙, 리툭시맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 토시투모맙, 아로마타제 억제제 (예를 들어 엑세메스탄, 파드로졸, 포르메스탄, 레트로졸, 아나스트로졸, 보로졸), 항에스트로겐 (예를 들어 클로르마디논, 풀베스트란트, 메피티오스탄, 타목시펜, 토레미펜), 에스트로겐 (예를 들어 에스트라디올, 폴리에스트라디올 포스페이트, 랄록시펜), 게스타겐 (예를 들어 메드록시프로게스테론, 메게스트롤), 토포이소머라제 I 억제제 (예를 들어 이리노테칸, 토포테칸), 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어 암루비신, 다우노루비신, 엘립티니우마세테이트, 에톱포시드, 이다루비신, 미톡산트론, 테니포시드), 마이크로튜불-활성 물질 (예를 들어 카바지탁셀, 에리불린, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 텔로머라제 억제제 (예를 들어 이메텔스타트), 알킬화 물질 및 히스톤 데아세틸라제 억제제 (예를 들어 벤다무스틴, 카르무스틴, 클로르메틴, 다카르바진, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 로무스틴, 미토브로니톨, 미톨락톨, 니무스틴 프레드리무스틴, 프로카르바진, 라니무스틴, 스트렙토조토신, 테모졸로미드, 티오테파, 트레오술판, 트로포스파미드, 보리노스타트, 로미뎁신, 파노비노스타트); 세포 분화 과정에 영향을 미치는 물질, 예컨대 아바렐릭스, 아미노글루티미드, 벡사로텐, MMP 억제제 (퀩티드 모방체, 비-퀩티드 모방체 및 테트라시클린, 예를 들어, 마리마스타트, BAY 12-9566, BMS-275291, 클로드로네이트, 프리노마스타트, 독시시클린), mTOR 억제제 (예를 들어 시롤리무스, 에베롤리무스, 템시롤리무스, 조타롤리무스), 항대사산물 (예를 들어 클로파라빈, 독시플루리딘, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 시타라빈, 플루다라빈, 메르캅토푸린, 메토트렉사트, 페메트렉시드, 랄티트렉시드, 테가푸르, 티오구아닌), 백금 화합물 (예를 들어 카르보플라틴, 시플라틴, 시스플라티눔, 엡타플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴); 항혈관신생 화합물 (예를 들어 베바시주맙), 항안드로겐 화합물 (예를 들어 베박시주맙, 엔잘루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론, 시프로테론 아세테이트), 프로테아솜 억제제 (예를 들어 보르테조밉, 카르필조밉, 오프로조밉, ONYX0914); 고나도리베린 효능제 및 길항제 (예를 들어 아바렐릭스, 부세렐린, 데스로렐린, 가니렐릭스, 고세렐린, 히스트렐린, 트립토렐린, 데가렐릭스, 류프로렐린), 메티오닌 아미노펩티다제 억제제 (예를 들어 벤가미드 유도체, TNP-470, PPI-2458), 헤파라나제 억제제 (예를 들어 SST0001, PI-88); 유전자 변형 Ras 단백질에 대한 억제제 (예를 들어 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 로나파르닙, 티피파르닙), HSP90 억제제 (예를 들어 겔다마이신 유도체, 예컨대 17-알릴아미노겔다나마이신, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 17-DMAG, 레타스피마이신 히드로클로라이드, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), 키네신 스핀들 단백질 억제제 (예를 들어 SB715992, SB743921, 펜타미딘/클로르프로마진), MEK (미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제) 억제제 (예를 들어 트라메티닙, BAY 86-9766 (레파메티닙), AZD6244), 키나제 억제제 (예를 들어 소라페닙, 레고라페닙, 라파티닙, 수텐트(Sutent)®, 다사티닙, 세툭시맙, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 로니시클립, 수니티닙, 반데타닙, 베무라페닙), 헤지호그 신호전달 억제제 (예를 들어 시클로파민, 비스모데깁), BTK (브루톤 티로신 키나제) 억제제 (예를 들어 이브루티닙), JAK/pan-JAK (야누스 키나제) 억제제 (예를 들어 SB-1578, 바리시티닙, 토파시티닙, 파크리티닙, 모멜로티닙, 룩솔리티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348), PI3K 억제제 (예를 들어 BAY 1082439, BAY 80-6946 (코판리십), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, 부파를리십, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, 이델라리십), SYK (비장 티로신 키나제) 억제제 (예를 들어 포스타마티닙, 엑셀레어, PRT-062607), p53 유전자 요법, 비스포스포네이트 (예를 들어 에티드로네이트, 클로드로네이트, 틸루드로네이트, 파미드로네이트, 알렌드론산, 이반드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드로네이트). 조합을 위해 하기 활성 성분이 예로서 그러나 비제한적으로 또한 언급될 수 있다: 리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 에스트로겐과 조합된 독소루비신, 빈크리스틴, 클로람부실, 플루다라빈, 덱사메타손, 클라드리빈, 프레드니손, 131I-chTNT, 아비라테론, 아클라루비신, 알리트레티노인, 비산트렌, 칼슘 폴리네이트, 칼슘 레보폴리네이트, 카페시타빈, 카르모푸르, 클로드론산, 로미플로스팀, 크리산타스파제, 다르베포에틴 알파, 데시타빈, 데노수맙, 디브로스피디움 클로라이드, 엘트롬보패그, 엔도스타틴, 에피티오스타놀, 에포에틴 알파, 필그라스팀, 포테무스틴, 갈륨 니트레이트, 겜시타빈, 글루톡심, 히스타민 디히드로클로라이드, 히드록시카르바미드, 임프로술판, 익사베필론, 란레오티드, 렌티난, 레바미솔, 리수리드, 로니다민, 마소프로콜, 메틸테스토스테론, 메톡살렌, 메틸 아미노레불리네이트, 밀테포신, 미토구아존, 미토마이신, 미토탄, 네랄라빈, 니모투주맙, 니트라크린, 오메프라졸, 팔리페르민, 파니투무맙, 페가스파르가제, PEG 에포에틴 베타 (메톡시-PEG 에포에틴 베타), 페그필그라스팀, peg 인터페론 알파-2b, 펜타조신, 펜토스타틴, 퍼포스파미드, 피라루비신, 플리카마이신, 폴리글루삼, 포르피머 소듐, 프랄라트렉세이트, 퀴나골리드, 라족산, 시조피란, 소부족산, 소듐 글리시디다졸, 타미바로텐, 테가푸르 및 기메라실 및 오테라실의 조합, 테스토스테론, 테트로포스민, 탈리도미드, 티말파신, 트라벡테딘, 트레티노인, 트리로스탄, 트립토판, 우베니멕스, 바프레오티드, 이트륨-90 유리 마이크로스피어,

지노스타틴, 지노스타틴 스티말라머.

[0195] 본 발명의 IRAK4 억제제를 사용한 약물 치료가 동반되거나, 비-약물 종양 요법, 예컨대 화학요법, 방사선요법 또는 광선요법이 종료된 후, 본 발명의 IRAK4 억제제를 사용한 약물 치료에 의해 보충되는, 비-약물 종양 요법, 예컨대 화학요법 (예를 들어 아자시티딘, 벨로테칸, 에노시타빈, 멜팔란, 발루비신, 빈플루닌, 조루비신), 방사선요법 (예를 들어 I-125 시드, 팔라듐-103 시드, 라듐-223 클로라이드) 또는 광선요법 (예를 들어 테모포르핀, 탈라포르핀)의 조합이 종양 요법에 또한 적합하다.

[0196] 상기 언급된 것들에 더하여, 본 발명의 IRAK4 억제제는 하기 활성 성분과 또한 조합될 수 있다:

[0197] 알츠하이머 요법을 위한 활성 성분, 예를 들어, 아세틸콜린에스테라제 억제제 (예를 들어 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 타크린), NMDA (N-메틸-D-아스파르테이트) 수용체 길항제 (예를 들어 메만틴); 파킨슨병의 치료를 위한 L-도파/카르비도파 (L-3,4-디히드록시페닐알라닌), COMT (카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제) 억제제 (예를 들어 엔타카폰), 도파민 효능제 (예를 들어 로피니롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴), MAO-B (모노아미노옥시다제-B) 억제제 (예를 들어 셀레길린), 항콜린제 (예를 들어 트리헥시페니딜) 및 NMDA 길항제 (예를 들어 아만타딘); 다발성 경화증의 치료를 위한 베타-인터페론 (IFN-베타) (예를 들어 IFN 베타-1b, IFN 베타-1a 아보넥스(Avonex)® 및 베타페론(Betaferon)®), 글라티라머 아세테이트, 이뮤노글로불린, 나탈리주맙, 핑골리모드 및 면역억제제, 예컨대 미톡산트론, 아자티오프린 및 시클로포스파미드; 폐 장애의 치료를 위한 물질, 예를 들어, 베타-2-교감신경흥분제 (예를 들어 살부타몰), 항콜린제 (예를 들어 글리코피로늄), 메틸크산틴 (예를 들어 테오필린), 류코트리엔 수용체 길항제 (예를 들어 몬테루카스트), PDE-4 (포스포디에스테라제 유형 4) 억제제 (예를 들어 로플루밀라스트), 메토트렉세이트, IgE 항체, 아자티오프린 및 시클로포스파미드, 코르티솔-함유 제제; 골관절염을 치료하기 위한 물질, 예컨대 비-스테로이드성 항염증 물질 (NSAID). 언급된 2가지 요법에 더하여, B-세포 및 T-세포 요법을 위해 메토트렉세이트 및 생물제제 (예를 들어 리툭시맙, 아바타셉트)가 류마티스 장애, 예를 들어 류마티스 관절염, 척추관절염 및 소아 특발성 관절염을 위해 언급될 수 있다. 신경영양 물질, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제 (예를 들어 도네페질), MAO (모노아미노옥시다제) 억제제 (예를 들어 셀레길린), 인터페론 및 항경련성 약물 (예를 들어 가바펜틴); 심혈관 장애의 치료를 위한 활성 성분, 예컨대 베타-차단제 (예를 들어 메토프롤롤), ACE 억제제 (예를 들어 베나제프릴), 안지오텐신 수용체 차단제 (예를 들어 로사르탄, 발사르탄), 이뇨제 (예를 들어 히드로클로로티아지드), 칼슘 채널 차단제 (예를 들어 니페디핀), 스타틴 (예를 들어 심바스타틴); 당뇨병 및 대사 증후군의 치료를 위한, 항당뇨병 약물, 예를 들어, 메트포르민, 글리니드 (예를 들어 나테글리니드), DPP-4 (디펩티딜 펩티다제-4) 억제제 (예를 들어 리나그립틴, 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴), SGLT2 (소듐/글루코스 공수송체 2) 억제제/ 글리플로진 (예를 들어 다파글리플로진, 엠파글리플로진), 인크레틴 모방제 (호르몬 글루코스-의존성 인슐린분비자극 펩티드 (GIP) 및 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1) 유사체/효능제) (예를 들어 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드), α-글루코시다제 억제제 (예를 들어 아카르보스, 미글리톨, 보글리비오스) 및 술포닐우레아 (예를 들어 글리벤클라미드, 톨부타미드), 인슐린 감작제 (예를 들어 피오글리타존) 및 인슐린 요법 (예를 들어 NPH 인슐린, 인슐린 리스프로), 저혈당증의 치료를 위한 물질. 지질-저하 약물, 예를 들어 피브레이트 (예를 들어 베자피브레이트, 에토피브레이트, 페노피브레이트, 겜피브로질), 니코틴산 유도체 (예를 들어 니코틴산/라로피프란트), 에제티밉, 스타틴 (예를 들어 심바스타틴, 플루바스타틴), 음이온 교환체 (예를 들어 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레세벨람). 만성-염증성 질환의 치료를 위한 활성 성분, 예컨대 메살라진, 술파살라진, 아자티오프린, 6-메르캅토퓨린 또는 메토트렉세이트, 프로바이오틱스 박테리아 (무타플로르, VSL#3®, 락토바실루스 GG(*Lactobacillus GG*), 락토바실루스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*), 엘. 아시도필루스(*L. acidophilus*), 엘. 카세이(*L. casei*), 비피도박테리움 인판티스(*Bifidobacterium infantis*) 35624, 엔테로코쿠스 페시움(*Enterococcus fecium*) SF68, 비피도박테리움 롱굼(*Bifidobacterium longum*), 에스케리키아 콜라이 니슬(*Escherichia coli Nissle*) 1917, 항생제, 예를 들어 시프로플록사신 및 메트로니다졸, 항설사 약물, 예를 들어, 로페라미드, 또는 완하제 (비사코딜). 홍반성 루푸스의 치료를 위한 면역억제제, 예컨대 글루코코르티코이드 및 비-스테로이드성 항염증 물질 (NSAID), 코르티손, 클로로퀸, 시클로스포린, 아자티오프린, 벨리무맙, 리툭시맙, 시클로포스파미드. 예로서 그러나 비제한적으로, 장기 이식을 위한 칼시뉴린 억제제 (예를 들어 타크롤리무스 및 시클로스포린), 세포 분열 억제제 (예를 들어 아자티오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 미코페놀산, 에베롤리무스 또는 시롤리무스), 라파마이신, 바실릭시맙, 다클리주맙, 항-CD3 항체, 항-T-림프구 글로불린/항림프구 글로불린. 피부과 장애를 위한 비타민 D3 유사체, 예를 들어, 칼시포트리올, 타칼시톨 또는 칼시트리올, 살리실산, 우레아, 시클로스포린, 메토트렉세이트, 에팔리주맙.

[0198] 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한, 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 및 1종 이상의 추가의 활성 성

분, 특별히 EP4 억제제 (프로스타글란딘 E2 수용체 4 억제제), P2X3 억제제 (P2X 퓨리노셉터 3), PTGES 억제제 (프로스타글란딘 E 신타제 억제제) 또는 AKR1C3 억제제 (알도-켑토 환원효소 패밀리 1 구성원 C3 억제제)를 포함하는 의약이 또한 언급되어야 한다.

[0199] 본 발명의 화합물은 전신으로 및/또는 국부로 작용할 수 있다. 이 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 피부, 경피 또는 결막 경로에 의해, 귀를 통해 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.

[0200] 본 발명의 화합물은 이들 투여 경로에 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.

[0201] 경구 투여에 적합한 투여 형태는, 선행 기술에 따라 작용하고 본 발명의 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 방출하고 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태의 본 발명의 화합물을 함유하는 것들, 예를 들어 정제 (비코팅된 또는 코팅된 정제, 예를 들어 본 발명의 화합물의 방출을 제어하는 위액-내성 또는 지연-용해 또는 불용성 코팅이 사용됨), 구강 내에서 신속하게 붕해하는 정제 또는 필름/오블레이트, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 분말, 에멀젼, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이다.

[0202] 비경구 투여는 흡수 단계를 회피하면서 (예를 들어 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내 경로에 의해) 또는 흡수를 포함하면서 (예를 들어 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내 경로에 의해) 달성될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀젼, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입 제제를 포함한다.

[0203] 다른 투여 경로를 위해, 적합한 예는 흡입가능한 의약 형태 (분말 흡입기, 네뷸라이저 포함), 점비제, 용액 또는 스프레이, 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제, 필름/오블레이트 또는 캡슐, 좌제, 귀 또는 안구 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들어 패치), 유액, 페이스트, 발포체, 살포 분말, 임플란트 또는 스텐트이다.

[0204] 경구 또는 비경구 투여, 특히 경구 투여가 바람직하다.

[0205] 본 발명의 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 공지된 방식 그 자체로 달성될 수 있다. 이들 부형제는 담체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들어 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 소듐 도데실술페이트, 폴리옥시소르비탄 올레에이트), 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어 알부민), 안정화제 (예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산), 착색제 (예를 들어 무기 안료, 예를 들어 산화철) 및 향미제 및/또는 냄새 보정제를 포함한다.

[0206] 본 발명은 적어도 1종의 본 발명의 화합물을, 전형적으로 1종 이상의 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제를 포함하는 의약, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 추가로 제공한다.

[0207] 일반적으로, 비경구 투여의 경우에 약 0.001 내지 1 mg/체중 kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.5 mg/체중 kg의 양을 투여하여 효과적인 결과를 달성하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 경구 투여의 경우에 투여량은 약 0.01 내지 100 mg/체중 kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 20 mg/체중 kg, 가장 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/체중 kg이다.

[0208] 그럼에도 불구하고, 일부 경우에 구체적으로 체중, 투여 경로, 활성 성분에 대한 개체 반응, 제제의 특성 및 투여를 수행하는 시간 또는 간격에 따라, 명시된 양으로부터 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 상기 언급된 최소량 미만을 사용하여 관리하는 것으로 충분할 수 있으며, 한편 다른 경우에, 언급된 상한을 초과하여야만 한다. 보다 많은 양의 투여의 경우에, 이를 하루에 걸쳐 수회의 개별 용량으로 분할하는 것이 권고될 수 있다.

[0209] 하기 작업 실시예는 본 발명을 예시한다. 본 발명은 실시예에 제한되지는 않는다.

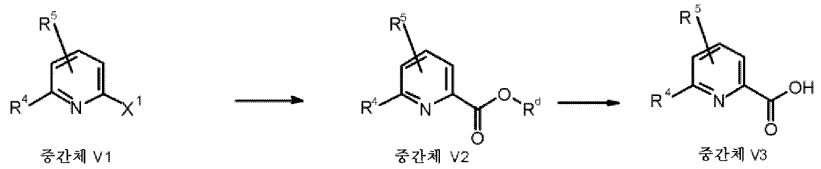
[0210] 달리 명시되지 않는 한, 하기 시험 및 실시예에서의 백분율은 중량 백분율이고; 부는 중량부이다. 액체/액체 용액에 대한 용매 비, 희석 비 및 농도 데이터는 각각의 경우에 부피를 기준으로 한다.

[0211] **본 발명의 화합물의 제조**

[0212] 본 발명에 따른 화합물의 제조는 하기 합성 반응식에 의해 예시된다.

[0213] 본 발명의 화합물의 합성에 사용된 출발 물질은 카르복실산 (중간체 V3)이며, 이들은 상업적으로 입수가능하거나 문헌으로부터 공지된 경로에 의해 또는 문헌으로부터 공지된 경로와 유사하게 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [European Journal of Organic Chemistry 2003, 8, 1559 - 1568], [Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 9, 2446 - 2458], [Synthetic Communications 2012, 42, 658 - 666], [Tetrahedron, 2004, 60, 51, 11869 - 11874]을 참조한다) (예를 들어, 합성 반응식 1을 참조한다). 일부 카르복실산 V3은 카르복실 에스테르 (중간체 V2)로부터 가수분해 (예를 들어, 에틸 6-(히드록시메틸)피리딘-2-카르복실레이트와 메탄올 중 수산화나트륨 수용액의 반응, WO200411328을 비교한다)에 의해 또는 - *tert*-부틸 에스테르의 경우에 - 산, 예를 들어 염화수소 또는 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해 (예를 들어, 문헌 [Dalton Transactions, 2014, 43, 19, 7176 - 7190]을 비교한다) 진행하여 제조될 수 있다. 카르복실산 V3은 그의 알칼리 금속 염의 형태로 또한 사용될 수 있다. 중간체 V2는 치환기 $X^1$로서 염소, 브로민 또는 아이오딘을 보유하는 중합체 V1로부터, 일산화탄소 분위기 중에서, 임의로 승압하에, 포스핀 리간드, 예를 들어 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 팔라듐 화합물, 예를 들어 팔라듐(II) 아세테이트, 및 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재하에, 용매, 예를 들어 디메틸 술폭시드 중 에탄올 또는 메탄올을 첨가하여 반응시켜 임의로 또한 제조될 수 있다 (제조 방법에 대해, 예를 들어, WO2012112743, WO 2005082866, 문헌 [Chemical Communications (Cambridge, England), 2003, 15, 1948 - 1949], WO200661715를 참조한다). 중간체 V1은 상업적으로 입수가능하거나 문헌으로부터 공지된 경로에 의해 제조될 수 있다. 실례가 되는 제조 방법은 WO 2012061926, 문헌 [European Journal of Organic Chemistry, 2002, 2, 327 - 330], [Synthesis, 2004, 10, 1619 - 1624], [Journal of the American Chemical Society, 2013, 135, 32, 12122 - 12134], [Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 16, 4039 - 4043], US2007185058, WO2009117421에 상세히 설명되어 있다.

[0214] <합성 반응식 1>

[0215] 

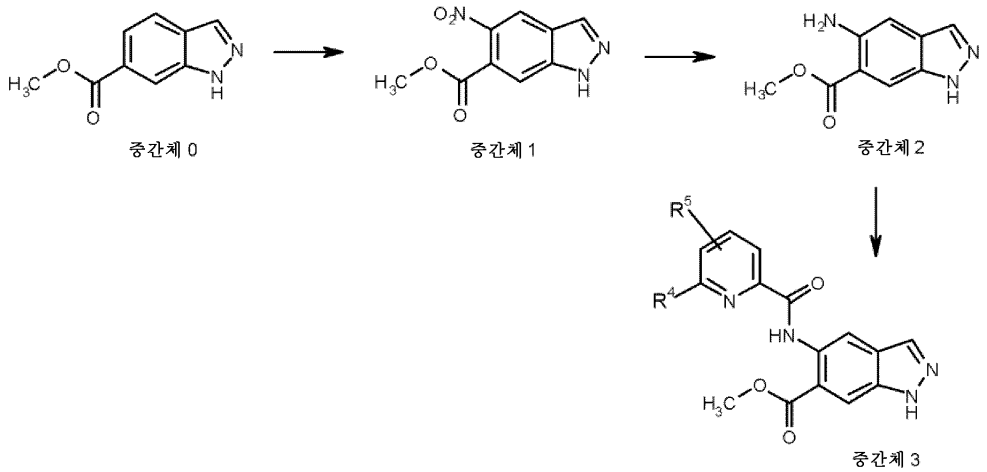

[0216] ($X^1$은 염소, 브로민 또는 아이오딘이다.

[0217] $R^d$는 메틸, 에틸, 벤질 또는 *tert*-부틸이다.

[0218] $R^4$, $R^5$ 각각은 화학식 I에 정의된 바와 같다.)

[0219] 메틸 5-아미노-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 2)는 메틸 1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 0)로부터 WO 2008/001883과 유사하게 팔라듐/목탄의 존재하에 수소로 중간체 1의 니트로 기의 질화 및 환원에 의해 합성 반응식 2에 따라 진행하여 수득될 수 있다. 중간체 2로부터 진행되는 중간체 3의 제조의 경우, 문헌 (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Vol.3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Chapter 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606)으로부터 공지된 다양한 커플링 시약을 사용하는 것이 가능하다. 예를 들어, 커플링제로서 1-히드록시-1H-벤조트리아졸 수화물 (HOBt, WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093), (1H-벤조트리아졸-1-일옥시)(디메틸아미노)-N,N-디메틸메탄이미늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU, CAS 125700-67-6), (디메틸아미노)-N,N-디메틸(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, CAS 148893-10-1), 프로판포스폰산 무수물 (에틸 아세테이트 또는 DMF 중의 용액으로서, CAS68957-94-8) 또는 디-1H-이미다졸-1-일메탄온 (CDI)과 조합된 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드를, 각각의 경우에 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민을 반응 혼합물에 첨가하여, 사용하는 것이 가능하다. THF 중 TBTU 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민의 사용이 바람직하다.

[0220] <합성 반응식 2>




[0221]

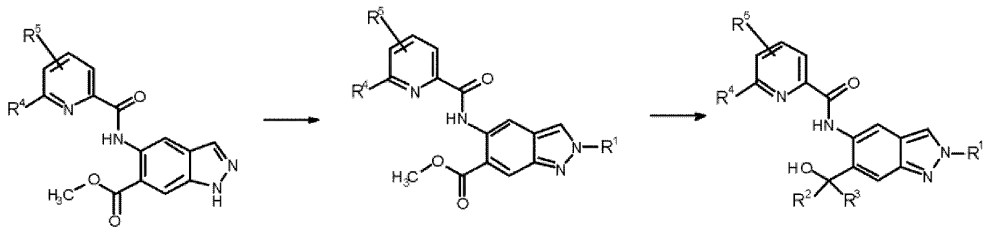
[0222] (치환기 $R^4$, $R^5$ 각각은 화학식 I에 정의된 바와 같다.)

[0223] 중간체 3으로부터 진행하여, 2-치환된 인다졸 유도체 (중간체 4)를 제조하는 것이 가능하다 (합성 반응식 3을 참조한다). 이 목적을 위해 유용한 반응은 임의로 치환된 알킬 클로라이드, 알킬 브로마이드, 알킬 아이오다이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트를 사용하는 반응들을 포함한다. 사용된 알킬 할라이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트는 상업적으로 입수가능하거나 문헌으로부터 공지된 경로와 유사하게 제조될 수 있다 (알킬 4-메틸벤젠술포네이트의 제조의 경우, 한 예는 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재하에 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드와 적절한 알콜의 반응이다; 예를 들어, 문헌 [Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 12 4277 - 4294]을 참조한다). 임의로, 알킬 클로라이드 또는 알킬 브로마이드의 사용의 경우에, 알칼리 금속 아이오딘화물, 예컨대 아이오딘화칼륨 또는 아이오딘화나트륨을 첨가하는 것이 또한 가능하다. 사용된 염기는, 예를 들어, 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 수소화나트륨일 수 있다. 반응성 알킬 할라이드의 경우에, 일부 경우에 N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민을 사용하는 것이 또한 가능하다. 유용한 용매는, 예를 들어, 1-메틸피롤리딘-2-온, DMF, DMSO 또는 THF를 포함한다. 임의로, 사용된 알킬 할라이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트는 사전에 보호기로 임의로 보호된 관능기를 가질 수 있다 (문헌 [P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541]을 또한 참조한다). 예를 들어, 1개 이상의 히드록실 기를 갖는 알킬 할라이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트가 사용되는 경우, 이들 히드록실 기는 *tert*-부틸(디메틸)실릴 기 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 유사한 규소-함유 보호기에 의해 임의로 보호될 수 있다. 대안적으로, 히드록실 기는 테트라히드로-2H-피란 (THP) 기에 의해 또는 아세틸 또는 벤조일 기에 의해 또한 보호될 수 있다. 그 다음에, 사용된 보호기는 중간체 4의 합성 후에 또는 달리 화학식 I의 합성 후에 탈착될 수 있다. 예를 들어, *tert*-부틸(디메틸실릴) 기가 보호기로서 사용되는 경우, 이는 예를 들어, 용매, 예컨대 THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 탈착될 수 있다. THP 보호기는, 예를 들어, 4-메틸벤젠술폰산 (임의로 일수화물 형태로)을 사용하여 탈착될 수 있다. 아세틸 기 또는 벤조일 기는 수산화나트륨 수용액으로 처리함으로써 탈착될 수 있다.

[0224] 임의로, 사용된 알킬 할라이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 산화 또는 환원 반응에 의해 전환될 수 있는 관능기를 함유할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [*Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag]을 참조한다). 예를 들어, 관능기가 술피드 기인 경우, 이는 문헌에 공지된 방법에 의해 술폭시드 또는 술폰 기로 산화될 수 있다. 술폭시드 기의 경우에, 이는 마찬가지로 술폰 기로 산화될 수 있다. 이들 산화 단계의 경우, 예를 들어, 3-클로로퍼벤조산 (CAS 937-14-4)을 사용하는 것이 가능하다 (이 점에 관해서는, 2-(메틸술파닐)에틸-1H-피라졸 유도체의 2-(메틸술피닐)에틸-1H-피라졸 유도체로의 산화 및 추가의 2-(메틸술파닐)에틸-1H-피라졸 유도체의 2-(메틸술포닐)에틸-1H-피라졸 유도체로의 산화에 대해서 예를 들어, US201094000을 또한 참조한다). 사용된 알킬 할라이드 또는 토실레이트가 케토 기를 함유하는 경우, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 환원 방법에 의해 알콜 기로 환원될 수 있다 (예를 들어, 수소화붕소나트륨의 사용의 경우 문헌 [Chemische Berichte, 1980, 113, 1907 - 1920]을 참조한다). 이들 산화 또는 환원 단계는 중간체 4의 합성 후에, 또는 달리 화학식 I의 본 발명의 화합물의 합성 후에 수행될 수 있다. 대안적으로, 중간체 4는 임의로 치환된 알킬 알콜과 중간체 3의 미츠노부(Mitsunobu) 반응 (예를 들

어, 문헌 [K. C. K. Swamy et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2551 - 2651]을 참조한다)을 통해 제조될 수 있다. 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (CAS 2446-83-5) 또는 문헌 (K. C. K. Swamy et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2551 - 2651)에 언급된 추가의 디아젠 유도체와 조합하여 다양한 포스핀, 예컨대 트리페닐포스핀, 트리부틸포스핀 또는 1,2-디페닐포스피노에탄을 이용하는 것이 가능하다. 트리페닐포스핀 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트의 사용이 바람직하다. 알킬 알콜이 관능기를 보유한다면 - 알킬 할라이드와의 상기 언급된 반응의 경우에서와 같이 - 공지된 보호기 전략의 경우 (추가의 지침은 문헌 [P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541]에서 찾을 수 있다) 및 - 알킬 할라이드와의 상기 언급된 반응의 경우에서와 같이 - 산화 또는 환원 단계의 경우 중간체 4의 합성에 상응하여 또는 달리 화학식 I의 본 발명의 화합물의 합성 후에 수행하는 것이 가능하다. 중간체 4로부터 진행하여, $R^2$ 및 $R^3$이 $C_1$-$C_6$-알킬로서 정의되는 (여기서 $R^2$ 및 $R^3$은 동일한 정의를 갖는다) 화학식 I의 본 발명의 화합물은 그리냐르 반응에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어, EP 2489663에서 메틸마그네슘 브로마이드와 메틸 1H-인다졸-6-카르복실레이트 유도체의 반응을 비교한다). 그리냐르 반응의 경우, 알킬마그네슘 할라이드를 사용하는 것이 가능하다. THF 또는 디에틸 에테르 중, 또는 달리 THF와 디에틸 에테르의 혼합물 중 메틸마그네슘 클로라이드 또는 메틸마그네슘 브로마이드가 특히 바람직하다. 대안적으로, 중간체 4로부터 진행하여, $R^2$ 및 $R^3$이 $C_1$-$C_6$-알킬로서 정의되는 (여기서 $R^2$ 및 $R^3$은 동일한 정의를 갖는다) 화학식 I의 본 발명의 화합물은 알킬리튬 시약과의 반응에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어, WO2006116412에서, 이소프로필리튬 또는 tert-부틸리튬과 메틸 2-아미노-4-클로로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실레이트 유도체의 반응을 비교한다). 중간체 4로부터 진행하여, THF 중 수소화알루미늄리튬, THF 중 수소화붕소리튬 또는 THF 중 수소화붕소나트륨과의, 임의로 메탄올을 첨가하여, 또는 수소화붕소리튬과 수소화붕소나트륨의 혼합물을 사용한 환원에 의해 $R^2$ 및 $R^3$이 H로서 정의되는 화학식 I의 본 발명의 화합물을 제조하는 것이 가능하다.

[0225] <합성 반응식 3>




[0226]

[0227] (치환기 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 각각은 화학식 I에 정의된 바와 같다.)

[0228] 중간체 3으로부터 진행하여, $R^2$ 및 $R^3$이 $C_1$-$C_6$-알킬로서 정의되는 (여기서 $R^2$ 및 $R^3$은 동일한 정의를 갖는다) 중간체 5는 그리냐르 반응에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어, 합성 반응식 4를 비교한다). 이 목적을 위해, THF 중 또는 디에틸 에테르 중 또는 달리 THF와 디에틸 에테르의 혼합물 중 적합한 알킬마그네슘 할라이드, 예를 들어 메틸마그네슘 클로라이드 또는 메틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것이 가능하다.

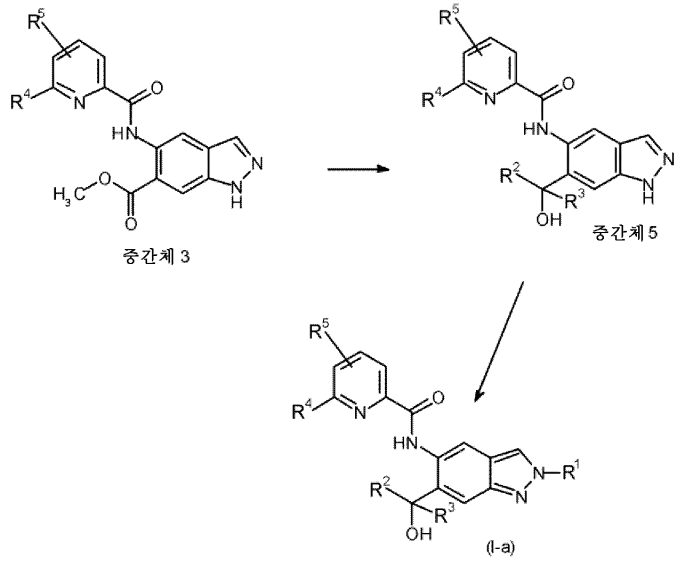
[0229] 중간체 5로부터 진행하여, 그 다음에 $R^2$ 및 $R^3$이 $C_1$-$C_6$-알킬로서 정의되는 (여기서 $R^2$ 및 $R^3$은 동일한 정의를 갖는다) 본 발명의 화합물 (I)의 일부 (I-a)를 제조하는 것이 가능하다. 이 목적을 위해, 합성 반응식 3 (중간체 3의 제조)과 유사하게, 유용한 반응은 임의로 치환된 알킬 클로라이드, 알킬 브로마이드, 알킬 아이오다이드 또는 알킬 4-메틸벤젠술포네이트와의 중간체 5의 반응이다. 합성 반응식 3에 기재된 것들과 유사하게 보호기 전략을 사용하는 것이 가능하다.

[0230] 대안적으로, $R^2$ 및 $R^3$이 $C_1$-$C_6$-알킬로서 정의되는 (여기서 $R^2$ 및 $R^3$은 동일한 정의를 갖는다) 본 발명의 화합물 (I)의 일부 (I-a)의 제조를 위해, 임의로 치환된 알킬 알콜과 중간체 5의 미츠노부 반응을 사용하는 것이 가능하다 (합성 반응식 3과 유사하게).

[0231] 화학식 I-a의 화합물에서 $R^1$이 적합한 관능기를 포함하는 경우, 후속적으로, 합성 반응식 3과 유사하게, 추가의

본 발명의 화합물의 제조를 위해 산화 또는 환원 반응을 사용하는 것이 임의로 가능하다.

[0232] <합성 반응식 4>




[0233]

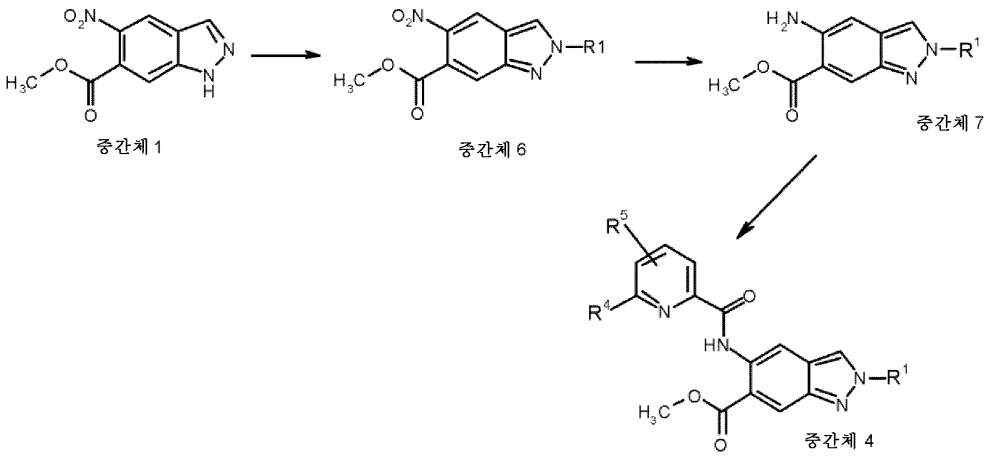
[0234] (치환기 $R^1$, $R^4$, $R^5$ 각각은 화학식 I에 정의된 바와 같다. $R^2$ 및 $R^3$은 항상 동일한 정의를 갖고 둘 다 $C_1$-$C_6$-알킬이다.)

[0235] 중간체 1로부터 진행하여, 대안적인 방식으로 중간체 4를 제조하는 것이 가능하다 (합성 반응식 5를 참조한다). 가장 먼저, 중간체 1을 합성 반응식 3 (중간체 3으로부터 중간체 4의 제조)에서와 같은 방법에 의해 중간체 6으로 전환시킨다.

[0236] 그 다음에 중간체 6은 니트로 기의 환원에 의해 중간체 7로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 니트로 기는 수소 분위기 하에 탄소상 팔라듐으로 (예를 들어, 6-이소프로폭시-5-니트로-1H-인다졸의 6-이소프로폭시-1H-인다졸-5-아민으로의 환원에 대해 WO2013174744를 비교한다) 또는 물 및 에탄올 중 철 및 염화암모늄의 사용에 의해 (예를 들어, 또한 문헌 [Journal of the Chemical Society, 1955, 2412-2419]을 참조한다), 또는 염화주석(II) (CAS 7772-99-8)의 사용에 의해 환원시킬 수 있다. 물 및 에탄올 중 철 및 염화암모늄의 사용이 바람직하다. 중간체 7로부터 중간체 4의 제조는 합성 반응식 2 (중간체 2로부터 중간체 3의 제조)와 유사하게 수행될 수 있다.

[0237] 합성 반응식 3에 대해 기재된 바와 같이, 합성 반응식 5의 경우에도 보호기 전략을 사용하는 것이 임의로 가능하다. 임의로, 합성 반응식 3에 대해 기재된 바와 같이, 중간체 6 또는 중간체 7로부터 진행하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 산화 반응 또는 환원 반응을 수행하는 것이 추가로 가능하다 (예를 들어, 문헌 [*Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag]을 비교한다).

[0238] <합성 반응식 5>




[0239]

[0240] (치환기 $R^1$, $R^4$, $R^5$ 각각은 화학식 I에 정의된 바와 같다.)

[0241] **실시예 화합물의 합성**

[0242] **약어 및 설명**

| | |
|---|---|
| DMF | *N,N*-디메틸포름아미드 |
| DMSO | 디메틸 술폭시드 |
| THF | 테트라히드로푸란 |
| RT | 실온 |
| HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| h | 시간(들) |
| HCOOH | 포름산 |
| MeCN | 아세토니트릴 |
| 분 | 분(들) |
| UPLC | 초고성능 액체 크로마토그래피 |
| DAD | 다이오드 어레이 검출기 |
| ELSD | 증발 광산란 검출기 |
| ESI | 전기분무 이온화 |
| SQD | 단일 사중극자 검출기 |
| CPG | 코어-폴링된 정밀형 유리 |
| $NH_3$ | 암모니아 |

[0243]

[0244] 용어 *염화나트륨 용액*은 항상 포화 염화나트륨 수용액을 의미한다.

[0245] 중간체 및 실시예의 화학명은 ACD / LABS (배치 버전 12.01.) 소프트웨어를 사용하여 생성되었다.

[0246] **방법**

[0247] 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 그의 전구체 및/또는 중간체는 LC-MS에 의해 분석하였다.

[0248] 방법 A1: UPLC (MeCN-HCOOH):

[0249] 기기: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC-MS SQD 3001; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 부피%의 포름산 (99%), 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1.6분 1-99% B, 1.6-2.0분 99% B; 유량

0.8 ml/분; 온도: 60℃; 주입: 2 μl; DAD 스캔: 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, 스캔 범위 160-1000 m/z; ELSD.

[0250] 방법 A2: UPLC (MeCN-$NH_3$):

[0251] 기기: 워터스 액퀴티 UPLC-MS SQD 3001; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm; 용리액 A: 물 + 0.2 부피%의 암모니아 (32%), 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1.6분 1-99% B, 1.6-2.0분 99% B; 유량 0.8 ml/분; 온도: 60℃; 주입: 2 μl; DAD 스캔: 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, 스캔 범위 160-1000 m/z; ELSD.

[0252] 방법 A3: (LC-MS)

[0253] 기기: 애질런트(Agilent) 1290 인피니티(Infinity) LC; 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 1.7 50 x 2.1 mm; 용리액 A: 물 + 0.05 부피%의 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.05 부피%의 포름산; 구배: 0-1.7분 2-90% B, 1.7-2.0분 90% B; 유량 1.2 ml/분; 온도: 60℃; 주입: 2 μl; DAD 스캔: 190-390 nm; MS: 애질런트 TOF 6230.

[0254] 방법 A4: (LC-MS)

[0255] 기기: 워터스 액퀴티; 칼럼: 키네텍스(Kinetex) (페노메넥스(Phenomenex)), 50 x 2 mm; 용리액 A: 물 + 0.05 부피%의 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.05 부피%의 포름산; 구배: 0-1.9분 1-99% B, 1.9-2.1분 99% B; 유량 1.5 ml/분; 온도: 60℃; 주입: 0.5 μl; DAD 스캔: 200-400 nm.

[0256] 일부 경우에, 본 발명의 화합물 및 그의 전구체 및/또는 중간체를 하기 실례가 되는 정제용 HPLC 방법에 의해 정제하였다:

[0257] 방법 P1: 시스템: 워터스 자동정제 시스템: 펌프 2545, 샘플 매니저 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18 5 μm 100 x 30 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 부피%의 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-8분 10-100% B, 8-10분 100% B; 유량: 50 ml/분; 온도: 실온; 용액: 최대 250 mg / 최대 2.5 ml DMSO 또는 DMF; 주입: 1 x 2.5 ml; 검출: DAD 스캔 범위 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, 스캔 범위 160-1000 m/z.

[0258] 방법 P2: 시스템: 워터스 자동정제 시스템: 펌프 254, 샘플 매니저 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100; 칼럼: 엑스브리지 C18 5 μm 10 x 30 mm; 용리액 A: 물 + 0.2 부피%의 암모니아 (32%), 용리액 B: 메탄올; 구배: 0-8분 30-70% B; 유량: 50 ml/분; 온도: 실온; 검출: DAD 스캔 범위 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, 스캔 범위 160-1000 m/z; ELSD.

[0259] 방법 P3: 시스템: 라보매틱(Labomatic), 펌프: HD-5000, 분획 수집기: 라보콜(LABOCOL) 배리오(Vario)-4000, UV 검출기: 크나우어(Knauer) UVD 2.1S; 칼럼: 엑스브리지 C18 5 μm 100x30 mm; 용리액 A: 물 + 0.2 부피%의 암모니아 (25%), 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-1분 15% B, 1-6.3분 15-55% B, 6.3-6.4분 55-100% B, 6.4-7.4분 100% B; 유량: 60 ml/분; 온도: 실온; 용액: 최대 250 mg / 2 ml DMSO; 주입: 2 x 2 ml; 검출: UV 218 nm; 소프트웨어: SCPA PrepCon5.

[0260] 방법 P4: 시스템: 라보매틱, 펌프: HD-5000, 분획 수집기: 라보콜 배리오-4000, UV 검출기: 크나우어 UVD 2.1S; 칼럼: 크로마토렉스(Chromatorex) RP C18 10 μm 125 x 30 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 부피%의 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-15분 65 - 100% B; 유량: 60 ml/분; 온도: 실온; 용액: 최대 250 mg / 2 ml DMSO; 주입: 2 x 2 ml; 검출: UV 254 nm; 소프트웨어: SCPA PrepCon5.

[0261] 방법 P5: 시스템: 세피아텍(Sepiatec): Prep SFC100, 칼럼: 키랄팩(Chiralpak) IA 5 μm 250x20 mm; 용리액 A: 이산화탄소, 용리액 B: 에탄올; 구배: 등용매 20% B; 유량: 80 ml/분; 온도: 40℃; 용액: 최대 250 mg / 2 ml DMSO; 주입: 5 x 0.4 mL; 검출: UV 254 nm.

[0262] 방법 P6: 시스템: 애질런트: Prep 1200, 2 x prep 펌프, DLA, MWD, 길슨(Gilson): 액체 취급기(Liquid Handler) 215; 칼럼: 키랄셀(Chiralcel) OJ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액 A: 헥산, 용리액 B: 에탄올; 구배: 등용매 30% B; 유량: 25 ml/분; 온도: 25℃; 용액: 187 mg / 8 ml 에탄올/메탄올; 주입: 8 x 1.0 ml; 검출: UV 280 nm.

[0263] 방법 P7: 시스템: 라보매틱, 펌프: HD-5000, 분획 수집기: 라보콜 배리오-4000, UV 검출기: 크나우어 UVD 2.1S; 칼럼: 엑스브리지 C18 5 μm 100 x 30 mm; 용리액 A: 물 + 0.1 부피%의 포름산, 용리액 B: 아세토니트릴; 구배: 0-3분: 65% B 등용매, 3-13분: 65-100% B; 유량: 60 ml/분; 온도: 실온; 용액: 최대 250 mg / 2 ml DMSO; 주입: 2 x 2 ml; 검출: UV 254 nm.

[0264] 방법 P8: 시스템: 애질런트: Prep 1200, 2 x prep 펌프, DLA, MWD, 길슨: 액체 취급기 215; 칼럼: 키랄팩 IF 5

μm 250 x 20 mm; 용리액 A: 에탄올, 용리액 B: 메탄올; 구배: 등용매 50% B; 유량: 25 ml/분; 온도: 25℃; 용액: 600 mg / 7 ml N,N-디메틸포름아미드; 주입: 10 x 0.7 ml; 검출: UV 254 nm.

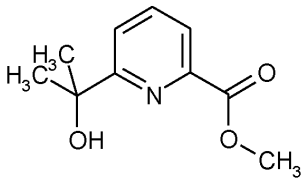
[0265] 일부 경우에, 물질 혼합물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0266] 일부의 본 발명의 화합물 및 그의 전구체 및/또는 중간체를 제조하기 위해, 바이오타지(Biotage)로부터의 이솔레라(Isolera)® 장치를 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 정제 ("플래시 크로마토그래피")를 수행하였다. 이는 바이오타지로부터의 카트리지, 예를 들어 상이한 크기의 "SNAP 카트리지, KP_SIL" 카트리지 및 상이한 크기의 인터킴(Interchim)으로부터의 "인터킴 퓨리플래시 실리카(Interchim Puriflash Silica) HP 15UM 플래시 칼럼" 카트리지를 사용하여 행하였다.

[0267] **출발 물질**

[0268] 중간체 V2-1

[0269] **메틸 6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-카르복실레이트**

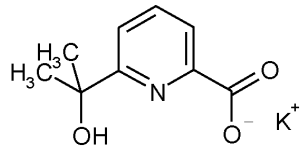
[0270] 

[0271] 2.00 g (9.26 mmol)의 2-(6-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올 (CAS 638218-78-7)을 20 ml의 메탄올 및 20 ml의 DMSO에 용해시켰다. 후속적으로, 250 mg의 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 130 mg의 팔라듐(II) 아세테이트 및 3 ml의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 일산화탄소로 3회 퍼지하고 30분 동안 13 bar 일산화탄소 분위기하에 교반하였다. 일산화탄소 분위기는 진공을 적용함으로써 제거하고 혼합물을 24시간 동안 100℃에서 14 bar 일산화탄소 분위기하에 교반하였다. 오토클레이브를 감압하고, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 이로써 1.60 g의 조 생성물을 수득하였다.

[0272] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 0.76분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 195.00.

[0273] 중간체 V3-1

[0274] **포타슘 6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-카르복실레이트**

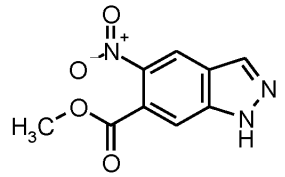
[0275] 

[0276] 1.60 g의 중간체 0-1의 조 생성물을 처음에 15 ml의 메탄올에 충전하고, 0.74 g의 수산화칼륨을 첨가하고 혼합물을 16.5시간 동안 50℃에서 교반하였다. 농축 후에, 이로써 2.1 g의 잔류물을 수득하고 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0277] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 0.47분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 181.00.

[0278] 중간체 1-1

[0279] **메틸 5-니트로-1H-인다졸-6-카르복실레이트**

[0280] 

[0281] 4.60 g (26.1 mmol)의 메틸 1H-인다졸-6-카르복실레이트 (CAS 번호: 170487-40-8)를 120 ml의 황산 (96%)에 용해시키고 CPG 교반기, 적하 깔때기 및 내부 온도계를 갖춘 3구 플라스크에서 -15℃로 냉각하였다. 15분의 기간에 걸쳐, 사전에 제조하고 냉각한 니트로화 산 (5 ml의 65% 질산 중 10 ml의 96% 황산)을 이 용액에 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다 (-13℃의 내부 온도). 반응 혼합물을 얼음에 첨가하고, 침전물을 흡인으로 여과해 내고, 물로 세척하고 감압하에 50℃에서 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 5.49 g의 표제 화합물을 수득하였다.

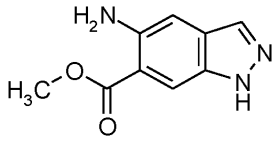
[0282] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 0.75분

[0283] MS (ESIpos): m/z = 222$(M+H)^+$

[0284] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.87 (s, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 13.98 (br. s., 1 H).

[0285] 중간체 2-1

[0286] **메틸 5-아미노-1H-인다졸-6-카르복실레이트**

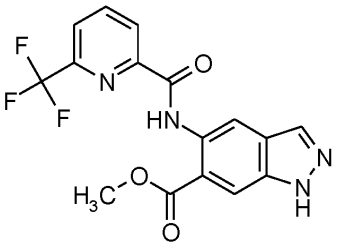
[0287] 

[0288] 4.40 g (19.8 mmol)의 메틸 5-니트로-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 1-1)를 236 ml의 메탄올에 용해시키고 3시간 동안 25℃에서 표준 수소압하에 활성탄 상 팔라듐 1.06 g (0.99 mmol)으로 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터를 메탄올로 세척하고, 여액을 농축하였다. 3.53 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0289] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.85 (s, 3 H) 6.01 (s, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 7.79 - 7.91 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 12.84 (br. s., 1 H).

[0290] 중간체 3-1

[0291] **메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트**

[0292] 

[0293] 4.95 g (25.9 mmol)의 6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산을 처음에 45 ml의 THF에 충전하였다. 9.07 g (28.2 mmol)의 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 4.92 ml (28.2 mmol)의 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 4.50 g (23.5 mmol)의 메틸 5-아미노-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 2-1)를 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 막 필터를 통해 흡인으로 여과하고 고체를 THF 및 물로 세척하고, 밤새 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 7.60 g의 표제 화합물을 수득하였다.

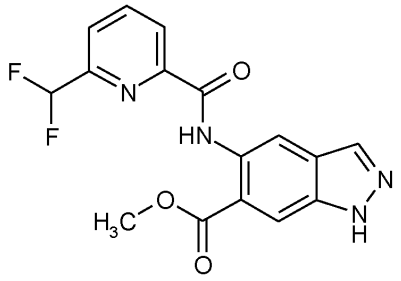
[0294] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.16분

[0295] MS (ESIpos): m/z = 365 $(M+H)^+$

[0296] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.97 (s, 3 H), 8.13 - 8.27 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 12.57 (s, 1 H), 13.44 (s, 1 H).

[0297] 중간체 3-2

[0298] **메틸 5-({[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트**



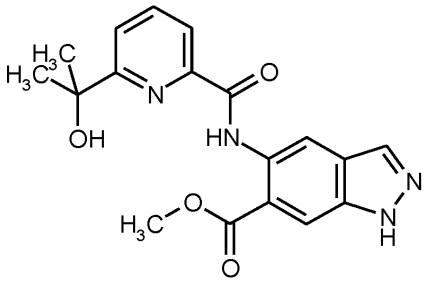
[0299]

[0300] 2.85 g (23.5 mmol)의 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산을 처음에 30 ml의 THF에 충전하였다. 6.05 g (18.8 mmol)의 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 3.3 ml의 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 후속적으로, 3.00 g (15.7 mmol)의 메틸 5-아미노-1H-인다졸-6-카르복실레이트를 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 혼합하고, 침전물을 흡인으로 여과해 내고 물 및 디클로로메탄으로 반복적으로 세척하였다. 이로써 1.53 g (이론치의 27%)의 표제 화합물을 수득하였다. 여액의 상을 분리하고, 유기 상을 농축하고, 소량의 디클로로메탄으로 혼합하고 초음파 조에서 현탁하고, 침전물을 흡인으로 여과해 냈다. 이로써 추가의 1.03 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0301] 1H-NMR (제1 생성물 분획, 300MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.99 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.21 - 8.40 (m, 4H), 9.14 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).

[0302] 중간체 3-3

[0303] **메틸 5-({[6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0304]

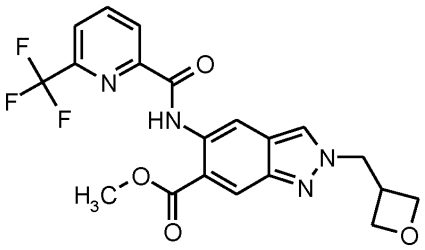
[0305] 2.10 g의 포타슘 6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-카르복실레이트 (중간체 V3-1)를 처음에 15 ml의 THF에 충전하였다. 3.69 g (11.5 mmol)의 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 2.00 ml의 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 후속적으로, 1.83 g (9.58 mmol)의 메틸 5-아미노-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 2-1)를 첨가하고 혼합물을 19시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트와 혼합하고, 용해되지 않은 고체를 여과해 내고, 여액의 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고, 농축하고 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 제거한 후, 1.56 g의 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0306] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.00분 (UV 검출기: TIC 스무스(Smooth)), 실측 질량 354.00.

[0307] 1H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.63 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 5.37(s ,1H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.23(s, 1H),8.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 13.41 (br.s., 1H).

[0308] 중간체 4-1

[0309] **메틸 2-(옥세탄-3-일메틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0310]

[0311] 1.00 g (2.66 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1)를 10 ml의 DMF에 용해시키고, 1.10 g (7.99 mmol)의 탄산칼륨 및 221 mg (1.33 mmol)의 아이오딘화칼륨의 첨가 후, 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 603 mg (3.99 mmol)의 3-브로모메틸옥세탄을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 260 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

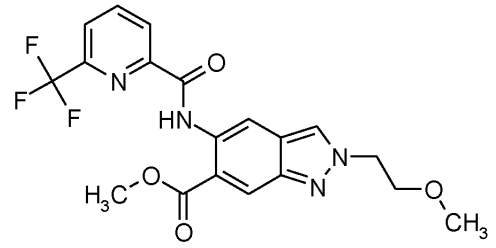
[0312] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.24분

[0313] MS (ESIpos): m/z = 435$(M+H)^+$

[0314] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.49 - 3.64 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.49 (t, 2 H), 4.68 (dd, 2 H), 4.81 (d, 2 H), 8.20 (dd, 1 H), 8.35 - 8.41 (m, 1 H), 8.43 - 8.49 (m, 2 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H).

[0315] 중간체 4-2

[0316] **메틸 2-(2-메톡시에틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0317]

[0318] 1.00 g (2.75 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1)를 5 ml의 DMF에 용해시키고, 387 µl (4.12 mmol)의 2-브로모에틸 메틸 에테르, 1.14 g (8.23 mmol)의 탄산칼륨 및 228 mg (1.37 mmol)의 아이오딘화칼륨을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합해진 유기 상을 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 12 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

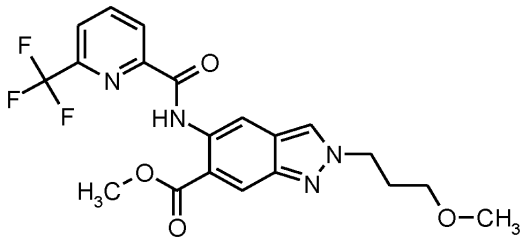
[0319] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.24분

[0320] MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

[0321] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.24 (s, 3 H), 3.86 (t, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.65 (t, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.43 - 8.51 (m, 2 H), 8.52 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H).

[0322] 중간체 4-3

[0323] **메틸 2-(3-메톡시프로필)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0324]

[0325] 1.00 g (2.75 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1)를 5 ml의 DMF에 용해시키고, 460 μl (4.12 mmol)의 1-브로모-3-메톡시프로판, 1.14 g (8.23 mmol)의 탄산칼륨 및 228 mg (1.37 mmol)의 아이오딘화칼륨을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 72시간 동안 25℃에서 교반하고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합해진 유기 상을 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 28 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0326] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.29분

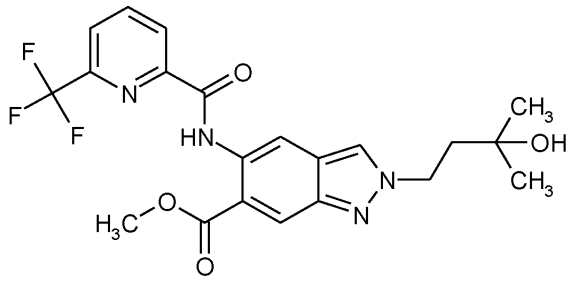
[0327] MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

[0328] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.17 (오중선, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.53 (t, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.45 - 8.49 (m, 2 H), 8.54 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 12.54 (s, 1 H).

[0329] 중간체 4-4

[0330] **메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**

[0331] *제조 방법 1*



[0332]

[0333] 930 mg (2.55 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1), 1.06 g의 탄산칼륨 및 212 mg의 아이오딘화칼륨을 처음에 9 ml의 DMF에 충전하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그 다음에 0.62 ml의 4-브로모-2-메틸부탄-2-올을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 물과 혼합하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 추출물을 포화 염화나트륨 용액으로 3회 세척하고, 여과하고 농축하였다. 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피 정제하여 424 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0334] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.21분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 450.00.

[0335] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.16 (s, 6 H) 2.02 - 2.11 (m, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.51 - 4.60 (m, 3 H) 8.20 (dd, *J*=7.83, 1.01 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.45 (s, 2 H) 8.55 (d, *J*=0.76 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 12.52 (s, 1 H)

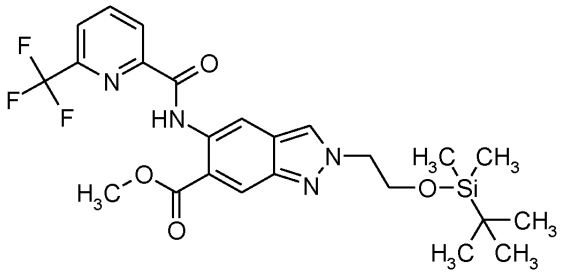
[0336] *제조 방법 2*

[0337] 1.95 g (7.03 mmol)의 메틸 5-아미노-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 7-1)를 처음에 30 ml의 THF에 충전하였다. 1.48 g (7.73 mmol)의 6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산, 2.71 g (8.44 mmol)의 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 1.47 ml (8.44 mmol)의 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민을 첨가하고 혼합물을 20.5시간 동안 25℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트 구배) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 2.79 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0338] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.23분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 450.00.

[0339] 중간체 4-5

[0340] **메틸 2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0341]

[0342] 1.00 g (2.66 mmol, 97%)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1)를 처음에 50 ml의 DMF에 충전하고, 1.10 g (7.99 mmol)의 탄산칼륨 및 221 mg (1.33 mmol)의 아이오딘화칼륨을 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 857 µl (3.99 mmol)의 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란을 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합해진 유기 상을 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 400 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

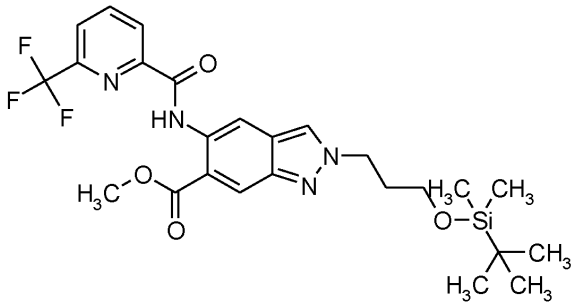
[0343] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.58분

[0344] MS (ESIpos): m/z = 523$(M+H)^+$

[0345] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = -0.18 - -0.13 (m, 6 H), 0.74 (s, 9 H), 3.96 (s, 3 H), 4.08 (t, 2 H), 4.57 (t, 2 H), 8.15 - 8.25 (m, 1 H), 8.32 - 8.43 (m, 1 H), 8.43 - 8.52 (m, 3 H), 9.07 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H).

[0346] 중간체 4-6

[0347] **메틸 2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0348]

[0349] 중간체 4-5와 유사하게, 1.00 g (2.75 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1)를 10 ml의 DMF에 용해시키고, 1.14 g (8.24 mmol)의 탄산칼륨 및

228 mg (1.37 mmol)의 아이오딘화칼륨을 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 1.04 g (4.12 mmol)의 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란을 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배하고 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합해진 유기 상을 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 428 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

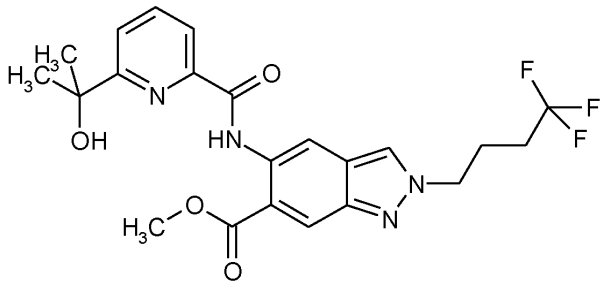
[0350] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.63분

[0351] MS (ESIpos): m/z = 537$(M+H)^+$

[0352] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = -0.02 - 0.06 (m, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 2.14 (오중선, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.54 (t, 2 H), 8.20 (d, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.43 - 8.48 (m, 3 H), 8.49 - 8.53 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H).

[0353] 중간체 4-7

[0354] **메틸 5-({[6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



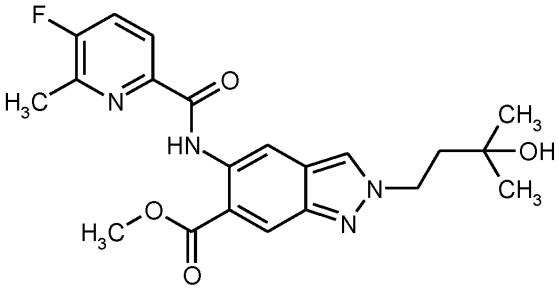
[0355]

[0356] 300 mg (0.80 mmol)의 메틸 5-({[6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-3)를 처음에 4.5 ml의 DMF에 충전하였다. 287 mg (1.21 mmol)의 1,1,1-트리플루오로-4-아이오도부탄 및 333 mg의 탄산칼륨을 첨가하고 혼합물을 23시간 동안 100℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였. 혼합물을 농축하고 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 이로써 72 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0357] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.26분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 464.17.

[0358] 중간체 4-8

[0359] **메틸 5-{[(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)카르보닐]아미노}-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



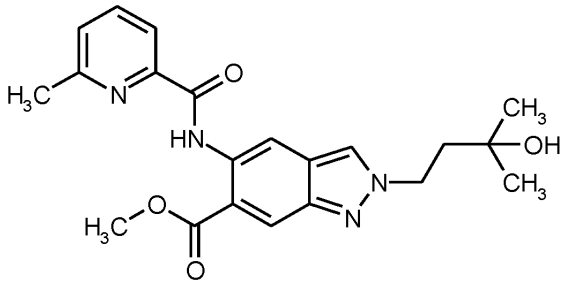
[0360]

[0361] 195 mg (0.46 mmol)의 메틸 5-아미노-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 7-1)를 중간체 4-4 (제조 방법 2)와 유사하게 19.5 시간 내에 78 mg (0.50 mmol)의 5-플루오로-6-메틸피리딘-2-카르복실산과 반응시켰다. 228 mg의 조 생성물을 유사한 수성 후처리 후에 수득하였다.

[0362] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.20분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 414.00.

[0363] 중간체 4-9

[0364] **메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-{[(6-메틸피리딘-2-일)카르보닐]아미노}-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



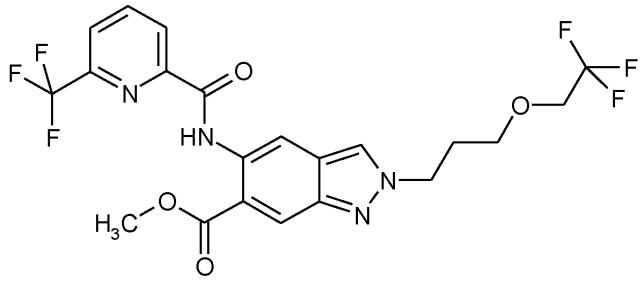
[0365]

[0366] 195 mg (0.45 mmol)의 메틸 5-아미노-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 7-1)를 중간체 4-4 (제조 방법 2)의 제조와 유사하게 19.5 시간 내에 70 mg (0.50 mmol)의 6-메틸피리딘-2-카르복실산과 반응시켰다. 조 생성물로서 278 mg의 표제 화합물을 유사한 수성 후처리 후에 수득하였다.

[0367] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.14분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 396.00.

[0368] 중간체 4-10

[0369] **메틸 2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



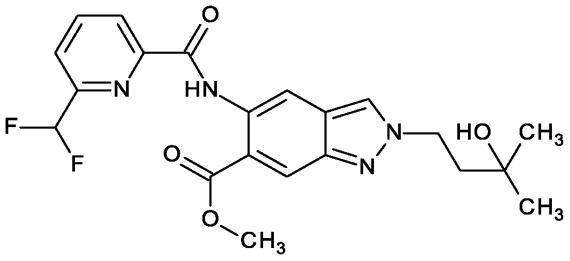
[0370]

[0371] 3 ml의 DMF 중 250 mg (0.58 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1), 193 mg (0.88 mmol)의 3-브로모프로필 2,2,2-트리플루오로에틸 에테르, 242 mg의 탄산칼륨 및 145 mg의 아이오딘화칼륨의 혼합물을 20시간 동안 100℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척하고 농축하였다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 52 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0372] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.39분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 504.12.

[0373] 중간체 4-11

[0374] **메틸 5-({[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0375]

[0376] 2.00 g의 메틸 5-아미노-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 7-1)를 처음에 40 ml의 THF에 충전하였다. 1.50 g의 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복실산, 2.78 g의 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-

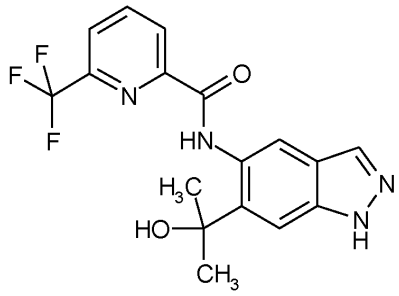
*N*,*N*,*N*',*N*'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU, CAS 번호 125700-67-6) 및 1.5 ml의 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민을 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합해진 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고 소수성 필터를 통해 여과하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 3.05 g의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다

[0377] UPLC-MS (방법 A1): Rt = 1.15분 (UV 검출기 TIC), 실측 질량 432.00.

[0378] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.17 (s, 6H), 2.04 - 2.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.52 - 4.60 (m, 3H), 7.10 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 2H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

[0379] 중간체 5-1

[0380] **N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



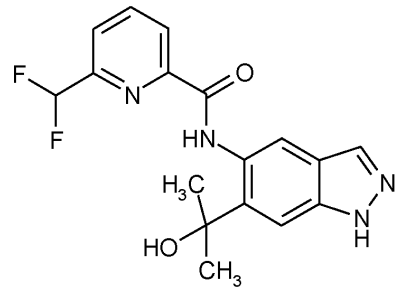
[0381]

[0382] 20 ml의 THF 중 1.50 g (4.12 mmol)의 메틸 5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-1)의 빙수 냉각조에서 냉각된 용액에, 디에틸 에테르 중 6.9 ml (5 당량)의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 빙조에서 냉각하면서 그리고 19.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 또 다른 2 당량의 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 혼합물을 추가의 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고 혼합물을 교반하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합해진 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 763 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0383] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 - 8.19 (m, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

[0384] 중간체 5-2

[0385] **6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드**



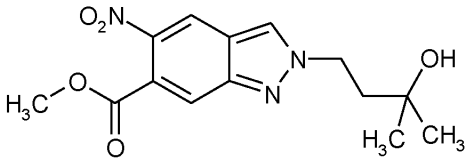
[0386]

[0387] 중간체 5-1의 제조와 유사하게, 10 ml의 THF 중 2.40 g (6.93 mmol)의 메틸 5-({[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 3-2)를 디에틸 에테르 중 세 분량의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (6.9 ml, 그 다음에 45분 동안 실온에서 교반; 11.6 ml, 그 다음에 2시간 동안 실온에서 교반; 6.9 ml, 그 다음에 2시간 동안 실온에서 교반)과 반응시켰다. 중간체 5-1의 경우와 같이 후처리 후에, 2.39 g

의 조 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 추가로 사용하였다.

[0388] 중간체 6-1

[0389] **메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-니트로-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0390]

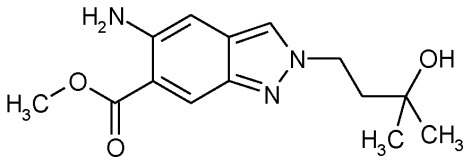
[0391] 5.00 g (22.6 mmol)의 메틸 5-니트로-1H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 1-1)를 처음에 40 ml의 DMF에 충전하였다. 5.65 g (33.9 mmol)의 4-브로모-2-메틸부탄-2-올, 9.37 g (67.8 mmol)의 탄산칼륨 및 5.63 g (33.9 mmol)의 아이오딘화칼륨을 첨가하고 혼합물을 20시간 동안 100℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수득된 고체를 디에틸 에테르와 교반하고, 흡인으로 여과해 내고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 2.49 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0392] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 0.93분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 307.00.

[0393] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.15 (s, 6H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.58 - 4.65 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

[0394] 중간체 7-1

[0395] **메틸 5-아미노-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트**



[0396]

[0397] 4.53 g의 철 및 217 mg의 염화암모늄을 30 ml의 에탄올 및 10 ml의 물 중 2.49 g (8.10 mmol)의 메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-니트로-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 6-1)에 첨가하고, 혼합물을 21.5시간 동안 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에탄올로 3회 세척하고, 여액을 농축하고 잔류물을 물과 혼합하였다. 에틸 아세테이트로 3회 추출을 수행하였다 (상 분리를 개선하기 위해, 염화나트륨 용액을 첨가하였다). 합해진 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 이로써 1.95 g (이론치의 85%)의 표제 화합물을 수득하였다.

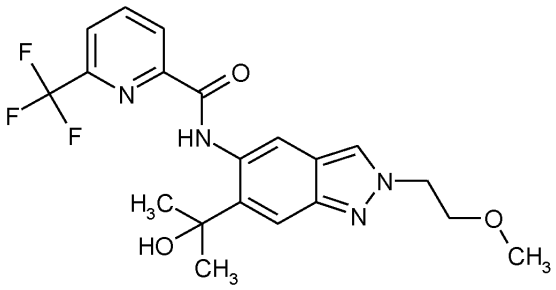
[0398] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 0.67분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 277.00.

[0399] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.14 (s, 6H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.39 - 4.51 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

[0400] **작업 실시예**

[0401] 실시예 1

[0402] **N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0403]

[0404] 75 mg (0.18 mmol)의 메틸 2-(2-메톡시에틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-2)를 500 µl의 THF에 용해시키고 THF 중 887 µl (0.89 mmol)의 1 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액과 혼합하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 1 ml의 포화 염화암모늄 수용액을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 여과하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 상을 합하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 3 ml의 DMSO에 용해시키고 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 동결 건조시켰다. 20 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

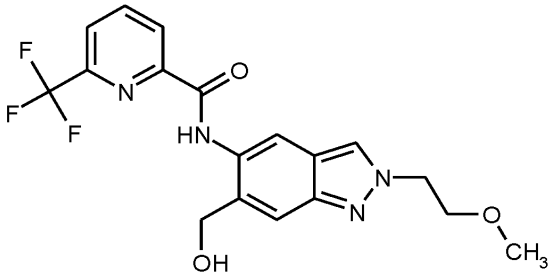
[0405] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.08분

[0406] MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

[0407] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 3.22 (s, 3 H), 3.82 (t, 2 H), 4.55 (t, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d1 H), 8.29 - 8.42 (m, 2 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H)

[0408] 실시예 2

[0409] **N-[6-(히드록시메틸)-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0410]

[0411] 13 mg (0.36 mmol)의 수소화알루미늄리튬을 1 ml의 THF에 현탁시키고 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 500 µl의 THF에 용해시킨 75 mg (0.17 mmol)의 메틸 2-(2-메톡시에틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-2)를 적가하고 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고, 농축하고 감압하에 건조시켰다. 이로써 13 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

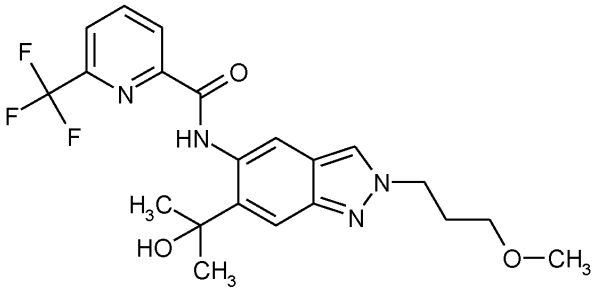
[0412] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 0.99분

[0413] MS (ESIpos): m/z = 394 $(M+H)^+$

[0414] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.23 (s, 3 H), 3.83 (t, 2 H), 4.56 (t, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 5.77 (t, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.33 - 8.41 (m, 2 H), 8.43 - 8.47 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H)

[0415] 실시예 3

[0416] **N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-메톡시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0417]

[0418] 75 mg (0.17 mmol)의 메틸 2-(3-메톡시프로필)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-3)를 500 μl의 THF에 용해시키고 THF 중 859 μl (0.86 mmol)의 1 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액과 혼합하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 1 ml의 포화 염화암모늄 용액을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 여과하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 상을 합하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 3 ml의 DMSO에 용해시키고 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 동결 건조시켰다. 25 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

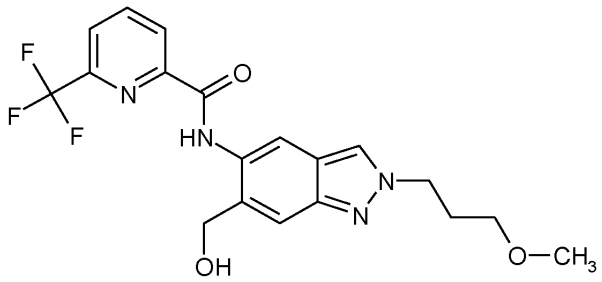
[0419] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.13분

[0420] MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$

[0421] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 2.14 (오중선, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 4.44 (t, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.31 - 8.40 (m, 2 H), 8.43 - 8.48 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H).

[0422] 실시예 4

[0423] **N-[6-(히드록시메틸)-2-(3-메톡시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0424]

[0425] 13 mg의 수소화알루미늄리튬을 THF에 현탁시키고 혼합물을 0℃로 냉각하였다. THF 중 75 mg (0.17 mmol)의 메틸 2-(3-메톡시프로필)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-3)를 적가하고 혼합물을 30분 내에 실온이 되도록 하였다. 혼합물을 물로 희석하고 여과하고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하고 여액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합해진 에틸 아세테이트 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[0426] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 2.14 (오중선, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.29 (t, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 4.68 (d, 2 H), 5.77 (t, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.32 - 8.48 (m, 3 H), 8.51 (s, 1 H), 11.21 (s, 1 H).

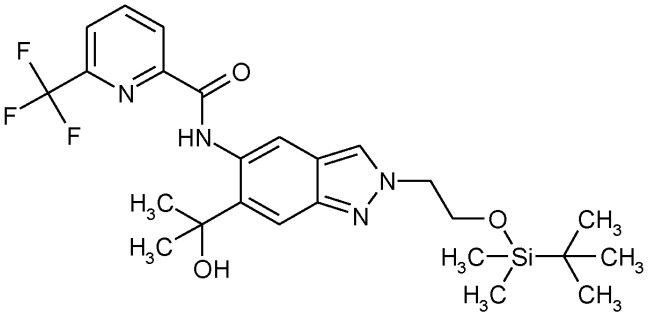
[0427] 실시예 5

[0428] **N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**

[0429] **단계 A:**

[0430] N-[2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메

틸)피리딘-2-카르복스아미드의 제조



[0431]

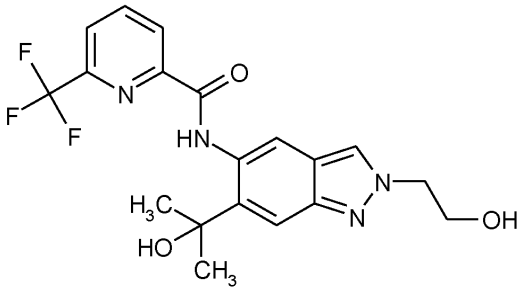
[0432] 100 mg (0.19 mmol)의 메틸 2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-5)를 1 ml의 THF에 용해시키고 THF 중 669 µl (0.67 mmol)의 1 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액과 혼합하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. THF 중 또 다른 287 µl (0.29 mmol)의 1 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 20 ml의 포화 염화암모늄 용액을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 여과하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 상을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고 감압하에 건조시켰다. 이로써 50 mg의 N-[2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 수득하였다.

[0433] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.51분

[0434] MS (ESIpos): m/z = 523$(M+H)^+$

[0435] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = -0.17 - -0.09 (m, 6 H), 0.78 (s, 9 H), 1.62 (s, 6 H), 4.04 (t, 2 H), 4.47 (t, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H).

[0436] **단계 B:**



[0437]

[0438] 50 mg (96 µmol)의 N-[2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 1.0 ml의 THF에 용해시키고 THF 중 144 µl (0.14 mmol)의 1 M 용액의 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 혼합하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 이로써 36 mg의 N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (실시예 5)를 수득하였다 .

[0439] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.62 (s, 6H), 3.86 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

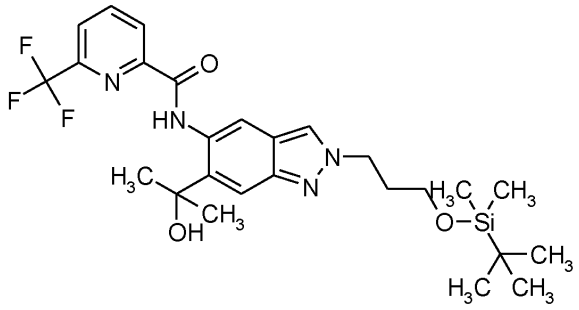
[0440] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 0.97분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 408.00.

[0441] 실시예 6

[0442] **N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**

[0443] 단계 A:

[0444] N-[2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드의 제조



[0445]

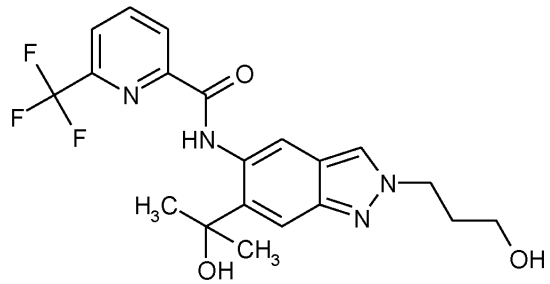
[0446] 50 mg (0.09 mmol)의 메틸 2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-6)를 500 µl의 THF에 용해시키고 THF 중 326 µl (0.33 mmol)의 1 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액과 혼합하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 20 ml의 포화 염화암모늄 용액을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합해진 유기 상을 소수성 필터를 통해 여과하고, 농축하고 감압하에 건조시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 40 mg의 N-[2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 수득하였다.

[0447] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.58분

[0448] MS (ESIpos): m/z = 537$(M+H)^+$

[0449] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.02 - 0.05 (m, 6 H), 0.84 - 0.91 (m, 9 H), 1.62 (s, 6 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.33 - 8.42 (m, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H).

[0450] **단계 B:**



[0451]

[0452] 37 mg (0.07 mmol)의 N-[2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 500 µl의 THF에 용해시키고 THF 중 207 µl (0.21 mmol)의 1 M 용액의 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 혼합하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 여과하고 농축하였다. 정제용 HPLC에 의한 정제 후, 10 mg의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (실시예 6, 2차 성분을 함유)를 수득하였다.

[0453] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.00분

[0454] MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$

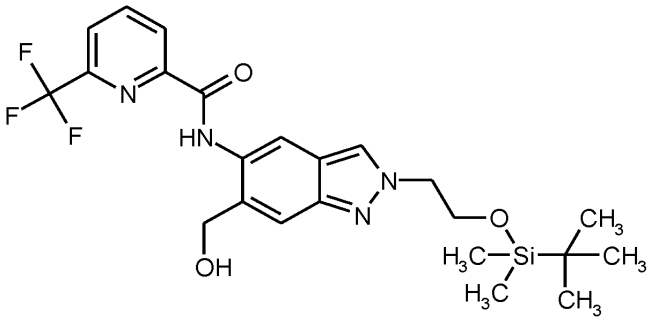
[0455] $^1$H NMR 선택된 신호 (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.61 (s), 2.00 - 2.12 (m), 3.38 (t, 2 H), 4.44 (t, 2 H), 4.62 (br. s., 1 H), 5.93 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.27 - 8.38 (m, 2 H), 8.43 (d, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 12.30 (br. s., 1 H).

[0456] 실시예 7

[0457] **N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**

[0458] **단계 A:**

[0459] N-[2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드



[0460]

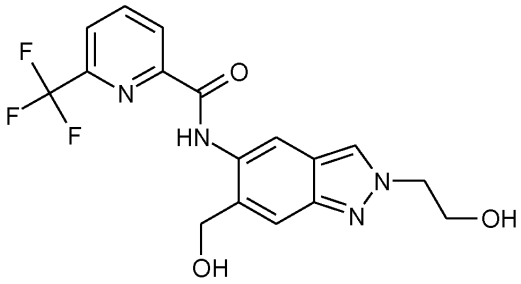
[0461] 100 mg (0.19 mmol)의 메틸 2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-5)를 1 ml의 THF에 용해시키고 191 µl (0.38 mmol)의 2 M 수소화붕소리튬 용액과 혼합하였다. 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 14 mg (0.38 mmol)의 수소화붕소나트륨 및 500 µl의 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 25℃에서 교반하였다. 또 다른 14 mg (0.38 mmol)의 수소화붕소나트륨을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 조심스럽게 첨가하고 유기 상을 제거하였다. 그 다음에 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 2 ml의 DMSO에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 이로써 30 mg의 N-[2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 수득하였다.

[0462] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.44분

[0463] MS (ESIpos): m/z = 495$(M+H)^+$

[0464] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = -0.16 - -0.12 (m, 6 H), 0.75 - 0.79 (m, 9 H), 4.05 (t, 2 H), 4.48 (t, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 5.75 - 5.77 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H).

[0465] **단계 B:**



[0466]

[0467] 33 mg (0.07 mmol)의 N-[2-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 1 ml의 THF에 용해시키고, THF 중 100 µl (0.10 mmol)의 1 M 용액의

테트라부틸암모늄 플루오라이드와 혼합하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고, 농축하고 감압하에 건조시켰다. 25 mg의 N-[2-(2-히드록시에틸)-6-(히드록시메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (실시예 7)를 수득하였다.

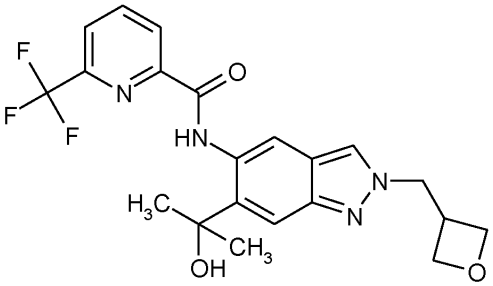
[0468] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 0.87분

[0469] MS (ESIpos): m/z = 381 $(M+H)^+$

[0470] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.87 (q, 2 H), 4.44 (t, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.70 - 5.81 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.11 - 8.23 (m, 1 H), 8.31 - 8.42 (m, 2 H), 8.43 - 8.49 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H).

[0471] 실시예 8

[0472] **N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(옥세탄-3-일메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**

[0473] 

[0474] 50 mg (0.12 mmol)의 메틸 2-(옥세탄-3-일메틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-1)를 500 µl의 THF에 용해시키고 THF 중 576 µl (0.58 mmol)의 1 M 메틸마그네슘 브로마이드 용액과 혼합하였다. 반응 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 후속적으로, 20 ml의 포화 염화암모늄 수용액을 조심스럽게 첨가하고 혼합물을 농축하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 상을 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 2.0 ml의 DMSO에 용해시키고 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 동결 건조시켰다. 30 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

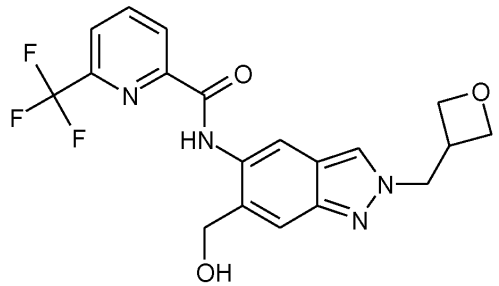
[0475] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.03분

[0476] MS (ESIpos): m/z = 435 $(M+H)^+$

[0477] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 4.48 (t, 2 H), 4.66 (dd, 2 H), 4.72 (d, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.33 - 8.42 (m, 2 H), 8.42 - 8.47 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H).

[0478] 실시예 9

[0479] **N-[6-(히드록시메틸)-2-(옥세탄-3-일메틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**

[0480] 

[0481] 75 mg (0.17 mmol)의 메틸 2-(옥세탄-3-일메틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-1)를 THF/메탄올 (1:1)의 1 ml의 혼합물에 용해시키고, 8 mg (0.21 mmol)의 수소화붕소나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 60분 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물과 혼합하였다. 현탁액을 15분 동안 격렬히 교반하고, 고체를 흡인으로 여과해 내고, 물로 2회 그리고 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 감압하에 건조시켰다. 48 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

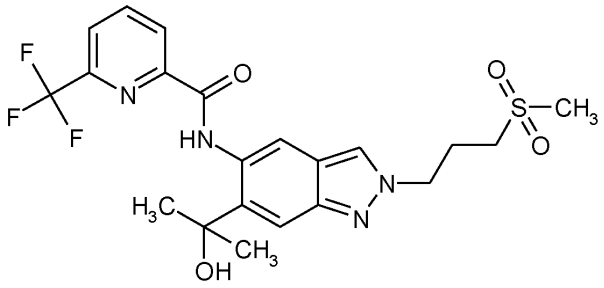
[0482] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 0.94분

[0483] MS (ESIpos): m/z = 407 $(M+H)^+$

[0484] $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3.55 (s, 1 H), 4.48 (t, 2 H), 4.61 - 4.77 (m, 6 H), 7.57 (s, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 8.33 - 8.49 (m, 3 H), 8.51 (s, 1 H), 11.21 (s, 1 H).

[0485] 실시예 10

[0486] **N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(메틸술포닐)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0487]

[0488] 5.0 ml의 DMF 중 500 mg (1.32 mmol)의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-1), 569 mg의 탄산칼륨 및 114 mg의 아이오딘화칼륨의 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 414 mg의 1-브로모-3-(메틸술포닐)프로판을 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 디에틸 에테르와 교반하고, 여과하고 건조시켰다. 59 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

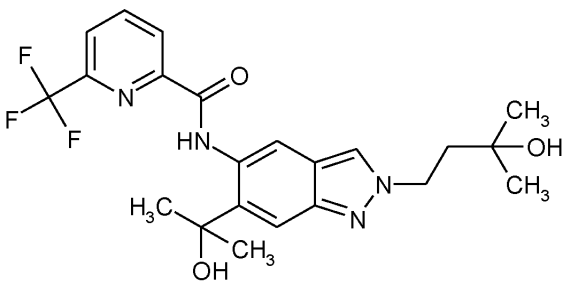
[0489] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.02분

[0490] MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H)+

[0491] $^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 2.26 - 2.42 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33 - 8.48 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

[0492] 실시예 11

[0493] N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드



[0494]

[0495] 제조 방법 1

[0496] 705 mg (1.57 mmol)의 메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-4)를 처음에 10 ml의 THF에 충전하고 빙수 냉각조에서 냉각하였다. 2.6 ml (5.0 당량)의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (디에틸 에테르 중)를 첨가하고 혼합물을 혼합물을 빙조에서 1시간 동안 냉각하면서 그리고 4.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 또 다른 1 당량의 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 혼합물을 20.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 또 다른 1 당량의 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 다시 첨가하고 혼합물을 22시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액과 혼합하고, 교반하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합해진 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 이로써 790 mg의 잔류물을 수득하고 이를 정제용 HPLC에 의하여 정제하였다. 이로써 234 mg의 표제 화합물 및 164 mg의 생성물 분획을 수득하고 이를 디에틸 에테르와 교반하였다. 흡인으로 여과한 후에 건조시킨 후, 추가의 146 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0497] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.10분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 450.00.

[0498] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 4.42 - 4.55 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32 - 8.39 (m, 2H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

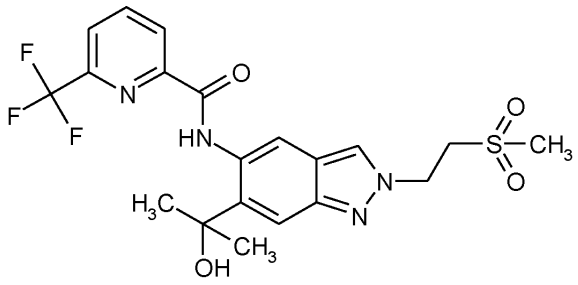
[0499] 제조 방법 2

[0500] 5 ml의 DMF 중 500 mg (1.37 mmol)의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-1), 569 mg의 탄산칼륨 및 114 mg의 아이오딘화칼륨의 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 344 mg (1.5 당량)의 4-브로모-2-메틸부탄-2-올을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 100℃로 가열하였다. 또 다른 0.5 당량의 4-브로모-2-메틸부탄-2-올을 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물과 혼합하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합해진 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피 정제에 의해 정제하였다. 이로써 100 mg의 생성물 분획을 수득하고 이를 디에틸 에테르와 교반하였다. 고체를 여과하고 건조시켰다. 60 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0501] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.14 (s, 6 H), 1.61 (s, 6H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 4.43 - 4.52 (m, 3 H) 5.94 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.15 (dd, 1H) 8.33 - 8.40 (m, 2 H), 8.42 - 8.48 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 12.35 (s, 1 H)

[0502] 실시예 12

[0503] N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[2-(메틸술포닐)에틸]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드



[0504]

[0505] 160 mg (0.44 mmol)의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-1)를 1.0 ml의 DMF 중 182 mg의 탄산칼륨 및 36 mg의 아이오딘화칼륨과 함께 현탁시키고, 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음에 123 mg의 2-브로모에틸 메틸 술폰 (0.66 mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 추출물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정

제하여 20 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

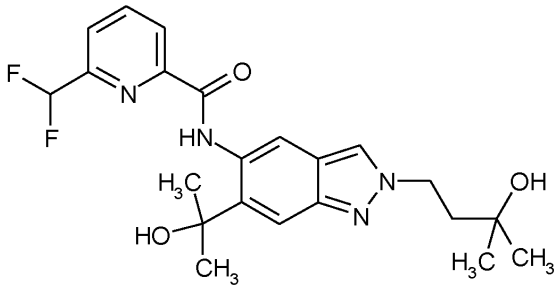
[0506] UPLC (방법 A2): $R_t$ = 1.01분;

[0507] MS (ESIpos): m/z = 471 (M+H)+

[0508] $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H).

[0509] 실시예 13

[0510] 6-(디플루오로메틸)-N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드

[0511] 

[0512] 제조 방법 1

[0513] 2.5 ml의 DMF 중 250 mg의 6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-2의 조 생성물), 144 mg의 아이오딘화칼륨 및 239 mg의 탄산칼륨의 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 145 mg (0.87 mmol)의 4-브로모-2-메틸부탄-2-올을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 교반하고, 또 다른 96 mg의 4-브로모-2-메틸부탄-2-올을 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 110℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 추출물을 반포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제를 수행하였다. 61 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0514] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.00분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 432.00.

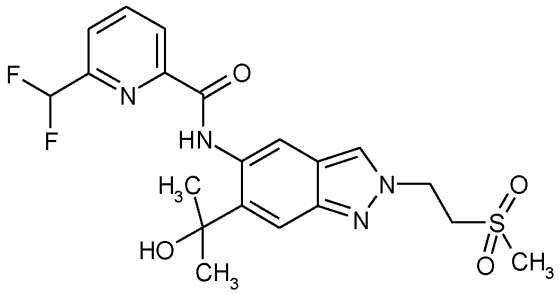
[0515] $^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.14 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 4.41 - 4.55 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 8.24 - 8.38 (m, 3H), 8.71 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

[0516] 제조 방법 2

[0517] 실시예 11의 제조 (제조 방법 1)와 유사하게, 3.00 g의 메틸 5-({[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-11)를 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (디에틸 에테르 중)과 반응시켰다. 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 여과한 후에 정제용 HPLC에 의해 조 생성물을 정제한 후, 1.37 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0518] 실시예 14

[0519] 6-(디플루오로메틸)-N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[2-(메틸술포닐)에틸]-2H-인다졸-5-일}피리딘-2-카르복스아미드



[0520]

[0521] 2.5 ml의 DMF 중 250 mg의 6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-2의 조 생성물), 144 mg의 아이오딘화칼륨 및 239 mg의 탄산칼륨의 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 162 mg의 2-브로모에틸 메틸 술폰 (0.87 mmol)를 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 추출물을 반포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하고 생성물 분획을 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트) 상에서 칼럼 크로마토그래피 정제에 의해 추가로 정제하였다. 40 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

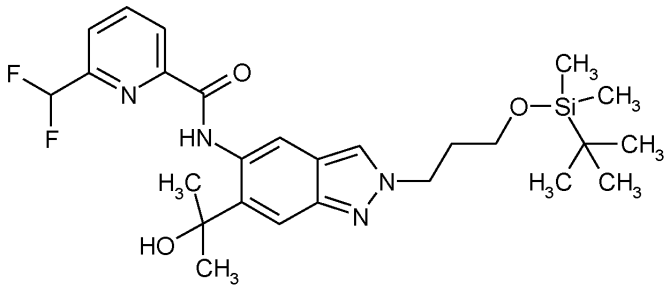
[0522] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.65 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.25 - 8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.52 (s, 1H).

[0523] 실시예 15

[0524] **6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(3-히드록시프로필)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드**

[0525] **단계 A:**

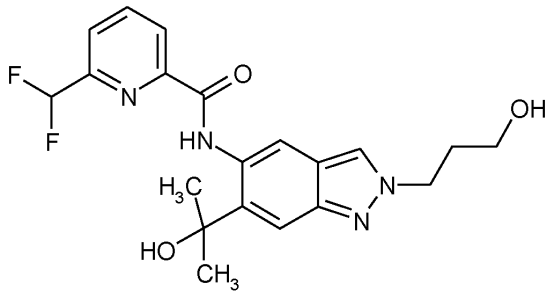
[0526] N-[2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드의 제조



[0527]

[0528] 2.5 ml의 DMF 중 250 mg의 6-(디플루오로메틸)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-2), 48 mg의 아이오딘화칼륨 및 239 mg의 탄산칼륨의 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 219 mg (0.87 mmol, 1.5 당량)의 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 교반하였다. 또 다른 1 당량의 (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란을 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 100℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 92 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0529] **단계 B:**



[0530]

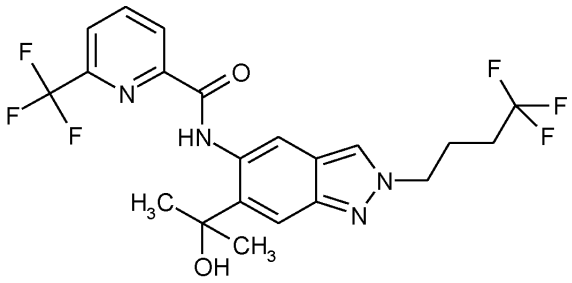
[0531] 실시예 6, 단계 B의 제조와 유사하게, 92 mg의 N-[2-(3-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}프로필)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-(디플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드를 1시간 내에 THF 중 0.53 ml의 1 M 용액의 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시켰다. 실시예 6에서와 같이 수성 후처리 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 46 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0532] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 0.92분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 404.00.

[0533] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.64 (s, 6H), 2.05 (오중선, 2H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 8.25 - 8.36 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).

[0534] 실시예 16

[0535] **N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0536]

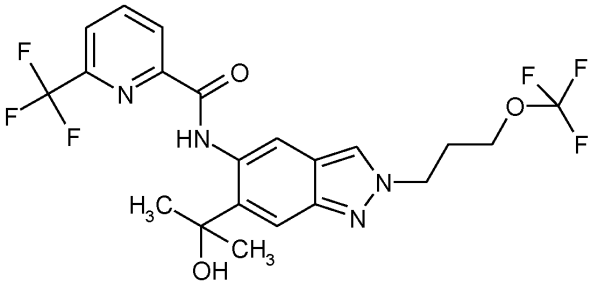
[0537] 3 ml의 DMF 중 210 mg (0.58 mmol)의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-1)의 혼합물을 0.11 ml (0.87 mmol)의 1,1,1-트리플루오로-4-아이오도부탄 및 239 mg의 탄산칼륨과 혼합하고, 혼합물을 6시간 동안 80℃에서 교반하였다. 물의 첨가 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합해진 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 19 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0538] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.27분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 474.15.

[0539] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.62 (s, 6H), 2.10 - 2.33 (m), 4.49 (t, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 - 8.18 (m, 1H), 8.32 - 8.41 (m, 2H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

[0540] 실시예 17

[0541] **N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(트리플루오로메톡시)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0542]

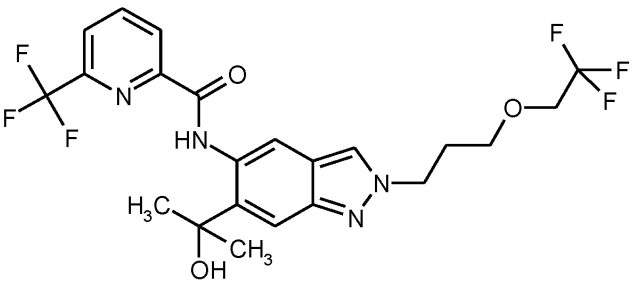
[0543] 150 mg (0.33 mmol)의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-1)를 처음에 2 ml의 THF에 충전하였다. 58 mg (0.40 mmol)의 3-(트리플루오로메톡시)프로판-1-올, 131 mg의 트리페닐포스핀 및 71 μl의 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD, CAS 2446-83-5)를 첨가하고 혼합물을 19시간 동안 실온에서 교반하였다. 0.83 ml의 수산화나트륨 용액 (2M)을 첨가하고 혼합물을 5시간 동안 40℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합해진 유기 상을 농축하고 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 16 mg의 표제 화합물을 조 생성물로서 수득하였다.

[0544] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.26분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 490.14.

[0545] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$, 선택된 신호): δ [ppm]= 1.61 (s, 6H), 1.84 (d, 1H), 2.32 (오중선, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

[0546] 실시예 18

[0547] **N-{6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0548]

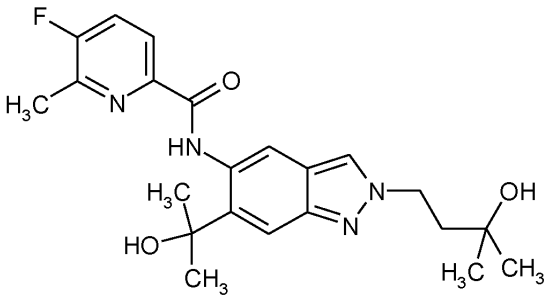
[0549] 실시예 11의 제조 (제조 방법 1)와 유사하게, 3 ml의 THF 중 52 mg (0.10 mmol)의 메틸 2-[3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로필]-5-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-10)를 디에틸 에테르 중 2 × 171 μl의 3M 마그네슘 브로마이드 용액과 반응시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 12 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0550] UPLC-MS (방법 A1): $R_t$ = 1.25분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 504.16.

[0551] $^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 1.63 (s, 6H), 2.20(오중선, 2H), 3.58(t, 2H),4.05(q, 2H), 4.47(t, 2H),5.94(s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.45(d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.36 (s,1H).

[0552] 실시예 19

[0553] **5-플루오로-N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-메틸피리딘-2-카르복스아미드**



[0554]

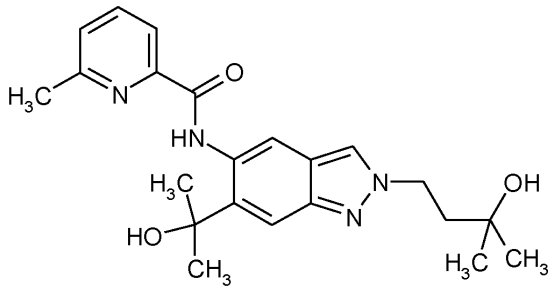
[0555] 228 mg (0.31 mmol)의 메틸 5-{[(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)카르보닐]아미노}-2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-8)를 처음에 4.5 ml의 THF에 충전하고 빙 냉각조로 냉각하였다. 0.63 ml의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (디에틸 에테르 중)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 빙조로 냉각하면서 그리고 21시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액과 혼합하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합해진 유기 상을 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 82 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0556] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.03분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 414.21.

[0557] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.13 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.99 - 2.05 (m, 2H), 2.55 - 2.59 (m, 3H), 4.42 - 4.50 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

[0558] 실시예 20

[0559] **N-[2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일]-6-메틸피리딘-2-카르복스아미드**



[0560]

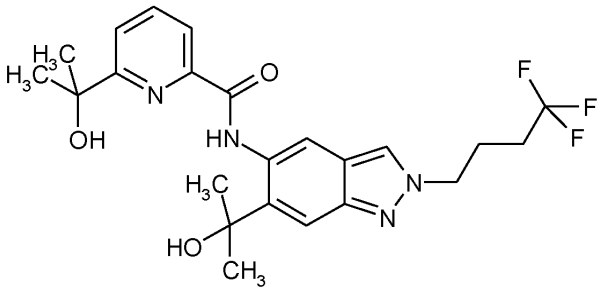
[0561] 278 mg (0.48 mmol)의 메틸 2-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-{[(6-메틸피리딘-2-일)카르보닐]아미노}-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-9)를 처음에 5.0 ml의 THF에 충전하고 빙 냉각조로 냉각하였다. 0.97 ml의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (디에틸 에테르 중)을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 빙조로 냉각하면서 그리고 20.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 또 다른 0.48 ml의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 혼합물을 67시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액과 혼합하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 111 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0562] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 0.97분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 396.22.

[0563] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.15 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.00 - 2.08 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.41 - 4.59 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.39 (s, 1H).

[0564] 실시예 21

[0565] **6-(2-히드록시프로판-2-일)-N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-5-일]피리딘-2-카르복스아미드**



[0566]

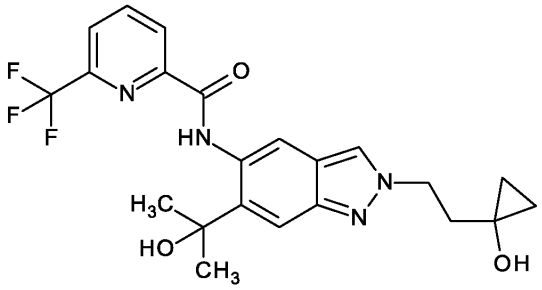
[0567] 10 ml의 THF 중 72 mg (0.16 mmol)의 메틸 5-({[6-(2-히드록시프로판-2-일)피리딘-2-일]카르보닐}아미노)-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)-2H-인다졸-6-카르복실레이트 (중간체 4-7)의 용액을 빙/수 냉각조에서 냉각하였다. 디에틸 에테르 중 0.26 ml의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 그 다음에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 또 다른 1 당량의 3M 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척하고 농축하였다. 정제용 HPLC에 의해 22 mg (이론치의 31%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0568] UPLC-MS (방법 A2): $R_t$ = 1.15분 (UV 검출기: TIC), 실측 질량 464.20.

[0569] $^1$H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 1.56 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.07 - 2.34 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.45 (s, 1H).

[0570] 실시예 22

[0571] **N-{2-[2-(1-히드록시시클로프로필)에틸]-6-(2-히드록시프로판-2-일)-2H-인다졸-5-일}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드**



[0572]

[0573] 250 mg (0.69 mmol)의 N-[6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-인다졸-5-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 5-1)를 처음에 5 ml의 DMSO에 충전하였다. 159 mg (0.96 mmol)의 1-(2-브로모에틸)시클로프로판올, 285 mg의 탄산칼륨 및 171 mg의 아이오딘화칼륨을 첨가하고 혼합물을 5시간 동안 100℃에서 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합해진 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 소수성 필터를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 5μ 100x30mm, 용리액 A: 물 + 0.1 부피%의 포름산 (99%), 용리액 B: 아세토니트릴). 동결 건조시켜 45 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0574] $^1$H-NMR (500MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 0.18 - 0.22 (m, 2H), 0.48 - 0.52 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 2.08 (t, 2H), 4.54 - 4.60 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

[0575] **생리학상 효능의 평가**

[0576] **IRAK4 키나제 검정**

[0577] 본 발명의 물질의 IRAK4-억제 활성을 이하에 기재된 IRAK4 TR-FRET 검정 (TR-FRET = 시간 분해 형광 공명 에너

지 전달)에서 측정하였다.

[0578] 바큘로바이러스-감염된 곤충 세포 (Hi5, BTI-TN-5B1-4, 인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 번호 B855-02로부터 구매한 세포주)에서 발현되고, 친화도 크로마토그래피를 통해 정제된 N-말단 GST (글루타티온 S-트랜스퍼라제) 및 인간 IRAK4로부터의 재조합 융합 단백질을 효소로서 사용하였다. 키나제 반응에 사용된 기질은, 예를 들어, 바이오신탄 게엠베하(Biosyntan GmbH) (베를린-부흐)로부터 구매할 수 있는 비오티닐화 펩티드 비오틴-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (아미드 형태의 C-말단)였다.

[0579] 검정을 위해, 20 μM 내지 0.073 nM 범위의 11종의 상이한 농도를 시험 물질의 2 mM DMSO 용액으로부터 제조하였다. 50 nl의 각각의 용액을 흑색 저부피 384-웰 마이크로타이터 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner Bio-One), 독일 프리켄하우젠)에 피펫팅하고, 검정 완충제 [50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM MgCl2, 1.0 mM 디티오트레이톨, 30 μM 활성화된 소듐 오르토바나데이트, 0.1 % (w/v)의 소 감마-글로불린 (BGG) 0.04% (v/v) 노니데트-P40 (시그마(Sigma))] 중 2 μl의 IRAK4 용액을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 인큐베이션하여 물질이 키나제 반응 이전에 효소에 사전결합하도록 하였다. 그 다음에, 키나제 반응을 검정 완충제 중 아데노신 트리포스페이트 (ATP, 1.67 mM = 5 μl의 검정 부피 중 최종 농도: 1 mM) 및 펩티드 기질 (0.83 μM = 5 μl 검정 부피 중 최종 농도: 0.5 μM)의 용액 3 μl의 첨가에 의해 시작하고, 생성된 혼합물을 45분의 반응 시간 동안 22℃에서 인큐베이션하였다. IRAK4의 농도를 효소의 각각의 활성으로 조정하고, 검정이 선형 범위에서 수행되도록 설정하였다. 전형적인 농도는 약 0.2 nM 정도였다. 수성 EDTA 용액 (25 mM HEPES pH 7.5 중 100 mM EDTA, 0.4% [w/v] 소 혈청 알부민 [BSA]) 중 TR-FRET 검출 시약 [0.1 μM 스트렙타비딘-XL665 (시스바이오 바이오어세이즈 (Cisbio Bioassays); 프랑스, 카탈로그 번호 610SAXLG)] 및 1.5 nM 항-포스포세린 항체 [머크 밀리포어(Merck Millipore), "STK 항체", 카탈로그 번호 35-002] 및 0.6 nM 랜스(LANCE) EU-W1024-표지된 항-마우스-IgG 항체 (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer), 제품 번호 AD0077; 대안적으로, 시스바이오 바이오어세이즈로부터 테르븀 크립테이트-표지된 항-마우스-IgG 항체를 사용하는 것이 가능함)의 용액 5 μl의 첨가에 의해 반응을 중단하였다.

[0580] 생성된 혼합물을 22℃에서 1시간 동안 인큐베이션하여 비오티닐화 인산화 기질 및 검출 시약의 복합체가 형성되도록 하였다. 그 다음에, 유로퓸 킬레이트-표지된 항-마우스-IgG 항체로부터 스트렙타비딘-XL665로의 공명 에너지 전달을 측정함으로써 인산화 기질의 양을 평가하였다. 이를 위해, 350 nm에서의 여기 후 620 nm 및 665 nm에서의 형광 방출을 TR-FRET 측정 기기, 예를 들어 루비스타(Rubystar) (BMG 랩테크놀로지스(BMG Labtechnologies), 독일 오펜부르크) 또는 뷰럭스(Viewlux) (퍼킨-엘머)에서 측정하였다. 665 nm 및 622 nm에서의 방출 비는 인산화된 기질의 양의 척도로서 취하였다. 데이터를 정규화하였다 (시험 물질 부재 하에서의 효소 반응 = 0% 억제; 어떠한 효소도 갖지 않는 모든 다른 검정 성분 = 100% 억제). 전형적으로, 시험 물질을 20 μM 내지 0.073 nM 범위 (20 μM, 5.7 μM, 1.6 μM, 0.47 μM, 0.13 μM, 38 nM, 11 nM, 3.1 nM, 0.89 nM, 0.25 nM 및 0.073 nM)의 11가지의 상이한 농도에서 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 시험하였다. 검정 이전에 일련의 희석물 (100% DMSO 중 2 mM 내지 7.3 nM)을 연속 희석에 의해 제조하였다. $IC_{50}$ 값은 4-파라미터 피트에 의해 계산하였다.

[0581] <표 1>

[0582] IRAK4 키나제 검정에서의 실시예 화합물의 $IC_{50}$ 값

| 실시예 | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 1 | 30.6 |
| 2 | 135.6 |
| 3 | 7.2 |
| 4 | 52.7 |
| 5 | 264.5 |
| 6 | 35.7 |
| 7 | 867.3 |
| 8 | 15.0 |
| 9 | 103.8 |
| 10 | 18.5 |
| 11 | 3.4 |
| 12 | 10.7 |
| 13 | 1.3 |
| 14 | 10.8 |
| 15 | 12.3 |
| 16 | 21.5 |
| 17 | 36.0 |
| 18 | 47.5 |
| 19 | 8.9 |
| 20 | 13.3 |
| 21 | 117.2 |
| 22 | 3.7 |

[0583]

[0584] IRAK4에 대한 화학식 III의 본 발명의 물질의 억제 활성은 상기 기재된 IRAK4 TR-FRET 검정에서 마찬가지로 측정되었다. 다음은 예로서 언급된다: $IC_{50}$ = 21.7 nM을 가진 화합물 중간체 4-2, $IC_{50}$ = 13.0 nM을 가진 중간체 4-3 및 $IC_{50}$ = 6.2 nM을 가진 중간체 4-4.

[0585] **THP-1 세포에서의 TNF-α 분비**

[0586] 이 시험은 물질을 THP-1 세포 (인간 단핵구성 급성 백혈병 세포주)에서 TNF-α (종양 괴사 인자 알파)의 분비를 억제하는 그의 능력에 대해 시험하는 데 적합하다. TNF-α는 염증 과정에 관여하는 시토카인이다. 이 시험에서, TNF-α 분비는 박테리아 리포폴리사카라이드 (LPS)와의 인큐베이션에 의해 촉발된다.

[0587] THP-1 세포를 연속 현탁 세포 배양 [소 태아 혈청 (FCS) 10% (인비트로젠, 카탈로그 번호 10082-147), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (깁코(Gibco) BRL, 카탈로그 번호 15140-114)으로 보충된 L-글루타맥스 (깁코, 카탈로그 번호 61870-044)를 가진 RPMI 1460 배지] 중에서 유지하였으며, 이는 $1x10^6$개 세포/ml의 세포 농도를 초과해서는 안된다. 검정을 세포 배양 배지 (FCS 10%로 보충된 L-글루타맥스를 가진 RPMI 1460 배지) 중에서 수행하였다.

[0588] 각각의 경우에 웰당 2-2.5 μl의 세포 현탁액 (4000개 세포에 상응함)을 384-웰 시험 플레이트 (그라이너, 카탈로그 번호 784076)에 분배하였으며, 이 중 각각에서 40-50 nl 물질이 100% DMSO에 용해되어 있었다. 이는 각각의 물질에 대해 20 μM 내지 0.073 nM 범위의 10가지의 상이한 농도를 사용하여 행하였다. 세포를 15분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 그 다음에, 세포 배양 배지에 용해된 0.1 μg/ml LPS (시그마, 에스케리키아 콜라

이 055:B5, 카탈로그 번호 L5418)의 2-2.5 μl (최종 농도 0.05 μg/ml)를 각각의 웰에 분배하였다. 중성 대조군으로서, 세포를 0.05 μg/ml LPS 및 1% DMSO로 처리하고, 억제제 대조군으로서, 단지 1% DMSO로 처리하였다.

[0589] 플레이트를 80 g에서 30초 동안 원심분리하고, 37℃, 5% $CO_2$ 및 95% 대기 습도에서 17시간 동안 인큐베이션하였다. TNF-α의 양은 TNF-알파 HTRF 검출 키트 (시스바이오, 카탈로그 번호 62TNFPEB/C)를 사용하여 결정하였다. 이를 위해, 각각의 경우에 제조업체의 설명서에 따라 재구성 완충제에 용해된 항-TNF-α-XL665 접합체 및 항-TNF-α-크립테이트 접합체로 이루어진 검출 용액 2 μl를 HTRF (균질 시간-분해 형광) 시험을 위해 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 또는 밤새 4℃에서 인큐베이션하였다. 그 다음에, 신호를 HTRF-가능형 측정 기기, 예컨대 BMG 페라스타(BMG PheraStar)를 사용하여 620/665 nm에서 판독하였다.

[0590] 물질의 활성은 중성과 억제제 대조군 사이의 비로서 퍼센트로 표시된다. $IC_{50}$ 값은 4-파라미터 피트를 사용하여 계산하였다.

[0591] <표 2>

[0592] THP-1 세포에서의 TNF-α의 분비에 관한 실시예 화합물의 $IC_{50}$ 값

| 실시예 | $IC_{50}$ [μM] |
|---|---|
| 1 | 1.0 |
| 2 | 15.1 |
| 3 | 0.7 |
| 4 | 5.6 |
| 5 | 5.4 |
| 6 | 0.9 |
| 7 | 16.4 |
| 8 | 1.0 |
| 9 | 6.5 |
| 10 | 1.0 |
| 11 | 0.2 |
| 12 | 0.3 |
| 13 | 0.1 |
| 14 | 0.2 |
| 15 | 0.2 |
| 16 | 0.2 |
| 17 | 0.5 |
| 18 | 0.3 |
| 19 | 0.1 |
| 20 | 0.2 |
| 21 | 1.8 |

[0593]

[0594] **인간 PBMC (말초 혈액 단핵 세포)에서 시험관내 LPS (리포폴리사카라이드)-유도 시토카인 생산**

[0595] 유도된 시토카인 생산에 대한 화학식 I의 본 발명의 화합물의 효과를 인간 PBMC에서 검사하였다. 여기서, 시토카인 생산은 IRAK4-매개 신호 경로의 활성화를 야기하는, TLR4 리간드인 LPS에 의해 유도되었다.

[0596] 인간 PBMC를 항응고된 인간 전혈로부터 수득하였다. 이 목적을 위해, 15 ml의 피콜-파크(Ficoll-Paque) (바이

오크롬(Biochrom), 카탈로그 번호 L6115)를 처음에 류코셉(Leucosep) 튜브에서 피펫팅하고, 20 ml의 인간 혈액을 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 800 g에서 혈액을 원심분리한 후, 혈소판을 포함한 혈장을 제거하고 버렸다. PBMC를 원심분리관에 옮기고, PBS (인산염-완충 염수) (깁코, 카탈로그 번호 14190)로 채웠다. 세포 현탁액을 10분 동안 250 g에서 실온에서 원심분리하고, 상청액을 버렸다. PBMC를 완전 배지 (RPMI 1640, L-글루타민 (PAA, 카탈로그 번호 E15-039) 부재, 10% FCS; 50 U/ml 페니실린, 50 μg/ml 스트렙토마이신 (PAA, 카탈로그 번호 P11-010) 및 1% L-글루타민 (시그마, 카탈로그 번호 G7513))에 재현탁시켰다.

[0597] 검정을 또한 완전 배지 중에서 수행하였다. PBMC를 96-웰 플레이트에 $2.5x10^5$ 개 세포/웰의 세포 밀도에서 시딩하였다. 본 발명의 화합물을 100% DMSO의 일정한 부피로 연속 희석시키고, 10 μM 내지 3 nM 범위의 8가지의 상이한 농도에서의 검정에서 사용하여 최종 DMSO 농도가 0.4% DMSO가 되도록 하였다. 그 다음에, 실제 자극 전에, 세포를 그와 함께 30분 동안 사전-인큐베이션하였다. 시토카인 분비를 유도하기 위해, 세포를 0.1 μg/ml LPS (시그마, 에스케리키아 콜라이 0128:B12, 카탈로그 번호 L 2887)로 24시간 동안 자극하였다. 세포 생존율을 제조업체의 설명서에 따라 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 발광 검정 (프로메가(Promega), 카탈로그 번호 G7571 (G755/G756A))을 사용하여 결정하였다. 세포 배지 상청액 중의 분비된 TNF-α의 양은 제조업체의 설명서에 따라 인간 염증유발 9-플렉스(Plex) 조직 배양 키트 (MSD, 카탈로그 번호 K15007B)를 사용하여 결정하였다. 예로서, 실시예 화합물 11 및 실시예 화합물 12는 활성 ≤ 1 μM를 갖는다.

[0598] **인간 수지상 세포 (DC)의 시험관내 TLR-4/TLR-7-유도 인터류킨 (IL)-23 분비**

[0599] TH-17 세포의 생성에 필수적인 역할을 하는 염증유발 시토카인 IL-23의 유도된 생산에 대한 화학식 I의 본 발명의 화합물의 효과를 인간 DC에서 검사하였다. TH-17 세포는 장애, 예컨대 류마티스 관절염, 건선 관절염, 베크테레브병 (강직성 척추염) 또는 달리 다발성 경화증의 발병 기전에서 결정적인 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (Lubberts, Nat. Rev. Rheumatol., 2015; Marinoni et al., Auto. Immun. Highlights, 2014; Isailovic et al., J. Autoimmun., 2015; Staschke et al., J Immunol., 2009). IL-23 생산에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 검출하기 위해, 완전 배지 (VLE (매우 낮은 내독소) RPMI 1640 [바이오크롬 아게(Biochrom AG), 카탈로그 번호 FG1415], 10% 태아 소 혈청 (FBS) [깁코, 카탈로그 번호 10493-106]; 50 μM β-메르캅토에탄올 (깁코, 카탈로그 번호 31350], 50 U/ml 페니실린 및 스트렙토마이신 [깁코, 카탈로그 번호 15140-114]) 중에서 인간 1차 단핵구 (자기 분리 [밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotech), 단핵구 단리 키트, 카탈로그 번호 130-091-153]를 사용하여 그리고 성장 인자 (재조합 인간 GM-CSF [페프로텍(PeproTech), 카탈로그 번호 300-03] 및 IL-4 [페프로텍, 카탈로그 번호 200-04]를 첨가하여 인간 PBMC로부터 단리됨)를 6일에 걸쳐 배양액에서 DC에 대해 분화시켰다. DC를 수확한 후, 이들을 완전 배지에 재현탁시키고, 96-웰 플레이트 (코스타(Costar), 카탈로그 번호 3599)에서 $2x10^5$개 세포/웰의 세포 밀도로 시딩하였다. 본 발명의 화합물을 100% DMSO의 일정한 부피로 연속 희석시키고, 10μM 내지 1 nM 범위의 9가지 상이한 농도로 검정에서 사용하였다. 여기서 존재하는 DMSO 농도가 사용된 9가지 농도 각각에 대해 항상 0.1% DMSO가 되도록 하였다. 본 발명의 화합물로 DC의 30분 사전 인큐베이션이이 있었다. 그 후, DC는 10 ng/ml LPS (시그마, 에스케리키아 콜라이 혈청형 0127:B8, 카탈로그 번호 L3129) (TLR4 리간드) 및 2.5 μg/ml의 TLR-7/8 리간드 R848 (인비보젠(Invivogen), 카탈로그 번호 tlrl-r848-5)의 첨가에 의해 IL-23을 생산하도록 자극되었고, 둘 다 24시간 동안 인큐베이터 (37℃, 95%rH, 5% $CO_2$)에서, IRAK4-매개 신호전달 경로를 활성화시킨다. 24시간의 이러한 배양 시간 후, 상청액을 수확하고, 제조업체의 설명서에 따라 수행한 상업적으로 입수가능한 hIL-23 ELISA (이바이오사이언시즈(eBiosciences), 카탈로그 번호 88-7237-88)를 사용하여 분석하였다. 인간 DC에서 IL-23의 억제의 결과는 실시예 화합물 12에 대한 예로서 도 1에 나타냈다.

[0600] **인간 형질세포형 수지상 세포 (pDC)의 시험관내 TLR-7/8- 또는 TLR-9-유도 IFNα 생산**

[0601] 이 시험의 도움으로, 전신성 홍반성 루푸스의 발병기전의 핵심 시토카인인 인간 pDC에서 IFNα (인터페론-알파)의 생산에 대한 화학식 I의 본 발명의 화합물의 효과 (Mathian et al., Arthritis Rheum, 2009; Crow M.K., Rheum Dis Clin N Am, 2010)가 연구될 수 있다. 이 목적을 위해, 인간 PBMC를 상기 기재된 바와 같이 전혈로부터 단리하고 상업적으로 이용가능한 세포 분리 키트 (밀테니 바이오텍, 형질세포형 수지상 세포 단리 키트 II, 카탈로그 번호 130-097-415)를 사용하여 그로부터 형질세포형 DC (pDC)를 단리하였다. 수득된 pDC를 완전 배지 (10% FBS [깁코, 카탈로그 번호 10493-106] 및 50 U 페니실린/스트렙토마이신 [깁코, 카탈로그 번호 15140-114]로 보충된, RPMI 1640 + 글루타맥스(GlutaMax) [깁코, 카탈로그 번호 61870-010])에 재현탁시키고 96-웰 마이크로타이터 플레이트 (코스타, 카탈로그 번호 3599)에서 $5x10^4$개 세포/웰의 세포 밀도로 시딩하였다.

본 발명의 화합물을 100% DMSO의 일정한 부피로 연속 희석시키고, 10 μM 내지 1 nM 범위의 9가지 상이한 농도에서의 검정에 사용하였다. 존재하는 DMSO 농도가 사용된 9가지 농도 각각에 대해 항상 0.1% DMSO가 되도록 하였다. 본 발명의 화합물로 pDC의 30분 사전 인큐베이션이 있었다. pDC는 TLR7/8 리간드 (이미퀴모드, R837, 인비보젠, 카탈로그 번호 tlrl-imq) 또는 TLR-9 리간드 (CPG-A, ODN2216, 인비보젠, 카탈로그 번호 tlrl-2216-1)로 자극되었고, 이는 IRAK4-매개 신호전달 경로를 활성화시킨다. 24시간 동안의 인큐베이션 후, 세포 배양 상청액을 제거하고, 상업적으로 입수가능한 인간 IFNα ELISA (IFN알파 멀티-서브형 ELISA Kit, pbl 어세이 사이언스(Assay Science), 카탈로그 번호 41105-1)를 사용하여 분석하였다. 인간 형질세포형 DC에서 IFNα의 억제의 결과는 실시예 화합물 12에 대한 예로서 도 2에 나타냈다.

[0602] **TLR-매개 염증의 생체내 모델**

[0603] 화학식 I의 본 발명의 화합물을 생체내 TLR-매개 염증의 모델에서 그의 생체내 효능에 대해 검사하였다. 이 기계론적 모델은 특히, LPS-매개 염증 모델이 사용되었기 때문에, 특히 TLR4-매개 장애에 대한 본 발명의 화합물의 잠재적 효과를 나타낸다. 이 모델에서, 암컷 Balb/c 마우스 (약 8주령; 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories), 독일)를 각각 5마리 동물의 군으로 나누었다. 대조군을 물질이 용해된 비히클 (물질 비히클)로 처리하고, 또한 LPS가 용해된 비히클로 처리하였다. 물질 처리 군뿐만 아니라 양성 대조군은 0.2 mg의 LPS/체중 kg (시그마, 카탈로그 번호 L4391) (이. 콜라이 0111:B4로부터의 리포폴리사카라이드)을 복강내로 (i.p.)로 투여받았다. 게다가, 양성 대조군을 상기 기재된 물질 비히클로 처리하였다. 물질을 LPS의 투여에 의한 염증의 유도 전 16시간에 경구로 투여하였다. 염증에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 검사하기 위해, 혈액 샘플을 1.5시간 후에 동물로부터 취하였다. 혈장 내 특정한 시토카인의 농도를 마우스 염증유발 7-플렉스 조직 배양 키트 (MSD, 카탈로그 번호 K15012B)를 사용하여 제조업체의 설명서에 따라 결정하였다. IRAK4 억제제는 TLR-매개 염증 모델에서 효과적이다. 도 3은 LPS-유도 농도와 비교하여, 실시예 화합물 11의 투여에 의해 용량 의존적 방식으로 감소되는 혈장 내의 TNF-α의 양을 나타낸다.

[0604] **IL-1β-매개 염증의 생체내 모델**

[0605] IL-1β-매개 장애에서 화학식 I의 본 발명의 화합물의 잠재적 효능을 평가하기 위해, IL-1β를 암컷 Balb/c 마우스 (약 8주령, 찰스 리버 래보러토리즈, 독일)에 복강내 투여하고, IL-1β-매개 시토카인 분비에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 검사하였다. 각각의 군에 5마리의 동물이 있었다. 대조군을 물질 및 IL-1β를 용해시키는데 사용된 비히클로 처리하였다. 물질 처리군 및 양성 대조군에 각각 90 μg의 IL-1β/체중 kg (R&D, 카탈로그 번호 401-ML/CF)을 복강내 투여하였다. 양성 대조군에서 물질 또는 그의 비히클을 IL-1β의 투여 전 6시간에 투여하였다. IL-1β의 투여 후 2시간에, 마우스 염증유발 7-플렉스 조직 배양 키트 (MSD, 카탈로그 번호 K15012B)를 사용하여 혈액으로부터 단리된 혈장에서 TNF-α를 제조업체의 설명서에 따라 결정하였다. IL-1β의 투여는 실시예 화합물 11 및 12로의 처리에 의해 억제된 TNF-α 혈장 농도를 상승시켰다. 이는 도 4에 의해 예시된다.

[0606] **생체내 아주반트-유도 관절염 모델**

[0607] 화학식 I의 본 발명의 화합물의 항염증 활성을 결정하기 위해, 이들을 관절염 모델에서 그의 생체내 효능에 대해 검사하였다. 이 목적을 위해, 수컷 루이스 래트 (약 100-125 g, 찰스 리버 래보러토리즈, 독일) 각각에 100 μl의 완전 프로인트 아주반트 (CFA) 용액 (불완전 프로인트 아주반트 [디프코 랩(Difco Lab), 카탈로그 번호 -263910]에 용해된 엠. 투베르쿨로리스(*M. tuberculosis*) H37Ra [디포 랩(Difo Lab), 카탈로그 번호 -231141])을 0일째 미근에 피하 투여하였다. 각각의 군에 n = 8마리의 래트가 있었다. 건강한 대조군 및 질환 대조군 둘 다 연구에 포함되었다. 각각의 대조군은 단지 시험 물질의 비히클로 경구 처리가 제공되었다. 상이한 투여량의 시험 물질에 의한 처리는 예방적인 방식으로, 즉 0일부터 시작하여 경구 투여에 의해 수행되었다. 0일째, 동물의 시작 조건은 질환 활성 점수 (포인트 시스템에 기초한 관절염의 중증도의 등급)의 면에서 추가로 결정되었다. 여기서, 뒷발 둘 다에 대해 관절 부종을 포함한 홍반의 존재에 대해 0 내지 4 (0 = 없음, 1 = 약간, 2 = 중등도, 3 = 뚜렷, 4 = 중증)의 관절 염증의 정도에 따라 포이트가 부여되었고 합산하였다. 화합물의 항염증 효능을 결정하기 위해, 동물의 질환 활성은 동물이 처음으로 관절염의 징후를 보인, 8일부터 시작하여, 그리고 후속적으로 종료 (20일)까지 매주 3회, 질환 활성 점수화에 의해 점수를 매겼다. 통계 분석은 단일 요인 분산 분석 (ANOVA)을 사용하고 다중 비교 분석 (두네트 검사(Dunnett's test))에 의하여 대조군과 비교하여 수행하였다.

[0608] 래트에서 CFA의 피하 투여는 래트에서 뚜렷한 관절 염증을 가진 급성 관절염을 야기한다. 이 유도 관절염은 실시예 화합물 11을 사용한 처리에 의해 억제되었다. 이는 도 5에 의해 예시된다.

[0609] **마우스에서 생체내 콜라겐 항체-유도 관절염 모델**

[0610] 화학식 I의 본 발명의 화합물의 항염증 효과를 추가 뮤린 관절염 모델에서 검사하였다. 이 목적을 위해, 암컷 Balb/c 마우스 (약 9주령, 찰스 리버 래보러토리즈, 캐나다 킹스턴) 각각을 0일째 200 μl의 콜라겐 항체 칵테일 (10 mg/ml; 아르트리토맙(ArthritoMab), MD 바이오프로덕츠(Bioproducts))로 꼬리 정맥에 정맥내 주사하였다 (연구에 포함된 건강한 대조군 제외). 6일째, 그 다음에 이들 마우스는 각각 200 μl의 LPS의 추가의 복강내 주사를 받았다. 각각의 군에 n = 10마리의 마우스가 있었다. 건강한 대조군 및 질환 대조군 둘 다 연구에 포함되었다. 각각의 대조군은 단지 시험 물질의 비히클로 경구 처리가 제공되었다. 상이한 투여량의 시험 물질에 의한 처리는 예방적인 방식으로, 즉 0일부터 시작하여 경구 투여에 의해 수행되었다. 실험의 과정에 걸쳐, 네 개의 모든 발에 대한 질환 활성 점수에 대한 포인트 부여(point award) 시스템에 기초하여, 질환의 정도에 점수를 매겼다. 포인트의 이러한 부여에서, 건강한 발에 대해서는 어떤 포인트도 부여하지 않았으며, 한편 1 포인트 [예를 들어, 발가락(들)의 경미한 염증] 내지 4 포인트 [전체 발에 걸친 중증 염증]가, 다음과 같이 설명한 바와 같이, 각각의 경우에 발가락에서 중족 관절을 통해 발목 관절까지 발생하는 특정한 정도의 관절염증에 대해 부여되었다:

[0611] · 0 = 정상

[0612] · 1 = 족근 또는 발목 또는 발가락으로 제한된 홍반 및 경미한 부종

[0613] · 2 = 발목에서 중족 (2개 마디)까지 연장된 홍반 및 경미한 부종

[0614] · 3 = 발목에서 중족 관절에까지 연장된 홍반 및 중등도의 부종

[0615] · 4 = 중족, 발 및 발가락을 포괄하는 홍반 및 중증 부종

[0616] 이 파라미터에 대해, 시작 조건은 실험 시작 전 하루 전에 (-1일) 미리 결정되었고, 후속적으로 이 질환 활성 점수는 8일째부터 계속 매주 3회 점수를 매겼다. 통계 분석은 단일 요인 분산 분석 (ANOVA)을 사용하고 다중 비교 분석 (두네트 검사)에 의하여 대조군과 비교하여 수행하였다.

[0617] 마우스에서 LPS의 후속되는 복강내 투여를 포함한 콜라겐 항체 칵테일의 정맥내 투여는 뚜렷한 관절 염증을 가진 급성 관절염을 야기한다. 이 유도 관절염은 실시예 화합물 12를 사용한 처리에 의해 억제되었다. 이는 도 6에 의해 예시된다.

[0618] **생체내 NASH 마우스 모델**

[0619] NASH를 실험적으로 유도하기 위해, 200 μg 스트렙토조토신 (STZ; 시그마-알드리치, 미국)을 45마리의 수컷 2일령의 C57BL/6 마우스에 각각 피하 주사하였다. 4주령부터 시작하여, 이들 동물에게 고지방 식이 (HFD; 57 kcal% 지방, CLEA로부터의 #HFD32, 일본)를 무제한 공급되었다. 6주령에서, 동물을 무작위로 3군으로 나누었다 (군당 15 마리의 동물). 군 중 하나는 어떤 처리도 받지 않았지만, 나머지 2군은 4주에 걸쳐 비히클 또는 시험 물질로 매일 경구 처리되었다. 4주 처리 후, 모든 동물을 마취 하에 무통으로 희생시키고, 간을 제거하여 부앵 (Bouin) 용액에서 조직학적 연구를 위해 고정시켰다 (H. Denk, "Fixierung histologischer Praeparate" [Fixing of Histological Preparations], in: P. Boeck (ed.): "Romeis Mikroskopische Technik" [Romei's Microscopy Techniques], Urban & Schwarzenberg, Munich-Vienna-Baltimore 1989, 17th edition, page 97, ISBN 3-541-11227-1). 그 후, 간 샘플을 파라핀에 포매하고 5 μm 두께의 파라핀 절편을 생성시켰다. 각각의 간의 조직 절편을 a) 헤마톡실린-에오신 (HC)에 의한 NAFLD 활성 점수 (NAS)의 결정, 및 b) 피크로-시리우스 레드 (발데크(Waldeck), 독일)로 간 섬유증의 결정을 위해 염색하였다. NAFLD 활성 점수는 문헌 [D.E. Kleiner et al., Hepatology 41 (2005), 1313-1321]에서 권장된 기준을 기초로 하여 헤마톡실린-에오신 절편에서 결정하였다 (표 1). 섬유증 영역의 조직학적 정량화를 위해, 200배 현미경 확대 배율로 각각의 절편에 대해 5장의 디지털 사진 (DFC280; 라이카(Leica) 독일)을 촬영하고 이미지제이 소프트웨어(ImageJ Software) (네셔널 인스티튜트 오브 헬쓰(National Institute of Health), 미국)를 사용하여 섬유증의 비율을 결정하였다.

[0620] **생체내 db/db 마우스 모델**

[0621] 30마리의 8주령 db/db 마우스를 사용하였다. 이 모델은 비만, 인슐린 저항성 및 제2형 당뇨병용으로 널리 인정된 모델이다 (Aileen JF King; The use of animal models in diabetes research; British Journal of Pharmacology 166 (2012), 877-894). 실험 동안에, 동물은 표준 식이 (RM1(E) 801492, SDS) 및 수돗물을 무제한 공급받았다. 동물을 무작위로 3군 (군당 10마리 동물)으로 나누고 6주에 걸쳐 시험 물질로 경구 처리하였다. 연구 기간 동안에, 인슐린 감수성 파라미터 (예를 들어 HbA1c, 글루코스 함량, 인슐린 함량)를 결

정하기 위해 상이한 시점 (처리 시작 전, 처리 시작 3주 후 및 처리 종료 2일 전)에 동물로부터 혈액을 채취하였다. 게다가, 인슐린 감수성을 측정하기 위한 파라미터로서 OGTT (경구 글루코스 부하 검사)를 처리 시작 1일 전 및 처리 종료 2일 후에 수행하였다. 게다가, HOMA-IR 지수 (공복 인슐린 수준 (mU/l) * 공복 글루코스 수준 (mmol/l) / 22.5)을 계산하였다.

[0622] **생체내 B-세포 림프종-연관 이종이식 모델**

[0623] 화학식 I의 본 발명의 화합물의 항종양 활성을 뮤린 이종이식 모델에서 연구하였다. 이 목적을 위해, 암컷 C.B-17 SCID 마우스에게 인간 B-세포 림프종 세포주, 예를 들어 TMD-8을 피하 이식하였다. 20-30 $mm^2$의 평균 종양 크기에서, 본 발명의 화합물을 사용하거나 표준 요법과 조합하여 본 발명의 화합물을 투여 (각각 경구 투여)함으로써 경구 단일요법 처리를 시작하였다. 그러나, 동물은 사전에 무작위 추출하였다. 처리되지 않은 대조군이 큰 종양을 갖자마자 처리를 종료하였다. 종양 크기 및 체중은 1주에 3회 측정하였다. 체중의 감소는 치료 관련 독성의 척도이다 (> 10% = 임계(critical), 회복 때까지 치료 중단, > 20% = 독성, 종결). 종양 면적은 전자 캘리퍼스 게이지 [길이 (mm) x 폭 (mm)]로 검출하였다. 연구 종료시, 종양 중량을 또한 측정하였다. 항종양 효능은 대조군에 대한 처리군 (T/C)의 종량 중량의 비 [x일째 치료군의 종양 중량/x일째 대조군의 종양 중량] 또는 대조군에 대한 치료군의 종양 면적의 비 [x일째 치료군의 종양 면적/x일째의 대조군의 종양 면적]를 정의한다. 0.5보다 큰 T/C를 갖는 화합물이 활성 (유효)인 것으로 정의된다. 통계 분석은 단일 요인 ANOVA를 사용하고 쌍별(pair-by-pair) 비교 분석 (두네트 검사)에 의하여 대조군과 비교하여 수행하였다.

[0624] **도 1**: 실시예 화합물 12에 대한 인간 단핵구-생성 DC에서 IL-23의 억제. 데이터는 표준 편차와 함께 평균값으로서 나타냈다.

[0625] **도 2**: 실시예 화합물 12에 대한 (A) 이미퀴모드 (R837)- 또는 (B) CpG-A-자극 인간 형질세포형 DC에서 INF-α의 억제. 데이터는 표준 편차와 함께 평균값으로서 나타냈다.

[0626] **도 3**: LPS-유도 염증을 실시예 화합물 11로 치료하면 분비된 TNF-α의 양을 감소시킨다. 데이터는 표준 편차와 함께 평균값으로서 나타냈다.

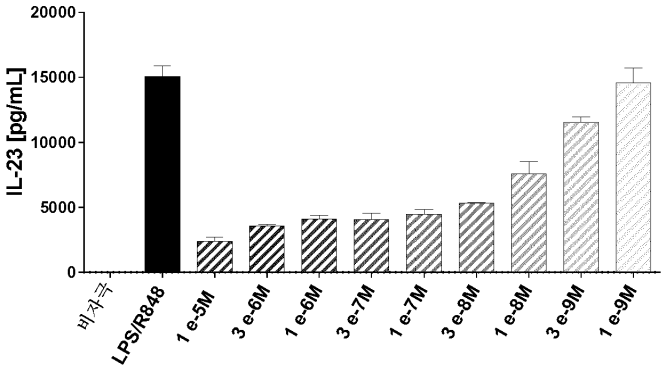
[0627] **도 4**: IL-1β-유도 염증을 실시예 화합물 11 (좌측) 및 12 (우측)로 처리하면 분비된 TNF-α의 양을 용량 의존적으로 감소시킨다. 데이터는 표준 편차와 함께 평균값으로서 나타냈다.

[0628] **도 5**: 류마티스 관절염의 동물 모델 (아주반트-유도 래트 모델)에서 실시예 화합물 11의 항염증 효과. 류마티스성 관절 염증의 유의하고 용량 의존적인 억제는 질환 활성 점수에 기초하여 측정되었다. 데이터는 평균값 + 표준 편차에 상당한다. 두네트 검사에 의하여 CFA 대조군과 함께 단일 요인 ANOVA 분산 분석과 후속 다중 비교 분석; *p < 0.05; **p < 0.01;***p < 0.001; ****p < 0.0001.

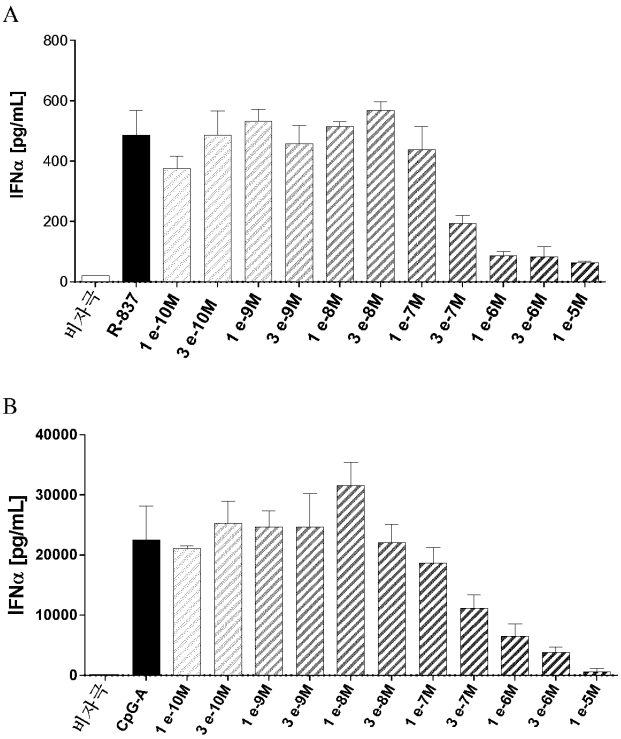
[0629] **도 6**: 류마티스 관절염의 동물 모델 (콜라겐 항체-유도 마우스 모델)에서 실시예 화합물 12의 항염증 효과. 류마티스성 관절 염증의 유의하고 용량 의존적인 억제는 질환 활성 점수에 기초하여 측정되었다. 데이터는 평균값 + 표준 편차에 상응한다. 콜라겐 항체 (AK) 대조군과 처리군 사이의 통계적 유의성은 단일 요인 ANOVA 분산 분석과 후속 다중 비교 분석 (두네트 검사)에 의하여 계산하였다 (*p < 0.05; **p < 0.01;***p < 0.001; ****p < 0.0001).

## 도면

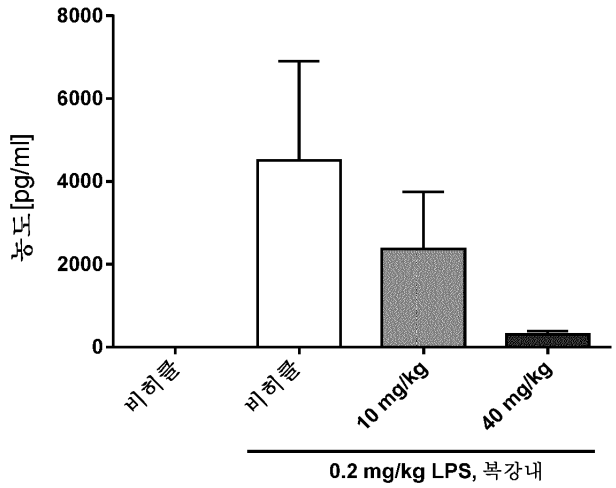
### 도면1


IL-23 [pg/mL]
20000
15000
10000
5000
0
비자극
LPS/R848
1 e-5M
3 e-6M
1 e-6M
3 e-7M
1 e-7M
3 e-8M
1 e-8M
3 e-9M
1 e-9M

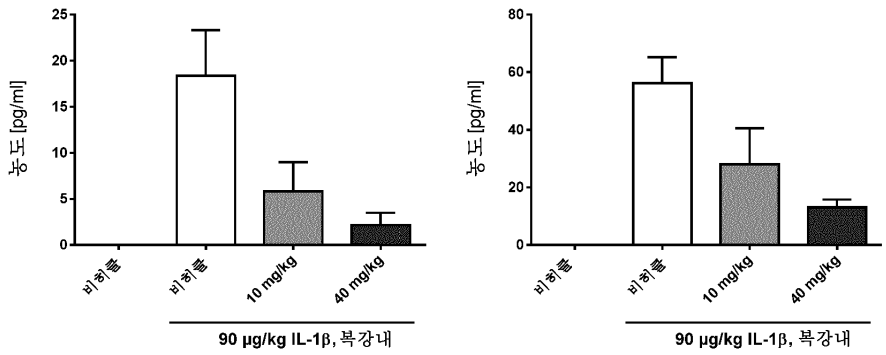
### 도면2


A
IFNα [pg/mL]
800
600
400
200
0
비자극
R-837
1 e-10M
3 e-10M
1 e-9M
3 e-9M
1 e-8M
3 e-8M
1 e-7M
3 e-7M
1 e-6M
3 e-6M
1 e-5M
B
IFNα [pg/mL]
40000
30000
20000
10000
0
비자극
CpG-A
1 e-10M
3 e-10M
1 e-9M
3 e-9M
1 e-8M
3 e-8M
1 e-7M
3 e-7M
1 e-6M
3 e-6M
1 e-5M

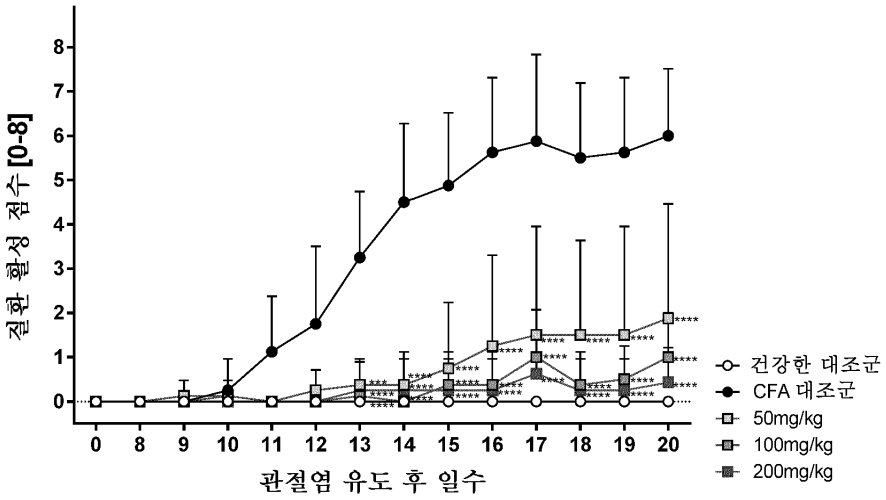
도면3


8000
6000
4000
2000
0
농도 [pg/ml]
비히클
비히클
10 mg/kg
40 mg/kg
0.2 mg/kg LPS, 복강내

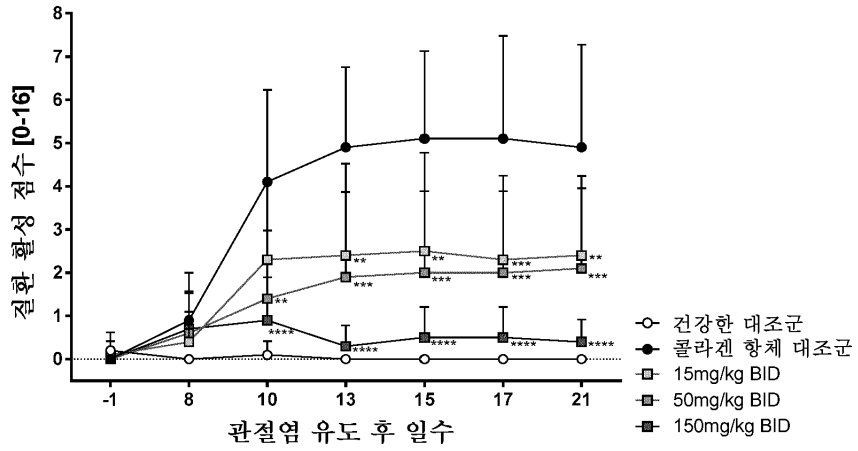
도면4


25
20
15
10
5
0
농도 [pg/ml]
비히클
비히클
10 mg/kg
40 mg/kg
90 μg/kg IL-1β, 복강내
80
60
40
20
0
농도 [pg/ml]
비히클
비히클
10 mg/kg
40 mg/kg
90 μg/kg IL-1β, 복강내

도면5


8
7
6
5
4
3
2
1
0
질환 활성 점수 [0-8]
0
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
관절염 유도 후 일수
건강한 대조군
CFA 대조군
50mg/kg
100mg/kg
200mg/kg

도면6


질환 활성 점수 [0-16]
관절염 유도 후 일수
건강한 대조군
콜라겐 항체 대조군
15mg/kg BID
50mg/kg BID
150mg/kg BID