(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 417/14

(11) 공개번호 특2002-0005758
(43) 공개일자 2002년01월17일

(21) 출원번호 10-2001-7014959
(22) 출원일자 2001년11월23일
번역문 제출일자 2001년11월23일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2000/00295
(86) 국제출원출원일자 2000년05월24일
(87) 국제공개번호 WO 2000/72815
(87) 국제공개일자 2000년12월07일

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

(30) 우선권주장 130169 1999년05월27일 이스라엘(IL)

(71) 출원인 뉴림 파머슈티칼스 (1991) 리미티드
프로페서 나바 지사필
이스라엘 69710 텔 아비브 한에코세트 스트리트 8

(72) 발명자 지사펠,나바
이스라엘69355텔아비브키슈핌스트리트23
로던모셰
이스라엘44444카파사바헤르즐스트리트30

(74) 대리인 박기환
이희명
신양환
윤여표
이상찬

심사청구 : 없음

---

(54) 인돌 유도체

요약

본 발명은 1-(R^2)-2-(R^3)-3(Y-X-NH-A 또는 Z-A-)-4,5,6,7-(R_{0-4})-인돌[여기서, A는 C_{1-4} 알킬렌이고, X는 > CH2, > C=O 또는 > C=S이며 다른 부호는 정의된 각종 값이다] 및 상기 화합물이 염기성인 경우에, 이의 산부가염; 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물, 및 피부 보호용 및 화장용 조성물에 관한 것이다.

색인어
인돌 유도체, 인돌 유도체를 포함하는 약제학적 조성물, 멜라토닌, 피부 보호용 및 화장용 조성물

명세서

기술분야

본 발명은 인돌의 유도체인 신규한 화합물, 이를 함유하는 약제학적 제형, 및 각종 질병을 치료하기 위한 약제를 제조하는데 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

본원에 기재된 신규한 화합물은 송과선(pineal gland)에 의해 주로 생성되는 호르몬인 멜라토닌, 즉 3-(2-아세트아미노에틸)-5-메톡시인돌과 구조적 및 기능적으로 관련이 있다. 멜라토닌은 모든 척추동물의 송과선에 의해 분비되는 중요한 호르몬이다. 지금까지 연구된 모든 동물(사람 포함)에서는, 송과선에 의한 멜라토닌의 생성이 야간에 상승되는 것은 명백한 일이기 때문에, 신체상의 멜라토닌 생성은 실제적으로 빛에 의해 억제된다. 멜라토닌은 광주기 의존적이고 생리학적인 과정의 협조와 연관이 있다. 멜라토닌 시그날에 반응하는 동물이나 사람의 능력은 멜라토닌 수용체에 좌우할 수 있다. 멜라토닌은 CNS 상에서 작용하여, 뇌에 국재된 수용체를 통하여 신경 기전에 영향을 미친다. 부가적으로, 수 많은 연구는 말초 멜라토닌 수용체를 통한 말초 기관에서의 멜라토닌의 직접적인 효과가 존재한다는 것을 지시해준다. 멜라토닌 수용체는 심장, 폐, 전립선, 생식선, 백혈구 세포, 망막, 뇌하수체, 갑상선, 신장, 장 및 혈관에 존재한다. 랫트에게 주사된 방사성-멜라토닌의 잔류 패턴은 멜라토닌이 뇌, 뇌하수체, 폐, 심장, 생식선 및 생식 기관에 축적되어 있다는 것을 입증해준다[참조: Withyachumnarnkul et al., Life Sci, 12:1757-65, 1986].

멜라토닌의 합성과 분비는 계절과 연령, 예를 들면, 사춘기와 노쇠기에 따라 변하는 24시간 주기 리듬을 나타낸다. 멜라토닌이 각종 신경 기능과 내분비 기능, 특히 24시간 주기와 연주기 리듬성을 나타내는 상기 기능들을 조절하는데 중요하다는 매우 명백한 증거가 있다.

멜라토닌은 많은 사람 질병과 연관이 있어 왔다. 몇몇은 시간 생물학적 비정상과 연관이 있는 것으로 공지되어 있다. 멜라토닌은 국소 광주기성 주기를 갖는 상으로부터 벗어난 24시간 주기 리듬을 다시 동시 진행시키기 위해 투여되었다.

예를 들면, 급속한 시간차로 인한 숙면/불면 장애(제트기 피로), 또는 지연성 수면 상 증후군(DSPS) 환자에 있어서의 근무 교대 변화, 또는 맹인이 경험하게 되는 장애는 멜라토닌 또는 멜라토닌 동족체로 치료할 수 있다[미국 특허 제4,600,723호 및 제4,666,086호(Short et al.); 및 미국 특허 제5,242,941호(Lewy et al.) 참조]. 그러나, 멜라토닌은 정상적인 사람 대상체에게서 직접적인 진정제/최면제 성질을 지니는 것으로 여겨진다[참조: 예를 들면, Waldhauser et al., Psychopharmacology, 100: 222-226, 1990; Vollrath et al., Bioscience, 29:327-329, 1981; Dollins et al., Proc. Natl. Acad. Sci, 99:1824-1828, 1994; 미국 특허 제5,403,851호(D'Orlando et al.)]. 지금까지 3가지 멜라토닌 수용체 아유형, 즉 mt-1, MT-2 및 Me11c가 동정되었다[참조: Barrett et al., Biol. Signals Recept., 1999, 8: 6-14]. MT-2는 주로 중추 신경계에 국재하고, mt-1은 CNS 뿐만 아니라 신장과 비뇨생식기관과 같은 말초 기관에 국재한다[참조: Dubocovich et al., IUPHAR media, London, UK, 187-93, 1998]. 현재 공지된 아유형들은 각종 멜라토닌 효과를 평가하는데 충분치 못하므로, 부가의 수용체 아유형을 밝혀내는 것이 요망된다.

멜라토닌은 수 많은 설치류 실험상 범례에서 불안 완화 활성[참조: Golus and King, Pharmacol. Biochem. Behav., 41:405-408, 1992, Naranjo-Rodriguez et al., Soc. Neurosci. Abst., 18:1167, 1992; Golombek et al., Eur. J. Pharmacol, 237:231-236, 1993]과 발작 방지 활성[참조: Brallowsky, Electroencephalo. Clin. Neurophysiol., 41:314-319, 1976; Fariello et al., Neurology, 27:567-570, 1977; Rudeen et al., Epilepsia, 21:149-154, 1980; Sugden, J. Pharmacol Exp. Ther., 227:587-591, 1983; Golombek et al., Eur. J. Pharamcol, 210:253-258, 1992] 모두를 지니는 것으로 입증되었다.

멜라토닌은 군발성 두통(cluster headache)과 편두통의 치료에 유효하다[참조: Claustrat et al., Headache, 29:241-4, 1989]. 멜라토닌은 기타 정신의학적 질환, 특히 우울증 뿐만 아니라 조증 및 정신분열증에 관여할 수 있다[참조: Dobocovich, " Antidepressant Agents" ; U.S.Patent No. 5,093,352; Miles and Phibrick, Biol. Psychiatry, 23:405-425, 1988; Sandyk and Kay, Schizophr. Bull., 16:653-662, 1990]. 몇몇 경우에는, 정신의학적 질환이 근원적인 시간 생물학적 병인(예를 들면, 계절에 따라 발병되는 장애)일 수 있으므로, 이에 멜라토닌 치료법이 적용될 수 있다.

멜라토닌은 체온에 있어서의 24시간 주기와 연주기 변화를 조절하는 것과 연관이 있다. 외인성 멜라토닌을 사람에게 투여하면, 중심부 체온이 떨어진다[참조: Strassman et al., J. Appl. Physiol, 71:2178-2182, 1991; Cagnacci et al., J. Clin. Endocrinol. Merab., 75:447-452, 1992]. 멜라토닌은 또한, 진통 활성을 보유할 수 있다[참조: Sugden, J. Pharmacol. Exp. Ther., 227:587-591, 1983]. 따라서, 멜라토닌-유사 화합물은 비-스테로이드성 소염제, 해열제, 예를 들면, 아스피린, 아세트아미노펜 및 이부프로펜에 대한 대체물로서 유용할 수 있다.

나이를 먹어감에 따라 멜라토닌 수준이 감소하여 몇몇 장애의 원인이 될 수 있다는 것은 공지되어 있다[참조: Sack et al., J. Pineal Res., 4:379-388, 1986; Waldhauser et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 66:648-652, 1988; Van Coavorden et al., Am. J. Physiol., 260:E651-661, 1991]. 종종 노화와 연관된 신경변성 질병, 예를 들면, 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 및 파킨슨병(Parkinson's disease)은 멜라토닌 작동성 화합물로 치료할 수 있다[참조: Maurizi, Med. Hypotheses, 31:233-242, 1990; Sandyk, Int. J. Neurosci., 50:37-53, 1990; Skene et al., Brain Rev., 528:170-174, 1990].

노인의 수면 장애는 멜라토닌 치료에 반응하는 것으로 밝혀졌다[참조: Garfinkel et al., Lancet, 346:541-543, 1995; U.S.Patent No. 5,498,423 (Zisapel)]. 멜라토닌(0.3 내지 240mg)의 수면 효과가 정맥내, 비내 및 경구 투여

후의 사람에게서 보고되었다. 이의 수면 효과와는 별도로, 외인성 멜라토닌은 생물학적 시계에 대한 이의 상-재설정 작용을 통하여 수면에 영향을 미칠 수 있다. 지연성 수면 증후군 환자에게는 멜라토닌을 수면 보다 앞서 투여하고, 맹인 대상체에게는 낮밤 주기의 수면과 동시에 투여한다. 멜라토닌(0.3 내지 5mg/os)의 불면증 치료 효능은 주로 노인 환자, 아테놀롤로 치료받는 환자 및 만성 심장 질환 환자(이들 환자의 대부분은 낮거나 왜곡된 멜라토닌 리듬을 나타낸다)를 대상으로 수행된 연구에서 입증되었다. 이들 연구 중의 몇몇 연구에서는, 상기 호르몬의 신속한 클리어란스(clearance)를 피하고 이의 내인성 프로필을 모사하기 위하여, 밤중 내내 멜라토닌을 방출시키는 제형을 사용하였다[참조: Nutrition, 1998, 14:1-2; The Aging Male, 1998, 1:1-8]. 수면 장애와 치매가 있는 환자에게 멜라토닌 3mg을 21일간 투여한 결과, 수면의 질이 상당히 증가되었으며 깨어나는 횟수가 줄어들었으며, 또한 밤에 심하게 움직이는 행위(밤에 환각을 체험하다)가 상당히 저하되었다[참조: Biol. Signals Recept., 1999, 8(1-2): 126-31].

본 발명자들은 최근에, 장기간 치료 후의 HbA1c 수준 감소로써 지시된 바와 같이, 멜라토닌 치료가 수면의 질을 향상시키는데 유익할 뿐만 아니라 당뇨병 환자의 일반적인 상태를 개선시킬 수도 있다는 사실을 밝혀내었다.

숫컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 랫트를 대상으로 하여, 이의 중간 연령(10개월)부터 시작하여 노년기(22개월)까지 지속적으로, 멜라토닌 4μg/ml 용량을 음료수에 매일 보충하여 투여한 결과, 상대적(체중 %) 복막 뒤 및 부고환 지방의 연령-관련된 상승 수준이 복구되었을 뿐만 아니라 혈장 인슐린 및 렙틴 수준이 유년기(4개월) 수준으로 복구되었다[참조; Rasmussen et al., Endocrinology, 1999, 140(2): 1009-12].

심지어 골다공증도 멜라토닌 작동성 성분을 지닐 수 있다[참조: Sandyk et al., Int. J. Neurosci., 62:215-225, 1992]. 사실상, 멜라토닌은 노화 방지의 항-스트레스성 호르몬인 것으로 제안되었다[참조: Armstrong and Redman, Med. Hypotheses, 34:300-309, 1991; Reiter, Bioassays, 14:169-175, 1992]. 이는 이의 자유 라디칼 스캐빈저로서의 작용으로 인한 것일 수 있거나[참조: Pooggeler et al., J. Pineal Res., 14:151-168, 1993] 또는 이의 면역계와의 상호작용으로 인한 것일 수 있다[참조: Maestroni and Conti, J. Neuroimmun., 28:167-176 1990; Fraschini et al., Acta. Oncol., 29:775-776 1990; Guerrero and Reiter, Endocr. Res., 18:91-113, 1992]. 멜라토닌은 허혈성 발작으로부터 보호해줄 수 있고[참조: Cho et al., Brain Research, 755:335-338, 1997], 알츠하이머병에서의 세포-사멸을 감소시킬 수 있으며[참조: Pappola et al., J Neurosci, 17:1683-90, 1997] 내인성 멜라토닌 수준이 낮은 영아에게서 SIDS의 위험율을 저하시킬 수 있다[참조: Israel Patents Nos. 115861/2 및 U.S.Patent No. 5,500,225(Laudon et al.)].

멜라토닌이 각종 암에서 종양정지 특성을 지니고 있다는 발견은 상기 사항과 관련된 것이며, 연구된 대부분의 것은 에스트로겐 수용체 양성 유방암에 대한 이의 효과이다[참조: Blasak and Hill, J. Neural. Transm. Suppl., 21:433-449, 1986; Gonzalez et al., Melanoma. Res., 1:237-243, 1991; Lissoni et al., Eur. J. Cancer, 29A:185-189, 1993; Shellard et al., Br. J. Cancer, 60:288-290, 1989; Philo and Berkowitz, J. Urol., 139:1099-1102, 1988; U.S.Patent Nos. 5,196,435(Clemens et al.) and 5,272,141(Fraschini et al.)]. 멜라토닌이 또한, 비-암성 세포에 대해서도 마찬가지로 항증식 효과를 지니는 것이 가능하므로, 양성 종양과 증식성 질병, 예를 들면, BPH[참조: U.S.Patent No. 5,750,557 and European Patetn No. EP 0565296B(Zisapel)] 및 건선을 치료하는데 사용될 수 있다.

집중되고 있는 멜라토닌에 대한 주요 연구 분야는 생식, 특히 주기적으로 번식하는 종(예: 햄스터 및 양)의 생식에 대한 효과인데, 여기서는 멜라토닌이 수정률과 사춘기, 동면 및 외피 색상을 조절하는 것으로 공지되어 있다. 이들 효과는 축산업에 상당히 중요하다. 사람에게서 멜라토닌에 대한 생식 내분비 용도에는 임신조절구제 및 배란 촉진제, 조숙한 사춘기에 대한 치료, 월경전 증후군, 및 혈중 프롤랙틴이 과잉으로 증가하는 질병에 대한 치료가 포함된다[참조: Pevre et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 47:1383-1386, 1978; Purry et al., Am. J. Psychiatry, 144:762-766, 1987; Waldhauser et al., Clin. Endocrinol. Metab., 73:793-796, 1991; Bispink et al., Pineal Res., 8:97-10

6, 1990; Cagnacci et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 73:210-220, 1991; Voordouw et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 74:107-108, 1992; U.S.Patent Nos. 4,855,305 and 4,945,103(Cohen et al.) and 5,272,141(Fraschini et al.)]. 멜라토닌 화합물은 또한, 기타 내분비 질환, 특히 성장 호르몬과 관계있는 내분비 질환에 유용할 수 있을 것으로 예상된다[참조: Cramer et al., Arzeneim-Forsch, 26:1076-1078, 1976; Wright et al., Clin. Endocrinol., 24:375-382, 1986; Paccotti et al., Chronobiologica, 15:279-288, 1988; Valcavi et al., Clin. Endocrinol., 39:139-199, 1993]. 멜라토닌은 전립선 비대증을 저하시키는 작용을 할 수 있다[상기 인용된 미국 및 유럽 특허(Zisapel) 참조]. 거세된 유년기 랫트에게 경구 투여된 멜라토닌은 복측 전립선과 저정낭의 안드로겐-의존적 성장을 억제시켰다[참조: Gilad et al., J. of Urol., 159:1069-73, 1998]. 최근에, 본 발명자들은 사람 양성 전립선 상피 세포에서 고친화성 멜라토닌 수용체를 밝혀내었는데, 이는 세포 성장과 생육성에 영향을 미칠 수 있다[참조: Endocrinology, 137:1412-17, 1996].

송과선 이외에도, 눈이 또한 멜라토닌을 합성한다. 최근에, 멜라토닌은 안내압의 제어와 연관이 있으므로, 녹내장에 사용할 수 있다[참조: Samples et al., Curr. Eye Res., 7:649-653, 1988; Rhode et al., Ophthalmic. Res., 25:10-15, 1993].

신장 또한 멜라토닌 수용체를 발현하며, 멜라토닌은 바소프레신과 뇨 배출에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다[참조: Song et al., FASEB J. 11:93-100, 1997; Yasin et al., Brain Res. Bull; 39:1-5, 1997].

멜라토닌에 대한 광범위한 치료학적 용도가 존재하는 것은 명백하다. 따라서, 효능있는 치료제로서 멜라토닌 작동성 시스템과 상호작용하는 신규한 화합물을 동정하는 것이 지속적으로 요망된다. 이들 화합물은 멜라토닌에 비해 보다 긴 작용 기간, 선택적인 국재화 및 보다 큰 효능을 제공할 수 있다.

멜라토닌과 관련이 있지만, 약리학적 또는 약물 동력학적 프로필이 멜라토닌과는 상이한 신규한 화합물은 중요한 신규 약제일 것으로 예상된다. 예를 들면, 미국 특허 제5,403,851호에는 수면 장애, 내분비 징후, 면역계 장애 등을 포함한 수 많은 약제학적 징후를 치료하기 위한, 치환된 트립타민, 페닐알킬아민 및 관련 화합물의 용도가 기재되어 있다. PCT 특허출원 WO 87/00432에는 멜라토닌 또는 관련 화합물을 함유하는, 건선을 치료하거나 예방하기 위한 조성물이 기재되어 있다. 유럽 특허원 제0330625A2호에는 AIDS를 치료하기 위하여 멜라토닌을 아지도티미딘과 조합하여 투여하는 것을 포함한 각종 치료학적 용도를 위해, 멜라토닌 및 이의 동족체를 생성시키는 방법이 기재되어 있다. 바이오이소스테릭(bioisosteric) 특성에 기초한 멜라토닌 동족체인 나프탈렌 환과 인돌 환이 다음 문헌에 기재되어 있다[참조: J. Med. Chem., 1992, 35:1484-1485; EP 662471 A2 950712(Depreux et al.); WO 95/29173 A1 951102(Ladlow et al.); 미국 특허 제5,151,446호(Horn et la.); 제5,194,614호(Adrieux et al.); 및 제5,276,051호(Lesieur et al.)].

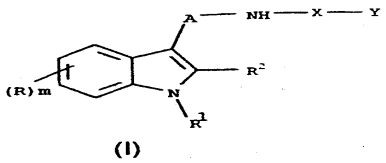
멜라토닌 효능제와 길항제 모두가 각종 질병과 질환에 대해 효능있는 치료학적 용도를 지닐 것이라는 명백한 증거가 있다. 본 발명은 멜라토닌 보다 치료학적으로 선택적인 화합물에 대한 필요성에 역점을 두었다.

상기 인용된 특허, 특허원 및 문헌의 전문이 본원에 참조문헌으로써 삽입된다.

< 발명의 요약>

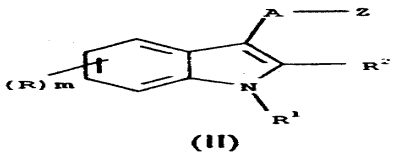
한 국면에 있어서, 본 발명은 다음 화학식 I 및 II의 화합물, 및 이들이 염기성인 경우에, 이들의 산 부가염을 제공한다:

화학식 I



(I)

화학식 II



(II)

상기식에서,

R은 각각, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR'R" , 니트로, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 아릴-C_{1-4} 알콕시 중에서 독립적으로 선택되고, R' 및 R" 는 각각 독립적으로, H 또는 C_{1-4} 알킬이거나, R'=R" =$ClCH_2CH_2$ 이거나, 또는 NR'R" 은 3 내지 8개의 환 구성원을 함유하는 포화 헤테로사이클릭 환을 구성하며, m은 0 내지 4이고;

R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알카노일, 아릴-C_{1-4} 알카노일 또는 아릴-C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고; R^2 는 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 아릴-C_{1-4} 알콕시 및 상기 정의한 바와 같은 NR'R" 중에서 선택되며;

A는 C_{1-4} 알킬렌이고;

X는 > CH2, > C=O 또는 > C=S이며;

Y는 2-푸릴, 2-디하이드로푸릴, 2-테트라하이드로푸릴 또는 (2-R^0-COO-)페닐인데, 이들 중의 어떠한 것도 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" 또는 니트로 중에서 선택된 1 내지 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있거나, 또는 Y는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" , 니트로, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 아릴-C_{1-4} 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 환-치환될 수 있는 스티릴이고;

R^0 는 C_{1-4} 알킬 또는 상기 정의한 바와 같은 NR'R" 이며;

Z는 2-(p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸)페녹시)에틸아미노,p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸)페녹시, 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시)에틸아미노,p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시, 2-(p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일리덴메틸)페녹시) 에틸아미노,p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일리덴메틸)페녹시, 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)페녹시)에틸아미노,p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)페녹시, 3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸아미노, 2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸아미노 및 신나모일옥시 중에서 선택되는데, 이들은 할로겐, C1-4알킬, C1-4알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" , 니트로, 아릴, 아릴-C1-4알킬, 또는 아릴-C1-4알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 환-치환될 수 있으며;

아릴은 각각, 치환되지 않은 페닐이거나 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 페닐이다.

본 발명의 특정한 양태에서는, Y가 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" , 니트로, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 아릴-C_{1-4} 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 임의로 환-치환될 수 있는 스티릴일 수 있고/있거나 Z가 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" , 니트로, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 아릴-C_{1-4} 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 임의로 환-치환될 수 있는 신나모일옥시일 수 있다.

또 다른 국면에서는, 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제, 방부제, 가용화제, 유화제, 애쥬반트(adjuvant), 및/또는 담체와, 상기 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상의 구성원을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

또 다른 국면에서는, 본 발명은 동물 육종에 사용하거나, 또는 전립선 질환, 발기 부전증, 심혈관계 장애, 중추 신경계 및 정신의학적 장애, 시간 생물학적 장애, 내분비 징후, 신생물성 질환, 노쇠와 연관된 면역계 질환, 안과학적 질병, 군발성 두통, 편두통 및 피부과 질병을 예방하거나 치료하기 위한 약물을 제조하는데 있어서의, 상기 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상의 구성원의 용도를 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물의 일반적인 특성에 대한 편견없이, 본 발명의 바람직한 화합물의 아그룹은 다음과 같이 정의된다: 화학식 I에서, m이 1이고 R이 인돌 환의 5 위치에서의 치환체이다. 당해 화합물의 또 다른 아그룹은 화학식 I에서, 다음 조건 중의 하나 이상이 적용된 것인데, 즉 m이 1이고 R이 5-메톡시이고/이거나 A가 CH_2CH_2이며, 이러한 아그룹 내에서, 특히 $R^1=R^2=H$인 본 발명의 화합물의 예시 양태는 다음과 같다:

X가 -CO-이고 Y가 2-푸릴이거나; 또는 X가 -CO-이고 Y가 2-테트라하이드로푸릴이거나;

X가 -CH_2-이고 Y가 2-테트라하이드로푸릴이거나; 또는 X가 -CO-이고 Y가 2-아세톡시페닐이거나; 또는

X가 -CO-이고 Y가 3,4-디하이드록시스티릴이거나; 또는 Z가 3,4-디하이드록시신나모일옥시이다.

본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 바람직하게는, 다음 특성들 중의 하나 이상을 특징으로 한다:

(i) 경구, 직장, 비경구, 볼관통, 폐내(예를 들면, 흡입에 의함) 또는 경피 투여용으로 적응시켰으며;

(ii) 각각이 0.0025 내지 1000mg 범위 내의 양의 상기 하나 이상의 구성원을 포함하는 단위 투여 형태이고;

(iii) 상기 하나 이상의 구성원이 예정된 제어 속도로 방출되는 제어 방출형 제형이다.

본 발명의 약제학적 제형에서, 약제학적으로 허용되는 희석제, 방부제, 가용화제, 유화제, 애쥬반트 및 담체는 약제학적 및 수의학적 제형에 통상적으로 사용되고 있는 것이다. 당해 약제학적 제형은 사람 및/또는 동물에게 투여되도록 적응시킬 수 있다.

경구 투여의 경우, 당해 약제학적 제형은 정제, 캅셀제, 에멀션, 용제, 시럽제 또는 현탁제로서 이용될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 당해 제형은 앰풀제로서, 또는 수성 또는 오일상 비히클 중의 현탁제, 용제 또는 에멀션으로서 이용될 수 있다. 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제에 대한 필요성은 물론, 특정 양태에 사용되는 비히클 중에서의 활성 화합물의 용해도 등을 고려해야 할 것이다. 당해 제형은, 예를 들면, 생리학적으로 화합성인 방부제와 산화방지제를 부가적으로 함유할 수 있다.

당해 약제학적 제형은 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기재를 갖는 좌제로서 이용할 수도 있다. 또 다른 한편, 당해 제형은 활성 조성물을 예정된 시간에 걸쳐 체내에서 서서히 방출시킬 데포 형태로 이용 가능할 수 있다.

본 발명의 화합물은 볼관통, 폐내 또는 경피 전달 시스템을 사용함으로써 추가로 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 투여에 의해 치료될 수 있는 것으로 고려되는 질환에 대한 추가의 설명으로써, 이러한 질환에는 양성 및 종양 전립선 성장 및 발기 부전증; 고혈압을 포함한 심혈관계 장애, 혈액 응고 방지 및 허혈성 발작으로부터의 보호; 중추 신경계 및 정신의학적 장애, 예를 들면, 수면 장애, 간질 및 기타 경련성 장애, 불안증, 정신의학적 질병, 신경병; 신경 변성 질병, 예를 들면, 알츠하이머병, 파킨슨병, 열병 및 진통; 시간 생물학적 장애, 예를 들면, 제트기 피로, 24시간 주기 수면 장애, 예를 들면, 지연성 수면 증후군, 근무 교대 문제점, 및 계절과 관련된 장애, 예를 들면, 계절에 따

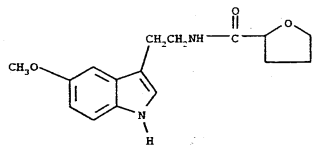
른 정서적 장애(SAD); 내분비 징후, 예를 들면, 피임 및 불임, 조숙한 사춘기, 월경전 증후군, 혈중 프롤랙틴 농도가 과잉으로 증가하는 것 및 성장 호로몬 결핍증; 소염 징후, 예를 들면, 류마티스성 관절염; 암과 기타 증식성 질병을 포함한 신생물성 질병; AIDS를 포함한 면역계 장애; 노쇠와 연관된 질환; 안과학적 질병; 알레르기 질병, 예를 들면, 천식; 군발성 두통, 편두통; 지발성 디스키네시아(Tardive Dyskinesia) 치료 효과, 당뇨병 안정화 및 체중 증가 질병(렙틴, 비만); 및 동물 육종, 예를 들면, 수정율, 사춘기, 모피 색상을 조절하기 위한 보조제가 사용되는 질환이 포함된다.

본 발명의 화합물(특히, 화학식 I에서, Y가 상기 정의한 바와 같이 임의로 치환된 스티릴이고, 화학식 II에서 Z가 임의로 치환된 신나모일옥시인 화합물)은 산화방지 활성과 라디칼 스캐빈징 활성을 지님으로써 강력한 효능을 나타낼 수 있으므로, 본 발명은 본 발명에 따르는 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 희석제, 담체 및 애쥬반트와 함께 포함하는, 국소 투여용 피부 보호 및 화장용 조성물, 예를 들면, 연고, 크림, 고약 및 로션(이들은 단지 예로써 제시된 것이다)을 포함한다.

실시예

본 발명은 다음 실시예로써 예시될 것이다.

실시예 1: 5-메톡시-3-(2-(테트라하이드로-2-푸라미도)에틸)인돌(MLP-79)

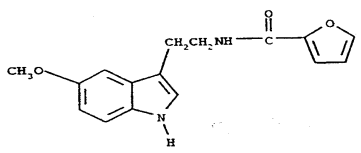


5-메톡시트립타민(540mg, 2.84mmol)을 벤젠(5ml)에 현탁시킨다. 이 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 벤젠(5ml) 중의 테트라하이드로-2-푸로일 클로라이드(390μℓ, 3.7mmol)의 용액을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시키고, 에테르(25ml)로 희석시킨다. 이를 물(25ml), $NaHCO_3$ 용액(2 X 25ml) 및 포화 NaCl 용액(25ml)으로 추출하고, 건조시킨 다음($MgSO_4$) 용매를 진공하에 제거한다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 정제한다. 용매는 CH_2Cl_2 중의 50% 에틸 아세테이트이다. 10ml 분획을 수집하고, 생성물을 분획 19 내지 32로 용출시킨다. 생성물을 오일로서 수득한다. 수득량은 220mg(대략 30%)이다.

NMR($CDCl_3$): δ=1.71-22.8(m, 4H, CH_2CH_2); 2.94(t, J=6.8Hz, 2H, CH_2CH_2); 3.59(q, J=6.8Hz, 2H, CH_2 NH); 3.70-3.82(m, 2H, CH_2O); 3.81(s, 3H, OCH_3); 4.32(dd, J1=8.3Hz, J2=5.8Hz, 1H, C=OCHO); 6.75(넓은 s, 1H, CH_2NH); 6.85(dd, J1=8.75Hz, J2=2.45Hz, 1H, 방향족 H); 7.05(s, 1H C=CH); 7.10(dd, J1=3.45Hz, J2=0.72Hz, 1H, 방향족 H); 7.26(d, J1=8.75Hz, 1H, 방향족 H); 8.17(s, 1H, NH).

IR(니트): υ=3395(NH), 3302(NH), 2936, 2868, 1651, (CO 아미드), 1532(CH=CH), 1484, 1215, 1066.

실시예 2: 5-메톡시-3-(2-(2-푸라미도)에틸)인돌(MLP-76)

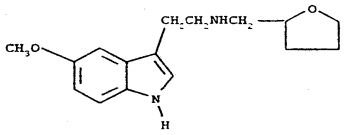


5-메톡시트립타민(300mg, 1.57mmol)을 벤젠(5ml)에 현탁시킨다. 이 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 벤젠(5ml) 중의 2-푸로일 클로라이드(190μℓ, 1.9mmol)의 용액을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시키고, 에테르(25ml)로 희석시킨다. 이를 물(25ml), $NaHCO_3$ 용액(2 X 25ml) 및 포화 NaCl 용액(25ml)으로 추출하고, 건조시킨 다음($MgSO_4$) 용매를 진공하에 제거한다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 정제한다. 용매는 CH_2Cl_2 중의 50% 에틸 아세테이트이다. 10ml 분획을 수집하고, 생성물을 분획 10 내지 18로 용출시킨다. 생성물을 오일로서 수득하고 이를 -8℃에서 CH_2Cl_2 (0.5ml)로부터 결정화한다. 수득량은 220mg(50%)이다. 융점 89-90℃.

NMR($CDCl_3$): δ=3.03(t, J=6.75Hz, 2H, CH_2CH_2); 3.75(q, J=6.2Hz, 2H, CH_2NH); 3.81(s, 3H, OCH_3); 6.52(넓은 s, 1H, CH_2NH); 6.46(dd, J1=3.46Hz, J2=1.75Hz, 1H, CH=CH-CH); 6.86(dd, J1=8.75Hz, J2=2.45Hz, 1H, 방향족 H); 7.04(d, J=1.76Hz, 1H, CH=CH-CH); 7.05(s, 1H C=CH); 7.10(dd, J1=3.45Hz, J2=0.72Hz, 1H, 방향족 H); 7.26(d, J1=8.75z, 1H, 방향족 H); 8.17(s, 1H, NH).

IR(KBr): υ=3361(NH), 3260(NH), 1630(CO 아미드), 1594(CH=CHO), 1535(CH=CHO), 1295, 1211.

실시예 3: 5-메톡시-3-(2-(테트라하이드로-2-푸릴메틸아미노)에틸)인돌(MLP-92)



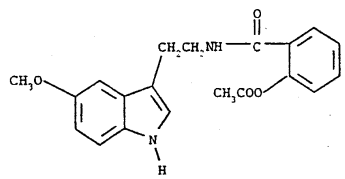
무수 THF 중의 테트라하이드로-2-푸로일 클로라이드(0.56g, 4.2mmol)를 THF(10ml) 중의 5-메톡시트립타민.HCl(90.94g, 4.15mol) 및 트리에틸아민(1.2ml, 8.2mmol)의 교반된 용액에 적가한다. 이 용액을 실온에서 20시간 동안 교반시킨다. 에틸 아세테이트(25ml)를 가하고, 용액을 물, 5% HCl, 5% $NaHCO_3$, 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척한다. 이를 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사(0.3g, 30% 수율)를 아미드로서 동정하였다. 무수 THF(10ml) 중의 아미드(0.285g, 0.99mmol)의 용액을 아르곤 대기 하에 무수 THF(10ml) 중의 $LiAlH_4$ (94mg)의 교반된 현탁액에 적가한다. 반응 혼합물을 환류하에 18시간 동안 가열하고 0℃로 냉각시킨다. 물(1ml)을 가하고; 불용성 염을 여과하여 제거하고, 에테르(3 x 10ml)로 세척한다. 유기 부분을 포화 NaCl 용액(20ml)으로 세척하고, 용매를 건조시킨 다음($MgSO_4$) 제거한다. 실리카 겔(약 0.03% NH_3를 함유하는 CH_2Cl_2:CH_3OH 92:8로 용출시킴)를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 잔사(0.178g, 65% 수율)를 정제한다. 분획 10ml를 수집하고 생성물을 분획 11 내지 18로부터 용출시킨다. 이를 연황색 오일로서 수득한다.

NMR: ($CDCl_3$): δ=1.45-2.23(m, 4H, CH_2CH_2O); 1.75(ws*, 2H, $2NH_2$); 2.65-2.85(m, 2H, CH_2NH); 2.99(s, 4H, CH_2CH_2NH); 3.70-3.86(m, 2H, CH2O-); 3.86(s, 3H, OCH_3); 3.88-4.16(m, 1H, CHO-); 6.85(dd**, J1=8.75Hz, J2=2.45Hz, 1H, 방향족 H); 7.05(s, 1H, C=CH); 7.05(dd, J1=4.85Hz, J2=2.45Hz, 1H, 방향족 H); 7.26(d, J=11.25Hz, 1H, 방향족 H); 7.98(s, 1H, NH). 트리플루오로아세트산을 첨가하면, 자유 아민이 암모늄 유도체로 변환되는 것으로 예상되는 방식으로 스펙트럼이 변하였다. 주 변화는 1.75와 7.98에서의 아미노 피크가 사라진 것이다.

IR(니트): υ=3397(NH), 3292(NH), 2936, 2828, 1624, (CH=CH), 1585, 1486, 1455, 1441, 1215, 1066.

ws* = 넓은 단일선; dd** = 이중선의 이중선.

실시예 4: 5-메톡시-3-(2-(2-아세톡시벤즈아미도)에틸)인돌(MLP-77)



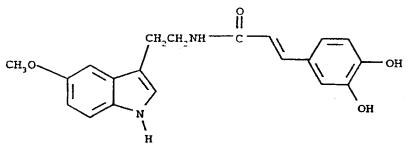
5-메톡시트립타민(400mg, 2.1mmol)을 벤젠(5ml)에 현탁시킨다. 이 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 벤젠(5ml) 중의 아세틸살리실로일 클로라이드(500mg, 2.5mmol)의 용액을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반시키고, 에테르(25ml)로 희석시킨다. 이를 물(25ml), $NaHCO_3$ 용액(2 X 25ml) 및 포화 NaCl 용액(25ml)으로 추출하고, 건조시킨 다음($MgSO_4$) 용매를 진공하에 제거한다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 추가로 정제한다. 용매는 에틸 아세테이트:CH_2Cl_2 (4:5)이다. 10ml 분획을 수집하고, 생성물을 분획 7 내지 10로 용출시킨다. 생성물을 오일로서 수득하고 이를 -8℃에서 CH_2Cl_2 (0.5ml)로부터 결정화한다. 수득량은 270mg(40%)이다. 융점 120-121℃.

NMR($CDCl_3$): δ=1.95(s, 3H, CH_3CO); 3.03(t, J=6.6Hz, 2H, CH_2CH_2); 3.79(q, J=5.6Hz, 2H, CH_2NH); 3.81(s, 3H, OCH_3); 6.42(넓은 s, 1H, CH_2NH); 6.86(dd**, J1=8.75Hz, J2=2.45Hz, 1H, 방향족 H); 7.05(s, 1H C=CH); 7.04(d, J1=8.75Hz, 1H, 방향족 H); 7.29-7.23(m, 2H, 방향족 H); 7.71(td***, J1=8.75Hz, J1=8.75 Hz, J2=2.45Hz, J3=1.25Hz, 1H, 방향족 H); 7.43(dd, J1=9Hz, J2=6.5Hz, 방향족 H); 8.05(s, 1H, NH).

IR(KBr): υ=3421(NH), 3344(NH), 1745, (C=O 에스테르), 1642(C=O 아미드), 1530, (CH=CH), 1485, 1218.

dd** = 이중선의 이중선; td*** = 삼중선의 이중선.

실시예 5: 카페산 5-메톡시트립타미드



3,4-디하이드록시신남산(1.13g, 6.27mmol)을 티오닐 클로라이드(25ml)에 용해시키고, 이 용액을 40 내지 60℃에서 5시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 건조된 에틸 아세테이트에 철저히 용해시키며, 이 용액을, 에틸아민(1ml)을 함유하기도 하는, 벤젠 중의 5-메톡시 트립타민(1.2g)의 용액에 서서히 가한다. 이 혼합물을 밤새 교반시키고, 물(10ml)을 가한 다음, 혼합물을 15분 동안 다시 교반시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키며, 이 용액을 물, 포화 $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 연속적으로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시킨다. 용매를 제거하고, 1:9 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 상기 생성물을 정제한다. 정제 과정을 3회 반복하여 부산물을 제거한다. 카페산 5-메톡시트립타미드로서 동정된 분획을 에틸 아세테이트/헥산 용액으로부터 재결정화함으로써 추가로 정제한다. 상기 화합물을 백색 결정으로서 수득한다(수율 약 60%).

NMR(CD_3OD): d=2.85(t, 2H, J=7.25Hz, CH_2NH); 3.43(t, 2H, J=7.25Hz, CH_2CH_2NH); 3.69(s, 3H, OCH_3); 6.23(d, 1H, J=15.5Hz, =CHCONH); 6.64(dd, J1=11.25Hz, J2=2.5Hz, 1H, 방향족 H, 카페익); 6.63(dd, J1=8.75Hz, J2=2.5Hz, 1H, 방향족 H 트립틸); 6.78(dd, J1=8.75Hz, J2=2.5Hz, 1H, 방향족 H, 트립틸 c); 6.95(s, 1H-N-C=CH); 6.92(dd, J1=19.5Hz, J2=2.45Hz, 1H, 방향족 H, 카페익); 7.10(d, J=7Hz, 1H, 방향족 H, 카페익); 7.28(d, J=15.5Hz, 1H, CH=CH). OH 그룹과 NH 그룹의 양자는 관찰할 수 없었는데, 이는 이들 양자가 용매의 이중수소로 교환된 경우에, 스펙트럼이 메탄올에 수용되었기 때문이다.

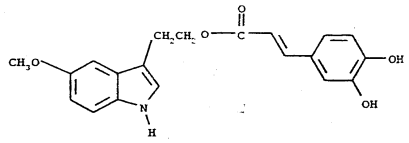
라디칼 스캐빈징 활성을 문헌[참조: Blois, M.S., Nature, 1958, 181:1199]에 따라서 이중으로 검정하였다. 이 반응 혼합물은 0.1mM DPPH(95% 에탄올 중) 3ml와 시험 화합물 0.5ml를 함유하였다. 실온에서 20분 동안 항온 배양한 후, A_{517} 를 결정하였다. 대조군 값의 비율(%)로서 나타낸 DPPH 라디칼의 A_{517} 감소로서 스캐빈징 활성을 측정한다. 그 결과가 다음 표에 제시된다.

DPPH 라디칼에 대한 스캐빈징 효과(산화방지제 효과)

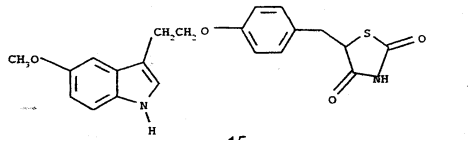
첨가(10μM)	비타민 E(토코페롤)와 비교한 스캐빈징 활성의 상대비
비타민 E(토코페롤)	1
카페산	2.8
카페산 5-메톡시트립타미드	3.2
비타민 C(아스코르브산)	1
멜라토닌	0.25

실시예 6: 카페산 5-메톡시트립토폴 에스테르

5-메톡시트립타민을 등량의 5-메톡시트립토폴로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 5와 유사하게 상기 화합물을 제조한다. 이 생성물의 구조는 다음과 같다:



실시예 7: 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시)에틸-5-메톡시인돌



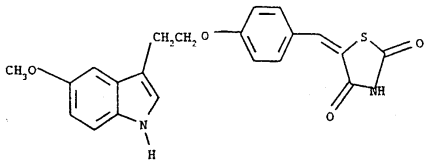
(a)출발 물질의 제조

적합하게 장착된 플라스크에서, 5-메톡시트립토폴 25g(0.131mol)을 300ml 디메틸아세트아미드(DMA)에 용해시키고, 이 용액에p-플루오로벤즈알데히드 17.1g(0.138mol)과 탄산칼륨 36.2g을 가한 다음 120ml DMA를 추가로 가한다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시킨 다음, 100℃에서 264시간 동안 교반시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 냉각시키고, 500ml 물에 따라 부으며, 약 1시간 동안 격렬하게 교반시키면, 이때 연황색 고체가 형성된다. 몇몇 NaCl을 분리 보조제로서 상기 수성 상에 가하면서, 상기 현탁액을 총 약 2.5ℓ 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 여전히 몇몇 DMA를 함유하는 암갈색 액체를 약 110g 수득한다. 이 액체를 500ml 톨루엔에 용해시키고, 여과시킨 다음, 500ml 물을 여액에 가한 다음 교반시킨다. 20% NaOH 수 방울을 적가하여 알칼리성 pH를 수득한 다음, NaCl을 가하여 에멀션의 형성을 방지시킨다. 1시간 동안 교반시킨 후, 유기 층을 분리시킨다. 톨루엔으로의 추출을 2회 반복한다. 합한 유기 층을 진공하에 건고 증발시켜 갈색 오일을 30g 수득하고, 이를 다음 구배의 용출제를 사용하여 500g 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 정제한다: 1ℓ 클로로포름: 1ℓ 95:5 클로로포름/아세톤; 3ℓ 90:10 클로로포름/아세톤; 500ml 84:16 클로로포름/아세톤; 1ℓ 80:20 클로로포름/아세톤; 200ml 50:50 클로로포름/아세톤; 300ml 40:60 클로로포름/아세톤. 3-(2-p-포밀페녹시에틸)-5-메톡시인돌을 함유하는 합한 분획(TLC: 90:10 클로로포름/아세톤 Rf=0.21; 황색 반점)을 진공하에 증발시켜 갈색 오일을 12.3g 수득하고, 이를 다음 단계에 사용한다.

(b)중간체의 제조

적합하게 장착된 플라스크에서, 500ml 톨루엔에 용해된 단계 (a)의 생성물 12.3g(0.0417mol)에 2,4-티아졸리딘디

온 8.4g(0.0717mol)을 가하고, 용해를 보조하기 위하여 톨루엔 50ml를 가하면서, 상기 혼합물을 30분 동안 교반시킨다. 피페리딘(5.2ml)을 가하고, 온도를 110℃로 상승시킨 다음, 상기 혼합물을 이 온도에서 약 3시간 동안 교반시킨다. 냉각 후, 황색 고체가 침전되었는데; 이를 여과 제거하고, 에틸 아세테이트로 세척한 다음 건조시켜, 다음 식의 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)페녹시)에틸-5-메톡시인돌 11g을 황색 고체로서 수득한다:



(c)2-(pp-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시)에틸-5-메톡시인돌

아르곤 대기 하에서, 1,4-디옥산 70ml를 적합하게 장착된 플라스크에서 환류시키고, 단계 (b)의 생성물 1g을 가하여, 약 30분 후에 청정한 용액을 수득한 다음, 이를 50℃로 냉각시킨 후, 메탄올 70ml를 가하는데, 이 플라스크를 50℃로 유지시킨다. 두 번째 플라스크에서는, 메탄올로 커버된 1g Mg 터닝을 아르곤 대기하에 놓아두고, 요오드 2개 결정을 가하며, 발포가 시작된 후에, 요오드 색상이 사라질 때까지 상기 혼합물을 교반시킨다. 이어서, 첫 번째 플라스크의 내용물을 두 번째 플라스크에 따라 붓고, 온도를 64℃로 상승시킨다. 1.4g Mg 터닝을 4시간에 걸쳐 더 가하고, UV로 측정된 전환율이 > 95%가 될때까지 반응 혼합물을 5일 동안 환류시킨다. 이 혼합물을 냉각시키고, 20% NH4Cl 용액 500ml에 따라 부으며, 3 x 200ml 디클로로메탄으로 추출하고, 5% 수성 시트르산과 물로 세척한 다음, 회전증발시켜 고체를 수득하고, 이를 메탄올에 용해시키며 -18℃에서 결정화한다. 표제 화합물 400mg을 황색 결정으로서 수득한다.

본 발명의 화합물의 생물학적 시험

실험 1

다 자란 거세된 숫컷 랫트에서 안드로겐-의존성 전립선 재성장에 대한, 경구 투여된 본 발명의 화합물인 MLP-76, 77, 79 및 92의 효과를 연구 조사하였다. 숫컷 랫트(2.5개월생)를 마취 하에 거세시키고, 7일 동안 회복 기간을 둔다. 이 기간 동안에, 전립선의 평균 중량이 대략 75% 정도 감소하였다. 거세시킨지 7일 후부터 시작하여, 소등하기 1시간 전에 4일 동안 오일 비히클(대조군) 또는 테스토스테론 프로피오네이트(1일 체중 1kg당 1mg)를 함유하는 오일 비히클을 상기 랫트에게 매일 피하 주사한다. 랫트 한 그룹을 아그룹(우리당 3 내지 4마리)들로 나누는데, 각 아그룹에게 본 발명의 화합물, 멜라토닌(음료수 1리터당 100㎕ 에탄올에 용해된 10mg) 또는 비히클 단독(음료수 1리터당 100㎕ 에탄올)을 음료수를 통하여 투여한다. 랫트의 두 번째 그룹을 아그룹(우리당 3 내지 4마리)들로 나누는데, 각 아그룹에게 MLP-92, 멜라토닌(음료수 1리터당 100㎕ 에탄올에 용해된 0.1 또는 0.01mg) 또는 비히클 단독(음료수 1리터당 100㎕ 에탄올)을 음료수를 통하여 투여한다. 본 발명의 화합물이 투여된 아그룹 중의 각 랫트는 대략 1일 4ml 용액, 즉 1일 40mcg 유도체를 섭취한 것으로 평가되었다. 마지막으로 주사한 그 다음날 아침에 랫트를 희생시키고, 저정낭과 복측 전립선을 꺼내어 칭량하였다.

그 결과가 표 2 및 3에 제시되어 있다. 테스토스테론은 처리되지 않은 대조군과 비교해서 거세된 동물에게서 저정낭과 복측 전립선의 중량을 증가시켰다. 멜라토닌과 본 발명의 4가지 화합물은 테스토스테론의 존재 하에서 복측 전립선의 테스토스테론-매개된 재성장을 상당히 저하시켰다(표 2). MLP-92와 MLP-76이 MLP-79, MLP-77 및 멜라토닌보다 더 효능이 있다. 전립선 재성장에 대한 멜라토닌과 MLP-92 모두의 효과는 용량-의존적인 반면, 멜라토닌은 본 발명의 화합물 보다 덜 유효하다(MLP-92와 멜라토닌에 대한 IC50은 각각 88nM과 230nM이다).

본 실험은 다 자란 랫트에서 전립선 성장에 대한, 경구 투여된 본 발명의 화합물의 직접적인 억제 작용을 지시해주는데, 이는 멜라토닌의 효과와 유사하다.

거세된 랫트의 복측 전립선과 저정낭 중량에 대한 테스토스테론과 본 발명의 화합물의 효과

(음료수 1ℓ당 10mg)	전립선(mg/체중 g)	A	저정낭(mg/체중 g)	B
대조군 (n=3)	0.27±0.07		0.73±0.05	
테스토스테론(n=4)	0.77±0.02		2.38±0.16	
테스토스테론 +MLP-92(n=4)	0.49±0.04	66	1.54±0.21	51
테스토스테론 +MLP-77(n=4)	0.57±0.05	40	2.69±0.49	-18
테스토스테론 +MLP-76(n=4)	0.49±0.09	66	1.82±0.25	44
테스토스테론 +MLP-79(n=3)	0.50±0.04	54	2.00±0.39	23
테스토스테론 +멜라토닌(n=3)	0.55±0.08	44	1.88±0.03	30
A = 테스토스테론-자극된 성장의 억제율(%)(전립선)B = 테스토스테론-자극된 성장의 억제율(%)(저정낭)				

거세된 랫트의 복측 전립선과 저정낭 중량에 대한 테스토스테론과 상이한 용량의 MLP-92의 효과

	전립선(mg/체중 g)	A	저정낭(mg/체중 g)	B
대조군 (n=4)	0.36±0.11		0.59±0.03	
테스토스테론(n=4)	0.62±0.1		1.95±0.24	
테스토스테론(n=3) +MLP-92 0.01mg/l	0.57±0.04	19	1.57±0.25	28
테스토스테론(n=3) +MLP-92 0.1mg/l	0.46±0.1	62	1.45±0.13	37
테스토스테론(n=3) +멜라토닌 0.01mg/l	0.66±0.08	-15	1.81±0.28	10
테스토스테론(n=3) +멜라토닌 0.1mg/l	0.54±0.09	31	1.55±0.24	30
A = 테스토스테론-자극된 성장의 억제율(%)(전립선)B = 테스토스테론-자극된 성장의 억제율(%)(저정낭)				

실험 2

랫트의 각종 기관에서의 MLP-92 및 MLP-77의 분포도를 조사하였다. 본 발명의 1 X 10 ^{6} dpm ^{125} I-표지된 화합물[문헌(Vakkuri et al., Acta Endocrinol., 106, 152-7, 1984)에 기재된 바와 같이 표지시킴]을 함유하는 100mcl 식염수를 다 자란 숫컷 랫트에게 복강내 주사한다. 주사한지 1시간 후에 이 랫트를 희생시키고 각종 기관을 절개하여 칭량한다. 감마 계수기를 사용하여, 랫트 기관(뇌, 시상하부, 뇌하수체, 눈, 갑상선, 심장, 폐, 신장, 비장, 고환, 전립선 및 저정낭)에서의 방사성 유도체의 함량을 결정하고, 그 결과를 dpm/기관 습윤-중량 g으로서 나타낸다. 비교를 위해, ^{3} H-멜라토닌을 사용한 유사한 실험[참조: Withyachumnarnkul et al., Life Sci., 38: 1757-65, 1986] 결과가 제시되어 있다(표 4).

상기 결과는, 멜라토닌이 뇌하수체에 많이 축적되어 있는 것과 비교해서, MLP-92, 79 및 77이 전립선에 선택적으로 축적되어 있다는 것을 입증해준다. 이들 잔류 패턴은, 본 발명의 화합물이 양성 및 종양 전립선 성장의 치료에 효능있는 치료제일 수 있다는 가능성을 증가시킨다.

6 X 10

	^{3}H-멜라토닌 dpm X 10^{3}/100 g 습윤 조직	^{125}I-MLP-92 dpm X 1000 /g 습윤 조직	^{125}I-MLP-77 dpm X 1000 /g 습윤 조직	^{125}I-MLP-79 dpm X 1000/ g 습윤 조직
시상하부	0.6	1.02	3.3	0.6
뇌간		23	1.51	0.43
전뇌		0.33	0.75	0.53
뇌하수체	1.84	5	8.9	0.73
눈		1	6.7	1
갑상선		1.54	10.9	2.5
심장		1	7.42	1.66
폐	0.74	1.77	14.4	1.83
간		1.57	9	1.46
비장		1.2	10	1.43
신장		2	15.3	2.46
고환	0.6	1	8.9	1.4
전립선	1.0	6.14	18	2.23
저정낭	1.0	0.8	5.6	1

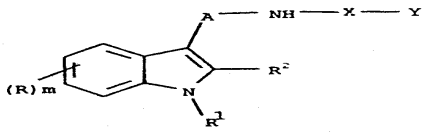
본 발명이 특정한 양태를 참조로 하여 특정하게 기재되긴 하였지만, 당해 분야의 숙련인은 많은 변형과 변화가 이루어질 수 있다는 것을 명백히 인지할 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 양태에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않으며, 오히려 이의 사상은 다음의 청구의 범위의 요지와 범위에 따라서 이해되어야만 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

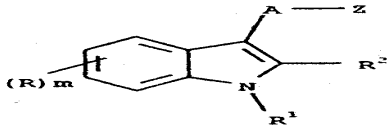
다음 화학식 I 및 II의 화합물, 및 이들이 염기성인 경우에 이들의 산 부가염.

화학식 I



(I)

화학식 II



(II)

상기식에서,

R은 각각, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, NR'R", 니트로, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 아릴-C_{1-4} 알콕시 중에서 독립적으로 선택되고, R' 및 R"는 각각 독립적으로, H 또는 C_{1-4} 알킬이거나, R'=R"=$ClCH_2CH_2$이거나, 또는 NR'R"은 3 내지 8개의 환 구성원을 함유하는 포화 헤테로사이클릭 환을 구성하며, m은 0 내지 4이고;

R^1은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알카노일, 아릴-C_{1-4} 알카노일 또는 아릴-C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

R^2는 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 아릴-C_{1-4} 알콕시 및 상기 정의한 바와 같은 NR'R" 중에서 선택되며;

A는 C_{1-4} 알킬렌이고;

X는 > CH2, > C=O 또는 > C=S이며;

Y는 2-푸릴, 2-디하이드로푸릴, 2-테트라하이드로푸릴 또는 (2-R^0-COO-)페닐인데, 이들 중의 어떠한 것도 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" 또는 니트로 중에서 선택된 1 내지 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있거나, 또는 Y는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R", 니트로, 아릴, 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 아릴-C_{1-4} 알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 환-치환될 수 있는 스티릴이고;

R^0는 C_{1-4} 알킬 또는 상기 정의한 바와 같은 NR'R"이며;

Z는 2-(p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸)페녹시)에틸아미노,p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸)페녹시, 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시)에틸아미노,p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시, 2-(p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일리덴메틸)페녹시) 에틸아미노,p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일리덴메틸)페녹시, 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)페녹시)에틸아미노,p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)페녹시, 3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸아미노, 2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸아미노 및 신나모일옥시 중에서 선택되는데, 이들은 할로겐, C1-4알킬, C1-4알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R", 니트로, 아릴, 아릴-C1-4알킬, 또는 아릴-C1-4알콕시 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체에 의해 환-치환될 수 있으며;

아릴은 각각, 치환되지 않은 페닐이거나 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되는 페닐이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, Y가 2-푸릴, 2-디하이드로푸릴, 2-테트라하이드로푸릴 또는 (2-R^0-COO-)페닐인데, 이들 중의 어떠한 것도 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 상기 정의한 바와 같은 NR'R" 또는 니트로 중에서 선택된 1 내지 2개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

Z가 2-(p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸)페녹시)에틸아미노,p-(3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸)페녹시, 3,5-디옥소이속사졸리딘-4-일메틸아미노, 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시)에틸아미노,p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시 및 2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸아미노 중에서 선택되며;

R, NR'R", m, R^1, R^2, A, X, R^0 및 아릴이 각각 제1항에서 정의한 바와 같은 화합물.

청구항 3.

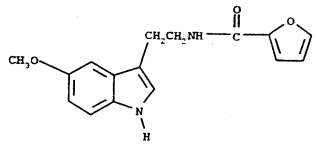
제2항에 있어서, m이 1이고 R이 인돌 환의 5 위치에서의 치환체인 화합물.

청구항 4.

제2항에 있어서, 다음 조건 중의 하나 이상이 적용되는 것, 즉 m이 1이고 R이 5-메톡시이고/이거나 A가 CH_2CH_2인 화합물.

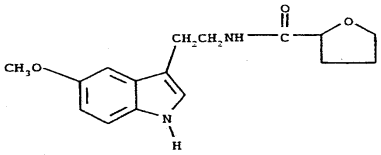
청구항 5.

제2항에 있어서, 다음 식의 5-메톡시-3-(2-(2-푸라미도)에틸)인돌인 화합물.



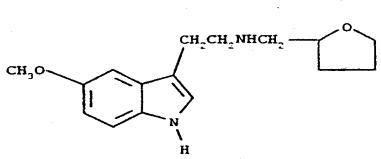
청구항 6.

제2항에 있어서, 다음 식의 5-메톡시-3-(2-(테트라하이드로-2-푸라미도)에틸)인돌인 화합물.



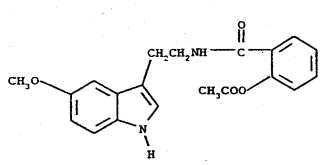
청구항 7.

제2항에 있어서, 다음 식의 5-메톡시-3-(2-(테트라하이드로-2-푸릴메틸아미노)에틸)인돌인 화합물.



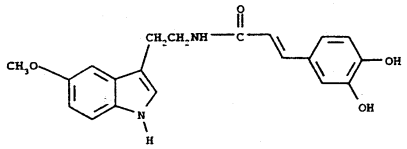
청구항 8.

제2항에 있어서, 다음 식의 5-메톡시-3-(2-(2-아세톡시벤즈아미도)에틸)인돌인 화합물.



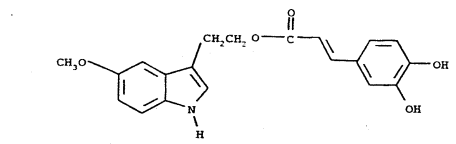
청구항 9.

제1항에 있어서, 다음 식의 카페산 5-메톡시트립타미드인 화합물.



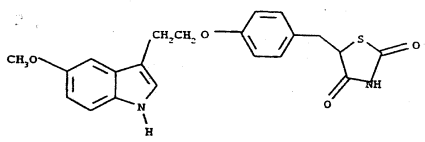
청구항 10.

제1항에 있어서, 다음 식의 카페산 5-메톡시트립토폴 에스테르인 화합물.



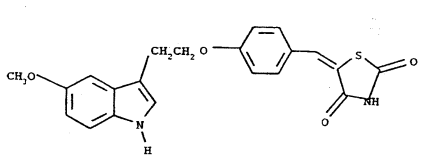
청구항 11.

제1항에 있어서, 다음 식의 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)페녹시)에틸-5-메톡시인돌인 화합물.



청구항 12.

제1항에 있어서, 다음 식의 2-(p-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)페녹시)에틸-5-메톡시인돌인 화합물.



청구항 13.

하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제, 방부제, 가용화제, 유화제, 애쥬반트(adjuvant) 및/또는 담체와, 제1항에 정의된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹 중의 하나 이상의 구성원을 포함하는 약제학적 제형

청구항 14.

제13항에 있어서, 하나 이상의 구성원이 제2항에 정의된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택되는 약제학적 제형.

청구항 15.

제13항에 있어서, 다음 특성들 중의 하나 이상을 특징으로 하는 약제학적 제형.

(i) 경구, 직장, 비경구, 볼관통, 폐내 또는 경피 투여용으로 적응시켰으며;

(ii) 각각이 0.0025 내지 1000mg 범위 내의 양의 상기 하나 이상의 구성원을 포함하는 단위 투여 형태이고;

(iii) 상기 하나 이상의 구성원이 예정된 제어 속도로 방출되는 제어 방출형 제형이다.

청구항 16.

제14항에 있어서, 다음 특성들 중의 하나 이상을 특징으로 하는 약제학적 제형.

(i) 경구, 직장, 비경구, 볼관통, 폐내 또는 경피 투여용으로 적응시켰으며;

(ii) 각각이 0.0025 내지 1000mg 범위 내의 양의 상기 하나 이상의 구성원을 포함하는 단위 투여 형태이고;

(iii) 상기 하나 이상의 구성원이 예정된 제어 속도로 방출되는 제어 방출형 제형이다.

청구항 17.

산화방지 활성 및 라디칼 스캐빈징 활성 중에서 선택된 활성을 지니는 제1항에 따르는 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 희석제, 담체 및 애쥬반트와 함께 포함하는, 국소 투여하기 위한 피부 보호용 및 화장용 조성물 중에서 선택된 조성물.

청구항 18.

제17항에 있어서, 화학식 I에서, Y가 제1항에 정의한 바와 같이 임의로 치환된 스티릴이고, 화학식 II에서, Z가 제1항에 정의한 바와 같이 임의로 치환된 신나모일옥시이며, 다른 부호들이 제1항에 정의한 바와 같은 의미를 갖는 조성물.