



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월27일
(11) 등록번호 10-1205257
(24) 등록일자 2012년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/536 (2006.01) A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7022051(분할)
(22) 출원일자(국제) 2004년06월07일
심사청구일자 2011년09월21일
(85) 번역문제출일자 2011년09월21일
(65) 공개번호 10-2011-0120960
(43) 공개일자 2011년11월04일
(62) 원출원 특허 10-2005-7023349
원출원일자(국제) 2004년06월07일
심사청구일자 2009년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/DK2004/000388
(87) 국제공개번호 WO 2004/108139
국제공개일자 2004년12월16일
(30) 우선권주장
PA 2003 00840 2003년06월06일 덴마크(DK)
(릿면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
W01990006921 A1
W01991019707 A1

(73) 특허권자
아렉시스 악티에블라그
스웨덴 에스-413 46 괴테보리 아르비스 발그렌스 마케
(72) 발명자
린쇼텐 마르셀
스웨덴 에스이-136 49 하닝에 브루세비트스 베그 18
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 3 항

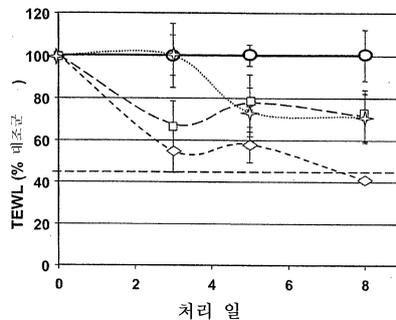
심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 피부 상태 또는 암 치료를 위한 SCCE 저해제로서의 융합된 헤테로사이클 화합물의 용도

(57) 요약

본 발명은 각질층 키모트립신 효소(SCCE)의 헤테로사이클 저해제에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 특정 질환, 특히 피부 질환, 예컨대 소양증뿐 아니라 난소암과 같은 암 치료를 위한 화학식 I 또는 II의 화합물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

PA 2003 00842 2003년06월06일 덴마크(DK)

PA 2003 00843 2003년06월06일 덴마크(DK)

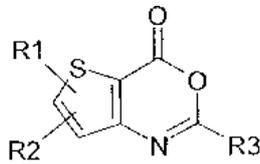
PA 2003 00844 2003년06월06일 덴마크(DK)

특허청구의 범위

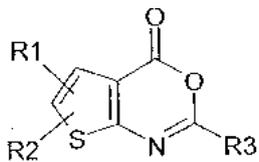
청구항 1

하기 화학식 1 또는 2 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 여드름, 상피 과각화증, 극세포증, 상피 염증, 피부 염증, 소양증, 티눈 및 모공성 각화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 피부 질환의 치료 또는 예방용 약제:

[화학식 1]



[화학식 2]

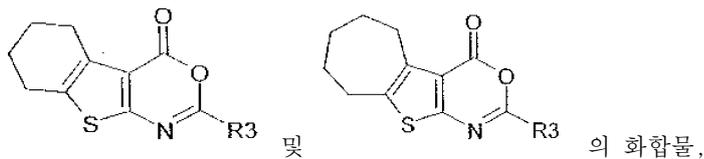


R₁ 및 R₂ 는, 존재한다면, 독립적으로, 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂로 임의 치환된 C₁₋₈-알킬; 할로젠, C₁₋₆-알콕시이거나; 또는 R₁ 및 R₂ 가 인접한 원자들에 결합될 경우에, 함께 부분구조 -(CH₂)_n- (식 중, n= 3, 4 또는 5 임)를 형성하며, 상기 부분구조가 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있고;

R₃ 은 할로젠, CF₃, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, CON(R₄)₂, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시 또는 카르바모일로 각각 임의 치환된 페닐, 1-나프틸, 4-피리디닐, 2-푸라닐 또는 2-티에닐이고;

R₄ 는 C₁₋₄-알킬, C₂₋₄-알케닐, C₂₋₄-알키닐, C₃₋₆-시클로알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시이며,

단, 화학식 1 또는 2 의 화합물에서



- 6-에틸-2-(2-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- 6-메틸-2-나프탈렌-1-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- 6-에틸-2-ο-톨릴-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- 6-에틸-2-(4-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- 2-(2-클로로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,

- 2-페닐-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- 2-푸란-2-일-5,6-디메틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- 2-(4-플루오로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- 2-(4-브로모-페닐)-6-에틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- 6-(2-클로로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- 6-푸란-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- 6-페닐-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- 6-(4-플루오로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 및
- 6-티오펜-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥소-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온은 제외한다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 피부 질환이 소양증인 약제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 피부 질환이 여드름, 티눈 또는 모공성 각화증인 약제.

청구항 4

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 고양된 세린 프로테아제 각질층 키모트립신 효소 (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme:SCCE) 활성을 저해하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 더욱이 질환 치료를 위한, 더 상세하게는 피부 질환 및 난소암 치료를 위한 화학식 I 및 II 의 SCCE 저해제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 단백질 분해 효소는 특이성 및 기능에 대한 범위가 광범위하다. 결과적으로, 그것은 세포 및 조직의 병리학상뿐 아니라 생리학상의 수많은 반응에도 공헌한다. 특정 저해제를 설계할 수 있는 가능성으로, 프로테아제는 질환 치료용 신규 약물로 관심 대상이 되었다.

[0003] 세린 프로테아제 각질층 키모트립신 효소 (SCCE; EC 3.4.21.-; Swiss Prot P49862, 또한 kallikrein 7이라고 불림; (WO 95/00651; Hansson L, et al T. Cloning, expression and characterization of stratum corneum chymotryptic enzyme. A skin-specific human serine proteinase. J Biol Chem 1994, 269:19420-19426; Yousef et al. The KLK7 (PRSS6) gene, encoding for the stratum corneum chymotryptic enzyme is a new member of the human kallikrein gene family - genomic characterization, mapping, tissue expression and hormonal regulation. Gene 2000, 254: 119-128) 는 우선적으로 각질상피종 내에서 발현된다. 여러 연구에서는 SCCE 가 결합체(desmosome)의 세포간 부분을 분해하여 각질화 세포의 박리에 기여할 수 있음을 제안했다 (Egelrud T. Desquamation in the stratum corneum. Acta Derm Venereol 2000, 208: 44-45). 각질층 추출물에서, SCCE 는 총 단백질 가수분해 활성에 대한 주요 부분에 책임이 있으며, 예를 들면, 프로테아제 활성화 세포 표면 수용체 (Mactarlane S R. et al. Proteinase-activated receptors. Pharmacol Rev 2001, 53: 245-282)의 또는 항염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 전구체의 활성화제(Nylander Lundqvist E, Egelrud T. Formation of active IL-1 beta from pro-IL-1 beta catalyzed by stratum corneum chymotryptic enzyme in vitro. Acta Derm Venereol 1997: 77: 203-206)로서 역할을 함으로써, 피부 병리생리학에서 잠재적인 역할을 갖는 것으로 여겨진다.

[0004] 더욱이, SCCE는 건선 장애 (Ekholm E, Egelrud T. Stratum corneum chymotryptic enzyme in psoriasis. Arch Dermatol Res 1999, 291: 195-200) 및 아토피성 피부염의 만성 장애 (Hansson L, et al. Epidermal

overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice; a model for chronic itchy dermatitis. J Invest Dermatol. 2002, 118: 444-449)에서 상향 조절되는 것으로 관찰되어졌다. 상기 결과 모두는, 만성 염증, 표피 과증식 및 벗겨짐(scaling)이 특징적인 두 질환에서 SCCE의 케라티노사이트 발현시 방해가 있음을 보여준다. 피부에 존재하는 SCCE의 증가된 활성은 실제로 피부 병리생리학에 중요한 역할을 하며, SCCE 활성의 저해제 용도는 피부 질환 치료에 대해 신규한 치료학적 요소를 나타낸다.

[0005] 바이러스의 프로모터 하에서 인간 scce mRNA를 과발현하는 이식유전자(transgenic) 마우스가 제조되었다 (WO 02/062135). 관찰된 표현형 변화만이 피부에서 발견되었고, 그것은 인간의 만성 염증성 피부 질환에서 보인 것과 유사한 몇 가지의 조직학적 변화를 보여주었다. 이식유전자 마우스는 초기저 상피 케라티노사이트에서 인간 SCCE를 발현했고, 상피 두께 증가, 과각화증 및 대식세포 및 과립성 백혈구로 이루어진 진피 침윤물을 포함한 병리학상 피부 변화가 발생하는 것이 발견되었다. 또한, 케라티노사이트 분화 방해, 상피 과증식, 경피수분손실량 증가 및 케라티노사이트에 의한 MHC II 발현 유도가 존재했다. 게다가 노화하면서, 이식유전자 동물의 대다수는 심각한 가려움의 증상을 보인다 (Hansson L, et al. Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice; a model for chronic itchy dermatitis. J Invest Dermatol. 2002, 118: 444-449; Ny A, Egelrud T. Transgenic mice overexpressing a serine protease in the skin: Evidence of Interferon γ -independent MHC II expression by Epidermal Keratinocytes. Acta Derm Venereol. 2003, 83:323-327; Ny A, Egelrud T. Epidermal hyperproliferation precedes decreased skin barrier function in mice overexpressing stratum corneum chymotryptic enzyme. Acta Derm Venereol. 2004, 84:18-22). 상기 이식유전자 마우스는 신규 치료 전략 개발 및 SCCE의 치료학적으로 유용한 저해제 평가에서 유용한 인간 피부 질환용 동물 모델을 제공할 것이다.

[0006] SCCE 는 또한 난소암에서 매우 과발현되는 것으로 보인다 (Tanimoto H. et al. The stratum corneum chymotryptic enzyme that mediates shedding and desquamation of skin cells is highly overexpressed in ovarian tumour cells. Cancer 1999, 86:2074-82; Kyriakopoulou LG, et al. Prognostic value of quantitatively assessed KLK7 expression in ovarian cancer. Clin Biochem 2003, 36:135-43). 따라서 SCCE 활성 저해는 난소암 치료에서 신규의 치료학적 요소로서 여겨진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

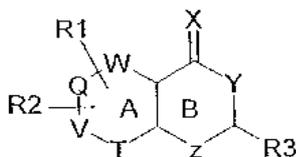
[0007] 본 발명의 개요

[0008] 이제 SCCE의 활성은 화학식 I 또는 II 의 화합물에 의해 저해될 수 있음이 발견되었다. 더욱이, 상기 화합물은 특히 국소적으로 적용되었을 때, 염증성 피부 질환과 같은 피부 질환 완화에 유효하다는 것이 발견되었다.

과제의 해결 수단

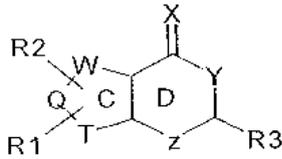
[0009] 따라서, 제 1 관점에서, 본 발명은 피부 질환의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한, 화학식 I 또는 II 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다:

[0010] [화학식 I]



[0011]

[0012] [화학식 II]



[0013]

[0014] [식 중,

[0015] X 는 O 또는 S 이고; Y 는 독립적으로 O, S, NH, 또는 N(질소 원자가 이중 결합을 통해 인접한 탄소 원자에 결합할 경우임)이고; Z 는 독립적으로 O, NH, 또는, N(질소 원자가 이중 결합을 통해 인접한 탄소 원자에 결합할 경우임)이고;

[0016] W, Q, V 및 T 는 독립적으로 CH, CH₂, S, N, 또는 O 이고;

[0017] 고리 A, 고리 B, 고리 C 및 고리 D 는 방향족, 포화 또는 부분 포화될 수 있고;

[0018] R₁ 및 R₂ 는, 존재한다면, 독립적으로, 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 로 각각 임의 치환된 C₁₋₈-알킬, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐 또는 C₃₋₆-시클로알킬; H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, CON(R₄)₂, CONHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 알킬페닐, 또는 테트라졸이거나;

[0019] 또는 R₁ 및 R₂ 는, 고리 A 또는 고리 C 의 인접한 원자들에 결합될 때, 함께 부분구조 -(CH₂)_n- (식 중, n = 1~5 임)을 형성하고, 이 때 상기 부분구조에서 1, 2 또는 3 개의 CH₂ 단위는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자에 의해 임의 대체될 수 있으며, 상기 각각의 헤테로원자는 O, S, NH, 및 N (질소 원자가 이중 결합을 통해 인접한 원자에 결합할 경우임)으로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택되고, 상기 부분 구조는 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆ 알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄, 또는 CON(R₄)₂ 로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있고;

[0020] R₃ 은 하나 이상의 할로젠, CF₃, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, CON(R₄)₂, CONHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 알킬페닐, 테트라졸, C₁₋₈-알킬, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐 또는 C₃₋₆-시클로알킬로 각각 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 C₁₋₈-알킬, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐 또는 C₃₋₆-시클로알킬은 할로젠, CF₃, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, CON(R₄)₂, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄ 알콕시 또는 카르바모일로 임의 치환되고;

[0021] R₄ 는 C₁₋₄-알킬, C₂₋₄-알케닐, C₂₋₄-알키닐, C₃₋₆-시클로알킬, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴옥시이다].

발명의 효과

[0022] 다른 관점에서, 본 발명은 암 치료용 약제 제조를 위한, 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0023] 또 다른 관점에서, 본 발명은 포유동물의 손상된 피부 장벽 조절 및/또는 정상화 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 I 또는 II의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을, 그것을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0024] 추가적인 관점에서, 본 발명은 피부 질환의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을, 그것을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0025] 또한 추가적인 면에서, 본 발명은 암을 앓는 포유동물의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을, 그것을 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0026] 더욱더 추가적인 면에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화장 또는 피부관리용 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 국소 투여에 적합한 형태이며, 크림, 연고, 로션, 도포약, 젤, 페이스트, 스틱, 스프레이, 샴푸, 비누, 헤어 컨디셔너 및 파우더더로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 또한 또 다른 면에서, 본 발명은 화장 피부 상태의 예방 또는 치료를 위한, 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0028] 본 발명의 또 다른 면은 하기의 개시 및 첨부된 청구항으로부터 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1 은 국소적으로 적용된 SCCE 저해제, 화합물 I-3 (2-(2-요오도-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온)의 이식유전자 SCCE 마우스에서의 경피수분 손실량 (TEWL)에 대한 효과를 나타낸다. □ = 30 μM 저해제, ☆ = 300 μM 저해제, ○ = 대조군 (비히클), ◇ = 베타메타존, ---- = 야생형 마우스의 정상 TEWL 수준이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 정의

[0031] 본 문맥에서, 용어 "C₁₋₈-알킬" 은 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미하며, 여기서 사슬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸과 같이 한 개 내지 8 개의 탄소 원자를 가진다. 분지형 탄화수소 사슬은 임의 탄소에서 탄화수소 사슬과 치환된 C₁₋₈-알킬을 의미한다.

[0032] 본 문맥에서, 용어 "C₂₋₈-알케닐"은 2 개 내지 8 개의 탄소 원자를 가지고 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형의 탄화수소를 의미한다. C₂₋₈-알케닐기의 설명이 되는 실례에는 알릴, 호모-알릴, 비닐, 크로틸, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐 및 옥테닐이 포함된다. 하나 이상의 이중 결합을 가진 C₂₋₈-알케닐기의 설명이 되는 실례에는 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 헵타디에닐, 헥사트리에닐, 헵타트리에닐 및 옥타트리에닐기뿐 아니라 상기의 분지형도 포함된다. 이중 결합(들)의 위치는 탄소 사슬 중 임의 위치에 있다.

[0033] 본 문맥에서, 용어 "C₂₋₈-알킬닐"은 2 개 내지 8 개의 탄소 원자를 포함하고 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. C₂₋₈-알킬닐기의 설명이되는 실례에는 아세틸렌, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐 및 옥티닐기뿐 아니라 상기의 분지형도 포함된다. 하나 이상의 결합은 당업자에게 알려진 "C₂₋₈-알킬닐"이 디-인(di-yne) 또는 에네디-인인 것과 같이 불포화될 수 있다. 삼중 결합(들)의 위치는 탄소 사슬 중 임의 위치일 수 있다.

[0034] 본 문맥에서 용어 "C₃₋₆-시클로알킬"은 탄소 원자를 포함하는 3-,4-,5- 및 6-원 고리이며, 여기서 모든 탄소-탄소 결합은 포화된다. 구체적인 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함된다.

[0035] 본원에서 사용된 용어 "C₂₋₆-알콕시"는 C₁₋₆-알킬-옥시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펀톡시 및 헥속시를 의미한다.

[0036] 본원에서 사용된 용어 "C₁₋₆-알킬티오"는 직쇄형 또는 분지형 C₁₋₆-알킬을 지칭하며, 이 때 탄소 원자는 황 원자와 공유 결합된다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

- [0038] 본 문맥에서, 용어 "아릴"은 탄소환식 방향족 고리 또는 고리계를 의미한다. 게다가, 용어 "아릴"은 융합된 고리계를 포함하며, 여기서 2개 이상의 아릴 고리는 화학 결합을 공유한다. 본 문맥에서, 용어 "헤테로아릴"은 아릴기를 의미하며, 방향족 고리에서의 하나 이상의 탄소 원자는 하나 이상의 헤테로원자, 예컨대 질소, 황, 인 또는 산소로 대체된다. 더욱이, 본 문맥에서, 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 아릴 고리 및 하나 이상의 헤테로아릴 고리 또는 둘 이상의 헤테로아릴이 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다.
- [0039] "아릴" 및 "헤테로아릴"의 구체적인 예에는 임의 치환된 페닐, 비페닐, 인덴, 플루오렌, 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), 안트라센 (1-안트라세닐, 2-안트라세닐, 3-안트라세닐), 티오펜 (2-티에닐, 3-티에닐), 푸릴 (2-푸릴, 3-푸릴), 인돌릴, 옥사디아졸릴, 이소옥사졸릴, 퀴나졸린, 플루오레닐, 잔테닐, 이소인다닐, 벤즈히드릴, 아크리디닐, 티아졸릴, 피롤릴 (2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴 (1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴 (2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴 (2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디), 피리미디닐 (2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐), 피라지닐, 피리다지닐 (3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐), 퀴놀릴 (2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴 (1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐(2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디히드로벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 벤조[b]티오펜 (2-벤조[b]티오펜, 3-벤조[b]티오펜, 4-벤조[b]티오펜, 5-벤조[b]티오펜, 6-벤조[b]티오펜, 7-벤조[b]티오펜), 2,3-디히드로-벤조[b]티오펜 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]티오펜), 인돌릴 (1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴 (1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤즈옥사졸릴 (1-벤즈옥사졸릴, 2-벤즈옥사졸릴), 벤조티아졸릴 (1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카르바졸릴 (1-카르바졸릴, 2-카르바졸릴, 3-카르바졸릴, 4-카르바졸릴), 5H-디벤즈[b,f]아제핀(5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀(10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-4-일, 및 10,11-디히드로-5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-일)가 포함된다.
- [0040] 용어 "이탈기"는, 이에 한정되지는 않지만, 할로젠, 술포네이트 또는 아실기를 포함한다. 기타 적합한 이탈기가 당업자에게는 명백할 것이다.
- [0041] 용어 "보호기"(PG)는 하기 특징을 보이는 화학기를 지칭한다: 1) 선택적으로 원하는 관능성과 상당량으로 반응해, 보호가 요구되는 계획된 반응에 안정한 보호된 기질을 제공하고; 2) 보호된 기질로부터 선택적으로 제거가능하여 원하는 관능성을 양산하고; 3) 상기 보호된 반응에서 생산된 기타 관능기(들)과 용화하는 반응물에 의해 상당량 제거가능하다. 보호기에는 하기로 한정되지는 않지만 하기를 포함한다: CH₃, 벤질 (Bn), 부틸옥시 카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz), 9-플루오레닐메톡시 카르보닐 (Fmoc) 또는 토실(Ts)기. 당업자는 기타 질소 보호기를 알 것이다. 보호기의 예로는 예컨대 문헌[Greene et al.(1991) Protective Groups in Organic Chemistry, 2" Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)]에서 찾을 수 있다.
- [0042] "커플링제"는 산 또는 활성산의 산 유도체와 아민, 페놀, 알코올 또는 산의형성에 적합한 제제로, 이에 제한되는 것은 아니지만 히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 그의 유도체 및 디시클로헥실카르보디이미드 및 에틸디메틸아미노프로필 카르보디이미드 (DCC, EIDAC)와 같은 카르보디이미드를 포함한다. 당업자는 적합한 커플링제를 알 것이다. 활성산은 이에 제한되는 것은 아니지만 산염화물, 산무수물, 에스테르 및 유사 유도체를 포함한다.
- [0043] "폐환을 도입할 수 있는 제제"는 물 흡수 하에서 조합된 가수분해 및 폐환을 도입할 수 있는 제제를 의미한다. 이것은 이에 제한되는 것은 아니지만 유기 및 무기 산무수물, 예컨대 아세트산무수물 및 P₂O₅, 무기산, 예를

들면, 농축 황산, 인산 등, 산염화물, 예컨대, SOCl_2 , PCl_5 및 POCl_3 을 포함한다.

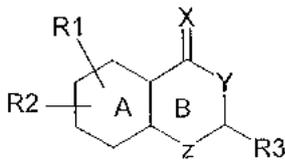
- [0044] "임의" 또는 "임의적으로"란 이어서 설명된 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있는 것 및 상기 설명이, 상기 사건 또는 상황이 발생하는 예시 및 발생하지 않는 예시를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "아릴... 임의 치환된"은 아릴이 치환될 수 있거나 치환될 수 없는 것 및 상기 설명이 비치환된 아릴 및 치환이 일어난 아릴 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.
- [0045] "치료"란 임의 증상 또는 전개된 질환 상태를 예방 또는 상기 증상 또는 이미 전개된 질환 상태를 치료 또는 완화하기 위해, 본원에서 개시된 화합물의 치료학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 의미한다. 따라서, 용어 "치료"란 예방 치료를 포함하는 것을 의미한다.
- [0046] 약어 "SCCE"는 본 문맥에서 각질층 키모트립신 효소를 지칭한다.
- [0047] 상기에서 정의된 특정 용어는 상기 화학식 I 및 II에서 한번 이상 발생할 수 있고, 그러한 발생이 일어날 때, 용어는 서로 독립적으로 정의되어야 한다.
- [0048] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가지고, 분리된 입체 이성질체(광학 이성질체), 순수 또는 부분적으로 정제된 입체 이성질체 또는 그의 라세미산 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이 의도되었다.
- [0049] 본원에서 설명된 화학식 I 또는 II의 화합물은 유효한 SCCE 저해제인 것으로 이해될 수 있다. 그러나, 화학식 I 또는 II의 개별 화합물 간의 저해 효율의 일정 변화가 존재하기 때문에, 본 발명자들은 화학식 I 또는 II의 화합물의 저해 효율을 분석하기 위해 사용할 수 있는 적합한 예비 분석을 제공했다. 예를 들면, 실시예 1에서 설명된 "SCCE 저해제 시험"은 화합물의 효과를 처음에 검사하는데 수행할 수 있는 간단한 시험이다. 따라서, 여기서 개시된 방법 및 용도에 바람직한 화학식 I 또는 II의 화합물은 "SCCE 저해제 시험"에서 분석될 때, 5 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖는 화합물이다. 본원에서 설명된 "SCCE 저해제 시험"에서 검정될 때, 보다 바람직하게, 상기 화합물은 4 μM 미만의 IC_{50} 값을 갖고, 보다 더 바람직하게는 3 μM 미만의 IC_{50} 값을 가지며, 훨씬 더 바람직하게는 2 μM 미만의 IC_{50} , 가장 바람직하게는, 1 μM 미만의 IC_{50} 값, 예컨대 0.5 μM 미만의 IC_{50} 을 가진다.
- [0050] 대안적으로, 본원에서 개시된 방법 및 용도에 바람직한 화학식 I 또는 II의 화합물은, 본원에서 설명된 "SCCE 저해제 시험"에서 검정될 때, 상기 화합물의 IC_{50} 값과 2-페닐-벤조[d][1,3]옥사진-4-온의 IC_{50} 값 간의 비율이 2.5 미만인 화합물이다. 본원에서 설명된 "SCCE 저해제 시험"에서 검정될 때, 보다 바람직하게는, 비율이 2.0 미만, 보다 더 바람직하게는 1.5 미만, 훨씬 더 바람직하게는 1.0 미만, 가장 바람직하게는 0.25 미만과 같은 0.5 미만이다.
- [0051] 고리계
- [0052] 화학식 I 및 II는 이에 제한되지는 않지만, 하기 유형의 고리계를 포함한다(치환기 R_1 , R_2 및 R_3 을 가진 것 모두는 화학식 I 및 II에서 나타낸 대로, 및 상기 및 제 1 항에서 정의된 대로 위치했음):
- [0053] 벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0054] 벤조[e][1,3]옥사진-4-온,
- [0055] 벤조[d][1,3]옥사진-4-티온,
- [0056] 3H-퀴나졸린-4-온,
- [0057] 3H-퀴나졸린-4-티온,
- [0058] 벤조[d][1,3]티아진-4-온,
- [0059] 티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0060] 티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0061] 티에노[3,2-e][1,3]옥사진-4-온,
- [0062] 티에노[2,3-e][1,3]옥사진-4-온,

- [0063] 티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-티온,
- [0064] 티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-티온,
- [0065] 3H-티에노[3,2-d]피리미딘-4-티온,
- [0066] 3H-티에노[2,3-d]피리미딘-4-티온,
- [0067] 3H-티에노[3,2-d]피리미딘-4-온,
- [0068] 3H-티에노[2,3-d]피리미딘-4-온,
- [0069] 1,6-디티아-4-아자-인텐-7-온,
- [0070] 티에노[2,3-d][1,3]티아진-4-온,
- [0071] 피리도[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0072] 피라지노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0073] 피리미도[4,5-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0074] 피라졸로[1,3]옥사진-4-온,
- [0075] 이미다조[1,3]옥사진-4-온,
- [0076] 피페리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0077] 피페라지노[1,3]옥사진-4-온,
- [0078] 모르폴리노[1,3]옥사진-4-온,
- [0079] 피롤리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0080] 피롤리노[1,3]옥사진-4-온,
- [0081] 이미다졸리노[1,3]옥사진-4-온,
- [0082] 피라졸리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0083] 피라노[1,3]옥사진-4-온,
- [0084] 피리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0085] 피리다지노[1,3]옥사진-4-온,
- [0086] 피리미디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0087] 피라지노[1,3]옥사진-4-온,
- [0088] 푸라노[1,3]옥사진-4-온,
- [0089] 피롤로[1,3]옥사진-4-온,
- [0090] 이소옥사졸로[1,3]옥사진-4-온,
- [0091] 이소티아졸로[1,3]옥사진-4-온,
- [0092] 푸라자노[1,3]옥사진-4-온,
- [0093] 테트라히드로푸라노[1,3]옥사진-4-온,
- [0094] 테트라히드로티오페노[1,3]옥사진-4-온,
- [0095] 이미다졸리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0096] 피라졸리노[1,3]옥사진-4-온,
- [0097] 옥사티오라노[1,3]옥사진-4-온,
- [0098] 옥사졸로[1,3]옥사진-4-온,

- [0099] 이소티아졸리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0100] 티아졸리디노[1,3]옥사진-4-온,
- [0101] 티아졸로[1,3]옥사진-4-온,
- [0102] 옥사디아졸로[1,3]옥사진-4-온,
- [0103] 티아디아졸로[1,3]옥사진-4-온,
- [0104] 5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0105] 5,6,7,8-테트라히드로-1-옥사-9-티아-3-아자-플루오렌-4-온,
- [0106] 5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-티온,
- [0107] 5,6,7,8-테트라히드로-3,9-디옥사-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0108] 5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-아자-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0109] 5,6,7,8-테트라히드로-3H-벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4-티온,
- [0110] 5,6,7,8-테트라히드로-3H-벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4-온,
- [0111] 5,6,7,8-테트라히드로-3,9-디티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0112] 2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- [0113] 2,3-디히드로-1H-7-옥사-8-티아-5-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- [0114] 2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-티온,
- [0115] 1,2,3,5-테트라히드로-8-티아-5,7-디아자-시클로펜타[a]인텐-4-티온,
- [0116] 1,2,3,5-테트라히드로-8-티아-5,7-디아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- [0117] 2,3-디히드로-1H-5,8-디티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- [0118] 2,3-디히드로-1H-5,8-디옥사-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- [0119] 1,2,3,8-테트라히드로-5-옥사-7,8-디아자-시클로펜타[a]인텐-4-온,
- [0120] 6,7,8,9-테트라히드로-5H-3-옥사-10-티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온,
- [0121] 6,7,8,9-테트라히드로-5H-1-옥사-10-티아-3-아자-벤조[a]아줄렌-4-온,
- [0122] 6,7,8,9-테트라히드로-5H-3-옥사-10-티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-티온,
- [0123] 3,5,6,7,8,9-헥사히드로-10-티아-1,3-디아자-벤조[a]아줄렌-4-티온,
- [0124] 3,5,6,7,8,9-헥사히드로-10-티아-1,3-디아자-벤조[a]아줄렌-4-온,
- [0125] 6,7,8,9-테트라히드로-5H-3,10-디티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온,
- [0126] 6,7,8,9-테트라히드로-5H-3,10-디옥사-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온, 또는
- [0127] 5,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-옥사-1,10-디티아-벤조[a]아줄렌-4-온.

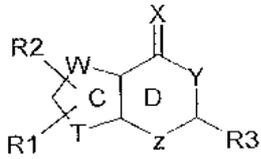
- [0128] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 코리 A 는 임의 헤테로원자를 포함하지 않고, 코리 C 는 하나 이상의 황 원자를 포함한다. 따라서, 본 발명의 바람직한 구현예에서, 화합물은 하기의 화학식 Ia 또는 IIa이다:

[0129] [화학식 Ia]



[0130]

[0131] [화학식 IIa]



[0132]

[0133] [식 중,

[0134] X 는 O 또는 S 이고; Y 는 독립적으로 O, S, NH, 또는 N (질소 원자가 이중 결합을 통해 인접한 탄소 원자에 결합한 경우임)이고; Z 는 독립적으로 O, NH, 또는 N (질소 원자가 이중결합을 통해 인접한 탄소 원자에 결합한 경우임)이고;

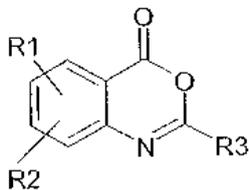
[0135] T 및 W 는 CH, CH₂ 또는 S 이며, 이 때 T 및 W 중 하나는 S 이고;

[0136] 고리 A, 고리 B, 고리 C 및 고리 D 는 방향족, 포화 또는 부분 포화될 수 있다].

[0137] 더욱 바람직하게는, X, Y 및 Z 중 어떤 것도 황이 아니고, 즉, 상기 화학식 Ia 및 IIa 를 나타내는 X 는 O 이고; Y 는 독립적으로 O, NH, 또는 N (질소 원자가 이중 결합을 통해 인접한 탄소 원자에 결합될 경우임) 이고; Z 는 독립적으로 O, NH, 또는 N (질소 원자가 이중 결합을 통해 인접한 탄소 원자에 결합될 경우임) 이고; T 및 W 는 CH, CH₂ 또는 S 이며, 이 때 T 및 W 중 하나는 S이다. 보다 더욱 바람직한 구현예에서, 고리 B 및 D 는 두 개의 질소 원자를 함유하지 않는다; 훨씬 더욱 바람직한 구현예에서, 고리 A 및 C 는 방향족 이고 고리 B 및 고리 D 는 부분적으로 포화되었다.

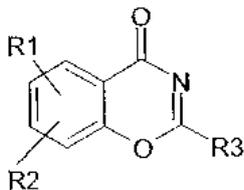
[0138] 따라서, 화학식 Ia 또는 IIa 를 가진 화합물의 바람직한 예에는 하기가 포함된다(R₁, R₂, R₃ 는 상기 정의된 바와 같다):

[0139] 하기 화학식의 벤조[d][1,3]옥사진-4-온;



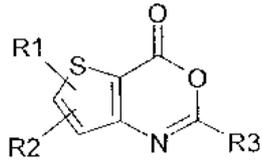
[0140]

[0141] 하기 화학식의 벤조[e][1,3]옥사진-4-온;



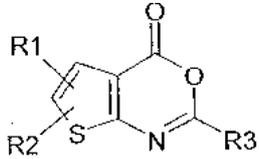
[0142]

[0143] 하기 화학식의 티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온;



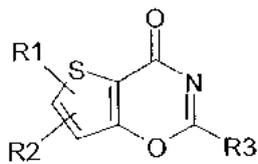
[0144]

[0145] 하기 화학식의 티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온;



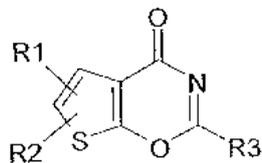
[0146]

[0147] 하기 화학식의 티에노[2,3-e][1,3]옥사진-4-온



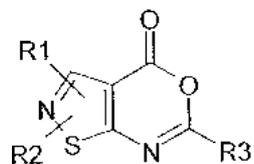
[0148]

[0149] 하기 화학식의 티에노[3,2-e][1,3]옥사진-4-온;



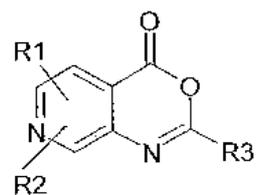
[0150]

[0151] 하기 화학식의 이소티아졸로[5,4-d][1,3]옥사진-4-온;



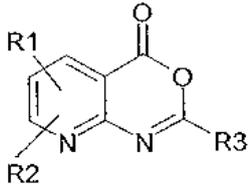
[0152]

[0153] 하기 화학식의 피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4-온;



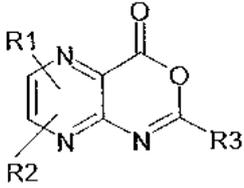
[0154]

[0155] 하기 화학식의 피리도[2,3-d][1,3]옥사진-4-온;



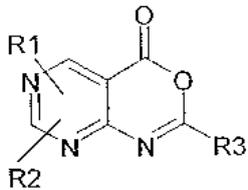
[0156]

[0157] 하기 화학식의 피라지노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온;



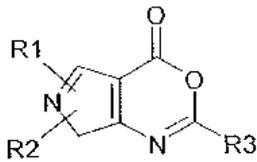
[0158]

[0159] 하기 화학식의 피리미도[4,5-d][1,3]옥사진-4-온;



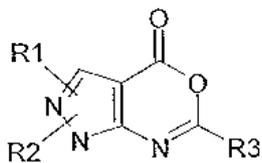
[0160]

[0161] 하기 화학식의 피롤로[3,4-d][1,3]옥사진-4-온;



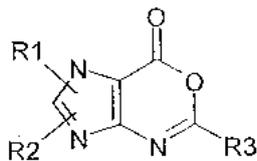
[0162]

[0163] 하기 화학식의 피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4-온;



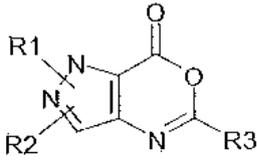
[0164]

[0165] 하기 화학식의 이미다조[4,5-d][1,3]옥사진-4-온;



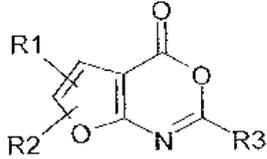
[0166]

[0167] 하기 화학식의 피라졸로[4,3-d][1,3]옥사진-4-온;



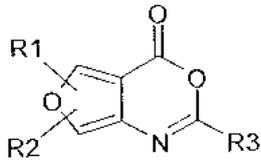
[0168]

[0169] 하기 화학식의 푸로[2,3-d][1,3]옥사진-4-온;



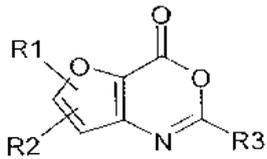
[0170]

[0171] 하기 화학식의 푸로[3,4-d][1,3]옥사진-4-온;



[0172]

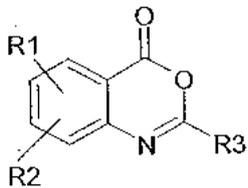
[0173] 하기 화학식의 푸로[3,2-d][1,3]옥사진-4-온;



[0174]

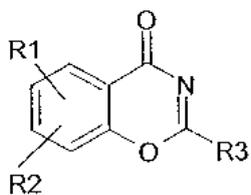
[0175] 상기에서 언급된 화합물 Ia 또는 IIa 의 바람직한 화합물의 예 중에서, 하기 화합물이 특히 바람직하다 (R₁, R₂, R₃ 은 상기에서 정의된 바와 같다):

[0176] 하기 화학식의 벤조[d][1,3]옥사진-4-온;



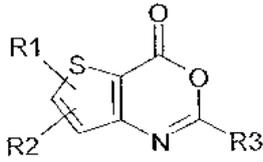
[0177]

[0178] 하기 화학식의 벤조[e][1,3]옥사진-4-온;



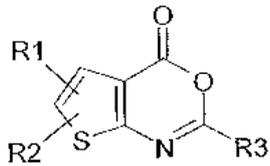
[0179]

[0180] 하기 화학식의 티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온;



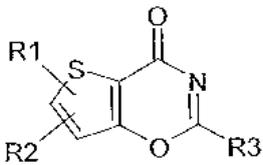
[0181]

[0182] 하기 화학식의 티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온;



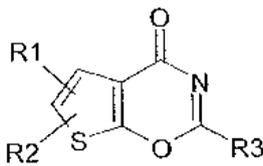
[0183]

[0184] 하기 화학식의 티에노[2,3-e][1,3]옥사진-4-온;



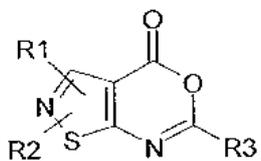
[0185]

[0186] 하기 화학식의 티에노[3,2-e][1,3]옥사진-4-온;



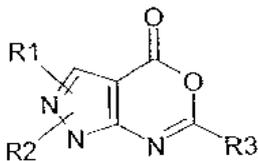
[0187]

[0188] 하기 화학식의 이소티아졸로[5,4-d][1,3]옥사진-4-온;



[0189]

[0190] 하기 화학식의 피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4-온;



[0191]

[0192] R₁ 및 R₂ 치환기

[0193] 상기에서 지시된 대로, R₁ 및 R₂ 은 존재한다면, 독립적으로, 할로겐, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 로 각각 임의 치환된 C₁₋₈-알킬, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알

키널 또는 C₃₋₆-시클로알킬; H, 할로젠, CF₃, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, CON(R₄)₂, CONHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 알킬페닐 또는 테트라졸이거나;

[0194] 또는 R₁ 및 R₂ 는, 고리 A 또는 고리 C 의 인접한 원자에 결합될 때, 함께 부분구조 -(CH₂)_n-을 형성하며, 여기서 n = 1~5 이고, 이 때 상기 부분에서 1, 2 또는 3 개의CH₂ 단위는 1,2 또는 3 개의 헤테로 원자에 의해 임의 대체될 수 있으며, 상기 각각의 헤테로원자는 질소 원자가 이중 결합을 통해 인접 원자와 결합할 경우에, O, S, NH 및 N으로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택되고, 상기 부분구조는 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆ 알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택된 1,2 또는 3 개의 치환기와 임의 치환될 수 있다.

[0195] 본 발명의 바람직한 구현예에서, R₁ 및 R₂ 는, 존재한다면, 독립적으로 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂와 임의 치환된 C₁₋₈-알킬; 할로젠, C₁₋₆-알콕시이고;

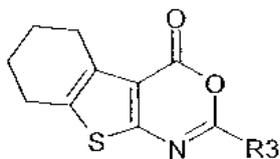
[0196] 또는 R₁ 및 R₂ 은 인접한 원자에 결합될 때, 함께 부분구조 -(CH₂)_n-을 형성하고, 여기서 n = 3, 4 또는 5 이고, 이 때 상기 부분구조는 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다.

[0197] 화학식 I 또는 Ia 의 화합물에 관한 한, R₁ 및 R₂ 는, 존재한다면, 가장 바람직하게는 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂로 임의 치환된 C₁₋₈-알킬; 할로젠 또는 C₁₋₆-알콕시, 특히 F, Cl, Br, I, O-CH₃ 또는 O-CH₂-CH₃, 예컨대 Cl 또는 O-CH₃ 이다. 본 발명의 한 구현예에서는 R₁ 및 R₂ 의 어떤 것도 존재하지 않는다. 또 다른 구현예에서는, R₁ 및 R₂ 중 오직 하나만 존재한다. 기타 또 다른 구현예에서는, R₁ 및 R₂ 둘 다 존재한다. 일반적으로는, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나가 존재하는 것이 바람직하다.

[0198] 화학식 II 또는 IIa 의 화합물에 관한 한, R₁ 및 R₂ 는 존재한다면, 가장 바람직하게는, 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 과 임의 치환된 C₁₋₈-알킬이거나;

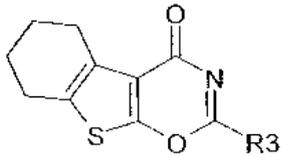
[0199] 또는 R₁ 및 R₂ 는 인접한 원자에 결합될 때, 함께 부분구조 -(CH₂)_n-을 형성하고, 여기서 n = 3, 4 또는 5 이며, 이 때 상기 부분구조는 할로젠, OH, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, C₁₋₆-알콕시, 트리플루오로메톡시, 카르바모일, CONHR₄ 또는 CON(R₄)₂ 로 이루어진 군으로부터 개별적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기와 임의 치환될 수 있다. 특히 바람직한 예는 -CH₃, -CH₂-CH₃ 뿐 아니라 하기를 포함한다:

[0200] 하기 화학식의 5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온;



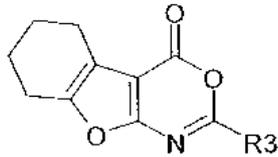
[0201]

[0202] 하기 화학식의 5,6,7,8-테트라히드로-1-옥사-9-티아-3-아자-플루오렌-4-온;



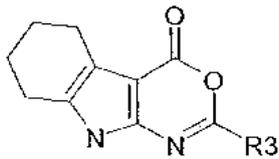
[0203]

[0204] 하기 화학식의 5,6,7,8-테트라히드로-3,9-디옥사-1-아자-플루오렌-4-온;



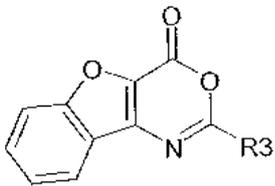
[0205]

[0206] 하기 화학식의 5,6,7,8-테트라히드로-5H-3-옥사-1,9-디아자-플루오렌-4-온;



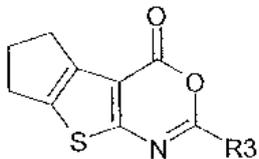
[0207]

[0208] 하기 화학식의 2,9-디옥사-4-아자-플루오렌-1-온;



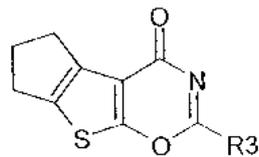
[0209]

[0210] 하기 화학식의 2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인덴-4-온;



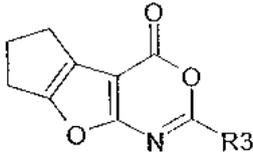
[0211]

[0212] 하기 화학식의 2,3-디히드로-1H-7-옥사-8-티아-5-아자-시클로펜타[a]인덴-4-온;



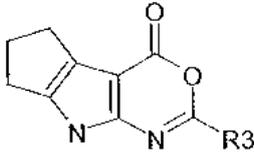
[0213]

[0214] 하기 화학식의 2,3-디히드로-1H-5,8-디옥사-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온;



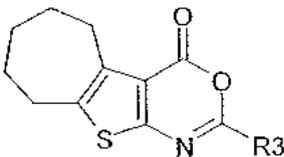
[0215]

[0216] 하기 화학식의 1,2,3,8-테트라히드로-5-옥사-7,8-디아자-시클로펜타[a]인텐-4-온;



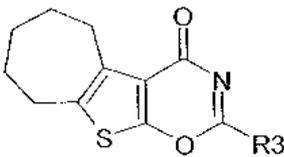
[0217]

[0218] 하기 화학식의 6,7,8,9-테트라히드로-5H-3-옥사-10-티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온;



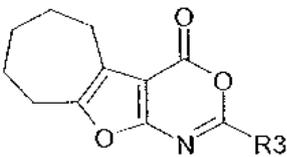
[0219]

[0220] 하기 화학식의 6,7,8,9-테트라히드로-5H-1-옥사-10-티아-3-아자-벤조[a]아줄렌-4-온;



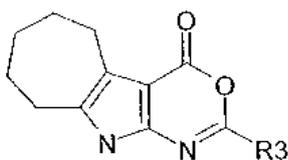
[0221]

[0222] 하기 화학식의 6,7,8,9-테트라히드로-5H-3,10-디옥사-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온;



[0223]

[0224] 하기 화학식의 5,6,7,8,9,10-헥사히드로-3-옥사-1,10-디아자-벤조[a]아줄렌-4-온;



[0225]

[0226] 화학식 II 및 IIa 에 관한 한, 본 발명의 또 다른 관심 구현예에는 R₁ 및 R₂ 중 어떤 것도 존재하지 않는 예를 포함한다.

[0227] R₄ 의 바람직한 예에는 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 페닐이 포함된다.

- [0228] R₃ 치환기
- [0229] 상기에 지시된 대로, R₃ 은 하나 이상의 할로젠, CF₃, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, CON(R₄)₂, CONHSO₂R₄, SO₂NH₄, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 알킬페닐, 테트라졸, C₁₋₈-알킬, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐 또는 C₃₋₆-시클로알킬과 각각 임의 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴으로, 각각의 C₁₋₈-알킬, C₂₋₈-알케닐, C₂₋₈-알키닐 또는 C₃₋₆-시클로알킬은 할로젠, CF₃, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, CON(R₄)₂, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄ 알콕시 또는 카르바모일과 임의 치환된다.
- [0230] 더욱 바람직하게, R₃ 은 할로젠, CF₃, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, CON(R₄)₂, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시 또는 카르바모일과 각각 임의 치환되는 페닐, 1-나프틸, 4-피리디닐, 2-푸라닐 또는 2-티에닐; 할로젠, CF₃, C₁₋₆-알콕시, C₁₋₆-알킬티오, OCF₃, COOH, CN, CONH₂, CONHR₄, OH, NO₂, NH₂, NHR₄, N(R₄)₂, NHCOR₄, NHSO₂R₄, CON(R₄)₂, CONHSO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHR₄, SO₂R₄, SOR₄, C₁₋₄-알콕시카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 알킬페닐 또는 테트라졸이고; 바람직한 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기의 구체적인 예에는 페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-요오도페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 2-히드록시페닐, 1-나프틸, 2-톨릴, 2-클로로-4-니트로페닐, 2-클로로-5-니트로페닐, 4-플루오로페닐, 4-브로모-페닐, 2-티에닐, 2-푸라닐 및 4- 피리디닐이 포함된다.
- [0231] 일반적으로, 아릴 또는 헤테로아릴기는 하나 이상의 전자-끄는기, 예컨대 불소, 염소; NO₂, CF₃ 및 OCF₃ 과 치환된다. 염소 및 불소, 특히 염소가 가장 바람직하다. 더욱이 R₃ 은 바람직하게 오르소-치환 아릴 (모노- 또는 디치환) 또는 헤테로아릴 고리이다. 바람직한 오르소-치환기는 하기와 같다: 플루오로, 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 메톡시, 히드록시, 아세톡시 또는 NHSO₂-아릴.
- [0232] 구체적이고 바람직한 화합물의 예
- [0233] 본원에서 설명된 목적에 적합한 화학식 I 의 바람직한 화합물의 구체적인 예는 하기를 포함한다:
- [0234] 2-페닐-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-1)
- [0235] 7-클로로-2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-2)
- [0236] 2-(2-요오도-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-3)
- [0237] 7-클로로-2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-4)
- [0238] 2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-5)
- [0239] 2-(2-클로로-5-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-6)
- [0240] 5,7-디클로로-2-(디메틸아미노-벤즈[d][1,3]옥사진-4-온 (I-7)
- [0241] 2-피리딘-4-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-8)
- [0242] 2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-9)
- [0243] 2-(2-히드록시-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-10)
- [0244] 2-(2-플루오로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-11)
- [0245] 7-클로로-2-(4-에틸-페닐)벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-12)
- [0246] 7-클로로-2-(3-메틸-4-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-13)

- [0247] N-[4-(6,7-디메톡시-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐]-아세트아미드 (I-14)
- [0248] 아세트산 4-(4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐 에스테르 (I-15)
- [0249] 2-(2-클로로페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-16)
- [0250] 6-클로로-2-티오펜-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-17)
- [0251] 6-클로로-2-푸란-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-18)
- [0252] 2-(2-클로로페닐)-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-19)
- [0253] 2-티오펜-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-20)
- [0254] 2-푸란-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-21)

- [0255] 특히 바람직한 화학식 I의 화합물의 예는 하기를 포함한다:

- [0256] 7-클로로-2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-2)
- [0257] 2-(2-요오도-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-3)
- [0258] 7-클로로-2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-4)
- [0259] 2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-5)
- [0260] 2-(2-클로로-5-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-6)
- [0261] 2-(2-플루오로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-11)
- [0262] 2-(2-클로로페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온 (I-16)
- [0263] 6-클로로-2-티오펜-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-17)
- [0264] 6-클로로-2-푸란-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온 (I-18)

- [0265] 바람직한 화학식 II 의 화합물은 하기이다:

- [0266] 6-에틸-2-(2-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-1)
- [0267] 6-메틸-2-나프탈렌-1-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-2)
- [0268] 6-에틸-2-ο-톨릴-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-3)
- [0269] 6-에틸-2-(4-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-4)
- [0270] 2-(2-클로로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온 (II-5)
- [0271] 2-페닐-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온 (II-6)
- [0272] 2-푸란-2-일-5,6-디메틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-7)
- [0273] 2-(4-플루오로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온 (II-8)
- [0274] 2-(4-브로모-페닐)-6-에틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-9)
- [0275] 6-(2-클로로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-10)
- [0276] 6-푸란-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-11)
- [0277] 6-페닐-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-12)
- [0278] 6-(4-플루오로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a] 인텐-4-온 (II-13)

- [0279] 6-티오펜-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥소-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-14)
- [0280] 2-(2-플루오로-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-15)
- [0281] 2-(2-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-16)
- [0282] 2-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-17)
- [0283] 2-나프탈렌-1-일-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온(II-18)
- [0284] 2-티오펜-2-일-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-19)
- [0285] 2-(3-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-20)
- [0286] 2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-3-옥사-10-티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온 (II-21)

[0287] 특히 바람직한 화학식 II 의 화합물의 예는 하기를 포함한다:

- [0288] 6-에틸-2-(2-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-1)
- [0289] 6-메틸-2-나프탈렌-1-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-2)
- [0290] 6-에틸-2-*o*-톨릴-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-3)
- [0291] 6-에틸-2-(4-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온 (II-4)
- [0292] 2-(2-클로로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온 (II-5)
- [0293] 6-(2-클로로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-10)
- [0294] 6-푸란-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-11)
- [0295] 6-페닐-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II- 12)
- [0296] 6-(4-플루오로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-13)
- [0297] 6-티오펜-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥소-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온 (II-14)
- [0298] 2-(2-플루오로-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-15)
- [0299] 2-(2-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-16)
- [0300] 2-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온 (II-17)

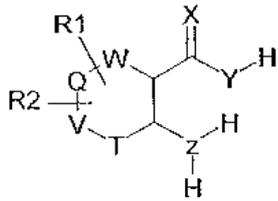
[0301] 제조

[0302] 화학식 I 및 II의 화합물은 하기 방법에 의해 화학식 III 또는 IV 또는 V/VI 또는 VII 또는 VIII 를 가진 화합물로부터 제조될 수 있다:

[0303] 방법 A):

[0304] 1) IV 구조 형성 하에서, 하기 화학식 III 의 화합물을 화학식 R₃COL의 화합물과 반응시킨다:

[0305] [화학식 III]

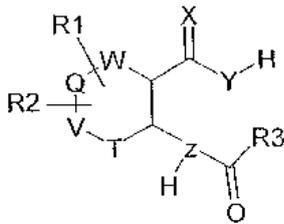


[0306]

[0307] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q, V 및 T 는 상기에서 정의된 의미를 지니고, L 은 이탈기, 에컨대, 할로젠, 술페이트 또는 아실기이다];

[0308] 2) 하기 화학식 IV의 화합물을, 폐환을 도입해 화학식 I 의 구조를 형성할 수 있는 제제와 반응시킨다:

[0309] [화학식 IV]



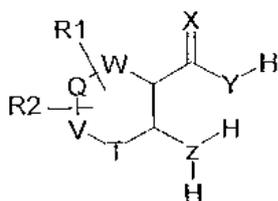
[0310]

[0311] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q, V 및 T 는 상기에서 정의된 것과 같다]. 상기 제제는 아세트산무수물, 농축 황산, POCl₃, P₂O₅, CF₃COOH 와 같은 카르복실산 무수물, 또는 유사한 제제일 것이다.

[0312] 방법 B):

[0313] 1) IV 구조의 형성 하에서, HOBT와 같은 표준 커플링제, 또는 DCC 또는 EDAC 와 같은 카르보디이미드, 또는 산 또는 활성산 및 아민으로부터 아미드 결합 형성에 적합한 유사한 제제를 사용해, 하기 화학식 III 의 화합물을 화학식 R₃COOH의 화합물과 반응시킨다:

[0314] [화학식 III]

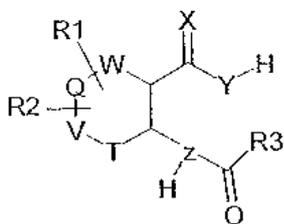


[0315] *

[0316] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q, V 및 T 는 상기에서 정의된 의미를 가진다].

[0317] 2) 하기 화학식 IV의 화합물을, 폐환을 도입해 화학식 I 의 구조를 형성할 수 있는 제제와 반응시킨다:

[0318] [화학식 IV]



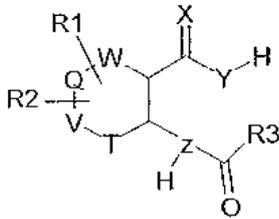
[0319]

[0320] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q, V 및 T 는 상기에서 정의된 것과 같다]. 상기 제제는 아세트산무수물, 농축 황산, POCl₃, P₂O₅, CF₃COOH 와 같은 카르복실산무수물 또는 유사한 제제일 수 있다.

[0321] 방법 C):

[0322] 하기 화학식 IV 의 화합물을, 폐환을 도입해 화학식 I 의 구조를 형성할 수 있는 제제와 반응시킨다:

[0323] [화학식 IV]



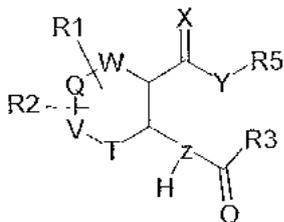
[0324]

[0325] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q, V 및 T 는 상기에서 정의된 것과 같다]. 상기 제제는 아세트산무수물, 농축 황산, POCl₃, P₂O₅, CF₃COOH 와 같은 카르복실산 무수물 또는 유사한 제제일 수 있다.

[0326] 방법 D):

[0327] I 구조의 화합물의 형성하에서, 하기 화학식 V 의 화합물을, 농축 H₂SO₄ 또는 PPh₃/Et₃N/C₂Cl₄Br₂ 와 같은 폐환을 도입할 수 있는 제제 또는 수분 흡수 하에서 조합된 가수분해 및 폐환을 도입할 수 있는 유사한 제제와 반응시킨다:

[0328] [화학식 V]



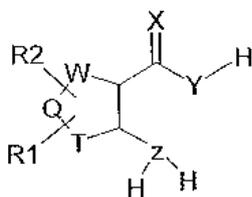
[0329]

[0330] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q, V 및 T 는 상기에서 정의된 것과 같고, R₅ 는 C₁₋₈ 알킬기이다].

[0331] 방법 E):

[0332] 1) VII 구조의 형성 하에서, 하기 화학식 VI 의 화합물을 화학식 R₃COL 의 화합물과 반응시킨다:

[0333] [화학식 VI]



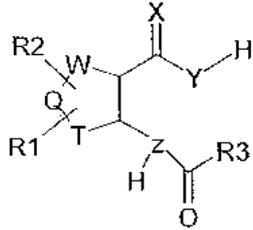
[0334]

[0335] [R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q 및 T 는 상기에서 정의된 의미를 가지며, L 은 이탈기, 예컨대 할로젠, 술페이트 또

는 아실기이다].

[0336] 2) 하기 화학식 VII 의 화합물을, 폐환을 도입해 화학식 II의 구조를 형성할 수 있는 제제와 반응시킨다:

[0337] [화학식 VII]



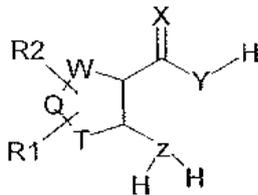
[0338]

[0339] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q 및 T 는 상기에서 정의된 것과 같다]. 상기 제제는 아세트산무수물, 농축 황산, POCl₃, P₂O₅, CF₃COOH 와 같은 카르복실산 무수물 또는 유사한 제제일 수 있다.

[0340] 방법 F):

[0341] 1) VII 구조의 형성 하에서, HOBt와 같은 표준 커플링제 또는 DCC 또는 EDAC와 같은 카르보디이미드, 또는 산 또는 활성화 및 아민으로부터 아미드 결합 형성에 적합한 유사한 제제를 이용해, 하기 화학식 VI 의 화합물을 화학식 R₃COOH와 반응시킨다:

[0342] [화학식 VI]

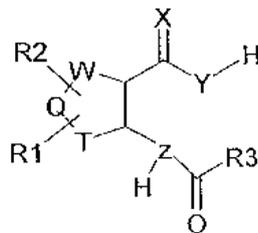


[0343]

[0344] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q 및 T 는 상기에서 정의된 의미를 가진다].

[0345] 2) 하기 화학식 VII 의 화합물을, 폐환을 도입해 화학식 II의 구조를 형성할 수 있는 제제와 반응시킨다:

[0346] [화학식 VII]



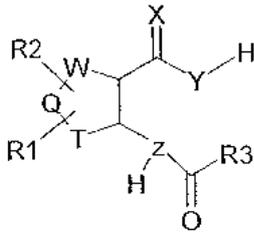
[0347]

[0348] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q 및 T 는 상기에서 정의된 것이다]. 상기 제제는 아세트산무수물, 농축 황산, POCl₃, P₂O₅, CF₃COOH 와 같은 카르복실산 무수물 또는 유사한 제제일 수 있다.

[0349] 방법 G):

[0350] 하기 화학식 VII 의 화합물을, 폐환을 도입해 화학식 II 의 구조를 형성할 수 있는 제제와 반응시킨다:

[0351] [화학식 VII]



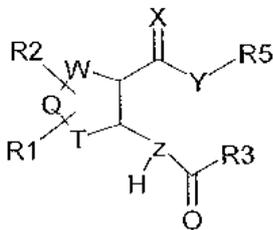
[0352]

[0353] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q 및 T 는 상기에서 정의된 것이다]. 상기 제제는 아세트산무수물, 농축 황산, POCl₃, P₂O₅, CF₃COOH 와 같은 카르복실산 무수물 또는 유사한 제제일 수 있다.

[0354] 방법 H):

[0355] II 구조의 화합물의 형성하에서, 하기 화학식 VIII 의 화합물을, 농축 H₂SO₄ 또는 PPh₃/Et₃N/C₂Cl₄Br₂ 와 같은 폐환을 도입할 수 있는 제제 또는 수분 흡수 하에서 조합된 가수분해 및 폐환을 도입할 수 있는 유사한 제제와 반응시킨다:

[0356] [화학식 VIII]



[0357]

[0358] [식 중, R₁, R₂, R₃, Z, X, Y, W, Q 및 T 는 상기에서 정의된 것이며, R₅ 는 C₁₋₈ 알킬기이다].

[0359] 상기 기술된 합성 방법의 예는 당업자에게 알려져 있으며 문헌에 여러번 기록되어 있다; 예컨대 하기를 참고할 수 있다: E.P. Papadopoulos and C.D. Torres: Heterocycles 19 (6) 1039-1042, 1982; J.L. Gilmore et al.: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 6 (6), 679-682, 1996; M Davies, R.J. Hook, Wen Yang Wu: J Heterocyclic Chem 21 369-373, 1984; G.Hamprecht, B. Wuerzer: US patent 4, 315,766, 1982; H. Wamhoff; E. Kroth: Synthesis-405, 1994.

[0360] 화학식 I 의 화합물의 하기 예의 합성은 WO 99/48878 에 기재되어 있다. 상기 화합물은 본 발명에 따라 사용될 수 있는 화학식 I 의 화합물의 예이다:

[0361] 5,8-디클로로-2-(2-플루오로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0362] 6-메틸-2-티오펜-2-일-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0363] (2,6-디클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0364] 6-메틸-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0365] (2,6-디플루오로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0366] (2,6-디메톡시-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0367] (3-브로모-티오펜-2-일)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0368] (2,3-디클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

[0369] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-6-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,

[0370] 6-아세트아미도-(2,6-디플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,

- [0371] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-5-메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0372] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-7-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0373] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-5-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0374] 5-클로로-2-(2,6-디플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0375] 6-아미노-2-(2,6-디플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0376] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-8-히드록시- 벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0377] 5,8-디클로로-2-(2,6-디플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0378] 5-아미노-2-(2,6-디플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0379] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-6,7-디플루오로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0380] 7-아미노-2-(2,6-디플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0381] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-6-메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0382] 2-(2-플루오로-페닐)-6-메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0383] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-7-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0384] 6,7-디플루오로-2-(2-플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0385] 6,7-디플루오로-2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0386] 6,7-디플루오로-2-푸란-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0387] 2-(2-메톡시-페닐)-6-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0388] 2-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0389] 2-(2-메톡시-페닐)-5-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0390] 6-니트로-2-(2-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0391] 6-니트로-2-*o*-톨릴-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0392] 5-니트로-2-(2-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0393] 5-니트로-2-(2-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0394] 2-(2-클로로-피리딘-3-일)-6-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0395] 2-(2-클로로-피리딘-3-일)-5-메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0396] 2-(2-클로로-피리딘-3-일)-5-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0397] 2-(2,3-디플루오로-페닐)-6-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0398] 2-(2,3-디플루오로-페닐)-5-메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0399] 2-(2,3-디플루오로-페닐)-5-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0400] 2-2,6-디플루오로-페닐)-6-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0401] 2-(2-플루오로-페닐)-6-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0402] 2-티오펜-2-일-6-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0403] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-5-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0404] 2-(2-플루오로-페닐)-5-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0405] 2-티오펜-2-일-5-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0406] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-8-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,

- [0407] 2-(2-플루오로-페닐)-8-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0408] 2-푸란-2-일-8-트리플루오로메틸-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0409] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-7-플루오로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0410] 5-니트로-2-(5-니트로-푸란-2-일)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0411] 2-(2,3-디클로로-페닐)-6,7-디플루오로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0412] 6,7-디플루오로-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0413] 2-(2,3-디플루오로-페닐)-6,7-디플루오로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0414] 6,7-디플루오로-2-(2-메톡시-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0415] 2-(2-클로로-피리딘-3-일)-6,7-디플루오로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0416] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-5-카르복실산 메틸 에스테르,
- [0417] 2-(2-플루오로-페닐)-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-5-카르복실산 메틸 에스테르,
- [0418] 4-옥소-2-티오펜-2-일-4H-벤조[d][1,3]옥사진-5-카르복실산 메틸 에스테르,
- [0419] 2-푸란-2-일-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-5-카르복실산 메틸 에스테르,
- [0420] 2-(2-플루오로-페닐)-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-5-카르복실산 에틸 에스테르,
- [0421] 아세트산 2-(6-니트로-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐 에스테르,
- [0422] 아세트산 2-(5-메틸-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐 에스테르,
- [0423] 아세트산 2-(5-니트로-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐 에스테르.

- [0424] 화학식 I 의 화합물의 하기 예들의 합성은 WO 00/30646 에 기재되어 있다. 상기 화합물은 본 발명에 따라 사용될 수 있는 화학식 I 의 화합물의 예이다.

- [0425] 2-(2-플루오로페닐)-4H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0426] 2-(2,6-디플루오로페닐)-4H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0427] 7-(에틸티오)-2-(2-플루오로페닐)-4H-피리미도[4,5-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0428] 7-(에틸티오)-2-(2-메틸페닐)-4H-피리미도[4,5-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0429] 2-(2-클로로페닐)-7-(에틸티오)-4H-피리미도[4,5-d]옥사진-4-온.

- [0430] 화학식 II 의 화합물의 하기 예의 합성은 WO 00/30646 에 기재되었다. 상기 화합물은 본 발명에 따라 사용될 수 있는 화학식 II의 화합물의 예이다.
- [0431] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-7-메틸-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0432] 5-메틸-2-(2-니트로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0433] 2-푸란-2-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0434] 2-티오펜-2-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0435] 1-메틸-6-(2-니트로페닐)-피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4(1H)-온,
- [0436] 6-(2-플루오로페닐)-1-메틸-피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4(1H)-온,

- [0437] 1-메틸-6-(2-메틸페닐)-피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4(1H)-온.
- [0438] 본 발명에 기재된 일부 구조는 특별한 화학품을 판매하는 회사에서 시판된다. 예로는 Key Organics, Chemical Diversity, Sigma-Aldrich, Maybridge, Specs, CSC 및 Merlin Chemicals이 있다.
- [0439] 화학식 I 의 화합물의 예는 하기와 같다:
- [0440] 2-(2,5-디메틸-벤조푸란-7-일)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0441] 2-(3-브로모-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0442] 2-(3-브로모-페닐)-7-클로로-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0443] 2-(2,4-디클로로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0444] 2-(2-플루오로-페닐)-6-메틸-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0445] 나프탈렌-2-술폰산[2-(4-옥소-4H-3,1-벤즈옥사진-2-일)-페닐]-아미드,
- [0446] 2-(4-클로로-3-니트로-페닐)-6,7-디메톡시-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0447] 2-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0448] 6-브로모(5-클로로-2-메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0449] 2-(3,4-디클로로-페닐)-6,7-디메톡시-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0450] 2-(3,4-디메틸-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0451] 7-클로로-2-(4-메틸-3-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0452] 6,7-디메톡시-2-p-톨릴-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0453] 2-페닐-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0454] 6,7,8-트리메톡시-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0455] 6,7-디메톡시-2-[2-(4-메톡시-페녹시)-5-니트로-페닐]-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0456] 5-클로로-2-[2-(4-메톡시-페녹시)-5-니트로-페닐]-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0457] 2-(4-tert-부틸-페닐)-7-클로로-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0458] 7-클로로-2-m-톨릴-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0459] 6,7-디메톡시-2-(5-메틸-2-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0460] 7-클로로-2-(4-클로로-3-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0461] 2-(3,4-디메틸-페닐)-6,7-디메톡시-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0462] 7-클로로-2-[4-(5-에틸-피리딘-2-일)-페닐]-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0463] 2-(4-클로로-3-니트로페닐)-6,7,8-트리메톡시-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0464] 2-(2,6-디플루오로페닐)-5-플루오로-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0465] 2-(2-플루오로페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0466] 5-클로로-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0467] 2-(3,4-디클로로-페닐)-6-니트로-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0468] 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-플루오로-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0469] 7-클로로-2-(2-플루오로페닐)-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0470] 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

- [0471] 2-(2-(4-플루오로페닐술폴닐)아미도페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0472] 2-(2-브로모-5-메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0473] 2-(2-클로로메틸-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0474] 2-(4-tert-부틸-페닐)-6,8-디메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0475] 2-(2-클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0476] 7-클로로-2-(3-클로로메틸-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0477] 2-(2-클로로-페닐)-6-요오도-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0478] 7-클로로-2-(2-클로로-5-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0479] 2-(2-브로모-페닐)-6-클로로-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0480] 6,7-디메톡시-2-(3-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0481] 2-(3-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0482] 7-클로로-2-(2,4-디클로로페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0483] 2-(2,4-디클로로-페닐)-6-요오도-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0484] 6-브로모-2-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0485] 6-(6,7-디메톡시-4-옥소-4H-3,1-벤즈옥사진-2-일)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르,
- [0486] 6,7-디메톡시-2-피리딘-4-일-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0487] 6-브로모-2-피리딘-4-일-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0488] 5-플루오로-2-(2-페녹시-피리딘-3-일)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0489] 6,7,8-트리메톡시-2-(2-페녹시-피리딘-3-일)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0490] *2-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-6,7-디메톡시-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0491] 2-티오펜-2-일-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0492] 6,7,8-트리메톡시-2-(5-니트로-푸란-2-일)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0493] 6-메틸-2-(5-니트로-푸란-2-일)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0494] 5,8-디클로로-2-(2-플루오로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0495] 6-메틸-2-티오펜-2-일-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0496] 2-(2,6-디클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0497] 6-메틸-2-(2-트리플루오로메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0498] 2-(2,6-디플루오로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0499] 2-(2,6-디메톡시-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0500] 2-(3-브로모-티오펜-2-일)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0501] 2-(2,3-디클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0502] 2-(2,4-디클로로-페닐)-6-니트로-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0503] 6,8-디브로모-2-(2-플루오로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온,
- [0504] 7-클로로-2-(2-클로로메틸-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0505] 2-(4-클로로-페닐)-6,7-디메톡시-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,

- [0506] 2-(3-톨릴)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0507] 2-(4-플루오로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0508] 2-(4-클로로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0509] 6,7 디브로모-2-페닐-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0510] 2-(2-요오도-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0511] 2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0512] 7-클로로-2-(3-메톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0513] 7-클로로-2-(4-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0514] 2-(4-(tert-부틸)-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0515] 2-(3-클로로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0516] 2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0517] 2-(4-클로로-2-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0518] 2-(2-클로로-3,5-디니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0519] 2-(3,5-디니트로-2-메틸-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0520] 2-(3,4-디클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0521] 2-(2,4-디니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0522] 2-(3-클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0523] 6-메틸-2-(4-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0524] 6-메틸-2-페닐-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0525] 2-(3-메틸-4-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0526] 2-(4-클로로-3-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0527] 6-메틸-2-(3-톨릴)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0528] 2-(2-톨릴)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0529] 2-(3,5-디니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0530] 2-(4-톨릴)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0531] 2-(4-클로로-페닐)-6-메틸-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0532] 2-(4-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온
- [0533] 2-(4-에톡시-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0534] 2-(4-메틸-3-니트로-페닐)-4H-3,1-벤즈옥사진-4-온,
- [0535] 6,8-디클로로-2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온.

- [0536] 화학식 II의 화합물의 예는 하기와 같다:
- [0537] 2-tert-부틸-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0538] 2-(4-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0539] 2-(4-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0540] 2-(2-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,

- [0541] 2-메틸-5-티오펜-2-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0542] 2-푸란-2-일-5-티오펜-2-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0543] 2-(2-브로모-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0544] 2-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0545] 2-(4-클로로-페닐)-5,6-디메틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0546] 2-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온,
- [0547] 2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0548] 2,5-디페닐-4H-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0549] 8-클로로-2-페닐-4H-벤조푸로[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0550] 2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-벤조푸로[3,2-d][1,3]옥사진-4-온,
- [0551] 6-(2-메틸페닐)-1-페닐-피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4(1H)-온,
- [0552] 6-(2-플루오로페닐)-1-페닐-피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4(1H)-온,
- [0553] 6-(2-클로로페닐)-1-페닐-피라졸로[3,4-d][1,3]옥사진-4(1H)-온.

[0554] 화합물의 수화물 및 염

- [0555] 본 발명에서, 화학식 I 및 II 는 유기산 및 무기산의 염을 포함하는, 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 산-첨가 염의 형태로 제조될 수 있다. 상기 염의 예에는 포름산, 푸마르산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 젖산, 피루브산, 옥살산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 살리실산, 아스코르브산, 엠본산, 메탄술폰산, 말론산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다.
- [0556] 적절한 무기산-첨가 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산 등이 포함된다. 또한 약제학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산 첨가염의 예에는 당업자에게 알려진 문헌 [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에 기재된 약제학적으로 허용가능한 염이 포함된다.
- [0557] 또한, 약제학적으로 허용가능한 산 첨가 염으로서 본 화합물이 형성시킬 수 있는 수화물이다.
- [0558] 산 첨가 염은 화합물 합성의 직접 산물로서 수득할 수 있다. 대안으로, 자유염기가 적절한 산을 함유하는 적합한 용매에 용해될 수 있고, 용매를 증발시키거나 그렇지 않으면 염 및 용매를 분리시켜 염을 단리시킬 수 있다.
- [0559] 본 발명의 화합물은 당업자에게 알려진 방법을 이용해 표준 저 분자량 용매로 용매화물을 형성할 수 있다. 화학식 I 및 II의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 산 첨가 염 형태 또는 적절하게는 알칼리 금속 또는 알칼리토금속 또는 저급 알킬암모늄 염으로서 투여될 수 있다. 상기 염 형태는 자유 염기 형태로서 대체로 동일한 정도의 활성을 보여줄 것으로 여겨진다.

[0560] 약제학적 조성물 및 용도

- [0561] 또 다른 국면에서, 본 발명은 본 발명의 범위 내에서, 활성 성분으로서 화학식 I 및 II의 화합물 하나 이상 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0562] 화학식 I 및 II 의 화합물은 상기 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0563] 상기 담체에는 물, 생리적 식염수, 에탄올, 폴리올, 예컨대, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜, 또는 식물성유가 포함된다. 본원에서 사용된 "약제학적으로 허용가능한 담체"란 또한 임의 및 모든 용매, 분산매, 코팅, 항진균제, 방부제, 등장성 제제 등이 포함된다. 임의 통상적인 매질이 활성 성분 및 의도된 용도에 서로 양

립되지 않는 한에 있어서를 제외하고, 본 발명의 조성물에서 그것의 용도는 심사숙고된다.

- [0564] 화학식 I 및 II 의 화합물을 포함하는 조성물은 통상적인 기술로 제조될 수 있고 통상적인 형태로 나타나는데, 그 예로, 캡슐, 타블렛, 용액 또는 현탁물이 있다. 사용된 약제학적 담체는 통상적인 고체 또는 액체 담체 일 수 있다. 고체 담체의 예에는 락토오스, 백토, 수크로오스, 활석, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 있다. 액체 담체의 예에는 시럽, 땅콩 기름, 올리브유 및 물이 있다. 마찬가지로, 담체 또는 희석제는 당 기술에 알려진 임의의 시간 지체 재료, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 혼합한 것으로 포함한다. 제형물에는 또한 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 방부제, 감미제 또는 조미료가 포함된다. 본 발명의 제형물은 환자에게 당분야에 잘 공지된 절차를 사용해 투여 후에 활성 성분의 신속성, 지속성, 또는 지연성 방출을 제공하기 위해서 제형화될 수 있다.
- [0565] 약제학적 조성물은 요구된다면, 보조제, 유화제, 삼투압에 영향 끼치는 염, 완충제 및/또는 착색 물질 등과 살균 및 혼합될 수 있고, 이것은 활성 화합물과 해롭게 반응하지 않는다.
- [0566] 투여 경로로는 임의 수단이 될 수 있는데, 이것은 효과적으로 활성 화합물을 국소, 구강 또는 비경구와 같은 적절하거나 바람직한 활성 부위 운반하고, 예컨대, 직장, 경피, 피하, 비강내, 근육내, 국소적, 정맥내, 요도내, 안과용 용액 및 연고가 있고, 경구 투여가 바람직하다.
- [0567] 경구 투여용 고체 담체가 사용되는 경우, 제제는 타블렛이 될 수 있고, 파우더 또는 환약 형태의 경젤라틴 캡슐로 되거나 알약 또는 마름모꼴 정제의 형태로 될 수 있다.
- [0568] 고체 담체의 양은 폭넓게 다양할 수 있으나 보통 약 25 mg 내지 약 1 g일 수 있다. 액체 담체가 사용될 때, 제제는 시럽, 에멀전, 연성 젤라틴 캡슐 또는 주사가능한 살균성 액체, 예컨대 수성 또는 비수성 액체 현탁물 또는 용액의 형태일 수 있다.
- [0569] 비강 투여로서, 제제는 액체 담체, 특히 수성 담체에 현탁되거나 용해된 화학식 I 의 화합물을 연무제 적용용으로 함유할 수 있다. 담체는 가용제, 예컨대 프로필렌 글리콜, 계면활성제, 흡수 강화제, 예컨대 레시틴(포스파티딜콜린) 또는 시클로텍스트린 또는 방부제, 예컨대 파라벤을 함유할 수 있다.
- [0570] 비경구 적용시, 주사가능한 용액 또는 현탁물이 특히 적합하고, 바람직하게는 폴리히드록실화 캐스터 오일에 용해된 활성 화합물과 수성 용액이 적합하다.
- [0571] 활석 및/또는 탄수화물 담체 또는 바인더 등을 가진 타블렛, 당의정 또는 캡슐은 특히 경구 적용시에 적합하다. 타블렛, 당의정 또는 캡슐용의 바람직한 담체는 락토오스, 옥수수 전분 및/또는 감자 전분을 포함한다. 시럽 또는 엘릭시르는 맛이 좋아진 비히클(vehicle)이 사용될 경우에 사용될 수 있다.
- [0572] 통상적인 타블렛화 기술로 제조될 수 있는 전형적인 타블렛은 하기를 함유한다:
- [0573] 중심
- [0574] (자유 화합물 또는 그의 염으로서)활성 화합물 100 mg
- [0575] 콜로이드성 이산화규소 (Aerosil) 1.5 mg
- [0576] 셀룰로오스, 마이크로크리스트(Avicele) 70 mg
- [0577] 개질된 셀룰로오스 겜 (Ac-Di-Sol) 7.5 mg
- [0578] 마그네슘 스테아레이트
- [0579] 코팅
- [0580] HPMC 약 9 mg
- [0581] *미와세트(Mywacett) 9-40 T 약 0.9 mg
- [0582] *필름 코팅용 가소제로서 사용된 아실화 모노글리세드
- [0583] 국소적 투여용으로 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 크림, 연고, 로션, 도포약, 젤, 용액, 현탁물, 페이스

트, 스틱, 분무, 샴푸, 비누, 헤어 컨디셔너 또는 파우더일 수 있다.

- [0584] 국소적 투여는 문제의 병리학상 변화를 나타내는 바디의 부분, 예컨대 피부 표면과 같은 바디의 외부 부분에 밀접하게 또는 그 부분에 투여되는 것일 수 있다. 적용은 조성물에 간략한 도말(smearing)일 수 있거나, 조성물 및 병리학상 장애, 예컨대 밀봉 봉대, 예컨대 본 발명의 화합물과 함께 제공되는 밀봉 반창고(plaster)간의 접촉의 확립을 강화하기에 적당한 임의 장치가 포함될 수 있다. 조성물은 패드, 반창고, 대(strip), 거즈, 스폰지 재료, 탈지면 조각 등에 침지되거나 분배될 수 있다. 임의적으로, 조성물을 장애 근처 또는 내로 주사 형태가 사용될 수 있다.
- [0585] 본 발명에 따른 국소적 조성물은 제제의 전체 중량을 기준으로 할 때, 0.001 ~ 25 % w/w 의 활성 화합물과 같은 1~ 80 중량%의 활성 화합물, 예컨대, 0.1 ~ 10%, 0.5 ~ 5% 또는 2 ~ 5 %을 포함할 수 있다. 하나 이상의 활성 화합물은 조성물에 통합될 수 있다; 즉, 기타 약제학적 및/또는 화장용 화합물과 조합된 화학식 I 및 II 의 화합물을 포함하는 조성물은 본 발명의 범위 내에 또한 존재한다. 조성물은 장애의 유형, 격렬 정도 및 위치에 따라, 알맞게 하루에 1 ~ 10 회 적용된다.
- [0586] 국소 적용에 있어서, 제제는 국소 적용에 통상적으로 사용된 약제학적 첨가물과 함께 통상적인 약제학적 관행에 따라 제형화될 수 있다. 임의 특정 조성물의 제제에 사용된 비히클의 성질은 그 조성물의 투여 방법에 좌우될 수 있다. 조성물에 사용될 수 있는 물 이외의 비히클에는 고체 또는 액체, 예컨대 완화제, 용매, 보습제, 증점제 및 파우더이 포함될 수 있다. 단독으로 또는 하나 이상의 비히클로서 사용될 수 있는, 각각의 상기 비히클의 유형의 예는 하기와 같다:
- [0587] 완화제, 예컨대 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노리시놀레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로판 2-디올, 부탄-1,3-디올, 세틸 알코올, 이소프로필 이소스테아레이트, 스테아르산, 이소부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아레이트, 올레일 알코올, 이소프로필 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레이트, 옥타데칸올, 이소세틸 알코올, 세틸 팔미테이트, 디메틸폴리실록산, 디-n-부틸 세바케이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필스테아레이트, 부틸 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌글리콜, 라놀린, 캐스터 오일, 아세틸화 라놀린 알코올, 석유, 광유, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레이트, 미리스틸 미리스테이트;
- [0588] 용매, 예컨대 물, 메틸렌 클로라이드, 이소프로판올, 캐스터 오일, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸 술폰, 테트라히드로푸란, 식물성 및 동물성 오일, 글리세롤, 에탄올, 프로판올, 프로필렌 글리콜, 및 기타 글리콜 또는 알코올, 불휘발성유;
- [0589] 보습제 또는 수분제, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 나트륨 2-피롤리돈 카르복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 젤라틴;
- [0590] 파우더, 예컨대, 백악, 활석, 카올린, 전분 및 그의 유도체, 검, 콜로이드성 이산화규소, 나트륨 폴리아크릴레이트, 화학적으로 개질된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 수화한 알루미늄 실리케이트, 카르복시비닐 중합체, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트;
- [0591] 겔화제 또는 팽윤제, 예컨대 펙틴, 젤라틴 및 그의 유도체, 셀룰로오스 유도체 예컨대, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 산화된 셀룰로오스, 셀룰로오스 검, 쿠아 검, 아카시아 검, 카라야 검, 트레거캔스 검, 벤토나이트, 아가, 알기네이트, 카르보머, 젤라틴, 해초공기주머니(bladderwrack), 세라토니아, 텍스트란 및 그의 유도체, 가티 검, 핵토라이트, 아이스파굴라 껍질(ispaghula husk), 잔탄 검;
- [0592] 중합체, 예컨대 폴리락트산 또는 폴리글리콜산 중합체 또는 그의 공중합체, 파라핀, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈;
- [0593] 계면활성제, 예컨대 비이온성 계면활성제, 예컨대 글리콜 및 글리세롤 에스테르, 마크로콜 에테르 및 에스테르, 당 에테르 및 에스테르, 예컨대 소르비탄 에스테르, 이온성 계면활성제, 예컨대 아민 비누, 금속 비누, 술페이트화 지방 알코올, 알킬 에테르 술페이트, 술페이트화 오일 및 양성 계면 활성제(ampholytic surfactant) 및 레시틴;
- [0594] 완충제, 예컨대 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 마그네슘 또는 칼슘 염 (예컨대, 클로라이드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 락테이트, 아세테이트, 글루세이트 또는 타르트레이트).
- [0595] 국소 적용에서, 조성물의 pH 는 원칙적으로는 3~9와 같이 매우 광범위 내에 있을 것이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서는, 약 4 내지 8 의 pH 가 바람직하다. 전술한 통상적인 완충제를 사용해 원하는 pH를 수

득할 수 있다.

- [0596] 본 발명의 제제는 또한 다른 첨가제, 예컨대 안정제, 방부제, 가용화제, 착색제, 킬레이트제, 겔 형성제, 연고 기재, pH-조절제, 향산화제, 향수 및 피부보호제 등을 포함할 수 있다. 조성물이 샴푸 또는 비누의 형태이면, 조성물은 발포제, 진주광택제 및/또는 컨디셔너를 추가로 포함할 수 있다.
- [0597] 전형적인 방부제에는 파라벤, 포름알데히드, 카톤 CG, 브로니독스(Bronidox), 브로노폴(Bronopol), p-클로로-m-크레솔, 클로르헥시딘, 벤즈알코늄 클로라이드 등이 포함된다.
- [0598] 통상적인 성분은 본 발명의 조성물이 샴푸 또는 비누의 형태일 때 사용될 수 있고, 전형적인 비누 및 샴푸 기재에는 베타인, 나트륨 라우릴 술페이트, 노닐 페놀, 이미다졸, 술포숙시네이트, 재비옥화제(refatting agent), 보습제 및 컨디셔너와 같은 성분이 포함된다.
- [0599] 더욱이 개질된 방출 제제를 제공하는데 유리할 수 있는데, 여기서 활성 화합물은 중합체 매트릭스, 또는 나노입자, 또는 리포솜 또는 교질입자에 통합되거나 이온 교환 수지 상에 흡수되거나 중합체에 의해 운반된다.
- [0600] 조성물은 통상적인 약제학적 관행에 따라 제형화될 수 있고 하기일 수 있다:
- [0601] 반고체 제형물: 겔, 페이스트, 혼합물;
- [0602] 액체 제형물: 용액, 현탁물, 물약(drench), 에멀전.
- [0603] 지시한 대로, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 그 자체 또는 그의 관능성 유도체, 또는 상기 화합물의 조합을 포함할 수 있다. 적합한 관능성 유도체의 예에는 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 피부 환경에서 사용하기 위한 것이 포함된다. 아미노 관능의 약제학적으로 허용가능한 염, 예컨대 약제학적으로 허용가능하고, 특히 피부 환경에서 약제학적으로 허용가능한 음이온을 산출하는 산과의 염이 예에 속한다. 아세테이트, 벤조에이트, 스테아레이트 등을 포함하는 카르복실산으로부터 유도된 음이온뿐 아니라, 포스페이트, 술페이트, 니트레이트, 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드, 보레이트가 예에 속한다.
- [0604] 아미노 관능의 기타 유도체에는 아마이드, 이미드, 우레아, 카르바메이트 등이 포함된다.
- [0605] 다른 적합한 유도체에는 염, 에스테르 및 아마이드를 포함하는 본 발명의 화합물의 카르복실기의 유도체가 포함된다. 약제학적으로 허용가능한 양이온과의 염, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 아연, 알루미늄, 제 2 철, 제 1 철, 암모늄 및 저급 (C₁₋₆)-알킬 암모늄 염이 예에 속한다. 에스테르에는 저급 알킬 에스테르가 포함된다.
- [0606] 조성물의 예는 본 발명에 따른 약제학적 화장용 및 피부 관리 제형물을 하기에 설명하나, 본 발명의 조성물 범위를 제한하는 임의의 방법이어서는 안된다.
- [0607] 화학식 I 또는 II 의 화합물을 포함하는 화장용 또는 피부 관리 조성물은 바람직하게는 국소 투여에 적당한 형태이고, 조성물은 바람직하게 크림, 연고, 로션, 도포약, 겔, 페이스트, 스틱, 스프레이, 샴푸, 비누, 헤어 컨디셔너 또는 파우더 형태이다. 상기 조성물은 전술한 대로 제조될 수 있다.
- [0608] 본 발명 또는 화장용 또는 피부관리 조성물은 여드름, 건피증 또는 다른 과각화증 상태, 예로, 티눈, 모공성 각화증과 같은 화장 피부 상태의 치료에 적합하다.
- [0609] 따라서, 추가 국면에서, 본 발명은 화장 피부 상태, 예컨대 여드름, 건피증 또는 기타 과각화증 상태, 예컨대 티눈 및 모공성 각화증의 치료 또는 예방을 위해, 화학식 I 또는 II의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0610] 게다가, 조성물 또는 본 발명은 피부 질환의 치료, 특히 염증성 피부 질환, 예컨대 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 건선, 여드름, 상피 과각화증, 극세포증, 상피 염증, 피부 염증 또는 소양증 치료에 적합하다.
- [0611] 따라서, 추가 국면에서, 본 발명은 피부 질환, 특히 염증성 피부 질환, 예컨대 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 건선, 여드름, 상피 과각화증, 극세포증, 상피 염증, 피부 염증 또는 소양증의 치료용 약제 제조를 위한 화학식 I 또는 II 의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0612] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 화합물 및/또는 조성물은 국소적으로 투여되는 것은 자명할 것이다.
- [0613] 게다가, 본 발명의 조성물은 또한 상처 치료뿐 아니라 세균 감염의 치료에 사용될 수 있다.

- [0614] 더욱이, 화학식 I 또는 II 의 화합물은 암, 특히 난소암 치료에 적합한 것으로 예상된다. 본 발명의 흥미로운 구현예에서, 상기 암은 암종, 예컨대 악성 흑색종, 기저 세포암, 난소 암종, 유방 암종, 비소세포폐암, 콩팥세포암종, 방광암종, 재발 표재성 방광암종, 위암종, 전립선암종, 췌장암종, 폐암종, 자궁경부암종, 자궁목형성이상, 후두유두종증, 대장암종, 결장직장암종, 및 카르시노이드종양, 특히 난소 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암종이다.
- [0615] 따라서, 추가 국면에서, 본 발명은 암 치료, 특히 난소암 치료용 약제 제조를 위한 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0616] 화학식 I 또는 II 의 화합물은 광 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예컨대, 성인 치료에서, 1일 당 약 0.05 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 mg 의 투여량이 사용될 수 있다. 가장 바람직한 투여량은 1일 당 약 0.1 mg 내지 약 70 mg 이다. 환자를 위한 양생법 선택에서, 1일 당 약 20 내지 약 70 mg 의 투여량으로 하고, 1일 당 약 0.1 내지 약 10 mg 만큼 저투여량을 감소시키기 위해 상태를 제어할 때 시작하는 것이 종종 필수적일 수 있다. 추출 투여량은 투여 방법에 따라 좌우될 수 있고, 원하는 치료에서, 투여 형태, 치료할 대상 및 치료 대상의 몸무게, 및 담당 의사 또는 수의사의 선호사항 및 경험에 따라 좌우될 수 있다.
- [0617] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 약 0.1 내지 약 100 mg 의 활성 성분과 함께 단위 투여량 당 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 단위 투약 형태로 투여된다.
- [0618] 보통, 경구, 비강, 폐 또는 경피성 투여에 적합한 투약 형태는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 섞인 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 약 50 mg 의 화학식 I 또는 화학식 II 의 화합물을 포함한다.
- [0619] 화합물은 경구, 직장 또는 비경구(경피 포함)투여로써 든지 간에 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 동시에, 일제히 또는 함께 투여될 수 있다. 화합물은 종종 및 바람직하게, 알칼리금속 또는 그의 알칼리토금속 염의 형태이다.
- [0620] 적합한 투여량 범위는 정확한 투여 방법, 투여 형태, 투여 지시, 관련 대상자 및 관련 대상자의 몸무게, 및 담당 의사 또는 수의사의 기호 및 경험에 따라 상기에서 보인 대로 다양하다.
- [0621] 화학식 I 및 II 의 치료학적 용도는 차치하고, 그것은 SCCE 활성 저해검사용 시험관내 도구에 유용할 수 있다.
- [0622] 본 발명은 하기 한정하지 않는 실시예에 의해 추가로 설명된다.
- [0623]
- [0624] [실시예]
- [0625] 실시예 1. 저해성 화합물 확인 방법
- [0626] 활성 SCCE의 제조
- [0627] 재조합 활성 인간 SCCE 를 WO 95/00651 에서 기재된 본래 대로 제조했다. 쥐과 동물 대조군 MT 프로모터 하에, 인간 SCCE 를 암호화하는 cDNA를 BPV 벡터에 도입하고, 트랜스펙션된 C127 세포에서 발현시켰다. 제조된 SCCE를 고정시킨 숫과 동물의 트립신을 이용해 정제 및 활성화하였다.
- [0628] SCCE 저해제의 확인 ("SCCE 저해제 시험")
- [0629] WO 95/00651에 본래 기재된 대로, 발색성 기질 S-2586 (MeO-Suc-Arg-Pro-Tyr-pNA)(Chromogenix, Molodai, Sweden)을 이용해 405 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 SCCE 활성을 측정했다. 저해제를 DMSO 에 용해시키고 적절한 농도로 반응 혼합물(10 mM 나트륨 포스페이트, pH 7.2, 0.5 M NaCl, 2.5 µg/ml SCCE)에 첨가한 후, 1 mM 의 최종 농도까지 기질 S-2586 의 후속 첨가에 의해 효소 반응이 시작되기 10분 전 동안 항온배양했다. 60분 후 405 nm 에서 흡광도의 변화를 기록하고 이것을 SCCE 활성의 측도로서 사용했다. 분석 온도는 37°C 였다. 10 µM 이하 농도에서 SCCE 활성화에 대한 저해 효과를 보여주는 화합물의 IC₅₀

값을 측정했다. IC50 값을 사용해 화합물을 본 발명의 SCCE 저해제로서 확인했다.

[0630] 결과

표 1

[0631]

	화합물	IC ₅₀ μM
I-1	2-페닐-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	2
I-2	7-클로로-2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.1
I-3	2-(2-요오도-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.1
I-4	7-클로로-2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.25
I-5	2-(2-클로로-4-니트로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.5
I-6	2-(2-클로로-5-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.5
I-7	5,7-디클로로-2-(디메틸아미노- 벤조[d][1,3]옥사진-4-온	2
I-8	2-피리딘-4-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	5
I-9	2-티오펜-2-일-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	5
I-10	2-(2-히드록시-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	5
I-11	2-(2-플루오로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.7
I-12	7-클로로-2-(4-에틸-페닐)벤조[d][1,3]옥사진-4-온	2
I-13	7-클로로-2-(3-메틸-4-니트로-페닐)-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	2
I-14	N-[4-(6,7-디메톡시-4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐]-아세트아미드	5
I-15	아세트산 4-(4-옥소-4H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일)-페닐 에스테르	5
I-16	2-(2-클로로-페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온	0.17
I-17	6-클로로-2-티오펜-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온	0.32
I-18	6-클로로-2-푸란-2-일-벤조[e][1,3]옥사진-4-온	0.60
I-19	2-(2-클로로페닐)-벤조[e][1,3]옥사진-4-온	4
II-1	6-에틸-2-(2-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온	0.07
II-2	6-메틸-2-나프탈렌-1-일-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온	0.05
II-3	6-에틸-2-ο-톨릴-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온	0.15
II-4	6-에틸-2-(4-플루오로-페닐)-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온	0.3
II-5	2-(2-클로로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온	0.5
II-6	2-페닐-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온	1
II-7	2-푸란-2-일-5,6-디메틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온	1.5
II-8	2-(4-플루오로-페닐)-4H-티에노[3,2-d][1,3]옥사진-4-온	1
II-9	2-(4-브로모-페닐)-6-에틸-티에노[2,3-d][1,3]옥사진-4-온	1
II-10	6-(2-클로로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온	0.02
II-11	6-푸란-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온	0.2
II-12	6-페닐-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온	0.2
II-13	6-(4-플루오로-페닐)-2,3-디히드로-1H-5-옥사-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온	0.3
II-14	6-티오펜-2-일-2,3-디히드로-1H-5-옥소-8-티아-7-아자-시클로펜타[a]인텐-4-온	0.3
II-15	2-(2-플루오로-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온	0.07
II-16	2-(2-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온	0.07
II-17	2-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온	0.7
II-18	2-나프탈렌-1-일-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온	1
II-19	2-티오펜-2-일-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온	1
II-20	2-(3-메톡시-페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-3-옥사-9-티아-1-아자-플루오렌-4-온	2
II-21	2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-3-옥사-10-티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온	2
II-22	2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-3-옥사-10-티아-1-아자-벤조[a]아줄렌-4-온	>10

표 2

화합물	% SCCE 활성		
	1 μ M	5 μ M	10 μ M
I-1			27
I-2	15	0	
I-3			0
I-4	22	5	
I-5			9
I-6			22
I-7			7
I-8			24
I-9			23
I-10	71	47	32
I-11	39	8	
I-12	33	15	
I-13	56	36	
I-14			52
I-15	52	22	
I-16	15		3
I-17	18	4	
I-18	26	7	
I-19	76	44	
I-20	54	16	
I-21	47	16	
II-1	0	0	
II-2			4
II-3	3	0	
II-4	15	8	
II-5			1
II-6			9
II-7	50	13	
II-8			10
II-9	58	37	
II-10	10	2	
II-11	8	8	
II-12	19	16	
II-13	37	14	
II-14	37	21	
II-15	7	2.4	
II-16	2,7	0	

[0632]

화합물	% SCCE 활성		
	1 μ M	5 μ M	10 μ M
II-17	45	33	
II-18	38	41	
II-19	52	41	
II-20	52	42	
II-22	49	27	
II-23	68	25	

[0633]

[0634] 실시예 2. 화합물의 생체내 평가

[0635] 동물 모델

[0636] SV40 초기 프로모터의 제어 하에서, 인간 SCCE를 과발현하는 이식유전자 마우스를 WO 02/062135 에 기재된 대로 제조했다. 상기 이식유전자 마우스는 건선 장애 및 인간 아토피성 피부염의 만성 장애에서 보여지는 발현

특징과 유사한 SCCE-발현 특징, 즉 기저 층으로부터 공간상 증가하는 초기저세포내에서의 발현을 보였다. 이식유전자 마우스는 두드러진 과각화증, 증가된 표피 두께 및 피부 염증과 함께 병리학상 피부 변화가 전개된다. 8 ~ 10주부터, 이식유전자 마우스는 가려움의 증상을 보이고, 나이가 들어감에 따라 빈도도 증가된다. 증가된 표피 두께를 포함해 증가된 피부 형태의 현저한 변화는, 또한 고 경피수분 손실량을 야기시킨다.

- [0637] 생체내 SCCE 저해제의 효과
- [0638] 6 ~ 9 달의 이식유전자 마우스를 8 일간 상기에 기재된 대로 SCCE 저해제로서 확인된 화합물 I-3(2-(2-요오도 페닐)-6,7-디메톡시-벤조[d][1,3]옥사진-4-온)으로 매일 처리했다. 물질을 처음에는 DMSO에 용해시키고, 45% 이소프로판올, 6% 1,2-프로판디올을 함유한 비히클로 최종농도 1.2% DMSO 으로 하여 제형화했다. 두 가지 상이한 저해제의 농도, 즉, 300 μ M 및 30 μ M 를 제형화했다.
- [0639] 상기 연구는 마우스 3-4 마리의 각 그룹에 4 가지 상이한 처리를 포함한다. 연구에 사용된 각각의 마우스는 SCCE 이식유전자 동물의 전형적인 표현형 변화를 보였다.
- [0640] 처리:
- [0641] - 화합물 I-3 의 고 투여량 (300 μ M)
- [0642] - 화합물 I-3의 저 투여량 (30 μ M)
- [0643] - 양성 대조군 (베타메타손 함유 약제학적 제형물 (Betnovat, Glaxo SmithKline AB))
- [0644] - 음성 대조군, 비히클 (활성 물질이 부족한 약제학적 제형물)
- [0645] 제형물 (500 μ l/마우스)을 하루에 한번(늦은 오후) 마우스의 귀 주변 및 등에 적용했다. 마우스를 8 일간 처리하고 경피수분 손실량 (TEWL)을 처리 기간동안 측정했다.
- [0646] 경피수분 손실량 (TEWL)
- [0647] TEWL 를 DermaLAB 사(Cortex Technology ApS, Hadsund, Denmark) 의 증발계로 제조 프로토콜에 따라 마우스의 등에서 측정했다. 측정 전에, 마우스에 도미컴(Dormicum), 힙노름(Hypnorm) 및 멸균수를 섞은 약제(1:1:2)를 복강내 주사하였다. 사용된 투여량은 2.5 μ l/g 체중을 사용했다. TEWL 을 0,3,5 및 8 일 아침에 1분간 반복해서 두 번 측정했다.
- [0648] 결과 - TEWL
- [0649] 저해제의 두 농도는 약 1/2의 양성 대조군 (베타메타손)의 효율을 가진 TWEL을 향상시켰다. 도 1 참고.
- [0650] 조직학적 변화
- [0651] 피부 형태의 조직학적 연구를 처리한 마지막 날(제 8 일) 후에 희생된 마우스에 대해 수행했다. 조직 샘플을 4% 포스페이트-완충 포름알데히드에서 24 시간 실온(RT)에서 고정시키고 이어서 표준 조직학적 절차를 이용한 파라핀에서 끼워넣었다. 조직 형태를 분석하기 위해, 끼워넣은 조직을 절개(5 μ m)하고, 이어서 표준 조직학적 프로토콜을 이용한 헤마톡실린 및 에오신 (H/E)으로 염색했다.
- [0652] 결과 - 조직학적 변화
- [0653] 저해제의 두 농도는 높은 수준으로 피부 형태에 이어서 비히클 군에 긍정적인 효과를 부작용 없이(보통과는 달리 얇은 표피), 양성 대조군 군(베타메타손)에서 나타냈다. 표 3 참고.

표 3

처리 후 피부 형태		
처리	형태학적 변화	보통과는 다른 얇은 표피
비히클	2/4	0/4
베타메타손	0/3	3/3
화합물 I-3, 30 μ M	1/4	0/4
화합물 I-3, 300 μ M	1/4	0/4

도면

도면1

