



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0053920
(43) 공개일자 2015년05월19일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7006177</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년09월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년03월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/059600</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/043437
국제공개일자 2014년03월20일</p> <p>(30) 우선권주장
61/700,536 2012년09월13일 미국(US)
61/767,378 2013년02월21일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)</p> <p>(72) 발명자
카실라스, 린다, 앤.
미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250
데마르티노, 마이클, 피.
미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 심미성</p> |
|--|---|

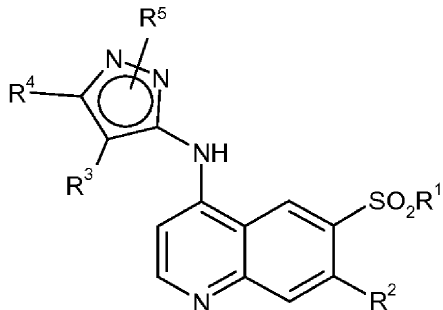
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 키나제 억제제로서의 아미노-퀴놀린

(57) 요약

하기 화학식 I을 갖는 화합물 및 그를 제조하고 사용하는 방법이 개시되어 있다.

<화학식 I>



상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07D 215/42 (2013.01)

(72) 발명자

하일레, 파멜라, 에이.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

멜만, 존, 에프.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

라만줄루, 조쉬, 엠.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

상하우스, 로버트, 주니어

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

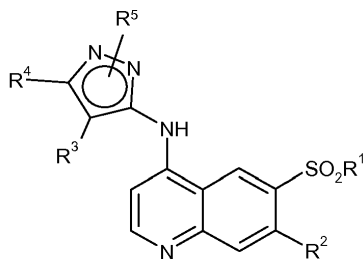
명세서

청구범위

청구항 1

- 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
 2-((4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)술폰닐)-2-메틸프로판-1-올,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-((2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-((2-메톡시에틸)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-(((3R,4R)-3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-(((2R,6S)-2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
 6-(tert-부틸술폰닐)-4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴놀린-7-올,
 2-[[4-[(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노]-7-(메틸옥시)-6-퀴놀리닐]술폰닐]에탄올,
 N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-[(1-메틸에틸)술폰닐]-7-(메틸옥시)-4-퀴놀린아민,
 6-(이소프로필-술폰닐)-7-메톡시-N-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)퀴놀린-4-아민,
 6-(tert-부틸술폰닐)-7-메톡시-N-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)퀴놀린-4-아민,
 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
 7-메톡시-N-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
 2-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)에탄올,
 6-(tert-부틸술폰닐)-7-(디플루오로메톡시)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)퀴놀린-4-아민, 또는
 7-(디플루오로메톡시)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
 또는 그의 염
 이 아닌, 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6원 헤테로시클로알킬이고, 여기서,

상기 (C₁-C₆)알킬은 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₂-C₆)알콕시, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄)알킬, -SO₂(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬 및 4-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6원 헤테로시클로알킬은 할로젠, -CF₃, 히드록실, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-, (C₁-C₄)알킬, 히드록시(C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고,

상기 (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6원 헤테로시클로알킬은 할로젠, -CF₃, 히드록실, 시아노, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-, (C₁-C₄)알킬, 히드록시(C₁-C₄)알킬-, 옥소 및 (C₁-C₄)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

R²는 플루오로, 히드록시, (C₁-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₆)알콕시-, (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 히드록시(C₂-C₆)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₄)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬-옥시-, 4-6원-헤테로시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-이고,

여기서 할로(C₁-C₆)알콕시- 기의 할로(C₁-C₆)알킬 모이어티 및 할로(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시- 기의 할로(C₁-C₄)알킬 모이어티는 1, 2 또는 3개의 플루오로 원자를 함유하고,

(C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시-의 (C₃-C₆)시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고,

4-6원 헤테로시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-의 4-6원 헤테로시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R³은 H, 메틸이고;

R⁴는 H, 메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

R⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 -CH₃, -CH(CH₃)₂ 또는 -C(CH₃)₃인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R²가 플루오로인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R²가 -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂CH₂OCF₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃ 또는 -OCH₂CH₂OCH₃인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R³ 및 R⁴가 둘 다 메틸이고, R⁵가 H인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올, (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올,

(S)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올,
6-(tert-부틸술폴닐)-7-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-아민,
6-(tert-부틸술폴닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-4-아민,
6-(tert-부틸술폴닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-4-아민,
6-(tert-부틸술폴닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민,
6-(tert-부틸술폴닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-플루오로퀴놀린-4-아민인
화합물 또는 그의 염.

청구항 7

1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

(R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올인 화합물 또는 그의 염.

청구항 9

1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

6-(tert-부틸술폴닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민인 화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염이 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

제11항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

치료 유효량의 제11항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제11항에 있어서, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제11항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 17

제13항에 있어서, 질환 또는 장애가 포도막염, 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군, 피부염, 급성 폐 손상, 제2형 당뇨병, 관절염, 류마티스 관절염, 궤양성 결장염, 크론병, 조기 발병 염증성 장 질환, 장외 염증성 장 질환, 실질 기관 이식에서의 허혈 재관류 손상의 예방, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 사르코이드증, 블라우 증후군/조기 발병 사르코이드증, 베게너 육아종증 및 간질성 폐 질환으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 RIP2 키나제를 억제하는 4-아미노-퀴놀린 및 그를 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 RIP2 키나제 억제제로서의 치환된 4-아미노-퀴놀린에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] CARD3, RICK, CARDIAK 또는 RIPK2로도 지칭되는 수용체 상호작용 단백질-2 (RIP2) 키나제는 선천성 면역 신호전달에 관여하는 TKL 패밀리에 속한/트레오닌 단백질 키나제이다. RIP2 키나제는 중간 (IM) 영역을 통해 연결된 N-말단 키나제 도메인 및 C-말단 카스파제-동원 도메인 (CARD)으로 구성된다 ((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975). RIP2 키나제의 CARD 도메인은 다른 CARD-함유 단백질, 예컨대 NOD1 및 NOD2와의 상호작용을 매개한다 ((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831; (2001) EMBO reports 2, 736-742). NOD1 및 NOD2는 선천성 면역 감지에서 주요 역할을 하는 세포질 수용체이다. 이들은 그람 양성 및 그람 음성 박테리아 병원체 둘 다를 인식하고, 특이적 펩티도글리칸 모티프인 디아미노피멜산 (즉, DAP) 및 뮤라밀 디펩티드 (MDP)에 의해 각각 활성화된다 ((2007) J Immunol 178, 2380-2386).

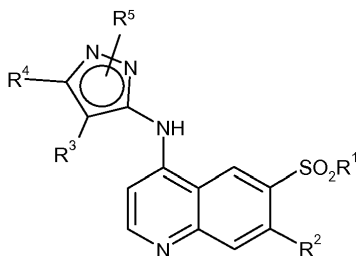
[0003] 활성화 후에, RIP2 키나제는 NOD1 또는 NOD2와 회합하여, NF- κ B 및 미토젠-활성화 단백질 키나제 활성화에 관여하는 다른 키나제 (TAK1, IKK $\alpha/\beta/\gamma$)를 취합하기 위한 분자 스캐폴드로서 주로 기능하는 것으로 보인다 ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20). RIP2 키나제는 TAK1 동원을 용이하게 하는 리신-209 상에서의 K63-연결 폴리우비퀴틴화를 겪는다 ((2008) EMBO Journal 27, 373-383). 이 잔기의 돌연변이는 NOD1/2 매개 NF- κ B 활성화를 막기 때문에, 이러한 번역후 변형이 신호전달에 요구된다. RIP2 키나제는 또한 세린-176 및 가능한 경우 다른 잔기 상에서 자가인산화를 겪는다 ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229). 키나제 테드 돌연변이체 (K47A) 및 비-선택적 소분자 억제제를 사용한 연구는 RIP2 키나제 활성이 RIP2 키나제 발현 및 신호전달의 안정성을 조절하는데 중요함을 입증하였다 ((2007) Biochem J 404, 179-190 and (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188).

[0004] RIP2-의존성 신호전달의 조절 이상은 자가염증성 질환과 관련되어 있다. NOD2의 NACHT-도메인에서의 기능 획득 돌연변이는 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증, 및 포도막염, 피부염 및 관절염을 특징으로 하는 소아 육아종성 질환을 야기한다 ((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; (2010) Rheumatology 49, 194-196). NOD2의 LRR-도메인에서의 돌연변이는 크론병에 대한 감수성과 강하게 관련되어 있다 ((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145-1154; (2009) Microbes and Infection 11, 912-918). NOD1에서의 돌연변이는 천식 ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) 및 조기 발병 및 장외 염증성 장 질환 ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250)과 연관되어 있다. 유전적 및 기능적 연구는 또한 다양한 다른 육아종성 장애, 예컨대 사르코이드증 ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89; (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) 및 베게너 육아종증 ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23)에서의 RIP2-의존성 신호전달의 역할을 시사하였다.

[0005] RIP2 키나제 활성의 강력하고 선택적인 소분자 억제제는 RIP2-의존성 염증유발 신호전달을 차단함으로써, RIP2 키나제 활성의 증가 및/또는 조절 이상을 특징으로 하는 자가염증성 질환에 치료 이익을 제공할 것이다.

발명의 내용

- [0006] 발명의 개요
- [0007] 본 발명은 6,7-이치환된-4-아미노-퀴놀린에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은
- [0008] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
- [0009] 2-((4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7-메톡시퀴놀린-6-일)술폰닐)-2-메틸프로판-1-올,
- [0010] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
- [0011] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-((2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
- [0012] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-((4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
- [0013] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-((2-메톡시에틸)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
- [0014] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시-6-(((3R,4R)-3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
- [0015] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-(((2R,6S)-2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
- [0016] 6-(tert-부틸술폰닐)-4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴놀린-7-올,
- [0017] 2-{{4-[(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노]-7-(메틸옥시)-6-퀴놀리닐}술폰닐}에탄올,
- [0018] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-[(1-메틸에틸)술폰닐]-7-(메틸옥시)-4-퀴놀린아민,
- [0019] 6-(이소프로필-술폰닐)-7-메톡시-N-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)퀴놀린-4-아민,
- [0020] 6-(tert-부틸술폰닐)-7-메톡시-N-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)퀴놀린-4-아민,
- [0021] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시퀴놀린-4-아민,
- [0022] 7-메톡시-N-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
- [0023] 2-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)에탄올,
- [0024] 6-(tert-부틸술폰닐)-7-(디플루오로메톡시)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)퀴놀린-4-아민, 또는
- [0025] 7-(디플루오로메톡시)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-((테트라히드로-2H-피란-4-일)술폰닐)퀴놀린-4-아민,
- [0026] 또는 그의 염
- [0027] 이 아닌, 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0028] <화학식 I>



- [0029] 상기 식에서,
- [0030] R¹은 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6원 헤테로시클로알킬이고, 여기서,
- [0031] R²은 (C₁-C₆)알킬, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₂-C₆)알콕시, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄)알킬,
- [0032]

-SO₂(C₁-C₄)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬 및 4-6원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6원 헤테로시클로알킬은 할로겐, -CF₃, 히드록실, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-, (C₁-C₄)알킬, 히드록시(C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0033] 상기 (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6원 헤테로시클로알킬은 할로겐, -CF₃, 히드록실, 시아노, 아미노, ((C₁-C₄)알킬)아미노-, ((C₁-C₄)알킬)((C₁-C₄)알킬)아미노-, (C₁-C₄)알킬, 히드록시(C₁-C₄)알킬-, 옥소 및 (C₁-C₄)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0034] R²는 플루오로, 히드록시, (C₁-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₆)알콕시-, (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 히드록시(C₂-C₆)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₄)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬-옥시-, 4-6원-헤테로시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-이고,

[0035] 여기서 할로(C₁-C₆)알콕시- 기의 할로(C₁-C₆)알킬 모이어티 및 할로(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시- 기의 할로(C₁-C₄)알킬 모이어티는 1, 2 또는 3개의 플루오로 원자를 함유하고,

[0036] (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 (C₃-C₆)시클로알콕시-의 (C₃-C₆)시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고,

[0037] 4-6원 헤테로시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-의 4-6원 헤테로시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C₁-C₆)알콕시 및 (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

[0038] R³은 H 또는 메틸이고;

[0039] R⁴는 H, 메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

[0040] R⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬이다.

[0041] 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염은 RIP2 키나제의 억제제이다.

[0042] 따라서, 본 발명은 또한 세포를 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP2 키나제를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0043] 본 발명은 추가로 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자 (인간 또는 다른 포유동물, 특히 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 예는 포도막염, 크론병, 궤양성 결장염, 조기 발병 및 장의 염증성 장 질환 및 육아종성 장애, 예컨대 사르코이드증, 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0044] 본 발명은 추가로 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드의 결정질 형태의 분말 X선 분말 회절 (PXRD) 패턴이다.

도 2는 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물의 결정질 형태의 PXRD 패턴이다.

도 3은 래트에 실시예 3의 화합물을 예비-투여한 다음 L18-MDP를 투여한 후에 얻은 래트 전혈 샘플에서의 IL-8

시토카인 반응을 도시킨 것이다.

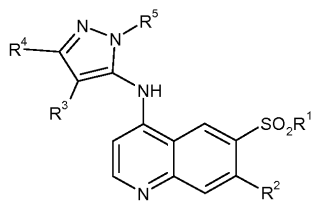
도 4는 래트에 실시예 9의 화합물을 예비-투여한 다음 L18-MDP를 투여한 후에 얻은 래트 전혈 샘플에서의 IL-8 시토카인 반응을 도시킨 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 명세서 전반에 걸쳐 제공된 화학식 I의 다양한 기 및 치환기에 대한 선택가능한 정의는 개별적으로 본원에 개시된 각각의 화합물 중, 뿐만 아니라 하나 이상의 화합물 중의 군을 구체적으로 설명하는 것으로 의도된다. 본 발명의 범위는 이들 기 및 치환기 정의의 임의의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 오직 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 "화학적으로 안정한" 것으로 고려되는 것들이다.

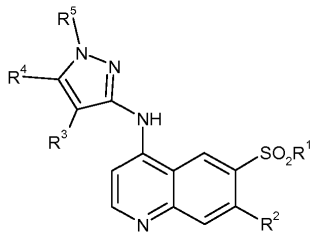
[0047] 통상의 기술자는 또한 화학식 I에서의 피라졸릴 모이어티가 하기 화학식 I-A 및 화학식 I-B에 의해 나타내어지는 피라졸 이성질체로서 존재할 수 있음을 인지할 것이다.

[0048] <화학식 I-A>



[0049]

[0050] <화학식 I-B>



[0051]

[0052] R⁵가 (C₁-C₃)알킬인 경우에, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 화학식 I-B에 의해 나타내어지는 위치이성질체 중 어느 하나로서, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. R⁵가 H인 경우에, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 화학식 I-B에 의해 나타내어지는 위치이성질체 중 어느 하나로서 명명될 수 있다. 예를 들어, R³ 및 R⁴가 둘 다 메틸이고, R⁵가 H인 경우에, 생성된 피라졸릴 모이어티는 3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일 모이어티 또는 4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일 모이어티로서 명명될 수 있음을 이해할 것이다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 예시적인 알킬은 메틸 (Me), 에틸 (Et), n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸 및 펜틸을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 "C₁-C₄ 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기 또는 모이어티를 지칭한다.

[0054] 용어 "알킬"이 다른 치환기와 조합하여 사용되는 경우, 예컨대 "할로알킬" 또는 "히드록시알킬" 또는 "아릴알킬"의 경우에, 용어 "알킬"은 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "아릴알킬"은 그의 알킬 모이어티가 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼이고 그의 아릴 모이어티가 본원에 정의된 바와 같은 것인 라디칼 -알킬아릴을 의미하는 것으로 의도되고, 벤질 기 (-CH₂-페닐)에 존재하는 결합 배열이 대표적이며; "할로(C₁-C₄)알킬" 또는 "(C₁-C₄)할로알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼인 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에서 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 라디칼을 의미하는 것으로 의도되고, 트리플루오로메틸 기 (-CF₃)가 대표적이다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬"은 비-방향족 포화 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 용어 "(C₃-

C₇시클로알킬"은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 예시적인 "(C₃-C₈)시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다.

- [0056] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 용어 "(C₁-C₄)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 적어도 1개에서 4개까지의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 "(C₁-C₄)알콕시" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] "아릴"은 1개 이상의 시클로알킬 고리로 융합될 수 있는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 탄화수소 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 일반적으로, 본 발명의 화합물에서, 아릴은 페닐이다.
- [0058] 헤테로시클릭 기 또는 모이어티는 적어도 2개의 상이한 원소 (탄소, 및 질소, 산소 및/또는 황 중 1개 이상)인 고리원 원자를 갖는 시클릭 기 또는 모이어티이고, 여기서 시클릭 기 또는 모이어티는 포화 또는 부분 불포화 (비-방향족; 예를 들어, 헤테로시클로알킬 기 또는 모이어티) 또는 완전 불포화 (방향족; 예를 들어, 헤테로아릴 기 또는 모이어티)일 수 있다.
- [0059] "헤테로시클로알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화인 비-방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 헤테로시클로알킬의 예시적인 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리닐 (또는 피롤리디닐), 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로-2H-1,4-티아지닐, 테트라히드로푸릴 (또는 테트라히드로푸라닐), 디히드로푸릴, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 피라졸리닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로[3.3.1]노닐, 아자비시클로[4.3.0]노닐, 옥사비시클로[2.2.1]헵틸 및 1,5,9-트리아자시클로도데실을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0060] 헤테로시클로알킬 기는 1개의 헤테로원자를 함유하는 4-원 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 옥세타닐, 티에타닐 및 아제티디닐을 포함한다.
- [0061] 헤테로시클로알킬 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고 1 또는 2개의 추가의 질소 원자를 임의로 함유하거나 또는 1개의 추가의 산소 또는 황 원자를 임의로 함유하는 5-원 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 피롤리닐 (또는 피롤리디닐), 테트라히드로푸릴 (또는 테트라히드로푸라닐), 테트라히드로티에닐, 디히드로푸릴, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 이미다졸리닐, 피라졸리닐, 1,3-디옥솔라닐 및 1,3-옥사티올란-2-온-일을 포함한다.
- [0062] 헤테로시클로알킬 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고 1 또는 2개의 추가의 질소 원자 또는 1개의 추가의 산소 또는 황 원자를 임의로 함유하는 6-원 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 피페리디닐 (또는 피페리디닐), 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴란-4-일, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로-2H-1,4-티아지닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티아닐 및 1,3-디티아닐이다.
- [0063] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 비롯한 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 지칭한다. 이 용어는 또한 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 비롯한 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는, 헤테로시클로알킬 고리 모이어티에 융합된 아릴 고리 모이어티를 함유하는 비시클릭 헤테로시클릭-아릴 화합물을 포괄한다. 헤테로아릴의 예시적인 예는 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸릴 (또는 푸라닐), 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피리디닐 (또는 피리디닐), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조[b]티에닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 크로메닐, 크로마닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 신놀리닐, 프테리디닐 및 이소티아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5-원 및/또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 기이다. 선택된 5-원 헤테로아릴 기는 1개의 질소, 산소 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하고, 1, 2 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 임의로 함유한다. 선택된 6-원 헤테로아릴 기는 1, 2, 3 또는 4개의 질소 고리 헤테로원자를 함유한다. 선택된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 기는 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸릴 (푸라닐), 이소티아졸릴, 이속사졸

릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 또는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐을 포함한다.

- [0065] 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 9-원 또는 10-원 모노시클릭 헤테로아릴 기이다. 선택된 9-10원 헤테로아릴 기는 1개의 질소, 산소 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하고, 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 질소 고리 원자를 임의로 함유한다.
- [0066] 헤테로아릴 기는 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1,3-벤족사티올-2-온-일 (2-옥소-1,3-벤족사티올릴), 퓨리닐 및 이미다조피리디닐을 포함하는 9-원 헤테로아릴 기를 포함한다.
- [0067] 헤테로아릴 기는 크로메닐, 크로마닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 신놀리닐 및 프테리디닐을 포함하는 10-원 헤테로아릴 기를 포함한다.
- [0068] 용어 헤테로시클릭, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 고리 질소 헤테로원자가 임의로 산화된 경우 (예를 들어, N-옥시드를 함유하는 헤테로시클릭 기, 예컨대 피리딘-N-옥시드) 또는 고리 황 헤테로원자가 임의로 산화된 경우 (예를 들어, 술폰 또는 술폭시드 모이어티를 함유하는 헤테로시클릭 기, 예컨대 테트라히드로티에닐-1-옥시드 (테트라히드로티에닐 술폭시드) 또는 테트라히드로티에닐-1,1-디옥시드 (테트라히드로티에닐 술폰))의 안정한 헤테로시클릭 기를 포괄하는 것으로 의도됨을 이해해야 한다.
- [0069] "옥소"는 이중-결합 산소 모이어티를 나타내고; 예를 들어, 탄소 원자에 직접 부착되는 경우에 카르보닐 모이어티 (C = O)를 형성한다. 용어 "할로젠" 및 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 아이오도 치환기를 나타낸다. "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 -OH를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0070] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "본 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉 그의 임의의 염 또는 비-염 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서) 및 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태) 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 특정한 다형체 형태, 용매화물 형태, 예컨대 수화물 형태 (예를 들어, 1수화물, 2수화물, 3수화물 및 반수화물)) 포함), 및 다양한 형태의 혼합물 (염의 수화물)인 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 의미한다.
- [0071] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "임의로 치환된"은 기 (예컨대 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기) 또는 고리 또는 모이어티 (예컨대 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 또는 모이어티)가 비치환될 수 있거나, 또는 기, 고리 또는 모이어티가 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있음을 나타낸다. 기가 다수의 대안적인 기로부터 선택될 수 있는 경우에, 선택된 기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0072] 용어 "독립적으로"는, 1개 초과인 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택되는 경우에, 이들 치환기가 동일하거나 또는 상이할 수 있음을 의미한다.
- [0073] 추가 실시양태에서, R¹은 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6-원 헤테로시클로알킬 기이고, 여기서
- [0074] 상기 (C₁-C₆)알킬은 히드록실, (C₁-C₂)알콕시, (C₁-C₂)알콕시(C₂-C₃)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬 ((C₁-C₄)알킬 또는 히드록시(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환됨) 또는 4-6-원 헤테로시클로알킬 ((C₁-C₄)알킬 또는 할로젠에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환되고,
- [0075] 상기 (C₃-C₆)시클로알킬 또는 4-6-원 헤테로시클로알킬은 할로젠, (C₁-C₄)알킬 및 히드록시(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고,
- [0076] 여기서 임의의 상기 4-6원 헤테로시클로알킬 기는 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 특히, 이러한 실시양태에서, R¹이 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬인 경우에, 상기 (C₁-C₆)알킬은 히드록실, (C₁-C₂)알콕시 및 (C₁-C₂)알콕시(C₂-C₃)알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환된다.

- [0077] R¹이 헤테로시클로알킬 기인 경우에, 헤테로시클로알킬 기는 고리 탄소 원자에 의해 -SO₂R¹ 모이어티의 황 원자에 결합됨을 이해해야 한다.
- [0078] 또 다른 실시양태에서, R¹은 1-9개의 할로젠 원자를 함유하는 할로(C₁-C₄)알킬이다. 특정한 실시양태에서, R¹은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 할로젠 원자, 구체적으로 플루오린 원자 (플루오로)를 함유하는 할로(C₁-C₃)알킬, 구체적으로 할로(C₁-C₂)알킬이다.
- [0079] 본 발명의 한 실시양태에서, R¹은 비치환된 (C₁-C₅)알킬이다. 본 발명의 화합물의 추가 실시양태에서, R¹은 비치환된 (C₁-C₄)알킬 기이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 히드록실, (C₁-C₂)알콕시 또는 (C₁-C₂)알콕시(C₂-C₃)알콕시-기에 의해 치환된 (C₁-C₅)알킬 기, 구체적으로 (C₁-C₄)알킬 기이다. 추가 실시양태에서, R¹은 1개의 히드록실 기에 의해 치환된 (C₁-C₅)알킬, 구체적으로 (C₁-C₄)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 (C₁-C₄)알킬 또는 플루오로 기에 의해 임의로 치환된 4-6-원 헤테로시클로알킬 기이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 테트라히드로피라닐 기이다.
- [0080] 한 실시양태에서, R¹은 -CH₃, -CH(CH₃)₂ 또는 -C(CH₃)₃이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 -CH₂CH₂OH 또는 -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ 또는 -CF(CH₃)₂이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 테트라히드로-2H-피란-4-일이다. 추가 실시양태에서, R¹은 -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)₂OH 또는 -CH₂CH(CH₃)OH이다. 추가 실시양태에서, R¹은 옥시란-3-일, 3-메틸-옥시라니-3-일, 4-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일, 3-메틸테트라히드로푸란-3-일 또는 2-메틸테트라히드로푸란-3-일이다. 특정한 실시양태에서, R¹은 -C(CH₃)₃이다.
- [0081] 본 발명의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R²는 할로젠, 히드록시, (C₁-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₄)알콕시-, (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 히드록시(C₂-C₆)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₄)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬-옥시-, 4-6원-헤테로시클로알킬(C₁-C₄)알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-이다.
- [0082] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R²는 플루오로, 히드록시, (C₁-C₄)알콕시-, 할로(C₁-C₃)알콕시-, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알콕시-, 5-6-원-헤테로시클로알킬-옥시-, (C₁-C₃)알콕시(C₂-C₄)알콕시-, 할로(C₁-C₂)알콕시(C₂-C₄)알콕시- 또는 히드록시(C₂-C₄)알콕시-이다.
- [0083] 추가 실시양태에서, R²는 플루오로이거나 또는 R²는 할로(C₁-C₆)알콕시-, (C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시-, 할로(C₁-C₄)알콕시(C₂-C₆)알콕시- 또는 히드록시(C₂-C₆)알콕시-이다.
- [0084] 한 실시양태에서, R²는 클로로, -OH, -OCH₃, -OCF₂H, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OC(CH₃)₂CH₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂-시클로헥실 또는 -O-테트라히드로-2H-피란-4-일이다.
- [0085] 또 다른 실시양태에서, R²는 플루오로이거나 또는 R²는 -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CHF₂, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)OH 또는 -OCH₂CH₂OCF₃이다.
- [0086] 또 다른 실시양태에서, R²는 -OCH₂-시클로프로필, -OCH₂-테트라히드로푸란-2-일, -OCH₂-테트라히드로푸란-3-일, -OCH₂-테트라히드로-2H-피란-2-일, -OCH₂-테트라히드로-2H-피란-3-일, -OCH₂-테트라히드로-2H-피란-4-일 또는

-OCH₂-옥시란-3-일이다.

[0087] 또 다른 실시양태에서, R²는 플루오로이거나 또는 R²는 -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃ 또는 -OCH₂CH₂OCF₃이다. 또 다른 실시양태에서, R²는 -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH 또는 -OCH₂CH₂OCH₃이다.

[0088] 본 발명의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R³은 H 또는 메틸이고, R⁴는 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R⁵는 H 또는 메틸이다. 추가 실시양태에서, R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 메틸이다. 추가 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 둘 다 메틸이고, R⁵는 H이다.

[0089] 본 발명의 대표적인 화합물은 실시예 1-10의 화합물을 포함한다.

[0090] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은

[0091] 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올,
 [0092] (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올,
 [0093] (S)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올,
 [0094] 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올,
 [0095] 6-(tert-부틸술폰닐)-7-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-아민,
 [0096] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-4-아민,
 [0097] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-4-아민,
 [0098] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 및
 [0099] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-플루오로퀴놀린-4-아민,

[0100] 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염

[0101] 으로부터 선택된다.

[0102] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화합물:

[0103] 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올;
 [0104] 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올;
 [0105] 6-(tert-부틸술폰닐)-7-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-아민;
 [0106] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-4-아민;
 [0107] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민;
 [0108] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-4-아민;
 [0109] 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-플루오로퀴놀린-4-아민;

[0110] 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염

[0111] 을 포함한다.

[0112] 본 발명은 유리 염기로서 및 그의 염으로서의, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염으로서의 화학식 I의 화합물을 포괄함이 인지될 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 유리 염기 형태의 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 수화 형태, 예컨대 1수화물로 존재할 수 있음이 추가로 인지될 것이다.

[0113] 본 발명의 특정한 화합물은 유리 염기로서 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-

((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 염이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유리 염기로서의 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 (S)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 (S)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 염이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 (S)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0115] 본 발명의 특정한 화합물은 유리 염기로서의 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올이다. 본 발명의 한 구체적 실시양태는 화합물 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 염이다. 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태는 화합물 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본 발명의 한 구체적 실시양태는 화합물 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드이다. 본 발명의 추가의 구체적 실시양태는 도 1의 PXRD를 갖는 화합물 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드이다.

[0116] 본 발명의 또 다른 특정한 화합물은 유리 염기로서의 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올이다. 본 발명의 한 구체적 실시양태는 화합물 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 또는 그의 염이다. 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태는 화합물 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0117] 본 발명의 또 다른 특정한 화합물은 유리 염기로서의 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민이다. 본 발명의 한 구체적 실시양태는 화합물 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민 또는 그의 염이다. 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태는 화합물 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본 발명의 또 다른 구체적 실시양태는 화합물 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드이다. 본 발명의 화합물의 추가의 구체적 실시양태는 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물이다. 본 발명의 화합물의 추가의 구체적 실시양태는 도 2의 PXRD를 갖는 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물이다.

[0118] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 기재된 구체적 화합물, 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0119] 한 실시양태에서, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP2 키나제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0120] 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0121] 본 발명은 추가로 RIP2 키나제를 억제하고/거나 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

- [0122] 화학식 I에 따른 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 (키랄 중심으로도 지칭됨)을 함유할 수 있고, 이에 따라 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 중심, 예컨대 키랄 탄소가 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화합물 명칭)에 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조에 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 명시되어 있지 않은 경우에, 화합물, 화합물 명칭 또는 구조는 모든 개별 입체이성질체 및 그의 모든 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 따라서, 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 화학식 I에 따른 화합물은 라세미 혼합물, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물 또는 거울상이성질체적으로 순수한 개별 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 상기로부터, 화합물 명칭 1-((6-(tert-부틸술포닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올의 사용은 모든 개별 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포괄함이 인지될 것이다.
- [0123] 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하는 화학식 I에 따른 화합물의 개별 입체이성질체는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 분해될 수 있다. 예를 들어, 이러한 분해는 (1) 부분입체이성질체 염, 착물 또는 다른 유도체의 형성에 의해; (2) 입체이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응에 의해, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원에 의해; 또는 (3) 키랄 환경, 예를 들어 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카와 같은 키랄 지지체 상에서의 또는 키랄 용매의 존재 하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 통상의 기술자는, 목적인 입체이성질체를 상기 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 다른 화학 물질로 전환시키는 경우에, 목적인 형태를 유리시키기 위해 추가의 단계가 요구됨을 인지할 것이다. 대안적으로, 특정한 입체이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용한 비대칭 합성에 의해, 또는 한 거울상이성질체를 비대칭 변환에 의해 다른 것으로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.
- [0124] 본 발명의 화합물의 고체 형태는 결정질 형태, 비-결정질 형태 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 결정질 형태는 또한 다형성 (즉, 다양한 결정질 형태로 존재하는 능력)을 나타낼 수 있다. 이들 다양한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로서 공지되어 있다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 패키징, 기하학적 배열, 및 결정질 고체 상태의 다른 서술적 특성이 상이하다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성, 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 확인에 사용될 수 있는 상이한 용점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 통상의 기술자는, 예를 들어 화합물을 결정화/재결정화하는데 사용되는 조건을 변화시키거나 또는 조정함으로써 다양한 다형체를 제조할 수 있음을 인지할 것이다.
- [0125] 본 발명의 화합물 (I)이 염기인 (염기성 모이어티를 함유하는) 경우에, 목적인 염 형태는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 이용하거나, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산 등을 이용하거나, 또는 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산을 이용하거나, 또는 알파-히드록시 산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산을 이용하거나, 또는 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산을 이용하거나, 또는 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산을 이용하거나, 또는 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등을 이용한 유리 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다.
- [0126] 적합한 부가염은 아세테이트, p-아미노벤조에이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스메틸렌살리실레이트, 비스페이트, 비타르테이트, 보레이트, 에데트산칼슘, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라블라네이트, 시트레이트, 시클로헥실술포네이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로푸마레이트, 히드로젠 포스페이트, 히드로아이오다이드, 히드로말레이트, 히드로숙시네이트, 히드록시나프토에이트, 이세티오네이트, 이타코네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술포에이트, 모노포타슘 말레에이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥살로아세테이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔메이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피루베이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술포에이트, 탄네이트, 타르테이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트 및 발레이트를 포함한다.
- [0127] 다른 예시적인 산 부가염은 피로술포에이트, 술포아이트, 비술포아이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 수베레이트, 세바케이트, 부틴-1,4-디오에이트, 핵신-1,6-디오에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드

록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부트레이트, 락테이트, γ -히드록시부티레이트, 만델레이트, 및 술포네이트, 예컨대 크실렌술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다.

[0128] 염기성 화합물이 염으로서 단리되는 경우에, 그 화합물의 상응하는 유리 염기 형태는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 무기 또는 유기 염기, 적합하게는 화합물의 유리 염기 형태보다 높은 pK_a를 갖는 무기 또는 유기 염기를 이용한 염의 처리에 의해 제조될 수 있다.

[0129] 본 발명의 화합물이 산인 (산성 모이어티를 함유하는) 경우에, 목적인 염은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물 등을 이용한 유리 산의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 N-메틸-D-글루카민, 디에틸아민, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 에틸렌 디아민, 디시클로헥실아민, 에탄올아민, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염, 뿐만 아니라 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망가니즈, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함한다.

[0130] 의약에서의 화학식 I의 화합물의 염의 잠재적인 용도 때문에, 이는 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다. 적합한 제약상 허용되는 염은 산 또는 염기 부가염, 예컨대 문헌 [Berge, Bighley and Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19; "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition," P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley, Hoboken, NJ, US (2011)]에 기재된 것들을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는"은, 과도한 독성, 자극, 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는, 타당한 의학적 판단의 범위 내에 있는 화합물, 물질, 조성물 및 투여 형태를 지칭한다.

[0131] "제약상 허용되는 염(들)"은 제약 용도에 적합한 화합물을 지칭한다. 의약에 사용하기에 적합한 화학식 I의 화합물의 염 및 용매화물 (예를 들어, 수화물 및 염의 수화물) 형태는 반대이온 또는 회합된 용매가 제약상 허용되는 것인 것들이다. 그러나, 예를 들어 본 발명의 다른 화합물 및 그의 염 및 용매화물의 제조에서 중간체로서 사용하기 위해, 제약상 허용되지 않는 반대이온 또는 회합된 용매를 갖는 염 및 용매화물도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0132] 제약상 허용되는 산 부가염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 캄포레이트, 캄포르-술포네이트 (캄실레이트), 카프레이트 (데카노에이트), 카프로에이트 (헥사노에이트), 카프릴레이트 (옥타노에이트), 카르보네이트, 비카르보네이트, 신나메이트, 시트레이트, 시클라메이트, 도데실술포에이트 (에스톨레이트), 에탄-1,2-디술포네이트 (에디실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (뮤케이트), 젠티세이트 (2,5-디히드록시벤조에이트), 글루코헵토네이트 (글루셉테이트), 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스포레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 나프탈렌-1,5-디술포네이트 (나프디실레이트), 나프탈렌-술포네이트 (나프실레이트), 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파오에이트, 포스페이트, 디포스페이트, 프로프리오네이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데실레네이트, 1-히드록시-2-나프토에이트, 2,2-디클로로아세테이트, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 2-옥소글루타레이트, 4-아세트아미도벤조에이트 및 4-아미노살리실레이트를 포함한다. 한 실시양태에서 제약상 허용되는 산 부가염은 히드로클로라이드이다. 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 트리플루오로아세테이트가, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 단리에 사용될 수 있고, 이는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0133] 제약상 허용되는 염기 부가염의 예는 암모늄, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염, 아연 염, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피롤린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린, 리신 및 아르기닌을 포함한다.

[0134] 본 발명의 특정 화합물은 산 (화합물이 염기성 모이어티를 함유하는 경우) 또는 염기 (화합물이 산성 모이어티를 함유하는 경우)의 하나 이상의 등가물과 염을 형성할 수 있다. 본 발명은 그의 범위 내에 모든 가능한 화학

량론적 및 비-화학량론적 염 형태를 포함한다.

[0135] 염기성 및 산성 모이어티 둘 다를 갖는 본 발명의 화합물은 쓰비터이온, 염기성 모이어티의 산 부가염 또는 산성 모이어티의 염기 염의 형태일 수 있다.

[0136] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 한 제약상 허용되는 염을 본 발명의 화합물의 또 다른 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 것을 제공한다.

[0137] 염기성 화합물이 염으로서 단리되는 경우에, 그 화합물의 상응하는 유리 산 또는 유기 염기 형태는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0138] 결정질 형태인 화학식 I의 화합물의 염의 용매화물을 비롯한 화학식 I의 화합물의 용매화물에 대해, 통상의 기술자는 결정화 동안 용매 분자가 결정질 격자 내로 혼입된 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있음을 인지할 것이다. 용매화물은 비수성 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민 및 EtOAc를 포함할 수 있거나, 또는 이는 결정질 격자 내로 혼입된 용매로서의 물을 포함할 수 있다. 물이 결정질 격자에 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로서 지칭된다. 수화물은 화학량론적 수화물, 뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명은 이러한 모든 용매화물, 특히 수화물, 예를 들어 1수화물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 용매화물로서의, 특히 수화물, 예컨대 1수화물로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

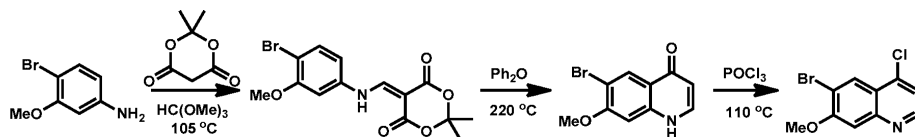
[0139] 화학식 I의 화합물은 제약 조성물에 사용하기 위한 것으로 의도되기 때문에, 이는 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 적어도 60%의 순도, 보다 적합하게는 적어도 75%의 순도, 바람직하게는 적어도 85%의 순도, 특히 적어도 98%의 순도 (%는 중량 대 중량 기준임)로 제공됨을 쉽게 이해할 것이다. 화합물의 불순한 제제는 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0140] 일반적 합성 방법

[0141] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 예시된 합성 절차를 사용하거나 또는 숙련된 유기 화학자의 지식에 의지하여 수득할 수 있다. 이들 반응식에 제공된 합성은, 필요한 경우 적합하게 보호하여 본원에 개략화된 반응과의 상용성을 달성하는 적절한 전구체를 사용하여 다양하고 상이한 치환기를 갖는 본 발명의 화합물을 제조하는데 적용가능하다. 필요한 경우의 후속적 탈보호는 일반적으로 개시된 성질의 화합물을 제공한다. 반응식은 단지 화학식 I의 화합물을 이용하여 나타내지만, 이는 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 방법의 예시이다.

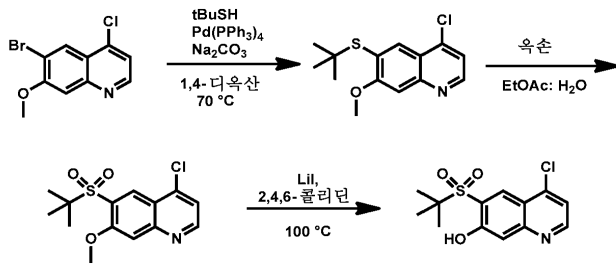
[0142] 중간체 (본 발명의 화합물의 제조에 사용된 화합물)는 또한 염으로서 존재할 수 있다. 따라서, 중간체에 관하여, 어구 "화학식 (번호)의 화합물(들)"은 그 구조 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.

[0143] 반응식 1: 6-브로모-4-클로로-7-(메틸옥시)퀴놀린은 멜드럼산과 아닐린의 축합 후 히드록시퀴놀린으로의 고리화를 통해 합성할 수 있다. $POCl_3$ 을 이용하여 히드록시퀴놀린의 클로로퀴놀린으로의 전환을 달성할 수 있다.



[0144]

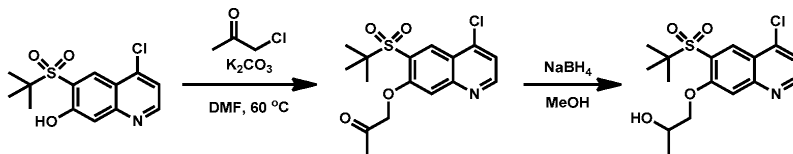
[0145] 반응식 2: 6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로퀴놀린-7-올은 아릴 브로마이드의 팔라듐-촉매화 치환 후 티오에테르의 술포닐기의 옥손-매개 산화 및 LiI를 이용한 후속적 탈메틸화를 통해 합성할 수 있다.



[0146]

[0147]

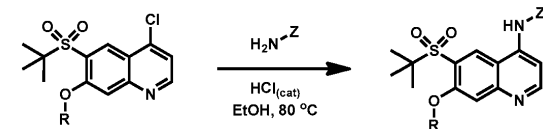
반응식 3: 1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올은 클로로아세톤을 이용한 7-퀴놀리놀의 알킬화 및 수소화붕소나트륨을 이용한 후속적 환원을 통해 제조할 수 있다.



[0148]

[0149]

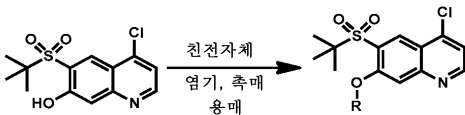
반응식 4: 치환기 "Z" 기는, 촉매 HCl에 의해 매개되는 승온에서의 에탄올 중 적절한 방향족 아민을 이용한 클로로퀴놀린 코어의 처리에 의해 "R^a"를 고정시킨 후에 퀴놀린 코어에 부가할 수 있다. N-메틸피롤리디논을 또한 100°C에서 중성 조건 (HCl 없음) 하에 이 반응을 위한 용매로서 사용할 수 있다.



[0150]

[0151]

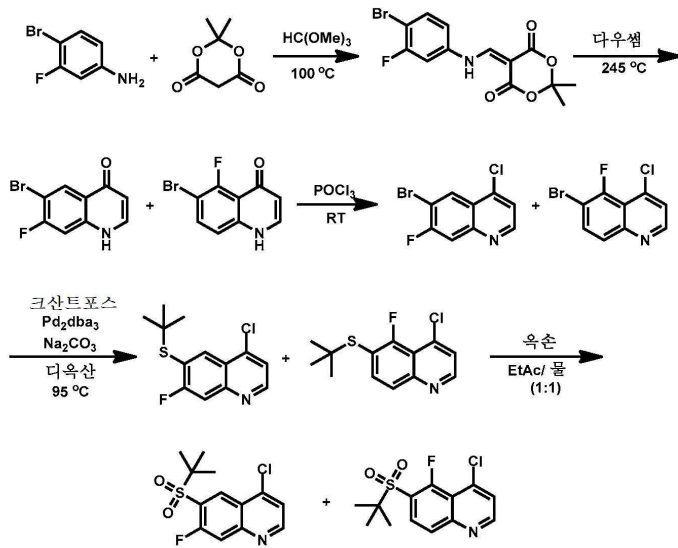
반응식 5: 치환기 "R^a"는, 0°C - 100°C 범위의 온도에서 용매, 예컨대 DMF 또는 아세토니트릴 중에서 촉매 (예컨대 NaI)의 존재 또는 부재 하에 염기, 일반적으로 NaH, K₂CO₃ 또는 KOtBu의 작용 하에 친전자체, 예컨대 알킬 할라이드 또는 에폭시드의 알킬화를 통해 7-퀴놀리놀에 부가할 수 있다. 이 반응은 또한 히드록시알킬 기를 통한 미즈노부 치환을 통해 행할 수도 있다.



[0152]

[0153]

반응식 6: 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-플루오로퀴놀린 / 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-5-플루오로퀴놀린은 멜드럼산과 4-브로모-3-플루오로아닐린의 축합 후 플루오로퀴놀린의 5- 및 7-이성질체로의 고리화를 통해 합성할 수 있다. 이들 이성질체를 POCl₃을 이용하여 염소화하고, 후속적으로 팔라듐 촉매 티오에테르 형성 및 옥손을 이용한 술폰으로의 산화를 수행할 수 있다. 최종적인 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-플루오로퀴놀린 및 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-5-플루오로퀴놀린은 정상 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리가능하다.



[0154]

[0155]

본 발명의 화합물은 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애, 특히 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애, 예컨대 포도막염, 인터류킨-1 전환 효소 (ICE, 또한 카스파제-1로도 공지됨) 연관 열 증후군 (ICE 열), 피부염, 급성 폐 손상, 제2형 당뇨병, 관절염 (구체적으로 류마티스 관절염), 염증성 장 장애 (예컨대 궤양성 결장염 및 크론병), 조기 발병 염증성 장 질환, 장의 염증성 장 질환, 심장 수술, 기관 이식, 폐혈증 및 다른 상해에 의해 유발된 반응 허혈에서의 실질 기관 (구체적으로 신장)의 허혈 재관류 손상의 예방, 간 질환 (비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염 및 자가면역 간염), 알레르기성 질환 (예컨대 천식), 이식 반응 (예컨대 이식편 대 숙주 질환), 자가면역 질환 (예컨대 전신 홍반성 루푸스 및 다발성 경화증) 및 육아종성 장애 (예컨대 사르코이드증, 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증, 베게너 육아종증 및 간질성 폐 질환)의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0156]

본 발명의 화합물은 포도막염, ICE 열, 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증, 궤양성 결장염, 크론병, 베게너 육아종증 및 사르코이드증의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0157]

한 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포도막염의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 포도막염을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 블라우 증후군의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 블라우 증후군을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 조기 발병 사르코이드증의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 조기 발병 사르코이드증을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 궤양성 결장염의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 궤양성 결장염을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 크론병의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 크론병을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 베게너 육아종증의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 베게너 육아종증을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사르코이드증의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 사르코이드증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0158]

RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료, 또는 보다 광범위하게는 비제한적으로 알레르기성 질환, 자가면역 질환을 포함하는 면역 매개 질환의 치료, 이식 거부의 예방 등은 본 발명의 화합물을 단독요법으로서, 또는 특히 난치성 사례의 치료를 위한 이중 또는 다중 조합 요법에서, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 치료 유효량으로 투여될 수 있는 다른 항염증 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하여 사용함으로써 달성될 수 있다.

- [0159] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여 및 적어도 하나의 다른 치료 활성제의 사용을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조합 요법은 적어도 하나의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 적어도 하나의 다른 치료 활성제의 투여를 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 그의 제약상 허용되는 염 및 다른 치료 활성제(들)는 단일 제약 조성물에서 함께, 또는 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여되는 경우에는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물(들) 및 그의 제약상 허용되는 염 및 다른 치료 활성제(들)의 양 및 상대적 투여 시점은 목적인 조합 치료 효과가 달성되도록 선택될 것이다. 따라서, 추가 측면에서는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 다른 치료 활성제와 함께 포함하는 조합물이 제공된다.
- [0160] 따라서, 한 측면에서, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물은 하나 이상의 다른 치료제, 예를 들어 항염증제 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하여 사용되거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0161] 본 발명의 화합물은 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증을 치료하기 위해 코르티코스테로이드 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하거나; 또는 크론병을 치료하기 위해 항-TNF 생물제제 또는 다른 항염증 생물제제와 조합하거나; 또는 궤양성 결장염을 치료하기 위해 5-ASA (메살라민) 또는 술파살라진과 조합하거나; 또는 베게너 육아종증 또는 사르코이드증 또는 간질성 폐 질환을 치료하기 위해 저용량 코르티코스테로이드 및/또는 메토티렉세이트와 조합하거나; 또는 류마티스 관절염을 치료하기 위해 생물제제 (예를 들어, 항-TNF, 항-IL-6 등)와 조합하거나; 또는 ICE 열을 치료하기 위해 항-IL6 및/또는 메토티렉세이트와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0162] 적합한 항염증제의 예는 5-아미노살리실산 및 메살라민 제제, 술파살라진, 히드록시클로로퀸, 티오퓨린 (아자티오프린, 메르캅토피린), 메토티렉세이트, 시클로포스파미드, 시클로스포린, JAK 억제제 (토파시티닙), 코르티코스테로이드, 특히 저용량 코르티코스테로이드 (예컨대 프레드니손 (델타손(Deltasone)®) 및 분테소니드), 및 항염증 생물제제, 예컨대 항-IL6R mAb (악템라(Actemra)® (토실리주맵)), 항-IL6 생물제제, 항-IL1 또는 IL12 또는 IL23 생물제제 (우스테키누맵 (스텔라라(Stelara)®)), 항-인테그린 작용제 (나탈리주맵 (티사브리(Tysabri)®)), 항-CD20 mAb (리툭시맵 (리툭산(Rituxan)®) 및 오파투무맵 (아르제라(Arzerra)®)), 및 기타 작용제, 예컨대 아바타셉트 (오렌시아(Orencia)®), 아나킨라 (키네레트(Kineret)®) 및 벨리루맵 (벤리스타(Benlysta)®), CD4 생물제제, 및 T-세포 또는 B-세포 수용체 또는 인터류킨에 대한 다른 시토키인 억제제 또는 생물제제를 포함한다. 적합한 항-TNF 작용제의 예는 항-TNF 생물제제, 예컨대 엔브렐(Enbrel)® (에타네르셉트), 휴미라(Humira)® (아달리무맵), 레미케이드(Remicade)® (인플릭시맵), 심지아(Cimzia)® (세르톨리주맵) 및 심포니(Simponi)® (골리무맵)를 포함한다.
- [0163] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다.
- [0164] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포도막염, 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군, 피부염, 급성 폐 손상, 제2형 당뇨병, 관절염, 류마티스 관절염, 궤양성 결장염, 크론병, 조기 발병 염증성 장 질환, 장외 염증성 장 질환, 실질 기관 이식에서의 허혈 재관류 손상의 예방, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 사르코이드증, 블라우 증후군/조기 발병 사르코이드증, 베게너 육아종증 또는 간질성 폐 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포도막염의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 블라우 증후군의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 조기 발병 사르코이드증의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 궤양성 결장염의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 크론병의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또

다른 실시양태에서, 본 발명은 조기 발병 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 장외 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 베게너 육아종증의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 사르코이드증의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0165]

본 발명은 구체적으로 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 언급된 질환 및 장애의 치료에서의 활성 치료 물질로서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 구체적으로 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료를 위한, 본원에 기재된 화합물의 용도를 제공한다. 따라서, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환을 앓고 있는, 그를 필요로 하는 인간의 치료에서의 활성 치료 물질로서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0166]

본 발명은 또한 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 언급된 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 따라서, 본 발명은 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환 또는 장애를 앓고 있는, 그를 필요로 하는 인간의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 포도막염, 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군, 피부염, 급성 폐 손상, 제2형 당뇨병, 관절염, 류마티스 관절염, 궤양성 결장염, 크론병, 조기 발병 염증성 장 질환, 장외 염증성 장 질환, 실질 기관 이식에서의 허혈 재관류 손상의 예방, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 사르코이드증, 블라우 증후군/조기 발병 사르코이드증, 베게너 육아종증 또는 간질성 폐 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포도막염의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 조기 발병 사르코이드증의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 조기 발병 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 장외 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 베게너 육아종증의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 사르코이드증의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 조기 발병 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 장외 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 블라우 증후군의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0167]

치료 "유효량"은, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여 시, 본원에 정의된 바와 같은 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은, 그를 필요로 하는 인간에게 투여 시, RIP2 키나제의 활성을 조절하거나 또는 억제함으로써 상기 활성에 의해 매개되는 질환 상태를 감소, 완화 또는 예방하기에 충분한 본 발명의 작용제의 양이다. 이러한 양에 상응하는 주어진 화합물의 양은 특정한 화합물 (예를 들어, 특정한 화합물의 효력 (pIC₅₀), 효능 (EC₅₀) 및 생물학적 반감기), 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 환자의 신장명세 (예를 들어, 연령, 체구 및 체중)와 같은 요인에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 통상의 기술자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다. 마찬가지로, 치료의 지속기간 및 화합물의 투여 기간 (투여 사이의 기간 및 투여 시기, 예를 들어 식전/식중/식후)은 치료를 필요로 하는 포유동물의 신장명세 (예를 들어, 체중), 특정한 화합물 및 그

의 특성 (예를 들어, 제약적 특징), 질환 또는 장애 및 그의 중증도, 및 구체적인 조성물 및 사용 방법에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0168] "치료하는" 또는 "치료"는 적어도 환자에서의 질환 또는 장애의 완화를 의미하는 것으로 의도된다. 질환 또는 장애의 완화를 위한 치료 방법은 본 발명의 화합물을, 예를 들어 조정되는 질환 또는 장애의 방지, 지연, 예방, 치료 또는 치유를 위해 임의의 통상적으로 허용되는 방식으로 사용하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물을 사용한 치료에 특히 감수성일 수 있는 구체적인 질환 및 장애는 본원에 기재되어 있다.

[0169] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 투여 경로, 예컨대 전신 투여 및 국소 투여 둘 다에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여는 경장, 경피 또는 흡입에 의한 것 이외의 투여 경로를 지칭하고, 전형적으로 주사 또는 주입에 의한 것이다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다. 흡입은 구강을 통해 흡입되는지 또는 비도를 통해 흡입되는지에 관계없이 환자의 폐 내로 투여하는 것을 지칭한다. 국소 투여는 피부에의 적용을 포함한다.

[0170] 본 발명의 화합물은 한 번에, 또는 다수의 용량이 주어진 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여되는 것인 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일에 1, 2, 3 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적인 치료 효과가 달성될 때까지 또는 목적인 치료 효과를 무기한으로 유지하기 위해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법은 그 화합물의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포 및 반감기에 의존하고, 이는 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법, 예컨대 이러한 요법이 투여되는 지속기간은 치료할 질환 또는 장애, 치료할 질환 또는 장애의 중증도, 치료할 환자의 연령 및 신체적 상태, 치료할 환자의 병력, 병용 요법의 특성, 목적인 치료 효과, 및 통상의 기술자의 지식 및 전문지식 내의 유사 요인에 의존한다. 추가로, 이러한 통상의 기술자는 적합한 투여 요법이 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응을 고려하여 또는 시간이 지나 개별 환자 요구가 변화함에 따라 조정을 필요로 할 수 있음을 이해할 것이다.

[0171] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은 반드시는 아니지만 통상적으로 환자에게 투여하기 전에 제약 조성물로 제제화될 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0172] 한 실시양태에서, 유리 염기로서의 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 유리 염기로서의 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 (S)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 (S)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, 유리 염기로서의 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 도 1의 PXRD를 갖는 (R)-1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, 유리 염기로서의 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조

성분이 제공된다.

- [0176] 또 다른 실시양태에서, 유리 염기로서의 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 2의 PXRD를 갖는 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0177] 본 발명의 제약 조성물은, 유효량의 본 발명의 화합물을 추출한 다음, 예컨대 분말, 시럽 및 주사용 용액으로 환자에게 제공할 수 있는 것인 벌크 형태로 제조 및 포장될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제약 조성물은 단위 투여 형태로 제조 및 포장될 수 있다. 경구 적용을 위해, 예를 들어 하나 이상의 정제 또는 캡슐을 투여할 수 있다. 제약 조성물의 용량은 적어도 치료 유효량의 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염)을 함유한다. 단위 투여 형태로 제조된 경우에, 제약 조성물은 본 발명의 화합물 1 mg 내지 1000 mg을 함유할 수 있다.
- [0178] 본원에 제공된 바와 같은, 본 발명의 화합물 1 mg 내지 1000 mg을 함유하는 단위 투여 형태 (제약 조성물)는 RIP2 매개 질환 또는 장애의 치료를 달성하기 위해 1일에 1, 2, 3 또는 4회, 바람직하게는 1일에 1, 2, 또는 3회, 보다 바람직하게는 1일에 1 또는 2회 투여될 수 있다.
- [0179] 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 하나의 본 발명의 화합물을 함유한다. 그러나, 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 하나 초과인 본 발명의 화합물을 함유한다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0180] 본원에 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는 부형제"는 조성물에 형태 또는 점조도를 부여하는 것과 관련된 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 부형제는, 환자에게 투여 시 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시킬 상호작용 및 제약상 허용되지 않는 제약 조성물을 초래할 상호작용이 방지되도록, 혼합 시 제약 조성물의 다른 성분과 상용성이어야 한다. 또한, 각각의 부형제는 물론, 이를 제약상 허용되도록 하기에 충분한 높은 순도의 것이어야 한다.
- [0181] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로 목적한 투여 경로에 의해 환자에게 투여하기에 적합화된 투여 형태로 제제화될 것이다. 통상의 투여 형태는 (1) 경구 투여에 적합화된 것, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 용액, 에멀전, 사쇄 및 카쇄; (2) 비경구 투여에 적합화된 것, 예컨대 재구성용 멸균 용액, 현탁액 및 분말; (3) 경피 투여에 적합화된 것, 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여에 적합화된 것, 예컨대 좌제; (5) 흡입에 적합화된 것, 예컨대 에어로졸 및 용액; 및 (6) 국소 투여에 적합화된 것, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 발포제 및 겔을 포함한다.
- [0182] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이것이 조성물 중에서 수행할 수 있는 특정한 기능 때문에 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자에게 투여 시 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다.
- [0183] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 하나 초과인 기능을 수행할 수 있고, 제제 중에 얼마나 많은 부형제가 존재하는지 및 제제 중에 어떤 다른 성분이 존재하는지에 따라 대안적 기능을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.

- [0184] 통상의 기술자는 본 발명에 사용하기에 적절한 양의 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있게 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 또한, 제약상 허용되는 부형제가 기재되어 있으며 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자에게 이용가능한 다수의 자료가 존재한다. 그 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.
- [0185] 본 발명의 제약 조성물은 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.
- [0186] 한 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 붕해제는 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 활석을 포함한다.
- [0187] 실시예
- [0188] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되는 것이 아니라, 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물의 제조 및 용도, 조성물 및 방법에 대한 지침을 제공하는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.
- [0189] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 다양한 중수소화 형태를 포함한다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물의 중수소화 형태를 합성하는 방법을 알고 있을 것이다.
- [0190] 본원에 기재된 중간체 및 최종 화합물에 대한 명칭은 캐나다 엠5씨 1티4 온타리오주 토론토 포틴쓰 플로어 온지 스트리트 110 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.) (<http://www.acdlabs.com/>)로부터 이용가능한 소프트웨어 명명법 프로그램 ACD/네임(ACD/Name) 프로 V6.02 또는 미국 02140 매사추세츠주 캠브리지 캠브리지파크 드라이브 100 소재의 캠브리지소프트(CambridgeSoft) (www.cambridgesoft.com)로부터 이용가능한 컴바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra)의 일부로서의 쉐드로우(ChemDraw), 스트럭트=네임(Struct=Name) 프로 12.0에서의 명명법 프로그램을 사용하여 생성하였다. 통상의 기술자는 특정 경우에 이 프로그램이 구조적으로 도시된 화합물을 그 화합물의 호변이성질체로서 명명할 것임을 인지할 것이다. 명명된 화합물 또는 구조적으로 도시된 화합물에 대한 임의의 언급은 이러한 화합물의 모든 호변이성질체 및 그의 호변이성질체의 임의의 혼합물을 포괄하는 것으로 의도됨을 이해해야 한다.

[0191] 하기 실험 설명에서, 하기 약어가 사용될 수 있다:

약어	의미
2-MeTHF	2-메틸 테트라히드로푸란
AcOH	아세트산
aq	수성
염수	포화 수성 NaCl
CH ₂ Cl ₂ , DCM	메틸렌 클로라이드
CH ₃ CN 또는 MeCN 또는 ACN	아세토니트릴
CH ₃ NH ₂	메틸아민
Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
conc.	진한
d	밀
DCE	1,2-디클로로에탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭시드
equiv	당량
Et	에틸
Et ₂ O 또는 DME	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h, hr	시간
HCl	염산
IPA	이소프로필 알콜
iPr ₂ O	디이소프로필 에테르
KO ^t -Bu	포타슘 <i>tert</i> -부톡시드
K ₂ CO ₃	탄산칼륨
Me	메틸
MeOH 또는 CH ₃ OH	메탄올
MgSO ₄	황산마그네슘
min(s)	분
MS	질량 스펙트럼
μw	마이크로웨이브
NaBH ₄	수소화붕소나트륨
Na ₂ CO ₃	탄산나트륨
NaHCO ₃	중탄산나트륨

[0192]

Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NH ₄ Cl	염화암모늄
NMP	<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈
Pd ₂ dba ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Ph	페닐
RBF 또는 rbf	둥근 바닥 플라스크
rt 또는 RT	실온
satd 또는 sat'd	포화
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
<i>t</i> _R	채류 시간

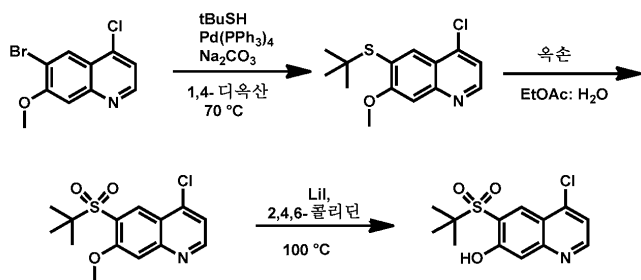
[0193]

[0194]

제조예 1

[0195]

6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-올



[0196]

[0197]

단계 1. 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린: 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (50 g, 183 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5.30 g, 4.59 mmol), Na₂CO₃ (48.6 g, 459 mmol) 및 1,4-디옥산 (895 mL)의 혼합물을 질소로 10분 동안 퍼징하였다. 2-메틸-2-프로판티올 (tBuSH; 22.75 mL, 202 mmol)을 첨가하고, 반응물을 70°C에서 4일 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 100% EtOAc를 용리액으로서 사용하여, EtOAc로 사전에 습윤시킨 실리카 겔 플러그를 통해 플리싱하였다. 생성물-함유 분획을 MeOH로 연화처리하고, 합하여 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (37.5 g, 128 mmol, 69.6% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 8.79 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1

H), 3.99 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H). MS (m/z) 282.

[0198]

[0199]

단계 2. 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린: EtOAc (315 mL) 및 물 (315 mL) 중 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (18.5 g, 63.0 mmol)의 용액에 옥손 (44.6 g, 72.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축 건조시키고, 최소량의 10% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 바이오타지(Biotage) 340g 실리카 칼럼 상에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 SP-1, 340g, 20분 동안의 100% EtOAc에 이어서 0%-20% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하였다. 가장 깨끗한 분획을 농축 건조시키고, EtOAc로 연화처리하여 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (15.2g)을 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H),

4.04 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H). MS (m/z) 314.

[0200]

[0201]

단계 3. 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-올: 오븐-건조된 rbf에 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (5.85 g, 18.64 mmol)에 이어서 아이오딘화리튬 (7.49 g, 55.9 mmol) 및 2,4,6-콜리딘 (37.3 ml)을 첨가하였다. 이를 100°C로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 격렬히 교반하면서 iPr₂O로 희석하고, 생성된 고체를 여과하였다. 부호너 깔때기를 통해 여과할 때, 공기에 노출되지 않도록 필터케이크 상에 용매 층을 유지하면서 충분한 양의 iPr₂O로 행구었다. 이어서, 매우 급속하게 여과를 완료하고, 필터케이크를 비커로 옮겼다. 1N HCl (125 mL) 및 2-MeTHF로 희석하였다. 층을 분리하고, 2-MeTHF로 4회 및 EtOAc로 1회 추출하였다. 합한 유기부를 물로 세척하고, 이어서 5% 티오황산나트륨으로 2회 세척하였다 (이들 세척은 임의의 부반응을 촉진하지 않도록 신속하게 수행함). 합한 유기부를 염수로 세척하고, 이어서 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 고체로서의 생성물: 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-올 (5.07 g, 16.91 mmol, 91% 수율)을 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 7.56 (s, 1 H) 7.66 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H)

8.59 (s, 1 H) 8.85 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 11.46 (s, 1 H) MS:m/z: 300.0 [M+H]⁺.

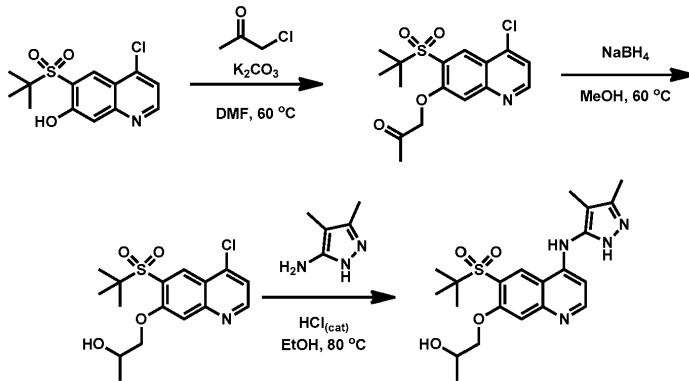
[0202]

[0203]

실시예 1

[0204]

1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올



[0205]

[0206]

단계 1: 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올: DMF (8162 μ l) 중 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-올 (500 mg, 1.668 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (692 mg, 5.00 mmol)에 이어서 1-클로로프로판-2-올 (178 μ l, 2.502 mmol)을 첨가하였다. 이를 60 $^{\circ}C$ 로 30분 동안 가열하였다. 조 샘플을 바이오타지 정상 크로마토그래피 (25g 스텝(SNAP) 칼럼, 0% - 65%, 65%. hex / EtOAc)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켜 회백색 고체로서의 생성물: 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (192 mg, 0.540 mmol, 32.3% 수율)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.34

(s, 9 H) 2.27 (s, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.93 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H). MS:m/z: 356.1 $[M+H]^+$.

[0207]

[0208]

단계 2: 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올: MeOH (2810 μ l) 중 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (100 mg, 0.281 mmol)의 현탁액에 실온에서 $NaBH_4$ (13.29 mg, 0.351 mmol)를 첨가하였다. 이를 실온에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. DCM 중에 재용해시키고, 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭하였다. 분리하고, DCM으로 2회 더 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 이어서 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 회백색 발포체로서의 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (98.8 mg, 0.276 mmol, 98% 수율)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.25 (d, $J=6.06$ Hz,

3 H) 1.33 (s, 9 H) 4.00 - 4.20 (m, 3 H) 4.81 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.94 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H). MS:m/z: 358.1 $[M+H]^+$.

[0209]

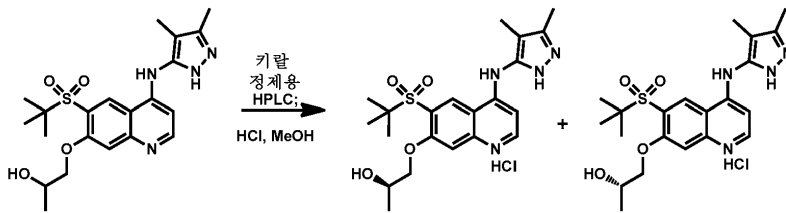
[0210]

단계 3: 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올: 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (98 mg, 0.274 mmol) 및 3,4-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (39.6 mg, 0.356 mmol)에 EtOH (685 μ l)에 이어서 1 방울의 2N 수성 HCl (9.99 mg, 0.274 mmol)을 첨가하였다. 마이크로웨이브 바이알을 밀봉하고, 블라스트 쉴드 뒤에서 밤새 80 $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 반응물을 농축시켰다. 조 샘플을 여과하고, 10-45% 아세트니트릴 (0.1%TFA) / 물 (0.1%TFA)의 구배 및 30 mL/분의 유량으로 10분 동안 선파이어(Sunfire) C18 OBD 30 x 100mm 칼럼을 사용하여 길슨(Gilson) 역상 HPLC 시스템에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켰다. 생성된 황색 잔류물을 MeOH 중에서 재구성하였다. MeOH로 헹구면서 바이오타지 Si-카르보네이트 카트리지에 통과시켰다. 농축시켜 황색빛 고체를 생성하였다. iPr_2O 로 연화처리하고, 여과하여 연황색 분말로서의 생성물의 유리 염기: 1-((6-(tert-부틸술폰닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (51.3 mg, 0.116 mmol, 42.4% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.24 (d, $J=5.81$ Hz, 3 H) 1.32 (s, 9 H) 1.76 (s, 3 H) 2.18 (s, 4 H) 3.91 - 4.13 (m, 3 H) 4.72 (br. s., 1 H) 6.37 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 1 H). MS:m/z: 433.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 2

(R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드 및 (S)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드



1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올의 라세미 혼합물을 키랄 정제용 HPLC (미국 펜실베이니아주 웨스터 체스터 소재의 키랄 테크놀로지스, 인크.(Chiral Technologies, Inc.)로부터 이용가능한 키랄팩(Chiralpak) AD-H 30 x 250 mm, 용리액: 70:15:15-헵탄:EtOH:CH₃OH, 45 ml/분)에 의해 그의 순수한 거울상이성질체로 분리하였다. (S)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올은 첫 번째로 용리되었다 (99.5% ee). (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올은 두 번째로 용리되었다 (99.5% ee). 이어서, 분리된 거울상이성질체를 MeOH 중에 개별적으로 용해시키고 (용해시키기 위해 45°C로 가온시키는 것이 필요함), 실온으로 냉각시키고, 이어서 MeOH 중 1.25 M HCl 1.5 당량을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 개별적 용액을 농축시키고, 진공 하에 두어 황색 고체를 수득하였다. 개별적 고체를 10분 동안 초음파처리를 사용하여 ACN (20 mL)으로 연화처리하였다. 고체를 여과 및 건조시켜 담황색/황갈색 고체로서의 각각의 거울상이성질체의 HCl 염을 수득하였다. (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드에 대한 분석 데이터:

^1H

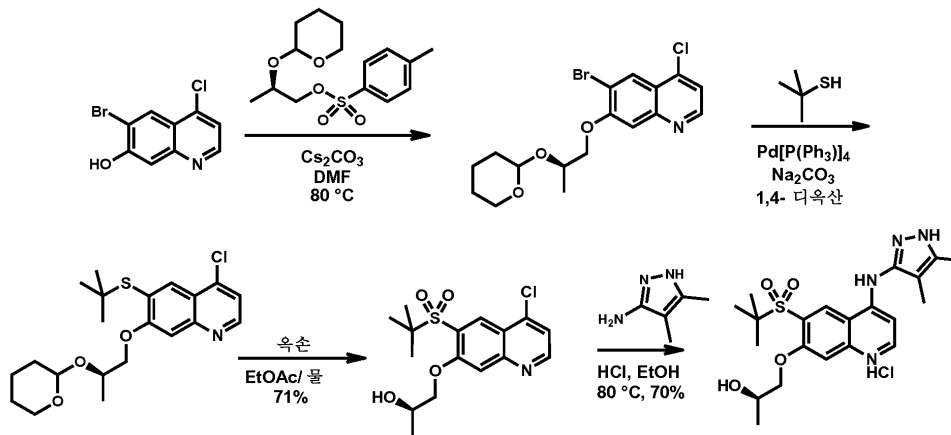
NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 14.47 (br. s., 1H), 12.73 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.50 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 6.82$ Hz, 1H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 5.81$ Hz, 3H), MS (m/z) 433. $[\alpha]_D = + 0.4$ deg (c = 1.3, CH₃OH). m.p. 275-276 °C.

(S)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드에 대한 분석 데이터:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 14.47 (br. s., 1H), 12.73 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.50 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 6.82$ Hz, 1H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 5.81$ Hz, 3H), MS (m/z) 433. $[\alpha]_D = - 0.3$ deg (c = 1.3, CH₃OH). m.p. 266-267 °C.

실시예 3

(R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드



[0221]

[0222]

단계 1. 6-브로모-4-클로로-7-((2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)퀴놀린: DMF (150 mL) 중 6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-올 (67.5 g, 206 mmol), (2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (Jones, B. et. al. J. Het. Chem. 1982, 19(3), 551) (61.6 g, 196 mmol) 및 탄산세슘 (202 g, 619 mmol)의 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 가열하고, 이어서 25°C에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1200 mL) 및 Et₂O (500 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 오일로서의 6-브로모-4-클로로-7-((2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)퀴놀린 (57.8 g, 69.9% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ ppm 8.75 - 8.85 (m, 1 H), 8.34 - 8.42 (m, 1 H), 7.65 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 4.95 - 5.05 (m, 1 H), 4.85 (t, *J*=3.0 Hz, 1 H), 4.23 - 4.37 (m, 2 H), 4.12 - 4.23 (m, 2 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 1.54 - 1.80 (m, 3 H), 1.28 (m, 3 H). MS (m/z) 402.0.

[0223]

[0224]

단계 2. 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-((2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)퀴놀린: 디옥산 (397 ml) 중 6-브로모-4-클로로-7-((2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)퀴놀린 (37.8 g, 94 mmol)의 혼합물을 교반하면서 N₂ 기체로 5분 동안 퍼징하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (16.35 g, 14.15 mmol) 및 Na₂CO₃ (25.00 g, 236 mmol)에 이어서 2-메틸프로판-2-티올 (11.17 ml, 99 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 퍼징하고 (N₂), 5회 배기하고, 이어서 70°C에서 교반하였다. 18시간 후, 추가의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (1.6 g, 1.4 mmol) 및 2-메틸프로판-2-티올 (1.2 mL, 10.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C로 다시 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축한 오일로 농축시키고, 이를 헥산 (80 mL) 및 DCM (30 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 실리카 겔 패드 상에서 헥산 2 L에 이어서 헥산 중 20% EtOAc 4.5 L 및 최종적으로 헥산 중 50% 에틸 아세테이트 2L로 용리시키면서 정제하여, 진공 하에서의 용매 제거 후 농축한 적색빛 갈색 오일로서의 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-((2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)퀴놀린 (26.2 g, 67.8% 수율)을 용리시켰다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.78 (d, *J*=4.8

Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.62 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 5.00 - 5.22 (m, 1 H), 4.73 - 4.97 (m, 1 H), 4.14 - 4.28 (m, 4 H), 4.03 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 3.38 - 3.61 (m, 3 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.32 - 1.34 (m, 9 H). MS (m/z) 410.0.

[0225]

[0226]

단계 3. (R)-1-((6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올: EtOAc (362 ml) 및 물 (362 ml) 중 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-((2R)-2-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)퀴놀린 (30 g, 73.2

mmol) 및 옥손 (67.5 g, 110 mmol)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 NaHCO₃ (100mL)으로 세척하고, 합한 수성 층을 고체 NaHCO₃으로 염기성화시키고, EtOAc (2 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 이 오일을 CH₂Cl₂ (50mL) 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피 (30% → 70% 헥산에서 3:1 EtOH:EtOAc, 이스코(Isco) Rf, 330g 실리카 겔 칼럼)에 의해 정제하여, 진공 하에서의 용매 제거 후 담복송아색 고체로서의 (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (14.0 g, 53.5% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.94

(d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.76 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 4.81 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 3.89 - 4.29 (m, 3 H), 1.33 (s, 9 H), 1.26 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H). MS (m/z) 358.0.

[0227]

[0228]

이 물질을 추가의 배치와 합하고, Pd 스캐빈징에 적용하였다: EtOH / CH₂Cl₂ (258 mL/258 mL) 중 (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (60.1 g, 134 mmol)의 용액을 바이오타지 Si-티올 (335.9 mmol, 258.4 g, 1.3 mmol/g)과 함께 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. EtOAc를 사용하여 옹기고 행구면서 혼합물을 유리 필터 여과지를 통해 여과하였다. 고체 잔류물을 각각 2L의 EtOH, EtOAc 및 CH₂Cl₂로 행구었다. 여과물을 유리 필터 여과지를 통해 다시 여과하고, 이어서 진공 하에 농축시켜 백색 고체 (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (60 g, 125% 수율)을 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 사용할 수 있다.

[0229]

단계 4. (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드: EtOH (468 ml) 및 진한 HCl (0.179 ml, 2.152 mmol) 중 (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올 (55 g, 154 mmol) 및 3,4-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (22.21 g, 200 mmol)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. EtOH (100 mL) 중 추가의 3,4-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (2.3 g, 20.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 농후한 황갈색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 격렬히 교반하면서 환류 하에 45분 동안 MeCN (240 mL) 중에서 가열하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 1분 동안 초음파처리하고, 고체를 여과하고, MeCN (50 mL)으로 세척하였다. 필터 케이크를 2시간 동안 건조시키고, 이어서 용해를 위해 가열하면서 MeOH (1 L) 중에 용해시켰다. 용액을 진공 하에 농축시켜 농후한 머드 (100 mL 총 부피)를 수득하였다. 아세트니트릴 (250 mL)을 첨가하여 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하고, 이어서 17시간 동안 25℃로 냉각시켰다. 백색 고체를 여과하고, MeCN (50 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 백색 고체로서의 (R)-1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)프로판-2-올, 히드로클로라이드 (46.0 g, 63.8% 수율)를 수득하였으며, 이는 모노-HCl 염인 것으로 나타났다. 이 물질의 샘플의 PXRD을 도 1에 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

14.11 - 14.47 (m, 1 H), 12.72 (s, 1 H), 11.22 (br. s., 1 H), 9.23 (br. s., 1 H), 8.49 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.64 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 3.82 - 4.05 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.28 (d, *J*=5.8 Hz, 3 H) MS (m/z) 477.0.

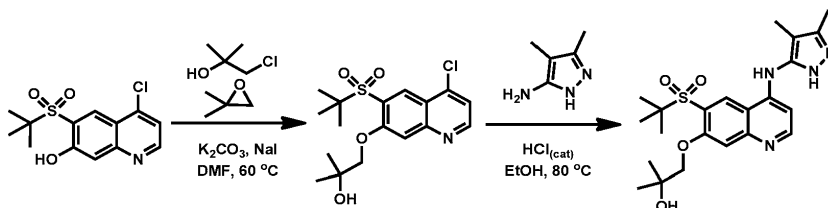
[0230]

[0231]

[0232]

실시예 4

1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올



[0233]

[0234]

단계 1: 1-((6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올: DMF (2756 μl) 중 6-(tert-

부틸술포닐)-4-클로로퀴놀린-7-올 (250 mg, 0.834 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (576 mg, 4.17 mmol)에 이어서 1-클로로-2-메틸프로판-2-올 (209 μl, 2.502 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, LCMS는 생성물이 존재하지 않음을 나타내었다. 반응물을 60°C로 가열하였다. 이 온도에서 3시간 후에 반응물은 존재하지 않았다. 아이오딘화나트륨 (375 mg, 2.50 mmol) 및 2,2-디메틸옥시란 (371 μl, 4.17 mmol)을 첨가하고, 60°C에서 2일 동안 교반하였다. 조 샘플을 바이오타지 정상 크로마토그래피 (25g 스냅 칼럼, 0% - 80%, 80% hex / EtOAc)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켜 회백색 고체로서의 생성물: 1-((6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 (46 mg, 0.124 mmol, 14.83% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.33 (s, 9 H) 4.03 (s, 2 H) 4.56 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.76 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.94 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H). MS (m/z) 372.2 (M+H⁺).

[0235]

[0236]

단계 2: 1-((6-(tert-부틸술포닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올: 마이크로웨이브 바이알에 들어 있는 1-((6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 (45 mg, 0.121 mmol) 및 3,4-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (17.48 mg, 0.157 mmol)에 EtOH (303 μl)에 이어서 1 방울의 1N 수성 HCl (4.41 mg, 0.121 mmol)을 첨가하였다. 마이크로웨이브 바이알을 밀봉하고, 블라스트 쉘드 뒤에서 밤새 80°C로 가열하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응물을 농축시켰다. 조 물질을 여과하고, 25-65% 아세트니트릴 (0.1%TFA) / 물 (0.1%TFA)의 구배 및 30 mL/분의 유량으로 15분 동안 선파이어 C18 OBD 30 x 100mm 칼럼을 사용하여 길슨 역상 HPLC 시스템에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켰다. 생성된 황색 잔류물을 MeOH 중에서 재구성하고, 생성된 혼합물을 바이오타지 Si-카르보네이트 카트리지에 통과시키고, 이를 MeOH로 행구고, 이어서 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. iPr₂O로 연화처리하고, 여과하여 회백색 분말로서의 생성물의 유리 염기: 1-((6-(tert-부틸술포닐)-4-((3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)퀴놀린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올 (13.5 mg, 0.030 mmol, 24.98% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 1.77 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.94 (s, 2 H) 4.49 (s, 1 H) 6.38 (br. s., 1 H) 7.36 (s, 1 H) 8.39 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 12.26 (br. s., 1 H). MS (m/z) 447.3 (M+H⁺).

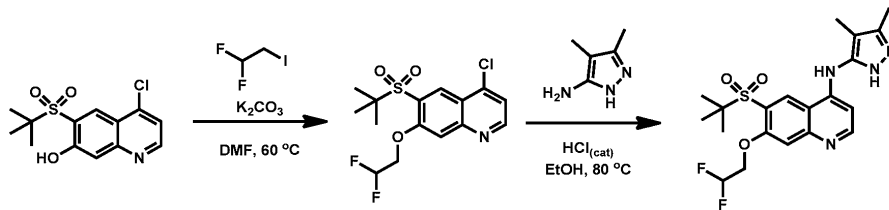
[0237]

[0238]

실시예 5

[0239]

6-(tert-부틸술포닐)-7-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-아민



[0240]

[0241]

단계 1: 6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로-7-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린: 6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로퀴놀린-7-올 (100 mg, 0.334 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (138 mg, 1.001 mmol)에 이어서 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (44.1 μl, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 이를 60°C로 밤새 가열하였다. LCMS는 불완전한 전환을 나타내었다. 추가의 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (44.1 μl, 0.500 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS에 의해 반응이 여전히 완료되지 않은 것으로 나타났기 때문에, 또 다른 분취액의 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (44.1 μl, 0.500 mmol)을 첨가하고, 반응물을 다시 60°C에서 밤새 교반하였다. LCMS는 목적 생성물로의 완전하고 깨끗한 전환을 나타내었다. 조 샘플을 바이오타지 정상 크로마토그래피 (25g 스냅 칼럼, 0% - 50%, 50% hex / EtOAc)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켜 회백색 고체로서의 생성물: 6-(tert-부틸술포닐)-4-클로로-7-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린 (88.8 mg, 0.244 mmol, 73.2% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 4.66 (td, $J=14.53, 3.54$ Hz, 2 H) 6.28 - 6.63 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.97 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H). MS: m/z : 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0242]

[0243]

단계 2: 6-(tert-부틸술폰닐)-7-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-아민: 마이크로웨이브 바이알에 들어 있는 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(2,2-디플루오로에톡시)퀴놀린 (85 mg, 0.234 mmol) 및 3,4-디메틸-1H-피라졸-5-아민 (33.8 mg, 0.304 mmol)에 EtOH (779 μl)에 이어서 1 방울의 1N 수성 HCl (8.52 mg, 0.234 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 블라스트 쉴드 뒤에서 밤새 80°C로 가열하였다. LCMS는 완전한 전환을 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 ~1분의 초음파처리를 사용하여 MeCN ~2 mL로 연화처리하였다. 생성된 고체를 MeCN으로 행구면서 여과하고, 진공 하에 건조시켜 회백색 고체로서의 생성물 6-(tert-부틸술폰닐)-7-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드 (93.5 mg, 0.197 mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm

12.70 (s, 1H), 11.25 (br. s., 1H), 9.26 (br. s., 1H), 8.51 (d, $J=7.07$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.67 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 6.47 (tt, $J=3.28, 53.81$ Hz, 1H), 4.63 (td, $J=3.16, 14.46$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). MS: m/z : 439.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

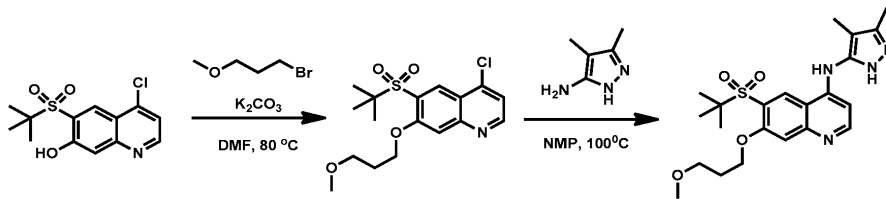
[0244]

[0245]

실시예 6

[0246]

6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-4-아민



[0247]

[0248]

단계 1: 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린: DMF (1 ml) 중 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-올 (60 mg, 0.196 mmol), K_2CO_3 (55 mg, 0.392 mmol) 및 1-브로모-3-메톡시프로판 (0.088 ml, 0.785 mmol)을 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 수층 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 EtOAc 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 (스냅 카트리지 KP Si1 10g, 30-75% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린 (0.071 g, 0.185 mmol, 94% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 1.99 - 2.08 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.58 (t, $J=6.19$ Hz, 2 H) 4.32 (t, $J=6.19$ Hz, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.94 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), MS: m/z : 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0249]

[0250]

단계 2: 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-4-아민: NMP (1 mL) 중 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린 (0.07 g, 0.184 mmol)의 용액에 4,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민 (0.025 g, 0.221 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 이어서 역상 HPLC (워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18, 30x100 mm, 10-50% 아세토니트릴/물 0.1% TFA, 35 ml/분, 10분)에 의해 정제하여 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다. 염을 포화 Na_2CO_3 으로 염기성화시키고, 이어서 디클로로메탄으로 추출하였다. DCM 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 진공 건조시켜 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(3-메톡시프로폭시)퀴놀린-4-아민 (0.050 g, 0.104 mmol, 56.4% 수율)을 수득하였다.

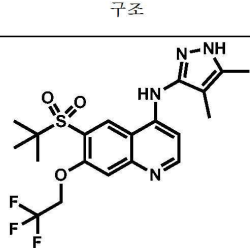
¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 1.78 (s, 3 H) 1.98 - 2.06 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.59 (t, *J*=6.32 Hz, 2 H) 4.22 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H) 6.38 (br. s., 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.39 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 1 H) 12.27 (br. s., 1 H), MS: *m/z*: 447.2 [M+H]⁺.

[0251]

[0252]

하기 실시예는 알킬화제로서 CF₃CH₂I를 사용하여 상기 실시예와 동일한 방식으로 합성하였다:

실시예	구조	명칭	MS (M+H) ⁺	NMR
7		6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-4-아민	457	¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 8.49 (d, <i>J</i> =5.56 Hz, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 6.39 (d, <i>J</i> =5.56 Hz, 1 H), 4.59 (q, <i>J</i> =8.08 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H)

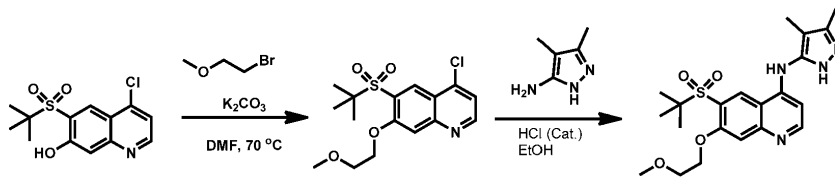
[0253]

[0254]

실시예 8

[0255]

6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드



[0256]

[0257]

단계 1: 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린: DMF (8.50 ml) 중 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로퀴놀린-7-올 (0.81 g, 2.70 mmol), K₂CO₃ (1.143 g, 8.11 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.508 ml, 5.40 mmol)을 70°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 (스냅 카트리지 KP Si1 25 g, 10-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (0.461 g, 1.262 mmol, 46.7% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (d, *J*=4.55 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 2H), 4.40 (dd, *J*=3.54, 5.31 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J*=3.66, 5.18 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), MS: *m/z*: 358.1 [M+H]⁺.

[0258]

[0259]

단계 2: 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드: EtOH (3.06 ml) 중 6-(tert-부틸술폰닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (0.461 g, 1.288 mmol), 4,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민 (0.175 g, 1.546 mmol) 및 2 방울의 수성 HCl (0.161 ml, 0.322 mmol)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 여과하고, MeCN으로 세척하고, 진공-건조시켜 6-(tert-부틸술폰닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드 (0.290 g, 0.618 mmol, 48.0% 수율)를 수득하였다.

m.p. 181-184 °C ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.71 (s, 1H), 11.20 (br. s., 1H), 9.22 (br. s., 1H), 8.48 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 4.29 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 4.29 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). MS: *m/z*: 433.2 [M+H]⁺.

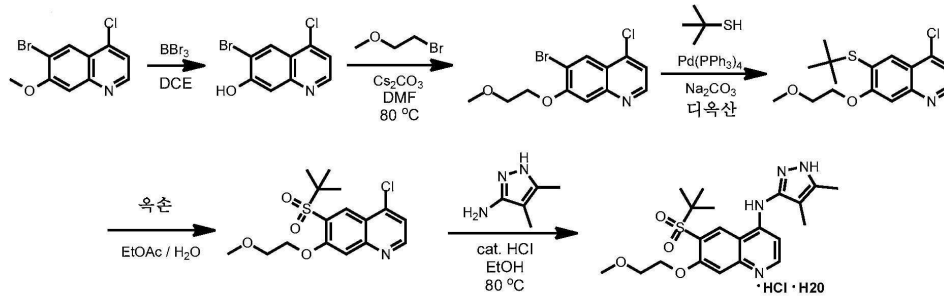
[0260]

[0261]

실시예 9

[0262]

6-(tert-부틸술폰닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물



[0263]

[0264]

단계 1. 6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-올: DCE (200 ml) 중 6-브로모-4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (50.00 g, 183 mmol) 및 삼브로민화붕소 (37.3 ml, 394 mmol)의 혼합물을 90°C에서 질소 하에 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 격렬히 교반하면서 포화 NaHCO₃에 부었다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 갈색 고체 ~83 g을 수득하였다. 이 물질을 2개의 동등한 배치로 나누었다. 각각의 배치를 i-Pr₂O 500 mL와 함께 1L 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 70°C에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 응고시키고; 실온으로 냉각시키고, 추가의 i-Pr₂O로 희석하고, 여과하고, 이어서 건조시켜 갈색 고체로서의 6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-올 (59.99 g, 126%)을 수득하였다. 이 샘플은 무기 염으로 오염되었을 가능성이 있고, 이는 여분의 중량에 대한 설명이 될 것이다.

[0265]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H). MS (*m/z*) 258/260.

[0266]

단계 2. 6-브로모-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린: DMF (395 ml) 중 6-브로모-4-클로로퀴놀린-7-올 (42.82 g, 166 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (18.68 ml, 199 mmol) 및 탄산세슘 (162 g, 497 mmol)의 혼합물을 80°C에서 질소 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (~500 mL)을 첨가하였다. 대략 ~1/16의 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고, 고체를 여과하였다. 모든 샘플이 소모될 때까지 이 과정을 반복하고, 매번 동일한 부호너 깔때기로 고체를 여과하였다. 여과한 후, 고체를 물 1500 mL로 세척하고, 수 시간 동안 진공 하에 건조시키고, 이어서 결정화 접시로 옮기고, 80°C의 진공 하 건조 오븐에 65시간 동안 두어 갈색 고체로서의 6-브로모-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (27.38 g, 52.2%)을 수득하였다.

[0267]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.37 - 4.41 (m, 2H), 3.77 - 3.82 (m, 2H), 3.38 (s, 3H). MS (*m/z*) 316/318.

[0268]

단계 3. 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린: 1,4-디옥산 (300 ml) 중 6-브로모-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (27.18 g, 86 mmol)의 혼합물을 20분 동안 질소로 퍼징하면서 실온에서 교반하였다. 퍼징이 완결된 후, Na₂CO₃ (22.75 g, 215 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (2.480 g, 2.146 mmol) 및 2-메틸프로판-2-티올 (10.16 ml, 90 mmol)을 첨가하고, 반응물을 70°C에서 3시간 동안 가열하였다. 단지 최소의 진행만이 관찰되었고; 또 다른 배치의 Pd(PPh₃)₄ (2.480 g, 2.146 mmol) 및 2-메틸프로판-2-티올 (10.16 ml, 90 mmol)을 첨가하고, 가열을 2시간 동안 계속하였다. 이 과정을 2회 반복하였고, 이때 모든 출발 브로마이드

가 소모되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트를 사용하여 생성물을 용리시키면서 실리카 겔의 플러그 (EtOAc로 사전에 습윤시킴)에 통과시켰다. 용출액을 농축시켜 흑색 오일을 수득하였다. 이 물질을 셀라이트(Celite) 상에서 재농축시키고, 정제를 위해 2개의 배치로 나누었다. 각각의 배치를 하기와 같이 정제하였다: 조 샘플을 이스코 정상 크로마토그래피 (330 g 칼럼, 0% - 60%, EtOAc / 헥산)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켜 갈색 고체로서의 생성물: 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (25.53 g, 91%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 8.76 - 8.80 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.25 - 4.39 (m, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). MS (m/z) 326.

[0269]

[0270]

단계 4. 6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린: EtOAc (300 mL) 및 물 (300 mL) 중 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (25.51 g, 78 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 다음으로, 옥손(Oxone)® (55.3 g, 90 mmol)을 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 이어서 밤새 교반하였다. 반응은 완료되지 않았고; 추가의 옥손® 5.5 g (0.1 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 과정을 2회 반복하였고, 그 후 반응이 완료되었다. 생성된 반응 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기부를 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이는 정치 시 응고되었다. 이 물질을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 셀라이트 상에서 농축시키고, 정제를 위해 2개의 배치로 나누었다. 각각의 배치를 하기와 같이 정제하였다: 조 샘플을 이스코 정상 크로마토그래피 (330 g 골드(Gold) 칼럼, 0% - 100%, EtOAc / 헥산)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유-분획을 합하고, 농축시켜 담오렌지색 고체로서의 생성물: 6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (19.51 g, 69.6%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.62 - 7.82 (m,

2H), 4.31 - 4.46 (m, 2H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). MS (m/z) 358.

[0271]

[0272]

이 물질을 추가의 배치와 합하고, Pd 스캐빈징에 적용하였다: 6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 물질 (24.18 g, 67.57 mmol)을 3:1 DCM:EtOH 중에 용해시켰다. 이 용액에 바이오타지 Si-티올 수지 (270.28 mmol, 207.6 g, 4 당량)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. CH₂Cl₂를 사용하여 행구면서 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 점성의 황색 오일로서의 6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (26 g)을 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 사용할 수 있다.

[0273]

단계 5. 6-(tert-부틸술폴닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물: EtOH (200 ml) 중 6-(tert-부틸술폴닐)-4-클로로-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린 (24 g, 67.1 mmol) 및 4,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민 (9.69 g, 87 mmol) 및 6N HCl (피펫을 통한 수 방울)의 혼합물을 80°C에서 질소 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 농후한 슬러리가 남을 때까지 대부분의 EtOH을 진공 하에 제거하였다. MeCN (700 mL)을 첨가하고, 현탁액을 격렬히 교반하면서 환류 하에 45분 동안 가열하였다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 이어서 15분 동안 초음파처리하였다. 고체를 MeCN으로 행구면서 여과하였다. 물질을 흡인 하에 45분 동안 건조시키고, 이어서 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 수 시간 동안 진공 하에 두었다 (28.5 g 수득됨). 이어서, 고체를 50°C의 진공 오븐에 밤새 두었다. 생성된 고체를 결정화 접시로 옮기고, 추가량의 자유 유동하는 분말로 수동 분쇄하고, 이어서 진공 오븐 내에서 48시간 동안 계속 가열하였다. 샘플을 추가의 분쇄에 적용하고, 다시 50°C의 진공 오븐에 밤새 두어 연황색 분말로서의 6-(tert-부틸술폴닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린-4-아민, 히드로클로라이드, 1수화물 (26.9 g, 86%)을 수득하였으며, 이는 모노-HCl 염 및 1수화물인 것으로 나타났다. 이 물질의 샘플의 PXRD을 도 2에 제공하였다.

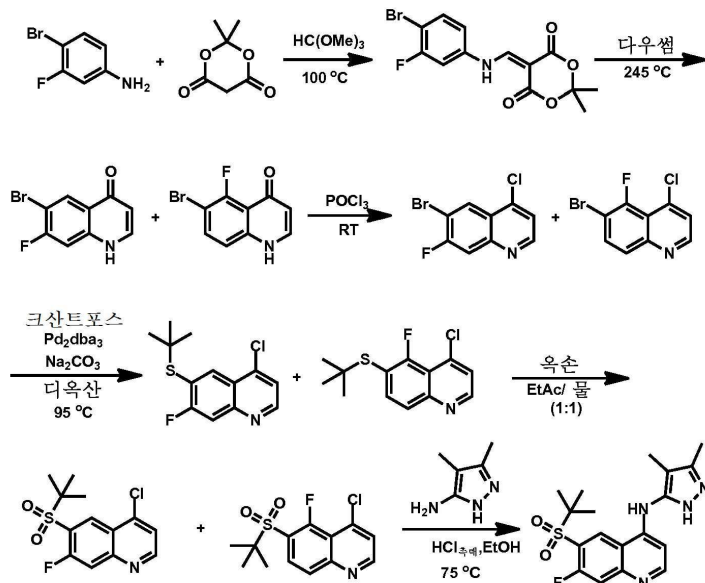
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

14.05 - 14.15 (m, 1H), 12.69 (s, 1H), 11.21 (br. s., 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.49 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.65 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 4.32 - 4.43 (m, 2H), 3.73 - 3.83 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). MS (m/z) 433.

[0274]

[0275] 실시예 10

[0276] 6-(tert-부틸술포닐)-N-(3,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)-7-플루오로퀴놀린-4-아민



[0277]

[0278]

단계 1: 5-(((4-브로모-3-플루오로페닐)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온. 트리메틸 오르토포르메이트 (125 mL) 중 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (36.4 g, 253 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 80°C로 냉각시키고, ACN을 사용하여 이동을 보조하면서 4-브로모-3-플루오로아닐린 (40 g, 211 mmol)을 첨가하였다. 100°C로 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et₂O (750 mL)에 붓고, 몇 분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 Et₂O로 세척하면서 여과하고, 건조시켜 담황색 분말로서의 5-(((4-브로모-3-플루오로페닐)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (61.41 g, 178 mmol, 85% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ ppm 11.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.85 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H).

[0279]

[0280]

단계 2: 6-브로모-7-플루오로퀴놀린-4(1H)-온 / 6-브로모-5-플루오로퀴놀린-4(1H)-온.

[0281]

5-(((4-브로모-3-플루오로페닐)아미노)메틸렌)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (61.14 g, 177.6 mmol)을 245°C에서 다우섬(Dowtherm) (270 mL)에 조금씩 첨가하였다. 첨가한 후, 245°C에서 20분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시켰다. 핵산 (~830 mL)을 첨가하고, 고체를 추가의 핵산으로 세척하면서 여과하고, 고체를 건조시켜 6-브로모-7-플루오로퀴놀린-4(1H)-온 / 6-브로모-5-플루오로퀴놀린-4(1H)-온 (38.02 g, 88.5%)을 갈색 고체 및 위치이성질체의 혼합물 (46:54, LCMS에 의함)로서 수득하였다. MS:m/z: 242.0/244.0 [M+H]⁺. 이 혼합물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0282]

단계 3: 6-브로모-4-클로로-7-플루오로퀴놀린 / 6-브로모-4-클로로-5-플루오로퀴놀린.

[0283]

6-브로모-7-플루오로퀴놀린-4(1H)-온 / 6-브로모-5-플루오로퀴놀린-4(1H)-온 (37.6 g, 155 mmol) 및 옥시염화인 (101 ml, 1087 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. POCl₃을 회전증발기에 의해 제거하고, 생성된 물질을 DCM 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 포화 수성 Na₂CO₃의 피펫 첨가에 의해 (매우 조심스럽게) 캔칭하였다. 혼합물이 중화되었으면, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켰다. 생성된 물질을 EtOAc에 녹이고, 실리카 겔의 짧은 플러그에 통과시키고, 농축시켜 위치이성질체의 혼합물 (31:69, LCMS에 의함)인 갈색 고체 6-브로모-4-클로로-7-플루오로퀴놀린 / 6-브로모-4-클로로-5-플루오로퀴놀린 (40.42 g, 100%)을 수득하였다. MS:m/z: 260.0/262.0 [M+H]⁺.

[0284]

단계 4: 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-7-플루오로퀴놀린 / 6-(tert-부틸티오)-4-클로로-5-플루오로퀴놀린. 1,4-

- [0295] 실시예 1의 화합물 5mg
- [0296] 미세결정질 셀룰로스 100mg
- [0297] 락토스 100mg
- [0298] 소듐 전분 글리콜레이트 30mg
- [0299] 스테아르산마그네슘 2mg
- [0300] 총 237mg

[0301] 실시예 B

[0302] 캡슐을 통상의 방법을 사용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화하였다:

- [0303] 성분 정제당 양
- [0304] 실시예 3의 화합물 15mg
- [0305] 건조 전분 178mg
- [0306] 스테아르산마그네슘 2mg
- [0307] 총 195mg

[0308] 생물학적 검정:

[0309] RIPK2의 ATP 결합 포켓에서의 신규 시험 화합물의 상호작용을 형광 표지된 ATP 경쟁적 리간드와의 경쟁에 의해 정량화하기 위해 형광 편광 기반 결합 검정을 개발하였다. 전장 FLAG His 태그부착된 RIPK2를 바쿨로바이러스 발현 시스템으로부터 정제하여, KD겉보기 2배의 최종 검정 농도로 사용하였다. 형광 표지된 리간드 (W02011/120025에 기재된 바와 같이 제조한 5-([2-([3-([4-([5-히드록시-2-메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐)아미노)페닐]카르보닐)아미노)에틸]아미노)카르보닐)-2-(6-히드록시-3-옥소-3H-크산텐-9-일)벤조산)를 5nM의 최종 검정 농도로 사용하였다. 효소 및 리간드 둘 다 50mM HEPES pH7.5, 150mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT 및 1mM CHAPS 중의 용액으로 제조하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 중에 제조하여, 100nL을 멀티웰 플레이트의 개별 웰에 분배하였다. 다음으로, 5uL RIPK2를 최종 검정 농도의 2배로 시험 화합물에 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 형광 표지된 리간드 용액 5uL을 최종 검정 농도의 2배로 각각의 반응물에 첨가하고, 실온에서 적어도 10분 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 형광 편광을 측정할 수 있는 기기 상에서 샘플을 판독하였다. 시험 화합물 억제를 내부 검정 대조군의 퍼센트 (%) 억제로서 나타내었다.

[0310] 농도/용량 반응 실험을 위해, 정규화 데이터를 피팅하고, 통상의 기술을 사용하여 pIC₅₀을 결정하였다. pIC₅₀을 최소 2회의 실험에 대해 평균을 내어 평균 값을 결정하였다.

<u>실시예 번호</u>	<u>pIC₅₀</u>
1	8.4
2(R)	8.5
2(S)	8.5
4	8.2
5	8.3
6	8.4
7	8.3
8	8.3
10	7.8

- [0311]
- [0312] FLAG His 태그부착된 RIPK2 제조:
- [0313] 전장 인간 RIPK2 (수용체-상호작용 세린-트레오닌 키나제 2) cDNA를 인비트로젠(Invitrogen) (미국 캘리포니아

주 칼스베드, 클론 ID: IOH6368, RIPK2-pENTR 221)으로부터 구입하였다. 게이트웨이(Gateway)® LR 클로닝을 사용하여 인비트로젠에 의해 기재된 프로토콜에 따라 목표 벡터 pDEST8-FLAG-His6 내에 함유된 N-말단 FLAG-6His의 하류에 RIPK2를 부위 특이적으로 재조합시켰다. 셀렉틴(Cellfectin)® (인비트로젠)을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) (Sf9) 곤충 세포로의 형질감염을 수행하였다.

[0314] Sf9 세포를 진탕 플라스크 내의 엑셀(Excel) 420 (SAFC 바이오사이언시스(SAFC Biosciences), 미국 캔자스주 레넥사; 영국 햄프셔 앤도버) 성장 배지에서 27°C, 80rpm으로, 생물반응기에 접종하기에 충분한 부피까지 성장시켰다. 세포를 50 리터 작업 부피 생물반응기 (애플리콘(Applikon), 미국 캘리포니아주 포스터 시티; 네덜란드 스텍담) 내에서 27°C, 30% 용존 산소 및 60-140rpm의 교반 속도로, 필요한 부피가 대략 3.7xe6개 세포/mL의 세포 농도로 달성될 때까지 성장시켰다. 곤충 세포에 바칼로바이러스를 12.7의 감염 다중도 (MOI)로 감염시켰다. 배양을 43시간 발현기 동안 계속하였다. 80 리터/시간의 유량으로 비아퓨즈(Viafuge) (카르(Carr)) 연속 원심분리기를 사용하여 2500 g에서 원심분리함으로써 감염된 세포를 성장 배지로부터 제거하였다. 세포 펠릿을 즉시 동결시키고, 후속적으로 정제에 제공하였다.

[0315] 정제 절차 I: 9.83×10^{10} 개의 곤충 세포를 1.4 L 용해 완충제 (50mM 트리스 (pH 8.0), 150mM NaCl, 0.5mM NaF, 0.1% 트리톤 X-100, 1mL/리터 프로테아제 억제제 콕테일 세트 III (EMD 그룹(EMD Group); 칼바이오켄(CalBiochem)/머크 바이오사이언시스(Merck Biosciences) (미국 뉴저지주 김스타운; 독일 담슈타트)로부터 이용 가능함) 중에 재현탁시키고, 얼음 상에서 다운스 균질화에 의해 처리하였다. 이어서, 현탁액을 4°C에서 2시간 동안 47,900g에서 원심분리하여 투명하게 만들었다. 용해물을 불용성 펠릿으로부터 가만히 따르고, 10 칼럼 부피 완충제 A (50mM 트리스 (pH 8.0), 150mM NaCl, 0.5mM NaF, 1mL/리터 프로테아제 억제제 콕테일 세트 III)로 사전에 평형화시킨 55mL FLAG-M2 친화성 칼럼 (2.6 x 10.4cm)에 16cm/h의 선형 유량으로 로딩하였다. 이어서, 칼럼을 15 칼럼 부피 완충제 A로 세척하고, 57cm/h의 선형 유량으로 6 칼럼 부피 완충제 B (완충제 A + 150 µg/mL 3X FLAG 펩티드)를 이용하여 용리시켰다. SDS-PAGE에 의해 관심 단백질을 함유하는 것으로 확인된 분획을 10 kDa MWCO 스네이크스킨 플리티드 다이알리시스 튜빙(SnakeSkin Pleated Dialysis Tubing)을 사용하여 투석하여, 5L의 완충제 A (프로테아제 억제제 콕테일은 함유하지 않음)에 대하여 제조물로부터 밤새 3X FLAG 펩티드를 제거하였다. 정제 처리로 총 단백질 11.3 mg이 수득되었으며, 여기서 RIPK2는 겔 농도계 스캐닝에 의하면 40% 순도로 존재하였고, 펩티드 질량 핑거프린팅에 의해 정체를 확인하였다. 제조물 중의 주요 오염 단백질은 RIPK2의 저분자량 분해 종으로 확인되었다.

[0316] 정제 절차 II: 100g 세포 (10 리터 규모 발효)를 동결 및 해동시키고, 1L 용해 완충제 (50mM 트리스 HCL pH7.5, 250 mM NaCl, 0.1mM TCEP, 3ml 프로테아제 억제제 콕테일) 중에 재현탁시키고, 10,000 psi에서 1회 고압 균질화 (아베스틴(Avestin))에 의해 용해시켰다. 이어서, 현탁액을 4°C에서 45분 동안 35,000g에서 원심분리하여 투명하게 만들었다. 상청액을 원심분리에 의해 수집하고, 완충제 A (50mM 트리스 HCL pH7.5, 250 mM NaCl, 0.1mM TCEP)로 사전에 평형화시킨 5 ml 항-FLAG-M2 수지와 함께 인큐베이션하였다. 4°C에서 1시간 동안의 단백질 결합 후, 수지를 2개의 25ml 일회용 칼럼 내에 충전하였다. 각각의 칼럼을 25ml 완충제 A로 세척하고, 10ml (완충제 A + 200ug/ml Flag 펩티드)로 용리시켰다. 용리 풀을 1ml로 농축시키고, 슈퍼덱스(superdex) 200 (16/60) 사이징 칼럼에 적용하였다. 전장 RIPK2를 함유하는 분획을 SDS-PAGE 분석 결과에 따라 수집하였다. 정제 처리로 80% 순도의 RIPK2 단백질 1.36mg/L이 수득되었으며, 펩티드 질량 핑거프린팅에 의해 정체를 확인하였다.

[0317] 생물학적 생체내 검정

[0318] RIP2 억제제의 효능은 설치류에서 생체내 평가할 수도 있다. 마우스에서의 L18-MDP의 복강내 (i.p.) 또는 정맥내 (i.v.) 투여는 NOD2 신호전달 경로의 활성화를 통해 염증 반응을 유발하는 것으로 나타나 있다 (Rosenweig, H. L., et al. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536). L18-MDP 처리된 마우스/랫트에서의 염증 반응 수준은, 혈청 및/또는 복막 세척액 중의 시토카인 수준 (IL8, TNF α, IL6 및 IL-1β)에서의 증가를 측정하고 복막 공간 내로의 호중구 유입 (L18-MDP를 i.p. 투여한 경우)을 측정함으로써, 통상의 기술을 사용하여 모니터링한다. 처리된 설치류에서의 L18-MDP 유발 염증 반응의 억제는, 선택된 본 발명의 화합물을 경구 예비-투여한 다음, 통상의 기술을 사용하여 혈청 및/또는 복막 세척액 중의 시토카인 수준 (IL8, TNF α, IL6 및 IL-1β) 및 복막 공간 내로의 호중구 유입 (L18-MDP를 i.p. 투여한 경우)을 측정하고 비교함으로써 나타낼 수 있다.

[0319] 예를 들어, 랫트에 실시예 3의 화합물을 0.02, 0.2 및 2 mg/kg의 용량으로 경구 예비-투여한 다음 (n=8마리 랫트/군), 화합물의 예비-투여 0.25시간 후에 L18-MDP (50 µg/랫트)를 투여하였다. 본 연구에서 랫트로부터 채

취한 전혈 샘플 중의 IL8 시토카인 수준을 항체 기반 검출 (메조-스케일 디스커버리(Meso-Scale Discovery) 플랫폼)을 사용하여 측정하였다. IL8 시토카인 백분율 수준을 비히클-처리 래트에 대해 관찰된 상대 수준으로서 계산하여, 평균 \pm 평균의 표준 오차로서 도 3에 도시하였다 (n=8마리 래트/군).

[0320]

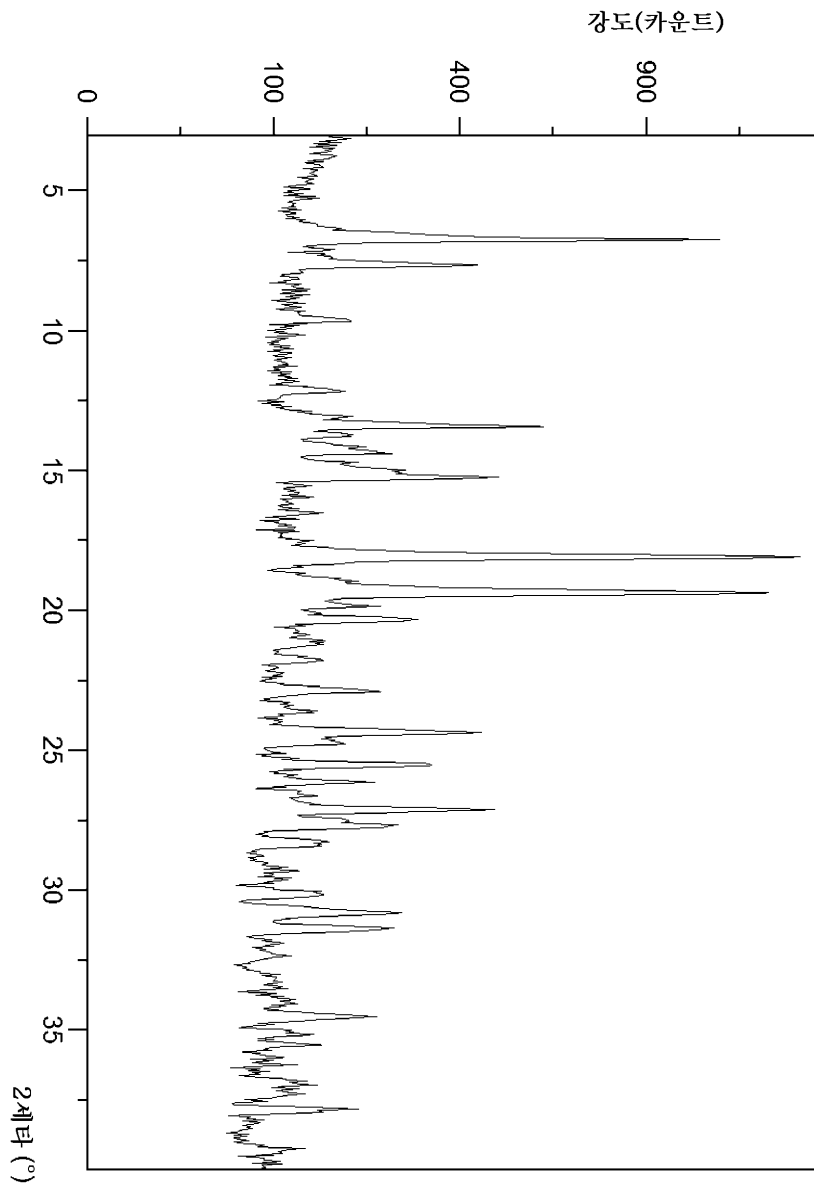
또 다른 예에서는, 래트에 실시예 9의 화합물을 0.016, 0.16 및 1.6 mg/kg의 용량으로 경구 예비-투여한 다음 (n=8마리 래트/군), 화합물의 예비-투여 0.25시간 후에 L18-MDP (50 μ g/래트)를 투여하였다. IL8 시토카인 수준 및 백분율 수준을 상기 기재된 바와 같이 계산하여, 평균 \pm 평균의 표준 오차로서 도 4에 도시하였다 (n=8마리 래트/군).

참고 문헌: WO 98/13350, WO2011/120025, WO2011/120026, WO2011/123609, WO2011/140442, WO2012/021580, WO2012/122011, WO2013/025958, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007), 17(21), 5886-5893

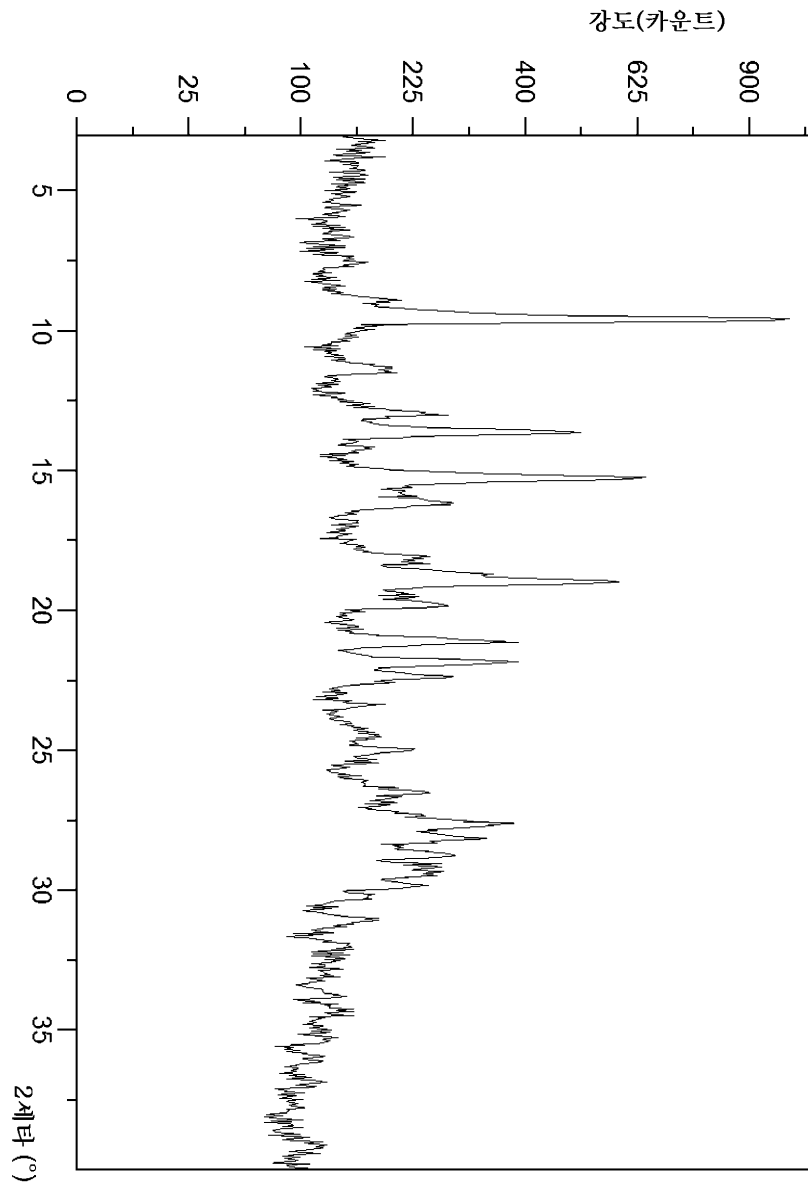
[0321]

도면

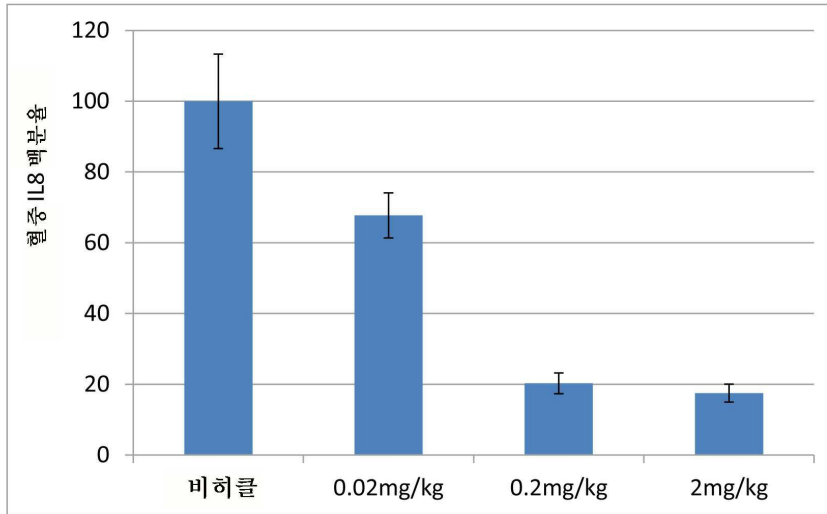
도면1



도면2



도면3



도면4

