



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월02일
(11) 등록번호 10-2083693
(24) 등록일자 2020년02월25일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7026018</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년02월28일
심사청구일자 2018년02월28일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년09월18일</p> <p>(65) 공개번호 10-2014-0138172</p> <p>(43) 공개일자 2014년12월03일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/028328</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/130811
국제공개일자 2013년09월06일</p> <p>(30) 우선권주장
61/604,998 2012년02월29일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
WO2005113513 A2
US20090005410 A1</p> | <p>(73) 특허권자
케모센트릭스, 인크.
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴 850</p> <p>(72) 발명자
첸, 시
미국, 캘리포니아 94303, 이. 팔로 알토, 비치 에스티. 1198</p> <p>판, 준파
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 에이퍼티. #3, 카타마란 스트리 917
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
강명구, 이경민</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 CCR9 길항제로써 피라졸-1-일 벤젠 술폰아미드

(57) 요약

CCR(9) 수용체의 강력한 길항제로 작용하는 화합물들이 제시된다. 동물 테스트에서, 이들 화합물들은 CCR(9)의 특징적 질환인 염증 치료에 유용한 것으로 나타났다. 상기 화합물들은 일반적으로 아릴 술폰아미드 유도체들이며, CCR(9)-매개된 질환의 치료용 약학 조성물 및 방법에 유용하며, 그리고 CCR(9) 길항제의 확인을 위한 분석에서 대조군으로도 유용하다.

(72) 발명자

판, 핑첸

미국, 캘리포니아 94539, 프레몬트, 켈렌다 커먼스 2157

크라신스키, 안토니

미국, 캘리포니아 95117, 산 호세, 데 밀 디알. 4125

리, 리엔파

미국, 캘리포니아 95129, 산 호세, 골든 디알. 5057

루이, 레베카, 엠.

미국, 캘리포니아 95054, 산타 클라라, 릭 밀 블레 바드 #346 3901

맥마혼, 제프리, 피.

미국, 캘리포니아 94121, 샌 프란시스코, 실 록 디 알. 150

파워스, 제이. 피.

미국, 캘리포니아 94044, 패시피카, 록어웨이 비치 애비뉴 745

쥬, 이빈

미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 아루바 엘 엔. 917

장, 핑글리

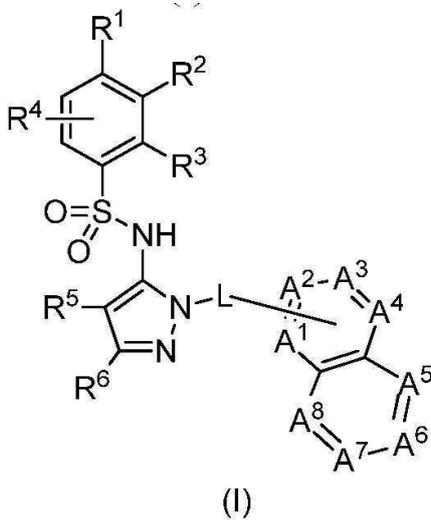
미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 자메이카 에스티. 1036

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되며; 그리고

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹과 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³은 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고;

R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

이때 R⁵와 R⁶는 카르보사이클릭 고리를 형성할 수 있으며;

L은 결합, -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이고;

각 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 그리고 A⁸은 N, N-O, 그리고 -CR⁸-로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며; 이때 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 그리고 A⁸ 중 최소한 하나 그리고 최대 2 개는 N 또는 N-O이며;

R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR^{20,21}, 치

환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며; 그리고

R^{20} 과 R^{21} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알킬이고; 그리고

이때 치환된 알킬에 대한 치환체는 할로젠, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, 옥소(=O 또는 $-O^-$), $-OR'$, $-OSiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NO_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-NR''S(O)NR'R''$, $-NR''S(O)_2NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'-C(NHR'')=NR''$, $-SiR'R''R'''$, $-N_3$, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0에서 $(2m'+1)$ 의 범위이고, 여기서 m' 은 이러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 개수이고;

이때 치환된 알콕시에 대한 치환체는 할로젠이고;

이때 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클일에 대한 치환체는 할로젠, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, 옥소(=O 또는 $-O^-$), $-OR'$, $-OSiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NO_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-NR''S(O)NR'R''$, $-NR''S(O)_2NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'-C(NHR'')=NR''$, $-SiR'R''R'''$, $-N_3$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{6-10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0 내지 방향족 고리 시스템에 존재하는 비결합 원자가 전자의 총 개수 범위이고;

이때 R' , R'' 및 R''' 은 수소, 치환안된 C_{1-8} 알킬, 치환안된 C_{2-8} 알케닐, 그리고 치환안된 C_{2-8} 알키닐에서 선택되고; 그리고

상기 화합물은 3,4-디메톡시-N-(3-메틸-1-(4,6,8-트리메틸퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-5-일)벤젠설폰아미드, N-(1-(4,8-디메틸퀴놀린-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-3,4-디메톡시벤젠설폰아미드, 3,4-디메톡시-N-(3-메틸-1-(4-메틸퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-5-일)벤젠설폰아미드, 3,4-디메톡시-N-(3-메틸-1-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-5-일)벤젠설폰아미드, 2,3-디하이드로-N-[3-메틸-1-(4-메틸-2-퀴놀린일)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소-6-벤족사졸설폰아미드, 2,3-디하이드로-N-[3-메틸-1-(4,8-디메틸-2-퀴놀린일)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소-6-벤족사졸설폰아미드, 3,4-디메톡시-N-(1-(8-메톡시-4-메틸퀴놀린-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)벤젠설폰아미드, 2,3-디하이드로-N-[3-메틸-1-(2-퀴놀린일)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소-6-벤족사졸설폰아미드, 2,3-디하이드로-N-[1-(8-메톡시-4-메틸-2-퀴놀린일)-3-메틸-1H-피라졸-5-일]-2-옥소-6-벤족사졸설폰아미드, 또는 2,3-디하이드로-N-[3-메틸-1-(4,6,8-트리메틸-2-퀴놀린일)-1H-피라졸-5-일]-2-옥소-6-벤족사졸설폰아미드가 아님.

청구항 2

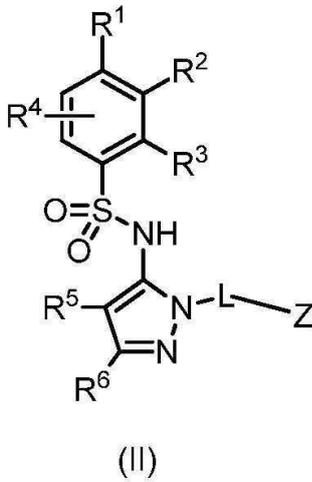
청구항 1에 있어서, 이때 A^1 또는 A^2 중 하나는 N 또는 N-O이며, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , 그리고 A^8 중 나머지는 $-CR^8$ -이며, 이때 각 R^8 은 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 이때 A^2 , A^3 , A^4 , A^5 중 2개는 N 또는 N-O이며, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , 그리고 A^8 중 나머지는 $-CR^8$ -이며, 이때 각 R^8 은 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 화학식(II)임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹과 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³은 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이며;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

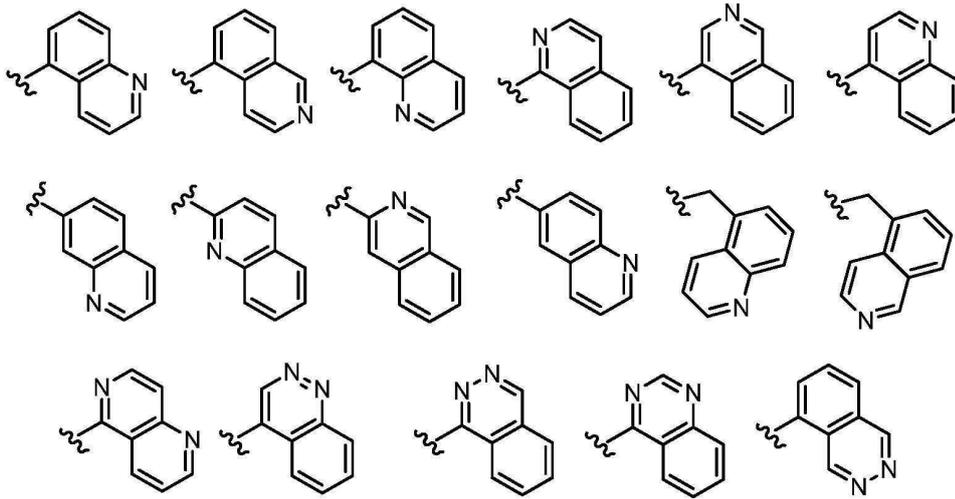
R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고;

R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

이때 R⁵와 R⁶는 함께 카르보사이클릭 고리를 형성할 수 있으며;

L은 결합, -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이고; 그리고

Z는 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:



및 이들의 N-옥사이드;

이때 상기 Z 기는 치환안되거나 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁸ 치환체로 치환될 수 있으며;

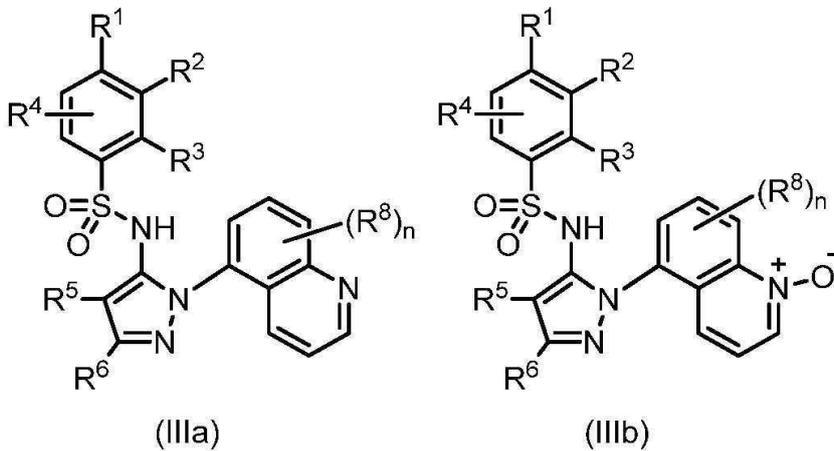
각 R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 그리고 -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

R²⁰과 R²¹은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고,

이때 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클일에 대한 치환체는 청구항 1에서 규정된 바와 같음.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)임을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 염:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되며;

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹과 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R^3 은 H, 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알콕시, 또는 할로이고;

R^4 는 H 또는 F이고;

R^5 는 H, F, Cl, 또는 $-CH_3$ 이고;

R^6 는 H, 할로, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-CONH_2$, $-NH_2$, 치환안된 C_{1-8} 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알콕시이고;

R^a 는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알킬이고;

또는 이때 R^5 와 R^6 는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고;

각 R^8 은 H, 할로, $-CN$, $-OH$, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알콕시, $-NR^{20}R^{21}$, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

R^{20} 과 R^{21} 은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 치환안된 C_{1-8} 알킬이고;

n 은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

이때 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클일에 대한 치환체는 청구항 4에서 규정된 바와 같음.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

R^1 은 $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_2CH_2)CN$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, 그리고 모르폴리노로 구성된 그룹에서 선택되며;

R^2 는 H, F, 또는 Cl이고; 또는

R^1 과 R^2 는 함께 $-OC(CH_3)_2CH_2-$ 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 를 형성할 수 있고;

R^3 은 H, $-CH_3$, 또는 $-OCH_3$ 이고;

R^4 는 H 또는 F이고;

R^5 는 H이고;

R^6 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_3H_7$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CN$, 또는 $-CONH_2$ 이며; 그리고

각 R^8 은 H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, 그리고 $-CN$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

청구항 6에 있어서, R^1 은 $-C(CH_3)_3$ 인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

R²는 H 또는 F이며;

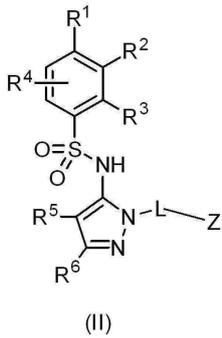
R³은 H이고;

R⁴는 H이고; 그리고

R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

다음 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되며; 그리고

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹과 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³은 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

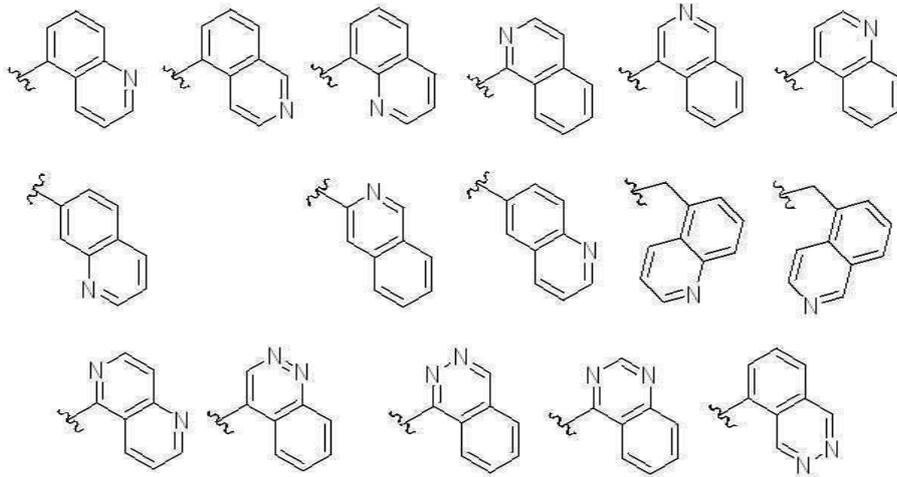
R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; 그리고

R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고, 이때 R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 또는

R⁵와 R⁶는 이들에 부착되는 탄소와 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하며;

L은 결합, -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이고;

Z는 다음으로 구성된 그룹에서 선택되며:



및 이들의 N-옥사이드;

상기 Z 기는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁸ 치환체로 치환되거나 치환되지 않고;

각각의 R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고; 그리고

R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

이때 치환된 알킬에 대한 치환체는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OSiR'R''R''', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'' -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0에서 (2m'+1)의 범위이고, 여기서 m'은 이러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 개수이고;

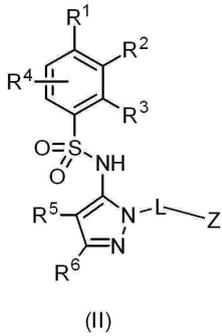
이때 치환된 알콕시에 대한 치환체는 할로젠이고;

이때 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 대한 치환체는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OSiR'R''R''', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0 내지 방향족 고리 시스템에 존재하는 비결합 원자가 전자의 총 개수 범위이고;

이때 R', R'' 및 R'''은 수소, 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환안된 C₂₋₈ 알케닐, 그리고 치환안된 C₂₋₈ 알키닐에서 선택됨.

청구항 10

다음 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되고; 그리고

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹ 및 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³는 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

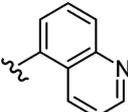
R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고;

R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

L은 결합이고;

Z는  이고, 이때 Z 기는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁸ 치환체로 치환되거나 치환되지 않고;

각각의 R⁸는 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고; 그리고

R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

이때 치환된 알킬에 대한 치환체는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OSiR'R''R''', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'' -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''',

-SiR'R''', -N₃, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0에서 (2m'+1)의 범위이고, 여기서 m'은 이러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 개수이고;

이때 치환된 알콕시에 대한 치환체는 할로젠이고;

이때 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 대한 치환체는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OSiR'R''', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''', -N₃, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0 내지 방향족 고리 시스템에 존재하는 비결합 원자가 전자의 총 개수 범위이고;

이때 R', R'' 및 R'''은 수소, 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환안된 C₂₋₈ 알케닐, 그리고 치환안된 C₂₋₈ 알키닐에서 선택됨.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

R¹은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되고:

-CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(CH₂CH₂)CN, -C(OH)(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCF₃, 및 모르폴리노;

R²는 H, F, 또는 Cl이고; 또는

R³는 H, -CH₃, 또는 -OCH₃이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H이고;

R⁶는 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN, 또는 -CONH₂이고; 그리고

각각의 R⁸은 H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂ 및 -CN으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 12

청구항 10에 있어서,

R¹은 -C(CH₃)₃이고;

R²는 H 또는 F이고;

R³는 H이고;

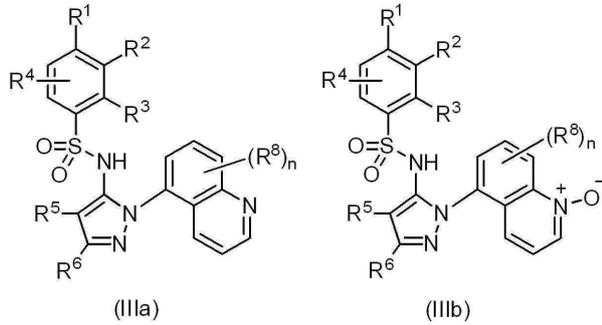
R⁴는 H이고;

R⁵는 H이고; 그리고

R⁶은 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 다음 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)인 화합물 또는 이의 염:



여기서

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되고; 그리고

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹ 및 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³는 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; 그리고

R⁶은 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고, 이때 R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 또는

R⁵ 및 R⁶는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R⁸는 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고;

R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

이때 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클일에 대한 치환체는 청구항 9에서 규정된 바와 같음.

청구항 14

청구항 13에 있어서,

R¹은 다음으로 구성된 그룹에서 선택되고: -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(CH₂CH₂)CN,

-C(OH)(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCF₃ 및 모르폴리노; 그리고

R²는 H, F, 또는 Cl이고; 또는

R¹ 및 R²는 함께 -OC(CH₃)₂CH₂- 또는 -C(CH₃)₂CH₂CH₂-를 형성하고;

R³는 H, -CH₃, 또는 -OCH₃이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H이고;

R⁶는 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN, 또는 -CONH₂이고; 그리고

각각의 R⁸은 H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂ 및 -CN으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 15

청구항 13에 있어서, R¹은 -C(CH₃)₃인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 16

청구항 13에 있어서,

R²는 H 또는 F이고;

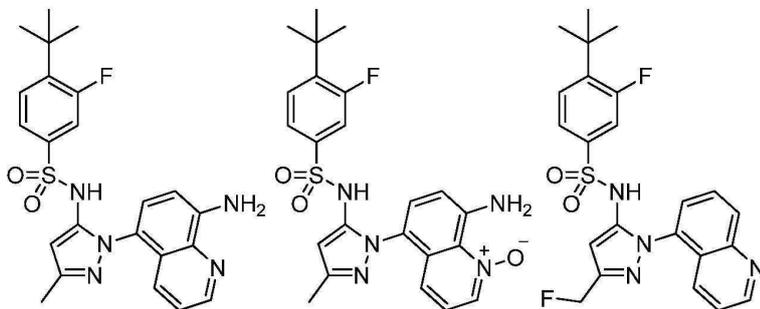
R³는 H이고;

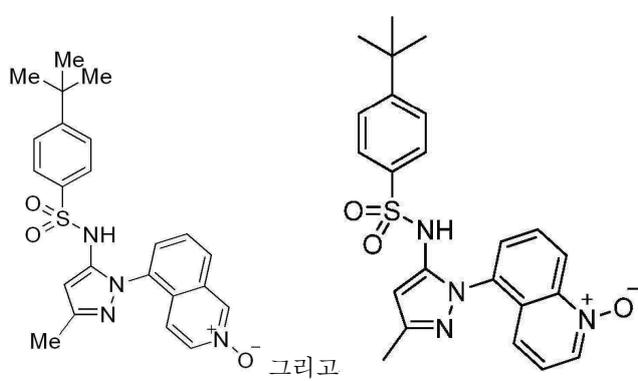
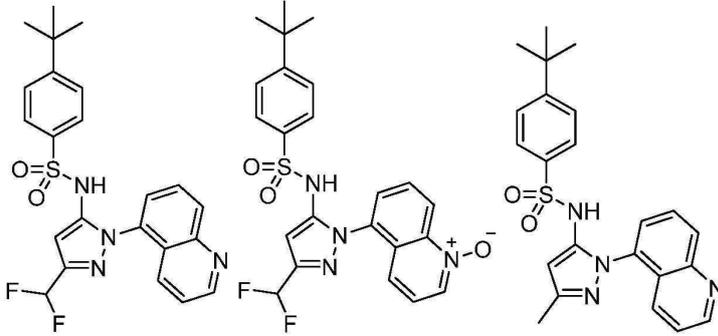
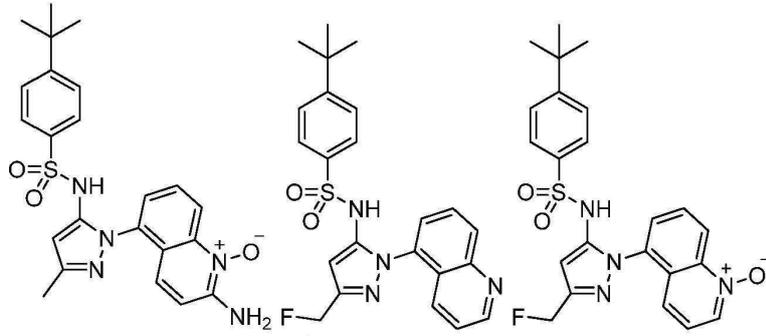
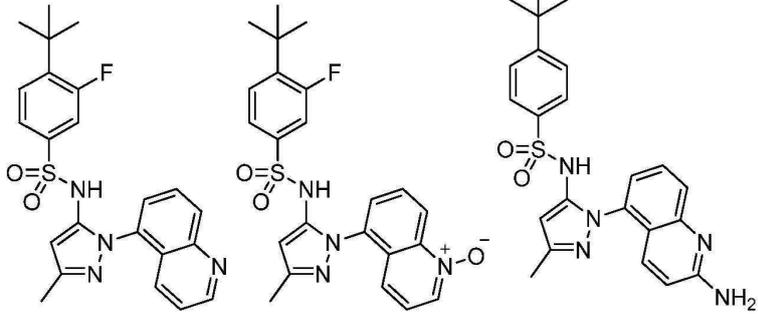
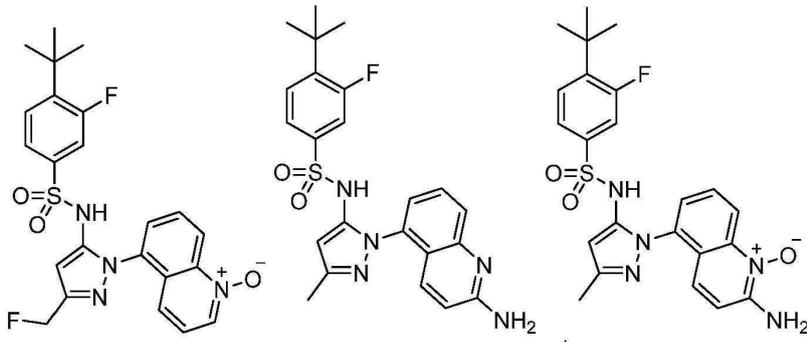
R⁴는 H이고; 그리고

R⁶은 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 17

다음으로 구성된 그룹에서 선택되는 화합물 또는 이의 염:

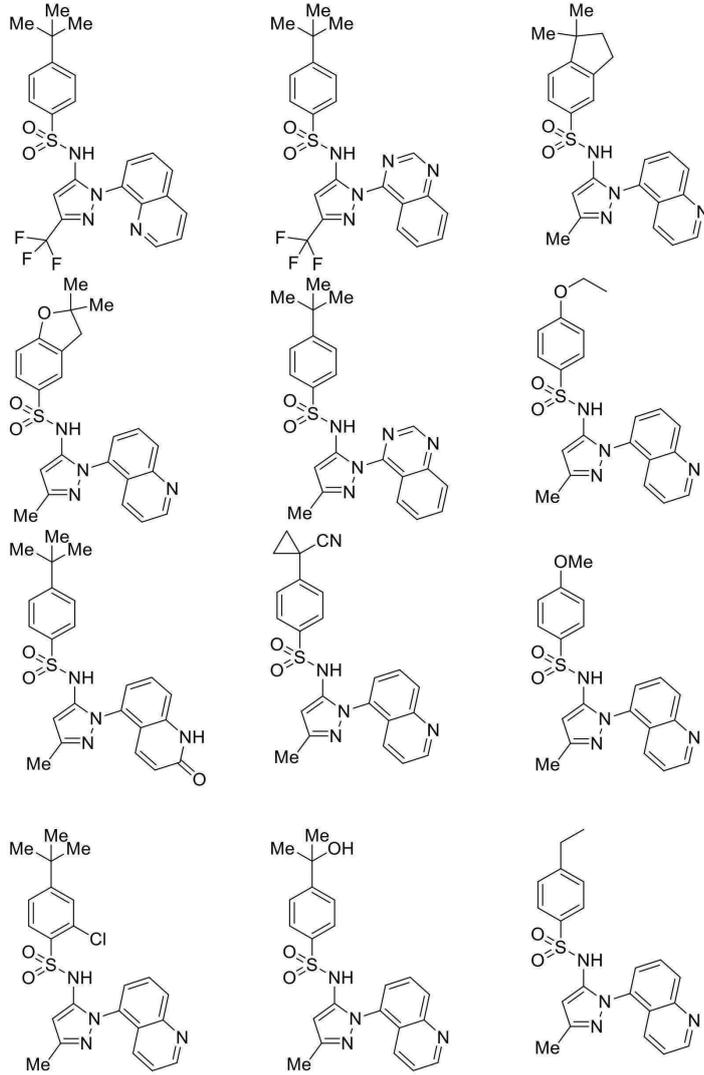


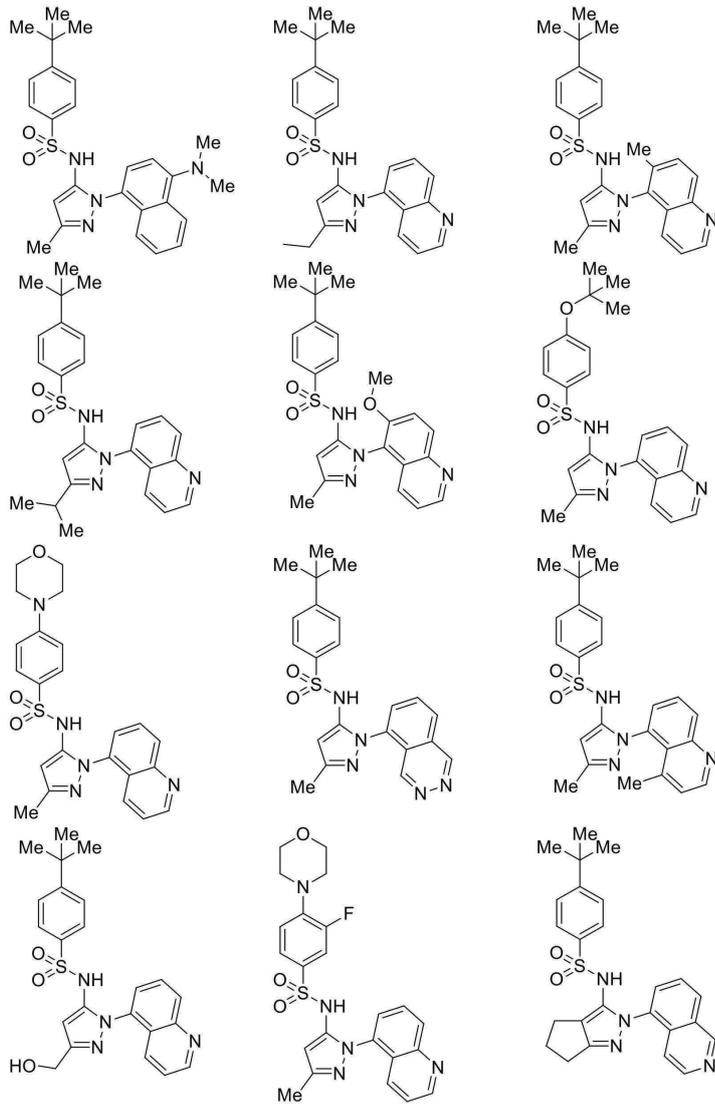


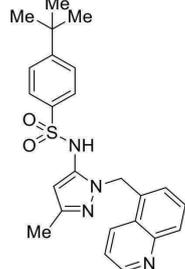
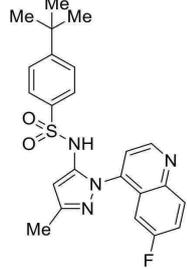
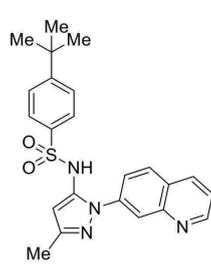
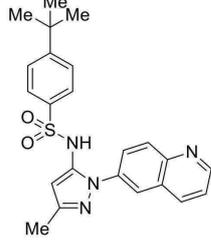
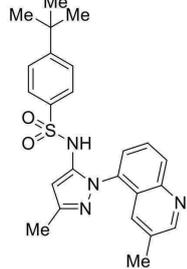
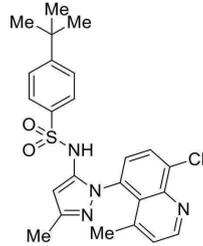
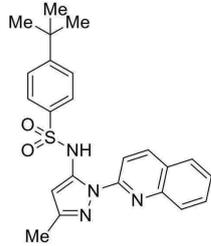
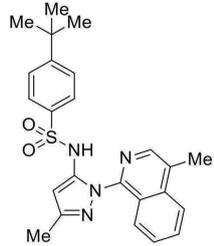
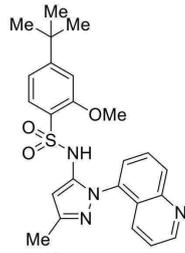
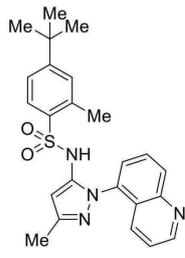
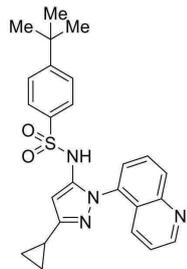
그리고

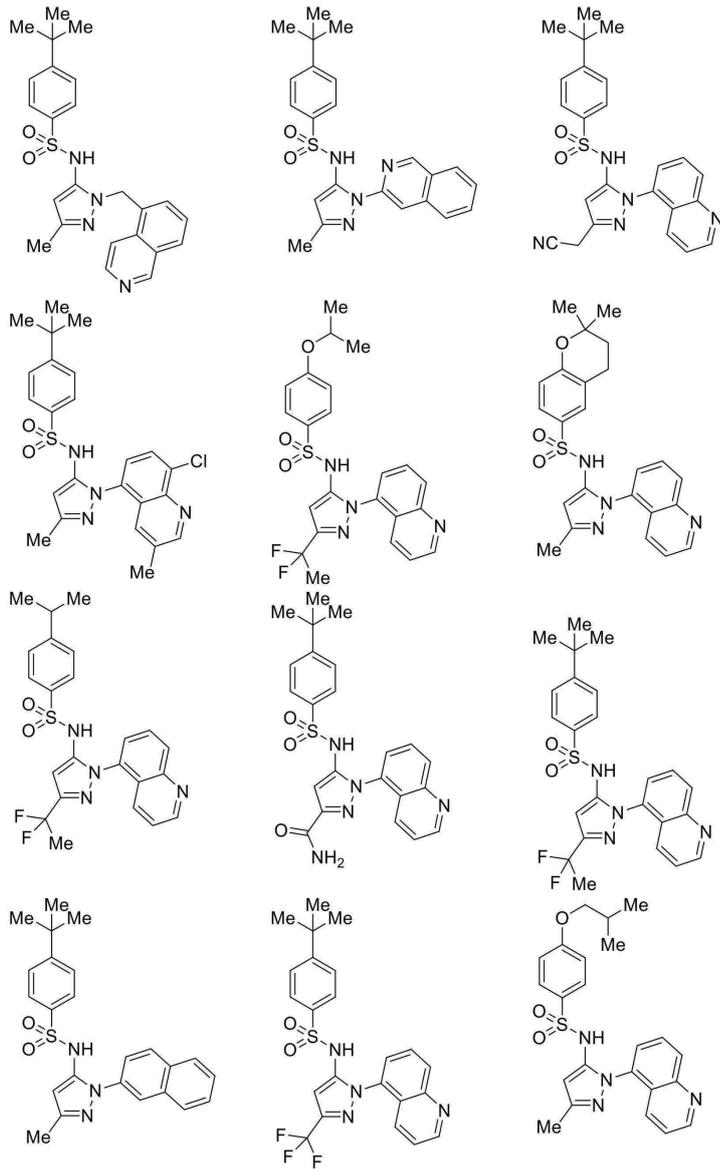
청구항 18

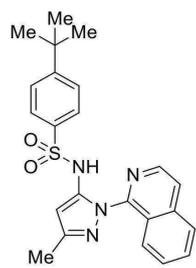
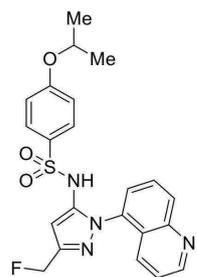
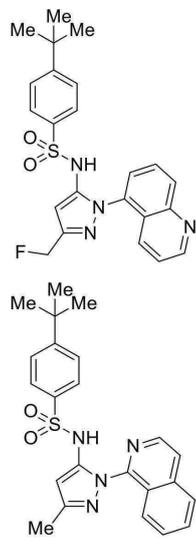
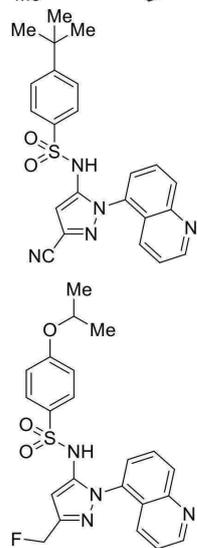
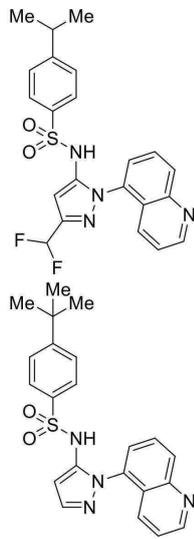
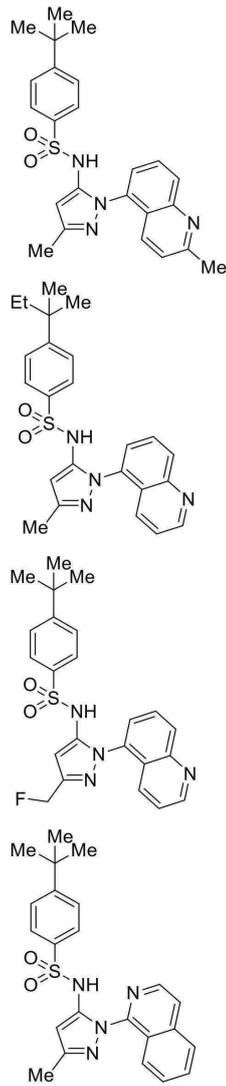
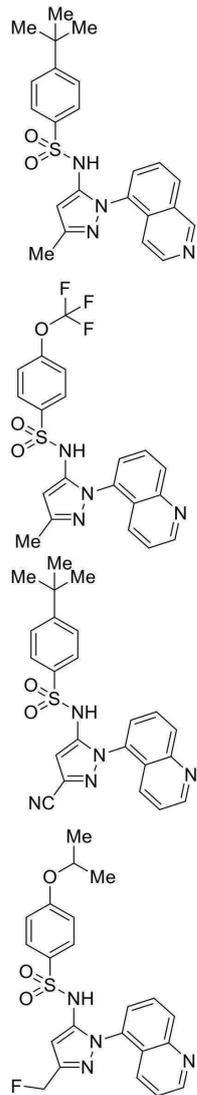
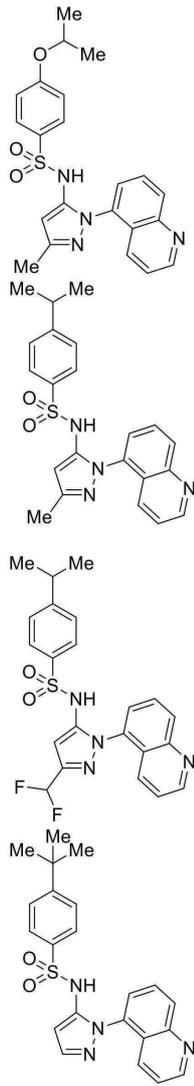
다음으로 구성된 그룹에서 선택된, 화합물 또는 이의 염:

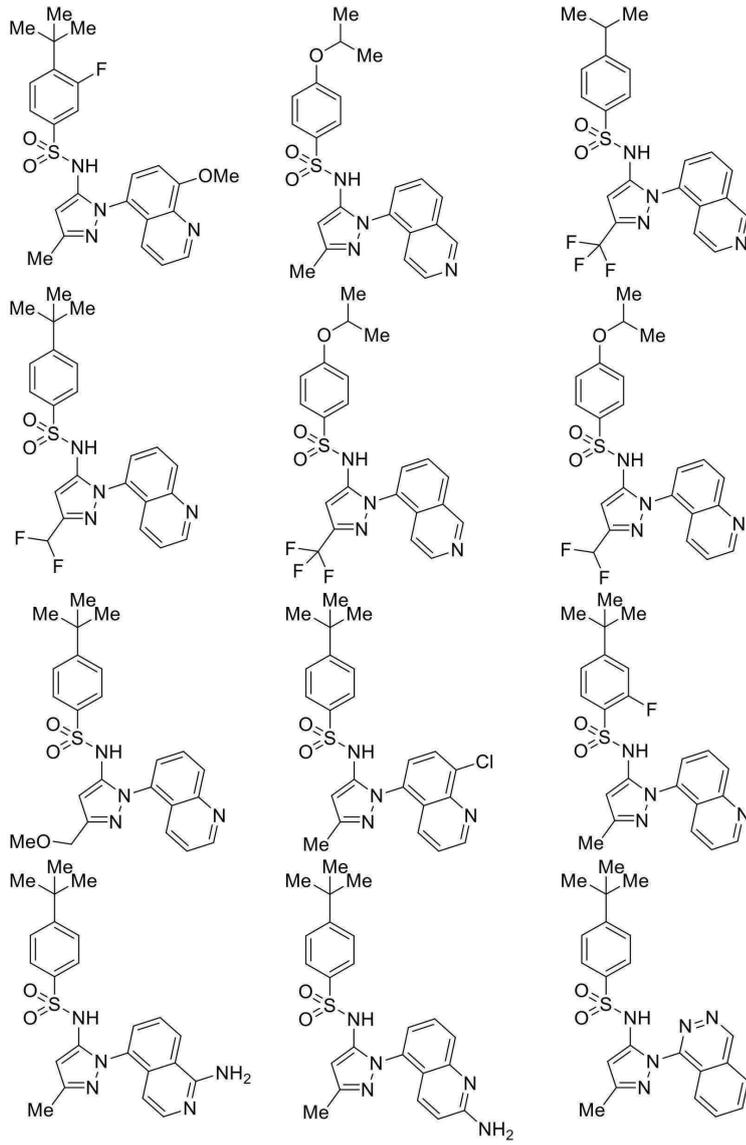


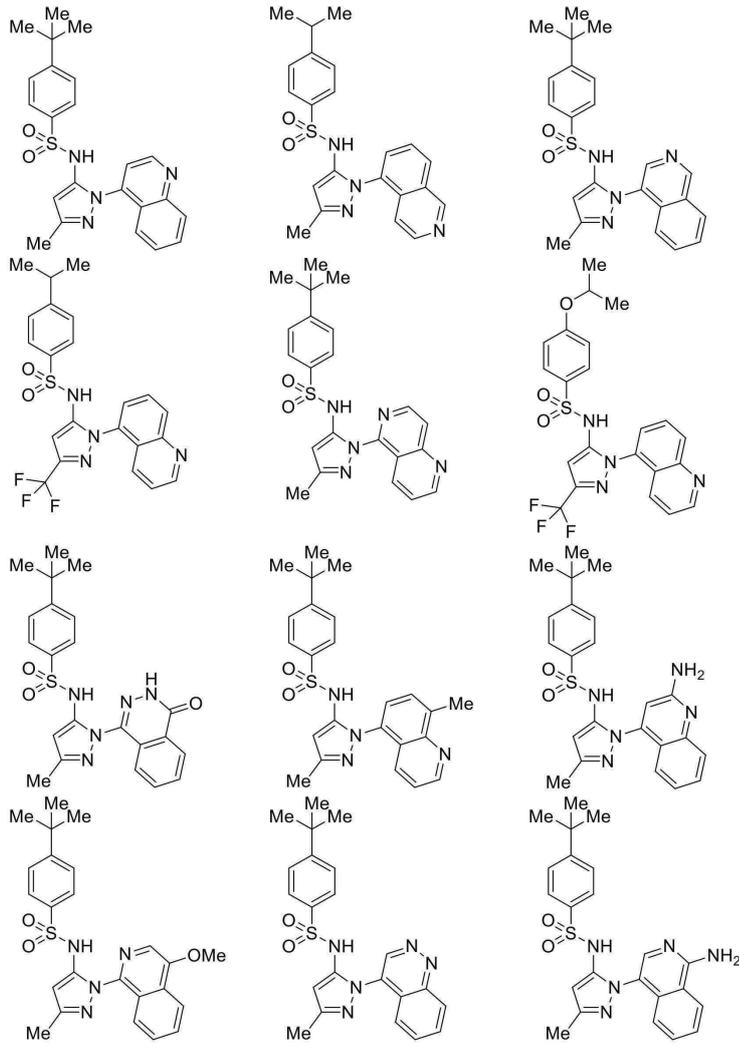


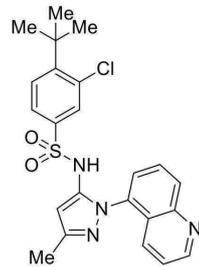
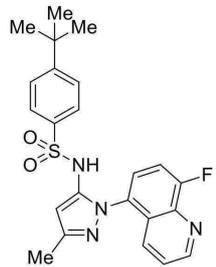
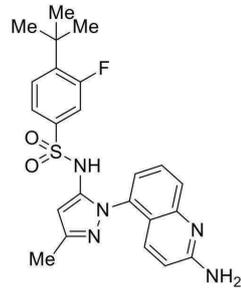
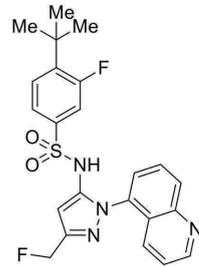
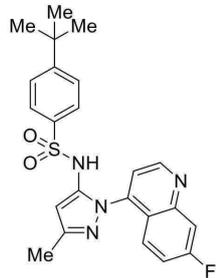
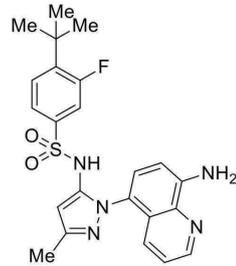
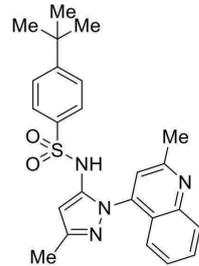
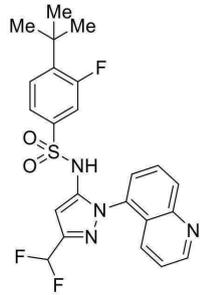
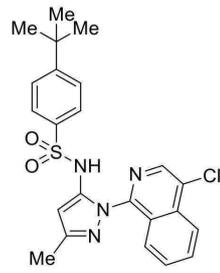
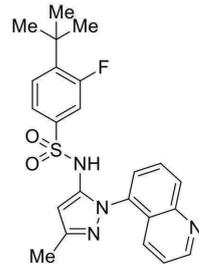
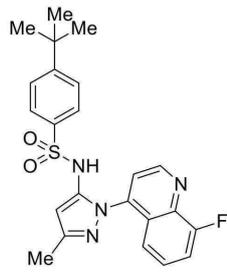


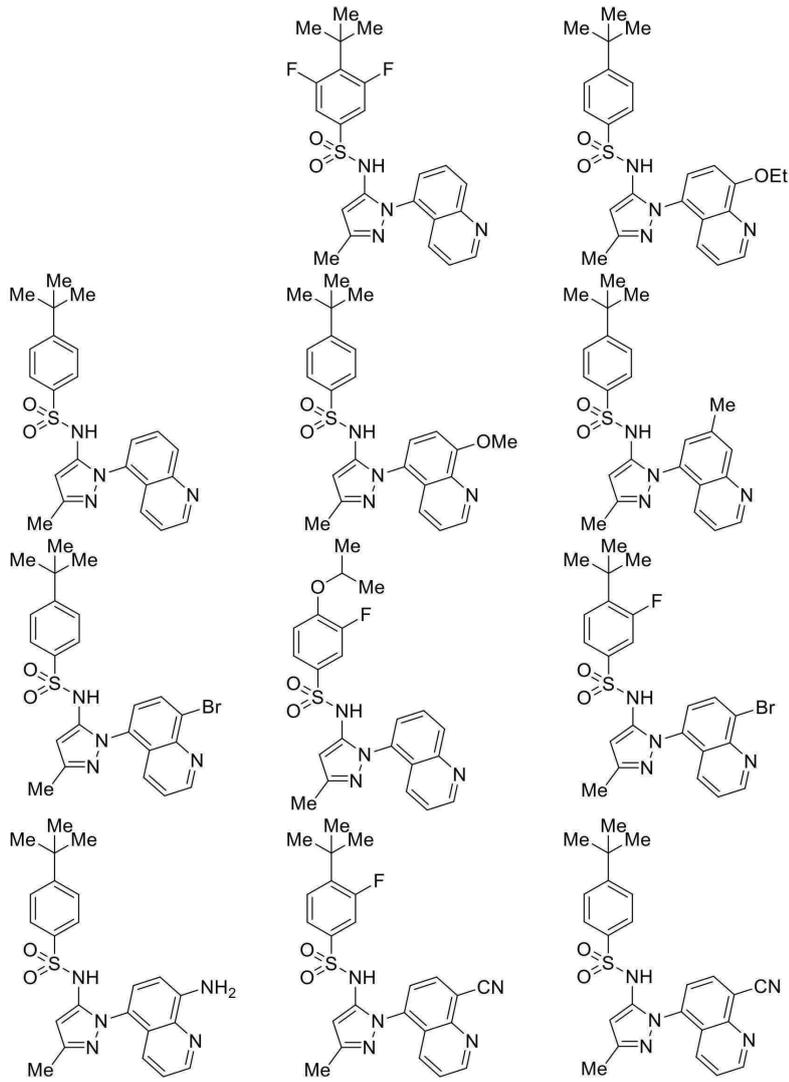








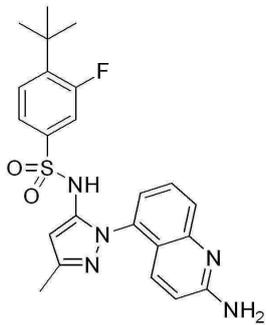




및 이들의 N-옥사이드.

청구항 19

다음 화학식의 화합물 또는 이의 염:

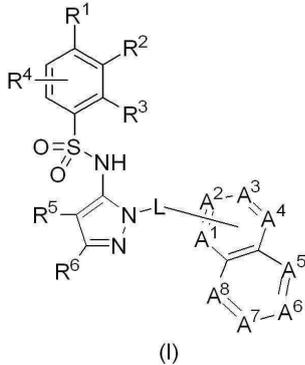


청구항 20

염증성 장 질환, 알레르기성 질환, 건선, 아토피성 피부염, 천식, 섬유증 질환, 이식편 거부, 이식편-v-숙주 질환, 면역 매개된 식품 알레르기, 자가면역 질환, Celiac 질환, 류마티스 관절염, 흉선종, 흉선 암종, 백혈병, 고형 종양(solid tumor), 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 원발성 경화성 담관염, 간염, 염증성 간 질환, 또는 수술후 장 폐색을 치료하기 위한, 청구항 1-19중 어느 한 항에 따른 화합물과 약제학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

청구항 21

염증성 장 질환, 알레르기성 질환, 건선, 아토피성 피부염, 천식, 섬유증 질환, 이식편 거부, 이식편-v-숙주 질환, 면역 매개된 식품 알레르기, 자가면역 질환, Celiac 질환, 류마티스 관절염, 흉선종, 흉선 암종, 백혈병, 고형 종양(solid tumor), 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 원발성 경화성 담관염, 간염, 염증성 간 질환, 또는 수술후 장 폐색을 치료하기 위한, 다음 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염과 약제학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되고; 그리고

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹ 및 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³는 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; 그리고

R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고, 이때 R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 또는

R⁵ 및 R⁶는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고;

L은 결합, -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이고;

각각의 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ 및 A⁸은 N, N-O 및 -CR⁸-로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되고; 이때 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 그리고 A⁸ 중 최소한 하나 그리고 최대 2 개는 N 또는 N-O이며;

R⁸은 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되며; 그리고

R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

이때 치환된 알킬에 대한 치환체는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OSiR'R''R''', -OC(O)R', -OC(O)NR'R" -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R''', -NR''S(O)NR'R", -NR''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0에서 (2m'+1)의 범위이고, 여기서 m'은 이러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 개수이고;

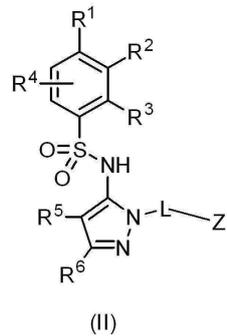
이때 치환된 알콕시에 대한 치환체는 할로젠이고;

이때 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 대한 치환체는 할로젠, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", 옥소(=O 또는 -O⁻), -OR', -OSiR'R''R''', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R", -NR''S(O)NR'R", -NR''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR''', -SiR'R''R''', -N₃, C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 그리고 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기서 가능한 치환체 수는 0 내지 방향족 고리 시스템에 존재하는 비결합 원자가 전자의 총 개수 범위이고;

이때 R', R" 및 R'''은 수소, 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환안된 C₂₋₈ 알케닐, 그리고 치환안된 C₂₋₈ 알키닐에서 선택됨.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 화합물 또는 이의 염은 화학식 (II)인, 조성물:



이때

R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 선택되고; 그리고

R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는

R¹ 및 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R³는 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고;

R⁴는 H 또는 F이고;

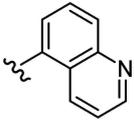
R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고;

R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치

환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고;

R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고;

L은 결합이고;



Z는 이고, 이때 Z 기는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁸ 치환체들로 치환되거나 치환되지 않고;

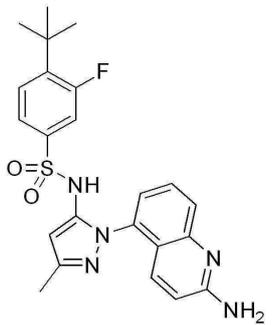
각각의 R⁸는 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클릴로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며;

R²⁰ 및 R²¹은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 그리고

이때 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 대한 치환체는 청구항 21에서 규정된 바와 같음.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 화합물 또는 이의 염은 다음과 같은 화학식인, 조성물:



청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 근거하여 2012년 2월 29일자로 제출된 미국 가특허 출원 번호 61/604,998 "아자-아틸 1H-피라졸-1-7L 엔젠 술폰아미드"의 이익을 청구하며, 이의 전문이 명세서의 참고자료에 편입된다.

배경 기술

[0002] 본 발명은 화합물, 한 가지 이상의 상기 화합물과 이들의 제약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제약학적 조성물을 제공하고, 상기 화합물 또는 이들의 염은 다양한 케모카인(chemokine)의 케모카인 수용체에 대한 결합 또는 작용을 저해하는 데에 효과적이다. 상기 화합물 및 조성물은 케모카인 수용체의 길항제(antagonist) 또는 조절제(modulator)로서 다양한 면역 장애 증상 및 질환 치료에 효용을 가진다.

[0003] 화학주성 사이토카인(chemotactic cytokine)으로도 알려진 케모카인은 광범한 종류의 세포에서 방출되고 다양한 생물학적 활성을 가지는 저분자량 단백질의 그룹이다. 케모카인은 대식세포(macrophage), T 세포, 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil) 및 호중구(neutrophil)와 같은 면역체계의 다양한 유형의 세포를 유인하고, 이들을 혈액에서 다양한 림프조직 및 비림프조직으로 이동시킨다. 케모카인은 염증 세포가 염증 부위로 침윤하도록 매개하고, 여러 가지 염증 질환의 개시와 지속을 담당한다 (Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994)에서 검토).

[0004] 케모카인은 화학주성(chemotaxis) 촉진 이외에도 세포 형태 변화, 과립(granule) 세포외배출(exocytosis), 인테그린 상향조절(up-regulation), 생활성 지방(bioactive lipid) (예를 들어 류코트리엔) 형성, 백혈구 활성화와 관련된 호흡폭발(respiratory burst), 세포 증식, 세포자멸 및 혈관형성 유발에 대한 저항을 포함하는 반응성 세포의 다른 변화를 유발할 수 있다. 따라서 케모카인은 염증성 반응의 초기 촉발자이고, 염증매개체(inflammatory mediator) 방출, 감염부위 또는 염증부위의 화학주성 및 혈관외유출(extravasation)을 야기한다. 또한 케모카인은 중요한 생리적 작용 및 병리학적 결과를 가지는 다양한 세포 과정(cellular process)의 자극제이다.

[0005] 케모카인은 반응성 세포에 의하여 발현된 케모카인 수용체 활성화로 효과를 발휘한다. 케모카인 수용체는 백혈구, 내피 세포, 평활근 세포 및 중양 세포와 같이 광범한 유형의 세포 표면에서 발견되는 세븐-멤브레인 수용체로도 알려진 G-단백질 결합 수용체의 클래스이다.

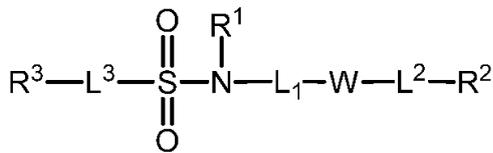
[0006] 신장 염증시 케모카인 및 케모카인 수용체는 본래의 신장 세포 및 침윤 세포에 의하여 발현된다 (Segeer et al., J. Am. Soc. Nephrol., 11:152-76 (2000); Morii et al., J. Diabetes Complications, 17:11-5

(2003); Lloyd et al. J. Exp. Med., 185:1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado et al. Clin. Exp. Immunol., 106:518-22 (1996); Eddy & Giachelli, Kidney Int., 47:1546-57 (1995); Diamond et al., Am. J. Physiol., 266:F926-33 (1994)).

[0007] 소장 및 결장으로 T 림프구(T 세포)가 침윤하는 것은 복강 질환, 식품 알레르기, 류마티스성관절염, 인간 크론 병 및 케양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환(IBD)의 발병기전(pathogenesis)과 관련된다. 장을 향한 관련 T 세포군의 유통(trafficking) 차단은 인간 IBD 치료를 위한 효과적인 접근법에 이를 수 있다. 더 최근에는, 케모 카인 수용체 9 (CCR(9))가 크론병 및 셀리악병과 같은 소장 염증이 있는 환자에서 증가된, 말초혈액에 있는 장-귀소성(gut-homing) T 세포에서 발현됨이 주목되었다. 지금까지 규명된 유일한 CCR(9) 리간드인 TECK(흉선-발현된 케모카인)는 소장에서 발현되고, 현재 리간드 수용체 쌍이 IBD의 발병에 중심 역할을 하는 것으로 생각된다. 특히, 리간드 수용체 쌍은 질환 야기 T 세포가 장으로 이동하는 것을 매개한다. 예를 들어, Zaballos et al., J. Immunol., 162(10):5671-5675 (1999); Kunkel et al., J. Exp. Med., 192(5):761-768 (2000); Papadakis et al., J. Immunol., 165(9):5069-5076 (2000); Papadakis et al., Gastroenterology, 121(2):246-254 (2001); Campbell et al., J. Exp. Med., 195(1):135-141 (2002); Wurbel et al., Blood, 98(9):2626-2632 (2001); 및 Uehara et al., J. Immunol, 168(6):2811-2819 (2002); Rivera-Nieves et al., Gastroenterology, 2006 Nov;131(5):1518-29; 및 Kontoyiannis et al., J. Exp. Med., Vol. 196, Number 12, Dec. 16, 2002를 참조하라. 또한 CCR(9) 보유 림프구가 사상충증(림프 사상충 질환)의 병상(pathology)을 매개 하는 것으로 나타났고, CCR(9)의 억제는 이러한 증상과 관련된 병상 감소와 상관관계가 있다. 예를 들어 Babu et al., Journal of Infectious Disease, 191: 1018-26, 2005를 참조하라.

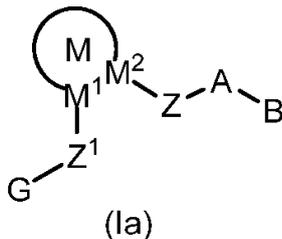
[0008] CCR(9)의 작용을 조절하는 화합물의 규명은 염증성 장질환과 같은, 염증성 및 CCR(9) 활성화와 관련된 다른 증상과 질환의 치료를 위한, 관심을 끄는 신규한 치료제 일군을 제시한다.

[0009] US 2011/0130426은 온혈 동물에서 화학식 I의 화합물 및 글루코코르티코이드 수용체를 조절하는 것과 같은 의학 적 요법에 이의 용도를 공개한다:



[0010]

[0011] WO 02/00651은 트립신-유사 세린 프로테아제 효소들의 저해제로써 화학식 (Ia)의 화합물들 그리고 혈전성 장애 의 치료 및 예방을 위한 항-응고 물질로써 이를 이용하는 방법들을 공개한다:



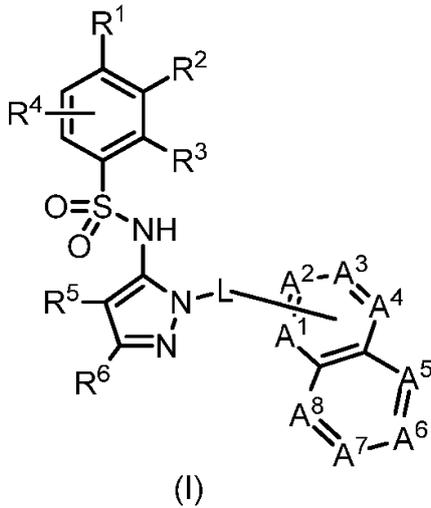
[0012]

[0013] 간단한 요약

[0014] 발명은 케모카인 활성화 및 케모카인 수용체 활성화의 조절에 유용한 화합물 및 이들의 제약학적으로 허용 가능한 염, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재한 화합물 및 이들의 염, 조성물 및 방법은 특정한 염증성 및 면역조절성 장애 또는 질환을 포함하는 케모카인-매개 증상 또는 질환 치료 또는 예방본에 유용하다.

[0015] 본 발명의 화합물들은 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR(9), CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, C5aR, chemR23, FPRL1, FPR1, 및 FPRL2중 하나 또는 그 이상을 조절하는 것으로 나타났다. 특히, 본 발명의 다양한 화합물들은 실시예들에서 나타낸 것과 같 이 CCR(9)를 조절한다.

[0016] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물들은 화학식 (I) 또는 이의 염들로 나타낼 수 있다:



[0017]

[0018] 이때 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L, A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 및 A⁸은 하기에서 정의된 바와 같다.

[0019] 다른 양태에서, 본 발명은 케모카인 활성 조절에 유용한 조성물을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은 본 발명에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제(excipients)를 포함한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포를 치료적으로 유효한 양의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 케모카인 기능을 조절하는 방법을 제공한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 케모카인 수용체를 치료적으로 유효한 양의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 케모카인 기능을 조절하는 방법을 제공한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 환자에게 안전하고 효과적인 양의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인-매개 증상 또는 질환 치료 방법을 제공한다. 투여는 경구(oral), 비경구(parenteral), 직장(rectal), 경피(transdermal), 설하(sublingual), 비강(nasal) 또는 국소(topical) 투여일 수 있다. 일부 양태에서 화합물은 소염제(anti-inflammatory agent) 또는 진통제(analgesic agent)와 병용으로 투여될 수 있다.

[0023] 본 명세서에 제공된 화합물 이외에도, 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물을 포함하는 제약학적 조성물 및 주로 케모카인 신호전달 활성과 관련된 질환을 치료하기 위한 치료법에서 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. CCR(9) 매개된 질환 또는 상태는 염증성 장 질환, 알레르기성 질환, 건선, 아토피성 피부염, 천식, 섬유증 질환, 이식편 거부, 면역 매개된 식품 알레르기, 자가면역 질환, Celiac 질환, 류마티스 관절염, 홍선종, 홍선 암종, 백혈병, 충실성 종양(고체 tumor), 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 원발성 경화성 담관염, 간염, 염증성 간 질환, 또는 수술후 장 폐색이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0024] **발명의 상세한 설명**

[0025] **총괄**

[0026] 본 발명은 케모카인 수용체 작용, 특히 CCR(9) 작용의 조절에 유용한 화합물 및 이들의 염, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 다양한 형태로 이용되는 케모카인 수용체의 활성 조절은 특정 케모카인 수용체, 바람직하게는 CCR(9) 수용체와 관련된 활성의 길항성(antagonism), 작용성(agonism), 부분길항성(partial antagonism), 역작용성(inverse agonism) 및/또는 부분작용성(partial agonism)을 포괄하도록 의도된다. 따라서 본 발명의 화합물

은 포유류 CCR(9), 예를 들어, 인간 CCR(9) 단백질의 적어도 한 가지의 기능 또는 특징을 변화시키는 화합물이다. CCR(9)의 작용을 조절하는 화합물의 능력은 결합 시험(assay)(예를 들어, 리간드 결합 또는 작용제 결합), 화학주성 (이동(migration)) 시험, 신호전달(신호생성) 시험(예를 들어, 포유류 G 단백질의 활성화, 세포내 유리 칼슘의 농도의 급속한 일시적 증가 유발), 및/또는 세포 반응 시험(예를 들어, 화학주성의 촉진, 백혈구에 의한 세포외배출 또는 염증매개체 방출)에서 증명될 수 있다.

[0027] **약어 및 정의**

[0028] 본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 공정을 기재할 때, 다음의 용어는 별도로 명시하지 않으면 하기 의미를 가진다.

[0029] 그 자체로 또는 다른 치환기의 부분으로서 "알킬"은 선형, 고리형, 또는 가지형 또는 이들의 조합일 수 있고 표시된 탄소 원자 개수(즉, C₁₋₈은 한 개 내지 여덟 개의 탄소 원자를 의미함)를 가지는 탄화수소 그룹을 일컫는다. 용어"사이클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 부분으로서 표시된 탄소 원자 개수를 가지는 환형 알킬 그룹을 지칭하고, 용어"알킬"의 부분집합이다. 용어"알킬"의 다른 부분집합은 상이한 두 가지 유형의 비환형 알킬 그룹을 지칭하는 선형 및 "분기형" 알킬 기를 포함한다. 알킬 그룹의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 등이 포함된다. 알킬 그룹은 별도로 명시하지 않으면 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 이 실시예의 목록에서, 메틸, 에틸, n-프로필, 및 n-부틸 알킬 예들은 또한"선형 알킬 " 그룹의 예가 된다. 유사하게, 이소프로필 및 t-부틸은 또한"분기형 알킬" 그룹의 예가 된다. 사이클로펜틸, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄은 "사이클로알킬"그룹의 예들이다. 일부 구체예들에 있어서, 사이클로프로필은 2가지 다른 모이더티 간에 연결(bridging) 그룹으로 이용되며, -CH(CH₂)CH-으로 나타낸다. 명시적으로 언급되지 않는 한, 알킬 그룹은 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 치환된 알킬의 예에는 할로알킬, 티오알킬, 아미노알킬, 등이 포함된다. 적절한 치환된 알킬의 추가적인 예에는 하이드록시-이소프로필, -C(CH₃)₂-OH, 아미노메틸, 2-니트로에틸, 4-시아노부틸, 2,3-디클로로펜틸, 및 3-하이드록시-5-카르복시헥실, 2-아미노에틸, 펜타클로로에틸, 트리플루오로메틸, 2-디에틸아미노에틸, 2-디메틸아미노프로필, 에톡시카르보닐메틸, 메타닐설파닐메틸, 메톡시메틸, 3-하이드록시펜틸, 2-카르복시부틸, 4-클로로부틸, 및 펜타플루오로에틸이 포함되지만 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0030] "알콕시"는 -O-알킬을 일컫는다. 알콕시 그룹의 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 등이 포함된다. 알콕시의 알킬 부분은 1 내지 16개의 탄소 알킬일 수 있고, 일부 구체예들의 경우 1 내지 8개 탄소 알킬일 수 있다.

[0031] "알케닐"은 선형, 고리형 또는 가지형 또는 이들의 조합일 수 있는 불포화 탄화수소 그룹을 일컫는다. 2-8개의 탄소 원자를 보유하는 알케닐 그룹이 바람직하다. 알케닐 그룹은 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중결합을 포함할 수 있다. 알케닐 그룹은 1, 2 또는 3개 탄소-탄소 이중 결합을 포함할 수 있다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부트-2-에틸, n-헥스-3-에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로펜테닐 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 알케닐 그룹 명시적으로 언급되지 않는 한, 알킬 그룹은 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다.

[0032] "알키닐"은 선형, 환형 또는 분기형 또는 이의 조합이 될 수 있는 불포화된 탄화수소 그룹을 지칭한다. 2-8개 탄소 원자를 가진 알키닐 그룹이 바람직하다. 알키닐 그룹은 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함할 수 있다. 알키닐 그룹의 예는 에티닐, n-프로피닐, n-부트-2-닐, n-헥스-3-닐 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 알키닐 그룹 명시적으로 언급되지 않는 한, 알킬 그룹은 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다.

[0033] "알킬 아미노"는 -N(알킬)₂ 또는 -NH(알킬)을 지칭한다. 알킬 아미노 그룹이 2개의 알킬 그룹을 포함할 때, 알킬 그룹은 함께 복합되어 카르보사이클 또는 헤테로사이클릭 고리가 형성될 수 있다. 알킬 아미노 그룹의 알킬 그룹은 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 알킬 아미노 그룹의 예로는 메틸아미노, tert-부틸아미노, 디메틸아미노, 디-이소프로필아미노, 모르폴리노, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0034] 치환된 알킬 그룹으로써 "아미노알킬"은 모노아미노알킬 또는 폴리아미노알킬 그룹을 지칭하는데, 가장 일반적으로 -2개 아미노 그룹으로 치환된다. 예로는 아미노메틸, 2-아미노에틸, 2-디에틸아미노에틸, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0035] "아릴"은 단일 고리(모노사이클릭) 또는 서로 접합되거나 (fused) 공유결합으로 연결될 수 있는 다중 고리(비사

이클릭)를 가지는 다중불포화, 방향성 탄화수소 그룹을 일컫는다. 6-10개 탄소 원자의 아릴 그룹이 바람직한데, 여기서 이러한 탄소 원자 수는 예를 들어 C₆₋₁₀로 표시될 수 있다. 아릴 그룹의 예에는 페닐 및 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일, 비페닐 등이 포함된다. 아릴 그룹은 별도로 명시하지 않으면 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 아릴은 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 아릴에 적합한 치환체는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬 그리고 치환된 알킬에서 논의된 것과 같은 치환체들을 포함한다.

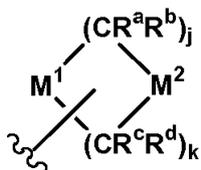
[0036] 그 자체로 또는 치환기의 부분으로서 "할로" 또는 "할로겐"은 염소, 브롬, 요오드, 또는 플루오르 원자를 일컫는다.

[0037] 치환된 알킬 그룹으로서 "할로알킬"은 대부분 전형적으로 1-3개의 할로겐 원자로 치환된 모노할로알킬 또는 폴리할로알킬 그룹을 일컫는다. 예에는 1-클로로에틸, 3-브로모프로필, 트리플루오로메틸 등이 포함된다.

[0038] "헤테로사이클릭"은 질소, 산소 또는 황에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자(전형적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 보유하는 치환되거나 치환되지 않은 비방향족 고리를 일컫는다. 헤테로사이클릭 고리는 모노사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 그룹은 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 보유한다. 더욱 바람직하게는, 이러한 그룹은 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 보유한다. 헤테로사이클 그룹의 예에는 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘, 하이단토인, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-디옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘 등이 포함된다. 헤테로사이클릭 그룹이 아릴 또는 헤테로아릴 고리 시스템과 접합되거나 공유결합으로 연결될 수 있기는 하지만, 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 모노사이클릭이다.

[0039] 상기 정의에서, 치환된 알킬, 알케닐, 및 알키닐에 적합한 치환체는 치환된 알킬의 적절한 치환체는 다음을 포함한다: 할로겐, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", 옥소(=O 또는 -O-), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R" -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R"', -NR''S(O)NR'R", -NR''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -SiR'R'R"', -N₃, 치환되거나 치환되지 않은 C₆₋₁₀ 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 10-원 헤테로사이클릭이 포함된다. 가능한 치환기 수는 0에서 (2m'+1)의 범위이고, 여기서 m'은 이러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 개수이다. 치환된 알킬에 대해서, R' 및 R''은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C₁₋₈ 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈ 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C₂₋₈ 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 그룹을 각각 독립적으로 일컫는다. R' 및 R''이 동일한 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 질소 원자와 결합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다 (예를 들어, -NR'R"은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함한다). 뿐만 아니라, R' 및 R", R' 및 R"', 또는 R' 및 R'''은 이들이 부착된 원자(들)과 함께 치환되거나 치환되지 않은 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다.

[0040] 하나의 바람직한 구체예에서, 헤테로사이클릭 그룹은 하기 화학식 (AA)로 나타낼 수 있다:



AA

[0041]

[0042] 이때 화학식 (AA)는 M¹ 또는 M²의 자유 원자가 전자를 통하여 부착되고; M¹은 O, NR^e, 또는 S(O)₁를 나타내고; M²는 CR^fR^g, O, S(O)₁, 또는 NR^e를 나타내고; 이때 M¹ 또는 M²에서 자유 원자가를 만들기 위하여 이를 테면, CR^f, CR^g, 또는 N과 같이 하나의 R^f, R^g, 또는 R^e는 생략하는 것이 필수적일 수 있고; 1은 0, 1 또는 2이며; j 는 1,

2 또는 3이고, 그리고 k는 1, 2 또는 3이며, 단서조항으로 j + k는 3, 4, 또는 5이며; 그리고 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g는 수소, 할로젠, 치환안된 또는 치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환안된 또는 치환된 C₂₋₈ 알케닐, 치환안된 또는 치환된 C₂₋₈ 알키닐, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h, -SO₂NR^hRⁱ, -NR^hSO₂Rⁱ, -NR^hRⁱ, -OR^h, -SⁱR^hRⁱR^j, -OSiR^hRⁱR^j, -Q¹COR^h, -Q¹CO₂R^h, -Q¹CONR^hRⁱ, -Q¹NR^hCORⁱ, -Q¹SO₂R^h, -Q¹SO₂NR^hRⁱ, -Q¹NR^hSO₂Rⁱ, -Q¹NR^hRⁱ, -Q¹OR^h,으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 이때 Q¹은 C₁₋₄ 알킬렌, C₂₋₄ 알케닐렌 그리고 C₂₋₄ 알키닐렌으로 구성된 그룹으로부터 선택된 멤버이며, 그리고 R^h, Rⁱ 및 R^j는 수소와 C₁₋₈ 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 이때 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ 및 R^j 치환체들의 각 지방족 부분은 할로젠, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR^o, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR^o, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)R^o, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NRⁿR^o, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHC(O)Rⁿ, -NRⁿCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -NRⁿR^o, -NRⁿS(O)NH₂ 및 δ δ NRⁿS(O)₂NHR^o로 구성된 그룹으로부터 선택된 1개 내지 3개의 멤버로 임의선택적으로 치환되며, 이때 Rⁿ, R^o 및 R^p는 독립적으로 치환안된 C₁₋₈ 알킬이다. 추가적으로, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g중 임의의 둘이 결합하여 다리결합(bridged) 고리 또는 스피로사이클릭(spirocyclic) 고리 시스템을 형성할 수 있다.

[0043] 또다른 바람직한 구체예에 있어서, 수소 이외의 R^a+ R^b+ R^c+ R^d 그룹의 수는 0, 1 또는 2이다. 더욱 바람직한 구체예에 있어서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g는 수소, 할로젠, 치환안된 또는 치환된 C₁₋₈ 알킬, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h, -SO₂NR^hRⁱ, -NR^hSO₂Rⁱ, -NR^hRⁱ, 및 -OR^h으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며, 이때 R^h 및 Rⁱ는 수소와 치환안된 C₁₋₈ 알킬로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g 치환체들의 각 지방족 부분은 할로젠, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR^o, -SH, -SRⁿ, -S(O)R^o, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR^o, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)Rⁿ, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NRⁿR^o, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHC(O)Rⁿ, -NRⁿCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -NRⁿR^o, -NRⁿS(O)NH₂, 및 -NRⁿS(O)₂NHR^o로 구성된 그룹으로부터 선택된 1개 내지 3개의 멤버로 임의선택적으로 치환되며, 이때 Rⁿ, R^o 및 R^p는 독립적으로 치환안된 C₁₋₈ 알킬이다.

[0044] 더욱 바람직한 구체예에 있어서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다. 또다른 바람직한 구체예에 있어서, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, 및 R^g중 최소한 3개는 수소다.

[0045] "헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 보유하는 방향족 그룹을 일컫고, 여기서 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 비사이클릭일 수 있다. 예에는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조퓨릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티아졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 아자인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 퓨릴 또는 티에닐이 포함된다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 등과 같이 적어도 하나의 아릴 고리 질소 원자를 보유하는 것이다. 바람직한 6-고리 헤테로아릴 시스템에는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아

지닐 등이 포함된다. 바람직한 5-고리 헤테로아릴 시스템에는 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 퓨릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴 등이 포함된다.

[0046] 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 임의의 고리 탄소 또는 헤테로원자에 부착될 수 있다. 각 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 고리를 가질 수 있다. 다수의 고리가 존재할 경우, 이들은 서로 접합되거나 공유결합으로 연결될 수 있다. 각 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 질소, 산소 또는 황에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자(전형적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 보유해야 한다. 바람직하게는, 이러한 그룹은 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 보유한다. 더욱 바람직하게는, 이러한 그룹은 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 보유한다. 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹은 별도로 명시하지 않으면 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 그룹에 있어서, 치환은 탄소 또는 헤테로원자에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 치환기가 옥소(=O 또는 O^-)인 경우, 생성된 그룹은 카르보닐($-C(O)-$) 또는 N-옥사이드($-N^+-O^-$)를 가질 수 있다.

[0047] 치환된 알킬, 치환된 알케닐 및 치환된 알키닐에 대한 적절한 치환기에는 할로겐, 할로겐, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR''R''$, 옥소(=O 또는 $\delta \delta O^-$), $-OR'$, $-OSiR''R''R''$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR''R''$, $-NO_2$, $-NR''C(O)R''$, $-NR''C(O)NR''R''$, $-NR''R''$, $-NR''CO_2R''$, $-NR''S(O)R''$, $-NR''S(O)_2R''$, $-NR''S(O)NR''R''$, $-NR''S(O)_2NR''R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R''$, $-NR'-C(NHR'')=NR''$, $-SiR''R''R''$, $-N_3$, 치환되거나 치환되지 않은 C_{6-10} 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴이 포함된다. 가능한 치환기 수는 0 내지 $(2m'+1)$ 범위이고, 여기서 m' 은 이러한 라디칼에 존재하는 탄소 원자의 총 수이다.

[0048] 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 대한 적절한 치환기에는 할로겐, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR''R''$, 옥소(=O 또는 $\delta \delta O^-$), $-OR'$, $-OSiR''R''R''$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR''R''$, $-NO_2$, $-NR''C(O)R''$, $-NR''C(O)NR''R''$, $-NR''R''$, $-NR''CO_2R''$, $-NR''S(O)R''$, $-NR''S(O)_2R''$, $-NR''S(O)NR''R''$, $-NR''S(O)_2NR''R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R''$, $-NR'-C(NHR'')=NR''$, $-SiR''R''R''$, $-N_3$, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-8} 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_{6-10} 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴이 포함된다. 가능한 치환기 수는 0 내지 방향족 고리 시스템에 존재하는 비결합 원자가 전자의 총 개수 범위이다.

[0049] 위에서 사용한 R' , R'' 및 R''' 각각은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-8} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-8} 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_{2-8} 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 그룹을 독립적으로 일컫는다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 질소 원자와 결합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다 (예를 들어, $-NR''R''$ 은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함한다). 뿐만 아니라, R' 및 R'' , R'' 및 R''' , 또는 R' 및 R''' 은 이들이 부착된 원자(들)과 함께 치환되거나 치환되지 않은 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다.

[0050] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자상의 치환기 중 둘은 화학식 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ 의 치환기로 선택적으로 대체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-NR''''-$, $-O-$, $-CH_2-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 2의 정수이다. 대안으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 둘은 화학식 $-A'-(CH_2)_r-B'-$ 의 치환기로 선택적으로 대체될 수 있고, 여기서 A' 및 B'은 독립적으로 $-CH_2-$, $-O-$, $-NR''''-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR''''-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 이중 결합으로 선택적으로 대체될 수 있다. 대안으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환기 중 둘은 화학식 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 의 치환기로 선택적으로 대체될 수 있고, 여기서 s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, XIV는 $-O-$, $-NR''''-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR''''-$ 이다. R'''' 은 수소 또는 치환되지 않은

C₁₋₈ 알킬에서 선택된다.

- [0051] "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 실리콘 (Si)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0052] "제약학적으로 허용 가능한" 담체, 희석제, 또는 부형제는 제형의 다른 성분과 함께 사용할 수 있고 수용자에게 해롭지 않은 담체, 희석제, 또는 부형제이다.
- [0053] "제약학적으로 허용 가능한 염"은 포유류와 같은 환자에 투여할 수 있는 염을 일컫는다 (예를 들어, 주어진 투약 계획에서 허용 가능한 포유류 안정성을 가지는 염). 이러한 염은 본 명세서에 기재한 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 제약학적으로 허용 가능한 무기염기 또는 유기염기 및 제약학적으로 허용 가능한 무기산 또는 유기산으로부터 유도될 수 있다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 작용기를 포함할 경우, 용매 없이 또는 적절한 불활성 용매에서, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 염기 부가염을 수득할 수 있다. 제약학적으로 허용 가능한 무기염기에서 유도된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철 (ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 제2망간(manganic), 제1망간(manganous), 포타슘, 소듐, 아연 등의 염이 포함된다. 제약학적으로 허용 가능한 유기산에서 유도된 염에는 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등과 같은 치환된 아민, 환형 아민, 천연 발생 아민 등을 포함하는 1차, 2차, 3차 및 4차 아민의 염이 포함된다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 포함할 경우, 용매 없이 또는 적절한 불활성 용매에서, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 산 부가염을 수득할 수 있다. 제약학적으로 허용 가능한 산에서 유도되는 염에는 아세트산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 히푸릭산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 질산, 파도산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등이 포함된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 화합물들은 나트륨 부가 염을 포함한다.
- [0054] 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염 또한 포함된다 (예를 들어, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19 참조). 본 발명의 특정 화합물은 화합물이 염기 부가염 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 작용기와 산성 작용기를 모두 포함한다.
- [0055] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모(parent) 화합물을 분리하여 생성될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성이 다양한 염과 다르지만, 이를 제외하고는 염과 본 발명의 목적을 위한 화합물의 모 형태가 동등하다.
- [0056] "이들의 염"은 산의 수소가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 대체될 경우 형성되는 화합물을 일컫는다. 바람직하게는, 염은 제약학적으로 허용 가능한 염인데, 환자에게 투여하도록 의도되지 않은 중간체 화합물의 염에 대해서 요구되지는 않는다.
- [0057] 염 형태에 추가적으로, 본 발명은 전구약물(prodrug) 형태의 화합물들을 제공한다. 전구약물들은 일부 경우에서 부모 약물보다 투여가 더 용이하기 때문에 대개 유용하다. 예를 들면, 부모 약물이 경구 투여되지 못하는 경우 경구 투여로 이용가능할 수 있다. 상기 전구약물은 또한 부모 약물보다 약학 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물의 가수분해적 절단 또는 산화 활성화에 의존적인 다양한 전구약물 유도체들이 당분야에 공지되어 있다. 전구약물의 예로는 에스테르 ("전구약물")로 투여되지만 대사적으로 카르복실산(활성 엔터티)으로 가수분해되는 본 발명의 화합물이 될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 추가적인 예로는 본 발명의 화합물의 캡티딜 유도체들을 포함한다.
- [0058] 본 명세서에 기재한 화합물의 전구약물은 생리학적 조건에서 화학적 변화를 쉽게 거쳐 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체외(ex vivo) 환경에서 화학적 방법 또는 생화학적 방법으로 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적절한 효소 또는 화학 시약을 함유하는 저장형 경피 패치(transdermal patch reservoir)에 둘 경우 천천히 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0059] 전구약물은 일상적인 처리로 또는 생체내에서, 변형물이 모 화합물로 분열되도록 화합물에 존재하는 작용기를 변형시켜 제조될 수 있다. 전구약물에는 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 또는 카르복실 그룹이, 포유류 피험자에게 투여될 경우 분열되어 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 또는 카르복실 그룹 각각을 형성하는

임의의 그룹에 결합되는 화합물이 포함된다. 전구약물의 예에는 본 발명의 화합물에 있는 알코올 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 포함되지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 전구약물의 제조, 선택 및 용도는 T. Higuchi 그리고 V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 그리고 Pergamon Press, 1987에서 논의되고, 이들 각각은 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 첨부된다.

- [0060] 본 발명의 화합물은 제약학적으로 허용 가능한 대사물질 형태로 존재할 수도 있다. 용어 "대사물질"은 제약학적으로 허용 가능한 형태의, 본 발명의 화합물(또는 이들의 염)의 대사 유도체를 의미한다. 일부 양태에서, 대사물질은 생체내에서 활성 화합물로 쉽게 전환될 수 있는 화합물의 유도체일 수 있다. 다른 양태에서, 대사물질은 활성 화합물일 수 있다.
- [0061] 용어 "산 이소스테어(acid isosteres)"는 명시적으로 다른 언급이 없는 한, 카르복시산과 유사한 활성 수준을 제공(용해도와 같은 다른 화합물 특징들)하는 산성 기능기 및 공간적 그리고 전자 특징을 보유하는 카르복시산을 대체할 수 있는 그룹을 의미한다. 대표적인 산 이소스테어는 다음을 포함한다: 히드록사민산, 술폰산, 술폰산, 술폰아미드, 아실-술폰아미드, 포스폰산, 포스핀산, 인산, 테트라졸, 그리고 옥소-옥사디아졸.
- [0062] "치료적으로 유효한 양"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 경우에 치료에 효과를 가지기에 충분한 양을 일컫는다.
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 "치료(treating 또는 treatment)"는 포유류(특히 인간 또는 반려동물)와 같은 환자의 질환 또는 의학적 증상(예컨데 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염 또는 다른 감염성 질환 및 자가면역 또는 염증성 증상)의 치료를 일컫는데, 이는 질환 또는 의학적 증상 개선, 즉 환자의 질환 또는 의학적 증상의 제거 또는 퇴행 유발; 질환 또는 의학적 증상의 억제, 즉 환자의 질환 또는 의학적 증상 발현의 둔화 또는 정지; 또는 환자의 질환 또는 의학적 증상의 징후 완화를 포함한다.
- [0064] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화(unsolvated) 형태 및 수화 형태를 포함하는 용매화(solvated) 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태 및 비용매화 형태 모두 본 발명의 범위에 포함하도록 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다결정 또는 비정질 형태로 (즉, 다형체(polymorph)로서) 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태가 본 발명에서 고려된 용도에 대하여 동등하고, 본 발명의 범위에 포함하도록 의도된다.
- [0065] 본 발명의 특정 화합물이 토오토머 형태(tautomeric form)로 존재할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이고, 화합물의 이러한 모든 토오토머 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들면, 헤테로아릴을 보유하는 일부 화합물들은 하나 또는 그 이상의 히드록실기로 치환될 수 있다. 따라서 토오토머 형태는 옥소 치환체를 포함할 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지고; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체 및 개별적인 이성질체(예를 들어, 분리된 거울상 이성질체)가 본 발명의 범위에 포함하도록 의도된다. 또한 본 발명의 화합물은 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 부자연적인 비율의 동위원소 원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형물은, 방사성이든지 아니든지 간에, 본 발명의 범위 내에 포함하도록 의도된다.
- [0066] 본 발명의 화합물은 검출 가능 표지(detectable label)를 포함할 수 있다. 검출 가능 표지는 낮은 농도, 일반적으로 마이크로몰 미만, 가능하게는 나노몰 미만과 가능하게는 마이크로몰 미만에서 검출 가능하고, 분자 특성(예를 들어 분자량, 질량 대 전하 비율, 방사능, 산화환원 전위, 발광, 형광, 전자기 특성, 결합 특성 등)의 차이로 인하여 다른 분자와 쉽게 구분 가능한 그룹이다. 검출 가능 표지는 분광학적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적, 전자적, 자기적, 전자기적, 광학적 또는 화학적 수단 등에 의하여 검출될 수 있다.
- [0067] 광범한 검출 가능 표지가 본 발명의 범위 내에 있고, 함텐 표지(예를 들어 바이오틴, 또는 호스 래디쉬 퍼옥시시다아제(horse radish peroxidase) 항체와 같은 검출 가능한 항체와 함께 사용되는 표지); 질량 태그(mass tag) 표지(예를 들어 안정한 동위원소 표지); 방사성 동위원소 표지(³H, ¹²⁵I, ³⁵S, ¹⁴C, 또는 ³²P 포함); 금속 킬레이트 표지; 형광성 표지(예컨데 플루오레세인(fluorescein), 이소티오시아네이트, 텍사스 레드(Texas red), 로다민, 녹색 형광 단백질 등), 인광성 표지 및 화학발광성 표지를 포함하는, 전형적으로 0.1보다 큰 양자수율(quantum yield)을 가지는 발광성 표지; 전기활성 및 전자 전달 표지; 조효소, 유기금속 촉매 호스 래디쉬 퍼옥시다아제, 알칼라인 포스파타아제(alkaline phosphatase) 및 ELISA에서 통상적으로 사용되는 것을 포함하는 효소 조절제 표지; 감광제(photosensitizer) 표지; 다이내비드(Dynabead)를 포함하는 자성입자(magnetic bead)

표지; 콜로이드성 금, 은, 셀레늄, 또는 다른 금속 및 금속 졸(sol) 표지 (미국 특허 No. 5,120,643 참조, 상기 특허는 모든 목적으로 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 첨부됨), 또는 색유리 또는 색플라스틱(예를 들어, 폴리스타이렌, 폴리프로필렌, 라텍스 등) 입자 표지와 같은 비색(colorimetric) 표지; 및 카본 블랙 표지를 포함한다. 이러한 검출 가능 표지의 용도를 교시하는 특허에는 미국특허 3,817,837; 3,850,752; 3,939,350; 3,996,345; 4,277,437; 4,275,149; 4,366,241; 6,312,914; 5,990,479; 6,207,392; 6,423,551; 6,251,303; 6,306,610; 6,322,901; 6,319,426; 6,326,144; 및 6,444,143이 포함되고, 상기 특허들은 모든 목적으로 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 첨부된다.

[0068] 검출 가능 표지는 상용으로 구입 가능하거나 당업자에게 공지인 방법에 따라 제조될 수 있다. 검출 가능 표지는 임의의 적절한 위치에 있을 수 있는 반응성 작용기를 사용하여 화합물에 공유결합으로 부착될 수 있다. 검출 가능 표지를 부착하는 방법은 당업자에게 공지이다. 반응성 그룹이 아릴 핵에 속박된 알킬 사슬, 또는 치환된 알킬 사슬에 부착된 경우, 반응성 그룹은 알킬 사슬의 말단 위치에 위치할 수 있다.

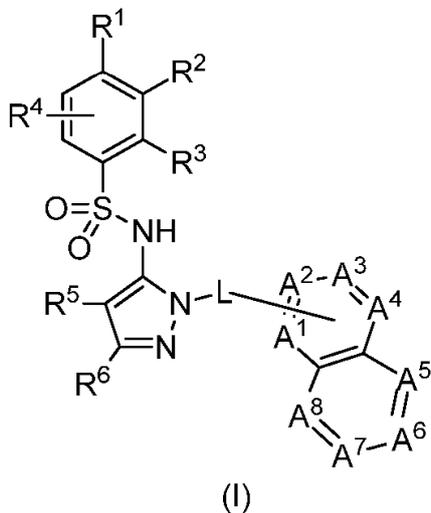
[0069] **화합물**

[0070] 본 발명은 CCR(9) 활성 중 적어도 하나를 조절하는 화합물을 제공한다. 케모카인 수용체는 케모카인과 같은 세포의 리간드와 상호작용하고, 리간드에 대한 세포 반응, 예를 들어, 화학주성, 세포내 칼슘 이온 농도 증가 등을 매개하는 내재성 막 단백질이다. 따라서 케모카인 수용체 작용의 조절, 예를 들어 케모카인 수용체 리간드 상호작용의 간섭은 케모카인 수용체 매개 반응을 조절하고, 케모카인 수용체 매개 증상 또는 질환을 치료 또는 예방할 것이다. 케모카인 수용체 작용의 조절은 작용의 유발 및 저해를 모두 포함한다. 달성된 조절의 유형은 화합물, 즉 길항제 또는 완전작용제, 부분작용제 또는 역작용제의 특징에 의존할 것이다.

[0071] 예를 들어, 본 발명의 화합물은 효력있는 CCR(9) 길항제로서 작용하고, 이러한 길항 활성은 CCR(9)에 대한 특징적인 질병 상태 중의 하나인 염증에 대한 동물 실험에서 더욱 확증된다. 따라서 본 명세서에 제공된 화합물은 CCR(9)-매개 질환의 치료를 위한 제약학적 조성물, 방법에서, 그리고 경쟁적 CCR(9) 길항제의 규명을 위한 시험에서 대조군으로서 유용하다.

[0072] 아래 주어진 화학식에서, 동일한 화학식에서 가변부(variable)가 한 번 이상 나타나는 경우, 이는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)에서, 한 R₈은 -NH₂이고 나머지는 수소일 수 있다.

[0073] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이들의 염은 화학식 (I)로 나타난다:



[0074]

[0075] 이때 R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬 아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

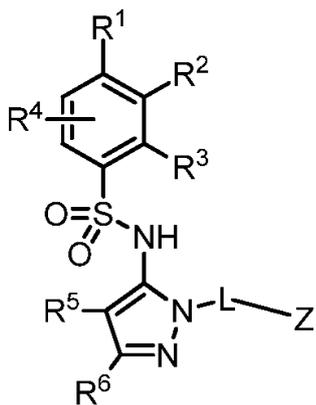
[0076] R²는 H, F, Cl, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이며; 또는 R¹과 R²는 여기에 붙어있는 탄소원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R³은 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환

된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이며; R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이며; R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 이때 R⁵와 R⁶는 카르보사이클릭 고리를 형성할 수 있으며; L은 결합 또는 -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이며; 각 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 그리고 A⁸은 N, N-O, 및 -CR⁸-로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 이때 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, 그리고 A⁸중 최소한 하나 그리고 많아야 2이상은 N 또는 N-O이며; R⁸는 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 그리고 -NR^{20,21}, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고 R²⁰과 R²¹은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이다.

[0077] 화학식 (I)의 한 구체예에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈알킬이고; 바람직하게는 R¹은 t-부틸이며; R², R³, R⁴ 및 R⁵는 H이고; R⁶는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -CN, -CONH₂, -NH₂, 또는 C₁₋₈ 아미노알킬이고; 바람직하게는 R⁶는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이고; L은 결합이고; 그리고 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, 및 R⁸는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0078] 화학식 (I)의 또다른 구체예에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬이고; 바람직하게는 R¹은 t-부틸이며; R²는 F이고; R³, R⁴ 및 R⁵는 H이고; R⁶는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -CN, -CONH₂, -NH₂, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고; 바람직하게는 R⁶는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이고; L은 결합이고; 그리고 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, 및 R⁸은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

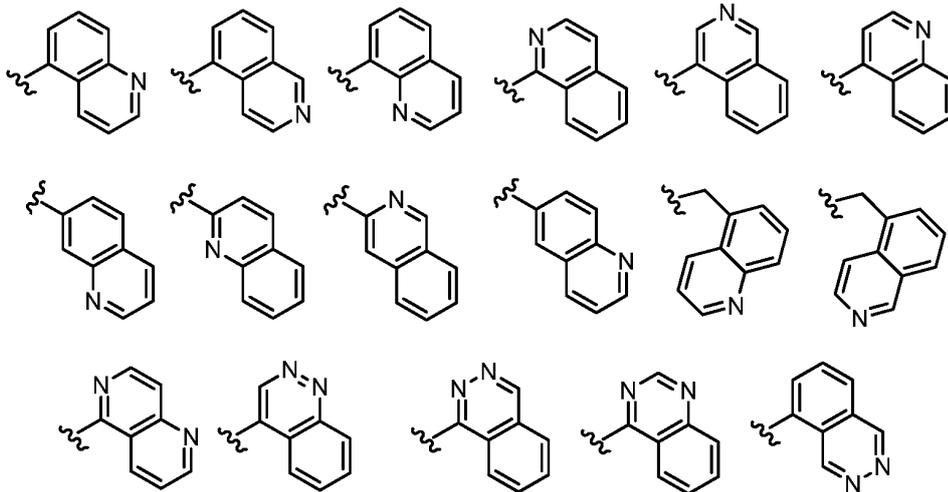
[0079] 한 구체예에서, 본 발명의 화학식(I)의 화합물들은 화학식 (II), 또는 이의 염들로 나타낸다:



(II)

[0080] 이때 R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬 아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 또는 R¹과 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보

사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R³은 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 이때 R⁵와 R⁶는 카르보사이클릭 고리를 형성할 수 있으며; L은 결합, -CH₂-, 또는 -CH(CH₃)-이고; Z는 다음 및 이의 N-옥사이드로 구성된 그룹에서 선택되며



[0082]

[0083]

; 이때 Z 그룹은 치환안되거나 또는 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 R⁸ 치환체로 치환될 수 있고; 각 R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고 R²⁰과 R²¹은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이다.

[0084]

화학식 II의 한 구체예에서, Z는 치환된 또는 치환안된 퀴놀리닐, 치환된 또는 치환안된 이소퀴놀리닐, 치환된 또는 치환안된 1,6-나프티리디닐, 치환된 또는 치환안된 시놀리닐, 치환된 또는 치환안된 프탈라지닐, 치환된 또는 치환안된 퀴나졸리닐로 구성된 그룹에서 선택된다.

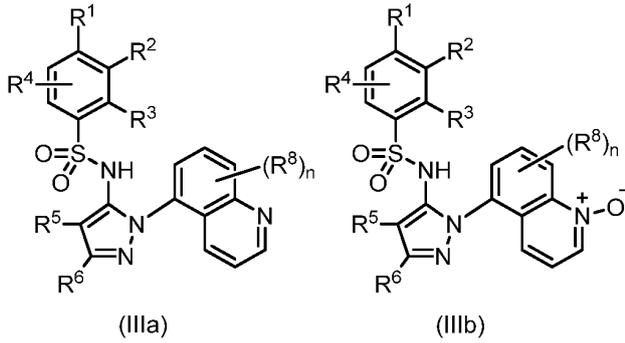
[0085]

화학식 (II)의 한 구체예에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬이고; 바람직하게는 R¹은 t-부틸이며; R², R³, R⁴ 및 R⁵는 H이고; 그리고 R⁶는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, CN, CONH₂, -NH₂, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고; 바람직하게는 R⁶는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이다.

[0086]

화학식 (II)의 또다른 구체예에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬이고; 바람직하게는 R¹은 t-부틸이며; R²는 F; R³, R⁴ 및 R⁵는 H이고; 그리고 R⁶는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -CN, -CONH₂, -NH₂, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고; 바람직하게는 R⁶는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이다.

[0087] 한 구체예에서, 본 발명의 화학식(I)의 화합물들은 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb), 또는 이의 염들로 나타낸다:



[0088]

[0089] 이때 R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 선택되며; 바람직하게는 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬이고; 더욱 바람직하게는 t-부틸이며; R²는 H, F, Cl, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 바람직하게는 H 또는 F이며; 더욱 바람직하게는 H이고; 또는 R¹과 R²는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 비-방향족 카르보사이클릭 고리 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; R³은 H, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 할로이고; 바람직하게는 H 또는 할로이며; 더욱 바람직하게는 H 이고; R⁴는 H 또는 F이고; 바람직하게는 H이고; R⁵는 H, F, Cl, 또는 -CH₃이고; 바람직하게는 H이고; R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 바람직하게는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이고; R^a는 H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 또는 이때 R⁵와 R⁶는 이들에 부착된 탄소 원자와 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고; 각 R⁸은 H, 할로, -CN, -OH, 옥소, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 그리고 -NR²⁰R²¹, 치환된 또는 치환안된 아릴, 치환된 또는 치환안된 헤테로아릴, 그리고 치환된 또는 치환안된 헤테로사이클일로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며; R²⁰과 R²¹은 각각 독립적으로 H, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 그리고 n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

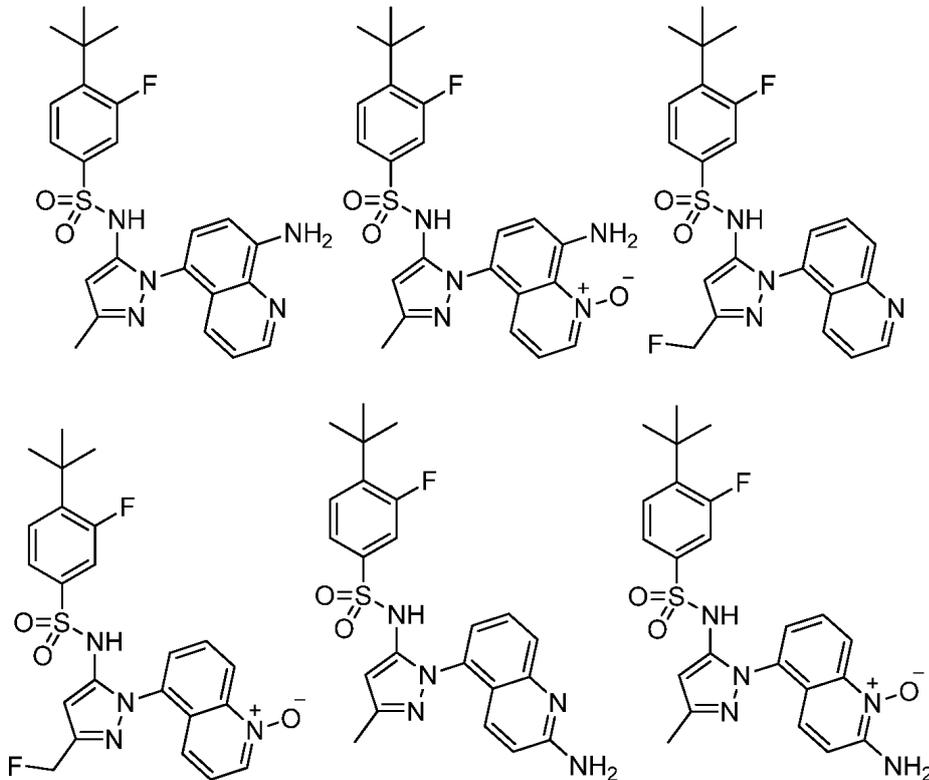
[0090] 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 한 구체예에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬이고; 바람직하게는 R¹은 t-부틸이며; R², R³, R⁴ 및 R⁵는 H이고; R⁶는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -CN, -CONH₂, -NH₂, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고; 바람직하게는 R⁶는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이고; L은 결합이고; 그리고 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, 그리고 R⁸은 화학식(I)에서 정의된 바와 같다 .

[0091] 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 한 구체예에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬이고; 바람직하게는 R¹은 t-부틸이며; R²는 F이고; R³, R⁴ 및 R⁵는 H이고; R⁶는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, -CN, -CONH₂, -NH₂, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이고; 바람직하게는 R⁶는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 더욱 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이고; L은 결합이고; 그리고 A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, 그리고 R⁸은 화학식(I)에서 정의된 바와 같다.

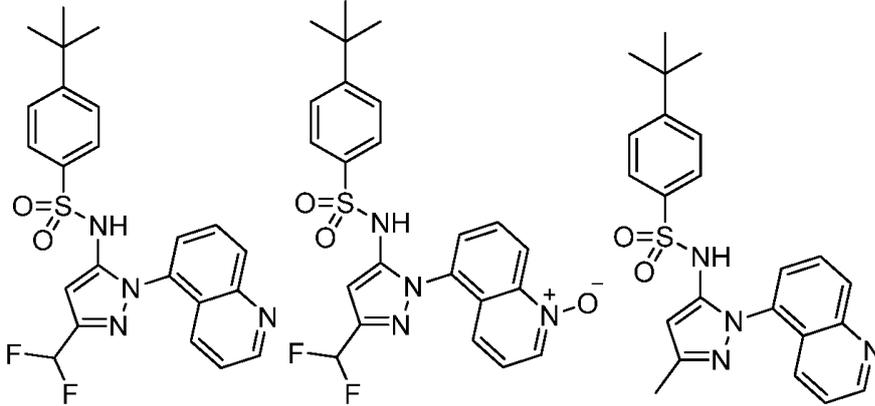
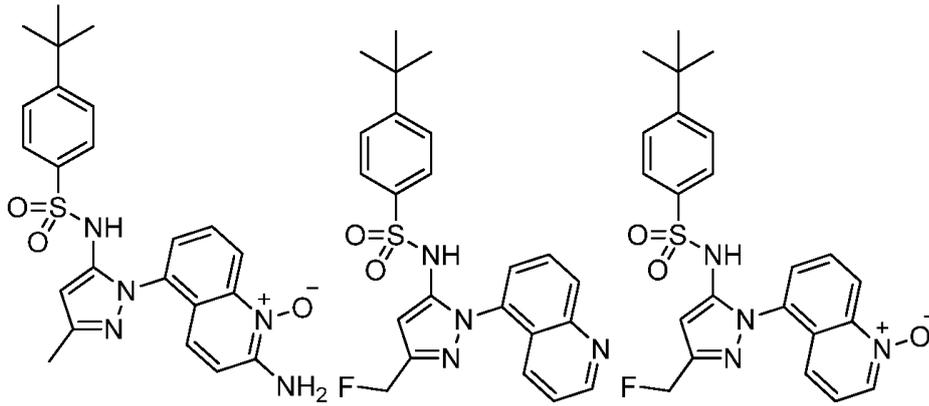
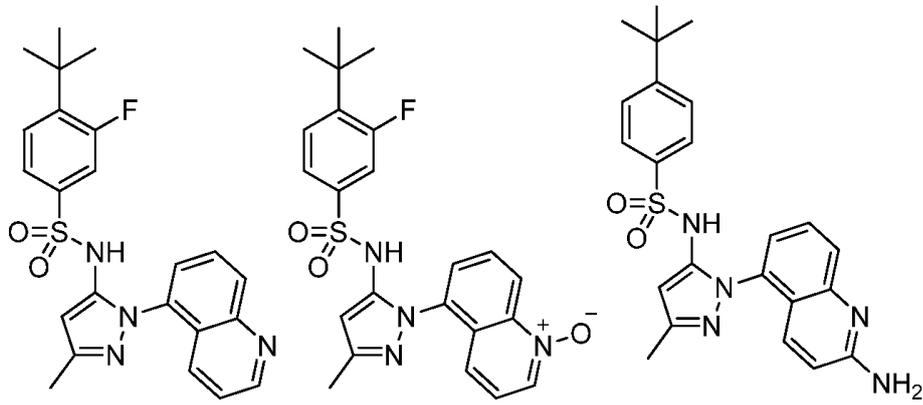
[0092] 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 한 구체예에서, R¹은 -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, C(CH₂CH₂)CN, -C(OH)(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCF₃, 그리고 모르폴리노로 구성된 그룹에서 선택되며; 바람직하게는 R¹은 -C(CH₃)₃이고; R²는 H, F, Cl이며; 바람직하게는 R²는 H 또는 F이며; R¹과 R²는 함께 -OC(CH₃)₂CH₂- 또는 -C(CH₃)₂CH₂CH₂-를 형성할 수 있고; R³은 H, -CH₃, 또는 -OCH₃이며; 바람직하게는 R³은 H이고; R⁴는 H 또는 F이고; 바람직하게는 R⁴는 H이고; R⁵는 H이고 H; R⁶는 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, C₃H₇, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CN, -CN, 또는 -CONH₂이며; 바람직하게는 R⁶는 -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, 또는 -CF₃이고; 그리고 R⁸은 H, F, Cl, Br, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, 그리고 -CN으로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 R⁸은 H 또는 -NH₂이다.

[0093] 일부 구체예들에 있어서, R²는 H다. 일부 구체예들에 있어서, R²는 F다.

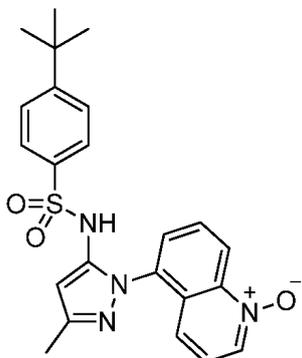
[0094] 한 구체예에서, 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb), 또는 이의 염들의 화합물들은 다음으로 구성된 그룹에서 선택된다:



[0095]



[0096]



[0097]

그리고

[0098]

바람직한 R¹ 치환체

[0099]

화학식 (I, II, IIIa, 그리고 IIIb)에서, R¹은 치환된 또는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬 아미노, 그리고 치환된 또는 치환안된 C₃₋₁₀ 헤테로사이클일로 구성된 그룹에

서 선택된다. R¹은 치환된 알킬인 경우, 상기 알킬 그룹은 바람직하게는 할로 또는 히드록시로 치환된다. R¹은 치환된 알콕시인 경우, 상기 알콕시 그룹은 바람직하게는 할로로 치환된다. 바람직하게는 R¹은 C₃₋₈ 사이클로알킬이 포함된 치환안된 C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 히드록시알킬, 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 할로알콕시, 그리고 C₁₋₈ 알킬 아미노; 더욱 바람직하게는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 할로알킬, 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 그리고 C₁₋₈ 알킬 아미노이며; 더 더욱 바람직하게는 치환안된 C₂₋₈ 알킬, 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 그리고 모르폴리노이며; 여전히 더욱 바람직하게는 치환안된 C₂₋₈이고; 그리고 가장 바람직하게는 t-부틸이다.

[0100] **바람직한 R⁶ 치환체**

[0101] 화학식 (I, II, IIIa, 그리고 IIIb)에서, R⁶는 H, 할로, -CN, -CO₂R^a, -CONH₂, -NH₂, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 알콕시, 또는 치환된 또는 치환안된 C₁₋₈ 아미노알킬이다. R⁶는 치환된 알킬인 경우, 상기 알킬 그룹은 바람직하게는 할로, 히드록시, 알콕시, 또는 시아노로 치환된다. 바람직하게는 R⁶는 -CN, -CONH₂, -NH₂, 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 치환안된 C₁₋₈ 할로알킬, 그리고 치환안된 C₁₋₈ 알콕시이고; 더욱 바람직하게는 치환안된 C₁₋₈ 알킬, 또는 치환안된 C₁₋₈ 할로알킬이며, 더 더욱 바람직하게는 치환안된 C₁₋₈ 알킬이고; 가장 바람직하게는 메틸이다.

[0102] **케모카인 활성을 조절하는 조성물들**

[0103] 다른 양태에서, 본 발명은 케모카인 활성, 특히 CCR(9) 활성을 조절하는 조성물을 제공한다. 일반적으로, 인간 및 동물에서 케모카인 수용체 활성을 조절하는 조성물은 제약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 희석제 및 화학식 I-III 중 임의의 화학식을 가지는 화합물을 포함할 것이다.

[0104] 본 명세서에서 사용한 용어 "조성물"은 특정 성분들을 특정량으로 포함하는 생성물, 및 특정 성분들의 특정량의 조합에서 직접 또는 간접적으로 유래하는 임의의 생성물을 포함하도록 의도한다. "제약학적으로 허용 가능한"에 관해서, 이는 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 함께 사용할 수 있고 수용자에게 해롭지 않아야 함을 의미한다.

[0105] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 제약학적 조성물은 단위 투약 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 공지인 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 유효성분(active ingredient)을 한 가지 이상의 부차적 성분으로 이루어지는 담체와 조합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제약학적 조성물은 균일하고 충분히 유효성분을 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체 또는 두 가지 모두와 조합하고, 이후 필요한 경우에 생성물을 원하는 제형으로 형성하여 제조될 수 있다. 제약학적 조성물에서, 유효 대상 화합물이 질환의 경과 또는 증상에 원하는 효과를 나타내기 위해 충분한 양으로 포함된다.

[0106] 유효성분을 포함하는 제약학적 조성물은 경구용으로 적합한 형태, 예를 들어, 정제, 구내정(troche), 로젠지(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유탕액 및 미국특허 No. 6,451,339에 기재된 것과 같은 자가유화물(self emulsifications), 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽(syrup) 또는 엘릭시르(elixir)일 수 있다. 경구용 목적의 조성물은 당해 분야에 공지인 제약학적 조성물의 제조를 위한 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 제약학적으로 우수하고 풍미가 있는 제제를 제공하기 위하여 감미료(sweetening agent), 착향료(flavoring agent), 착색제(coloring agent) 및 보존제(preserving agent)에서 선택되는 한 가지 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 정제는 유효성분을 무독성이고 제약학적으로 허용 가능한, 정제 제조에 적합한 다른 부형제와 혼합으로 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 셀룰로오스, 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 옥사이드, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 글루코오스, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제(granulating agent) 및 붕해제(disintegrating agent), 예를 들어 옥수수 녹말 또는 알긴산; 결합제(binding agent), 예를 들어 PVP, 셀룰로오스, PEG, 녹말, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제(lubricating agent), 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 피복되지 않거나 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸친 지효성을 제공하도록 장용으로 또는 공지 기술에 의하여 다른 방법으로 피복될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 사용할 수 있다. 또한 정제는 제어 방출을 위한 삼투요법(osmotic therapeutic) 정제를 형성하기 위하여 미국특허 4,256,108; 4,166,452; 및

4,265,874에 기재된 기술에 의하여 피복될 수 있다.

- [0107] 또한 경구용 제형은 경질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있고, 여기서 유효성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합되고, 또는 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있고, 여기서 유효성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들어 낙화생유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된다. 또한, 유탕액은 오일과 같은 물과 혼합되지 않는 성분으로써 제조될 수 있고, 모노-디글리세라이드, PEG 에스테르 등과 같은 계면활성제으로써 안정될 수 있다.
- [0108] 수성 현탁액은 유효물질을 수성 현탁액 제조에 적합한 부형제와 혼합으로 포함한다. 이러한 부형제는 현탁제(suspending agent), 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸검 및 아카시아검; 분산제(dispersing agent) 또는 습윤제(wetting agent)이고, 이들은 천연 발생 인지질(phosphatide), 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨에서 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 안하이드라이드에서 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 또한 수성 현탁액은 한 가지 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 한 가지 이상의 착색제, 한 가지 이상의 착향료, 및 한 가지 이상의 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미료를 포함할 수 있다.
- [0109] 유성 현탁액은 유효성분을 식물성유, 예를 들어 낙화생유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유, 또는 액체 파라핀과 같은 광물유에 현탁하여 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제(thickening agent), 예를 들어 밀랍, 경질(hard) 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함할 수 있다. 풍미가 있는 경구 제제를 제공하기 위하여 상기와 같은 감미료, 및 착향료가 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.
- [0110] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은 유효성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 한 가지 이상의 보존제와 혼합으로 제공한다. 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기한 것들로 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미료, 착향료 및 착색제 또한 존재할 수 있다.
- [0111] 또한 본 발명의 제약학적 조성물은 수중유적형(oil in water) 유탕액 형태일 수 있다. 유상(oil phase)은 식물성유, 예를 들어 올리브유 또는 낙화생유, 또는 광물유, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 현탁제는 천연 발생 검, 예를 들어 아카시아검 또는 트라가칸검, 천연 발생 인지질, 예를 들어 대두 인지질, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 안하이드라이드에서 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 유탕액은 또한 감미료 및 착향료를 포함할 수 있다.
- [0112] 시럽 및 엘릭시르는 감미료, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스를 사용하여 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 점화제(demulcent), 보존제, 및 착향료 및 착색제를 포함할 수 있다. 경구용액은 예를 들어, 사이클로텍스트린, PEG 및 계면활성제와 조합으로 제조될 수 있다.
- [0113] 제약학적 조성물은 멸균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 위에서 언급한 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능 제제는 또한 무독성이고 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매의 멸균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 용액일 수 있다. 이들 중 사용될 수 있는 적절한 비히클(vehicle) 및 용매는 물, 링거액(Ringer's 용액) 및 등장성(isotonic) 소듐 클로라이드 용액이다. 뿐만 아니라, 멸균 고정유 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무미, 무취한(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 뿐만 아니라, 올레산과 같은 지방산은 주사제 제조에서 용도를 찾을 수 있다.
- [0114] 본 발명의 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약물을 상온에서 고체이고 직장 온도에서 액체이므로 직장에서 녹아 약물을 방출하는 적절한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다. 뿐만 아니라, 화합물은 용액 또는 연고를 사용하여 안구 전달을 통하여 투여될 수 있다. 또한, 대상 화합물의 경피 전달이 이온토포레시스 패치(iontophoretic patch) 등을 사용하여 달성될 수 있다.

- [0115] 국소적 용도를 위하여, 본 발명의 화합물을 포함하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액이 사용된다. 본 명세서에서 사용한 국소투여는 또한 구강세정 및 양치(gargle)의 이용을 포함하는 것을 의미한다.
- [0116] 본 발명의 제약학적 조성물 및 방법은 또한 앞에서 언급한 병리 상태의 치료에 적용되는 것과 같은, 본 명세서에 기재한 치료적으로 활성인 다른 화합물을 포함할 수 있다.
- [0117] 한 구체예에서, 본 발명은 제약학적으로 허용 가능한 담체 및 본 발명의 화합물로 구성된 조성물을 제공한다.
- [0118] **치료 방법**
- [0119] 치료할 질환 및 환자의 증상에 따라, 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내(intramuscular), 복강내(intraperitoneal), 정맥내(intravenous), ICV, 수조내(intracisternal) 주사 또는 주입, 피하(subcutaneous) 주사, 또는 임플란트(implant)), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소 투여 경로로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 함께, 각 투여경로에 적절하고 통상적이고 무독성인 제약학적으로 허용 가능한 담체, 어쥬번트(adjutant) 및 비히클을 포함하는 적절한 투약 단위 제형으로 제형화될 수 있다. 본 발명은 또한 데포우 제형(depot formulation)으로 본 발명의 화합물 및 조성물의 투여를 고려한다.
- [0120] 케모카인 수용체 조절을 필요로 하는 증상의 치료 또는 예방에서, 적절한 투약량 수준(dosage level)은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg당 약 0.001 내지 100 mg일 것이고, 이는 단일 또는 다중 회분(dose)으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투약량 수준이 하루에 약 0.01 내지 약 25 mg/kg; 더욱 바람직하게는 하루에 약 0.05 내지 약 10 mg/kg일 것이다. 적절한 투약량 수준은 하루에 약 0.01 내지 25 mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 10 mg/kg, 또는 하루에 약 0.1 내지 5 mg/kg일 수 있다. 이 범위내에서 투약량은 하루에 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0, 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위하여, 조성물은 바람직하게는 치료할 환자에 대한 증상에 따른 투약량 조절을 위하여 1.0 내지 1000 밀리그램의 유효성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 밀리그램의 유효성분을 포함하는 정제 형태로 제공된다. 화합물은 하루에 1 내지 4번, 바람직하게는 하루에 한 번 또는 두 번의 투약섭생(regimen)으로 투여될 수 있다.
- [0121] 그러나 임의의 특정 환자에 대한 특정 투약량 수준 및 투약 빈도가 변할 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 유전적 특징, 일반적 건강, 성별, 식생활, 투여 양식과 시간, 배설 속도, 약물 병용, 특정 증상의 심각도, 및 진행 중인 치료법을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것임이 이해될 것이다.
- [0122] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명의 화합물들은 복합 요법의 일부로 투여된다. 예를 들면, 화학요법제 또는 방사선의 양은 본 발명의 화합물에 앞서, 후속적으로 또는 복합되어 투여된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 양은 화학요법제 또는 방사선이 단독으로 투여될 때 준-요법(sub-therapeutic)의 양이 된다. 당업자는 "조합"은 치료에서 복합(가령, 2개 또는 그 이상의 약물이 혼합물로 투여되거나, 또는 최소한 동시에 또는 상이한 시간대에 대상에게 도입되나, 이들 모두 동시에 대상의 혈류에 있게 된다)이 관련된다는 것을 인지할 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 조성물들은 제 2 치료 섭생 가령, 화학요법 또는 방사선 분량에 앞서 또는 후속적으로 투여될 수 있다.
- [0123] 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 알레르기 질환의 치료에 관한 것이고, 여기서 본 발명의 화합물 또는 조성물이 단독으로 또는 제2치료제와 병용으로 투여되고, 여기서 상기 제2치료제는 항히스타민제 또는 소염제다. 병용으로 사용될 경우, 진료의사는 본 발명의 화합물 또는 조성물 및 제2치료제의 조합을 투여할 수 있다. 또한, 화합물 또는 조성물 및 제2치료제가 임의의 순서로 연속으로 투여될 수 있다.
- [0124] 본 발명의 화합물 및 조성물은 관심 증상 또는 질환, 예컨대 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 결장염 포함), 알레르기 질환, 건선, 아토피 피부염 및 천식을 포함하는 염증성 증상 및 질환, 및 상기 병상의 예방 및 치료에 관련된 효용을 가지는 다른 화합물 및 조성물과 조합될 수 있다. 당업자가 병용 요법에 사용하기에 적절한 약제를 선택할 수 있다. 치료제의 조합은 상호적으로 작용하여 다양한 장애의 치료 또는 예방에 효과를 가질 수 있다. 이러한 접근법을 사용하여, 각 약제의 적은 투여량으로 치료 효능을 달성할 수 있어, 부작용 가능성을 줄일 수 있다.
- [0125] 염증 위험의 치료, 예방, 개선, 제어 또는 감소에서, 본 발명의 화합물은 아편 작용제, 5-리폭시게네아제의 억제제와 같은 리폭시게네아제 억제제, 사이클로옥시게네아제-2 억제제와 같은 사이클로옥시게네아제 억제제, 인터루킨-1 억제제와 같은 인터루킨 억제제, NMDA 길항제, 산화질소 억제제 또는 산화질소 합성 억제제, 아미노살

리실산, 코르티코스테로이드, 그리고 다른 면역억제성 약물, 비스테로이드성 소염제, 또는 사이토카인-억제 소염제와 같은 소염제 또는 진통제, 예를 들어 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 생물학적 TNF 격리제, α4β7 을 표적으로 하는 생물학적 물질들, ACE2 저해제들, 단백질 리네이즈 C 억제제들, 펜타닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캠, 스테로이드성 진통제, 수펜타닐, 설린달, 테니달 등과 같은 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0126] 유사하게, 본 발명의 화합물은 통증 완화제; 카페인, H2-길항제, 시메티콘, 알루미늄 또는 마그네슘 하이드록사이드와 같은 강화제(potentiator); 슈도페드린과 같은 충혈제거제(decongestant); 코데인과 같은 진해제(antitussive); 이뇨제(diuretic); 진정성(sedating) 또는 비진정성 항히스타민제; VLA(very late antigen)-4 길항제; 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, EDG 수용체 작용제와 같은 면역억제제(immunosuppressant), 또는 다른 FK-506 유형 면역억제제; 스테로이드; β2-작용제, 류코트리엔 길항제, 또는 류코트리엔 생합성 억제제와 같은 비스테로이드성 항천식제; 포스포디에스터라아제 IV형(PDE-IV)의 억제제; HMG-CoA 리덕타제 억제제, 격리제(sequestant), 또는 콜레스테롤 흡수 억제제와 같은 콜레스테롤 저해제; 및 인슐린, α-글루코시다제 억제제 또는 글리타존과 같은 항당뇨제와 함께 투여될 수 있다.

[0127] 본 발명의 화합물 대 제2 유효성분의 중량 비율은 변할 수 있고, 각 성분의 유효량(effective dose)에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 유효량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물이 NSAID와 조합될 경우, 본 발명의 화합물 대 NSAID의 중량 비율은 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200 범위일 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 유효성분의 조합 또한 일반적으로 앞에서 언급한 범위 이내일 수 있지만, 각 경우에 각 유효성분의 유효량이 사용될 것이다.

[0128] **CCR(9)-매개 증상 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법**

[0129] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CCR(9)-매개 증상 또는 질환을 가지는 환자에게 치료적으로 유효한 양의 임의의 상기 화학식 화합물을 투여하여 CCR(9)-매개 증상 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 화합물에는 상기 화학식에 따른 화합물, 구체예로서 앞에서 제공된 화합물, 아래의 실시예에서 특정하게 예시된 화합물, 및 본 명세서에 제공된 특정 구조를 가지는 화합물이 포함된다. "환자(subject)"는 본 명세서에서 영장류(예를 들어 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫(rat), 생쥐 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는 포유류와 같은 동물을 포함하도록 정의된다. 바람직한 구체예에서, 환자는 인간이다.

[0130] 본 명세서에서 사용한 어구 "CCR(9)-매개 증상 또는 질환" 및 관련 어구와 용어는 부적절한, 즉 정상보다 작거나 큰 CCR(9) 기능성 활성도(functional activity)를 특징으로 하는 증상 또는 질환을 일컫는다. 부적절한 CCR(9) 기능성 활성도는 일반적으로 CCR(9)를 발현하지 않는 세포에서의 CCR(9) 발현, CCR(9) 발현 증가(예를 들어, 염증성 및 면역조절성 장애 및 질환을 야기) 또는 CCR(9) 발현 감소의 결과에서 비롯할 수 있다. 부적절한 CCR(9) 기능성 활성도는 또한 일반적으로 TECK를 분비하지 않는 세포에 의한 TECK 분비, TECK 발현 증가(예를 들어, 염증성 및 면역조절성 장애 및 질환을 야기) 또는 TECK 발현 감소의 결과에서 비롯할 수 있다. CCR(9)-매개 증상 또는 질환은 완전히 또는 부분적으로 부적절한 CCR(9) 기능성 활성도에 의하여 매개될 수 있다. 그러나 CCR(9)-매개 증상 또는 질환은 CCR(9)의 조절이 기본 증상 또는 질환에 약간의 영향을 미치는 것이다(예를 들어, CCR(9) 길항제가 적어도 일부 환자에서 환자 건강상태에 약간의 개선을 야기한다).

[0131] 용어 "치료적으로 유효한 양"은 세포, 조직, 조직계, 또는 인간과 같은 동물의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어낼 대상 화합물의 양을 의미하고, 이는 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 치료 제공자에 의하여 조사된다.

[0132] 염증, 면역 장애, 감염 및 암과 관련된 질환 및 증상은 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다. 일군의 구체예에서, 인간 또는 다른 종의 만성 질환을 포함하는 질환 또는 증상은 CCR(9) 작용 억제제로써 치료될 수 있다. 이러한 질환 또는 증상에는 다음이 포함된다: (1) 알레르기 질환, 예컨대 전신 아나필락시스 또는 과민성 반응, 약물 알레르기, 곤충 자상(sting) 알레르기 및 식품 알레르기 (2) 염증성 장질환, 예컨대 크론병, 궤양성 대장염, 미세(microscopic) 결장염, 회장염, 장염 그리고 수술후 장폐색 (3) 질염, (4) 건선 및 염증성 피부질환, 예컨대 피부염, 습진, 아토피 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 두드러기 및 가려움 (5) 혈관염, (6) 척추관절증, (7) 피부경화증, (8) 천식 및 호흡기 알레르기 질환, 예컨대 알레르기성 천식, 알레르기성 비염, 과민성 폐질환 등, (9) 자가면역 질환, 예컨대 섬유근육통, 피부경화증, 강직성 척추염, 소아 RA, 스틸병, 다수관절형 소아 RA, 소수관절형 소아 RA, 류마티스성 다발성근육통, 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 다발성 관절염, 다발성 경화증, 전신홍반루푸스, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 사구체신염 등, (10) 이식편거부(동종이식편거부 포함), (11) 이식편대숙주병(급성 및 만성 모두 포함), (12)

원하지 않은 면역성 반응이 억제되어야 하는 다른 질환, 예컨대 죽상동맥경화증, 근육염, 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병), 뇌염, 수막염, 간염, 신장염, 폐혈증, 사르코이드증, 알레르기성 결막염, 이염, 만성 폐쇄성 폐질환, 부비동염, 베체트 증후군 및 통풍, (13) 면역 매개 식품 알레르기, 예컨대 복강 질환 (14) 폐섬유증 및 다른 섬유성 질환, (15) 과민성 장증후군, (16) 원발성 경화성 담관염 및 (17) 암 (원발성 암 및 전이 암 모두 포함), (18) 출혈성 결장염 및 용혈성 요독 증후군과 같은 박테리아 관련된 증후군 (19) 흑색종, (20) 원발성 경화성 담관염, (21) 수술후 장 폐색, (22) 간염, 그리고 (23) 염증성 간 질환.

[0133] 다른 군의 구체예에서, 질환 또는 증상은 CCR(9) 작용의 조절제 및 작용제를 사용하여 치료될 수 있다. CCR(9) 작용을 조절하여 치료되는 질환의 예에는 암, 심혈관 질환, 혈관형성 또는 신생혈관증식이 중요한 역할을 하는 질환 (종양성 질환, 망막병증 및 황반변성), 감염성 질환 (바이러스 감염, 예를 들어, HIV 감염, 및 박테리아 감염) 및 면역억제 질환, 예컨대 장기이식 증상 및 피부이식 증상이 포함된다. 용어 "장기이식 증상"은 골수이식 증상 및 고형 장기(예를 들어, 콩팥, 간, 폐, 심장, 이자 또는 이들의 조합) 이식 증상을 포함함을 의미한다.

[0134] 바람직하게는, 본 발명의 방법은 크론병과 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, 알레르기 질환, 건선, 아토피 피부염 및 천식, 류마티스성 관절염과 같은 자가면역 질환 및 복강 질환과 같은 면역-매개 식품 알레르기에서 선택되는 질환 또는 증상의 치료에 관한 것이다.

[0135] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 건선의 치료에 관한 것이고, 여기서 본 발명의 화합물 또는 조성물은 단독으로, 또는 코르티코스테로이드, 율활제, 각질용해제, 비타민 D3 유도체, PUVA 및 안트라린과 같은 제2치료제와 병용으로 사용된다.

[0136] 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 단독으로 또는 율활제 및 코르티코스테로이드와 같은 제2치료제와 병용으로 사용하여 아토피 피부염을 치료하는 것에 관련된다.

[0137] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 단독으로 또는 b2-작용제 및 코르티코스테로이드와 같은 제2치료제와 병용으로 사용하여 천식을 치료하는 것에 관련된다.

[0138] **조절제 제조**

[0139] 다음의 예는 청구발명을 설명하기 위하여 제공되지만 이들로 제한하려는 것은 아니다.

[0140] 또한 당업자는 본 특허에서 청구된 분자를 다양한 표준 유기화학 변환을 사용하여 합성할 수 있음을 인식할 것이다.

[0141] 본 발명에서 표적 화합물 합성에 광범하게 사용되는 특정한 일반적 반응 유형은 실시예에서 요약된다. 특히, 실폰아미드 형성, 아자-아릴 N-옥사이드 형성이 기재되고 일상적으로 사용되었다.

[0142] 완벽을 기하려는 의도는 아니지만, 본 발명의 화합물 제조에 사용될 수 있는 대표적인 합성 유기 변환이 아래에 포함된다.

[0143] 이러한 대표적인 변환에는 다음이 포함된다; 표준 작용기 조작; 환원, 예컨대 니트로에서 아미노로; 알코올 및 아자-아릴을 포함하는 작용기의 산화; 니트릴, 메틸 및 할로젠을 포함하는 다양한 작용기 도입을 위한 입소 (IPSO) 또는 다른 메커니즘을 통한 아릴 치환; 보호기 도입 및 제거; Grignard 형성 및 친전자체와의 반응; Buckwald, Suzuki 및 Sonigashira 반응을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 금속-매개 교차 짝지음(cross coupling); 할로젠화 및 다른 친전자성 방향족 치환반응; 디아조늄 염 형성 및 이러한 화학종의 반응; 에테르화; 헤테로아릴 그룹을 생성하는 고리화 축합, 탈수, 산화 및 환원; 아릴 금속화 및 전이금속화 및 뒤이어 아릴-금속 화학종과 에시드 클로라이드 또는 Weinreb 아미드와 같은 친전자체의 반응; 아미드화; 에스테르화; 친핵성 치환 반응; 알킬화; 아실화; 실폰아미드 형성; 클로로설폰닐화; 에스테르 및 관련 가수분해 등.

[0144] 본 특허에서 청구된 특정 분자는 상이한 거울상이성질 및 부분입체이성질 형태로 존재할 수 있고, 이러한 화합물의 이러한 모든 변형이 본 발명의 범위 내에 있다. 특히, R⁸이 OH이며, 질소에 수직인 경우, 비록 -N=C(OH)-으로 설명되기는 하지만, 호변체 형태 -NH-C(O)-는 화학식의 범위 안에 또한 있다.

[0145] 다음의 합성 기재에서, 일부 전구물질을 상업적 공급원로부터 구했다. 이러한 상업적 공급원에는 Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, 및

GFS Chemicals가 포함된다.

[0146] 활성 표에 나열된 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물은 다음의 실험 부분에 기재된 방법 및 접근법에 의하여, 그리고 당업자에게 공지인 표준 유기화학 변환을 사용하여 제조될 수 있다.

[0147] 실시예

[0148] 본 발명의 방법 및 본 발명의 제약학적 조성물에서 사용된 대표적인 화합물은 다음 표에 나열된 화합물을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이 표에 나열된 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염은 또한 본 발명의 방법 및 본 발명의 제약학적 조성물에서 유용하다. 이러한 화합물은 본 발명의 범위 내에 있고, 하기와 같이 CCR(9) 활성에 대하여 테스트되었다.

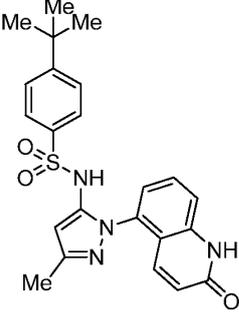
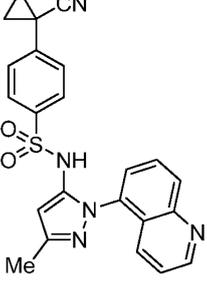
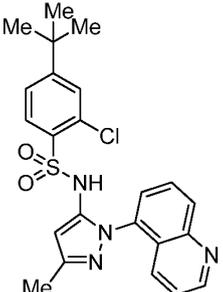
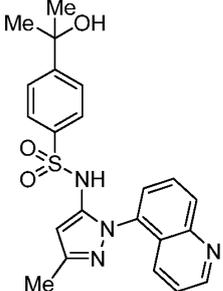
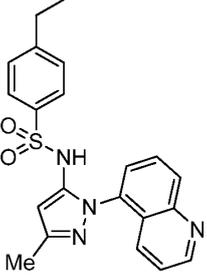
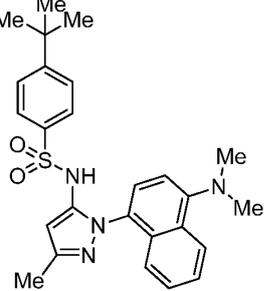
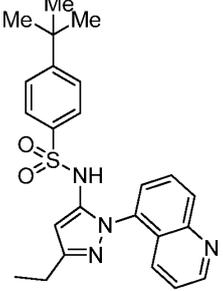
[0149] 본 발명의 화합물들은 아래 "시험관 분석의 실시예"라는 부제하에 설명된 주성 분성에서 활성에 대해 분석되었고 이때 상기 "주성 분석(chemotaxis assay)"이 설명된다. 표 1에 열거된 모든 화합물들은 주성 분석에서 <1000nM의 IC₅₀ 값을 보유한다.

표 1

칼슘 이동 분석에서 CCR(9) 활성을 갖는 예시적인 화합물들. 100 nM미만의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물들은 (+++)로 표시되며; 100-1000 nM 범위의 값을 갖는 화합물들은 (++)로 표시되며; 그리고 1000 nM 이상의 값을 갖는 화합물들은 (+)로 표시되었다.

Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺	Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺
	+		+++
	+++		+++
	+++		+++

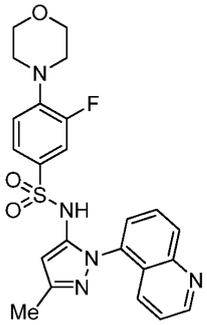
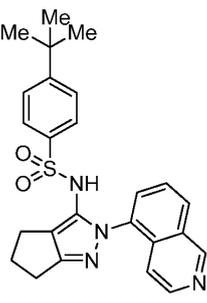
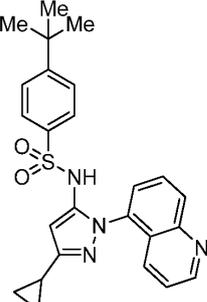
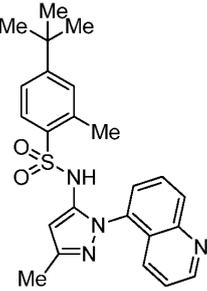
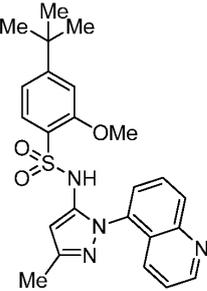
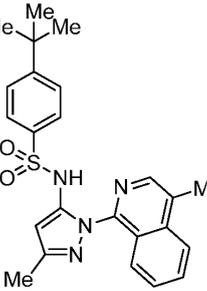
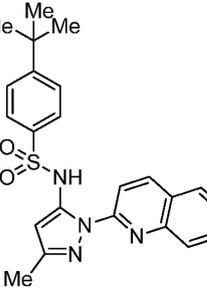
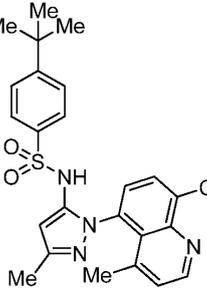
[0150]

Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺	Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		+++
	++		+++
	+++		+++
	+++		+++

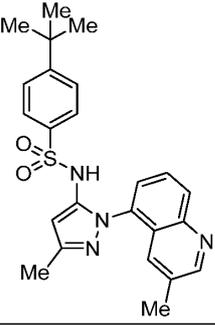
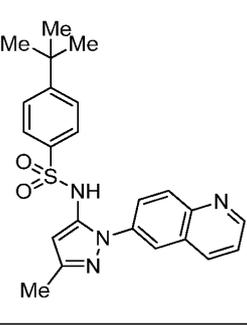
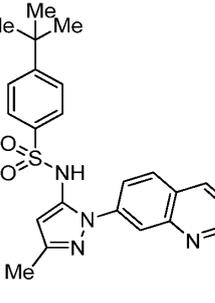
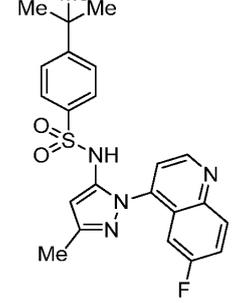
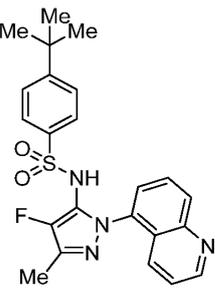
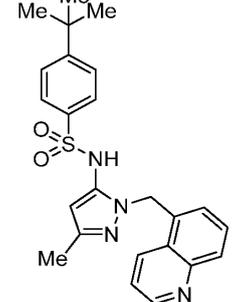
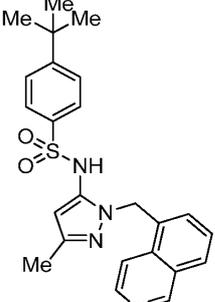
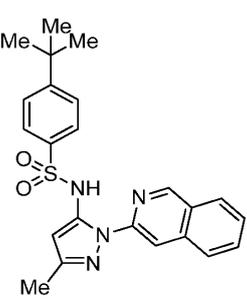
[0151]

Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺	Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		++
	+++		++
	+++		+
	+++		+++

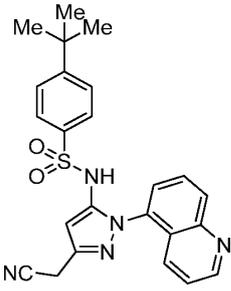
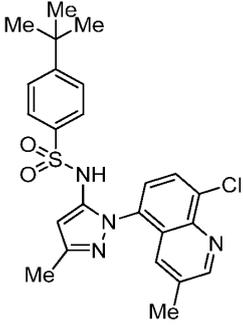
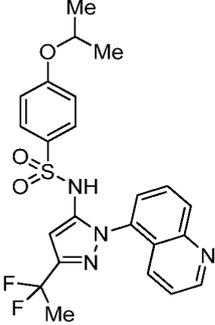
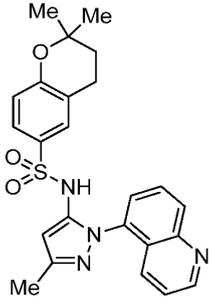
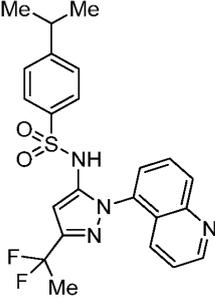
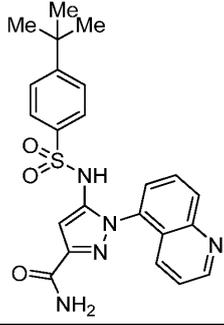
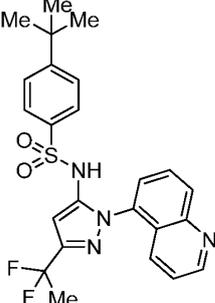
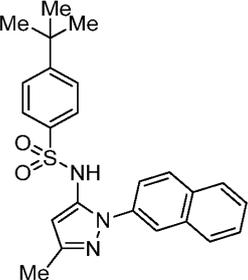
[0152]

Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺	Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		+++
	+++		++
	+++		+++
	++		+++

[0153]

Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺	Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺
	++		+++
	+++		+++
	+++		++
	+++		+++

[0154]

Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺	Chemical Structure	CCR(9) Ca ²⁺
	+++		+++
	+++		+++
	+++		++
	+++		+++

[0155]

표 2

혈청 이동 분석에서 CCR9 활성을 갖는 예시적인 화합물들. 500 nM미만의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물들은 (+++)로 표시되며; 501-2500 nM 범위의 값을 갖는 화합물들은 (++)로 표시되며; 그리고 2501 nM 이상의 값을 갖는 화합물들은 (+)로 표시되었다.

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	++		+
	++		++
	+++		++

[0156]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	++		++
	++		++
	+++		+
	++		++

[0157]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	+++		++
	++		+++
	++		+++
	+++		+++

[0158]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	++		++
	+++		++
	++		++
	++		++

[0159]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	++		+
	++		++
	++		++
	++		++

[0160]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	++		+++
	+		++
	++		++
	++		+++

[0161]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	+++		++
	++		++
	+		+++
	++		+++

[0162]

Chemical Structure	A2	Chemical Structure	A2
	+++		++
	++		++
	+++		+++
	+++		++

[0163]

[0164]

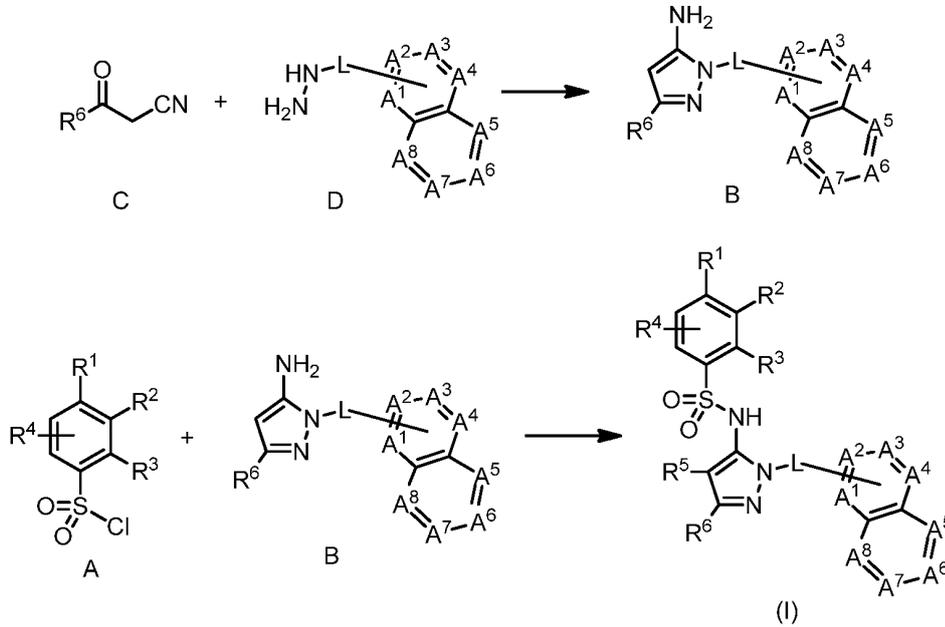
사용된 하기 시약 및 용매는 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)와 같은 상업적 공급원으로부터 구할 수 있다. ¹H-NMR은 Varian Mercury 400 MHz NMR 분광계에서 기록되었다. 두드러진 피크는 다중도 (br, 폭이 넓은; s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선) 및 양성자 개수 순서로 도표화된다. 질량분석법 결과는 질량 대 전하 비율, 이어서 각 이온의 상대적 존재비(괄호 안에)로서 기록된다. 표에서, 단일 m/e 값은 가장 흔한 동위원소 원자를 포함하는 M+H (또는 M-H, M+Na로 기록) 이온에 대하여 기록된다. 동위원소 패턴은 모든 경우에서 예상된 화학식에 상응한다. 전자분무 이온화(ESI) 질량분석은 샘플 수송을 위하여 HP1100 HPLC를 사용하는 Hewlett-Packard MSD 전자분무 질량 분광계에서 수행되었다. 일반적으로 분석물은 0.1 mg/mL로 메탄올에 용해되었고, 100 내지 1500 달톤(Dalton)을 주사하는 질량분광계에 들어가는 수송 용매에 1 μL가 주입되었다. 모든 화합물은 1% 포름산을 포함하는 아세트니트릴/물을 수송 용매로 사용하여 포지티브 ESI 모드에서 분석될 수 있다. 아래에 제공된 화합물은 또한 아세트니트릴/물에 용해된 2 mM NH₄OAc를 수송 시스템으로 사용하여 네거티브 ESI 모드에서 분석될 수 있다.

[0165]

본 발명의 화합물들은 하기 일반 합성 A에 의해 합성될 수 있다. 화학식 A의 아릴 술폰닐 클로라이드는 적합한 온도, 예를 들면 80 °C에서 피리딘과 같은 염기 존재하에 피라졸 아민 B로 처리되면, 화학식 C의 아릴 술폰아미

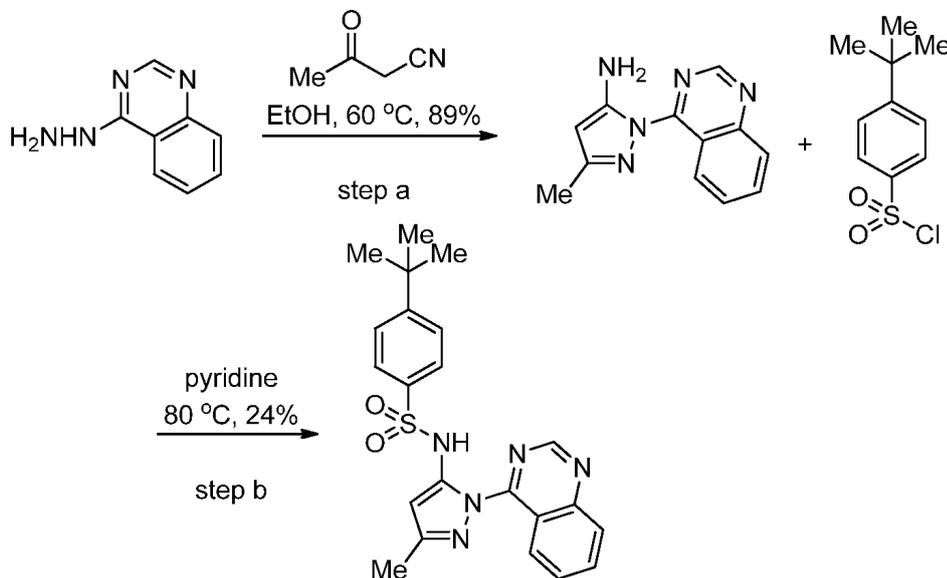
드가 제시된다. 피라졸 아민, B는 에탄올과 같은 용매 안에서 적절하게 상승된 온도에서 니트릴 C와 하이드라진 D의 처리에 의해 합성될 수 있다. 당업자는 예를 들면, R¹, R², R³, R⁴, 그리고 R⁶를 포함하는 치환체는 반응 조건에 대하여 이들의 반응성에 따라 합성되는 동안 당업자에게 공지된 바와 같이 표준 보호 그룹에 의해 보호될 필요가 있다는 것을 인지할 것이다.

[0166] 일반 합성 A



[0167]

[0168] 실시예 1: 4-*t*-부틸-N-(3-메틸-1-(퀴나졸린-4-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠설폰아미드의 합성



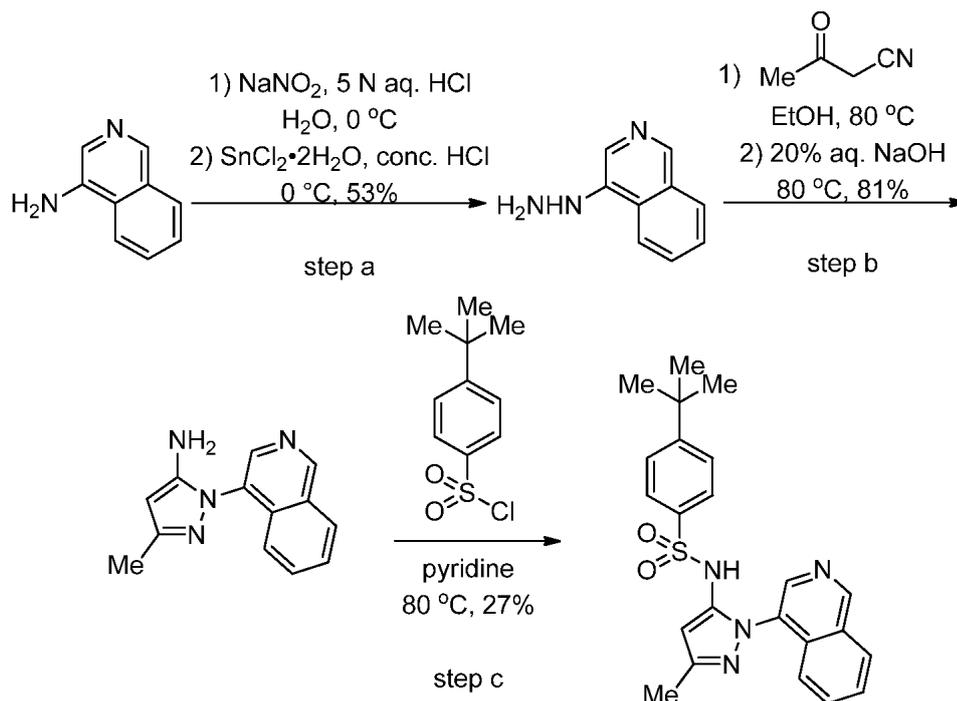
[0169]

[0170] a) 에탄올 (10 mL)에 4-하이드라지노퀴나졸린 (0.16 g, 1.0 mmol) 그리고 3-옥소-부티로니트릴 (0.083 g, 1.0 mmol)의 교반된 용액은 60 °C에서 17시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산에서 SiO₂, 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되어 상기 원하는 화합물 (0.20 g, 0.089 mmol, 89%)이 제공되었다.

[0171] b) 피리딘 (0.6 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠설폰닐 클로라이드 (0.084 g, 0.36 mmol) 그리고 3-메틸-1-(퀴나졸린-4-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.067 g, 0.30 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 15 h 동안 가열되었다. 실온으로

냉각된 후, 디클로로메탄은 반응 혼합물에 추가되었고, 그리고 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산에서 SiO₂, 5-60% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.30 g, 0.071 mmol, 24%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1 H), 9.27 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 7.99 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1 H), 7.89 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1 H), 7.66-7.61 (m, 2 H), 7.28-7.25 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₂H₂₄F₃N₅O₂S의 계산치 [M + H]⁺ 422.2, 실험치 422.3.

[0172] 실시예 2: 4-*t*-부틸-*N*-(1-(이소퀴놀린-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0173]

[0174]

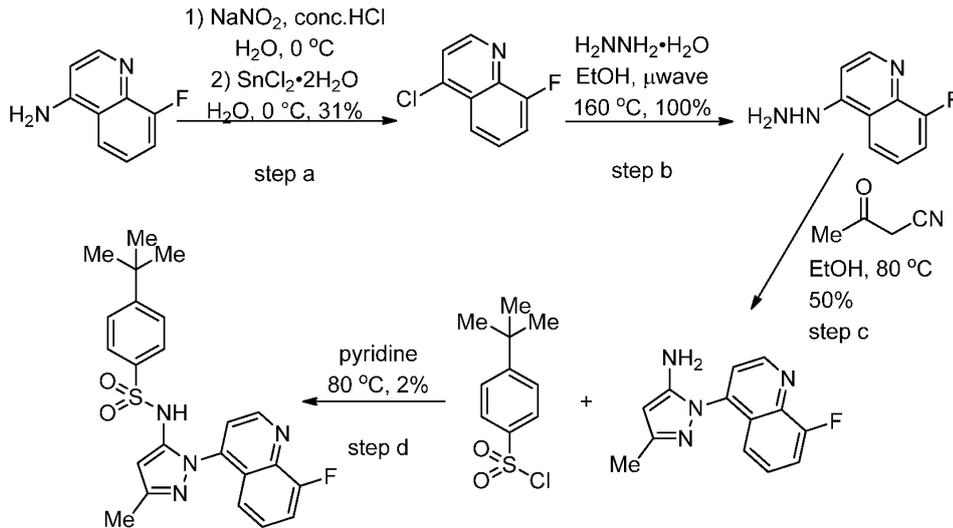
a) 0°C에서 5 N 수성 염화수소산 (12 mL)에서 4-아미노이소퀴놀린 (1.4 g, 10.0 mmol)의 교반된 용액에 내부 온도는 0°C 아래로 유지되면서 탈이온수 (1 mL)에 아질산나트륨 (NaNO₂, 0.069 g, 10.0 mmol) 용액이 추가되었다. 반응 혼합물은 0°C에서 30분 동안 교반되었고, 농축된 염화수소산 (5 mL)에 용해된 염화 주석(II) 이수화물 (SnCl₂·2H₂O, 5.6 g, 25.0 mmol)이 점적되었다. 상기 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 상기 용액의 pH는 20% 수성 수산화 나트륨으로 pH ~12-14로 조정되었다. 상기 혼합물은 2:1 CHCl₃/iPrOH으로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산에서 SiO₂, 50% 에틸 아세테이트)에서 정제되어 상기 원하는 화합물 (0.84 g, 5.3 mmol, 53%)이 제공되었다.

[0175]

b) 에탄올 (10 mL)에서 4-히드라지닐이소퀴놀린 (0.32 g, 2.0 mmol)과 3-옥소-부티로니트릴 (0.16 g, 0.19 mmol)의 교반된 현탁액은 80 °C에서 3시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 20% 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 80 °C에서 1시간 동안 더 가열되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 1:1 디클로로메탄/메탄올 (40 mL)에 용해되었고, 상들은 분리되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 그리고 Celite 패드를 통하여 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었고 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산에서 SiO₂, 50-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되어 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.36 g, 1.6 mmol, 81%).

[0176] c) 피리딘 (5 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.10 g, 0.43 mmol)과 1-(이소퀴놀린-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민 (0.080 g, 0.36 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 15 h동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산에서 SiO₂, 50-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물이 제공되었다 (0.18 g, 0.12 mmol, 27%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.87 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1 H), 7.58-7.53 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39-7.35 (m, 3 H), 6.25 (s, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃H₂₅N₄O₂S 에 대한 계산치 [M + H]⁺ 421.2, 실험치 422.2.

[0177] 실시예 3: 4-*t*-부틸-*N*-(1-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



[0178]

[0179] a) 농축된 염화수소산 (6.2 mL)과 탈이온수 (6.0 mL)에서 8-플루오로퀴놀린-4-아민 (1.0 g, 6.2 mmol)의 교반된 용액에 0 °C 탈이온수 (3 mL)에서 NaNO₂ (0.51 g, 7.4 mmol) 용액이 추가되었다. 반응 혼합물은 0°C에서 30 분 동안 교반되었고, 탈이온수 (3 mL)에 용해된 SnCl₂·2H₂O (2.8 g, 12.4 mmol)이 그 다음 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 상기 현탁액은 수성 중탄산 나트륨으로 염기화되었다. 상기 혼합물은 2:1 CHCl₃/iPrOH으로 추출되었다. 상기 유기 층은 1 M 수성 중황산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.34 g, 1.9 mmol, 31%).

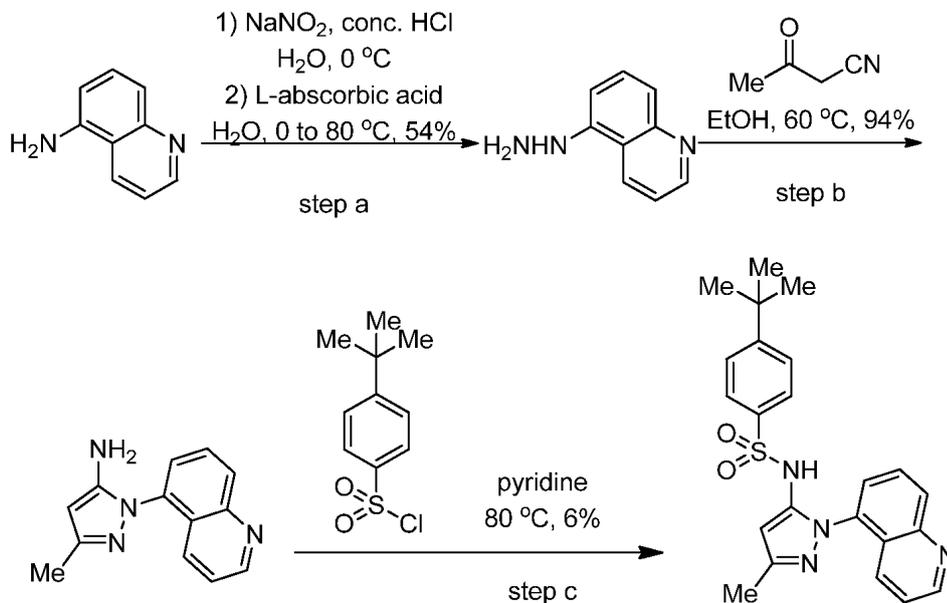
[0180] b) 에탄올 (1.6 mL)에서 미정제 4-클로로-8-플루오로퀴놀린 (0.27 g, 1.5 mmol)과 NH₂NH₂·H₂O (1.5 mL, 16.6 mmol)의 용액은 교반되면서 1시간 동안 전자레인저 안에서 160 °C에서 가열되었다. 상기 혼합물이 실온으로 냉각된 후, 수성 포화된 중탄산 나트륨이 반응 혼합물에 추가되었고, 상기 수성 층은 2:1 CHCl₃/iPrOH으로 추출되었다 (2 x 5 mL). 복합된 유기 층들은 물로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물추가 정제없이 바로 이용되었다(0.27 g, 1.5 mmol, 100%).

[0181] c) 피리딘 (3 mL)에서 미정제 8-플루오르-4-히드라지닐퀴놀린 (0.27 g, 1.5 mmol)과 3-옥소-부티로니트릴 (0.15 g, 0.19 mmol)의 교반된 용액은 80 °C에서 15 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 수성 포화된 중탄산 나트륨은 반응 혼합물에 추가되었고, 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출되었다. 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄, 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 추가 정제없이 바로 이용되었다 (0.14 g, 0.76 mmol, 50%).

[0182] d) 피리딘 (1 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g, 0.55 mmol)와 미정제 1-(8-플루오로퀴놀린-4-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민 (0.14 g, 0.55 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 15h 시간동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 복합된 유기 층들은 건조되었고

(Na₂SO₄), 여과되었고, 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.005 g, 0.011 mmol, 2%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.47-7.41 (m, 5 H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃H₂₄FN₄O₂S의 계산치 [M + H]⁺ 439.5, 실험치 439.3.

[0183] 실시예 4: 4-*t*-부틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포아미드의 합성



[0184]

[0185] a) 농축된 염화수소산 (3.8 mL)에서 5-아미노퀴놀린 (0.75 g, 5.2 mmol) 용액은 0 °C에서 10분간 교반되었다. 탈이온수 (0.5 mL)에서 아질산나트륨 (0.43 g, 6.2 mmol) 용액은 10분에 걸쳐 차가운 반응 혼합물에 추가되었고, 0 °C에서 1 h 동안 교반되어 이질성 혼합물이 형성되었다. L-아스코르브산 (0.95 g, 5.4 mmol)이 10분에 걸쳐 반응 혼합물에 추가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 데워지고, 45분간 교반되었다. 반응 슬러리는 그 다음 80 °C에서 20분간 가열되었고, 탈이온수 (4 mL)가 추가되었다. 상기 현탁액은 0 °C로 다시 냉각되었고, 2시간 동안 교반되었다. 상기 고체는 여과에 의해 수거되었고, 메탄올로 세척되어 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.45 g, 2.8 mmol, 54%).

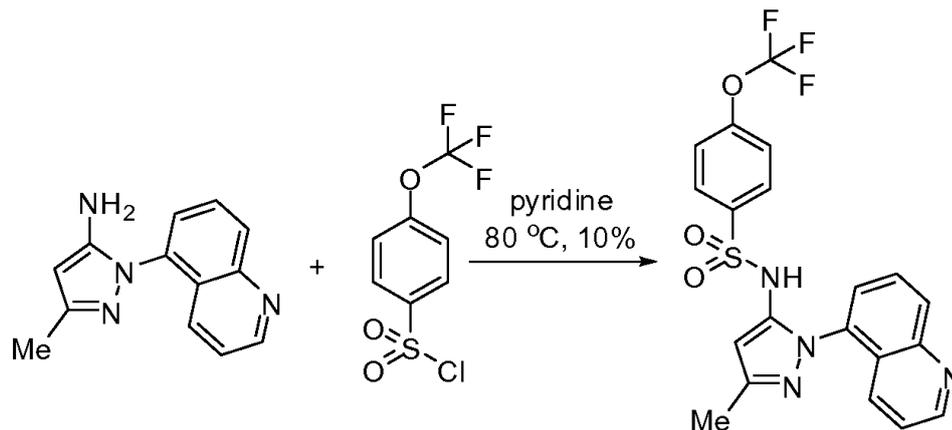
[0186]

b) 3:1 에탄올/탈이온수 (2.5 mL)에서 퀴놀린-5-일-하이드라진 (0.25 g, 1.6 mmol)의 교반된 현탁액에 3-옥소-*n*-부티로니트릴 (0.13 g, 1.6 mmol)가 추가되었다. 반응 혼합물은 60 °C에서 2시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었고 상기 생성된 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.21 g, 1.5 mmol, 94%)

[0187]

c) 피리딘 (0.6 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.59 g, 2.5 mmol)와 미정제 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.47 g, 2.1 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 15 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄은 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄에서 10% 수산화암모늄이 포함된 1-10% 메탄올)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물이 제공되었다 (0.18 g, 0.12 mmol, 6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.58-7.53 (m, 4 H), 7.42 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃H₂₅N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 421.2, 실험치 421.3.

[0188] 실시예 5: *N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)-4-(트리플루오르메톡시)벤젠술폰아미드의 합성



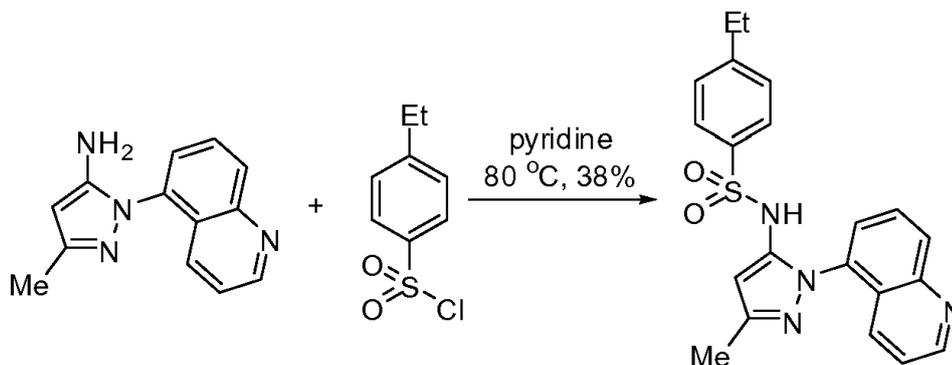
[0189]

[0190]

피리딘 (1.0 mL)에서 4-(트리플루오르메톡시)벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (0.060 g, 0.23 mmol)와 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.050 g, 0.22 mmol)의 교반된 혼합물은 80 °C에서 1 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄에서 2-10% 메탄올)에 의해 정제되었고, 그리고 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트오니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.010 g, 0.022 mmol, 10%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.21-7.17 (m, 4 H), 6.12 (s, 1 H), 2.34 (s, 3 H); MS: (ES) *m/z* C₂₀H₁₆F₃N₄O₃S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 449.1, 실험치 449.7.

[0191]

실시예 6: 4-에틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성

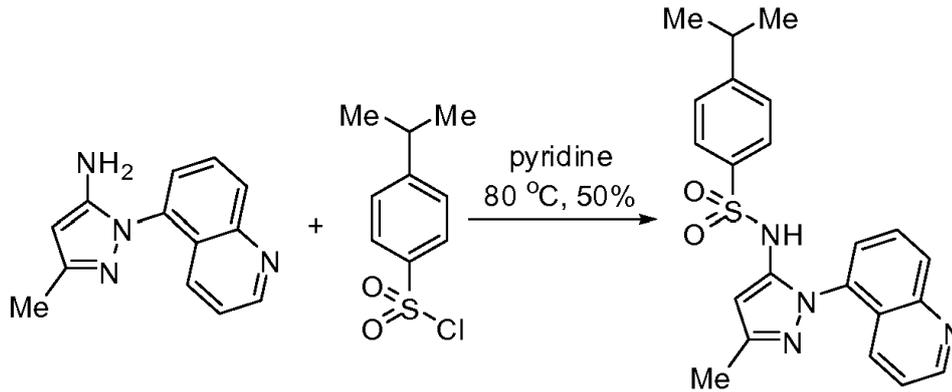


[0192]

[0193]

피리딘 (1.0 mL)에서 4-에틸벤젠술폰닐 클로라이드 (0.033 g, 0.16 mmol)와 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.030 g, 0.13 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 2시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트오니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.019 g, 0.049 mmol, 38%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.51-7.46 (m, 3 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* C₂₁H₂₁N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 393.2, 실험치 393.2

[0194] 실시예 7: 4-이소프로필-N-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



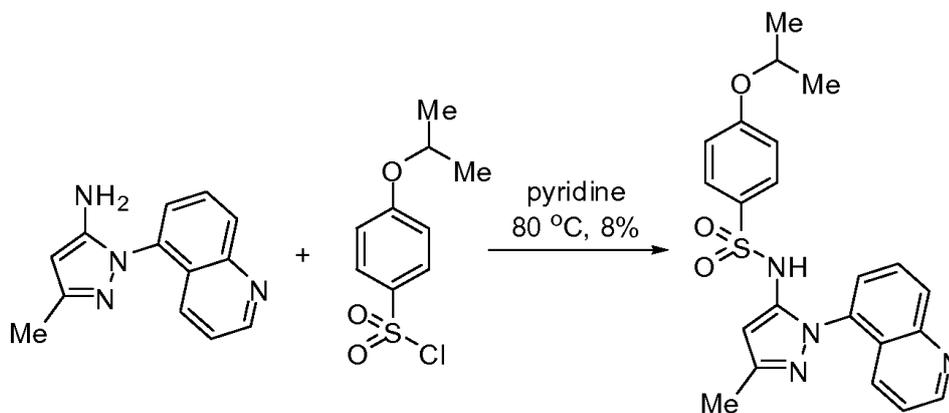
[0195]

[0196]

피리딘 (1.0 mL)에서 4-*t*-펜틸벤젠술폰닐 클로라이드 (0.028 g, 0.13 mmol) 및 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.023 g, 0.10 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 18 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.020 g, 0.05 mmol, 50%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.87-7.33 (m, 2 H), 7.72-7.70 (m, 3 H), 7.35 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 3.04-2.98 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.29 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* C₂₂H₂₃N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 407.2, 실험치 407.0.

[0197]

실시예 8: 4-이소프로폭시-N-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



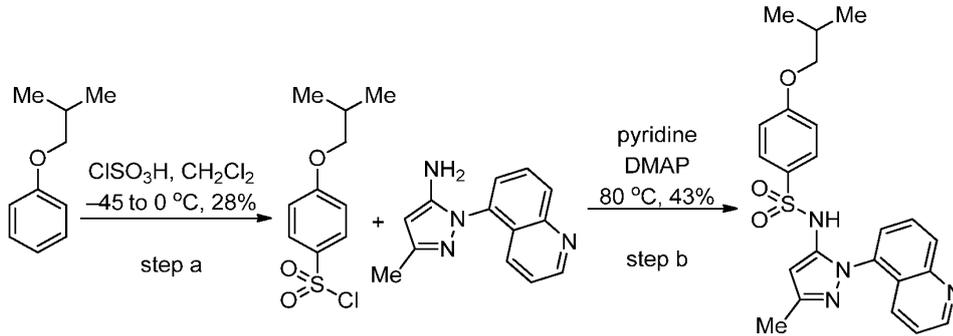
[0198]

[0199]

피리딘 (2 mL)에서 4-이소프로폭시벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (0.10 g, 0.52 mmol)와 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.10 g, 0.44 mmol)의 교반된 혼합물은 80 °C에서 1 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 수성 포화된 중탄산 나트륨은 반응 혼합물에 추가되었고, 디클로로메탄으로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄에서 2-10% 메탄올)에 의해 정제되었고, 이어서 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.015 g, 0.036 mmol, 8%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.25-7.21 (m, 2 H), 7.14 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.57 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H); MS: (ES) *m/z*

C₂₃H₂₃N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 423.2, 실험치 423.0.

[0200] 실시예 9: 4-이소부톡시-N-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성

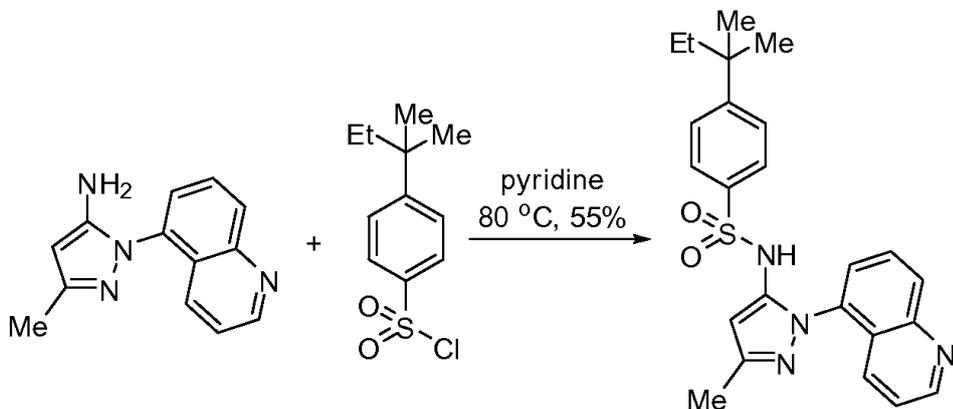


[0201]

[0202] a) -45 °C에서 디클로로메탄 (5 mL)에서 이소부톡시벤젠 (0.60 g, 4.0 mmol)의 교반된 용액에 클로로술포산 (0.6 mL, 9.1 mmol)이 점적되었고, 반응 혼합물은 -45 °C에서 1시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 다시 0 °C로 데워지고 추가 클로로술포산 (0.6 mL, 9.1 mmol)이 점적되었다. 반응 혼합물은 0 °C에서 1 h 동안 교반되었고 얼음속에 부었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산에서 5-10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되어 4-이소부톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.32 g, 1.1 mmol, 28%)가 제공되었다.

[0203] b) 피리딘 (2 mL)에서 4-이소부톡시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.060 g, 0.24 mmol), 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.050 g, 0.22 mmol), 그리고 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP, 0.025 g, 0.20 mmol)의 교반된 혼합물은 80 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 수성 포화된 중탄산 나트륨은 반응 혼합물에 추가되었고 그리고 디클로로메탄으로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄에서 2-5% 메탄올)에 의해 정제되었고, 이어서 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트오니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.041 g, 0.094 mmol, 43%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 4.0, Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 4.0, Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.72 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.13 (hept, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.08 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 6 H); MS: (ES) m/z C₂₃H₂₃N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 437.2, 실험치 437.0.

[0204] 실시예 10: N-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일)-4-t-펜틸벤젠술포나미드의 합성



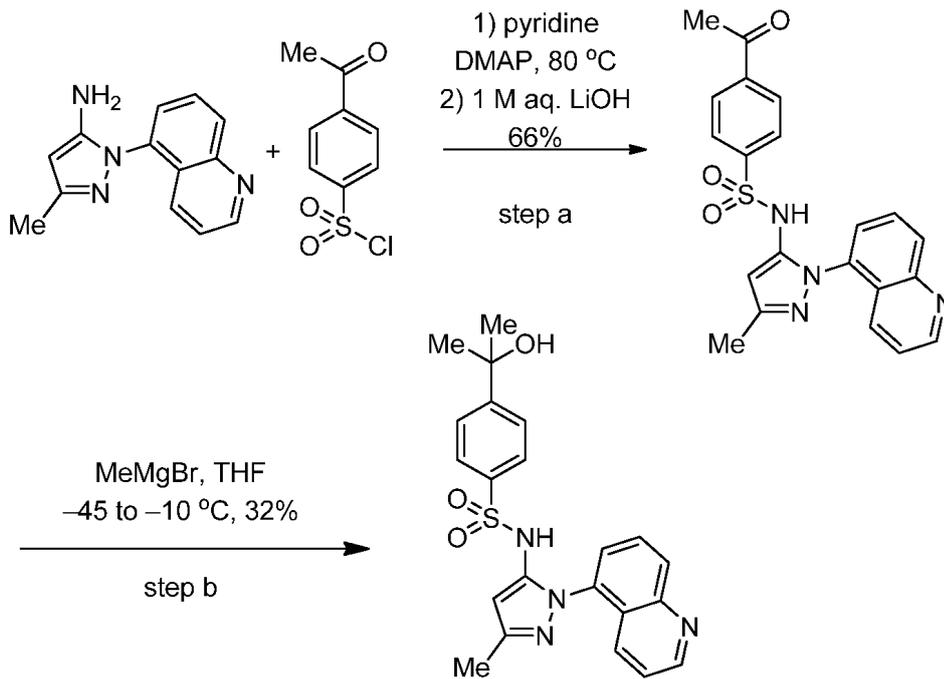
[0205]

[0206] 피리딘 (1.0 mL)에서 4-t-펜틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.13 g, 0.53 mmol) 및 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.10 g, 0.44 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 3 h 동안 가열

되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.11 g, 0.24 mmol, 55%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz, 1 H), 7.46-7.43 (m, 3 H), 6.02 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.34 (s, 6 H), 0.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H); MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₇N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 435.2, 실험치 435.1.

[0207]

실시예 11: 4-(2-히드록시프로판-2-일)-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0208]

[0209]

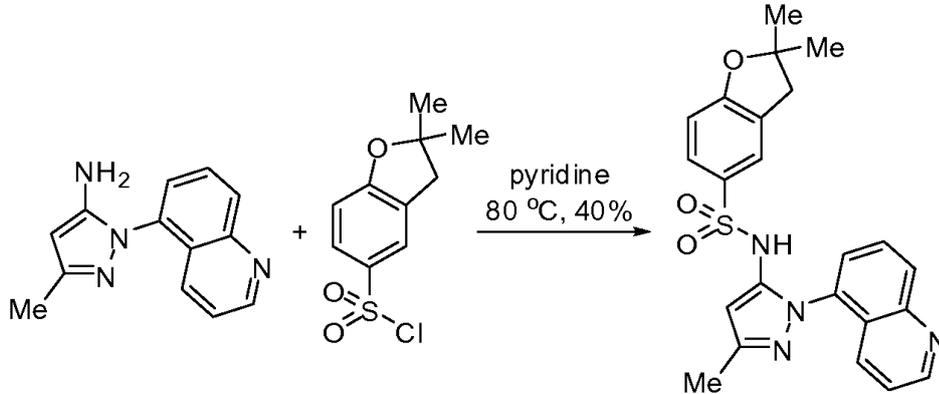
a) 피리딘 (2 mL)에서 4-아세틸벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (0.050 g, 0.22 mmol), 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.060 g, 0.27 mmol), 그리고 DMAP (0.027 g, 0.22 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 2.5 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (2 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 2 h 동안 교반되었다. 상기 용액은 4:1 디클로로메탄/메탄올에 추가되었고, 1 M 수성 염화 암모늄 (5 mL)으로 세척되었다. 상기 용액은 수산화 암모늄으로 pH ~8-9로 조정되었고, 상들은 분리되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄에서 2-5% 메탄올)에 의해 정제되었고. 상기 산물은 최소량의 4:1 디클로로메탄/메탄올에서 재결정화되었고, 상기 고체는 여과에 의해 수거되었고 소량의 고체가 제공되었다 (0.059 g, 0.15 mmol, 66%).

[0210]

b) 메틸 브롬화 마그네슘 (3:1 톨루엔/THF에서 1.4M 용액, 1.4 mL, 2.0 mmol)의 용액이 -45 °C에서 교반되면서 THF (6 mL)에서 4-아세틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드 (0.059 g, 0.15 mmol)이 포함된 플라스크에 추가되었다. 반응 혼합물은 1시간에 걸쳐 -10 °C로 서서히 데워졌고, 4:1 디클로로메탄/메탄올 (2 mL)이 추가되었다. 상기 유기 층은 수성 포화된 염화 암모늄으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.020g, 0.047 mmol, 32%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.51-7.47 (m, 3 H), 7.36 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1

H), 5.73 (s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H); MS: (ES) m/z C₂₂H₂₃N₄O₃S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 433.2, 실험치 433.0.

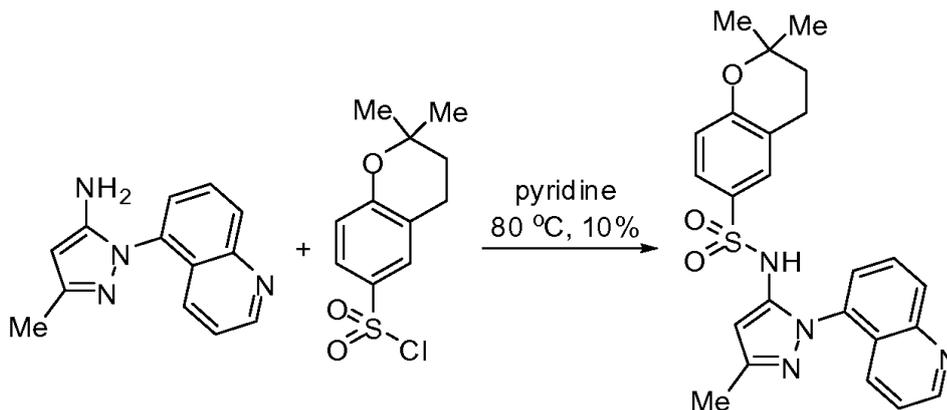
[0211] 실시예 12: 2,2-디메틸-N-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일)-2,3-디히드로벤조퓨란-5-술폰아미드의 합성



[0212]

[0213] 피리딘 (0.41 mL)에서 2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조퓨란-5-술폰일 클로라이드 (0.10 g, 0.41 mmol) 및 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.11 g, 0.49 mmol)의 교반된 혼합물은 0 °C에서 1시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산에서 0-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되고, 이어서 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.070 g, 0.16 mmol, 40%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 2.89 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.51 (s, 6 H); MS: (ES) m/z C₂₃H₂₃N₄O₃S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 435.2, 실험치 435.3.

[0214] 실시예 13: 2,2-디메틸-N-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일)크로만-6-술폰아미드의 합성

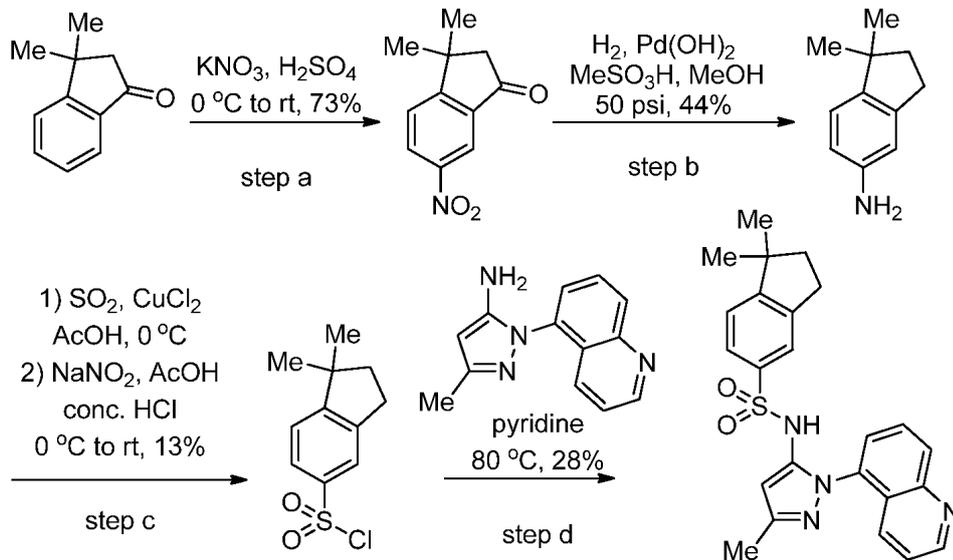


[0215]

[0216] 피리딘 (1.0 mL)에서 2,2-디메틸크로만-6-술폰일 클로라이드 (0.050 g, 0.22 mmol) 및 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.068 g, 0.26 mmol)의 교반된 혼합물은 80 °C에서 15h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고 1 M 수성 포화된 중황산염으로 세척되었다 (1 mL). 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었고(SiO₂, 헥산에서 0-20% 에틸 아세테이트), 이어서 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물이 제공되었다(0.010 g, 0.022 mmol,

10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.40–7.38 (m, 2 H), 6.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 1.36 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₅N₄O₃S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 449.2, 실험치 449.1

[0217] 실시예 14: 1,1-디메틸-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)-2,3-디히드로-1*H*-인덴-5-술폰아미드의 합성



[0218]

[0219] a) 황산 (0.63 mL)에서 3,3-디메틸-1-인단논 (0.10 g, 0.64 mmol)의 교반된 용액에 0 °C 황산 (0.2 mL)에서 질산 칼륨 (KNO₃, 0.063 g, 0.63 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 0°C에서 1h 동안 교반되었고, 그 다음 실온으로 데워졌고 15h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 얼음으로 급냉되었고, 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 20% 에틸 아세테이트) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.096 g, 0.47 mmol, 73%).

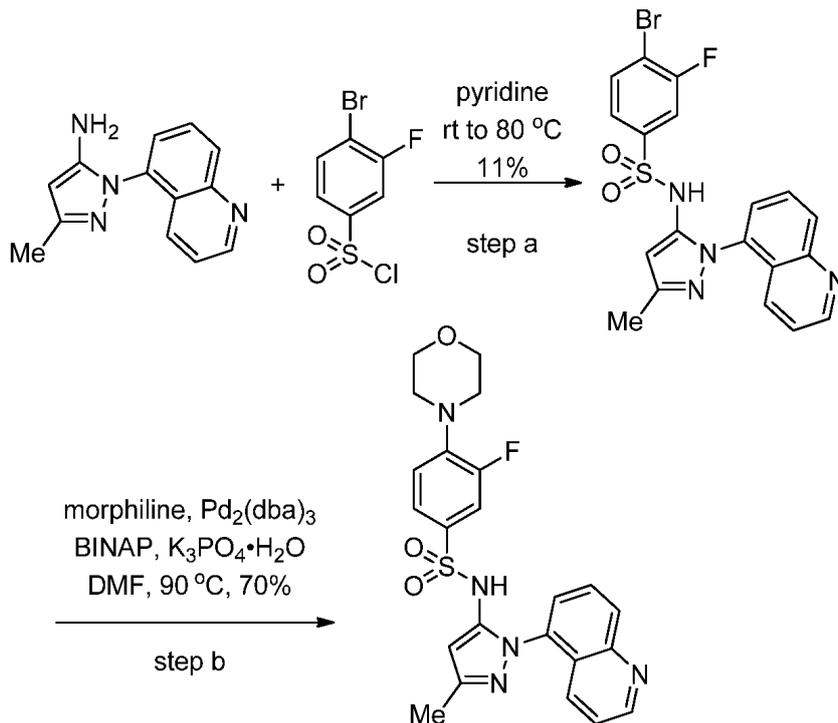
[0220] b) 메탄올 (2 mL) 그리고 메탄 술폰산 (MeSO₃H, 0.4 mL, 6.2 mmol)에서 3,3-디메틸-6-니트로-1-인단논 (1.0 g, 4.8 mmol) 및 탄소상 수산화 팔라듐 (Pd(OH)₂, 20% 중량부, 0.52 g)이 포함된 Parr 셰이크 플라스크는 50 psi에서 1.5 h 동안 수소화되었다. 반응 혼합물은 메탄올로 희석되었고, Celite 패드를 통하여 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었다 그리고 상기 생성된 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 100% 에틸 아세테이트) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.34 g, 2.1 mmol, 44%).

[0221] c) 0°C의 빙초산 (8 mL) 용액은 이산화 황 가스(SO₂)에서 30분간 기포제공되었다. 염화 구리(II) (CuCl₂, 0.29 g, 2.16 mmol)가 반응 혼합물에 추가되었고 그리고 0°C에서 30분간 교반되어 푸른/녹색 용액이 제공되었다. 0°C에서 농축된 염화수소산 (4.2 mL)에서 1,1-디메틸인단-5-아민 (0.34 g, 2.13 mmol)이 포함된 또다른 플라스크에 NaNO₂ (0.22 g, 3.2 mmol)이 추가되었고, 30분간 교반되었다. 이 디아조늄 용액은 그 다음 준비된 구리 용액에 서서히 첨가되었고, 0°C에서 30분간 교반되었다. 반응 혼합물은 2시간에 걸쳐 70°C로 서서히 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 탈이온수에 담금질되었고, 그리고 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었다 (2 x 10 mL). 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 0-10% 에틸 아세테이트) 소요의 산물이 제공되었다 (0.067 g, 0.27 mmol, 13%).

[0222] d) 피리딘 (0.12 mL)에서 1,1-디메틸인단-5-술폰닐 클로라이드 (0.030 g, 0.13 mmol)와 3-메틸-1-(퀴놀린-

5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.028 g, 0.12 mmol)의 혼합물은 0 °C에서 교반되면서 1 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었고(SiO₂, 헥산에서 20% 에틸 아세테이트), 이어서 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.015 g, 0.036 mmol, 28%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1 H), 8.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1 H), 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 2.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.18 (s, 6 H); MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₅N₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 433.2, 실험치 433.1.

[0223] 실시예 15: 3-플루오르-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)-4-모르폴리노벤젠술포나미드의 합성



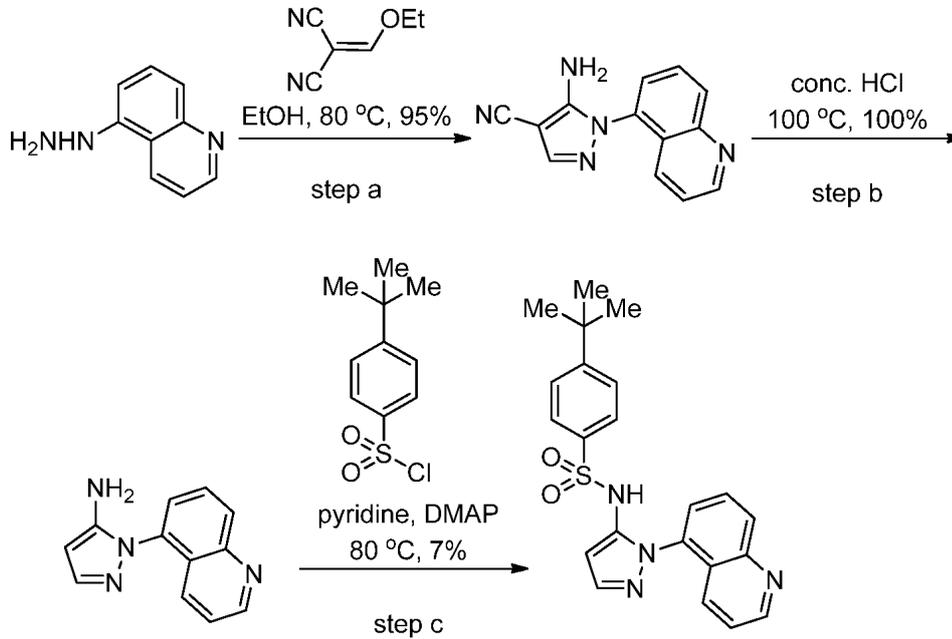
[0224]

[0225] a) 피리딘 (10 mL)에서 4-브로모-3-플루오르벤젠-1-술포닐 클로라이드 (1.4 g, 5.2 mmol) 및 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.90 g, 4.0 mmol)의 혼합물은 in 피리딘 (10 mL) 실온에서 2h 동안 교반되었고, 그 다음 2h 동안 80°C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 N 수성 염화수소산 (1 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 디클로로메탄으로 추출되었다 (2 X 5 mL). 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 에틸 아세테이트에서 0-10% 메탄올) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.20 g, 0.43 mmol, 11%).

[0226] b) 무수(anhydrous) *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF, 6 mL)에서 4-브로모-3-플루오르-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드 (0.07 g, 0.15 mmol), 모르핀 (0.066 g, 0.75 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라디움(0) (Pd₂(dba)₃, 0.007 g, 0.008 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (BINAP, 0.014 g, 0.023 mmol), 그리고 인산 칼륨 일염기(K₃PO₄ · H₂O, 0.21 g, 0.90 mmol)의 교반된 혼합물은 5분간 질소로 정화되었다(purged). 반응 혼합물은 90 °C에서 4 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 에틸 아세테이트 (10 mL)가 반응 혼합물에 추가되었고, 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 물질은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.049 g, 0.11 mmol, 70%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1 H), 8.36 (d,

$J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 9.6$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 2.4, 12.4$ Hz, 1 H), 6.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.90–3.86 (m, 4 H), 3.21–3.18 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H); MS: (ES) m/z $C_{23}H_{23}FN_3O_3S$ 에 대한 계산치 $[M + H]^+$ 468.2, 실험치 468.2.

[0227] 실시예 16: 4-*t*-부틸-*N*-(1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



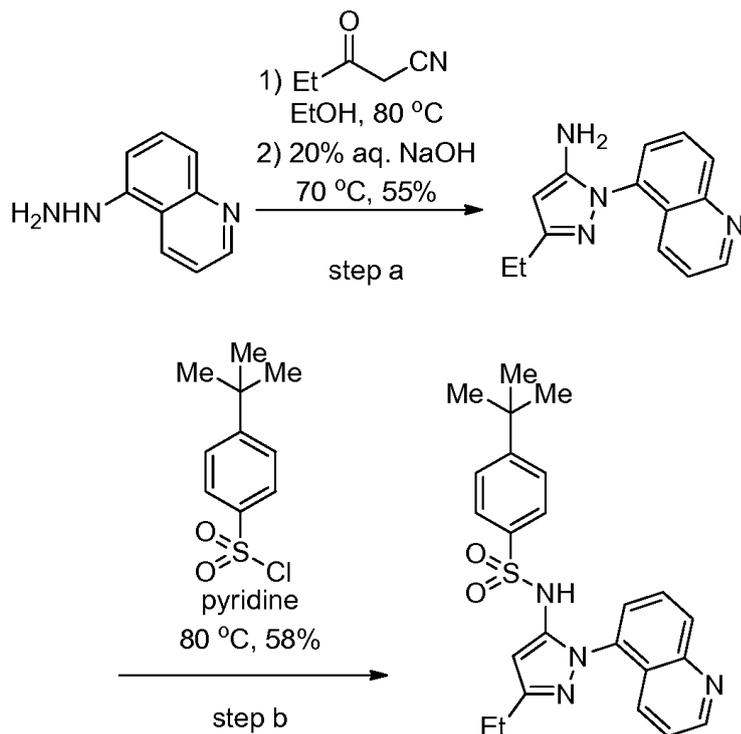
[0228]

[0229] a) 에탄올 (5 mL)에서 (에톡시메틸렌)말로노니트릴 (0.38 g, 3.2 mmol) 및 퀴놀린-5-일-하이드라진 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 0.5 g, 3.2 mmol)의 교반된 용액은 80 °C에서 15h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었고, 상기 미정제 고체는 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.70 g, 3.0 mmol, 95%).

[0230] b) 농축된 염화수소산 (5 mL)에서 미정제 5-아미노-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-4-카르보니트릴 (0.40 g, 1.7 mmol)의 용액은 교반되면서 100 °C에서 15 h 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고, 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 염기화되었다. 상기 수성 층은 2:1 클로로포름/iPrOH으로 추출되었고, 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.36 g, 1.7 mmol, 100%).

[0231] c) 피리딘 (1.5 mL)에서 미정제 1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.080 g, 0.38 mmol), 4-*t*-부틸벤젠술폰닐 클로라이드 (0.13 g, 0.57 mmol), 그리고 DMAP (0.068 g, 0.57 mmol)의 교반된 혼합물은 2h 동안 80°C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 수성 포화된 중탄산 나트륨은 반응 혼합물에 추가되었고, 2:1 클로로포름/iPrOH으로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O과 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.010 g, 0.025 mmol, 7%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.87 (dd, $J = 2.0, 4.4$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.65–7.62 (m, 1 H), 7.52–7.42 (m, 3 H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) m/z $C_{22}H_{23}N_4O_2S$ 에 대한 계산치 $[M + H]^+$ 407.2, 실험치 407.0.

[0232] 실시예 17: 4-*t*-부틸-*N*-(3-에틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



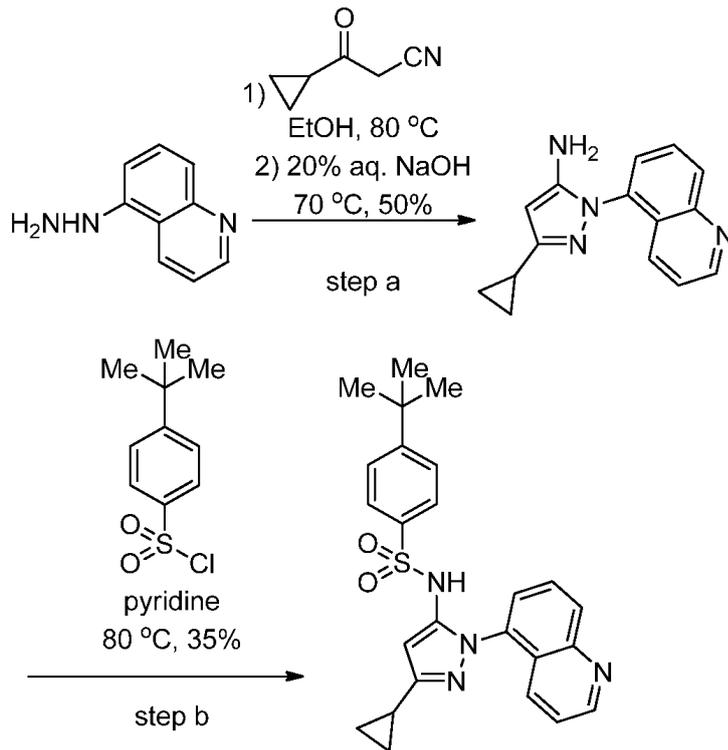
[0233]

[0234] a) 에탄올 (5 mL)에서 3-옥소펜탄니트릴 (0.74 g, 7.6 mmol) 그리고 퀴놀린-5-일-하이드라진 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 1.0 g, 6.3 mmol)의 용액은 교반되면서 80 °C에서 3 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 20% 수성 수산화 나트륨 (1.5 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 그 다음 70 °C에서 3 h 동안 가열되었다. 반응 혼합물 실온으로 냉각되었고, 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 1:1 디클로로메탄/메탄올 (40 mL)에 용해되었고 상들은 분리되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na_2SO_4), 그리고 Celite 패드를 통하여 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었다 그리고 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었고(SiO_2 , 디클로로메탄에서 10% 수산화암모늄이 포함된 1-10% 메탄올) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.83 g, 3.5 mmol, 55%).

[0235]

b) 피리딘 (0.5 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.064 g, 0.27 mmol) 및 3-에틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.05 g, 0.21 mmol)의 혼합물은 80 °C에서 교반되면서 15h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 메탄올 (3 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1.0 mL, 1.0 mmol)에 용해되었다. 반응 혼합물은 실온에서 1h 동안 교반되었고, 다 그리고 상기 용매는 진공에서 제거되었다. 상기 생성된 잔유물은 디클로로메탄 (3 mL)과 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (3 mL) 사이에 분할되었고, 상들은 분리되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄으로 추출되었다 (2 x 5 mL), 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴- H_2O 와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.053 g, 0.12 mmol, 58%)이 제공되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 8.4$ Hz, 1 H), 7.69-7.65 (m, 2 H), 7.59 (dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1 H), 7.51-7.47 (m, 3 H), 6.05 (s, 1 H), 2.69 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H); MS: (ES) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435.2, 실험치 435.2.

[0236] 실시예 18: 4-*t*-부틸-*N*-(3-사이클로프로필-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



[0237]

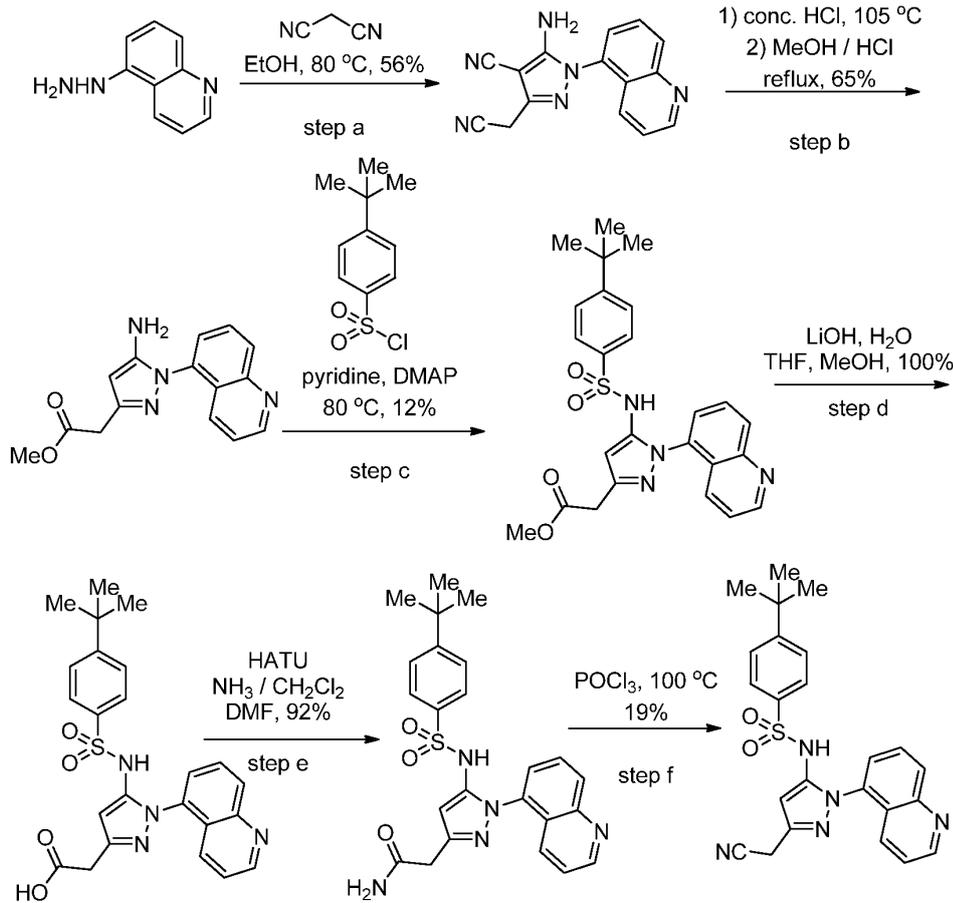
[0238]

a) 에탄올 (5 mL)에서 3-사이클로프로필-3-옥소프로판니트릴 (0.74 g, 7.6 mmol)과 퀴놀린-5-일-하이드라진 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 1.0 g, 6.3 mmol)의 용액은 교반되면서 80 °C에서 3 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 20% 수성 수산화 나트륨 (1.5 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 70 °C에서 3 h 동안 가열되었다. 상기 혼합물은 실온으로 냉각되었고 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 1:1 디클로로메탄/메탄올 (40 mL)에 용해되었고 상들은 분리되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na_2SO_4), 그리고 Celite 패드를 통하여 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었고 상기 미정제 물질은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어 (SiO_2 , 디클로로메탄에서 10% 수산화암모늄이 포함된 1-10% 메탄올) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.80 g, 3.2 mmol, 50%).

[0239]

b) 피리딘 (1 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.061 g, 0.26 mmol) 및 3-사이클로프로필-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.05 g, 0.20 mmol)의 혼합물은 80 °C에서 교반되면서 15h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 잔유물은 메탄올 (3 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1.0 mL, 1.0 mmol)에 용해되었고 실온에서 1h 동안 교반되었다. 반응 혼합물 진공에서 농축되었다 그리고 상기 생성된 잔유물은 디클로로메탄 (3 mL)과 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (3 mL) 사이에서 분할되었다. 상들은 분리되었고, 상기 수성 층은 디클로로메탄으로 추출되었다 (2 x 5 mL). 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴- H_2O 와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.031 g, 0.070 mmol, 35%)이 제공되었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.55-7.51 (m, 5 H), 7.41 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 1.99-1.93 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H), 1.01-0.92 (m, 2 H), 0.84-0.79 (m, 2 H); MS: (ES) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 447.2, 실험치 447.2.

[0240] 실시예 19: 4-*t*-부틸-*N*-(3-(시아노메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0241]

[0242]

a) 에탄올 (4 mL)에서 퀴놀린-5-일-하이드라진 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 0.62 g, 3.9 mmol) 교반된 용액에 말로노니트릴 (0.51 g, 7.7 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 80 °C에서 15h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 수성 포화된 염화 암모늄 (1.5 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 2:1 클로로포름/*i*PrOH으로 추출되었다. 상기 유기 층은 염수로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었고(SiO₂, 디클로로메탄에서 0-5% 메탄올) 밝은 갈색 고체로 된 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.60 g, 2.2 mmol, 56%).

[0243]

b) 농축된 염화수소산 (50 mL)에서 5-아미노-3-(시아노메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-4-카르보니트릴 (0.60 g, 2.2 mmol)의 용액은 교반되면서 105 °C에서 22 h 동안 가열되었다. 반응 혼합물 실온으로 냉각되었고, 상기 용액은 진공에서 농축되었다. 메탄올 (50 mL) 및 농축된 염화수소산 (0.5 mL)이 상기 생성된 잔유물에 추가되었고, 반응 혼합물은 3 h 동안 재환류되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 염기화되었다. 상기 수성 층은 2:1 클로로포름/*i*PrOH으로 추출되었고, 상기 유기 층은 수성 포화된 염화 암모늄으로 추출되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.40 g, 1.7 mmol, 65%).

[0244]

c) 피리딘 (5 mL)에서 미정제 메틸 2-(5-아미노-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-3-일)아세테이트 (0.55 g, 2.0 mmol), 4-*t*-부틸벤젠술폰닐 클로라이드 (0.30 g, 1.3 mmol), 그리고 DMAP (0.12 g, 1.0 mmol)의 혼합물은 교반되면서 2h 동안 80°C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄은 반응 혼합물에 추가되었고 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 그리고 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체가 제공되었다 (0.075 g, 0.16 mmol, 12%).

[0245]

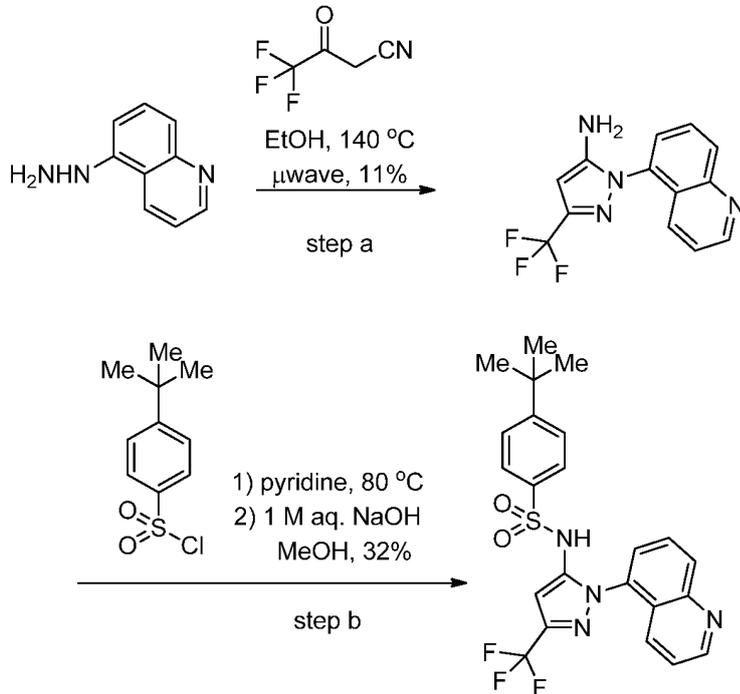
d) THF (1 mL) 및 메탄올 (1 mL)에서 메틸 2-(5-(4-*t*-부틸페닐술폰아미도)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-3-일)아

세테이트 (0.066 g, 0.14 mmol)의 현탁액에 탈이온수 (0.5 mL)에 수산화 리튬 (0.05 g, 2.1 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 1h 동안 교반되었고 상기 생성된 용액은 5 N 수성 염화수소산을 이용하여 pH ~5로 조정되었다. 상기 수성 층은 2:1 클로로포름/iPrOH으로 추출되었고 상기 유기 층 염수로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 물질은 추가 정제없이 바로 이용되었다 (0.065 g, 0.14 mmol, 100%).

[0246] e) DMF (1.5 mL)에서 미정제 2-(5-(4-*t*-부틸페닐술폰아미도)-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-3-일)아세트산 (0.065 g, 0.14 mmol) 및 *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로니움 헥사플루오르포스페이트 (HATU, 0.11 g, 0.28 mmol)의 교반된 용액에 디클로로메탄 (0.5 mL)에서 포화된 암모니아 용액이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 1h 동안 교반되었고 염수가 추가되었다. 상기 수성 층은 2:1 클로로포름/iPrOH으로 추출되었고 상기 유기 층 염수로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 물질은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.060 g, 0.14 mmol, 92%).

[0247] f) 미정제 2-(5-(4-*t*-부틸페닐술폰아미도)-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-3-일)아세트아미드 (0.03 g, 0.07 mmol) 및 염화 인산(V) 산화물(POCl₃, 0.5 mL, 5.4 mmol)의 교반된 용액은 30분간 100 °C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 수성 포화된 중탄산 나트륨이 상기 생성된 잔유물에 첨가되었고 2:1 클로로포름/iPrOH으로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.006 g, 0.013 mmol, 19%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.55-7.53 (m, 2 H), 7.45-7.42 (m, 3 H), 7.34 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₄H₂₄N₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 446.2, 실험치 446.3.

[0248] 실시예 20: 4-*t*-부틸-*N'*-(1-(퀴놀린-5-일)-3-(트리플루오르메틸)-1H-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0249]

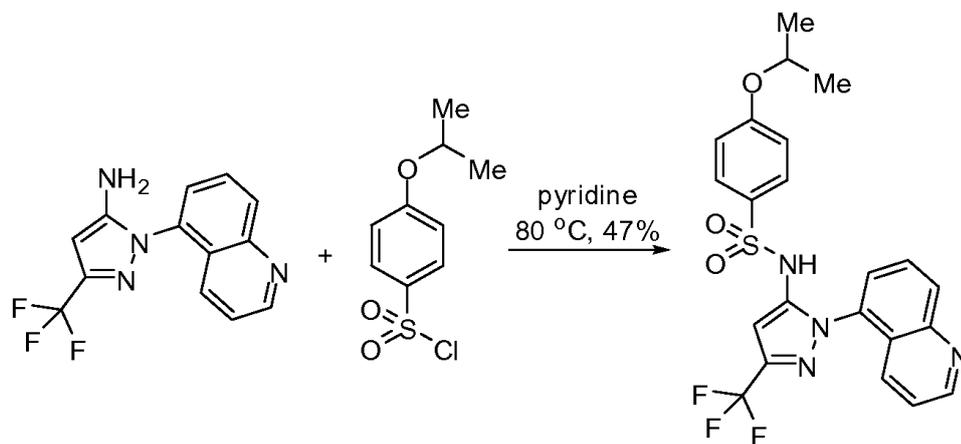
[0250] a) 에탄올 (3 mL)에서 4,4,4-트리플루오르-3-옥소부탄니트릴 (0.40 g, 2.9 mmol) 및 퀴놀린-5-일-하이드라진 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 0.46 g, 2.9 mmol)의 교반된 용액은 전자렌지에서 140 °C, 4분간 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 5-60% 에틸 아세테이트) 밝은-갈색 고체로 된 상기 소요의 산물이 제공되었다 (0.087 g, 0.31 mmol, 11%).

[0251]

b) 피리딘 (0.5 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술폰닐 클로라이드 (0.067 g, 0.29 mmol) 및 1-(퀴놀린-5-일)-3-(트리플루오르메틸)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.011 g, 0.04 mmol)의 혼합물은 2h 동안 교반되면서 80°C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 디클로로메탄이 반응 혼합물에 추가되었고, 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (1 mL)으로 세척되었다. 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었고, 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 메탄올 (3 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1.0 mL, 1.0 mmol)에 용해되었고, 실온에서 1h 동안 교반되었다. 반응 혼합물 진공에서 농축되었고, 디클로로메탄 (3 mL)과 1 M 수성 황산 수소 나트륨 (3 mL) 사이에서 분할되었다. 상들은 분리되었고 상기 수성 층은 디클로로메탄 (2 x 5 mL)으로 추가 추출되었다. 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.006 g, 0.013 mmol, 32%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 7.27-7.24 (m, 1 H), 7.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 1.38 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃H₂₂F₃N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 475.2, 실험치 475.3.

[0252]

실시예 21: 4-이소프로폭시-*N*-(1-(퀴놀린-5-일)-3-(트리플루오르메틸)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성

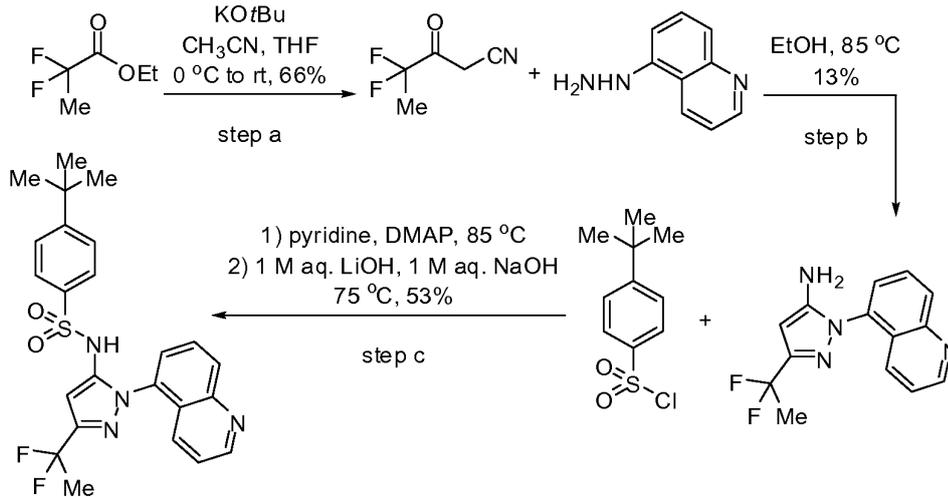


[0253]

[0254]

피리딘 (0.5 mL)에서 4-이소프로폭시벤젠술폰닐 클로라이드 (0.080 g, 0.35 mmol) 및 1-(퀴놀린-5-일)-3-(트리플루오르메틸)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 21 단계 a에서 제조됨, 0.032 g, 0.11 mmol)의 혼합물은 교반되면서 80 °C에서 4 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었고 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-H₂O와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.025 g, 0.052 mmol, 47%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.82 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.50-7.46 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.63 (pent, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H); MS: (ES) *m/z* C₂₇F₃N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 477.2, 실험치 477.3.

[0255] 실시예 22: 4-*t*-부틸-*N*-(3-(1,1-디플루오르에틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



[0256]

[0257]

a) THF (10 mL)에서 *t*-부톡시드 칼륨의 교반된 용액(KOtBu, 1.7 M 용액/THF, 32 mL, 54.4 mmol)에 0 °C에서 에틸 2,2-디플루오르프로판오에이트 (5.0 g, 36.2 mmol) 및 아세토니트릴 (2.8 mL, 54.3 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 데워졌고, 18 h 동안 교반되었다. 수성 포화된 중황산 칼륨이 반응 혼합물에 추가되었고, pH는 2 이하로 조정되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고(2 x 50 mL), 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 갈색의 미정제 오일은 추가 정제없이 바로 이용되었다(3.2 g, 24.1 mmol, 66%).

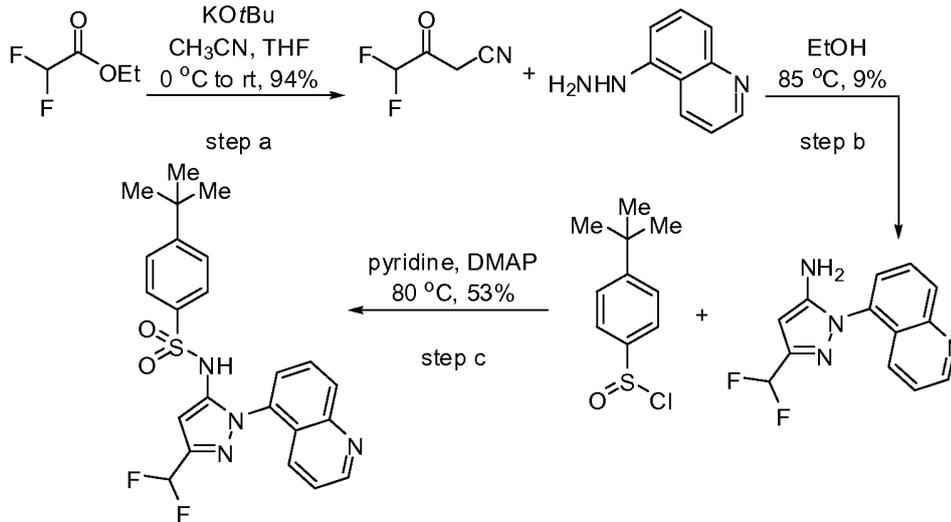
[0258]

b) 에탄올 (10 mL)에서 5-히드라지닐퀴놀린 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 0.90 g, 5.6 mmol)의 교반된 용액에 미정제 4,4-디플루오르-3-옥소펜탄니트릴 (0.75 g, 5.6 mmol)이 첨가되었고, 85 °C에서 6 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 에틸 아세테이트가 반응 혼합물에 추가되었고, 5 M 수성 수산화 나트륨 및 염수로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었고(SiO₂, 헥산에서 50-100% 에틸 아세테이트) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.20 g, 0.73 mmol, 13%).

[0259]

c) 피리딘 (1 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.080 g, 0.34 mmol), 3-(1,1-디플루오르에틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.045 g, 0.16 mmol), 및 DMAP (0.020 g, 0.16 mmol)의 혼합물은 85 °C 교반되면서 5 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL)과 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 첨가되었다. 상기 생성된 혼합물은 75 °C에서 1.5 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었다 (2 x 10 mL). 복합된 유기 층들은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.040 g, 0.085 mmol, 53%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.70 (s, 1 H), 8.88 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1 H), 7.64-7.61 (m, 2 H), 7.52-7.42 (m, 5 H), 7.31 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 1.96 (t, *J* = 15.4 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₄F₂N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 471.2, 실험치 471.2.

[0260] 실시예 23: 4-*t*-부틸-*N*-(3-(디플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



[0261]

[0262]

a) KOtBu (1.0 M 용액/THF, 121 mL, 121 mmol)의 교반된 용액에 0 °C 에틸 2,2-디플루오르아세테이트 (10.0 g, 80.6 mmol) 및 아세트니트릴 (6.3 mL, 121 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 데워졌고, 그리고 18 h 동안 교반되었다. 수성 포화된 중황산 칼륨이 반응 혼합물에 추가되었고 pH는 2아래로 조정되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고 (2 x 50 mL), 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 갈색의 미정제 오일은 추가 정제없이 바로 이용되었다(9.0 g, 75 mmol, 94%).

[0263]

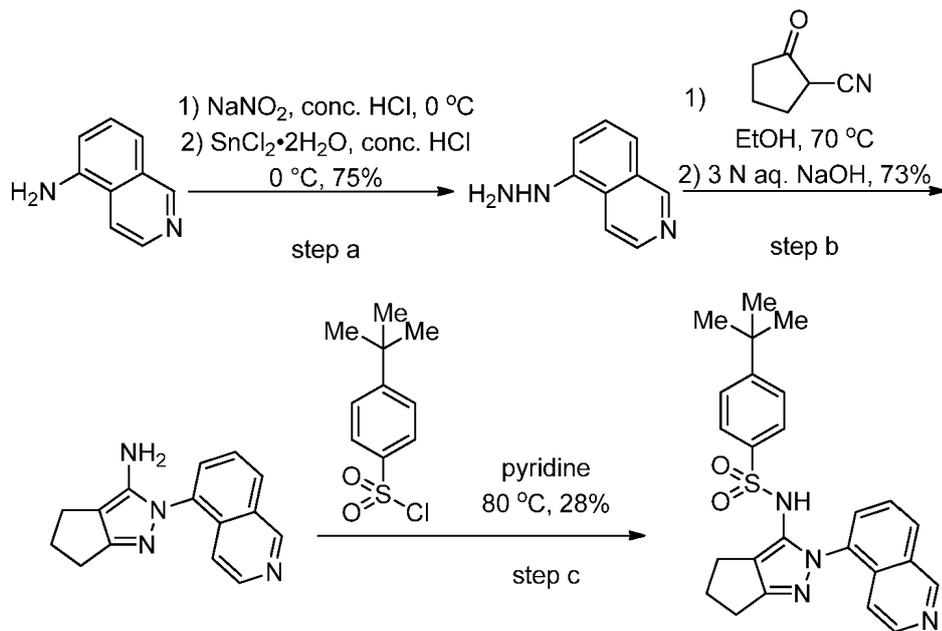
b) 에탄올 (8 mL)에서 미정제 4,4-디플루오르-3-옥소부탄니트릴 (0.65 g, 4.0 mmol) 및 5-히드라지닐퀴놀린 (실시예 4 단계 a에서 제조됨, 0.50 g, 4.2 mmol)의 교반된 용액은 85 °C에서 6 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 에틸 아세테이트가 반응 혼합물에 추가되었고, 수성 포화된 중탄산 나트륨 및 염수로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 에틸 아세테이트에서 2-10% 메탄올) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.095 g, 0.36 mmol, 9%).

[0264]

c) 피리딘 (2 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.070 g, 0.30 mmol), 3-(디플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.045 g, 0.17 mmol), 및 DMAP (0.020 g, 0.17 mmol)의 혼합물은 80 °C에서 교반되면서 5 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되었고(SiO₂, 에틸 아세테이트에서 5% 메탄올), 이어서 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.040 g, 0.085 mmol, 53%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.63 (dddd, *J* = 0.8, 1.6, 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.53-7.43 (m, 5 H), 7.31 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1 H), 6.71 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃₃F₂N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 457.2, 실험치 457.2.

[0265]

실시예 24: 4-*t*-부틸-*N*-(2-(이소퀴놀린-5-일)-2,4,5,6-테트라히드로사이클로펜타[*c*]피라졸-3-일)벤젠술포나미드의 합성



[0266]

[0267]

a) 이소퀴놀린-5-아민 (15.4 g, 10.0 mmol)이 포함된 밀등근 플라스크에 농축된 염화수소산 (90 mL)이 서서히 첨가되었다. 반응 슬러리는 0°C에서 30분간 교반되었고, NaNO₂ (7.3 g, 105.8 mmol)의 최소량의 탈이온수 용액이 점적되었다. 반응 혼합물은 0°C에서 30분 동안 교반되었고, 그 다음 실온에서 30 분간 교반되어 짙은 붉은 색 용액이 형성되었다. 반응 혼합물은 0 °C로 다시 냉각되었고, 그리고 최소한의 양의 농축된 염화수소산에 용해된 SnCl₂·H₂O (47.4, 210.0 mmol)이 그 다음 점적되었다. 탁한 갈색 혼합물은 0°C에서 30분간 교반되었고, 그 다음 실온에서 4 h 동안 교반되었다. 상기 고체는 여과에 의해 수거되었고 냉각 에탄올 (200 mL)로 세척되었다. 황색 고체는 2:1 CHCl₃/iPrOH(300 mL)에 현탁되었고, 상기 용액은 2 M 수성 수산화 나트륨 (300 mL)으로 pH ~12-14로 조정되었다. 상들은 분리되었고 상기 수성 층은 CHCl₃/iPrOH으로 추가 추출되었다 (2 x 300 mL). 복합된 유기 층들은 건조되었고(무수 황산 마그네슘 (MgSO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(12.7 g, 79.8 mmol, 75%).

[0268]

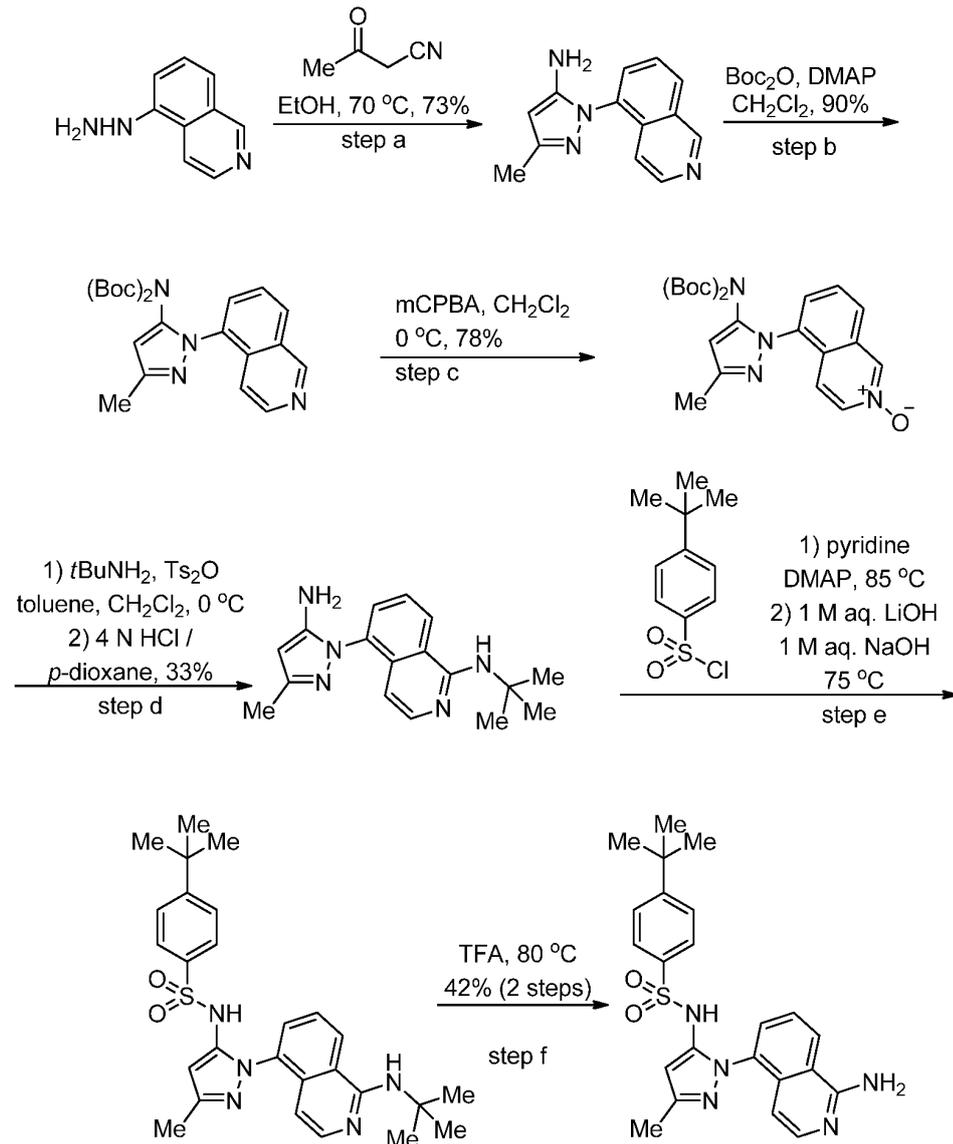
b) 에탄올 (10 mL)에서 미정제 5-히드라지닐이소퀴놀린 (0.45 g, 2.2 mmol) 및 2-옥소사이클로펜탄카르보닐리드 (Fleming, et al. J. Org. Chem., 2007, 72, 1431-1436에 따라 제조됨, 0.24 g, 2.2 mmol)의 교반된 용액은 70 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 3 M 수성 수산화 나트륨 (0.5 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 실온에서 1h 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 그 다음 진공에서 농축되었고 상기 생성된 잔유물은 에틸 아세테이트로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 5-10% 에틸 아세테이트) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.48 g, 1.6 mmol, 73%).

[0269]

c) 피리딘 (1 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술폰닐 클로라이드 (0.075 g, 0.32 mmol) 및 2-(이소퀴놀린-5-일)-2,4,5,6-테트라히드로사이클로펜타피라졸-3-아민 (0.050 g, 0.20 mmol)의 혼합물은 실온에서 1h 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산에 첨가되었고, 2:1 CC12/iPrOH (2 x 10 mL)으로 추출되었다. 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 물질은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.025 g, 0.056 mmol, 28%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.41-7.37 (m, 3 H), 7.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.21 (pent, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.25 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₅H₂₄N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 447.2, 실험치 447.1.

[0270]

실시예 25: *N*-(1-(1-아미노이소퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-*t*-부틸벤젠술폰아미드의 합성



[0271]

[0272]

a) 에탄올 (3 mL)에서 5-히드라지닐이소퀴놀린 (실시예 25 단계 a에서 제조됨, 0.60 g, 3.8 mmol) 및 3-옥소부탄니트릴 (0.31 g, 3.8 mmol)의 교반된 현탁액은 2h 동안 80°C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 진공에 두었으며, 상기 생성된 미정제잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO_2 , 에틸 아세테이트에서 0-20% 메탄올) 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.067 g, 2.8 mmol, 73%).

[0273]

b) 디클로로메탄 (10 mL)에서 1-(이소퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민 (0.45 g, 2.0 mmol)의 용액에 DMAP (0.30 g, 2.5 mmol) 및 디-*t*-부틸 디카르보네이트 (Boc_2O , 1.2 g, 5.5 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 15h 동안 교반되었고, 에틸 아세테이트가 첨가되었다. 상기 생성된 용액은 2 N 수성 수산화 나트륨, 2 N 수성 염화수소산, 그리고 염수로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO_2 , 헥산에서 20-50% 에틸 아세테이트) 소요의 산물이 제공되었다 (0.76 g, 1.8 mmol, 90%).

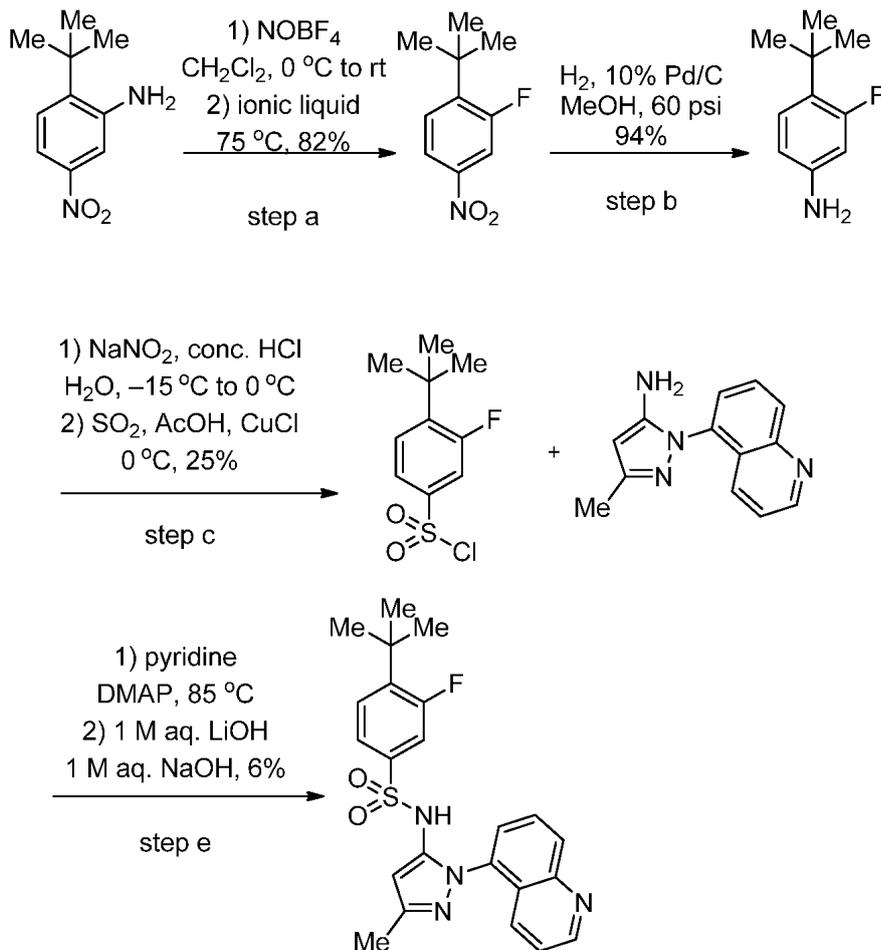
[0274]

c) 디클로로메탄 (10 mL)에서 디-*t*-부틸 1-(이소퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일이미도카르보네이트(0.15 g, 0.35 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 3-클로로퍼벤조산(mCPBA, 0.2 g, 0.90 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 서서히 데워졌고, 그리고 동일한 온도에서 4h 동안 교반되었다. 디클로로메탄에서 15% *i*PrOH 용액에 이 반응 혼합물에 추가되었고, 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na_2SO_4), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해

정제되어(SiO₂, 디클로로메탄에서 5-10% 메탄올) 소요의 산물이 제공되었다 (0.12 g, 0.27 mmol, 78%).

- [0275] d) 톨루엔 (3 mL) 및 디클로로메탄 (3 mL)에서 5-(5-(비스(*t*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)이소퀴놀린 2-옥사이드(0.12 g, 0.27 mmol)의 교반된 혼합물에 0 °C에서 *t*-부틸아민 (0.3 mL, 2.86 mmol) 및 *p*-톨루엔술폰 무수물 (Ts₂O, 0.30 g, 0.93 mmol)이 3부분으로 추가되었다. 반응 혼합물은 2시간에 걸쳐 실온으로 서서히 데워졌고, 에틸 아세테이트가 추가되었다. 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨, 1 N 수성 염화수소산, 그리고 염수로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 그 다음 디클로로메탄 (5 mL)에 용해되었고, *p*-디옥산의 염화수소산 용액 (4.0 N 용액/*p*-디옥산, 5.0 mL, 20 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 2h 동안 교반되었고, 에틸 아세테이트가 추가되었다. 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.026 g, 0.090 mmol, 33%)
- [0276] e) 피리딘 (2 mL)은 미정제 5-(5-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)-*N*-*t*-부틸이소퀴놀린-1-아민 (0.055 g, 0.30 mmol), 4-아세틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.090 g, 0.39 mmol), 및 DMAP (0.037 g, 0.30 mmol)의 혼합물은 교반되면서 85 °C에서 1 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 첨가되었다. 상기 생성된 혼합물은 75 °C에서 30분간 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 물질은 다음 단계에 바로 이용되었다.
- [0277] f) 미정제 잔유물은 TFA (8 mL)에 용해되었고, 교반되면서 80 °C에서 1.5 h 동안 가열되었다. 반응 혼합물 실온으로 냉각되었고, 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 그 다음 15% 메탄올/디클로로메탄에 용해되었고, 그리고 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.035 g, 0.080 mmol, 2단계 동안 42%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.60-7.54 (m, 3 H), 7.50-7.42 (m, 4 H), 6.31 (dd, *J* = 0.8, 6.4 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃₆N₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 436.2, 실험치 436.1.

[0278] 실시예 26: 4-*t*-부틸-3-플루오르-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0279]

[0280]

a) 디클로로메탄에서 니트로실 테트라플루오르보레이트 (8.4 g, 71.9 mmol)의 교반된 현탁액에 0 °C에서 퀴놀린-5-일-하이드라진 (Laali, et al. J. Fluorine Chem., 2001, 107, 31-34에 따라 제조됨, 12.0 g, 61.8 mmol)이 작은 부분으로 5분에 걸쳐 첨가되었다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은 0°C에서 1h 동안 교반되었고, 1시간에 걸쳐 서서히 실온으로 데워져, 미세한 현탁액이 형성되었다. 이 현탁액에 1-에틸-3-메틸-이미다졸리움 테트라플루오르보레이트(이온성 용액, 50 g, 252.6 mmol)이 서서히 첨가되었고 상기 생성된 혼합물은 75 °C에서 2시간 동안 가열되었다. 상기 유기 휘발물질은 Dean-Stark 농축기를 통하여 증류에 의해 제거되었다. 상기 혼합물이 실온으로 냉각된 후, 디이소프로필 에틸아민 (iPr₂NEt, 10 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 10 분간 교반되었다. 디에틸 에테르 (300 mL)가 반응 혼합물에 추가되었고, 1 N 수성 염화수소산 및 염수로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다 (10.0 g, 50.8 mmol, 82%).

[0281]

b) 메탄올(60mL)에서 미정제 1-*t*-부틸-2-플루오르-4-니트로벤젠 (1.0 g, 5.1 mmol) 및 Pd/C (10% 중량비, 0.040 g)가 포함된 Parr 교반 플라스크에 60 psi에서 2h 동안 수소화되었다. 반응 혼합물은 메탄올로 희석되었고 Celite 패드를 통하여 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었고 상기 생성된 잔유물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.80 g, 4.8 mmol, 94%).

[0282]

c) 빙초산 (2 mL)이 포함된 플라스크에 0 °C에서 이산화 황 가스(SO₂)가 30분 동안 기포화되었다. 염화 구리(I)(CuCl, 0.10 g, 1.0 mmol)가 반응 혼합물에 추가되었고, 0 °C에서 30분간 교반되어, 청/녹색 용액이 제공되었다. 별도의 플라스크에 농축된 염화수소산 (3 mL)에서 미정제 4-*t*-부틸-3-플루오르 아닐린(0.20 g, 1.2 mmol)에 -15 °C에서 NaNO₂ (0.12 g, 1.7 mmol)의 탈이온수 (1 mL)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 동일한 온도에서 30분간 교반되었다. 이 디아조늄 용액은 준비된 구리 용액에 서서히 첨가되었고, 상기 생성된 용액은 추가 5분간 SO₂로 기포제공되었다. 반응 혼합물은 -15 °C에서 1 h 동안 교반되었고, 1시간에 걸쳐 0°C로 데워졌다. 디에틸 에테르가 그 다음 반응 혼합물에 첨가되었고, 내용물을 얼음위에 부었다. 상기 생성된 혼합물은 디

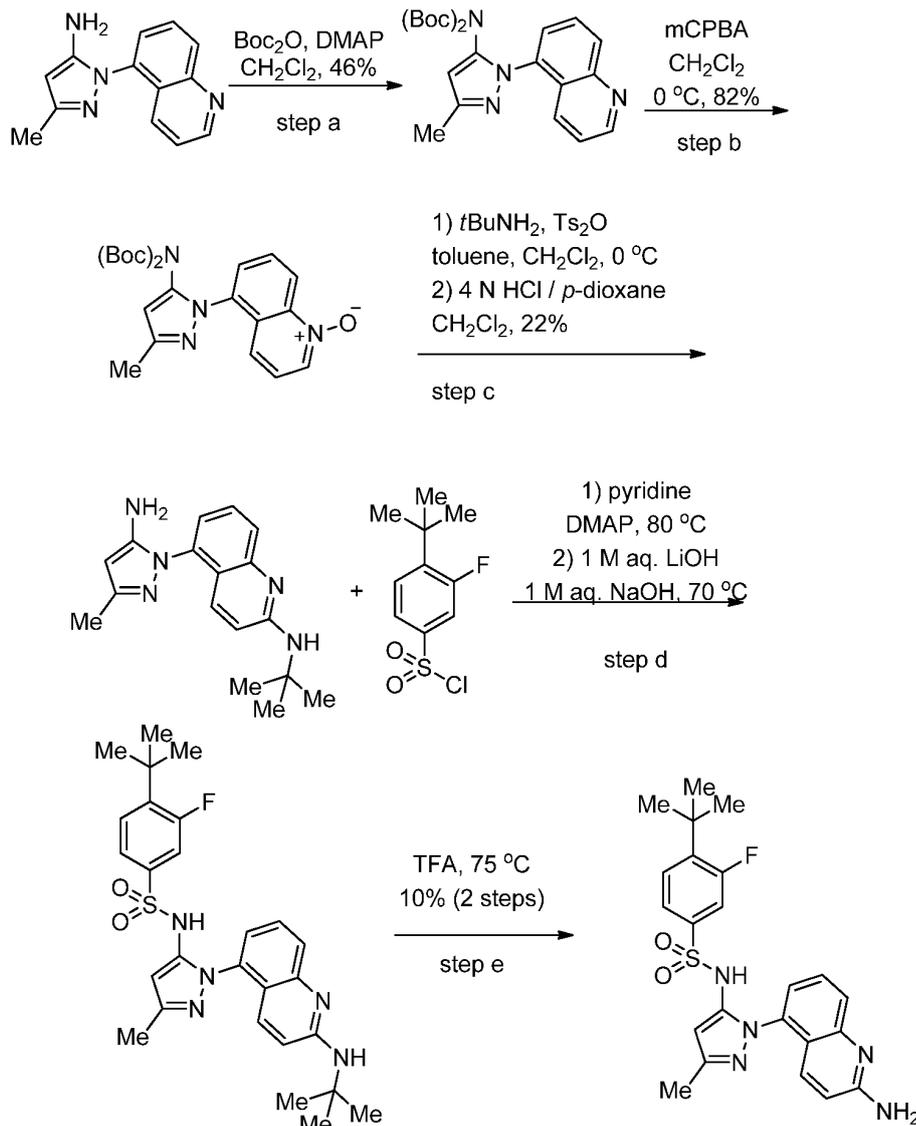
에틸 에테르로 추출되었고, 상기 유기 층은 얼음물로 추가 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 질은 미정제 오일은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 1-3% 에틸 아세테이트) 소량의 산물이 제공되었다 (0.075 g, 0.30 mmol, 25%).

[0283]

d) 피리딘 (1 mL)에서 4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠-1-술폰닐 클로라이드 (0.075 g, 0.30 mmol), 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.050 g, 0.22 mmol), 및 DMAP (0.027 g, 0.22 mmol)의 혼합물은 교반되면서 85 °C에서 2.5 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL)과 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 첨가되었다. 상기 생성된 혼합물 실온에서 15h 동안 교반되었고, 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.006 g, 0.014 mmol, 6%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1 H), 8.08 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.69 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 3 H), 7.20 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃₄FN₄O₂S 에 대한 계산치 [M + H]⁺ 439.2, 실험치 439.2.

[0284]

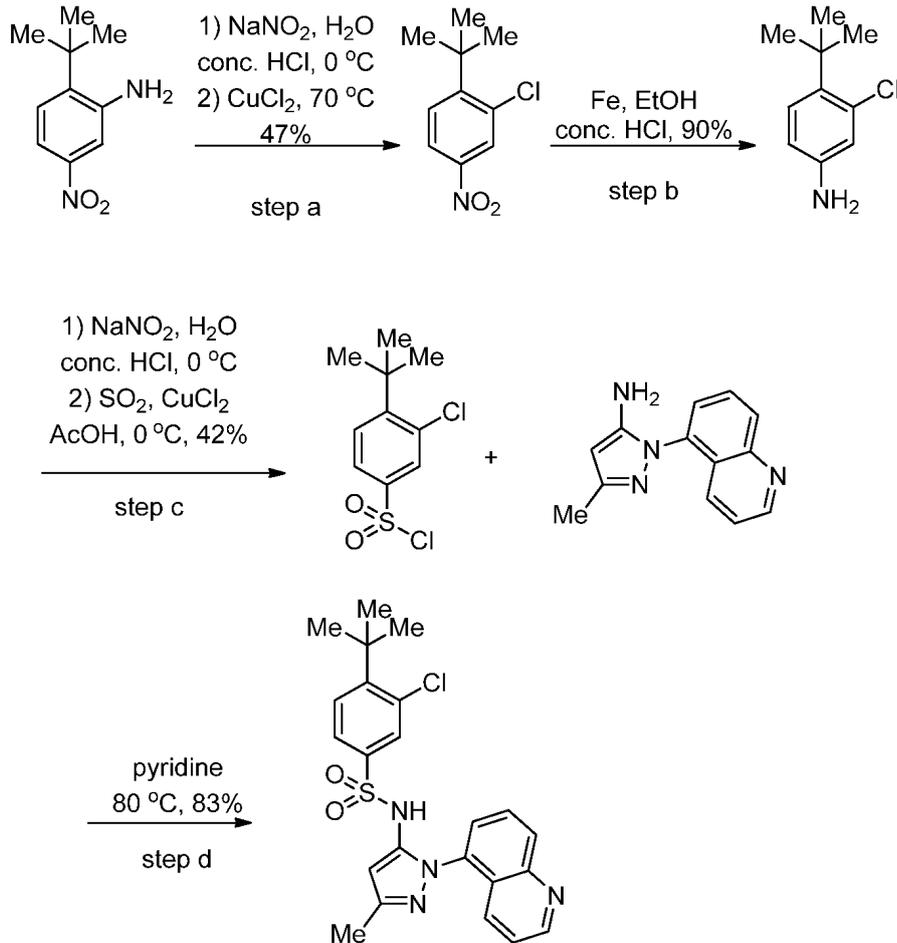
실시예 27: *N*-(1-(2-아미노퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠술폰아미드의 합성



[0285]

- [0286] a) 디클로로메탄 (50 mL)에서 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시에 4 단계 b에서 준비된, 4.0 g, 17.9 mmol)의 용액에 DMAP (2.2 g, 17.9 mmol) 및 Boc₂O (7.8 g, 35.9 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 3시간 동안 교반되었고, 에틸 아세테이트가 첨가되었다. 상기 유기 층은 1 N 수성 염화수소산, 수성 포화된 중탄산 나트륨, 그리고 염수로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 진공에서 농축되었고 상기 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(3.5 g, 8.3 mmol, 46%).
- [0287] b) 디클로로메탄 (50 mL)에서 미정제 디-*t*-부틸 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-일이미도카르보네이트 (3.5 g, 8.3 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 mCPBA (4.0 g, 17.8 mmol)가 서서히 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 서서히 데워졌고, 2 h 동안 교반되었다. 15% *i*PrOH의 디클로로메탄 용액이 반응 혼합물에 추가되었고, 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄에서 2-5% 메탄올)에 의해 정제되어 소량의 산물이 제공되었다 (3.0 g, 6.8 mmol, 82%).
- [0288] c) 톨루엔 (40 mL)과 디클로로메탄 (40 mL)에서 5-(5-(비스(*t*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)퀴놀린 1-옥사이드(3.0 g, 6.8 mmol)의 교반된 혼합물에 0 °C에서 *t*-부틸아민 (5.5 mL, 52.3 mmol) 및 Ts₂O (5.0 g, 15.3 mmol)가 두 부분으로 첨가되었다. 반응 혼합물은 2시간에 걸쳐 실온으로 서서히 데워졌고 에틸 아세테이트가 첨가되었다. 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨, 1 N 수성 염화수소산, 그리고 염수로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 디클로로메탄 (10 mL)에 용해되었고, 염화수소산의 *p*-디옥산 용액 (4.0 N 용액/디옥산, 20 mL, 80 mmol)이 추가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 2h 동안 교반되었고, 에틸 아세테이트가 추가되었다. 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(0.45 g, 1.52 mmol, 22%)
- [0289] d) 피리딘 (2 mL)에서 미정제 5-(5-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-N-*t*-부틸퀴놀린-2-아민 (0.075 g, 0.25 mmol), 4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠-1-술포닐 클로라이드 (실시에 27 단계 c에서 제조됨, 0.11 g, 0.44 mmol), 및 DMAP (0.031 g, 0.25 mmol)의 혼합물은 교반되면서 2h 동안 80°C에서 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 70 °C에서 30분간 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 물질은 다음 단계에 바로 이용되었다.
- [0290] e) 미정제 잔유물은 TFA (6 mL)에 용해되었고, 교반되면서 75 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 그 다음 10% 메탄올의 디클로로메탄에 용해되었고 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.011 g, 0.024 mmol, 2 단계 동안 10%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.01 (br s, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 6.91 (m, 3 H), 5.86 (s, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃H₂₅N₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 454.2, 실험치 454.1.

[0291] 실시예 28: 4-*t*-부틸-3-클로로-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1 H -피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0292]

[0293]

a) 농축된 염화수소산 (1.3 mL)에서 퀴놀린-5-일-하이드라진 (Laali, et al. J. Fluorine Chem., 2001, 107, 31-34에서 설명된 것과 같이 준비됨, 0.25 g, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 NaNO₂ (0.13 g, 1.9 mmol)의 탈이온수 (0.64 mL) 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0 °C에서 30분간 교반되고, 70 °C에서 30분간 가열되었다. 염화 구리(II)(0.22 g, 1.6 mmol)가 뜨거운 혼합물에 첨가되었고, 70 °C에서 30분간 교반되었다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각된 후, 침전물이 형성되었고, 상기 고체는 여과에 의해 수거되었다. 상기 고체는 차가운 탈이온수로 헹구내었고, 진공하에 건조되어 상기 소요의 산물이 제공되었다(0.13 g, 0.61 mmol, 47%).

[0294]

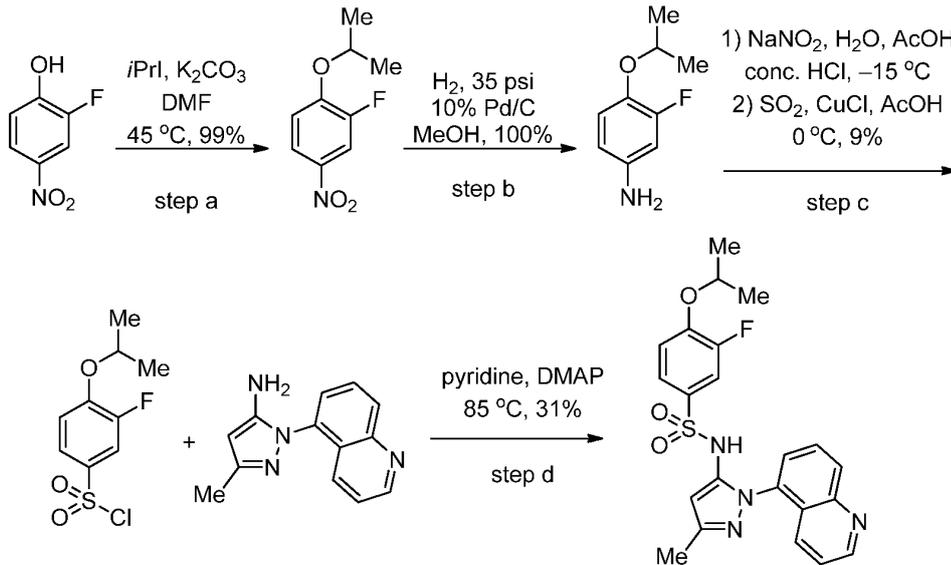
b) 농축된 염화수소산 (0.25 mL)은 1-*t*-부틸-2-클로로-4-니트로벤젠 (0.13 g, 0.61 mmol)과 철 분말(0.17 g, 3.0 mmol)의 에탄올 (1.2 mL) 용액에 서서히 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 1h 동안 교반되었고, 슬러리는 에탄올로 희석되었다. 상기 생성된 혼합물은 그 다음 Celite 패드를 통하여 여과되었고 추가 에탄올 (30 mL)로 헹구내었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었고 상기 생성된 미정제 물질은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 0-80% 에틸 아세테이트) 소요의 산물이 제공되었다 (0.10 g, 0.55 mmol, 90%).

[0295]

c) 빙초산 (2 mL) 용액에 0 °C에서 30분간 이산화 황 가스(SO₂)로 기포제공되었다. 염화 구리(II)(0.073 g, 0.54 mmol)가 반응 혼합물에 추가되었고, 0 °C에서 30분간 교반되었다. 별도의 플라스크에 농축된 염화수소산 (0.5 mL)에서 4-*t*-부틸-3-클로로아닐린(0.10 g, 0.54 mmol)에 0 °C에서 NaNO₂ (0.06 g, 0.87 mmol)의 탈이온수 (0.1 mL)이 첨가되었다. 이 디아조늄 용액은 준비된 구리 용액에 서서히 첨가되었고, 0 °C에서 교반되었다. 디에틸 에테르가 그 다음 반응 혼합물에 첨가되었고, 내용물을 얼음위에 부었다. 상기 생성된 혼합물은 디에틸 에테르로 추출되었고, 상들은 분리되었다. 상기 유기 층은 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추가 추출되었고, 복합된 유기층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 질은 미정제 오일은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 0-20% 에틸 아세테이트) 소요의 산물이 제공되었다 (0.061 g, 0.23 mmol, 42%).

[0296] d) 피리딘 (0.2 mL)에서 4-*t*-부틸-3-클로로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.050 g, 0.19 mmol) 및 3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.042 g, 0.095 mmol)의 혼합물은 교반되면서 0 °C에서 1 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었고 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 20% 에틸 아세테이트) 백색 고체의 표제 화합물 (0.066 g, 0.16 mmol, 83%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.76 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.44 (s, 3 H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃H₃₁N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 455.2, 실험치 455.2.

[0297] 실시예 29: 3-플루오르-4-이소프로폭시-*N*-(3-메틸-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



[0298]

[0299] a) DMF (10 mL)에서 2-플루오르-4-니트로페놀 (1.6 g, 10.2 mmol)과 탄산 칼륨(K₂CO₃, 2.5 g, 18.1 mmol)의 교반된 용액은 실온에서 5분간 교반되었다. 요오드 이소프로필(iPrI, 2 mL, 20.0 mmol)은 그 다음 이 반응에 추가되었고, 상기 생성된 혼합물 실온에서 2h 동안 교반되었고, 그리고 그 다음 45 °C에서 6시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물 실온으로 냉각되었고, 디에틸 에테르가 첨가되었다. 상기 혼합물은 탈이온수와 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(2.0 g, 10.1 mmol, 99%).

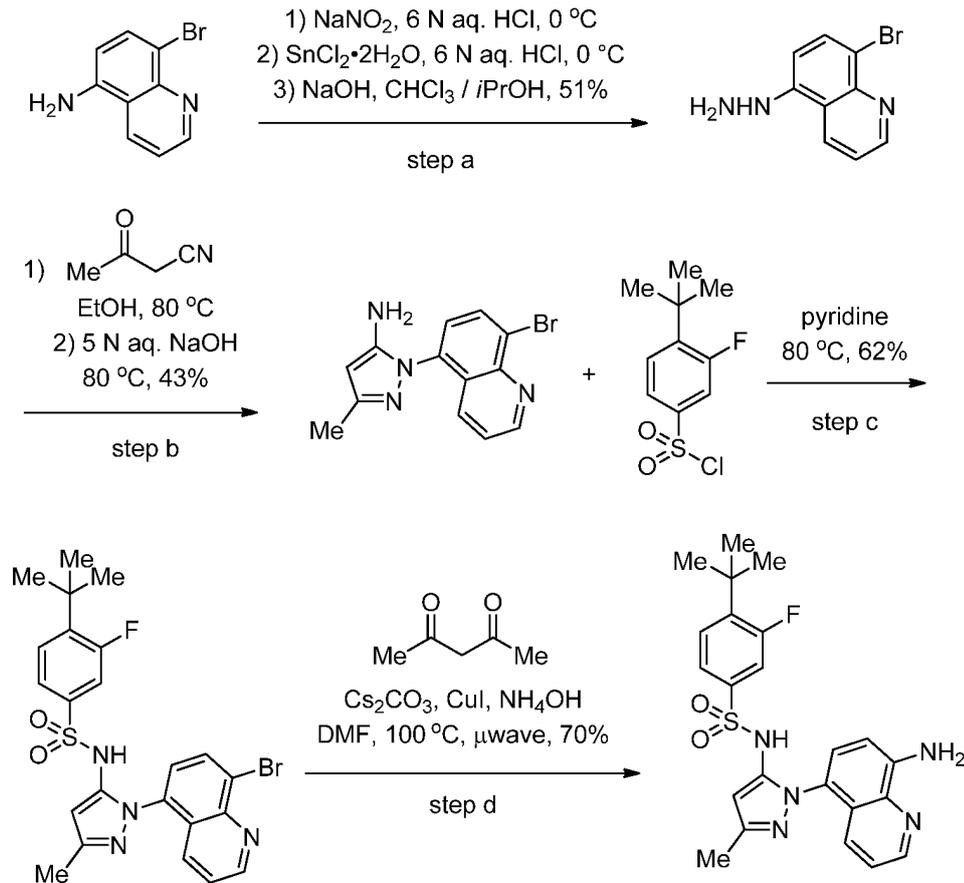
[0300] b) 메탄올(60mL)에서 미정제 2-플루오르-1-이소프로폭시-4-니트로벤젠 (2.0 g, 10.1 mmol) 및 Pd/C (10% 중량 비, 0.50 g)가 포함된 Parr 교반 플라스크에 35 psi에서 1h 동안 수소화되었다. 반응 혼합물은 메탄올로 희석되었고 Celite 패드를 통하여 여과되었다. 상기 여과물은 진공에서 농축되었고 상기 생성된 잔유물은 추가 정제없이 바로 이용되었다(1.7 g, 10.1 mmol, 100%).

[0301] c) 빙초산 (2 mL) 용액에 SO₂으로 기포제공되었다. 염화 구리(I)(0.50 g, 5.1 mmol)가 반응 혼합물에 추가되었고, 용액이 녹/청색으로 유지될 때까지 SO₂ 가스 기포는 지속되었다. 1:1 빙초산 및 농축된 염화수소산 (10 mL)에서 미정제 3-플루오르-4-이소프로폭시아닐린(1.5 g, 8.9 mmol)이 포함된 별도의 플라스크에 -15°C에서 NaNO₂ (0.75 g, 10.8 mmol)의 탈이온수 (3 mL)이 첨가되었다. 이 디아조늄 용액은 준비된 구리 용액에 서서히 첨가되었고, -15°C에서 30분간 교반되었다. 디에틸 에테르(30mL)가 그 다음 반응 혼합물에 첨가되었고, -15 °C에서 1시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 얼음위에 부었고, 추가 디에틸 에테르(30mL)이 첨가되었다. 상들은 분리되었고, 수성 층은 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추가 추출되었다. 복합된 유기층은 건조되었고(Na₂SO₄), 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 잔유물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 5-10% 에틸 아세테이트) 소량의 산물이 제공되었다 (0.20 g, 0.79 mmol, 9%).

[0302] d) 피리딘 (2 mL)에서 3-플루오르-4-이소프로폭시벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.050 g, 0.19 mmol), 3-메틸-

1-(퀴놀린-5-일)-1H-피라졸-5-아민 (실시예 4 단계 b에서 준비된, 0.025 g, 0.11 mmol), 및 DMAP (0.020 g, 0.16 mmol)의 혼합물은 교반되면서 85 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었고, 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.015 g, 0.034 mmol, 31%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.45-7.40 (m, 2 H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1 H), 6.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.63 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H); MS: (ES) *m/z* C₂₂FN₄O₃S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 441.2, 실험치 441.2.

[0303] 실시예 30: *N*-(1-(8-아미노퀴놀린-5-일)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠술폰아미드의 합성



[0304]

a) 6 N 수성 염화수소산 (10 mL)에서 5-아미노-8-브로모퀴놀린 (1.1 g, 5.0 mmol)의 교반된 용액에 0 °C에서 고체 NaNO₂ (1.0 g, 14.5 mmol)가 서서히 첨가되었고, 내부 온도는 0°C 아래로 유지된다. 반응 혼합물은 0°C에서 1h 동안 교반되었고, 6 N 수성 염화수소산 (3 mL)에 용해된 SnCl₂·H₂O (3.2 g, 12.5 mmol) 용액이 그 다음 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 상기 용액은 1 M 수성 수산화 나트륨으로 pH~7로 중화되었다. 상기 혼합물은 2:1 CHCl₃/iPrOH으로 추출되었고 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어 (SiO₂, 헥산에서 50% 에틸 아세테이트) 황색 고체로 된 원하는 화합물 (0.60 g, 2.6 mmol, 51%)이 제공되었다.

b) 에탄올 (20 mL)에서 8-브로모-5-히드라지닐퀴놀린 (2.0 g, 8.4 mmol) 및 3-옥소-부티로니트릴 (0.70 g, 8.4 mmol)의 교반된 현탁액은 80 °C에서 3 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 5 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 80 °C에서 1시간 동안 가열되었다. 상기 생성된 혼합물 실온으로 냉각되었고, 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 1:1 디클로로메탄/메탄올 (40 mL)에 용해되었고 상들은 분리되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제물은 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산에서 50-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제되어 갈색 산물의 원하는

산물이 제공되었다(1.1 g, 3.6 mmol, 43%).

[0307]

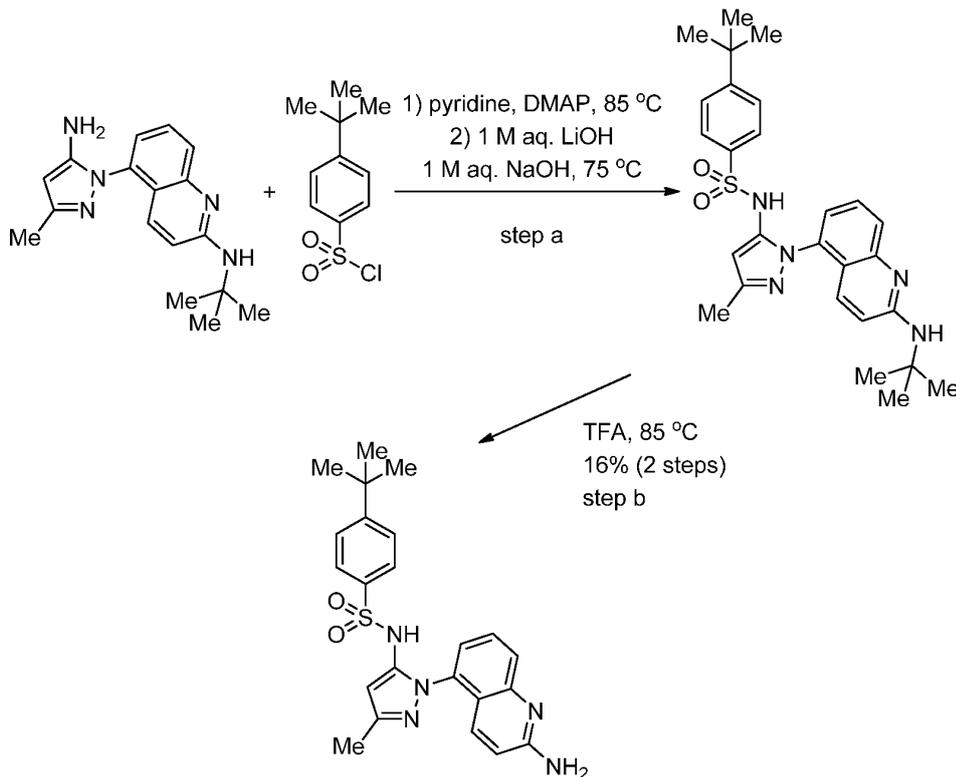
c) 피리딘 (5 mL)에서 4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠-1-술포닐 클로라이드 (실시예 27 단계 c에서 제조됨, 1.1 g, 4.2 mmol) 및 1-(8-브로모퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민 (0.97 g, 3.2 mmol)의 교반된 혼합물은 80 °C에서 15h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 고체는 뜨거운 에탄올 (5 mL)로부터 재결정화되었고, 상기 생성된 고체는 여과에 의해 수거되어 상기 원하는 화합물 (0.10 g, 0.19 mmol, 62%)이 제공되었다.

[0308]

d) 수산화 암모늄(1 mL)과 DMF (1 mL)에서 *N*-(1-(8-브로모퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠술포나미드 (0.052 g, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 2,4-펜탄디온 (0.006 g, 0.06 mmol), 탄화 세슘 (Cs₂CO₃, 0.064 g, 0.20 mmol), 그리고 요오드화 구리(I)(CuI, 0.0095 g, 0.050 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 전자렌지에서 120 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 에틸 아세테이트 (100 mL)이 반응 혼합물에 추가되었고, 탈이온수 (20 mL) 그리고 염수 (2 x 20 mL)로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세트오닐릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 갈색 고체로 된 표제 화합물이 제공되었다(0.032 g, 0.070 mmol, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃₅FN₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 454.2, 실험치 454.2.

[0309]

실시예 31: *N*-(1-(2-아미노퀴놀린-5-일)-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-4-*t*-부틸벤젠술포나미드의 합성



[0310]

[0311]

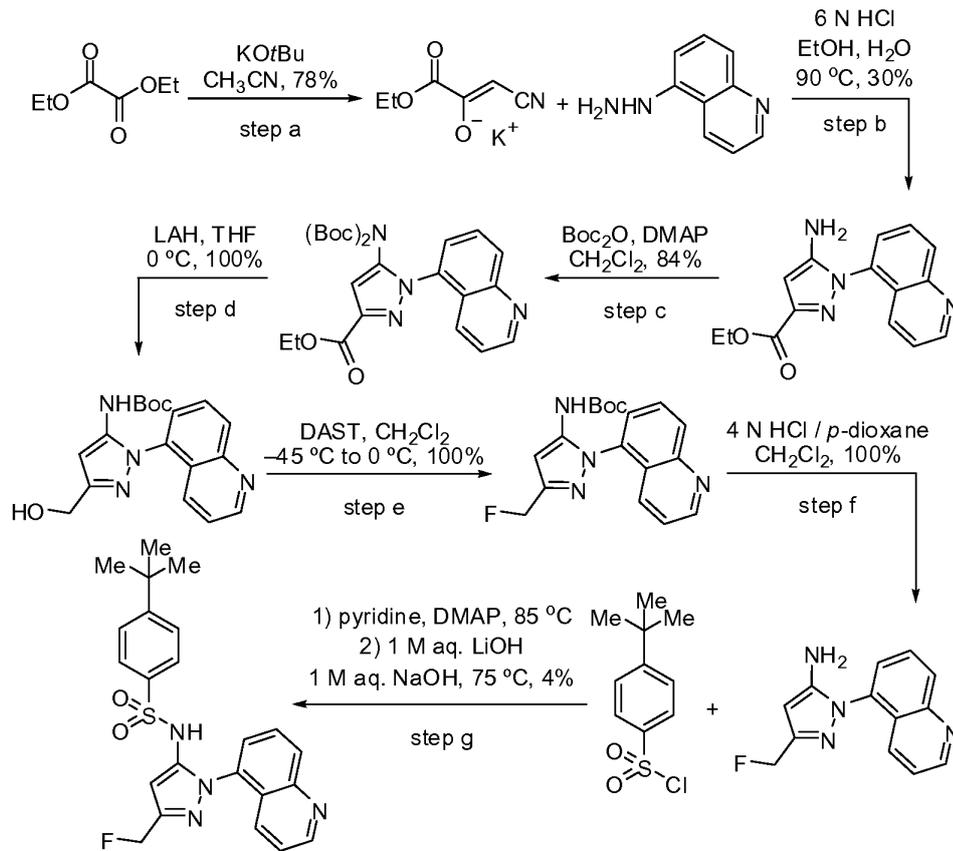
a) 피리딘 (3 mL)에서 미정제 5-(5-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)-*N*-*t*-부틸퀴놀린-2-아민 (실시예 28 단계 c에서 준비됨, 0.090 g, 0.31 mmol), 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.15 g, 0.65 mmol), 및 DMAP (0.022 g, 0.18 mmol)는 교반되면서 85 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL)과 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 첨가되었고, 75 °C에서 1시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 물질은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0312]

b) 미정제 잔유물은 TFA (8 mL)에 용해되었고, 교반되면서 85 °C에서 6 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 그 다음 수성 포화된 중탄산 나트륨에 현탁되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 산물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.021 g, 0.048 mmol, 2 단계 동안 16%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.55-7.54 (m, 2 H), 7.49 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃₆N₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 436.2, 실험치 436.3.

[0313]

실시예 32: 4-*t*-부틸-*N*-(3-(플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술폰아미드의 합성



[0314]

[0315]

a) 디에틸 옥살레이트 (25.3 g, 173 mmol)의 아세토니트릴 (100 mL) 용액에 3부분에 걸쳐 *t*-부톡시드 칼륨 (19.5 g, 173 mmol)이 첨가되었다. 오렌지 현탁액은 실온에서 1.5 h 동안 교반되었고, 상기 고체는 여과에 의해 수거되어, 황색 분말로 된 원하는 산물이 제공되었다(24.3 g, 135.8 mmol, 78%).

[0316]

b) 미정제 5-히드라지닐이소퀴놀린 (실시예 25 단계 a에서 제조됨, 6.0 g, 37.7 mmol) 및 1-시아노-3-에톡시-3-옥소프로-1-엔-2-올레이트 (8.1 g, 45.2 mmol)의 교반된 에탄올 (36 mL) 현탁액에 6 N 수성 염화수소산 (7.7 mL, 45.2 mmol) 및 탈이온수 (10 mL) 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 90 °C에서 5 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물 진공에서 농축되었고 상기 생성된 잔유물은 2:1 클로로포름/*i*PrOH으로 추출되었다. 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 고체는 디클로로메탄/디에틸 에테르에 현탁되었고, 황색 고체는 여과에 의해 수거되어 상기 소요의 산물이 제공되었다(3.14 g, 11.1 mmol, 30%).

[0317]

c) 에틸 5-아미노-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.25 g, 0.89 mmol)의 디클로로메탄 (5 mL) 용액에 DMAP (0.15 g, 1.2 mmol) 및 Boc₂O (0.5 g, 2.3 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 6시간 동안 교반되었고, 에틸 아세테이트가 첨가되었다. 상기 생성된 용액은 수성 포화된 중탄산 나트륨 및 염수로 세척

되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 미정제 산물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제되어(SiO₂, 헥산에서 20-50% 에틸 아세테이트) 소량의 산물이 제공되었다 (0.36 g, 0.75 mmol, 84%).

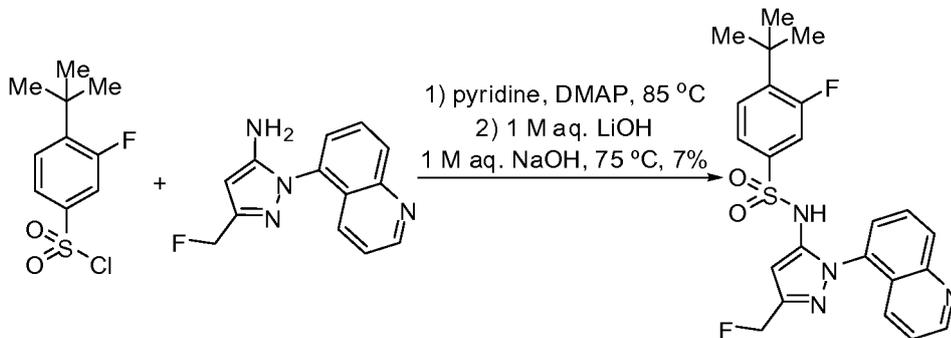
[0318] d) 에틸 5-(비스(*t*-부톡시카르보닐)아미노)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-3-카르복실레이트(0.20 g, 0.41 mmol)의 THF (6 mL) 용액에 0 °C에서 수산화 리튬 알루미늄 용액 (LAH, 2.0 M 용액/THF, 0.48 mL, 0.96 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 5분간 0°C에서 교반되었고, 수성 포화된 타르트레이트 칼륨 나트륨이 반응 혼합물에 추가되었다. 상기 생성된 용액은 에틸 아세테이트로 추출되었다 (2 x 5 mL). 복합된 유기 층들은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되어 모노-보호된 미정제 산물이 제공되었다(0.14 g, 0.41 mmol, 100%).

[0319] e) *t*-부틸 3-(히드록시메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일카르바메이트 (0.20 g, 0.59 mmol)의 디클로로메탄 (6 mL)의 교반된 용액에 -45 °C에서 *N,N*-디에틸아미노술포 트리플로라이드(DAST, 0.15 mL, 1.2 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응 혼합물은 0 °C에서 15 분간 교반되었다. 그 다음 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 수성 중탄산 나트륨이 첨가되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 상기 생성된 미정제 잔유물은 추가 정제없이 이용되었다 (0.20 g, 0.59 mmol, 100%).

[0320] f) *t*-부틸 3-(플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일카르바메이트 (0.20 g, 0.59 mmol)의 디클로로메탄 (5 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 교반된 용액에 염화수소산의 *p*-디옥산 용액(4 N 용액/*p*-디옥산, 10 mL, 40 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 1h 동안 교반되었고 상기 유기 휘발물질은 진공에서 제거되었다. 상기 생성된 잔유물은 2:1 클로로메탄/*i*PrOH에 용해되었고, 수성 1 M 수산화 나트륨 및 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었다. 상기 유기 층은 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물 추가 정제없이 이용되었다(0.14 g, 0.59 mmol, 100%).

[0321] g) 피리딘 (1.0 mL)에서 4-*t*-부틸벤젠술포닐 클로라이드 (0.085 g, 0.37 mmol), 3-(플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.05 g, 0.21 mmol), 그리고 DMAP (0.025 g, 0.19 mmol)의 혼합물은 교반되면서 85 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 첨가되었고, 75 °C에서 1시간 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고, 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은 역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)로 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.004 g, 0.009 mmol, 4%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.43-7.37 (m, 4 H), 6.24 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 1.35 (s, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃F₄N₄O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 439.2, 실험치 439.1.

[0322] 실시예 33: 4-*t*-부틸-3-플루오르-*N*-(3-(플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)벤젠술포나미드의 합성



[0323]

[0324] 피리딘 (3 mL)에서 4-*t*-부틸-3-플루오르벤젠-1-술포닐 클로라이드 (실시예 27 단계 c에서 제조됨, 0.050 g, 0.20 mmol), 3-(플루오르메틸)-1-(퀴놀린-5-일)-1*H*-피라졸-5-아민 (0.025 g, 0.10 mmol), 및 DMAP (0.012 g,

0.095 mmol)의 혼합물은 교반되면서 85 °C에서 2 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 1 M 수성 수산화 리튬 (1 mL) 및 1 M 수성 수산화 나트륨 (1 mL)이 반응 혼합물에 첨가되었고, 75 °C에서 1 h 동안 가열되었다. 실온으로 냉각된 후, 반응 혼합물은 1 N 수성 염화수소산으로 중화되었다. 상기 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되었고 상기 유기 층은 수성 포화된 중탄산 나트륨으로 세척되었고, 건조되었고 (Na₂SO₄), 여과되었고, 그리고 진공에서 농축되었다. 미정제 잔유물은역상 HPLC (C18 컬럼, 아세토니트릴-0와 0.1% TFA 용리제)에 의해 정제되어 백색 고체의 표제 화합물 (0.003 g, 0.007 mmol, 7%)이 제공되었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.83 (dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 1 H), 8.10 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1 H), 7.83 (ddd, *J* = 1.6, 7.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.38-7.31 (m, 2 H), 7.24 (dd, *J* = 1.6, 12.4 Hz, 1 H), 6.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 1.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 9 H); MS: (ES) *m/z* C₂₃₆N₅O₂S에 대한 계산치 [M + H]⁺ 457.2, 실험치 457.2.

[0325] **케모카인 조절제의 효과 측정**

[0326] *시험관내 분석*

[0327] 신호생성 분석, 화학주성(이동 분석), 리간드 결합 분석 및 다른 세포 반응 분석이 포함된, 다양한 분석을 이용하여 본 명세서에서 제시되는 화합물들이 평가되었다. 케모카인 수용체 신호생성 분석은 화합물, 가령, 잠재적 CCR(9) 길항제의 CCR(9) 리간드-(이를 테면, TECK)-유도된 신호생성을 차단하는 능력을 측정하는데 이용될 수 있다. 이러한 신호의 차단은 다양한 질환, 이를 테면 염증성 장 질환, 알레르기성 질환, 건선, 아토피성 피부염, 천식, 섬유증 질환, 이식편 거부, 면역 매개된 식품 알레르기, 자가면역 질환, Celiac 질환, 류마티스 관절염, 흉선종, 흉선 암종, 백혈병, 충실성 종양, 급성 림프구성 백혈병, 흑색종, 원발성 경화성 담관염, 간염, 염증성 간 질환, 또는 수술후 장 폐색의 치료에 유용할 수 있다. 화학 주성 분석은 관심 화합물, 가령 있을 수 있는 케모카인 길항제의 시험관내 케모카인-매개된 세포 이동을 차단시키는 능력을 측정하는데 이용될 수 있다. 후자는 생체내 케모카인-유도된 세포 이동을 닮은 것으로 본다. 리간드 결합 분석은 화합물, 가령 잠재적 CCR(9) 길항제의 TECK 또는 다른 CCR(9) 리간드들과 이들 수용체의 상호작용을 차단하는 능력을 측정하는데 또한 이용될 수 있다.

[0328] 적합한 분석에 있어서, 포유류 케모카인 단백질의 최소한 하나 성질, 활성, 또는 기능적 특징을 보유하는 케모카인 단백질(단리된 또는 재조합) 또는 다른 리간드들이 이용된다. 상기 성질은 결합 성질(예를 들면, 리간드 또는 저해제에 결합), 신호생성 활성(가령, 포유류 G 단백질의 활성화, 지질의 유도 그리고 세포질 유리 칼슘 이온 농도의 일시적 증가), 세포 반응 기능(가령, 백혈구에 의한 화학주성 또는 염증성 중개물질 방출 촉진), 및 이와 유사한 것들이 될 수 있다.

[0329] 상기 분석은 상기 케모카인 수용체를 인코딩하는 핵산 서열을 보유하는 벡터 또는 발현 카세트에 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 세포를 이용하는 세포-기반 분석이 될 수 있다. 상기 케모카인을 자연적으로 발현시키는 세포 계통 또는 단리된 일차 세포들이 또한 이용될 수 있다. 상기 세포들은 상기 수용체의 발현을 위한 적합한 조건 하에 유지되며, 결합이 발생하는 적절한 조건 하에 추정 물질과 접촉된다. 표준 기술에 의해 결합이 탐지될 수 있다. 예를 들면, 결합 정도는 적합한 대조군(예를 들면, 추정 물질 없는 배경 또는 공지의 리간드와 비교하여)과 비교하여 결정된다. 임의선택적으로, 세포 분획, 이를 테면, 상기 수용체가 포함된 막 분획이 전체 세포를 대신하여 이용될 수 있다.

[0330] 결합 또는 복합체 형성 탐지는 직접 또는 간접적으로 탐지될 수 있다. 예를 들면, 상기 추정 물질은 적합한 라벨(이를 테면, 형광 라벨, 화학발광 라벨, 동위원소 라벨, 효소 라벨, 및 이와 유사한 것들)로 라벨되며, 결합은 라벨 탐지에 의해 측정될 수 있다. 특이적 및/또는 경쟁적 결합은 라벨안된 물질 또는 리간드(이를 테면, TECK)를 경쟁물질로 이용한 경쟁 또는 치환 연구에 의해 평가될 수 있다.

[0331] 결합 저해 분석을 이용하여 본 발명의 화합물들이 평가될 수 있다. 이들 분석에서 상기 화합물들은 예를 들면, TECK 또는 작은 분자 리간드들을 이용한 리간드 결합의 저해제로 평가된다. 상기 CCR(9) 수용체는 테스트 물질의 존부하에 리간드와 접촉되며, 리간드 결합이 이루어진다. 리간드 결합에서 감소는 테스트 물질에 의한 저해를 나타낸다. 상기 결합 저해 분석은 수용체를 발현시키는 전체 세포, 또는 상기 수용체를 발현시키는 세포에서 취한 막 분획물을 이용하여 실행될 수 있다.

[0332] 더욱이, G 단백질 결합된 수용체, 예를 들면, 항진제의 결합으로 상기 수용체에 의한 신호생성 사건이 초래될 수 있다. 따라서, 신호생성 분석은 본 발명의 화합물들을 평가하는데 또한 이용될 수 있고, 물질에 의한 신호생

성 기능 유도는 임의의 적합한 방법을 이용하여 감시될 수 있다. 예를 들면, G 단백질 활성, 이를 테면, GTP에서 GDP로의 가수분해, 또는 수용체 결합에 의해 촉발되는 나중의 신호생성 사건은 공지된 방법들에 의해 분석될 수 있다(예를 들면, PCT/US97/15915; Neote et al., Cell, 72:415425 (1993); Van Riper et al., J. Exp. Med., 177:851856 (1993) 그리고 Dahinden et al., J. Exp. Med., 179:751756 (1994)). 칼슘 신호생성 분석은 시간 경과에 따라, 바람직하게는 테스트 물질 준비하에 수용체/리간드 결합 전과 후 세포내 칼슘 농도를 측정함으로써 GPCR 활성을 또한 측정한다. 이들 분석은 본 발명의 화합물들과 같은 화합물들이 관심 수용체에 결합됨으로써 상기 수용체 신호생성 중개물질을 생성하는 능력을 측정하는데 유용하다. 또한 이러한 분석은 본 발명의 화합물들과 같은 화합물이 관심 수용체와 리간드 사이의 결합을 간섭함으로써 상기 수용체 신호생성 중개물질의 생성을 억제하는 능력을 측정하는데 유용하다.

[0333] 케모카인 수용체와 공지의 케모카인 리간드 사이의 결합을 간섭하는 화합물의 능력을 측정하는데 이용된 칼슘 신호생성 분석에서, 케모카인 수용체를 발현시키는 세포(CCR(9)를 발현시키는 세포, 이를 테면 T 세포 계통 MOLT-4 세포들)는 우선 관심 화합물, 이를 테면 증가된 농도에서 잠재적 케모카인 길항제와 우선 항온처리된다. 96-웰 미량적정 플레이트에서 웰당 세포 수는 10^5 내지 5×10^6 이 될 수 있다. 테스트되는 화합물의 농도는 0 내지 100 μM 범위일 수 있다. 항온처리 기간 이후(5 내지 60분 범위), 처리된 세포는 Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR®) (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA)에 제조업자의 지시에 따라 배치된다. FLIPR® 시스템은 분석을 실행하는 표준 방법으로 당분야에 공지되어 있다. 그 다음 세포는 5-100 nM의 최종 농도에서 적절한 양의 케모카인 리간드(TECK for CCR(9)의 경우 TECK)로 자극되고, 세포내 칼슘 농도(칼슘 유동으로도 불림)의 신호가 기록된다. 케모카인과 리간드 사이의 결합 저해제로써의 화합물의 효과는 IC₅₀ (신호생성에서 50% 저해를 야기하는데 필요한 농도) 또는 IC₉₀ (90% 저해)로 산출될 수 있다.

[0334] 화학주성 분석은 수용체 기능을 평가하고, 본 명세서에서 제시되는 화합물을 평가하는데 또한 이용될 수 있다. 이들 분석은 물질에 의해 시험관내 또는 생체에서 유도되는 세포의 기능적 이동에 기초되며, 리간드, 저해제 또는 항진제의 화학주성에서 결합 및/또는 효과를 평가하는데 이용될 수 있다. 다양한 화학주성 분석이 당분야에 공지되어 있는데, 임의의 적합한 분석이 이용되어 본 발명의 화합물들이 평가될 수 있다. 적합한 분석의 예는 PCT/US97/15915; Springer et al., WO 94/20142; Berman et al., Immunol. Invest., 17:625677 (1988); 그리고 Kavanaugh et al., J. Immunol., 146:41494156 (1991))에서 설명된 것들을 포함한다.

[0335] 시험관내 세포 화학주성 분석은 96-웰 마이크로칩버(ChemoTXM로 불림)를 이용하여 실행될 수 있으나 이러한 포맷에 한정되지 않는다. ChemoTXM 시스템은 화학주성/세포 이동 기구 유형으로 당분야에 공지되어 있다. 이 분석에서, CCR(9)을 발현시키는 세포(이를 테면 MOLT-4)는 증가된 농도에서 가망 CCR(9) 길항제와 같은 관심 화합물과 우선 항온처리된다. 전형적으로, 웰당 5만개 세포들이 이용되지만, 그 양은 웰당 10^3 - 10^6 세포 범위가 될 수 있다. 케모카인 리간드 (예를 들면, CCR(9) 리간드 TECK, 전형적으로 50 nM (그러나 이 범위는 5-100 nM일 수 있음))는 하부 챔버에 배치되며, 이동 장치가 어셈블리된다. 테스트 화합물로 처리된 세포 20 μL 가 막위에 배치된다. 이동은 일정 시간, 일반적으로 CCR(9)의 경우 2.5 시간 동안 37°C에서 일어난다. 항온처리 종료시, 막을 통과하여 하부 챔버로 이동된 세포의 수가 정량화된다. 케모카인-매개된 세포 이동의 저해제로써 화합물의 효과는 IC₅₀ (세포 이동을 50% 저해시키는데 필요한 농도) 또는 IC₉₀ (90% 저해)로 산출될 수 있다.

[0336] **인간 IBD에 대한 생체내 효과 모델**

[0337] 소장 및 결장으로의 T 세포 침윤은 Coeliac 질환, Crohn 질환 및 궤양성 결장염을 포함하는 인간의 염증성 장 질환의 발병에 연계되어 있다. 소장에 관련 T 세포 집단의 내장으로의 트래피킹(trafficking) 차단은 인간 IBD를 치료하기 위한 효과적인 방법으로 간주된다. CCR(9)은 말초 혈액에서 장으로 회귀하는 세포들에서 발현되며, Crohn 질환 및 Coeliac 질환과 같은 소장 염증이 있는 환자들에서 상승되었다. CCR(9) 리간드 TECK는 소장에서 발현된다. 이러한 리간드-수용체 쌍은 소장으로 T 세포의 이동을 중재함으로써 IBD 발달에 역할을 하는 것으로 본다. 몇 가지 동물 모델이 존재하며, 관심 화합물들, 이를 테면 잠재적인 CCR(9) 길항제의 T 세포 이동 및/또는 상태 또는 질환에 영향을 끼치는 능력을 평가하는데 이용될 수 있는데, 이로써 인간에서 길항제의 효과 예측이 허용된다.

[0338] **인간 궤양성 결장염에 유사한 병리를 가진 동물 모델**

[0339] Panwala 및 공동작업자(Panwala et al., J Immunol., 161(10):5733-44 (1998))들에 의해 설명된 뮤린 모델은 뮤린 다중-약물 저항성 유전자(MDR)의 유전적 결손과 관련된다. MDR 녹아웃 마우스(MDR-/-)는 특이적 병원균 없는 시설 조건에서 유지되는 경우, 심각한 자발적 내장 염증이 발생할 가능성이 있다. MDR-/- 마우스에서 볼 수

있는 내장 염증은 인간 염증성 장 질환 (IBD)의 것과 유사한 병리를 가지며, 대장 기저막(lamina propria)으로 Th1 유형 T 세포 침윤에 의해 특징된다.

[0340] Davidson et al., J Exp Med., 184(1):241-51(1986)에 의해 설명된 또다른 무린 모델이 있다. 이 모델에서, 무린 IL-10 유전자는 결손되었고, 마우스는 인터루킨 10의 생산이 결핍되었다(IL-10^{-/-}). 이들 마우스는 결장에서 나타난 만성 염증성 장 질환 (IBD)이 발생되며, 인간 IBD와 조직병리학적 특징들을 공유한다.

[0341] IBD에 대한 또다른 무린 모델은 Powrie et al., Int. Immunol., 5(11):1461-71 (1993)에 의해 설명되는데, 이때 면역적격(immunocompetent) 마우스로부터 CD4⁺ T 세포의 하위부류(CD45RB(high)라고 불림)가 정제되었고, 면역결핍(immunodeficient) 마우스(가령 C.B-17 scid mice)로 입양이전되었다. CD45RBhighCD4⁺ T 세포 집단이 반화된 이 동물에는 인간 IBD와 병리학적으로 유사한 결장에 심각한 단핵 세포 침윤이 있는 치명적 소모 질환이 발생되었다.

[0342] *TNF ARE(-/-) 모델*. 인간의 Crohn 질환에서 TNF의 역할은 항-TNF 알파 항체를 이용한 치료의 성공에 의해 최근 더 설명되었다(Targan et al., N. Engl. J Med., 337(15):1029-35 (1997)). TNF 유전자에서 유전적 변화로 인하여 TNF-알파의 비정상적인 생산을 하는 마우스(ARE^{-/-})에서는 Crohn 유사 염증성 장 질환이 발생된다(Kontoyiannis et al., Immunity, 10(3):387-98 (1999) 참고).

[0343] *SAMP/yit 모델*. 이 모델은 Kosiewicz et al., J Clin. Invest., 107(6):695-702 (2001)에 의해 설명된다. 마우스 계통, SAMP/Yit은 말단 회장 (ileum)에 국소화된 만성 염증이 발생된다. 상기 생성된 회장염(ileitis)은 기저막으로 활성화된 T 림프세포의 방대한 침윤을 특징으로 하며, 이는 인간 Crohn 질환과 상당한 유사성을 가진다.

[0344] **시험관 분석의 예시**

[0345] **시약들**

[0346] MOLT-4 세포들은 American Type Culture Collection (Manassas, VA)로부터 획득되었고, 가슴 5% CO₂ 배양기에서 37 °C에서 10% 태아 송아지 혈청(FCS)가 보충된 RPMI 조직 배양 배지에 배양되었다. 재조합 인간 케모카인 단백질 TECK는 R&D Systems (Minneapolis, MN)으로부터 구하였다. ChemoTX® 화학주성 마이크로챔버는 Neuro Probe (Gaithersburg, MD)에서 구입하였다. CyQUANT® 세포 증식 키트는 Molecular Probes (Eugene, Oregon)에서 구입하였다. 칼슘 지표 염료 Fluo-4 AM은 Molecular Devices (Mountain View, CA)에서 구입하였다.

[0347] **칼슘 이동 분석에서 테스트 조절제의 평가**

[0348] 세포질 칼슘 이동 분석은 케모카인 수용체, 이를 테면 CCR(9)를 통하여 매개된 신호의 차단에서 잠재적인 수용체 길항체의 효과를 결정하는데 이용되었다. 이 분석은 통상적으로 Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices)를 이용하여 실행되었다. MOLT-4 세포들은 제조업자의 지시에 따라 형광-지표 염료 Fluo-4 (Molecular Devices)로 라벨되었다. 라벨링 이후, 상기 세포들은 원심분리에 의해 수집되었고(400 x g에서 5분, 실온), HBSS에서 2.

[0349] 5 x 10⁶ 세포/mL의 세포 밀도로 재현탁되었다. 테스트 화합물은 100% DMSO에서 100X 최종 농도로 준비된다: 일반적으로 각 화합물의 농도 범위는 0.1 nM 내지 10,000 nM의 최종 농도로 테스트되었다. 라벨된 세포(300 μL)는 96-웰 플레이트에서 화합물 또는 동량의 DMSO (3 μL)와 혼합되었고; 완전한 혼합 후, 50 μL의 이 세포/화합물 혼합물은 384-웰 FLIPR 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 앞서 측정된 EC50 농도의 5x 농도에서 HBSS에서 준비된 케모카인 항진제(가령, hTECK)가 각 웰에 추가되었고, 케모카인 수용체-매개된 신호생성을 나타내는 형광 강도의 변화의 발생은 FLIPR에 기록되었다. 화합물 IC₅₀ 값은 Graphpad Prism 소프트웨어(Graphpad Software) 및 비선형 회귀, 원-사이트 경쟁 모델을 이용하여 이들 데이터로 산출되었다.

[0350] **혈청 화학주성 분석에서 테스트 조절제의 평가**

[0351] 혈청 화학주성 분석을 이용하여 케모카인 수용체, 이를 테면 CCR(9)를 통하여 매개된 이동의 차단시 잠재적 수용체 길항체의 효과를 측정한다. 이 분석은 5-μm 구멍-크기의 폴리탄산염 막을 가진 ChemoTX® 마이크로챔버®를 이용하여 실행되었다. MOLT-4 세포는 400 x g, 실온에서 원심분리에 의해 수집되었고, 그 다음 50 mM HEPES (최종 pH 7.2)가 포함된 인간 혈청에서 ml당 5천만개로 현탁되었다. 테스트되는 화합물 또는 이의 용매의 동등량(DMSO)은 0.125% (v/v)의 최종 DMSO 농도에서 세포/혈청 혼합물에 첨가되었고, 이 혼합물은 1시간 동안 37°C에서 항온처리되었다. 별도로, 재조합 인간 TECK는 화학주성 완충액(HBSS + 0.1% BSA)으로 일반적으로 0.1 nM

내지 500 nM 범위로 희석되었고, 그 다음 29 μ L의 희석된 케모카인은 ChemoTX® 플레이트의 하부 웰에 배치되었다. 5- μ m(구멍 크기) 폴리탄산염 막은 플레이트 위에 배치되었고, 그리고 20 μ L의 세포/화합물 혼합물은 막의 각 웰로 이동되었다. 상기 플레이트는 37 °C에서 90분 동안 항온처리되었고, 그 다음 폴리탄산염 막은 제거되었고, 그리고 5 μ L의 DNA-삽입 물질 CyQUANT (Invitrogen, Carlsbad, CA)이 하부 웰에 추가되었다. 이동된 세포에 상응하는 형광의 양은 Spectrafluor Plus 플레이트 판독기(TECAN, San Jose, CA)를 이용하여 측정되었다.

[0352] A2 값은 다음의 식에 의해 산출되었고, 동등하게-활성인 케모카인 수준에서 오직 DMSO 대조군과 비교하여 테스트 화합물의 효과가 비교되었다:

[0353] $\text{Log}(A2) = \text{log}[\text{drug}(M)] - \text{log}[(A'/A)-1]$

[0354] 이때 A는 길항제 없이 항진제의 효과를 반영하고, A'는 주어진 약물의 농도 ([drug(M)])에서 길항제 존재 하에 항진제의 효과를 반영한다.

[0355] **생체내 효과 분석의 예시**

[0356] **CCR(9) 의존적 T 세포 트래피킹 모델에서 테스트 조절제의 평가**

[0357] 단일 세포 현탁액은 OT-I Tg CD45.1 마우스의 비장 및 임파구로부터 준비되었다. 15×10^6 의 총 세포(대략 3×10^6 CD8 T 세포)가 성별-일치된 동계유전적 CD45.2 C57BL/6n 마우스(8-10 주령)에게 주사되었다. 24시간 후, 동물들에게 25mg 오브알부민 단백질 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) + 10ug 콜레라 독소 (Calbiochem, San Diego, CA)가 경구 위관영양을 통하여 면역주사되었다. CCR(9) 길항제는 마우스 약리학을 통하여 지시된 시간틀에서 경구 오브알부민에 앞서 투여되었고, 내내 투여되었다. 면역주사후 5일 시점에서 동물은 안락사되었고, 소장이 수거되었다. Peyer의 패취가 제거되었고, PBS로 행귀낸 후, 장은 젖은 사각의 Optima fabric (Allegiance Healthcare) 상에서 개봉되었다. 마우스는 메스로 벗겨내고, 그 다음 10% 신생 송아지 혈청 및 DTT (1 mM)가 포함된 50ml의 배지에서 실온, 15분 동안 교반시켜 해리되었다. 원심분리 후, 펠렛은 10% 신생 송아지 혈청이 포함된 PBS에서 재현탁되고, 3분간 볼텍스된 후, 글라스 울 컬럼 (20-ml 주사기내에 1.6g이 채워짐; Fisher Scientific)을 통하여 신속하게 통과되었다. IEL은 Ficoll-Paque 그라디언트 상에서 추가 정제되었고, 유동 세포분석 분석을 위하여 mAbs로 착색되었다. 이전된 OT-I Tg CD45.1 T 세포는 유동 세포분석에 의해 탐지되고, 정량화되었다. 이 모델에서 본 발명의 화합물로 처리로 인하여 항원에 반응하여 소장으로 이동된 OT-I Tg CD45.1 T 세포의 빈도가 상당히 감소되었다.

[0358] **결장염의 세포 이동 모델에서 테스트 조절제의 평가**

[0359] Balb/c 마우스의 비장 및 임파구로부터 정제된 CD4+ CD25-T 세포의 단일 세포 현탁액이 생성되었다. 1×10^6 CD4+ CD25-T 세포는 그 다음 성별 및 연령-일치된 CB17 SCID 마우스로 이동되었다. 이동에 앞서 2시간전에 CD4+ CD25-수령 마우스는 비이클 또는 본 발명의 화합물을 제공받았다. 마우스는 질환이 발생될 때 체중이 감소되기 때문에 마우스의 체중은 매주 관찰되었다. 질환 진행이 느리거나 저해된 마우스는 비이클을 제공받은 마우스와 비교하여 체중에서 상당한 차이를 가질 것이다. 연구 종료시, 마우스의 결장의 무게를 측정하여, 평가하여 표적 조직의 리모델링이 평가되었다. 결장 조직 균질물 안에 사이토킨의 변화 또한 측정되었다. 본 발명의 화합물로의 치료는 소모성 관련 질환 뿐만 아니라 결장 리모델링 및 전-염증성 사이토킨 수준으로부터 상당한 보호를 초래한다.

[0360] **HIV 확산 저해 모델에서 테스트 조절제의 평가**

[0361] 골수/간/흉선, 또는 "BLT"마우스에서, 비만이 아닌 당뇨병 (NOD)/SCID 마우스 (내생성 T 및 B 세포의 부족)에게 SCID-hu 시스템에서와 같이 태아 흉선 및 간 오르가노이드가 외과적으로 이식된다. 상기 마우스는 그 다음 치사량에 가까운 양으로 방사능을 쬐고, 무린 골수에서 지역에서 취한 태아 간에서 획득된 자생 CD34⁺ 줄기 세포가 이식되었고, 효과적으로 인간 골수 이식물을 수용하고, 성숙한 T 및 B 세포 임파구, 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포가 포함된 말초 혈액에서 인간 세포 범위가 생성되며, 이들 모두는 간, 폐 및 위장관이 포함된 장기 및 조직의 방대한 침윤을 보여준다. 이식 후, 본 발명의 화합물은 T 세포/HIV 상호작용의 주요 원천인 위장관으로 인간 세포의 트래피킹을 저해시키기 위하여 이식된 마우스에게 투여되었다. 화합물의 효과는 표준 기술에 의해 혈액 바이러스 로드의 감소로 평가된다.

[0362] **관절염 모델에서 테스트 조절제의 평가**

[0363] 관절염에 의해 유도된 임상적 발목 부기에 있어서 조절제의 효과를 평가하기 위하여 17일간의 유형 II 콜라겐에 의해 유도된 관절염의 연구가 수행되었다. 랫 콜라겐에 의해 유도된 관절염은 다수의 항-관절염 물질의 전-임상 테스트에 광범위하게 이용되는 다중관절염의 실험 모델이다(Trentham et al., J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendele et al., Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele et al., Arthritis. Rheum. 42:498-506 (1999) 참고). 이 모델의 특징은 신뢰성있는 개시 및 확실한 진행, 그리고 용이하게 측정가능한 다중관절 염증, 판누스(pannus) 형성과 연관된 두드러진 연골 파괴 그리고 약한 내지 중간 수준의 골 재흡수 및 골막 골 증식이다.

[0364] 암컷 Lewis 랫(대략 0.2 kilograms)은 이소플루란으로 마취되고, 2 mg/mL 소의 유형 II 콜라겐이 포함된 Freund 불완전 어쥬번트가 꼬리 끝과 등의 두 부위에 17일 연구 0일차와 6일차에 주사되었다. 테스트 조절물질은 다음 비이클에서 1mL/kg의 용적으로 100mg/kg의 투여분량에서 9일차부터 17일차까지 피하 주사에 의해 매일 투여된다(24.5 % Cremaphore EL, 24.5% 보통의 오일, 1% 벤질알코올 및 50% 증류수). 발목 뼈 직경의 칼리퍼 측정이 매일 실행되고, 관절 부기의 감소는 효과의 척도로 삼는다.

[0365] **퀘양성 결장염 모델에서 테스트 조절제의 평가**

[0366] P-당단백질 유전자가 부족한 MDR1a-녹아웃 마우스는 특정 병원균-없는 조건하에 자발적으로 결장염이 발생된다. 이들 동물에서 병리는 인간의 퀘양성 결장염과 유사한 Th1-유형 T 세포-매개된 염증으로 특징되었다. 질환은 출생후 대략 8-10주에 보통 발생하기 시작한다. 그러나, 질환이 나타날 시기와 최종 침투 수준은 상이한 동물 실험에 따라 상당히 달라진다.

[0367] MDR1a-녹아웃 마우스를 이용한 연구에서, 본 발명의 CCR(9) 길항제는 질환 개시를 지연시키는 능력에 대하여 예방적 투여로 평가되었다. 암컷 마우스 (n=34)에게 10주령에서 시작하여 14일간 연속적으로 피하 주사에 의해 매일 1회 10-100 mg/kg가 투여되었다. 상기 연구는 IBD-연관된 성장 지연에 대하여 평가되었고, 테스트된 화합물은 이 모델에서 효과가 있는 것으로 나타났다.

[0368] **천식 마우스 모델에서 테스트 조절제의 평가**

[0369] 본 실시예는 천식의 치료를 위한 길항제의 효과를 평가하는 과정을 설명한다. 천식 동물 모델은 표준 면역주사에 의해 실험 항원 (이를 테면 OVA)에 대하여 설치류를 민감하게 하고, 후속적으로 분무주입을 통하여 설치류 폐로 동일한 항원을 도입시켜 유도될 수 있다. 집단당 10마리 설치류가 포함된 일련의 3개 설치류 집단은 0일차에 인산염-완충된 염수(PBS)에서 100ug의 OVA와 함께 어쥬번트, 이를 테면 수산화 암모늄을 단일 i.p. 주사하여 민감화되도록 하였다. 민감화 후 11일차에 동물은 Plexiglas 챔버에 배치시키고, 초음파 네블라이즈(De Vilbliss)를 이용하여 30분간 분무된 OVA (1%)의 공격을 받도록 한다. 제 1 집단 마우스는 민감화 초기 그리고 그 이후 상이한 투여 일정에 따라 분무화된 OVA 공격을 받을 때까지 추가적으로 PBS와 Tween 0.5% i.p.를 제공받았다. 제 2 집단은 복막으로, 정맥으로, 피하로, 근육내, 경구 또는 다른 투여 방식을 통하여 민감화 초기 그리고 그 이후 상이한 투여 일정에 따라 분무화된 OVA 공격을 받을 때까지 상이한 투여분량의 CCR4 길항제를 제공받은 마우스 집단으로 구성된다. 제 3 집단은 양성 대조군으로써, 민감화 초기 그리고 그 이후 상이한 투여 일정에 따라 분무화된 OVA 공격을 받을 때까지 마우스 IL-10 i.p., 항-IL4 항체 i.p., 또는 항-IL5 항체 i.p로 처리된 집단으로 구성된다. 동물은 분무화된 OVA 공격 이후 상이한 시점에서 폐 기능, 기관지 폐포 세척액(BAL)내 세포 침윤, 폐의 조직학적 검사 그리고 혈청 OVA 특이적 IgE 역가에 대해 분석되었다. 전술한 상세한 설명은 제한적이기보다는 설명으로 간주되어야 하고, 모든 등가물이 포함된 다음의 청구범위는 본 발명의 사상 및 범주로 이해되어야 한다.