(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 231/56

(11) 공개번호 특2001-0106415
(43) 공개일자 2001년11월29일

(21) 출원번호 10-2001-7000923
(22) 출원일자 2001년01월20일
번역문 제출일자 2001년01월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US1998/15533
(86) 국제출원출원일자 1998년07월23일
(87) 국제공개번호 WO 2000/05216
(87) 국제공개일자 2000년02월03일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 시에라리온, 유고슬라비아, 인도네시아, 헝가리,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(71) 출원인 스미스클라인 비참 코포레이션
스튜어트 알. 수터, 스티븐 베네티아너, 피터 존 기딩스
미국 19103 펜실바니아주 필라델피아 원 프랭클린 플라자

(72) 발명자 위드도우손,캐써린,엘.
미국19406펜실베니아주킹오브프루시아올드밸리포지로드1047
니에,홍
미국19428펜실베니아주콘쇼혹켄1300페이에테스트리트아파트먼트149
루트레드지,멜빈,클라렌스,주니어
미국91320캘리포니아주싸우전드오우크쓰원암젠센터

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) ＩＬ-8 수용체 길항제

요약

본 발명은 시토긴, 인터류킨-8(IL-8) 매개 질환 상태를 치료함에 있어 유용한 화학식 (II)의 신규 화합물 및 그의 조성물에 관한 것이다.

색인어
시토킨 매개 질환, 치료제, 인터류킨-8(IL-8)

명세서

기술분야

본 발명은 신규의 벤조이소티아졸 치환 화합물, 약학 조성물, 그의 제조 방법 및 IL-8, GROα, GROβ 및 NAP-2 매개 질환을 치료하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

인터류킨-8(IL-8)에 대해서는 다른 많은 이름, 예를 들면, 호중구성 유인제/활성 단백질-1(NAP-1), 단구 유도 호중구 화학주화성 인자(MDNCF), 호중구 활성 인자(NAF) 및 T-세포 림프구 화학주화성 인자 등이 사용되어 왔다. 인터류킨-8은 호중구, 호염기체에 대한 주화인자이고, T-세포의 서브세트(subset)이다. 인터류킨-8은 대식세포, 섬유아세포, 내피 또는 상피 세포를 포함하여 다수의 유핵 세포를 TNF, IL-1α, IL-1β 또는 LPS에 노출시키거나, 또는 호중구 그 자체를 LPS 또는 화학주화성 인자, 예를 들면 FMLP에 노출시킴으로써 생산한다[M. Baggiolini et al,J. Clin. Invest. 84, 1045(1989); J. Immunol. 139, 3474(1987) 및 J. Immunol. 44, 2223(1990); Strieter et al., Science 243, 1467(1989) 및 J. Biol. Chem. 264, 10621(1989); Cassatella et al.,J. Immunol. 148, 3216(1992)].

또한, GROα, GROβ, GROγ 및 NAP-2는 케모킨α류(family)에 속한다. IL-8과 마찬가지로, 이 케모킨은 여러가지 다른 이름으로 불리워져왔다. 예를 들자면, GROα,β, γ는 각각 MGSA(흑색종 성장 자극 활성)α, β 및 γ로 언급되어왔다.[Richmond et al, J. Cell Physiology 129, 375(1986) 및 Chang et al.,J. Immunol148, 451(1992) 참조]. CXC 모티브(motif) 보다 선행하는 ELR 모티프를 갖는 α-류의 모든 시토킨은 IL-8 B 수용체에 결합한다.

IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 및 ENA-78은 상당수의 생체외 기능을 자극시킨다. 이들은 호중구에 대해 화학주화 특성을 갖는 것으로 밝혀졌고, IL-8 및 GROα는 T-림프구 및 호염기체 화학주화성 활성을 나타냈다. 또한, IL-8은 정상적 및 위축성 개체(individual) GRO-α 둘 다로부터의 호염기체로부터의 히스타민 방출을 유도할 수 있고, 또한 IL-8은 리소좀성 효소 방출 및 호중구로부터의 호흡 폭발을 유도할 수 있다. 또한, IL-8은 새롭게 단백질을 합성하지 않고 호중구상에 Mac-1(CD11b/CD 18)의 표면 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이로 인해 호중구가 혈관의 내피 세포에 유착(adhesion)하는 것이 증가할 수 있다. 많은 공지 질환들이 광범위한 호중구 침윤으로 특징지워진다. IL-8, GROα, GROβ, GROγ 및 NAP-2는 호중구의 축적 및 활성을 촉진시키기 때문에, 이 시토킨은 건선 및 류머티스관절염을 포함하여 광범위한 급성 및 만성 염증성 질환과 관련된다[Baggiolini et al.,FEBS Lett. 307, 97(1992); Miller et al.,Crit. Rev.Immunol. 12, 17(1992); Oppenheim et al.,Annu. Rev. Immunol. 9,617(1991); Seitz et al.,J. Clin. Invest. 87, 463(1991); Miller et al.,Am. Rev. Respir. Dis.146, 427(1992); Donnely et al.,Lancet 341, 643(1993)]. 또한, ELR 케모킨(CXC 모티프 직전 아미노산 ELR 모티프를 함유하는 것)은 길항제와 관련된다[Strieter et al., Science 258, 1798(1992) 참조].

생체외 IL-8, GROα, GROβ, GROγ 및 NAP-2는 7-트란스멤브레인, G-단백질 결합된 류의 수용체와 결합되어 이 수용체를 활성화함으로써, 특히 IL-8 수용체, 가장 주목할만하게는 B-수용체와 결합함으로써 호중구 형태 변화, 주화성, 과립 방출 및 호흡 폭발을 유도한다[Thomas et al.,J. Biol. Chem. 266, 14839(1991) 및 Holmes et al.,Science 253, 1278(1991)]. 이러한 수용체 류에 대한 비-펩티드 소분자 길항제가 개발된 바 있다. 자세한 사항은 문헌[R. Freidinger:Progress in Drug Research, Vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993] 참조. 따라서, IL-8 수용체는 신규한 항염증제를 개발하기 위한 주요 대상이다.

높은 친화성을 갖는 인간 IL-8 수용체(77%의 상동성)는 다음 2가지로 특징된다: 높은 친화성으로 IL-8만을 결합시키는 IL-8Rα과 GRO-α, GROβ, GROγ 및 NAP-2외에 IL-8에 대해 높은 친화성을 갖는 IL-8Rβ [Holmes et al., supra; Murphy et al.,Science 253, 1280(1991); Lee et al.,J. Biol. Chem. 267, 16283(1992). LaRosa et al.,J. Biol. Chem. 267, 25402(1992) 및 Gayle et al.,J. Biol. Chem. 268, 7283(1993)].

이 분야에서 IL-8 α또는 β수용체와 결합할 수 있는 화합물로 치료할 필요성이 존재한다. 따라서, IL-8 생산의 증가(이는 호중구의 화학주화성 및 T-세포의 염증 부위로의 서브셋과 관련함)와 관련한 증상은 IL-8 수용체 결합 억제제인 화합물을 사용하면 유리하다.

< 발명의 요약>

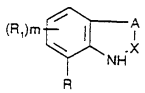
본 발명은 케모킨 매개 질환을 치료하는 방법을 제공하는 것으로서, 여기서 케모킨은 IL-8 α또는 β수용체와 결합하는 것이며, 이 방법은 유효량의 화학식 (I) 또는 (II) 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 것을 포함한다. 특히, 케모킨은 IL-8이다.

본 발명은 또한 포유류에게 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 상기 포유류에서 IL-8의 그 수용체와의 결합을 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 화학식 (I) 및 (II)의 신규 화합물, 및 화학식 (I) 및 (II)의 화합물 및 약학 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

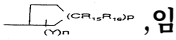
본 발명에서 유용한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 구조로 표시된다:

화학식 I



상기식에서,

R은 $NH-C(X_2)-NH-(CR_{13}R_{14})_v-Z$이고,

Z는 W, HET,  ,임의로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알키닐이고,

X는 $C(X_1)_2$, 0, $N-R_{18}$, C=O 또는 $S(O)_{m'}$ 이고,

X_1은 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-10} 알킬, NR_4R_5, $C(O)NR_4R_5$, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, 할로 치환된 C_{1-10} 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬 또는 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시이나, 다만 X_1 둘 다는 수소는 아니고,

X_2는 =O 또는 =S이고,

A는 CH_2, C(O) 또는 C(S)이고,

R_1 은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3H$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$ 또는 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ 로부터 선택되거나, 또는 R_1 부분은 함께 $O-(CH_2)_SO$, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고,

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m'는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

p는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

q는 0 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수이고,

s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

t는 0, 또는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

v는 0, 또는 1 내지 4의 값을 갖는 정수이고,

HET는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5 는 부착된 질소와 함께 임의로 O/N/S로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하고,

Y는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$ 또는 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ 이거나, 또는 2개의 Y 부분이 함께 $O-(CH_2)s-0$, 또는 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고,

R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬기이거나, 또는 R_6 및 R_7 은 부착된 질소와 함께 임의로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 또는 7원고리를 형성하고,

R_8 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_{10} 은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$ 이고,

R_{11} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 이종고리 또는 임의로 치환된 이종고리 C_{1-4} 알킬이고,

R_{12} 는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴알킬이고,

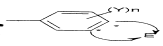
R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 중 하나는 임의로 치환된 아릴일 수 있고,

R_{15} 및 R_{16} 은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

R_{17} 은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리 모두임의로 치환될 수 있고,

R_{18} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리C_{1-4} 알킬이고, 이 때 상기 기는 모두 임의로 치환될 수 있고,

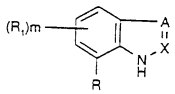
R_a 는 NR_6R_7, 알킬, 아릴C_{1-4} 알킬, 아릴C_{2-4} 알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴C_{2-4} 알케닐, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두임의로 치환될 수 있고,

W는  또는  이고, 여기서 E 함유 고리는 하기 화합물로부터 임의로 선택되고,

(에스테릭스*는 고리 부착점을 나타냄).

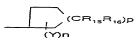
본 발명에서 유용한 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 구조로 표시된다:

화학식 II



상기식에서,

R은 $NH-C(X_2)-NH-(CR_{13}R_{14})_v-Z$이고,

Z는 W, HET,  ,임의로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알키닐이고,

X는 $C(X_1)$ 또는 N이고,

X_1 은 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, NR_4R_5, $C(O)NR_4R_5$, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-10} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬 또는 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시이고,

X_2 는 =O 또는 =S이고,

A는 CR_{18} 이고,

R_1 은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3H$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $C(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_{17}$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$ 로부터 선택되거나, 또는 두개의 R_1 부분이 함께 $O-(CH_2)_SO$, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고,

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

p는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

q는 0, 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수이고,

s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

t는 0, 또는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

v는 0, 또는 1 내지 4의 값을 갖는 정수이고,

HET는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5 는 부착된 질소와 함께 임의로 O/N/S로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하고,

Y는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_a$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$ 이거나, 또는 2개의 Y 부분이 함께 $O-(CH_2)s-0$, 또는 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고,

R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬기이거나, 또는 R_6 및 R_7 은 부착된 질소와 함께 임의로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 또는 7원고리를 형성하고,

R_8 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_{10} 은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$ 이고,

R_{11} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 이종고리 또는 임의로 치환된 이종고리 C_{1-4} 알킬이고,

R_{12} 는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴알킬이고,

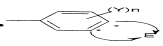
R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 중 하나는 임의로 치환된 아릴일 수 있고,

R_{15} 및 R_{16} 은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

R_{17} 은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리 모두임의로 치환될 수 있고,

R_{18} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리C_{1-4} 알킬이고, 이 때 상기 기는 모두 임의로 치환될 수 있고,

R_a 는 NR_6R_7, 알킬, 아릴C_{1-4} 알킬, 아릴C_{2-4} 알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴C_{2-4} 알케닐, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리는 모두 임의로 치환될 수 있고,

W는  또는  이고, 여기서 E 함유 고리는 하기 화합물로부터 임의로 선택되고,

(에스테릭스*는 고리 부착점을 나타냄).

발명의 상세한 설명

화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 또한 IL-8, 또는 IL-8α 및 β 수용체와 결합하는 다른 케모킨의 억제를 필요로 하는 인간외의 포유류의 수의적 치료와 관련하여 사용할 수 있다. 동물에게서 치료적 또는 예방적으로 치료할 필요가 있는 케모킨 매개 질환은 본 명세서의 치료 방법란에서 언급되는 질병 상태(state)를 포함한다.

쉽게 알 수 있는 바와 같이, 화학식 (I)과 (II)은 A 함유 고리부분이 불포화성이라는 점에서 다르고, 따라서 X 및 A 부분상의 치환체가 다르다. 아래에서 정의된 나머지 용어는 다른 언급이 없다면, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물에 대한 정의와 같다.

적합하게는, R_1 은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬(예를 들면, CF_3), C_{1-10} 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 n-프로필), C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시(예를 들면, 메톡시 또는 에톡시), 할로치환된 C_{1-10} 알콕시(예를 들면, 트리플루오로메톡시), 아지드, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ (여기서 t는 0, 1 또는 2임), 히드록시, 히드록시 C_{1-10} 알킬(예를 들면, 메탄올 또는 에탄올), 아릴(예를 들면, 페닐 또는 나프틸), 아릴 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 벤질), 아릴옥시(예를 들면, 페녹시), 아릴 C_{1-4} 알킬옥시(예를 들면, 벤질옥시), 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알콕시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리, C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3H$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$ 또는 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ 로부터 선택되거나, 또는 2개의 R_1 부분이 함께 $O-(CH_2)_S-O$, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있다. 상기 부분을 포함하는 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리는 모두 하기 정의된 바 대로 임의로 치환될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 방법을 위해서는 R_1 은 아지도가 아닌 것이 바람직하다.

R_1 부분은 벤젠 고리 또는 가능하다면, A 함유 고리상에서 치환될 수 있다는 것을 인식하여야 한다. s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고, m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수인 것이 적합하다.

R_1 이 디옥시다리(dioxybridge)를 형성할 경우, s는 1인 것이 바람직하다. $_1$ 이 부가적인 포화 또는 불포화 고리를 형성할 경우, R_1 은 바람직하게는 나프탈렌 고리 시스템을 갖는 6원 고리인 것이 바람직하다. 이 부가적인 고리는 상기 정의된 다른 R_1 부분으로 독립적으로 1 내지 3번 치환될 수 있다.

R_1 은 수소, 할로겐, 시아노,, 니트로, CF_3, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)R_4R_{10}$, C_{2-10} 알케닐, $C(O)OR_{12}$, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐 또는 $S(O)_2NR_4R_5$ 인 것이 바람직하다.

적합하게는, R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5 는 이들이 부착된 질소와 함께 임의로, O/N/S로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성한다.

R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬기이거나, 또는 R_6 및 R_7 은 부착된 질소와 함께 임의로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하는 것이 적합하다.

R_8 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬인 것이 적합하다.

q는 0, 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수인 것이 적합하다.

R_{10} 은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$, 예를 들자면, $CH_2(0)_2H$ 또는 $CH_2(0)_2CH_3$ 인 것이 적합하다.

R_{11} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬인 것이 적합하다.

R_{12} 는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬인 것이 적합하다.

R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, 상기 정의된 바대로 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 중 하나는 임의로 치환된 아릴이고, v는 0 또는 1 내지 4의 값을 갖는 정수인 것이 적합하다.

R_{13} 및 R_{14} 가 임의로 치환된 알킬인 경우, 알킬 부분은 독립적으로 할로겐, 할로치환된 C_{1-4} 알킬(예를 들면, 트리플루오로메틸), 히드록시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시(예를 들면, 메톡시 또는 에톡시), 할로치환된 C_{1-4} 알콕시, $S(O)_tR_4$, 아릴, NR_4R_5, $NHC(O)R_4$, $C(O)NR_4R_5$ 또는 $C(O)OR_8$ 로 1 내지 3번 치환될 수 있다.

R_{17} 은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬(여기서, 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리 모두임의로 치환될 수 있음)인 것이 적합하다.

적합하게는, Y는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_a$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$ 이거나, 또는 2개의 Y 부분이 함께 $O-(CH_2)s-0$, 또는 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있다. 본 명세서의 방법에 사용되는 Y는 아지드가 아닌 것이 바람직하다.

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수인 것이 바람직하다.

Y가 디옥시다리를 형성할 경우, s는 1인 것이 바람직하다. Y에 대해 상기에서 언급된 부분은 포함하는 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리는 모두 본 명세서에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. Y가 부가적인 포화 또는 불포화 고리를 형성할 경우, Y는 바람직하게는 6원 고리이고, 더욱 바람직하게는 나프탈렌 고리 시스템을 형성한다. 이 부가 고리는 상기 정의된 다른 Y 부분에 의해 1 내지 3번 독립적으로 치환될 수 있다.

R_a는 NR_6R_7, 알킬, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴 C_{2-4} 알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-10} 알킬, 헤테로아릴C_{2-4} 알케닐, 이종고리 또는 이종고리C_{1-4} 알킬(여기서, 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있음)인 것이 적합하다.

Y는 할로겐, C_{1-4} 알콕시, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴옥시 또는 아릴C_{1-4} 알콕시, 메틸렌디옥시, NR_4R_5, 티오 C_{1-4} 알킬, 티오아릴, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 알킬 또는 히드록시 C_{1-10} 알킬인 것이 바람직하다. Y는 더욱 바람직하게는 일치환된 할로겐, 이치환된 할로겐, 일치환된 알콕시, 이치환된 알콕시, 메틸렌디옥시, 아릴 또는 알킬이다. 이 기들은 Z가 W이고 W가 페닐 고리인 경우(예를 들자면, E기가 없는 경우), 2'-위치 또는 2'-, 3'-위치에서 일 또는 이-치환된 것이 더욱 바람직하다.

W가 페닐 부분인 경우, Y는 5개의 고리 위치중 어느 한 부분에서 치환될 수 있지만, Y는 2'- 또는 3'-위치에서 일치환되는 것이 바람직하고, 4'-위치에서는 치환환되지 않는 것이 바람직하다. 만약 페닐 고리가 이치환된 경우, 치환체는 일환 고리의 2'- 또는 3'-위치에 있는 것이 바람직하다. R_1 및 Y는 둘 다 수소일 수 있지만, 두 고리 중 적어도 하나, 바람직하게는 두 고리 모두 치환되는 것이 바람직하다.

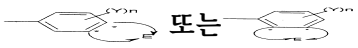
화학식 (I)의 화합물에서, A는 CH_2, C(S) 또는 C(S)인 것이 적합하다. 주목할 것은 화학식 (I)에서 A 함유 고리는 포화되었다는 점이다. 화학식 (II)의 화합물에서, A는 CR_{18} 인 것이 적합하다. 또한, 화학식 (II)에서 A 함유 고리는 불포화성이라는 점을 주목하여야 할 것이다.

R_{18} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬(여기서, 모든 기는 임의로 치환될 수 있음)인 것이 적합하다.

R은 $NH-C(X_2)-NH-(CR_{13}R_{14})_v-Z$인 것이 적합하다.

Z는 W, HET,  ,임의로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알키닐인 것이 적합하다. p는 1 내지 3의 값을 갖는 정수인 것이 적합하다.

W는 하기 화합물인 것이 적합하다.



E 함유 고리는 하기 화합물로부터 임의로 선택되는 것이 적합하다.

(상기 화합물에서, 아스테릭스 *는 고리의 부착점을 나타냄).

바람직하게는, Z는 하기 화합물이다:

아스테릭스(*)을 통해 부착점이 표시된, E 고리는 임의로 존재할 수 있다. 존재하지 않는 다면, 고리는 상기 Y 용어(terms)로 치환된 페닐 부분이다. E 고리는 포화 또는 불포화된 임의의 고리에서 Y 부분으로 치환될 수 있고, 본 명세서에서는 불포화 고리(들)에서만 치환된 목적을 위해 나타내어진다.

X_2는 =O 또는 =S인 것이 적합하다.

화학식 (I)의 화합물에서, X는 $C(X_1)_2$, 0, N-R_{18}, C=O 또는 $S(O)_{m'}$인 것이 적합하고, m'는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이다. X는 이 중 0, N-R_{18}, C=O 또는 $S(O)_{m'}$인 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 X는 $S(O)_{m'}$이다. 가장 바람직하게는 A가 CH_2인 경우, X는 $S(O)_{m'}$이고, m'는 2이다. X가 $C(X_1)_2$인 경우, X_1 둘 다 수소일 수는 없다.

화학 식 (I)의 화합물에서, X가 $C(X_1)_2$인 경우, X_1 중 하나는 할로치환된 알킬(예를 들면, CF_3 또는 $C(O)NR_4R_5$)과 같은 전자 끄는 기인 것이 바람직하다.

화학식 (II)의 화합물에서, X는 적합하게는 $C(X_1)$ 또는 N, 바람직하게는 $C(X_1)$이다.

X_1은 독립적으로 수소, 할로겐, NR_4R_5, $C(O)NR_4R_5$, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬 또는 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시인 것이 적합하다. 알킬기는 히드록시, NR_4R_5 또는 할로겐으로 1회 이상 임의 치환될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, X가 $C(X_1)_2$인 경우, X_1 중 적어도 하나는 수소인 것이 바람직하다.

화학식 (II)의 화합물에서, X_1은 수소, 할로치환된 알킬(예를 들면, CF_3 또는 $C(O)NR_4R_5$)과 같은 전자 끄는 기인 것이 바람직하다.]

HET는 임의의 치환체 및 특정 헤테로아릴 부분 둘 다에 대해 정의된 것과 같이, 임의로 치환된 헤테로아릴 부분이다.

적합하게는, R_{15} 및 R_{16}은 R_{13} 및 R_{14}에 대해 상기 정의된 바와 같이, 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

본 명세서에서 사용되는 " 임의로 치환된" 이란 용어는 특별한 다른 정의가 없다면, 할로겐(예를 들면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 히드록시, 히드록시 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시(예를 들면, 메톡시 또는 에톡시), 메틸 티오, 메틸 술피닐 또는 메틸 술포닐과 같은 $S(O)_{m''}$ C_{1-10} 알킬(여기서, m" 는 0, 1 또는 2임), 아미노, 예를 들자면, NR_4R_5 기에서와 같은 일치환 및 이치환된 아미노, $NHC(O)R_4$, $C(O)NR_4R_5$, $C(O)OH$, $S(O)_2NR_4R_5$, $NHS(O)_2R_{19}$, C_{1-10} 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 t-부틸), 할로치환된 C_{1-10} 알킬(예를 들면, CF_3), 임의로 치환된 아릴(예를 들자면, 페닐) 또는 임의로 치환된 아릴알킬(예를 들면, 벤질 또는 페네틸), 임의로 치환된 이종고리, 임의로 치환된 이종고리알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임으로 치환된 헤테로아릴 알킬을 의미하고, 여기서 상기 부분을 포함하는 이들 아릴, 헤테로아릴 또는 이종고리는 할로겐, 히드록시, 히드록시 치환된 알킬, C_{1-10} 알콕시, $S(O)_{m''}$ C_{1-10} 알킬, 아미노, 예를 들자면, NR_4R_5 기에서와 같은 일치환 및 이치환된 아미노, C_{1-10} 알킬 또는 할로치환된 C_{1-10} 알킬(예를 들자면, CF_3)로 1 또는 2 번 치환될 수 있다.

R_{19}는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬인 것이 적합하다.

약학적으로 허용가능한 염으로서 적합한 것은 당업자에게 알려져 있고, 그 예로는 무기 및 유기산, 예를 들면, 염산, 히드로브롬산, 황산, 인산, 메탄 술폰산, 에탄 술폰산, 아세트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 락트산, 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 페닐아세트산 및 말델산의 염기성염을 들 수 있다. 더욱이, 화학식 (I)의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 예를들어, 만약 치환기가 카르복시 부분을 포함한다면, 약학적으로 허용가능한 양이온과 함께 형성될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 양이온으로 적합한 것은 당업자에게 알려져 있고, 그 예로는 알칼리, 알칼리토금속, 암모늄 및 4차 암모늄 양이온을 들 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 용어의 의미는 다음과 같다:

" 할로" - 모든 할로겐, 즉 염소, 불소, 브롬 및 요오드.

" C_{1-10} 알킬" 또는 " 알킬" - 사슬 길이의 제약이 없다면, 1 내지 10개의 탄소원자의 직쇄 및 분지쇄 라디칼의 의미하고, 그 예로서 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 섹-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-펜틸등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아님.

" 시클로알킬" 이란 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소원자를 갖는 고리 라디칼을 의미하고, 그 예로서 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아님.

" 알케닐" 이란 모든 경우에 있어서, 사슬 길이에 제한이 없다면, 2-10개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 사슬 라디칼을 말하고, 그 예로서 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 들 수 있으나, 이에 한하는 것은 아니다.

" 아릴" - 페닐 및 나프틸.

" 헤테로아릴" (그 자체 또는 임의의 조합, 예를 들자면 " 헤테로아릴옥시" 또는 " 헤테로아릴 알킬" 과 같은 임의의 조합 모두를 포함함) - 1 이상의 고리가 N, O 또는 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 이상의 이종원자를 포함하는 5-10원 방향족 고리를 의미하고, 그 예로서 피롤, 피라졸, 푸란, 티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸리닐, 피리딘, 피리미딘, 옥사졸, 티아졸, 티아디아졸, 이미다졸 또는 벤지미다졸을 들 수 있다.

" 이종고리" (그 자체 또는 임의의 조합, 예를 들면 " 이종고리알킬" 과 같은 경우를 모두 포함) - 1 이상의 고리가 N, O 또는 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 이상의 이종원자를 포함하는 포화 또는 부분 포화된 4-10원 고리 시스템을 의미하고, 그 예로서 피롤리딘, 피페리딘, 피레라진, 모르폴린, 테트라히드로피란 또는 이미다졸리딘을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아님.

" 아릴알킬" 또는 " 헤테로아릴알킬" 또는 " 이종고리알킬" 은 다른 언급이 없다면, 상기에서 또한 정의된 바와 같은 아릴, 헤테로아릴 또는 이종고리 부분에 부착된 상기에서 정의된 바와 같은 C_{1-10} 알킬을 의미한다.

" 술피닐" - 상응하는 황화물의 옥사이드 S(O)를 의미함, " 티오" 는 황화물을 의미하고, " 술포닐" 은 완전히 산화된 $S(O)_2$ 부분을 의미함.

" 여기서, 2개의 R_1 부분(또는 2개의 Y 부분)은 함께 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있다" 라는 것은 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리(예를 들면, C_6 시클로알케닐, 즉 헥산 또는 C_5 시클로알케닐, 즉 시클로펜탄) 또는 완전히 불포화된 고리 5 또는 6원 고리(예를 들면, 벤젠 즉 결과적으로 나프탈렌 고리를 형성하는 것)가 부착된 바이시클로 고리 시스템 또는 페닐 부분의 형성을 의미한다.

화학식 (I)의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

N-(2-브로모페닐)-N'-(1,3-디히드로-2,2-디옥소-2,1-벤즈이소티아졸-7-일)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-플루오로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2,3-디클로로페닐)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-클로로페닐)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-메톡시페닐)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-이소프로필우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-시아노-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아,

N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-브로모-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아.

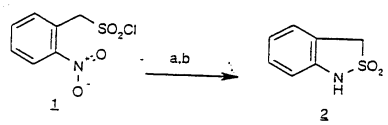
화학식 (I)의 대표적인 예로는 N-(4-브로모페닐-N'-(1,3-디히드로-2,2-디옥소-2,1-벤즈이소티아졸)-7-일] 우레아를 더 들 수 있다.

화학식 (II)의 화합물로서 대표적인 것은 N-(2-인다졸)-N'-(2-브로모페닐)우레아 이다.

제조 방법

화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 합성 절차를 사용하여 제조할 수 있고, 몇 몇 제조 방법은 하기 반응식에 도시되어 있다. 이 반응식에서 제공되는 합성은 반응성인 각종 다른 Z, R_1 및 E 기를 갖는 화학식 (I) 및 (II)를 생산하는데 이용가능하고, 이 방법은 적합하게 보호되는 임의의 치환체를 사용하여 본 명세서에서 약술된 반응과의 양립성(compatibility)을 달성한다 이 경우 후속 탈보호반응에 의해 일반적으로 개시된 성질을 갖는 화합물을 얻는다. 일단 우레아 핵이 얻어지면, 당업계에 공지된 작용성 기 상호전환을 위한 표준 기술을 이용하여 이와 같은 식을 갖는 화합물을 더 제조할 수 있다. 하기 반응식은 화학식 (I) 및 (II)의 다양한 화합물에 대해 도시되었지만, 이는 단지 예시 목적을 위한 것이며, 이 방법을 사용하여 이용가능한 합성의 범위에 제약을 가하는 것은 아니다.

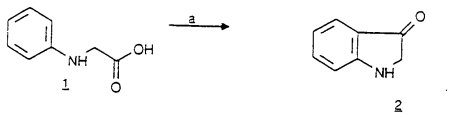
반응식 1



a)$SnCl_2$, EtOAc b)Et_3N, CH_2Cl_2

만약 원하는 고리 술폰아미드(반응식 1의 2)가 상업적으로 이용가능하지 않다면, 적합한 환원조건 예를 들자면, 적합한 용매(예를 들어, 에틸 아세테이트)중의 SnCl2, 수소 및 Pd/C 또는 아연 금속을 사용하여 니트로기를 환원시키고, 메틸렌 클로라이드중의 트리에틸아민을 사용하여 고리화함으로써 시판중인 화합물(반응식 1의 2)로부터 상응하는 이종고리 술파미드를 제조할 수 있다. 고리 술폰아미드(반응식 2-1)를 위한 선택적인 반응 조건은 극성 용매 또는 100-180℃에서, 바람직하게는 180℃에서, 고비등 용매(예를 들면, 2,3-디메틸아닐린)을 사용하여 가압하에서 탄산칼륨 및 구리-청동 분말과 함께 2-클로로벤질술폰아미드를 고리화하거나, 또는 30-170℃, 바람직하게는 약 170℃에서 1 내지 24 시간, 바람직하게는 3 시간 동안 2-아미노벤질술폰산 나트륨 염을 옥시염화인과 반응시킴으로써 달성할 수 있다.

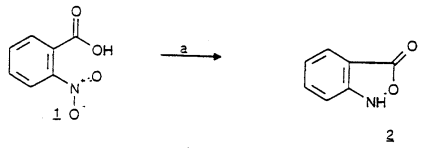
반응식 2



a) Ph_3P 옥사이드, Et_3N, TFAA, 1,2 디클로로에탄

만약 원하는 이종고리 화합물(반응식 2의 2)이 시판중이 아니라면, 바양자성 용매(예를 들면, 1,2-디클로로에탄)중의 트리페닐 포스핀 옥사이드, 트리에틸아민, 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하여 시판중인 화합물(반응식 2의 1)로부터 제조할 수 있다.

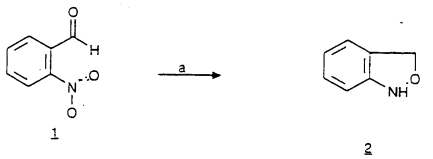
반응식 3



a) Zn, NH_4Cl, THF/H_2O

만약 원하는 이종고리 화합물(반응식 3의 2)가 시판중이 아니라면, THF/H2O중의 아연 및 염화암모늄을 사용하여 시판중인 화합물(반응식 3의 1)로부터 제조할 수 있다.

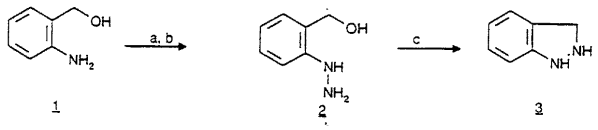
반응식 4



a) 알루미늄 아말감, Et_2O

만약 원하는 이종고리 화합물(반응식 4의 2)이 시판중이 아니라면, 디에틸 에테르 또는 TH중의 알루미늄 아말감을 사용하여 시판중인 화합물(반응식 4의 1)로부터 제조할 수 있다.

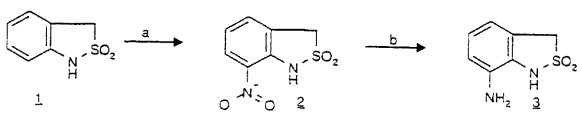
반응식 5



a) HONO b) Na_2NO_3 c)H_2SO_4

만약 원하는 이종고리 화합물(반응식 5의 3)이 시판중이 아니라면, 시판중인화합물(반응식 5의 1)을 아질산으로 처리하여 디아조늄 염을 얻은 다음, 디아조늄 염을 아황산나트륨으로 처리하여 히드라진(반응식 5의 2)을 얻어 제조할 수 있다. 이 히드라진을 황산으로 처리하여 고리화함으로써반응식 5의 3의 화합물을 얻을 수 있다.반응식 5의 3을 얻는 별법으로는, 수소화리튬알루미늄으로 인다졸리논을 환원시키는 방법이 있다.

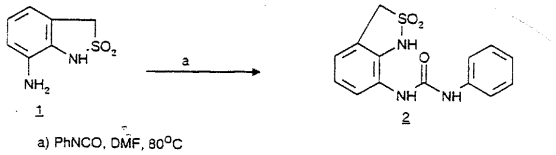
반응식 6



a) $NaNO_3$, 3M H_2SO_4, CH_2Cl_2, 23°C b) Pd/C, MeOH

만약, 원하는 아닐린(반응식 6의 3)이 시판중이 아니라면, 상응하는 니트로 화합물을 산 조건(예를 들면, 아세트산, 아세트산 무수물), 또는 이상성 조건(예를 들면, 수성 술푸르산 및 메틸렌 클로라이드와 같은 염화 용매)하에서 그리고 0-100℃, 바람직하게는 약 23℃의 온도 및 표준 니트로화 조건(HNO3또는 NaNO3)하에서 반응식 6의 1로부터 제조할 수 있다. 이어서, 니트로 화합물은 0-100℃에서, 유기 용매(예를 들면, MeOH, DMF 또는 에틸아세테이트)중의 적합한 환원제(예를 들면, H2/P_d)(선택적으로 EtOH중의 SnCl2, 또는 아세트산중의 아연 금속)를 사용하여 상응하는 아닐린으로 환원시킬 수 있다. 기타 다른 시판중인 이종고리 화합물, 예를 들면, 인돌린, 인돌, 옥신돌, 이사틴, 인다졸 및 인다졸리논은 이 절차를 통해 원하는 아닐린으로 전환가능하다.

반응식 7



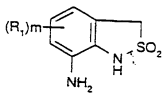
반응식 7의 2에서, 오르토 치환된 이종고리 페닐은 실온 또는 승온에서 1 내지 24 시간 동안, 비양자성 용매, 예를 들면 DMSO, DMF, 톨루엔 또는 메틸렌 클로라이드중의 상응하는 아닐린(반응식 7의 1)과 시판중인 임의 치환된 아릴 이소시아네이트(위스콘신주의 밀워키에 소재한 알드리치 케미컬 캄퍼니)를 축합시키는 것을 포함하는 표준 조건에 의해 제조할 수 있다.

별법으로, 원하는 이소시아네이트는 염기(예를 들면, 탄산칼륨)의 존재하에서 아민과 트리포스겐을 축합시키거나, 또는 염기(예를 들면, 트리에틸 아민)의 존재하에서 카르복실산을 디페닐 포스포아지드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물의 방향족 고리는 당업계에 공지된 조건, 예를 들자면 브롬화 또는 기타 다른 친전자성 치환 반응에 의해 추가로 작용화할 수 있다. 이 치환체는 표준 친핵성 치환반응, 예를 들자면 음이온(예를 들어, 나트륨 메톡사이드)와의 반응을 사용하거나, 또는 팔라듐 촉매화 커플링 반응 화학에서 추가로 처리될 수 있다.

본 발명의 다른 면은 a) 하기 화학식 (A)의 화합물을 화학식 $C(X_2)-N-(CR_{13}R_{14})_v-Z$의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 신규의 방법(특히 A가 CH_2이고 X가 $S(O)_m$인 경우, A가 CH_2이고 X가 $S(O)_m$인 상기 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 포함함)에 관한 것이다.

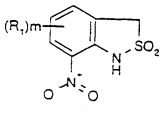
화학식 A



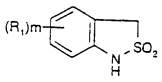
본 발명의 다른 면은, 화학식 (A)의 신규 화합물 및 통상적인 환원 조건하에서 상응하는 니트로 화합물(하기 화학식 B)을 반응시켜 상응하는 아닐린 유도체를 얻는 것을 포함하는, 화학식 (A)의 화합물을 제조하는 신규의 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 면은, 표준 니트로화 조건하에서 하기 화학식 (C)의 화합물을 반응시켜 화학식 (B)의 화합물을 얻는 것을 포함하는, 하기 화학식 (B)의 신규 화합물을 제조하는 신규의 방법에 관한 것이다.

화학식 B

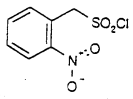


화학식 C



본 발명의 또 다른 면은, 환원 조건하에서 하기 화학식 (D)의 화합물을 반응시키고, 상응하는 환원된 아민을 고리화하여 화학식 (D)의 화합물을 얻는 것을 포함하는, 화학식 (C)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 D



합성 예

이하에서는, 하기 예들을 참조하여 본 발명을 기술할 것이다. 그러나, 이 예들은 단지 예시적인 것이고, 본 발명의 범위를 제약하는 것으로 곡해되어서는 안될 것이다. 다른 언급이 없다면, 모든 온도들은 섭씨 단위이고, 모든 용매들은 이용가능한 최고 순도(highest available purity)를 가지며, 모든 반응들은 아르곤 분위기 및 무수물 조건하에서 일어난다.

실시예에서, 모든 온도는 섭씨(℃)이다. 질량 스펙트럼은 다른 언급이 없다면, 고속원자충돌을 사용하는 VG Zab 질량분석계상에서 수행하였다.^{1}H-NMR(이하 NMR 이라 함) 스펙트럼은 브루커(Bruker) AM 250 또는 AM 400 분석계를 사용하여 250 MHz에서 기록하였다. 지시된 다중도(multiplicities)는 s(단일선), d(이중선), t(삼중선), q(사중선), m(다중선)이고, br은 브로드 시그널을 나타낸다. Sat는 포화 용액을 나타내고, eq는 주 반응물질에 대한 시약의 몰 당량의 비를 나타낸다.

일반적 방법: N, N'-페닐 우레아의 합성

디메틸 포르마미드(1 ml)중의 페닐 이소시아네이트(1.0 당량)의 용액에, 상응하는 아닐린(1.0 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지(3-16 시간) 80℃에서 교반하였다. 각각의 개개 화합물에 대한 순도, 수율 및 스펙트럼 특성은 하기에 열거되어 있다. 부가적인 합성법이 본 명세에서 참고문헌으로서 삽입된 국제특허공개번호 PCT US제96/02260호(1996년 2월 16일 출원됨)에서와 같이 제공된다.

실시예 1

N-(2-브로모페닐)-N'-(1,3-디히드로-2,2-디옥소-2,1-벤즈이소티아졸-7-일)우레아의 제조

a) 1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-2,2-디옥사이드의 제조

염화주석(II)(19.2 g, 85 mmol)을 에틸 아세테이트 250 ml중의 2-니트로-알파-톨루엔술포닐 클로라이드(5.0 g, 21.3 mmol) 용액에 가하였다. 반응물을 70℃에서 밤새 교반한 다음, 얼음에 붓고, 중탄산나트륨으로 중화시켰다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 용매를 증발시켰다. 이어서, 조제한 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 과량의 트리에틸 아민을 가하였다. 용액을 25℃에서 밤새 교반하고, 용매를 증발시키고, 생성되는 고체를 실리카 겔[EtOAc/헥산(1당량/1당량)]에 의해 크로마토그래피하여 생성물(500 mg, 14%)을 얻었다. ^{1}H NMR($CDCl_3$) : δ7.25(d, 1H), 7.24(t, 1H), 7.07(t, 1H), 6.91(d, 1H), 6.62(s, 1H), 4.40(s, 2H).

b) 4-니트로-1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-2,2-디옥사이드의 제조

1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-2,2-디옥사이드(400 mg, 2.40 mmol)을 메틸렌 클로라이드(40 ml)에 용해시킨 다음, 질산나트륨(0.22 g, 2.60 mmol)을 가하였다. 이어서, 황산(5.0 ml/3M)을 가하고, 이어서 촉매량의 아질산나트륨을 가하였다. 혼합물을 교반하였다. 24 시간 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 물로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 생성되는 고체를 실리카 겔[4%MeOH/CH_2Cl_2]상에서 크로마토그래피하여 원하는 생성물(150 mg, 29%)을 얻었다. ^{1}H NMR(CD_3OD): δ8.11(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.09(t, 1H), 4.50(s, 2H).

4-아미노-1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-2,2-디옥사이드의 제조

10% Pd/C(50 mg)를 메탄올(50 ml)중의 4-니트로-1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-2,2-디옥사이드(100 mg, 5.0 mmol) 용액에 가하였다. 혼합물을 아르곤으로 플러싱(flushing)하고, 이어서 용액을 통해 수소를 10분간 발생시키고(bubbling), 수소 기압을 기구 압력(balloon presure)에서 밤새 유지시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트를 메탄올로 씻었다. 용매를 증발시키고, 생성되는 고체를 실리카 겔[10% MeOH/CH_2Cl_2]상에서 크로마토그래피하여 원하는 생성물(64 mg, 74%)을 얻었다. ^{1}H NMR(CD_3OD): δ6.86(t, 1H), 6.62(d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.35(s, 2H).

d) N-[1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-3,3-디옥사이드]-N'-[2-브로모페닐]우레아의 제조

일반적 방법 B의 절차에 따라 4-아미노-1,3-디히드로-1,2-벤즈이소티아졸-2,2-디옥사이드(64 mg, 0.35 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 생성되는 고체를 실리카 겔[EtOAc/헥산(1당량/1당량)]상에서 크로마토그래피하여 생성물을 정제하였다. (45 mg, 34%). ^{1}H NMR($CD_3SO_2CD_3$): δ9.70(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.67(t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.34(t, 1H), 7.04(d, 2H), 6.96(t, 1H), 4.58(s, 2H).

상기 기술 또는 반응식에서의 방법과 유사한 방법을 사용하여 하기 화합물을 합성할 수 있다:

실시예 2: N-(1,3-디히드로-4-브로모-1,2-벤즈이소티아졸)-3,3-디옥사이드] N'-페닐우레아,

실시예 3: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-플루오로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아;(M^-: 398.1, 400.1),

실시예 4: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2,3-디클로로페닐)우레아;(M^-: 403.9, 406.2, 408.0),

실시예 5: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-클로로페닐)우레아;(M^-: 370.1, 372.1),

실시예 6: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-메톡시페닐)우레아;(M^-: 366.2, 358.1),

실시예 7: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-이소프로필우레아;(M^-: 304.1, 306.2),

실시예 8: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-클로로-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아;(M^-: 414, 416),

실시예 9: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-시아노-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아;(M^-: 404.9, 407.1),

실시예 10: N-[(1,3-디히드로-2,2-디옥소-4-브로모-2,1-벤즈이소티아조)-7-일]-N'-(2-브로모페닐)우레아;(M^-: 457.9, 459.9, 461.9),

실시예 11: N-(2-인다졸)-N'-(2-브로모페닐)우레아; MS(M + H = 331.1; M-H= 329.2)

치료 방법

화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 인간 또는 다른 포유동물에서 포유동물의 세포, 예를 들어 단핵세포 및(또는) 대식세포(단, 이에 한정되는 것은 아님), 또는 제1형 또는 제2형 수용체라 칭하는 IL-8 α또는 β수용체에 결합하는 다른 케모킨에 의한 과량 또는 비조절된 IL-8 시토킨 생산으로 인하여 악화되거나 또는 발병하는 특정 질환 상태를 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하는데 사용할 수 있다.

다른 언급이 없다면, 본 명세서에서 발명의 목적을 달성하기 위해 화학식 (I)이라는 용어는 또한 화학식 (II)의 화합물로 칭할 것이다.

따라서, 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, IL-8 α또는 β수용체와 결합하는 케모킨이 매개하는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 케모킨은 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78이다.

화학식 (I)의 화합물은 시토킨 기능, 특히 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78을 억제하기에 충분한 양으로 투여되어 생리학적 기능의 정상 레벨 또는 경우에 따라서는 정상 레벨 이하로 이 케노킨이 생리학적으로 조절되고, 그 결과 질환 상태가 호전된다. 예를 들어, 본 발명의 일면에서 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78의 비정상 레벨은 (i) mL당 1 picogram 이상의 유리(free) IL-8의 레벨, (ii) 정상적인 생리학적 레벨 이상의 임의의 세포 관련 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78 또는 (iii) IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78이 각각 생산되는 세포 또는 조직에서 기초 레벨 이상의 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78 존재를 이룬다.

과량 또는 비조절된 IL-8 생산이 질환을 악화시키고(거나) 발병시키는 것에 관계된 많은 질병 상태가 있다. 케모킨 매개 질환으로는 건선, 아토피성 피부염, 관절염, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 성인성호흡곤란증후군, 염증성장질환, 크론병, 궤양성대장염, 뇌졸증, 패혈성 쇼크, 내독성성 쇼크, 그램음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 심장 및 신장 재관류 손상, 사구체신염, 혈전증, 이식편대숙주반응, 알쯔하이머병, 타가이식거부반응, 말레리아, 레스티노시스(restinosis), 맥관형성 또는 원치않는 조혈간세포 방출, 라이노바이러스 감염 및 각종 골흡수성 적응증, 예를 들어, 골다공증 또는 골관절염 등이 있다.

인터류킨-8과 라이노바이러스의 관계(association)는 논문[예를 들어, Tuner. et al., Clin. Infect. Dis.(1998), 26(4), 840-846; Sanders, et al., J. Virol.(1998), 72(2), 934-942; Sethi, et al., Clin. Exp. Immunol. (1997), 110(3), 362-369; Zhu, et al., Am. J. Physiol. (1997), 273(4, Pt. 1), L814-L824; Terajima, et al., Am. J. Physiol. (1997), 273(4, Pt. 1), L749-L759; Grunberg, et al., Clin. Exp. Allergy (1997), 27(1), 36-45; 및 Johnston, et al., J. Infect. Dis. (1997), 175(2), 323-329]에서 발견할 수 있다.

인터류킨-8과 골다공증의 관계는 논문[예를 들어, Streckfus et al., J. Gerontol., Ser. A(1997), 52A(6), M343-M351; Hermann, T. WO 95/31722 및 Chaudhary, et al., Endocrinnology(Baltimore)(1992), 130(5), 2528-34]에서 발견할 수 있다.

이들 질병들은 우선적으로 광범위한 호중구 침윤, T-세포 침윤 또는 혈관신생 성장(neovascular growth)을 특징으로 하고, 호중구의 염증부위로의 주화성또는 내피 세포의 방향 성장(directional growth)에 책임이 있는 IL-8, GROα,

GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78 생산과 관련이 있다. 다른 염증성 시토킨(IL-8, GROα, GROβ, GROγ 또는 NAP-2)이 호중구 주화성을 촉진시키는 독특한 특성을 가지고 있음에 반해, 과산화물 생산 및 활성외에 엘라스타제 방출을 포함하여(단, 이에 한정되는 것은 아님) 효소 방출과 관련이 있다. IL-8 제1형 또는 제2형 수용체를 통해 작용하는 특히 IL-8, GROα, GROβ, GROγ 또는 NAP-2외의 α-케모킨은 내피 세포의 방향 성장을 촉진시킴으로써 종양의 혈관신생을 촉진시킬 수 있다. 그리하여, IL-8 유도 주화성 또는 활성의 억제는 호중구 침윤의 직접적인 감소를 야기할 것이다.

또한, 최근의 증거는 HIV-감염 치료에 있어 케모킨의 역할을 암시한다[Littleman et al., Nature 381, pp. 661(1996) 및 Koup et al., Nature 381, pp. 667(1996) 참조].

본 발명은 또한 화학식 (I)의 케모킨 수용체 길항제 화합물에 의한 CNS 손상을 받기 쉬운 개체에서 CNS 손상을 예방하는 것은 물론 급성 환자(acute setting)에서 그것을 치료하는 수단을 제공한다.

본 명세서에서 정의된 CNS 손상은 외과수술에 의한 것과 같은 개방성(open) 또는 침투성(penetrating) 머리 손상, 또는 머리 부위의 손상에 의한 것과 같은 폐쇄성(closed) 머리 손상을 모두 포함한다. 또한, 이 정의에는 특히 머리 부위의 허혈성 발작이 포함된다.

허혈성 발작은 통상적으로 색전, 혈전 또는 혈관의 국부적인 죽종성 폐쇄 로 인한 특정 머리 부위로의 불충분한 혈액 공급에 의해 야기되는 초점성 신경 질환으로 정의된다. 이 질환에서 염증성 시토킨의 역할이 생겨났으며, 본 발명은 이 손상에 대한 잠정적인 치료 수단을 제공한다. 급성적인 손상에 대한 치료는 그동안 거의 이용가능하지 못하였다.

TNF-α는 내피 백혈구 유착 분자 발현을 포함하여 프로염증성(proinflammatory) 작용을 갖는 시토킨이다. 백혈구는 허혈성 머리 부위로 침윤하고, 따라서 TNF의 레벨을 억제 또는 감소시키는 화합물이 허혈성 머리 손상을 치료하는데 유용할 것이다. 문헌[Liu et al., Stroke. Vol. 25., No. 7, pp. 1481-88(1994)]에 개시된 내용을 본 명세서에 전부 참고문헌으로서 채택한다.

폐쇄성 머리 손상 및 혼합 5-LO/CO 제에 의한 치료에 대한 모델이 문헌[Shohami et al., J. of Vaisc & Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 3, No. 2, pp. 99-107(1992)]에서 논의되고, 상기 문헌은 전부 본 명세서에서 참고문헌으로서 채택한다. 에데마(edema) 형성을 감소시키는 치료는 치료 받은 동물에서 기능적 성과를 증가시키는 것이 발견되었다.

또한, 현재의 증거에 의하면 죽상경화증의 치료에 있어 IL-8 억제제가 유용한 것으로 밝혀졌다. 첫번째 참고문헌[Boisvert et al., J Clin Invest, 1998, 101:353-363]은 골수이식을 통해 간(stem) 세포상에 IL-8 수용체가 부존재(그 결과 단구/대식세포상의 IL-8의 부존재)하면 LDL 수용체 결여 생쥐에게서 죽상경화증 플레이크의 발생이 감소된다는 것을 보여준다. 이를 뒷받침하는 추가 문헌으로는 문헌[Apostolopoulos, et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996, 16: 1007-1012], 문헌[Liu, et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17:317-323; Rus, et al., Atherosclerosis. 1996, 127:263-271], 문헌[Wang et al., J Biol Chem. 1996, 271:8837-8842], 문헌[Yue, et al., Eur J Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch. et al., Am J Pathol, 1993, 142:1423-1431], 문헌[Lee, et al., Immunol Lett, 1996, 53, 109-113] 및 문헌[Terkltaub et al., Arterioscler Thromb, 1994, 14:7-53] 등이 있다.

화학식 (I)의 화합물은 IL-8 α또는 β수용체와 결합하는 IL-8이 이들 수용체와 결합하는 것을 억제하는데 충분한 양으로 투여되고, 이 억제는 호중구 주화성 및 활성의 감소로 증명된다. 화학식 (I)의 화합물이 IL-8 결합을 억제한다는 발견은 시험관내 수용체 결합 시험에서의 화학식 (I)의 화합물의 효과에 기초한 것이며, 이 시험은 본 명세서에 기술된다. 화학식 (I)의 화합물은 IL-8 수용체의 제2형을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

본 명세서에서 사용된 " IL-8 매개 질환 또는 질환 상태" 란 용어는 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78이 그 자체를 생산하거나, 또는 다른 모노카인으로 하여금 예를 들어, IL-1, IL-6 또는 TNF(단, 이에 한정되는 것은 아님)로 방출되도록 함으로써 역할을 담당하는 특정 또는 모든 질환 상태를 말한다. 따라서, 예를 들어, IL-1이 주성분이고 그의 생산 또는 작용이 IL-8에 반응하여 악화되거나 또는 분비되는 질환 상태는 IL-8에 의해 매개되는 질환 상태로 간주될 것이다.

본 명세서에서 사용된 " 케모킨 매개 질환 또는 질환 상태" 란 IL-8 α또는 β 수용체와 결합하는 케모킨, 예를 들어 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2 또는 ENA-78이 역할을 하는 특정 및 모든 질병 상태를 말한다. 이 질환에는 IL-8이 IL-8 그 자신을 생산하거나, 또는 IL-8이 다른 모노카인으로 하여금 IL-1, IL-6 또는 TNF(이에 한정되는 것은 아님)로 방출되도록 함으로써 역할을 하는 질환 상태를 포함할 것이다. 따라서, 예를 들면, IL-1이 주성분이고, 그의 생산 또는 작용이 IL-8과 반응하여 악화되거나 분비되는 질환 상태는 IL-8에 의해 매개되는 질환 상태로 간주될 것이다.

본 명세서에서 사용된 " 시토킨" 이라는 용어는 세포의 기능에 영향을 미치고, 면역, 염증성 또는 조혈 반응에서 세포들간의 상호작용을 조절하는 분자인 특정 분비 폴리펩타이드를 말한다. 시토킨에는 모노카인 및 림포카인이 포함되나, 다만 이들에 한정되는 것은 아니고, 또한 어떤 세포가 모노카인 및 림포카인을 생산하는가는 관계없다. 예를 들자면, 모노카인은 단핵 세포, 예컨대 대식세포 및(또는) 단구에 의해 생산되거나 분비되는 것으로 언급되는 것이 일반적이다. 그러나, 다른 많은 세포가 모노카인을 또한 생산하며, 그 예로서 자연킬러세포, 섬유다세포, 호염기체, 호중구, 내피 세포, 골성상세포 및 B-림프구를 들 수 있다. 림포카인은 림프구 세포에 의해 생산되는 것을 말하는 것이 일반적이다. 시토킨의 예로는 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-6(IL-6), 인터류킨-8(IL-8), 종양괴사인자-α(TNF-α) 및 종양괴사인자 β(TNF-β)를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 명세서에서 사용된 " 케모킨" 이라는 용어는 상기 " 시토킨" 과 유사한 의미로서 세포의 기능에 영향을 미치고, 면역, 염증성 또는 조혈 반응에서 세포들간의 상호작용을 조절하는 분자인 특정 분비 폴리펩타이드를 말한다. 케모킨은 세포 투과막(transmembrane)을 통해 1차적으로 분비되고, 특정 백혈구 세포 및 백혈구, 호중구, 단구, 대식세포의 주화성 및 활성을 야기한다. 케모킨의 예로는 IL-8, GROα, GROβ, GROγ, NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1α, MIP-β, PF4 및 MCP 1, 2 및 3을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료에 사용하기 위해서는, 표준 약학 관행에 따라 약학 조성물로 제형화되는 것이 일반적일 것이다. 따라서, 본 발명은 유효량 및 비독성량의 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

화학식 (I)의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 혼입하는 약학 조성물은 의약 투여에 통상적으로 사용되는 임의의 경로, 예를 들면 경구, 국소, 비경구 또는 흡입에 의해 편리하게 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물을 통상적인 절차에 따라 표준 약학 담체와 혼합함으로써 제조되는 통상적인 투여 형태로 투여될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 공지된 제2의 치료 활성 화합물과 조합하여 통상적인 투여형태로 투여될 수 있다. 이들 절차에는 원하는 제형에 적합한 혼합, 과립화 및 압축 또는 성분을 용해시키는 것 등이 포함될 수 있다. 중요한 점은 약학적으로 허용가능한 캐릭터(chracter) 또는 희석제의 형태 또는 특성은 혼합하고자 하는 활성 성분의 양, 투여 경로 및 공지된 다른 변수에 의해 달라질 것이라는 것이다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 양립가능하고, 그의 수용체에 해롭지 않아야 한다는 점에서 " 허용가능" 하여야 한다.

약학 담체는 예를 들면, 고체 또는 액체로서 사용될 수 있다. 고체 담체의 예로는 젖당, 테라 알바, 설탕, 탈크, 젤라틴, 한천(agar), 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 들 수 있다. 액체 담체의 예로는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 물 등을 들 수 있다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 당업계에 공지된 시간 지연 물질, 예를 들면 글리세릴 모노-스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다.

다양한 제형이 사용될 수 있다. 따라서, 만약 고체 담체를 사용한다면, 제제는 분말 형태 또는 작은 환약 형태 또는 구내정 또는 로렌지 형태로 경질의 젤라틴 캡슐로 제형화되거나 놓아질 수 있다. 고체 담체의 양은 매우 가변적일 수 있으나, 약 25 mg 내지 약 1 g인 것이 바람직할 것이다. 액체 담체를 사용할 경우, 제제는 시럽, 유제, 연성 젤라틴 캡슐, 살균성 주입가능 액체, 예를 들면 앰플 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 것이다.

화학식 (I)의 화합물은 국소적으로, 즉 비시스템적(non-systemic) 투여 형태로 투여할 수 있다. 이에는 화합물이 혈액 흐름에 유의적으로 들어가지 않을 정도로 화학식 (I)의 화합물의 피부 또는 구강으로의 외부적 투여 및 이러한 화합물의 귀, 눈 및 코로의 삽입이 포함된다. 이에 반하여, 시스템적인 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 말한다.

국소 투여에 적합한 제제로는 피부를 통해 염증 부위로 침투하기에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 예를 들면 리니먼트, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트 및 눈, 코 또는 귀에 투여하기 적합한 적제(drops)를 들 수 있다. 활성 성분은 국소 투여용으로 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 제제의 1 중량% 내지 2 중량% 포함될 수 있다. 그러나, 활성 성분이 10% w/w 만큼 포함될 수 있지만, 바람직하게는 제제의 5% w/w, 더욱 바람직하게는 0.1 % 내지 1 % w/w 포함될 수 있다.

본 발명에 따른 로션은 피부 또는 눈에 사용하기 적합한 것들을 포함한다. 눈에 적합한 로션은 임의로 살균제를 함유하는 살균성 수용액을 포함할 수 있고, 적제의 제조용으로 사용되는 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 피부에 사용하기 위한 로션 또는 리니먼트는 또한 건조를 촉진시키고 피부를 냉각시키는 약제(예를 들어 알코올 또는 아세톤) 및(또는) 습윤제(예를 들어, 글리세롤 또는 피마자 기름 또는 땅콩 기름과 같은 오일)를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 크림, 연고 또는 페이스트는 외부 사용을 위한 활성 성분의 반고체 제제이다. 이들은 적합한 기구의 도움을 받아 미세하게 분할되거나 분말화된 형태의 활성 성분을 단독으로, 또는 용액 또는 수성 또는 비수성 유체중의 현탁액중에서 유지상 또는 비유지상 염기와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 염기는 탄화수소(예를 들면 경성, 연성 또는 액체 파라핀, 글리세롤, 밀납, 금속성 비누), 점액질, 천연원의 오일(예를 들어, 알몬드, 옥수수, 땅콩기름, 피마자 또는 올리브 오일), 알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜 또는 매크로겔(macrogel)과 함께 울 지방 또는 그의 유도체 또는 지방산(예를 들면, 스테르산 또는 올레산)을 들 수 있다. 제제는 임의의 적합한 계면활성제, 예를 들면, 음이온, 양이온 또는 비이온 계면활성제(예컨대, 소르비탄 에스테르 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체)를 혼입할 수 있다. 현탁화제, 예를 들어 천연 검, 셀룰로오스 유도체 또는 무기 물질[예를 들어, 실리카성(silicaceous) 실리카] 및 다른 성분(예를 들면, 라놀린)이 또한 포함될 수 있다.

본 발명에 따른 적제는 살균성 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있고, 바람직하게는 계면활성제를 포함하여 활성 성분을 살균제 및(또는) 살진균제 및(또는) 기타 다른 적합한 방부제의 적합한 수성 용액에 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 이어서, 생성되는 용액을 여과시켜 분리하고, 적합한 용기로 옮긴 다음, 밀폐시키고, 가압 멸균시키거나 98-100℃에서 1시간 반동안 유지함으로써 살균시킬 수 있다. 별법으로, 용액을 여과 살균시키고, 무균 기술에 의해 용기로 옮길 수 있다. 적제에 포함시키기 적합한 살균제 및 살진균제의 예로는 페닐머큐릭 나이트레이트 또는 아세테이트(0.002%), 벤잘코늄 클로라이드(0.01%) 및 클로르헥시딘 아세테이트(0.01%)를 들 수 있다. 유성 용액의 제조용으로 적합한 용매로는 글리세롤, 희석된 알코올 및 프로필렌 글리콜을 들 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 비경구, 즉 정맥내, 근육내, 피하성 비강내, 직장내, 질내 또는 복강내로 투여할 수 있다. 비경구 투여의 피하 및 근육내 형태가 일반적으로 바람직하다. 이러한 투여용으로 적합한 투여 형태는 통상적인 기술로 제조할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 흡입, 즉 비강 및 경구 흡입 투여 형태로 제조할 수 있다.

에어로졸 제제 또는 계량된 투여용 흡입기와 같은 상기 투여에 적합한 투여 형태는 통상적인 기술로 제조가능하다.

본 명세서에서 개시하고 있는 화학식 (I)의 화합물에 사용되는 모든 방법에 대한 일일당 경구 투여를 위한 섭생량(regimen)은 전체 체중을 기준으로 바람직하게는 약 0.01 내지 약 80 mg/kg일 것이다. 일일당 비경구 투여를 위한 섭생량은 전체 체중을 기준으로 약 0.001 내지 약 80 mg/kg일 것이다. 일일당 국소 투여를 위한 섭생량은 바람직하게는 0.1 내지 150 mg일 것이고, 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 2회 내지 3회 분할 투여하는 것이 바람직할 것이다. 또한, 당업자들은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 개체별 투여에 적합한 양 및 간격은 치료하고자 하는 증상의 특성 및 정도, 투여 형태, 경로 및 부위, 및 치료하고자 하는 환자의 특성에 의해 정해지고, 이러한 최적 투여양 및 간격은 통상적인 기술에 의해 정해질 것이라는 것을 인식할 것이다. 또한, 당업자들은 치료의 최적 경과, 즉 정의된 일수에 대한 일일당 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 횟수는 치료 결정 시험의 통상적인 경과를 통해 확인할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

이하에서는, 하기 생물학적 실시예를 참조하여 본 발명을 기술할 것이다. 본 실시예는 단지 예시적인 것에 불과하고, 결코 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안될 것이다.

생물학적 실시예생물학적 실시예

본 발명의 화합물의 IL-8 및 GRO-α케모킨 억제 효과는 하기 시험관내 시험에 의해 결정된다.

수용체의 결합 분석:

비활성이 2000 Ci/mmol인 [^{125}I]IL-8(인간 재조합체)를 아르링톤 하이츠(Arlington Heights)에 소재한 아레르샴 코퍼레이션(Amersham Corp.)으로부터 입수한다. GRO-α를 NEN(뉴 잉글랜드 뉴클레어)으로부터 입수한다. 다른 모든 화학약품은 분석용등급을 갖는다. 높은 레벨의 재조합 인간 IL-8형 α및 β수용체를 상기한 바와 같이(Holmes, et al., Science,1991, 253, 1278) 중국 햄스터의 난소 막에서 개체별로 발현시켰다. 중국 햄스터의 난소 막을 상기 실험 계획안[Haour, et al., J Biol chem., 249 pp 2195-2205(1974)]에 따라 균질화하였고, 다만 균질화 버퍼는 트리스-HCl 10mM, $MgSO_4$ 1mM, EDTA(에틸렌-디아민테트라아세트산) 0.5 mM, MPSF(α-톨루엔술포닐 플루오라이드) 1 m, 류펩틴 0.5 mg/L, pH 7.5로 변경하였다. 막의 단백질 농도는 표준으로서 소혈청알부민을 사용한 피어스 코퍼레이션의 마이크로-분석 킷트를 사용하여 결정한다. 모든 분석은 96-웰 마이크로 플레이트 포맷을 사용하여 수행한다. 각각의 반응 혼합물은 $MgSO_4$ 1.2 mM, EDTA 0.1 mM, NaCl 25 mM 및 CHAPS 0.03%를 함유하는 트리스 HCl 완충액(pH 8.0) 0.4 mM 및 비스-트리스프로판 20 mM중의 ^{125}I IL-8(0.25 nM) 또는 ^{125}I GRO-α및 IL-8Rα0.5μg/mL 또는 IL-8Rβ멤브레인 1.0μg/mL를 함유한다. 더욱이, 0.01 nM 내지 100 ㎛의 최종 농도에 도달하기 위해 DMSO중에 예비 용해되었던 대상 약제 또는 화합물을 가한다. 이 분석은 ^{125}I-IL-8을 가함으로써 개시한다. 실온에서 1 시간 후에, 톰테크(Tomtec) 96-웰 배양기를 사용하여 폴리에틸렌이민 1%/BSA 0.5%로 차단(blocking)된 유리섬유 필터매트(filtermat)상에 배양하고, NaCl 25 mM, 트리스 HCl 10 mM, $MgSO_4$ 1mM, EDTA 0.5mM, CHAPS 0.03%, pH 7.4로 3번 씻었다. 이어서, 필터를 건조시키고, 베타플레이트 액체 섬광계수기로 계수하였다. 본 명세서에서, 재조합 IL-8Rα또는 제1형 수용체는 또한 비허용 수용체로 언급되고, 재조합 IL-8 Rβ또는 제2형 수용체는 허용 수용체로 언급된다.

화학식 (I)의 대표적인 화합물(실시예 1, 3 내지 10) 및 화학식 (II)의 대표 화합물(실시예 11)은 이 시험에서 양성 억제 활성(즉 30 ㎛g)을 갖는 것으로 밝혀졌다.

주화성 시험

이들 화합물들의 시험관내 억제 특성은 문헌(Current Protocols In Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 6.12.3.)에 기술된 호중구 주화성 시험에 의해 결정하며, 상기 문헌은 전부 본 명세서에서 참고 문헌으로서 채택한다. 호중구는 본 명세서에서 전부 참고문헌으로 채택된 문헌(Current Protocols in Immunology Vol. I, Suppl 1 Unit 7.23. 1)에 기술된 바와 같이 인간의 혈액으로부터 분리된다. 주화인자 IL-8, GROα, GROβ, GROγ 및 NAP-2를 0.1 내지 100 nM 농도로 하여 48 멀티웰 챔버[Neuro Probe(뉴로 프로브), 캐빈 존(Cabin John), MD]의 바닥 챔버에 놓는다. 이 챔버 둘을 5㎛의 폴리카보네이트 필터로 분리한다. 본 발명의 화합물을 시험할 때, 세포를 상부 챔버에 가하기 직전 이 화합물을 세포(0.001-1000 nM)와 혼합한다. 배양은 CO_2 5%를 갖는 축축한 배양기안에서, 약 37℃에서 약 45 내지 90분간 진행되도록 한다. 배양 말기에, 폴리카보네이트 멤브레인을 제거하고, 상층면을 씻고, 이어서 멤브레인을 디프퀵(Diff Quick) 염색 프로토콜(미국 일리노이주 맥고우 파크에 소재한 박스터 프로덕츠)을 사용하여 염색한다. 케모킨으로 주화된 세포는 형미경을 사용하여 눈으로 계수한다. 각각의 시료에 대해 4개의 필드(field)가 계수되는 것이 일반적이고, 이들 숫자를 평균하여 이동한 세포의 평균 수를 얻는다. 각각의 세포는 삼중으로 시험되며, 각각의 화합물에 대해 최소한 4회 반복한다. 특정 세포(양성 대조군 세포)에는 어떤 화합물도 가하지 않고, 상기 세포는 세포의 최대 화학주화성 반응을 나타낸다. 음성 대조군(자극받지 않음)을 원하는 경우, 케모킨을 바닥 챔버에 가하지 않는다. 양성 대조군과 음성 대조군의 차이는 세포의 화학주화 활성을 나타낸다.

엘레스타제 방출 시험:엘레스타제 방출 시험:

본 시험은 본 발명의 화합물이 인간의 호중구로부터 엘레스타제가 방출하는 것을 억제하는 능력을 시험하는 것에 관한 것이다. 문헌(Current Protocols in Immunology Vol. I, Suppl 1 Unit 7.23. 1.)에 기술된 바와 같이 호중구를 인간의 혈액으로부터 분리한다. 링거액(NaCl 118, KCl 4.56, $NaHCO_3$ 25, KH_2PO_4 1.03, 글루코스 11.1, HEPES 5 mM, pH 7.4)중에 현탁된 PMNs 세포(0.88×10^6)를 50㎕의 부피로 하여 96-웰 플레이트 각각의 웰에 놓는다. 50㎕ 부피의 시험 화합물(0.001-1000 nM), 50㎕부피의 시토칼라신 B(20㎍) 및 50㎕ 부피의 링거 완충액을 이 플레이트에 가한다. 이들 세포는 0.01 내지 1000 nM의 최종농도로 IL-8, GROα, GROβ, GROγ 또는 NAP-2를 가하기 전 5분간 가온(37℃, CO_2 5%, RH 95%)되도록 한다. 45분간 반응을 진행시킨 다음, 96 웰 플레이트를 원심분리하고(800 xg 5분), 상청액 100㎕를 제거한다. 이 상청액을 제2의 96 웰 플레이트에 가하고, 이어서 인공 엘라스타제 기질(캘리포니아 라 졸라에 소재한 노바 바이오켐, MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC)을 가하여 포스페이트 완충식염수중에 용해된 상태로 최종 농도가 6㎍/ml되도록 하였다. 곧 바로, 플레이트를 평바닥 96웰 플레이트 판독기(MA 베드포드 밀리포르에 소재한 시토플루어 2350)에 놓고, 문헌[Nakajima et al J. Biol Chem 254 4027(1979)]에 기술된 방법에 따라 데이타를 3분 간격으로 측정하였다. PMN으로부터 방출된 엘라스타제의 양은 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC 분해(degradation)율을 측정하여 계산한다.

외상성 뇌 손상에 있어 TNF-α 시험

본 시험은 쥐에게서 실험적으로 유도된 측면 유체-충격(fluid-percussion) 외상성 뇌 손상(TBI)이 뒷따르는 특정 뇌부위에서의 종양괴사인자 mRNA의 발현 시험을 제공한다. TNF-α는 신경성장인자(NGF)를 유도하고, 활성 성상세포로부터 다른 시토킨의 방출을 촉진시킬 수 있기 때문에, 이 TNF-α의 유전자 발현에서 포스트-외상성 변형은 CNS 손상에 대한 급성 또는 재생적 반응에 있어 중요한 역할을 담당한다. 적합한 시험법은 WO 9/35856호 또는 WO 97/49286호에서 발견할 수 있고, 상기 문헌은 본 명세서에서 전부 참고 문헌으로 채택한다.

IL-βmRNA에 대한 CNS 손상 모델

이 시험은 쥐의 측면 유체-충격 외상성 뇌 손상(TBI) 다음, 특정 뇌 부위에서의 인터류킨-1β(IL-1β) mRNA의 국소적 발현의 특성을 묘사한 것이다. 시험 결과들은 TBI에 이어, IL-1βmRNA의 일시적 발현이 특정 뇌 부위에서 국소적으로 촉진된다는 것을 보여준다. 시토킨, 예를 들어 IL-1β에서의 국소적인 변화는 뇌 손상의 포스트-외상성이고 병적 또는 재생적 후유증에서 역할을 수행한다. 적합한 시험법은 국제특허공보 WO 제97/35856호 및 WO 제97/49286호에서 발견할 수 있고, 상기 문헌들은 본 명세서에서 참고문헌으로 채택한다.

생체내 죽상경화증 시험

생쥐에서 죽상경화증을 측정하는 생체내 모델은 하기한 바와 같이 약간의 변형을 가한 페이젠(Paigen) 등의 시험을 기초로 한다[Paigen B, Morrow A, Holmes PA, Mitchell D, Williams RA]. 생쥐에서 죽상경화 부위의 정량적 평가[Groot PHE, van Vlijmen BJM, Benson GM, Hofker MH. Schiffelers R, Vidgeon-Hart M, Havekes LM]. APO E*3 레이든 트란스제닉 생쥐에서 대동맥의 죽상경화증 평가 및 혈청 콜레스테롤 노출과의 관계[Arterioscler Throm b Vasc Biol. 16-926-933(1996) 참조].

대동맥동의 절단 및 염색대동맥동의 절단 및 염색

대동맥근의 단면부을 상기한 바와 같이(1,2) 수거한다. 요약하면, 심방 위치 바로 아래에서 심장을 절개하고, 심저부 및 대동맥근을 분석용으로 수거한다. OCT 화합물중에서 조직을 밤새 평형상태로 유지한 후, 심장을 저온조 척(영국 브라이트 인스트루먼트 캄퍼니 엘티디)상의 OCT 화합물에 담그고, 이 때 대동맥이 척과 마주보게 한다. 척을 드리이 아이스로 둘러쌓아 조직을 냉동시킨다. 이어서, 심장을 대동맥의 축과 수직으로 절개하고, 이 절개는 심장안에서 시작하여 대동맥 방향으로 한다. 일단 3개의 판의 소편의 외관으로 대동맥근을 확인한 후, 교대(alternate) 절편(10 mm)을 수거하고, 젤라틴화 슬라이드상에 올려 놓는다. 절편을 1 시간 동안 공기 건조시키고, 이어서 이소프로판올 알코올(60%)에서 간단하게 헹군다. 절편을 오일 레드(Oil Red) O를 사용하여 염색하고, 메이어의(Mayer's) 해마톡실린을 대비염색하고, 글리세롤 젤라틴을 사용하여 커버 슬리핑(cover sliping)하고, 네일 바니쉬(nail varnish)로 밀봉하였다.

대동맥근에서의 죽상경화증의 정량화대동맥근에서의 죽상경화증의 정량화

4 x 대물렌즈 및 비디오 카메라(히타치, HV-C10)가 장착된 올림퍼스(Olympus) BH-2 현미경을 사용하여 대동맥근의 교대 절편을 이미징한다. 24 비트의 색 이미지를 얻고, 프레임그래빙 보드(framegrabbing board)(영국 버크스에 소재한 액티브 이미징 엘티디로부터의 스내퍼)가 장착된 PC(영국 버크스에 소재하는 데이타셀로부터의 데이타셀 펜티움 P5-133)를 사용하고, 옵티마스(Optimas) 소프트웨어(미국 워싱턴에 소재하는 올티마스 코퍼레이션으로부터의 버젼 5.1)를 가동하여 분석한다. 상은 동일한 라이트닝, 현미경, 카메라 및 PC 조건하에서 잡는다. 죽상경화 손상 부위의 정량화는 그 부위를 손으로 잡아당겨 옵티마스 소프트웨어로 한다. 색 문턱값(thresholds)을 고정하고, 손상 부위에서 붉게 염색된 부분을 정량화한다. 붉게 염색된 손상부 및 그 지역의 횡단면 부에 대한 절대값은 헤모시토메터(haemocytometer) 슬라이드상의 그리드(grid)의 상을 사용하여 소프트웨어를 측정함으로써 얻는다.

본 명세서에서 인용된 특허 및 특허출원을 포함하여(단, 이에 한정되는 것은 아님) 모든 문헌은 마치 이 문헌들이 전부 기술되어 참고문헌으로서 구체적이고 개별적으로 혼입된 것처럼 참고 문헌으로서 채택한다.

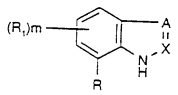
상기 기술은 그의 바람직한 실시예를 포함하여 본 발명을 개시한다. 본 명세서에서 구체적으로 개시한 실시예의 변경 및 개량 사항은 하기 특허청구범위의 범위에 속한다. 더 이상의 퇴고 없이, 당업자들은 상기 실시예를 사용하여 본 발명을 완전히 이해할 것이라 믿어 의심치 않는다. 따라서, 본 실시예들은 단지 예시적인 것이고, 결코 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안될 것이다. 배타적 재산권 또는 사유권이 주장되는 본 발명의 특허청구범위는 다음과 같다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

< 화학식 II>



상기식에서,

R은 NH-C(X_2)-NH-($CR_{13}R_{14}$)$_v$-Z이고,

Z는 W, HET, ,임의로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알키닐이고,

X는 N이고,

X_1은 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-10} 알킬, NR_4R_5, $C(O)NR_4R_5$, 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-10} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬 또는 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시이고,

X_2는 =O 또는 =S이고,

A는 CR_{18} 이고,

R_1은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴. 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $C(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_{17}$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$ 로부터 선택되거나, 또는 두개의 R_1 부분이 함께 O-$(CH_2)_S$O, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있으며,

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

p는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

q는 0, 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수이고,

s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

t는 0, 또는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

v는 0, 또는 1 내지 4의 값을 갖는 정수이고,

HET는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

R_4 및 R_5는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5는 부착된 질소와 함께 임의로 O/N/S로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하고,

Y는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-10} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 이종고리, 이종고리 C_{1-4}알킬, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)q\ NR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)q\ NHS(O)_2R_a$ 또는 $(CR_8R_8)q\ S(O)_2NR_4R_5$ 이거나, 또는 2개의 Y 부분이 함께 O-(CH_2)s-0, 또는 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있으며,

R_6 및 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬기이거나, 또는 R_6 및 R_7은 부착된 질소와 함께 임의로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 또는 7원고리를 형성하고,

R_8은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_{10}은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$이고,

R_{11}은 수소, C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 이종고리 또는 임의로 치환된 이종고리 C_{1-4} 알킬이고,

R_{12}는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬이고,

R_{13} 및 R_{14}는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 중 하나는 임의로 치환된 아릴일 수 있고,

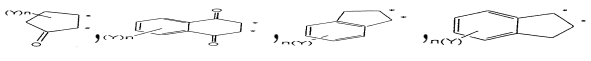
R_{15} 및 R_{16}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

R_{17}은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리 모두 임의로 치환될 수 있고,

R_{18}은 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리C_{1-4} 알킬이고, 이 때 상기 기는 모두 임의로 치환될 수 있고,

R_a는 NR_6R_7, 알킬, 아릴C_{1-4} 알킬, 아릴C_{2-4} 알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴C_{2-4} 알케닐, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있고,

W는  또는  이고, 여기서 E 함유 고리는 하기 화합물로부터 임의로 선택되고,



(상기에서 에스테릭스*는 고리 부착점을 나타냄).

청구항 2.

제1항에 있어서, X_2가 산소인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, v가 0인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R_1이 할로겐, 시아노, 니트로, CF_3, $C(O)NR_4R_5$, $C(O)NR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, C_{2-10}알케닐 $C(O)OR_{12}$, 헤테로아릴, 헤테로 아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐 또는 $S(O)_2NR_4R_5$인 것인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, R_{18}이 수소인 것인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z이 W인 것인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, Y가 할로겐, C_{1-10} 알콕시, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴 C_{1-4} 알콕시, 메틸렌디옥시, NR_4R_5, 티오 C_{1-4} 알킬, 티오아릴, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 알킬 또는 히드록시 C_{1-10} 알킬인 것인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 화합물이 N-(2-인다졸)-N'-(2-브로모페닐)우레아인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9.

제1항 내지 제8항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 10.

제1항에 따른 화합물의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에게서 IL-8 α또는 β수용체와 결합하는 케모킨 매개 질환을 치료하는 방법.

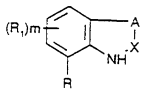
청구항 11.

제10항에 있어서, 케모킨 매개 질환이 건선, 아토피성 피부염, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 성인성호흡곤란증후군, 관절염, 염증성장질환, 크론병, 궤양성대장염, 패혈성 쇼크, 내독성성 쇼크, 그램음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 심장 및 신장 재관류 손상, 사구체신염, 혈전증, 맥관형성 또는 원치않는 조혈간세포 방출, 라이노바이러스 감염 및 골흡수성 적응증, 알쯔하이머병, 이식편대숙주반응 또는 타가이식거부반응인 것인 방법.

청구항 12.

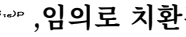
하기 화학식 (A)의 화합물을 화학식 $C(X_2)-N-(CR_{13}R_{14})_v-Z$(여기서, m, X_2, R_{13}, R_{14}, v 및 Z는 화학식 I에서 정의한 것과 같음)과 반응시켜 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법:

< 화학식 I>



[상기식에서,

R은 $NH-C(X_2)-NH-(CR_{13}R_{14})_v-Z$이고,

Z는 W, HET,  ,임의로 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_{2-10} 알키닐이고,

X는 $S(O)_{m'}$ 이고,

X_2는 =O 또는 =S이고,

A는 CH_2 이고,

R_1은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $C(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_{17}$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$로부터 선택되거나, 또는 2개의 R_1이 함께 $O-(CH_2)_SO-$, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성하고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있고,

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m'는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

q는 0 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수이고,

s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

t는 0, 또는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

v는 0, 또는 1 내지 4의 값을 갖는 정수이고,

p는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

HET는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

R_4 및 R_5는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5는 부착된 질소와 함께 임의로 O/N/S로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하고,

Y는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_a$또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$이거나, 또는 2개의 Y 부분이 함께 O-(CH_2)s-0, 또는 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있으며,

R_6 및 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬기이거나, 또는 R_6 및 R_7은 부착된 질소와 함께 임의로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 또는 7원고리를 형성하고,

R_8은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_{10}은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$이고,

R_{11}은 수소, C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 이종고리 또는 임의로 치환된 이종고리 C_{1-4} 알킬이고,

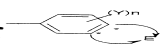
R_{12}는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴알킬이고,

R_{13} 및 R_{14}는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_{13} 및 R_{14} 중 하나는 임의로 치환된 아릴일 수 있고,

R_{15} 및 R_{16}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

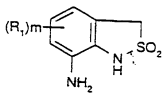
R_{17}은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리 모두 임의로 치환될 수 있고,

R_a는 NR_6R_7, 알킬, 아릴C_{1-4} 알킬, 아릴C_{2-4} 알케닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴C_{2-4} 알케닐, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있고,

W는  또는  이고, 여기서 E 함유 고리는 하기 화합물로부터 임의로 선택되고,

(상기에서, 에스테릭스*는 고리 부착점을 나타냄)]

< 화학식 A>

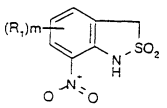


(상기식에서, R_1 및 m은 화학식 I에서 정의한 바와 같음).

청구항 13.

제12항에 있어서, 통상적인 환원조건하에서 화학식 (B)의 화합물을 반응시켜 화학식 (A)의 화합물을 제조하는 방법:

< 화학식 B>

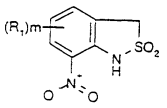


(상기식에서, R_1 및 m은 화학식 (I)에서 정의한 것과 같음).

청구항 14.

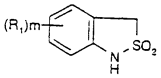
제13항에 있어서, 표준 니트로화 조건하에서 화학식 (C)의 화합물을 반응시켜 화학식 (B)의 화합물을 얻는 것을 포함하는, 화학식 (B)의 화합물의 제조 방법:

< 화학식 B>



(상기식에서, R_1 및 m은 화학식 (I)에서 정의한 것과 같음)

< 화학식 C>

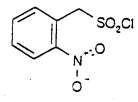


(상기식에서, R_1 및 m은 화학식 (I)에서 정의한 것과 같음).

청구항 15.

제14항에 있어서, 환원조건하에서 하기 화학식 (D)의 화합물을 반응시켜 상응하는 환원 부분을 얻고, 이어서 고리화 조건하에서 화학식 (C)의 화합물을 얻는 것을 포함하는, 상기 화학식 (C)의 화합물을 제조하는 방법:

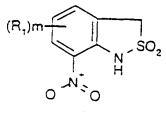
< 화학식 D>



청구항 16.

하기 화학식 (B)의 화합물:

< 화학식 B>



(상기식에서,

R_1은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-10} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_{17}$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$로부터 선택되거나, 또는 두개의 R_1 부분이 함께 $O-(CH_2)_SO$, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고(여기서, 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있음),

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

q는 0, 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수이고,

s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

t는 0, 또는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

R_4 및 R_5는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5는 부착된 질소와 함께 임의로 O/N/S로부터 선택된 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하고,

R_8은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_{10} 은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$ 이고,

R_{11} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 이종고리 또는 임의로 치환된 이종고리 C_{1-4} 알킬이고,

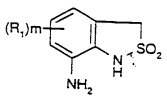
R_{12} 는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴알킬이고,

R_{17} 은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 이 때 고리 함유 아릴, 헤테로아릴 및 이종환 고리 모두 임의로 치환될 수 있음).

청구항 17.

하기 화학식 (A)의 화합물:

< 화학식 A>



(상기식에서,

R_1 은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 할로치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-10} 알콕시, 할로치환된 C_{1-10} 알콕시, 아지드, $(CR_8R_8)qS(O)_tR_4$, 히드록시, 히드록시C_{1-10} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-4} 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리, 이종고리 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬옥시, 아릴 C_{2-10} 알케닐, 헤테로아릴 C_{2-10} 알케닐, 이종고리 C_{2-10} 알케닐, $(CR_8R_8)qNR_4R_5$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)N_4R_5$, $(CR_8R_8)qC(O)NR_4R_{10}$, $S(0)_3R_8$, $(CR_8R_8)qC(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)R_{11}$, C_{2-10} 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_8)qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)qNHS(O)_2R_{17}$ 또는 $(CR_8R_8)qS(O)_2NR_4R_5$ 로부터 선택되거나, 또는 두개의 R_1 부분이 함께 $O-(CH_2)_SO$, 또는 5 또는 6원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고 (여기서, 아릴, 헤테로아릴 및 이종고리 함유 고리는 모두 임의로 치환될 수 있음),

n은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

m은 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

q는 0, 또는 1 내지 10의 값을 갖는 정수이고,

s는 1 내지 3의 값을 갖는 정수이고,

t는 0, 또는 1 또는 2의 값을 갖는 정수이고,

R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_4 및 R_5 는 부착된 질소와 함께 임의로 O/N/S로부터 선택되는 이종원자를 더 포함할 수 있는 5 내지 7원 고리를 형성하고,

R_8 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_{10} 은 C_{1-10} 알킬$C(0)_2R_8$ 이고,

R_{11} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 임의로 치환된 이종고리 또는 임의로 치환된 이종고리 C_{1-4} 알킬이고,

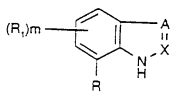
R_{12} 는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 아릴알킬이고,

R_{17} 은 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-4} 알킬, 이종고리 또는 이종고리 C_{1-4} 알킬이고, 이 때 아릴, 헤테로아릴 및 이종환 고리 모두 임의로 치환될 수 있음).

청구항 18.

하기 화학식 (II)의 화합물을 화학식 $C(X_2)-N-(CR_{13}R_{14})_v-Z$(여기서, X_2, R_{13}, R_{14}, v 및 Z는 화학식 I에서 정의한 것과 같음)와 반응시켜 상기 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 것을 포함하는, 제1항에 따른 화합물의 제조 방법:

< 화학식 II>



(상기식에서, A, X, R_1 및 m은 화학식 I에서 정의한 것과 같고, R은 NH_2 임).