

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2020년 1월 9일 (09.01.2020)

WIPO | PCT

WO 2020/009374 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 498/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/007822
- (22) 국제출원일: 2019년 6월 27일 (27.06.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2018-0077593 2018년 7월 4일 (04.07.2018) KR
10-2019-0076612 2019년 6월 26일 (26.06.2019) KR
- (71) 출원인: 고려대학교 세종산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION, SEJONG CAMPUS) [KR/KR]; 30019 세종시 조치원읍 세종로 2511, Sejong-Si (KR).
- (72) 발명자: 변영주 (BYUN, Youngjoo); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 308동 501호, Daejeon (KR). 전영호 (JEON, Young Ho); 30098 세종시 보듬6로 52, 1703동 1202호, Sejong-Si (KR). 이기호 (LEE, Kiho); 03302 서울시 은평구 진관3로 70, 826동 1302호, Seoul (KR). 이기용 (LEE, Ki Yong); 30130 세종시 누리로 27, 606동 1702호, Sejong-Si (KR). 정용우 (JUNG, Yong Woo); 34076 대전시 유성구 지족로 362, 302동 501호, Daejeon (KR). 손상현 (SON, Sang-Hyun); 34020 대전시 유성구 배울2로 61, 1007동 802호, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 정은열 (JUNG, Eun Youl); 06149 서울시 강남구 테헤란로55길 21, 402호 (정앤김 특허법률사무소), Seoul (KR).

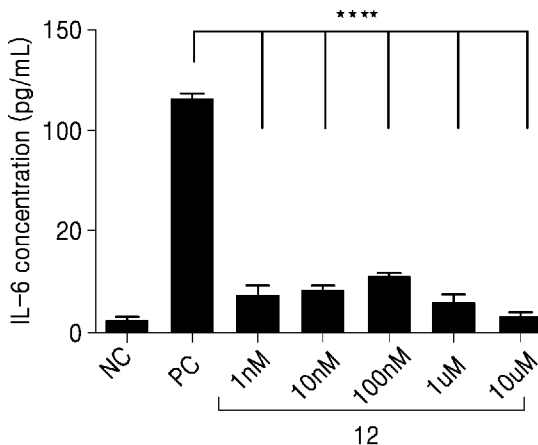
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: NOVEL 4-SUBSTITUTED OXAZOLOQUINOLINONE DERIVATIVES, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES INCLUDING ASTHMA OR ATOPIC DERMATITIS COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체, 약학적으로 허용되는 이의 염인 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a 4-substituted oxazoloquinolinone derivative, and a compound, which is a salt of the derivative, that show effects of preventing and treating allergic diseases, such as asthma or atopic dermatitis, by controlling intracellular signal transduction due to IL-33. The derivative and the compound of the present invention can effectively suppress the formation of inflammatory reactions of allergic diseases, such as asthma or atopic dermatitis, and thus, a pharmaceutical composition comprising the derivative and the compound can be used to fundamentally prevent or treat various allergies and asthmatic diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 IL-33에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하여 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료에 효능을 나타내는 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 및 이의 염인 화합물에 관한 것으로서, 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 염증 반응 형성을 효과적으로 억제할 수 있는 것으로서, 이를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 다양한 알러지 및 천식질환을 근본적으로 예방하거나 치료할 수 있다.

WO 2020/009374 A1

명세서

발명의 명칭: 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체, 약학적으로 허용되는 이의 염인 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 IL-33과 TSLP에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하여 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료에 효능을 나타내는 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물과 이의 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 알러지성 염증 질환의 치료에 사용되는 기관지 확장제 혹은 항염증제는 대증 요법 위주로 수행되어 증상 완화에 일시적으로는 효과를 볼 수 있지만, 알러지 질환의 근본적인 제어가 불가능하여 근원적으로 질병을 치료하지 못한다는 단점을 지닌다.
- [3] 기관지 천식, 아토피성 피부질환, 알러지성 비염 등의 환경질환은 면역 질환으로 알려져 있고, Th2 세포는 알러지 반응을 유발하는데 중추적인 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다. CD4 T 세포가 림프구에서 항원에 자극을 받을 때 동시에 인식하는 사이토카인 (cytokine)에 따라서 여러 종류의 Th 세포로 분화가 가능하며, 이때 인식하는 사이토카인이 흉선 기질 림프단백질 (thymic stromal lymphoprotein, TSLP) 또는 IL-4 등과 같은 타입 2 사이토카인일 경우에 이러한 세포들은 Th2로 분화하여 알러지 반응을 유발한다.
- [4] 인터루킨-33 (IL-33)은 주로 점막상피세포에서 외부의 다양한 자극에 의해 생성이 되는 선천성 싸이토카인으로, 주로 천식과 같은 Th2 세포 매개의 알러지 반응의 면역 반응을 조절하는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. IL-33 매개 신호전달을 위한 IL-33 수용체 복합체는 리간드인 IL-33, 리간드 결합체인 ST2 (IL-1R4)와 신호전달체인 IL-1 수용체 부속 단백질 (IL-1RAcP;IL-1R3)로 구성되어 있다. IL-33의 자극에 의하여 IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 및 IL-8을 포함하는 Th2 염증성 사이토카인 및 케모카인이 만들어진다. IL-33이 결합하게 되면 IL-33 수용체 복합체는 IRAK (IL-1 receptor-associated kinase), TRAF6 (TNF receptor associated factor 6) 및/또는 MAPKs를 통하여 NF- κ B 및 AP-1과 같은 하위신호전달체계의 분자들을 활성화한다.
- [5] 종합하면, IL-33과 TSLP는 Th2 세포의 분화에 중요한 역할을 하는 사이토카인으로서, 이를 제어함으로써 알러지 질환의 근본적 치료가 가능할 것으로 기대된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 이에 따라 본 발명은 IL-33과 TSLP에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하여 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료에 효능을 나타내는 신규한 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 화합물 및 약제학적으로 허용되는 상기 유도체의 염인 화합물을 제공하고자 한다.

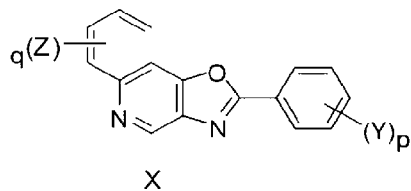
[7] 또한, 상기 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 그리고 약제학적으로 허용되는 이의 염인 화합물을 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

[8] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 하기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴나졸린 유도체 및 상기 유도체의 염인 화합물을 제공한다.

[9] [화학식 1]

[10]



[11] 상기 [화학식 1]의 구조와 구체적인 치환기에 대해서는 후술하기로 한다.

[12]

[13] 또한, 본 발명은 상기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴나졸린 유도체 및 상기 유도체의 염인 화합물을 유효성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[14] 본 발명에 따른 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 및 이의 염인 화합물은 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 염증 반응 형성을 효과적으로 억제할 수 있는 것으로서, 이를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 다양한 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환을 근본적으로 예방하거나 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[15] 도 1은 본 발명에 따른 [화학식 2], [화학식 8], [화학식 3] 및 [화학식 9] 화합물 (1, 10 μM)의 IL-33 저해에 의한 IL-6 분비 저해 평가를 나타낸 그래프이다.

[16] 도 2는 본 발명에 따른 [화학식 5], [화학식 10], [화학식 11], [화학식 14], [화학식 12], [화학식 13], [화학식 15] 및 [화학식 16] 화합물 (1, 10 μM)의 IL-33 저해에 의한 IL-6 분비 저해 평가를 나타낸 그래프이다.

[17] 도 3은 본 발명에 따른 [화학식 12] 화합물 (1, 10, 100 nM)의 IL-33 저해에 의한

IL-6 분비 저해 평가를 나타낸 그래프이다.

[18] 도 4는 본 발명에 따른 화합물 (화학식 9, KB-1529)에 대한 HDM (house dust mite, 집먼지진드기) 유발 알러지 기도 염증 마우스 모델 동물 실험결과이다.

[19] 도 5는 본 발명에 따른 화합물 (화학식 12, KB-1540)에 대한 HDM (house dust mite, 집먼지진드기) 유발 알러지 기도 염증 마우스 모델 동물 실험결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[20] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

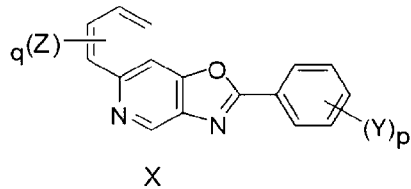
[21] 본 발명의 발명자들은 하기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴놀린은 유도체와 약학적으로 허용되는 상기 유도체의 염인 화합물이 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환을 유도하는 핵심적인 싸이토카인인 TSLP와 IL-33, 이러한 싸이토카인과 수용체 사이의 결합을 효과적으로 저해함을 확인하였으며, 이를 기반으로 본 발명을 완성하게 되었다.

[22]

[23] 본 발명의 일 측면은 하기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴놀린은 유도체와 이의 염인 화합물에 관한 것으로서, IL-33과 TSLP에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하고, 싸이토카인 IL-33과 ST-2 사이의 결합을 저해하거나 싸이토카인 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)와 TSLP 수용체 사이의 결합을 저해하는 것을 특징으로 한다.

[24] [화학식 1]

[25]



[26] 여기서, X는 수소, 할로젠기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 치환 또는 비치환된 알킬싸이올기 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬기 중에서 선택되고, 보다 구체적으로는 할로젠기이거나, -OR₁, -SR₂, -NHR₃ 및 -NR₄R₅ 구조 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[27] 상기 R₁ 내지 R₅는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 치환 또는 비치환된 알킬싸이올기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬아민기 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬아민기 중에서 선택되며, 상기 R₄와 R₅는 서로 연결되어 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[28] 또한, Y 및 Z는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 할로겐화알킬기, CO-R, NHR, NRR, NHCOR 및 COOR

중에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며 (상기 R'는 알킬기임), p는 1 내지 4의 정수이고, q는 1 내지 5의 정수이며, 상기 p 및 q가 각각 복수인 경우 복수의 X 및 복수의 Y는 각각 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[29]

[30] 한편, 상기 X, R₁ 내지 R₅의 정의에서, 치환 또는 비치환된이라 함은 상기 X가 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것으로서, 상기 1종 이상의 치환기는 아민기, 할로젠기, 히드록시기, 설폰닐기, 에스테르기, 카르복실기, 알킬기, 시클로알킬기, 알킬아민기, 알킬싸이올기, 아릴기, 헤테로아릴기, 헤테로시클로알킬기, 아릴알킬기, 헤테로아릴알킬기, 아릴알킬아민기, 헤테로아릴알킬아민기 중에서 선택될 수 있다.

[31]

[32] 상기 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 탄소수는 특별히 한정되지 않으나 1 내지 10인 것이 바람직하며, 구체적인 예로는 메틸, 에틸, 프로필, n-프로필, 이소프로필, 부틸, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, 1-메틸-부틸, 1-에틸-부틸, 펜틸 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[33]

시클로알킬기 역시 특별히 한정되지 않으나, 탄소수 3 내지 20인 것이 바람직하며, 구체적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 3-메틸시클로펜틸, 2,3-디메틸시클로펜틸, 시클로헥실, 3-메틸시클로헥실, 4-메틸시클로헥실 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니며, 헤테로시클로알킬기는 시클로알킬기에서 고리 내에 탄소가 헤테로 원자로 치환된 형태이다.

[34]

아민기는 -NH₂, 알킬아민기, N-알킬아릴아민기, 아릴아민기, N-아릴헤테로아릴아민기, N-알킬헤테로아릴아민기, 헤테로아릴아민기, 헤테로시클로알킬아민기 등에서 선택될 수 있으며, N-알킬아릴아민기는 아민기의 N에 알킬기 및 아릴기가 치환된 아민기를 의미하고, N-아릴헤테로아릴아민기는 아민기의 N에 아릴기 및 헤테로아릴기가 치환된 아민기를 의미하며, N-알킬헤테로아릴아민기는 아민기의 N에 알킬기 및 헤테로아릴아민기가 치환된 아민기를 의미한다.

[35]

아릴기는 특별히 한정되지 않으나, 탄소수 6 내지 30인 것이 바람직하며, 아릴기는 단환식 또는 다환식일 수 있으며, 구체적으로는 페닐기, 바이페닐기, 터페닐기 등이 될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 헤테로아릴기는 탄소가 아닌 원자, 이종원자를 1 이상 포함하는 것으로서, 구체적으로 상기 이종 원자는 O, N, Se 및 S 등으로 이루어진 군에서 선택되는 원자를 1 이상 포함할 수 있다. 탄소수는 특별히 한정되지 않으나, 탄소수 2 내지 30인 것이 바람직하다.

[36]

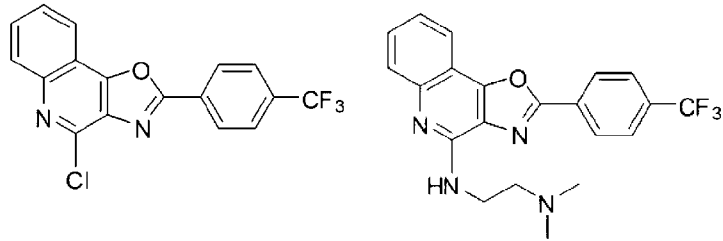
상술한 치환기 외의 치환기는 본 발명의 기술 분야에서 확인 가능한 치환기의 정의와 동일하며, 후술하는 구체적인 화합물과 합성과정에서 명확하게 확인할 수 있다.

[37]

[38] 상기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체와 약학적으로 허용되는 상기 유도체의 염인 화합물은 이에 의해서 그 범위가 제한되는 것은 아니나, 구체적으로 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 17] 중에서 선택되는 어느 하나의 유도체 및 이의 염인 화합물일 수 있으며, 염인 화합물은 구체적으로 [화학식 18]에서 확인할 수 있는 바와 같이 [화학식 2] 내지 [화학식 17]에 따른 화합물의 골격과 치환기가 변형되어 염 형태인 구조의 화합물을 의미한다.

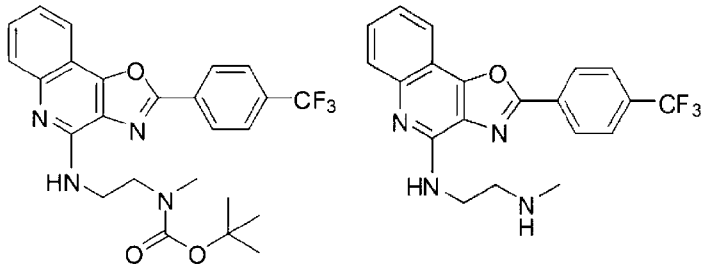
[39] [화학식 2] [화학식 3]

[40]



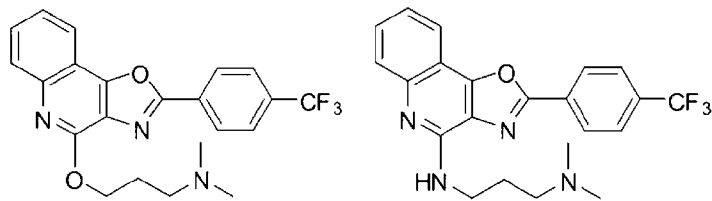
[41] [화학식 4] [화학식 5]

[42]



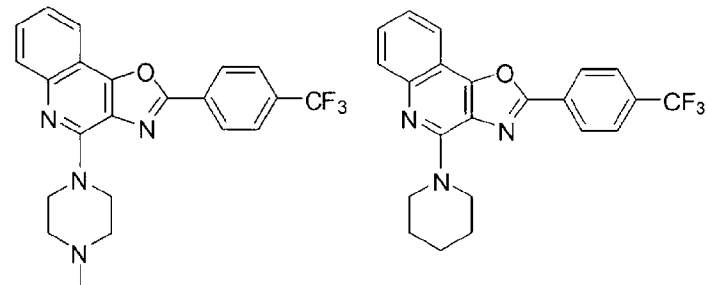
[43] [화학식 6] [화학식 7]

[44]



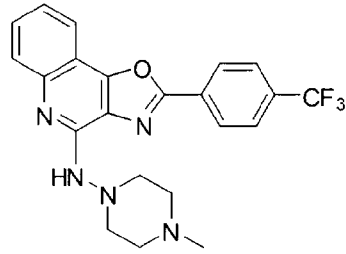
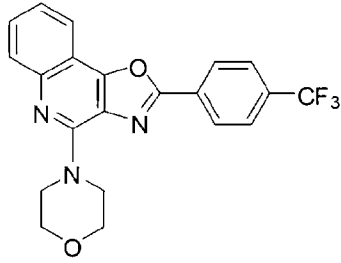
[45] [화학식 8] [화학식 9]

[46]



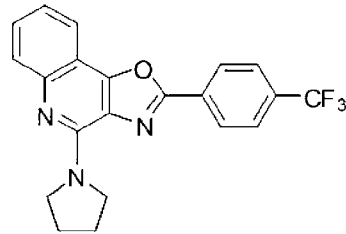
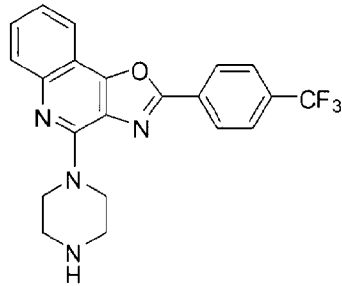
[47] [화학식 10] [화학식 11]

[48]



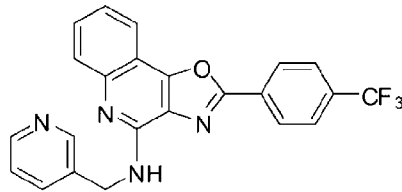
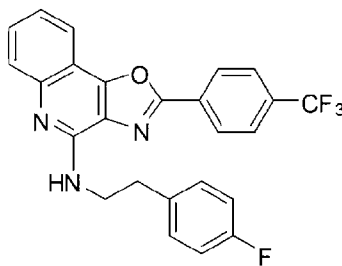
[49] [화학식 12] [화학식 13]

[50]



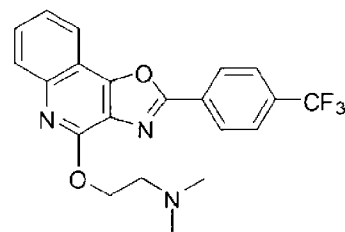
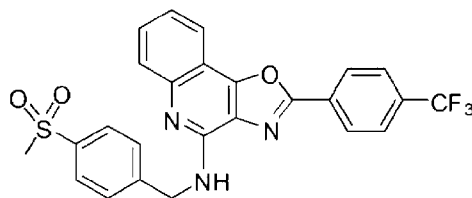
[51] [화학식 14] [화학식 15]

[52]



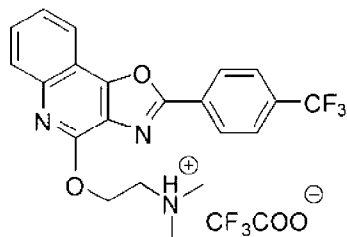
[53] [화학식 16] [화학식 17]

[54]



[55] [화학식 18]

[56]



[57]

[58] 본 발명에 따른 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체는 Sandmeyer 반응, palladium-촉매 하에서 Suzuki-결합과 Heck 반응, 니트로기 환원반응, 염기

- [67] 또한, 본 발명에 따른 조성물의 형태는 투여하고자 하는 모드에 따라서 다양하게 선택될 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어 정제, 환약, 분말, 캡슐, 겔, 연고, 유체 또는 현탁액 등의 고상, 반고상 또는 액상의 투약 형태일 수 있고, 정확한 투약량의 단독 투여에 적절한 단위 투약 형태로 투여될 수 있으며, 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입 등으로 투여할 수 있다.
- [68] 또한, 상기 조성물은 인간 투여를 위한 약학 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 수성-기제 운반제로 정의되는 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 보조제, 안정화제를 원하는 제형에 의존하여 포함할 수 있다.
- [69] 담체(carrier)라 함은 세포 또는 조직 내로 화합물의 부가를 용이하게 하는 물질을 의미하고, 예를 들어, 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 탄수화물류 화합물 (예: 락토스, 아밀로스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 셀룰로스, 등), 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 염 용액, 알코올, 아라비아고무, 식물성 기름 (예: 옥수수 기름, 목화 종자유, 두유, 올리브유, 코코넛유), 폴리에틸렌 글리콜, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 희석제(diluent)라 함은 대상 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 화합물을 용해시키는 물에서 희석되는 물질로 정의되는 것으로 예를 들어, 희석제로는 증류수, 생리 식염수, 링거액, 포도당 용액, 및 헵크스(Hank's) 용액 등일 수 있다. 안정화제는 단백질, 당질, 완충제 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [70] 또한, 이러한 담체, 희석제, 보조제 및 안정화제 등과 같은 기타 성분의 유효량은 성분의 용해성, 생물학적 활성 등으로 환산하여 약학적으로 허용 가능한 제형을 획득하는데 유효한 양이다.
- [71]
- [72] 본 명세서에서, "예방"은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미하고, "치료"라 함은 질환 또는 질병의 발전의 억제, 질환 또는 질병의 경감 및 질환 또는 질병의 제거 등을 포함하는 의미이다.
- [73] 또한, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다. 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다. 본 발명이 속하는

분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.

[74] 또한, "약제학적으로 허용되는"이라 함은 화합물의 생물학적 활성과 물성을 손상시키지 않는 성질을 의미한다.

[75] 기타 본 명세서에서 사용된 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

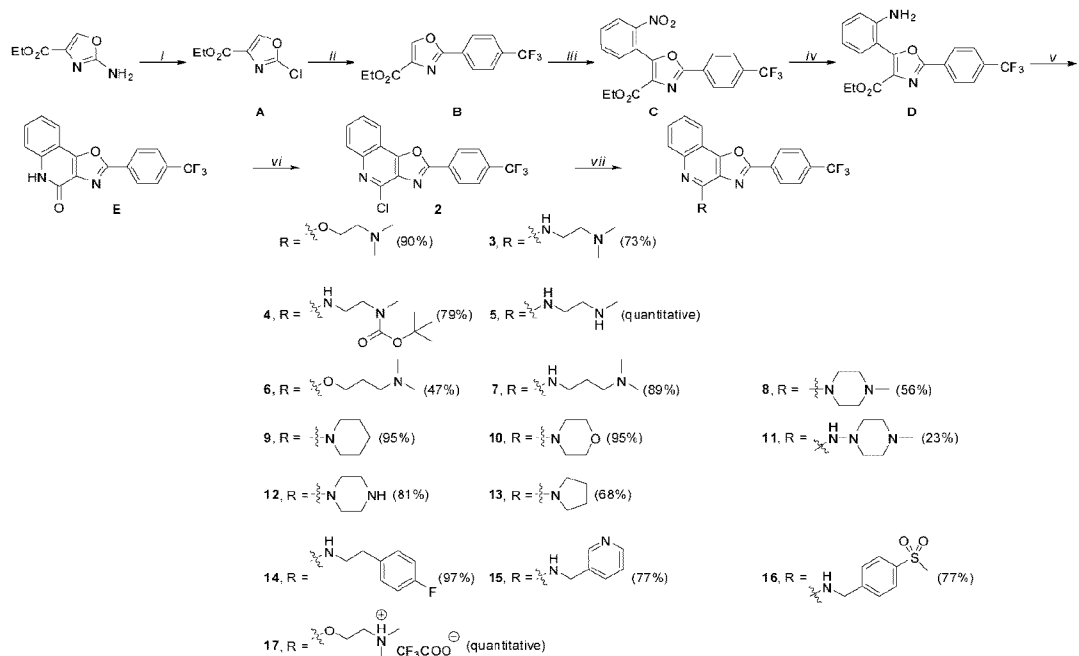
[76] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기로 하되, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[77]

[78] 합성에 : 본 발명에 따른 4-치환 옥사졸로퀴놀린은 유도체의 합성

[79] 하기 합성과정에서 본 발명에 따른 [화학식 2] 내지 [화학식 17]의 4-치환 옥사졸로퀴놀린은 유도체들을 하기 방법에 의해서 합성하였다.

[80]



[81] Reagents and Conditions

[82] (i) $t\text{-BuONO}$, CuCl_2 , acetonitrile, 80°C , 2시간; (ii) $p\text{-CF}_3\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhMe , H_2O , K_2CO_3 , 90°C , 1시간; (iii) 2-IC₆H₄NO₂, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Cs_2CO_3 , DMF , 140°C , 3시간; (iv) 10% Pd/C , MeOH , H_2 , 1시간; (v) DME , 2 M K_2CO_3 , 90°C , 12시간; (vi) POCl_3 , PhMe , 120°C , 4시간; (vii) 일차, 이차 아민 또는 알콜, 80°C , 3시간.

[83]

[84] 중간체 A (Ethyl 2-chlorooxazole-4-carboxylate)의 합성

[85] 에틸 2-아미노옥사졸-4-카르복실레이트 (468 mg, 3 mmol)를

t-부틸나이트라이트 (540 μ l, 0.45 mmol), 염화구리 (600 mg, 4.5 mmol) 및 아세트니트릴 (22 ml)내에 60 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후에 디클로로메탄, 얼음, 염산에서 분배시켜서 수성층을 디클로로 메탄으로 추가로 추출하고 유기물을 염수로 세척, 건조($MgSO_4$), 증발시켰다.

- [86] 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (hexane/Et₂O, 7 : 1 내지 4 : 1, v/v)로 정제하여 솜털 형상의 백색 고체 (338 mg, 64 %)로서 생성물 21을 수득하였다.
- [87] $R_f = 0.38$ (hexane/Et₂O = 2:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 176.1 [M + H]⁺.
- [88]
- [89] Suzuki 반응을 통한 중간체 B (Ethyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazole-4-carboxylate)의 합성
- [90] 중간체 A (257 mg, 1.47 mmol), 4-트리플루오로메틸페닐보론산 (252 mg, 1.8 mmol, 1.2 eq.) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (85 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq.)를 질소 분위기 실온에서 톨루엔 (20 mL) 및 2 M 탄산칼륨용액 (2.0 mL, 4.0 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 교반하면서 1 시간 동안 리플렉싱하고, 실온에서 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 2M 수산화나트륨 용액에 분배시켜, 수성층을 에틸아세테이트로 2회 더 세정하였다. 유기층을 염수로 세척, 건조($MgSO_4$)시키고, 진공에서 농축시켰다.
- [91] 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (hexane/Et₂O, 5 : 1 내지 3 : 1, v / v)로 정제하여 솜털 형상의 백색 고체 (250 mg, 73 %)로 생성물 중간체 B를 수득하였다.
- [92] $R_f = 0.38$ (hexane/Et₂O = 2:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z 286.0 [M + H]⁺ and 308.1 [M + Na]⁺.
- [93]
- [94] Heck 반응을 통한 중간체 C (Ethyl 5-(2-nitrophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazole-4-carboxylate)의 합성
- [95] 중간체 B (192 mg, 0.8 mmol), 2-요오도니트로벤젠 (398 mg, 1.6 mmol, 2.0 eq.), 팔라듐 아세테이트 (11.2 mg, 0.05 mmol, 0.06 eq.), 트리페닐포스핀 (21 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.), 탄산세슘 (651.6 mg, 2.0 mmol, 2.5 eq.) 및 DMF (4 mL)의 혼합물을 질소로 플러시하고, 140 °C에서 3 시간동안 가열한 후에, 냉각된 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고 물, 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시킨 후에, 진공에서 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (hexane/ Et₂O, 5 : 1 내지 1 : 1, v/v)로 정제하여 황색의 니들형상의 결정 (192 mg, 67 %)으로 생성물 중간체 C를 수득하였다.
- [96] $R_f = 0.20$ (hexane/Et₂O = 1:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24 (d, J =

8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.86-7.68 (m, 5H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 166.1.1, 159.9, 151.7, 148.5, 133.0, 132.6, 127.3, 126.0, 125.9, 124.9, 61.8, 14.0. LRMS (ESI) m/z 407.0 [M + H]⁺, 428.7 [M + Na]⁺, and 445.3 [M + K]⁺. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ [M + H]⁺: 407.0849; found: 407.0809.

[97]

[98] 수소화 반응을 통한 중간체 D (Ethyl

5-(2-aminophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl) oxazole-4-carboxylate)의 합성

[99] 중간체 C (192 mg, 0.54 mmol), MeOH (15 mL)의 용액에 팔라듐 촉매를 넣고,

수소 (50 psi) 분위기에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

셀라이트베드를 통해 여과한 후에 휘발성 물질을 환원하여 제거하고 중간체 D (145 mg, 82 %)를 황색 고체로서 수득하였다.

[100] $R_f = 0.29$ (CH_2Cl_2 -MeOH = 20:1, v/v). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 162.0, 159.2, 155.1, 132.0, 131.6, 127.1, 126.0, 125.9, 118.2, 116.9, 112.4, 61.7, 14.2. LRMS (ESI) m/z 356.8 [M + H]⁺ and 398.9 [M + Na]⁺. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [M + Na]⁺: 377.1108; found: 377.1094.

[101]

[102] 고리화 반응을 통한 중간체 E

(2-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4(5H)-one)의 합성

[103] 중간체 D (95 mg, 0.27 mmol), DME (7 mL) 및 2 M 탄산칼륨 용액 (0.5 mL, 1.0 mmol) 혼합물을 12 시간동안 가열 환류시키 후에, 고체를 여과로 수집하고, 냉각된 EtOH로 세척한 후에 진공하에서 건조시켜 중간체 E (45 mg, 60 %)를 수득하였다.

[104] $R_f = 0.38$ (CH_2Cl_2 -MeOH = 20:1, v/v). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 166.3, 161.3, 160.6, 151.0, 148.5, 132.9, 132.6, 131.3, 130.2, 129.3, 129.2, 124.9, 122.6, 122.5, 122.5, 116.3, 116.0, 61.6, 14.0. LRMS (ESI) m/z 353.5 [M + Na]⁺ and 369.0 [M + K]⁺. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [M + H]⁺: 331.0689; found: 331.0682.

[105]

[106] [화학식 2]의 합성 (4-Chloro-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinoline; KB 1526)

[107] 마그네틱 교반 막대가 구비된 100 mL 2구 둥근바닥플라스크에 중간체 E (296 mg, 0.90 mmol) 및 톨루엔 15 mL를 채우고, 포스포러스 옥시클로라이드 (835 μL ,

8.96 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 하에서 4 시간동안 환류시켰다. 반응의 진행을 TLC (헥산 -Et₂O = 1 : 1, v/v)로 모니터링 하였으며, 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 이를 염수에 붓고 NH₄OH로 염기화시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : Et₂O = 2 : 1, v/v)로 정제하여 [화학식 2] (263 mg, 84 %)을 백색 침상결정 (needlelike crystal)으로 수득하였다.

[108] $R_f = 0.75$ (hexane-Et₂O = 1:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84-7.69 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z 349.0 [M + H]⁺.

[109]

[110] 일반적 절차 I. 2-Amine 또는 2-Alcohol의 도입

[111] [화학식 2] (1 equiv.) 및 1차, 2차 아민 또는 알콜 (10-40 equiv.)의 교반된 혼합물을 아르곤 하에서 3 시간동안 80 °C로 가열하고, 반응의 완결은 TLC로 모니터링 하였으며, 반응이 완료된 후 가능한 경우 과량의 아민 또는 알코올을 진공 증발시키고, 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[112]

[113] 일반적 절차 II. 2-Alcohol의 도입

[114] 디옥산 및 알코올 (1.5 equiv.) 용액을 NaH (미네랄오일 60 %, 1.5-3.0 equiv., 디옥산 1 mL)의 현탁액에 0 °C, 아르곤 하에서 3 분동안 첨가하였다. 상온에서 1 시간동안 교반 한 후, 디옥산 (1 mL) 및 2-클로로퀴놀린 (1 equiv.) 용액을 상온에서 1 분동안 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에 4 시간동안 환류시키고 냉각시킨 후에 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. MgSO₄로 건조시키고 유기상을 건조시키고 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[115]

[116] [화학식 8]의 합성

(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinoline; KB 1527)

[117] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (70 mg, 0.20 mmol) 및 1-메틸피페라진 (220 μL, 2.0 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 15:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 8]을 황색 고체 (46.2 mg, 56 %)로 수득하였다.

[118] $R_f = 0.59$ (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (brs, 4H), 2.64 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z 413.4 [M + H]⁺.

[119]

[120] [화학식 3]의 합성 (N¹,N¹-Dimethyl-N²

-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)ethane-1,2-diamine; KB

- 1528)
- [121] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (43 mg, 0.12 mmol) 및 N,N-dimethylethylenedi amine (270 μ L, 2.46 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 : MeOH = 30:1 내지 10:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 3]을 황색 고체 (35 mg, 73 %)로 수득하였다.
- [122] $R_f = 0.25$ (CH_2Cl_2 -MeOH = 10:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.84 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z 401.3 [M + H]⁺ and 423.3 [M + Na]⁺.
- [123]
- [124] [화학식 9]의 합성
(4-(Piperidin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinoline; KB 1529)
- [125] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (33 mg, 0.095 mmol) 및 piperidine (374 μ L, 1.89 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (hexan : Et₂O = 10:1 내지 5:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 9]를 황색 고체 (36 mg, 95 %)로 수득하였다.
- [126] $R_f = 0.79$ (hexane-Et₂O = 3:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 1.77 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z 398.3 [M + H]⁺.
- [127]
- [128] [화학식 4]의 합성 (tert-Butyl methyl(2-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)amino)ethyl)carbamate; KB 1530)
- [129] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (71 mg, 0.20 mmol) 및 N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl-1,2-ethylenediamine (724 μ L, 4.08 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (hexan : Et₂O = 5:1 내지 2:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 4]를 황색 고체 (77 mg, 79 %)로 수득하였다.
- [130] $R_f = 0.12$ (hexane-Et₂O = 2:1, v/v). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.68-3.45 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z 487.5 [M + H]⁺.
- [131]
- [132] [화학식 5]의 합성 (N¹-Methyl-N²-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)ethane-1,2-diamine; KB 1532)
- [133] [화학식 4] (36 mg, 0.074 mmol)를 0 °C에서 CH_2Cl_2 (8 mL) 중에서 교반하고, 트리플루오로 아세트산 (2 mL)을 천천히 첨가한 후에 ice bath를 즉시 제거하였다. 생성된 용액을 상온에서 4 시간동안 교반하였으며, 반응의 완결은 TLC로 모니터링 하였으며, 반응 혼합물을 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼

크로마토그래피 (CH₂Cl₂: MeOH = 50 : 1 내지 10 : 1, v/v)로 정제하여 [화학식 5]를 (29 mg, 정량적 수율) 황색 고체로 수득하였다.

[134] R_f = 0.46 (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z 387.2 [M + H]⁺.

[135]

[136] [화학식 7]의 합성 (N¹,N¹-Dimethyl-N³-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)propane-1,3-diamine; KB 1534)

[137] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (34 mg, 0.098 mmol) 및 N,N-dimethyl-1,3-propanediamine (242 μL, 1.96 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂: MeOH = 50 : 1 내지 10 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 7]을 황색 고체 (36 mg, 89 %)로 수득하였다.

[138] R_f = 0.35 (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 3.84 (brs, 2H), 2.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z 415.4 [M + H]⁺ and 437.3 [M + Na]⁺.

[139]

[140] [화학식 6]의 합성 (N,N-Dimethyl-3-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)propan-1-amine; KB 1535)

[141] 상기 일반적 절차 II에 따라 [화학식 2] (40 mg, 0.115 mmol) 및 3-dimethylamino-1-propanol (20 μL, 0.17 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂: MeOH = 70 : 1 내지 10 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 6]을 황색 고체 (14 mg, 29 %)로 수득하였다.

[142] R_f = 0.49 (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z 416.4 [M + H]⁺ and 438.4 [M + Na]⁺.

[143]

[144] [화학식 10]의 합성 (4-Morpholino-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinoline; KB 1536)

[145] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (36 mg, 0.10 mmol) 및 morpholine (360 μL, 4.12 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (hexan : Et₂O = 7:1 내지 2:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 10]을 황색 고체 (38 mg, 95 %)로 수득하였다.

- [146] $R_f = 0.54$ (hexane-Et₂O = 2:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.60 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 4.8 Hz, 4H). LRMS (ESI) m/z 400.3 [M + H]⁺.
- [147]
- [148] [화학식 11]의 합성
(N-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-amine; KB 1537)
- [149] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (35 mg, 0.10 mmol) 및 amino-4-methylpiperazine (462 μL, 4.02 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1 내지 10 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 11]을 황색 고체 (10 mg, 23 %)로 수득하였다.
- [150] $R_f = 0.40$ (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (brs, 1H), 3.14 (brs, 4H), 2.74 (brs, 4H), 2.39 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z 428.4 [M + H]⁺ and 450.3 [M + Na]⁺.
- [151]
- [152] [화학식 14]의 합성
(N-(4-Fluorophenethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-amine; KB 1538)
- [153] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (28 mg, 0.08 mmol) 및 2-(4-fluorophenyl)ethylamine (209 μL, 1.61 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (hexan : Et₂O = 8:1 내지 6:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 14]을 황색 고체 (35 mg, 97 %)로 수득하였다.
- [154] $R_f = 0.31$ (hexane-Et₂O = 3:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.65 (brs, 1H), 4.00 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z 452.3 [M + H]⁺.
- [155]
- [156] [화학식 12]의 합성
(4-(Piperazin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinoline; KB 1540)
- [157] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (32 mg, 0.09 mmol), piperazine (79 mg, 0.92 mmol) 및 dioxane (200 μL)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1 내지 10 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 12]를 황색 고체 (29 mg, 81 %)로 수득하였다.
- [158] $R_f = 0.20$ (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 0.9 and 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.55 (t, J = 6.9

Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 5.1 Hz, 4H).

LRMS (ESI) m/z 399.3 [M + H]⁺.

[159]

[160] [화학식 13]의 합성

(4-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinoline; KB 1541)

[161] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (36 mg, 0.10 mmol) 및 pyrrolidine (345 μ L, 4.13 mmol)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (hexan : Et₂O = 9:1 내지 5:1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 13]을 황색 고체 (26 mg, 68 %)로 수득하였다.

[162] R_f = 0.35 (hexane-Et₂O = 3:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 1.2 and 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.55 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.08 (brs, 4H), 2.08 (t, J = 6.6 Hz, 4H). LRMS (ESI) m/z 384.3 [M + H]⁺.

[163]

[164] [화학식 15]의 합성

(N-(Pyridin-3-ylmethyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-amine; KB 1542)

[165] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (31 mg, 0.09 mmol), 3-picoylamine (359 μ L, 3.56 mmol) 및 dioxane (400 μ L)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 70 : 1 내지 50 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 15]를 황색 고체 (29 mg, 77 %)로 수득하였다.

[166] R_f = 0.41 (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 1.5 and 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 0.9 and 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 5.00 (d, J = 5.7 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z 421.4 [M + H]⁺.

[167]

[168] [화학식 16]의 합성

(N-(4-(Methylsulfonyl)benzyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-amine; KB 1543)

[169] 상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 2] (46 mg, 0.13 mmol), 4-(methylsulfonyl)benzylamine (488 mg, 2.64 mmol) 및 dioxane (800 μ L)으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 90 : 1 내지 30 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 16]을 황색 고체 (50 mg, 77%)로 수득하였다.

[170] R_f = 0.90 (CH₂Cl₂-MeOH = 10:1, v/v). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z 498.5 [M + H]⁺ and 520.5 [M + Na]⁺.

[171]

[172] [화학식 17]의 합성

(N,N-dimethyl-2-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)ethanamine; KB 1518)

[173]

상기 일반적 절차 I에 따라 [화학식 17] (43 mg, 0.12 mmol), 2-dimethylaminoethanol (248 mL, 2.46 mmol) 으로 합성하였으며, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ : MeOH = 30 : 1 내지 10 : 1, v/v)로 정제한 후에 [화학식 17]을 황색 고체 (44 mg, 90%)로 수득하였다.

[174]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (td, J = 7.2 and 1.5 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.2 and 1.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 166.1, 154.7, 154.1, 144.4, 129.8, 129.5, 128.0, 127.8, 126.4, 126.0, 126.0, 124.9, 120.4, 114.5, 64.2, 59.6, 45.9. LRMS (ESI) m/z 402.1 [M + H]⁺ and 424.1 [M + Na]⁺. HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₁₉F₃N₃O₂⁺ [M + H]⁺: 402.1424; found: 402.1437.

[175]

[176] [화학식 18]의 합성

(N,N-Dimethyl-2-((2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazolo[4,5-c]quinolin-4-yl)oxy)ethanaminium 2,2,2-trifluoroacetate; 상기 [화학식 17]의 염 형태)

[177]

상기 [화학식 17] (46.5 mg, 0.116 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (5 mL)에 trifluoroacetic acid (18 μL, 0.23 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 상온에서 3 시간동안 교반한 후에 진공 하에서 증발시키고 잔류물을 헥산으로 3회 세척하여 [화학식 18] (화학식 17의 염 형태)을 황색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 정량적 수율)

[178]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z 402.3 [M + H]⁺.

[179]

[180] 실험예 1 : IL-33 저해에 의한 IL-6 분비 저해 효능 평가

[181]

인간 비만 세포주 (Human mast cell line)인 HMC-1을 배양하여 96-웰 플레이트에 적정량의 세포를 유지하였다. IL-33과 소정 농도(1, 10 μM / 1, 10, 100 nM)의 본 발명에 따른 화합물을 혼합하여 세포에 처리하고, 37 °C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후에, 원심분리에 의해서 상청액을 수득한 후에 IL-6 ELISA kit (Biolegend, USA)로 IL-6의 분비를 분석하고, 그 결과를 하기도 1 내지 도 3에 나타내었다.

[182]

도 1 내지 도 3에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 옥사졸로퀴놀리논 유도체들은 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환을 유발하는데 핵심적인 역할을 하는 싸이토카인 IL-33과 ST-2 사이의 결합을

저해하거나 싸이토카인 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)와 TSLP 수용체 사이의 결합을 효과적으로 억제할 수 있고, 따라서 본 발명에 의하면 TSLP 또는 IL-33에 의해 매개되는 신호 전달을 억제함으로써, 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 근본적인 예방 및 치료가 가능하다.

[183]

[184] 실험예 2 : HDM (house dust mite, 집먼지진드기) 유발 알러지 기도 염증 마우스 모델 동물 실험

[185] DO11.10 마우스에서 비장 세포를 분리하고, 약 1×10^6 CD4 T 세포를 정맥주사로 순수한 BALB/c 마우스에 옮겼다. 다음날부터 3일 동안 HDM (Dermatophagoides farinae 50 μ g, Dermatophagoides pteronyssinus 50 μ g, Greer Laboratories, Inc., USA) 및 OVA (Sigma-Aldrich Co., USA) 100 μ g의 혼합물을 비장 경로를 통하여 마우스에 투여하였다. HDM 투여 후 4일째부터 본 발명에 따른 화합물 (143 nM) 또는 PBS (대조군 마우스)를 2일마다 1회씩 총 3회 복강 내로 처리하였다. HDM 투여 후 11일째에 마우스를 안락사한 후에 기도 내의 총 세포와 호산구 (eosinophils) 수를 확인하였으며, 화학식 9와 화학식 12의 결과를 하기도 4 및 도 5에 나타내었다.

[186] 하기도 4 및 도 5에서 각각 본 발명에 따른 화학식 9 (KB-1529), 화학식 12 (KB-1540)을 처리한 마우스의 기도 내 총 세포와 호산구(eosinophils) 수가 본 발명에 따른 화합물을 처리하지 않은 경우에 비하여 유의적으로 감소하였음을 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체를 이용하여 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환의 근본적인 예방 및 치료가 가능해진다.

[187]

[188] 실험예 3 : TSLP와 TSLP 수용체 사이의 저해 효능 평가

[189] 본 발명에 따른 화합물이 TSLP와 TSLP 수용체 사이의 결합을 직접적으로 저해하는지를 확인하기 위해서 자체 제작한 FLAG-TSLP 단백질과 TSLPR-His 단백질을 활용하여, HRP에 의한 반응을 측정하는 ELISA를 이용한 TSLP-TSLPR 상호작용 assay를 구축하여, 저해 활성을 평가하였으며, 그 결과를 하기 [표 1]에 나타내었다.

[190] [표 1]

화합물	TSLP-TSLPR 반응저해 (%)		
	0.1 mM	0.3 mM	1.0 mM
[화학식 17]	32.6 ± 0.4	49.1 ± 0.9	50.1 ± 0.8
[화학식 18]	31.6 ± 1.0	88.1 ± 1.2	87.5 ± 0.1

산업상 이용가능성

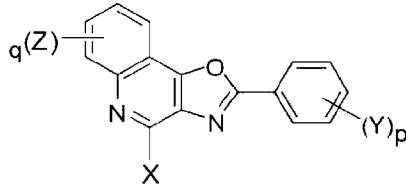
[191] 본 발명에 따른 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 및 이의 염인 화합물은 천식

또는 아토피 등의 알러지성 질환의 염증 반응 형성을 효과적으로 억제할 수 있는 바, 이를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 다양한 천식 또는 아토피 등의 알러지성 질환을 근본적으로 예방하거나 치료할 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴나졸린 유도체 또는 상기 유도체의 염인 화합물:

[화학식 1]



상기 [화학식 1]에서,

X는 수소, 할로젠기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 치환 또는 비치환된 알킬싸이올기 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬기 중에서 선택되고,

Y 및 Z는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, 히드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, 할로젠화알킬기, CO-R, NHR, NRR, NHCOR 및 COOR 중에서 선택되는 어느 하나이고 (상기 R'는 알킬기임),

p는 1 내지 4의 정수이고, q는 1 내지 5의 정수이며, 상기 p 및 q가 각각 복수인 경우 복수의 X 및 복수의 Y는 각각 서로 동일하거나 상이하다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

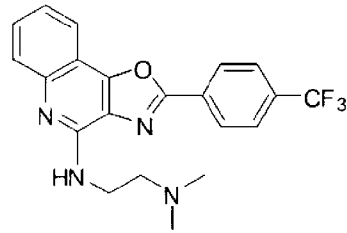
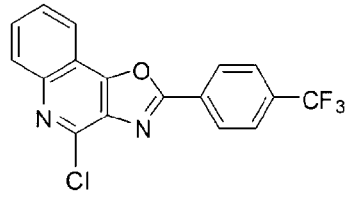
상기 X는 할로젠기, -OR₁, -SR₂, -NHR₃ 또는 -NR₄R₅이고, 상기 R₄와 R₅는 서로 연결되어 고리를 형성할 수 있으며,

상기 R₁ 내지 R₅는 서로 동일하거나 상이하고 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 알킬아민기, 치환 또는 비치환된 알킬싸이올기, 치환 또는 비치환된 아릴기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴기, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬아민기 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬아민기 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

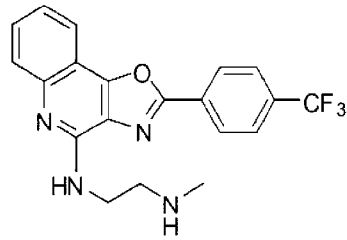
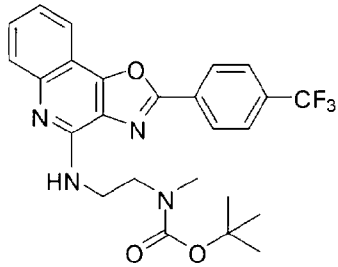
[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 18]로 표시되는 유도체 및 이의 염인 화합물 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물:

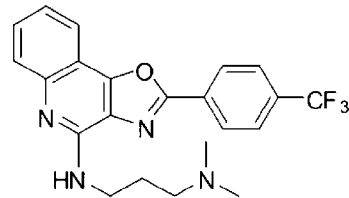
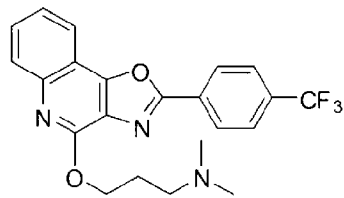
[화학식 2] [화학식 3]



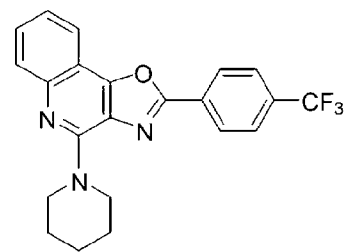
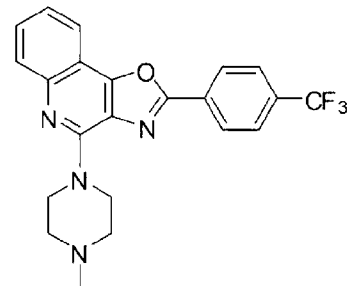
[화학식 4] [화학식 5]



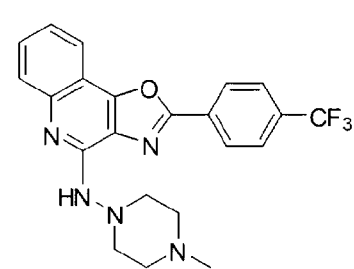
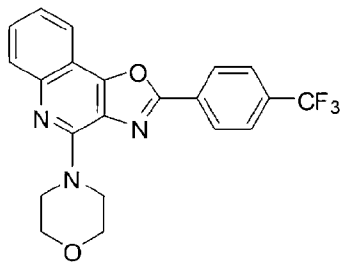
[화학식 6] [화학식 7]



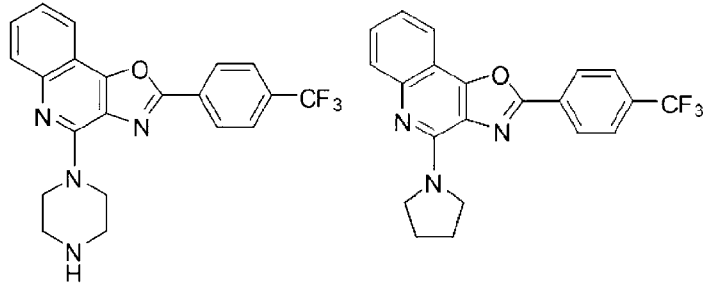
[화학식 8] [화학식 9]



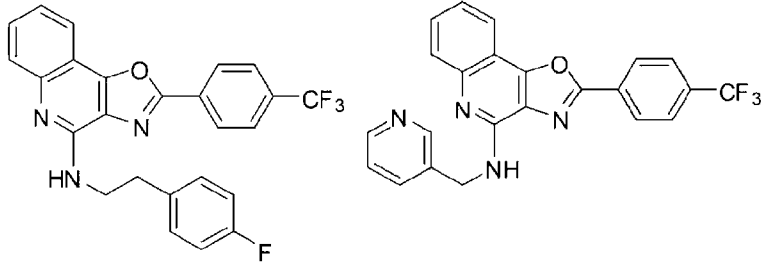
[화학식 10] [화학식 11]



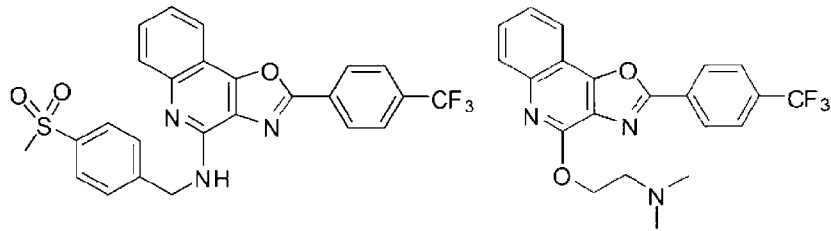
[화학식 12] [화학식 13]



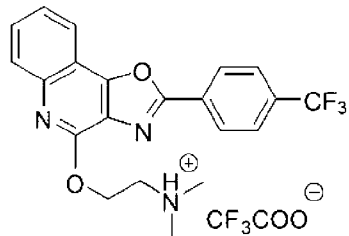
[화학식 14] [화학식 15]



[화학식 16] [화학식 17]



[화학식 18]



[청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴나졸린 유도체 또는 상기 유도체의 염인 화합물은 IL-33 또는 TSLP에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하는 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
 상기 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴놀리논 유도체 또는 상기 유도체의 염인 화합물은 싸이토카인 IL-33과 ST-2 사이의 결합을 저해하거나 싸이토카인 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)와 TSLP 수용체 사이의 결합을 저해하는 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 6] 제1항에 따른 [화학식 1]로 표시되는 4-치환 옥사졸로퀴나졸린 유도체

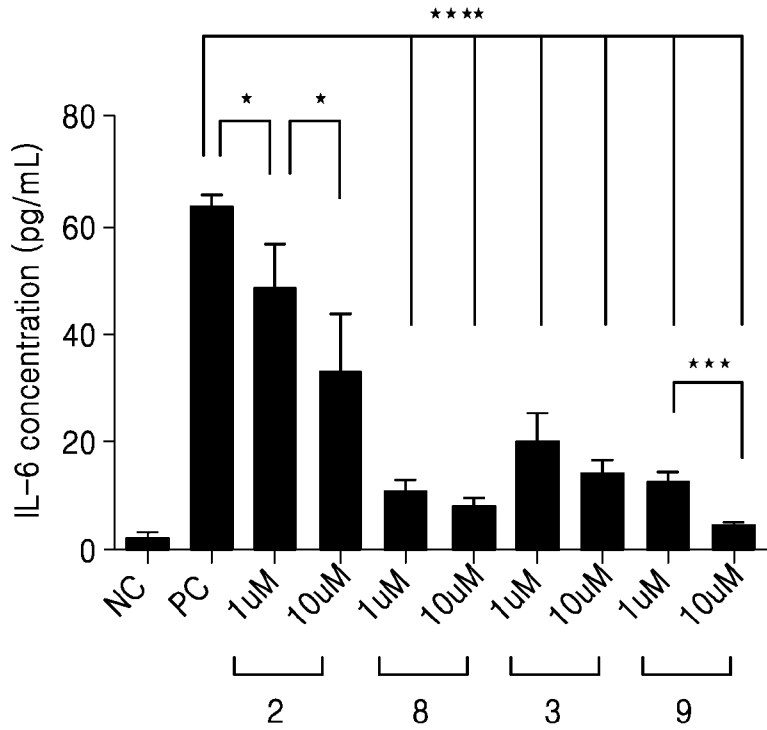
또는 상기 유도체의 염인 화합물을 유효성분으로 함유하고,
약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 알러지성 질환의 예방 또는
치료용 약학 조성물.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 조성물은 IL-33 또는 TSLP에 의한 세포 내 신호 전달을 제어하는
것을 특징으로 하는 알러지성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

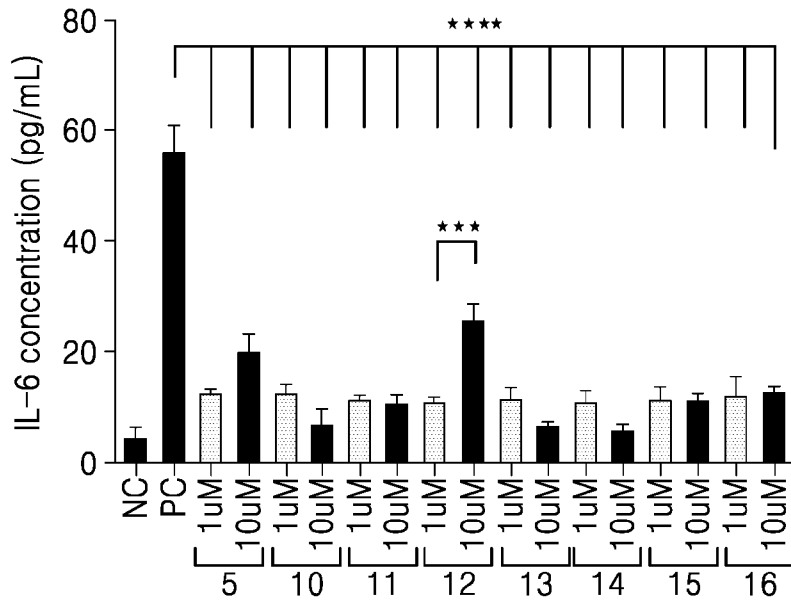
[청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 조성물은 싸이토카인 IL-33과 ST-2 사이의 결합을 저해하거나
싸이토카인 TSLP(thymic stromal lymphopoietin)와 TSLP 수용체 사이의
결합을 저해하는 것을 특징으로 하는 알러지성 질환의 예방 또는 치료용
약학 조성물.

[청구항 9] 제6항에 있어서,
상기 알러지성 질환은 천식, 아토피성 피부염, 두드러기 비염 또는
알러지성 비염 질환인 것을 특징으로 하는 알러지성 질환의 예방 또는
치료용 약학 조성물.

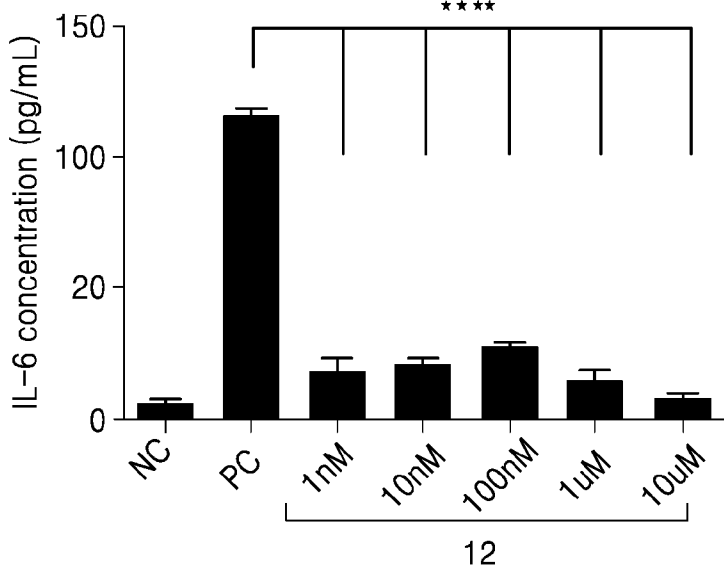
[도1]



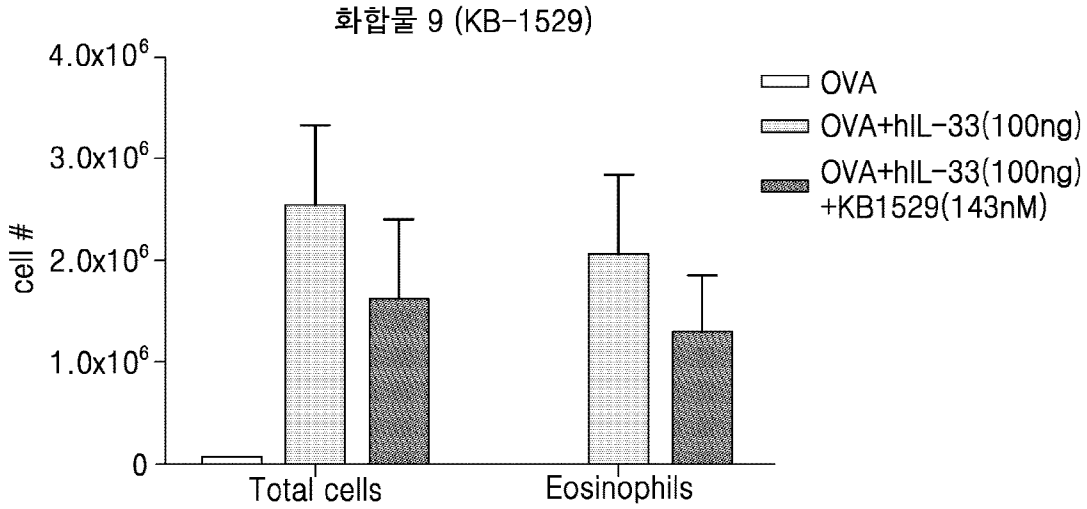
[도2]



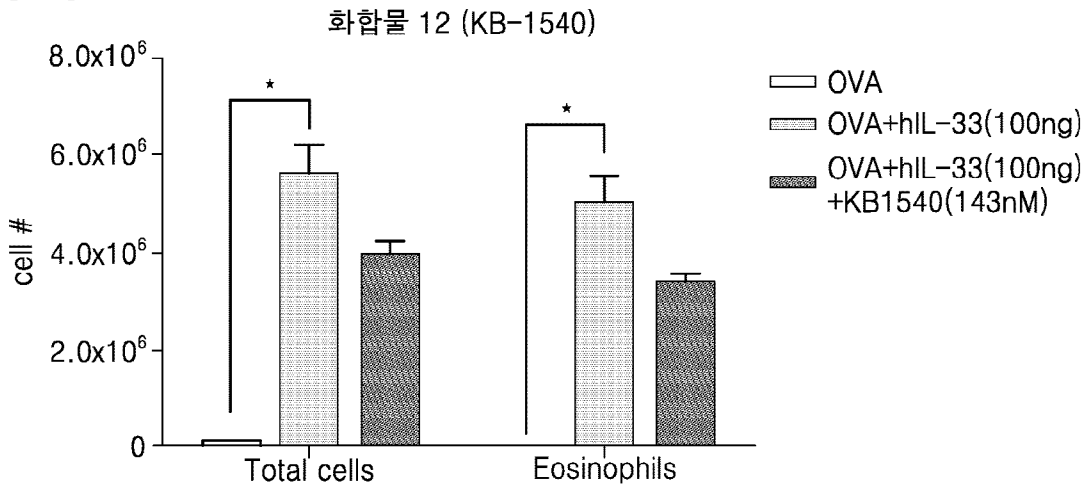
[도3]



[도4]




[도5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/007822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 498/04(2006.01)i, A61K 31/4738(2006.01)i, A61K 31/4745(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i, A61P 11/02(2006.01)i</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 498/04; A61K 31/352; A61K 31/404; A61K 31/4738; A61K 31/519; A61P 25/28; C07D 235/18; C61K 31/47; A61K 31/4745; A61P 37/00; A61P 17/00; A61P 11/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: oxazoloquinolinone, allergy, thymic stromal lymphoprotein		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-1839721 B1 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION, SEJONG CAMPUS) 16 March 2018 See claim 1; paragraphs [0078], [0086], [0099]; table 6.	1-9
A	US 5182290 A (ALBAUGH, P.) 26 January 1993 See the entire document.	1-9
A	WO 2016-136727 A1 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOTTORI UNIVERSITY et al.) 01 September 2016 See the entire document.	1-9
A	KR 10-0919147 B1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 25 September 2009 See the entire document.	1-9
PX	WO 2018-128407 A1 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION, SEJONG CAMPUS) 12 July 2018 See claims 1-8.	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 OCTOBER 2019 (01.10.2019)		Date of mailing of the international search report 01 OCTOBER 2019 (01.10.2019)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/007822

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1839721 B1	16/03/2018	WO 2018-128408 A1	12/07/2018
US 5182290 A	26/01/1993	US 5312822 A US 5451585 A	17/05/1994 19/09/1995
WO 2016-136727 A1	01/09/2016	CN 107427517 A EP 3263109 A1 EP 3263109 A4 JP 2017-136727 A1 US 2018-0117047 A1	01/12/2017 03/01/2018 22/08/2018 30/11/2017 03/05/2018
KR 10-0919147 B1	25/09/2009	CN 100338040 C CN 100615299 A CN 101092400 A DK 1452528 T3 EP 1452528 A1 EP 1452528 A4 EP 1452528 B1 ES 2309213 T3 JP 2010-180232 A JP 4634037 B2 JP 5297414 B2 KR 10-2004-0065223 A PT 1452528 E US 2005-0090472 A1 US 2007-0265283 A1 US 7253154 B2 WO 03-042185 A1	19/09/2007 11/05/2005 26/12/2007 10/11/2008 01/09/2004 16/11/2005 13/08/2008 16/12/2008 19/08/2010 16/02/2011 25/09/2013 21/07/2004 14/10/2008 28/04/2005 15/11/2007 07/08/2007 22/05/2003
WO 2018-128407 A1	12/07/2018	KR 10-2009756 B1	12/08/2019

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))		
C07D 498/04(2006.01)i, A61K 31/4738(2006.01)i, A61K 31/4745(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i, A61P 11/02(2006.01)i		
B. 조사된 분야		
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 498/04; A61K 31/352; A61K 31/404; A61K 31/4738; A61K 31/519; A61P 25/28; C07D 235/18; C61K 31/47; A61K 31/4745; A61P 37/00; A61P 17/00; A61P 11/02		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 옥사졸로퀴놀리논(oxazoloquinolinone), 알러지(allergy), 흉선기질림프단백질(thymic stromal lymphoprotein)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-1839721 B1 (고려대학교 세종산학협력단) 2018.03.16 청구항 1; 단락 [0078], [0086], [0099]; 표 6 참조.	1-9
A	US 5182290 A (ALBAUGH, P.) 1993.01.26 전체 문헌 참조.	1-9
A	WO 2016-136727 A1 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOTTORI UNIVERSITY 등) 2016.09.01 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-0919147 B1 (닛뽕 케미과 가부시키키가이샤) 2009.09.25 전체 문헌 참조.	1-9
PX	WO 2018-128407 A1 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION, SEJONG CAMPUS) 2018.07.12 청구항 1-8 참조.	1-9
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2019년 10월 01일 (01.10.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 10월 01일 (01.10.2019)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1839721 B1	2018/03/16	WO 2018-128408 A1	2018/07/12
US 5182290 A	1993/01/26	US 5312822 A US 5451585 A	1994/05/17 1995/09/19
WO 2016-136727 A1	2016/09/01	CN 107427517 A EP 3263109 A1 EP 3263109 A4 JP 2017-136727 A1 US 2018-0117047 A1	2017/12/01 2018/01/03 2018/08/22 2017/11/30 2018/05/03
KR 10-0919147 B1	2009/09/25	CN 100338040 C CN 100615299 A CN 101092400 A DK 1452528 T3 EP 1452528 A1 EP 1452528 A4 EP 1452528 B1 ES 2309213 T3 JP 2010-180232 A JP 4634037 B2 JP 5297414 B2 KR 10-2004-0065223 A PT 1452528 E US 2005-0090472 A1 US 2007-0265283 A1 US 7253154 B2 WO 03-042185 A1	2007/09/19 2005/05/11 2007/12/26 2008/11/10 2004/09/01 2005/11/16 2008/08/13 2008/12/16 2010/08/19 2011/02/16 2013/09/25 2004/07/21 2008/10/14 2005/04/28 2007/11/15 2007/08/07 2003/05/22
WO 2018-128407 A1	2018/07/12	KR 10-2009756 B1	2019/08/12